Síntesi i reactivitat de compostos policíclics: aplicacions de la reacció de metàtesi d'olefines a la seva síntesi

Tània Gómez Nadal

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (**www.tdx.cat**) i a través del Dipòsit Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (**www.tdx.cat**) y a través del Repositorio Digital de la UB (**diposit.ub.edu**) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (**www.tdx.cat**) service and by the UB Digital Repository (**diposit.ub.edu**) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

Universitat de Barcelona

LABORATORI DE QUÍMICA FARMACÈUTICA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA
FACULTAT DE FARMÀCIA

SÍNTESI I REACTIVITAT DE COMPOSTOS POLICÍCLICS: APLICACIONS DE LA REACCIÓ DE METÀTESI D'OLEFINES A LA SEVA SÍNTESI

Tània Gómez Nadal

Barcelona, 2013

LABORATORI DE QUÍMICA FARMACÈUTICA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA
FACULTAT DE FARMÀCIA

Programa de Doctorat:
Química Orgànica en la Indústria Químico-Farmacèutica
Bienni 2007–2009

SÍNTESI I REACTIVITAT DE COMPOSTOS POLICÍCLICS: APLICACIONS DE LA REACCIÓ DE METÀTESI D'OLEFINES A LA SEVA SÍNTESI

Memòria presentada per Tània Gómez Nadal per a optar al títol de Doctora per la Universitat de Barcelona

Director: Prof. Pelayo Camps García

Doctorand: Tània Gómez Nadal

Tutor: Prof. Pelayo Camps García

Tània Gómez Nadal
Barcelona, 2013

Amb aquestes línies voldria agrair a totes les persones, que d'alguna manera o altre, han fet possible la realització d'aquesta Tesi. El camí ha estat llarg i segur que em deixaré alguna persona per nombrar...de totes maneres, gràcies a tothom.

En primer lloc vull agrair al meu Director de Tesi, Prof. Pelayo Camps García, Catedràtic del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica, per el vot de confiança que m'ha donat en tot moment, per donar-me l'oportunitat de realitzar aquesta Tesi i formar part del seu grup de recerca, per ajudar-me a descobrir els secrets de la química, per donar-me bons consells i motivar-me (amb el seu *suerte*!) quan les reaccions no sortien, per tot això i per com ets gràcies.

També vull agrair els consells tant professionals com personals dels Drs., Diego Muñoz-Torrero López-Ibarra, per haver-me ensenyat a treballar en el laboratori a "l'estil Diego" (*entre comitas*), a Santiago Vazquéz per les seves llargues historietes i converses instructives, i a la seva dona Carmen Escolano per la seva paciència i sinceritat, a tots ells gràcies per estar sempre quan se'ls necessita.

Al personal dels Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona: especialment a les Dres. Ana Linares, Mª Antonia Molins i Vicky Muñoz-Torrero, per la realització dels espectres de RMN; a les Dres. Asunción Marín, Irene Fernandez i Laura Ortiz per la realització dels espectres de masses, i a les Dres. Mercè Font-Bardia i Teresa Calvet per la realització de les anàlisis de difracció de raigs X. També a la Sra. Pilar Domènech, del Servei de Microanàlisi del IIQAB (CSIC) de Barcelona per la realització de les anàlisis elementals.

També vull agrair aquelles persones que fan més fàcil i agradable el nostre treball amb la seva feina, a les secretaries, Manolita (la mare de tots "els nens del lab."), Cati i Maite. A Javier pel seu agradable bon dia, i a la Rita i Pilar per contagiar-nos la seva energia de bon matí.

Hi ha dues persones molt importants que li tinc d'agrair el meu pas pel doctorat, amb les que he rigut molt i he tingut unes úniques i inoblidables experiències, que són el Dr. Stefano Proto i a la Dra. Anna Ibañez, gràcies per cadascuna de les vostres paraules que m'han recolzat en tot moment i per cada abraçada (només vosaltres sabeu fer-les just quan es necessiten). Gràcies de tot cor...no sé on ens enviarà la vida però m'emporto dos grans amics.

També vull agrair a totes aquelles persones que han col·laborat en l'experimental de la present Tesi Doctoral: al equipooo, Ane Otermin Esteras i David Lozano MTena per ser més que els meus nens, uns bons amics. Per aquestes rialles quan estem tristos i per la nostra compenetració a l'hora de la feina (*encara que hi hagin penalitzacions jeje*). Que sapigueu que heu sigut molt importants tan un com l'altre i que estaré aquí sempre pel què necessiteu...(*no canvieu mai perquè sou fantàsticos parapapa...*). A l'Eugenia Budén (*que mugre*) i al Claudio Monasterolo (el més indignat) per la vostra ajuda, companyerisme i per aquestes converses prenent una Voll-Damm, és impossible oblidar-vos.

A tots als meus companys del lab, cadascun d'ells sap lo important que ha estat per mi durant aquests anys i els bons moments que hem passat junts. A l'Irene, tota un personatge però amb

un cor molt gran, a l'Ornella per la seva tendresa (*ese rinxol...*), a la Marta per les teves bombes de fum, a l'Elena dónes més del que esperes rebre, al Matías, el meu compi friki (*no coment*), a l'Eva per la seva alegria contagiosa, a l'Arnau per la seva xafarderia (*escolta...tu amb...*), i als nous benvinguts, Anna, Javi i Marta, que sapigueu que heu trobat una gran família. I finalment a tots als treballs dirigits i estudiants que han fet que el laboratori estigui més animat.

També vull agrair a aquelles persones que ja han marxat però que a l'inici d'aquesta Tesi són les que més em van ajudar: a les mamis Loli i Lorena per ser més que unes companyes de lab, per ensenyar-me moltíssim en tots els sentits i per animar-me quan ho he necessitat. El Carles, el superheroi del "vacío", que dir-te que no sàpigues...que t'aprecio i t'estimo molt!!! A la chef Eli, per la seva amistat i sinceritat. A la Cristina i Ayates pel bon rollo que transmeteu i *si...ayates continues sent el més guapo i fort*. A la Rosa i al Jose, per cada paraula amiga i pels vostres consells. Al Jordi per les seves historietes (*o millor dir-li Romeo*). Tampoc no puc oblidar-me del Raül, gràcies per fer-me riure, la teva gran ajuda i per recordar-me que la vida és bonica. I a tota la gent del departament de Química Orgànica, Lidquo i Salvat.

A les meves amigues de la carrera, les Truskes, gràcies per aquest *feeling* que va néixer entre nosaltres ja fa 13 anys, gràcies per la vostra amistat, pels vostres bons consells, per encomanar-me la vostra alegria quan ho he necessitat, per fer-nos costat en tot moment, gràcies per totes les experiències que he viscut i que viuré amb vosaltres, per tots els plors, rialles, sorpreses, viatges i sopars, que sapigueu que us estimo moltíssim.

Finalment encara que no estiguin directament involucrats en aquesta Tesi només tinc paraules d'agraïment per al grup Sweet Nightmare, David, Jordi, Hrisio, Núria, Anna, Meri, Marina, Ivet i Queralt, pels nostres entrenaments "intensius" d'última hora i els pre-nervis de les compes, que sapigueu que aquest any us he trobat molt a faltar. A la family LAC, en especial al Paco i Leo per fer els estius inoblidables i a les nostres tiradetes d'última hora. A la família cap5, Raul, Ivanitu, Johny, Lluís, Alba, Marc, gràcies per tot, i en especial a la Sussana i al Javi per tota la vostra ajuda i per fer-me entendre lo positiu de la vida. A Fatima i Monica, pel vostre companyerisme. A totes les patumaires, que tot i que no les veig molt sovint, sé que sempre puc comptar amb elles, gràcies pels bons moments passats i per la vostra felicitat contagiosa.

Un agraïment molt especial a la meva família per estar al meu costat, per acceptar les meves decisions i per donar-me suport al llarg de la meva vida, i sobretot, per estimar-me tant. Gràcies papes, Julià i Lluïsa, i germana, Mireia, per la vostra paciència i per aguantar-me en tots els moments d'histerisme. Al Fran per ser un gran cunyat i per tots els seus bons consells. A la meva iaia, Carme, que encara que no estigui molt per Berga, sempre me'n recordo d'ella. A tiets i cosins, en especial a la Gemma, Guillem i Miki, i als meus sogres, Fernando i Mª Carmen, gràcies a tots.

Finalment, vull donar les gràcies a una persona molt especial i lluitadora, al Fonsi, per aquest viatge que hem començat junts, tot i que amb alguns entrebancs, però ja saps el que diuen: "*lo important no és tenir principis sinó finals*", així que gràcies per tot el teu suport, ajuda i comprensió que m'has donat durant aquests anys.

Als meus avis

El treball experimental recollit en aquesta memòria s'ha realitzat al Laboratori de Química Farmacèutica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona sota la direcció del Prof. Pelayo Camps García.

Aquesta Tesi ha estat possible gràcies a la concessió d'una beca de *Formación de Personal Investigador* (FPI-2009) atorgada pel *Ministerio de Ciencia e Innovación*.

El present treball ha estat finançat pel *Ministerio de Ciencia e Innovación* (projectes CTQ2008-03768/PPQ i CTQ2011-22433/PPQ) i per l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya (2009SGR1396).

Difusió de resultats:

El treball descrit en aquesta memòria ha donat lloc fins al moment a les següents publicacions i comunicacions en congressos:

PUBLICACIONS

1. Camps, P.; Gómez, T. "Synthesis and reactions of a new 1,1-disubstituted cyclopentadiene", *Arkivoc*, **2011**, *iii*, 128–139.

2. Camps, P.; Gómez, T.; Lozano, D.; Calvet, T.; Font-Bardia, M. "On the Reaction of 1,3-Diphenylisobenzofuran and (2-Iodoethynyl)(phenyl)iodonium Triflate. A Unique Case of Oxygen Transfer from the Diels-Alder Adduct to the Diene", *Molecules*, **2012**, *17*, 8795–8803.

3. Camps, P.; Gómez, T.; Monasterolo, C. "An Entry to Functionalized 2,8-Ethanonoradamantane Derivatives", *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11270–11282.

4. Camps, P.; Gómez, T.; Budén, M. E.; Otermin, A.; Calvet, T.; Font-Bardia, M. "Cross Metathesis of several Methylenecyclopentane Derivatives", *J. Org. Chem.* (*enviat*).

5. Camps, P.; Gómez, T.; Otermin, A. "Improved synthesis of 5-(*t*-butyldimethylsililoxymethyl)-2-methyl-5,6-diydrocyclopenta[c]pyrrole-1,3(2H,4H)-dione from *N*-methylmaleimide", *Arkivoc* (*en redacció*).

CONGRESSOS

1. Gómez, T.; Camps, P. "(1-Iodoethinyl)(phenyl)iodonium triflate, a novel dienophile for the easy preparation of 1,2-diiodo derivatives", Pòster p. 56, 8th Italian Spanish Symposium on Organic Chemistry (SISOC-VIII), Padova (Itàlia)**,** 2010.

2. Camps, P.; Gómez, T.; Buden, E.; Otermin, A. "Tetrasubstituted alkenes by Metathesis of 1,1-disubstituted alkenes: Potential application for the synthesis of belt compounds", Pòster PO-13, 9th Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC-IX), Tenerife (Espanya), 2012.

3. Gómez, T.; Monasterolo, C.; Camps, P. "Towards tetracyclo[4.3.1^{3,10}.0^{5,9}]undecane derivatives via intramolecular Diels-Alder Reaction", Pòster PO-32, 9th Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC-IX), Tenerife (Espanya), 2012.

4. Otermin, A.; Gómez, T.; Budén, M. E.; Camps, P. “Cross Metathesis of several Methylenecyclopentane Derivatives”, Abstract 075 (*acceptat)*, VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting (VI REQOMED), Granada (Espanya), 2013.

5. Gómez, T.; Monasterolo, C.; Camps, P. “A new entry to functionalized 2,8-ethanonoradamantane derivatives”, Abstract 076 (*acceptat*), VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting (VI REQOMED), Granada (Espanya), 2013.

Índex d'abreviatures

Ac:	Acetil
AcOH:	Àcid acètic
Ac_2O:	Anhídrid acètic
ADMET:	*Acyclic diene metathesis polimerization*
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitril
anh.:	anhidre
9-BBN–H:	9-Borabiciclo[3.3.1]nonà
Bn:	Benzil
BOM:	Benziloximetil
BOMCl:	Clorur de benziloximetil
Bu:	Butil
n-BuLi:	*n*-Butilliti
cat.	catalitzador
C-C:	Enllaç simple carboni-carboni
C=C:	Enllaç doble carboni-carboni
CCF:	Cromatografia en capa fina
CG:	Cromatografia de gasos
CM:	*Cross metathesis*
COSY:	*Correlation spectroscopy* (Espectroscopia de correlació)
m-CPBA:	Àcid *meta*-cloroperoxibenzoic
Cy:	Ciclohexil
DBU:	1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-è
DEPT:	*Distorsionless enhancement by polarization transfer*
DIPA:	Diisopropilamina
DMAP:	4-(*N*,*N*-Dimetilamino)piridina
DME:	1,2-dimetoxietà
DMF:	*N*-*N'*-Dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfòxid
1,3-DPIBF:	1,3-difenilisobenzofuran
EM:	Espectrometria de masses
equiv.:	equivalent
ESI:	Ionització per electrosprai
Et:	Etil
Et_3N:	Trietilamina
EtOH:	Etanol
HMBC:	*Heteronuclear multiple bond correlation* (Correlació heteronuclear a varis enllaços)
HMDS:	Hexametildisilazà

HSQC:	*Heteronuclear single quantum correlation* (Correlació heteronuclear a un enllaç)
Hz:	Hertz
IBDA:	Iodosobenzediacetat
IR:	Espectroscopia infraroja
IUPAC:	International union of pure and applied chemistry
J:	Constant d'acoblament (en espectroscopia de RMN)
LDA:	Diisopropilamidur de liti
LiHMDS:	Hexametildisilazanur de liti
Me:	Metil
MeOH:	Metanol
MeONa:	Metòxid sòdic
Mes:	2,4,6-trimetilfenil o mesitil
min:	minut
MsCl:	Clorur de metanosulfonil
m/z:	relació massa-càrrega
NBS:	*N*-Bromosuccinimida
NHC:	*Nitrogen heterocyclic carbene*
NOE:	Nuclear overhauser effect
NOESY:	Nuclear overhauser effect spectroscopy (Espectroscopia d'efecte nuclear Overhauser)
ORTEP:	*Oak ridge thermal ellipsoid plot*
PCy_3:	Triciclohexilfosfina
Ph:	Fenil
PPh_3:	Trifenilfosfina
ppm:	Parts per milió
i-Pr	Isopropil
PTFE:	Politetrafluoroetilè
p-TsOH:	Àcid *p*-toluensulfònic
RCM:	*Ring closing metathesis*
ROM:	*Ring opening metathesis*
ROMP:	*Ring opening metathesis polimerization*
R_f:	Factor de retenció (en cromatografia)
RMN:	Ressonància Magnètica Nuclear
T amb.:	Temperatura ambient
TBAF:	Fluorur de tetrabutilamoni
TBDMSCl:	Clorur de *tert*-butildimetilsilil
TMSOTf:	triflat de trimetilsilil
t-BuLi:	*tert*-Butiliti
Tf:	Trifluorometansulfonil
TFA:	Àcif trifluoroacètic

THF:	Tetrahidrofurà
TMS:	Tetrametilsilà
t_R:	temps de retenció
TsCl:	Clorur de *para*-toluensulfonil
uma:	unitat de massa atòmica

ÍNDEX

Introducció general 3

Objectius 15

Capítol 1. Estudis relacionats amb la preparació de la 2,9-dimetil-11,14-dihidro-3a,13:5,14a:6,10a:7a,12-tetrametanociclododeca[1,2-*c*:7,8-*c'*]dipirrole-1,3,8,10(2*H*,4*H*,7*H*,9*H*)-tetraona (**11l**).

1.1. Introducció 21
1.1.1. Metàtesi d'olefines 22
1.1.1.1. Mecanisme de la reacció de metàtesi 24
1.1.1.2. Catalitzadors de metàtesi 25
1.1.1.3. Catalitzadors basats en molibdè 26
1.1.1.4. Catalitzadors basats en ruteni 26
1.1.1.5. Isomerització 30
1.1.1.6. Purificació de les mescles de reacció: com eliminar el residu de catalitzador 31
1.1.1.7. Síntesi d'alquens tetrasubstituïts via metàtesi 31
1.1.1.8. Cross-metàtesi en alquens tetrasubstituïts 33
1.2. Part teòrica 35
1.3. Part experimental 58
Dades generals 58
- 1-Al·lil-2-oxociclopentancarboxilat de metil, **75** 60
- 1,1'-(But-2-en-1,4-diil)bis(2-oxociclopentancarboxilat) de dimetil, **76** 61
- *N*-Metilsuccinimida, **33** 62
- (3a*R*,6a*S*)-2-Metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **44** 63
- Metàtesi creuada entre 1-al·lil-2-oxociclopentancarboxilat de metil, **75**, i 2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **44**: obtenció de 1-[2-(2-metil-1,3-dioxo-1*H*-2,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrole-5-iliden)etil]-2-oxociclopentan-1-carboxilat de metil, **77**, com a mescla diastereomèrica 64
  a) Fent servir 5% molar de catalitzador **57** 64
  b) Fent servir 2,2% molar de catalitzador **57** 65
- (3a*R*,6a*S*)-2,5-Dimetil-6,6a-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **81** 66

- Reacció de metàtesi de (3a*R*,6a*S*)-2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **44**: obtenció de (3a*R*,3'a*R*,6a*S*,6'a*S*,*Z*) i (3a*R*,3'a*R*,6a*S*,6'a*S*,*E*)-2,2'-dimetil-3a,3'a,4,4',6,6a,6',6'a-octahidro-1*H*,1'*H*-[5,5'-bi(ciclopenta[c]pirrolilidene)]-1,1',3,3'(2*H*,2'*H*)-tetraona, **79** i **78** 67
- (2'*r*,3'*s*,3a*R*,3a''*R*,6aS,6a''*S*)-3a,3a'',4,4'',6,6'',6a,6a''-Octahidro-2,2''-dimetilciclopenta[*c*]pirrole-5-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-5''-ciclopenta[*c*]pirrole-1,1'',3,3''(2*H*,2''*H*)-tetraona, **82** 71
- (2'*s*,3'*s*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-2,2''-Dimetil-3a,3a'',4,4'',6,6'',6a,6a''-octahidrociclopenta[c]pirrole-5-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-5''-ciclopenta[c]pirrole-1,1'',3,3''(2*H*,2''*H*)-tetraona, **83** 72
- 8-Metil-2,5-dimetilen-1,2,3,4,5,6-hexahidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-7,9-diona, **35** 73
- (2*Z*,3a*R*,3a'*R*,6a*S*,6a'*S*)-8,8'-Dimetil-5,5'-dimetilen-5,5',6,6'-tetrahidro[2,2'-bi(3a,6a-(metanoiminometano)pentalenilidene)]-7,7',9,9'(1*H*,1'*H*,3*H*,3'*H*,4*H*,4'*H*,8*H*,8'*H*)-tetraona **36**, (2*E*,2''*E*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-8,8',8''-trimetil-5,5''-dimetilen-5,5'',6,6''-tetrahidro-1'*H*-[2,2':5',2''-ter(3a,6a-(metanoiminometano)pentalen)]-7,7',7'',9,9',9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3'*H*,3''*H*,4*H*,4'*H*,4''*H*,6'*H*,8*H*,8'*H*,8''*H*)-hexaona **84**, i (2*E*,2''*Z*,2'''*E*,3a*R*,3a'*S*,3a''*S*,3a'''*R*,6a*S*,6a'*R*,6a''*R*,6a'''*S*)-8,8',8'',8'''-tetrametil-5,5'''-dimetilen-5,5''',6,6'''-tetrahidro-{2,2':5',2'':5'',2'''-quater[3a,6a-(metanoiminometano)pentalen]}-7,7',7'',7''',9,9',9'',9'''(1*H*,1'*H*,1''*H*,1'''*H*,3*H*,3'*H*,3''*H*,3'''*H*,4*H*,4'*H*,4''*H*,4'''*H*,6'*H*,6''*H*,8*H*,8'*H*,8''*H*,8'''*H*)-octaona, **85** 75
- (2*r*,''*s*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-8,8''-Dimetil-5,5''-dimetilen-5,5'',6,6''-tetrahidro-3a,6a;3a'',6a''-bi(metanoiminometano)pentalen)-2-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-2''-pentalen-7,7'',9,9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3''*H*,4*H*,4''*H*,8*H*,8''*H*)-tetraona, **86** 80
- Ozonització controlada del diè 35: (3a*R*,6a*S*)-8-metil-5-metilen-5,6-dihidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-2,7,9(1*H*,3*H*,4*H*)-triona, **89** 81
- (3a*R**,6a*R**)-5,8-dimetil-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-2,7,9(1*H*,3*H*,4*H*)-triona, **92** 83
- Reacció de metàtesi de l'enona **92**: obtenció de (3a*R*,3a'*R*,6a*S*,6a'*S*,*E*)-8,8'-dimetil-[2,2'-bi(3a,6a-(metanoiminometano)pentaleniliden)]-5,5',7,7',9,9'(1*H*,1'*H*,3*H*,3'*H*,4*H*,4'*H*,6*H*,6'*H*,8*H*,8'*H*)-hexaone, **90** 84
- (2*r*,2''*s*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-8,8''-Dimetil-3a,6a;3a'',6a''-bi(metanoiminometano)pentalen)-2-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-2''-pentalen-5,5'',7,7'',9,9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3''*H*,4*H*,4''*H*,6*H*,6''*H*,8*H*,8''*H*)-hexaona, **93** 85

Capítol 2. Estudis relacionats amb la preparació de derivats de 4,9-diiodo-1,3a,4,4a,7,7a,8,8a-octahidro-1,4,7-(epimetanotriil)-*s*-indacè 7a-substituïts, 42.

2.1. Introducció 89

2.2. Part teòrica 90

2.3. Part experimental 110

- Ciclopent-3-en-1,1-dicarboxilat de dimetil, **97** 110
- Àcid ciclopent-3-encarboxílic, **99** 110
- Ciclopent-3-encarboxilat de metil, **100** 111
- 1-Metilciclopent-3-en-1-carboxilat de metil, **101** 112
- Bromació de **101**: obtenció d'una barreja de 4-bromo-1-metilciclopent-2-encarboxilat de metil, **102** i **103** 113
- Deshidrobromació de la barreja de **102** i **103:** intent d'obtenció del 1-metilciclopenta-2,4-diencarboxilat de metil, **104** 115
- 1-Benzil-2-oxo-ciclopentancarboxilat de metil, **110** 116
- 1-Benzil-2-trimetilsililoxiciclopent-2-encarboxilat de metil, **111** 117
- 1-Benzil-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, **112**, a partir de l'èter silílic **111** 118
- 1-Benzil-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, **112,** per bromació i deshidrobromació de **110** 119
- (1*RS*,2*SR*)-1-Benzil-2-hidroxiciclopent-3-encarboxilat de metil, **113** 120
- 1-Benzilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil, **114** 121
- (1*RS*,3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*RS*,8*RS*)-1,8-Dibenzil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-metanoinden-1,8-dicarboxilat de dimetil, **117** 122
- Anhídrid de l'àcid (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,7*r*)-7-benzil-7-metoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxílic, **118** 124
- Àcid (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,7*r*)-7-benzil-7-metoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxílic, **119** 125
- *cis*-1,2-Bis-(feniltio)etilè, **122** 126
- *cis*-1,2-Bis(fenilsulfonil)etilè, **123** 126
- (1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*s*)-7-Benzil-5,6-bis(fenilsulfonil)biciclo[2.2.1]hept-2-en-7-carboxilat de metil, **124** 127
- 7-Benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, **120** 128
- Reducció de la disulfona **124** amb amalgama de sodi Na/Hg en metanol: formació de 7-benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, **120**, (1*RS*,2*rs*,3*SR*,6*SR*)-3-benziltriciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-carboxilat de metil, **127**, 7-Benzilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-7-carboxilat de metil, **128** 129
- (1*R*,4*R*,7*S*)-7-Benzil-2-(fenilsulfonil)biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, **129** 131
- Reducció de 129 amb Na(Hg) al 5% en metanol: formació de **120** i **127** 131
- 1-Iodo-2-trimetilsililacetilè, **131** 132

- Triflat de fenil(2-iodoetinil)iodoni, **38** 133
- Triflat de (1*RS*,4*SR*,7*SR*)-[7-Benzil-3-iodo-7-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-il](fenil)iodoni, **132** 134
- (1*R,4S,7s*)-7-Benzil-2,3-diiodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, **133** 135
- Reacció del triflat **132** amb NaOH aquós: Aïllament de **133**, i del (1*RS*,4*SR*,5*SR*,7*RS*)-7-benzil-5-iodo-6-oxobiciclo[2.2.1]hept-5-en-7-carboxilat de metil **134** 136
- Triflat de (fenil)(3-iodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè-2-il)iodoni, **143** 137
- 2,3-Diiodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè, **142** 138
- Triflat de (fenil)(1,4-difenil-3-iodonaft-2-il)iodoni, **146** 139
- 1,4-Difenil-2,3-diiodonaftalè, **147** 141
- Triflat de (fenil)(1,4-difenil-3-iodo-1,4-dihidro-1,4-epoxinaft-2-il)iodoni, **144** 142
- 1,4-Difenil-2,3-diiodo-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftalè, **148** 143
- Triflat de fenil(2-trimetilsililetinil)iodoni, **150** 144
- Triflat de fenil[3-(trimetilsilil)biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-il]iodoni, **151** 145
- Intent de reducció del compost **133** amb $LiAlH_4$: obtenció del (7-benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-il)metanol, **152** 145
- 7-Benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-il)metanol, **152** 146

Capítol 3. Preparació de derivats del 2,8-etanonoradamantà funcionalitzats.

3.1. Introducció 151
3.2. Part teòrica 153
3.3. Part experimental 187
- (3a*R*,6a*S*)-3a-(Fenilselanil)-2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **154** 187
- 2-Metil-5-metilen-4,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **155** 188
- Mescla de (3a*R*,5*s*,6a*S*)- i (3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(hidroximetil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona*, exo*-**156** i *endo*-**156** 189
  - *a) Per reacció de **44** and 9-borabiciclo[3.3.1]nonà (9-BBN–H) seguit d'oxidació amb H_2O_2* 189
  - *b) Per reacció de **44** and diciclohexilborà, seguit d'oxidació amb H_2O_2* 190
  - *c) Per reacció de **44** amb el complex borà·THF, seguit d'oxidació amb H_2O_2* 192
- (3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-[(*t*-Butildimetilsililoxi)metil]-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona*,* (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157** 193
- Mescla (3a*R*,5*s*,6a*S*)- i (3a*R*,5*r*,6a*S*)- 5-[(*t*-butildimetilsililoxi)metil]-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona*,* (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157** i (3a*R*,5*r*,6a*S*)-**157** 194

- (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-5-(*t*-butildimetilsililoximetil)-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona*,* (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158**. Aïllament de 5-(*t*-butildimetilsililoximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona*,* **159** 195
- Mescla de (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)- i (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-5-(*t*-butildimetilsililoximetil)-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona*,* (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158** i (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-**158** 197
- 5-{[(*t*-Butildimetilsilil)oxi]metil}-2-metil-5,6-dihydrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **159** 198
- Preparació de **159** sense aïllar **158** 199
- (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-3a-(Fenilselanil)-5-(hidroximetil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**164** 200
- (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-3a-(Fenilselanil)-2-metil-5-(tosiloximetil)-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**165**, i (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-5-(clorometil)-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**166** 202
- 5-(Hidroximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **160** 204
  - *a) Per reacció del compost **159** amb fluorur de tetrabutilamoni* 204
  - *b) Per reacció del compost **159** amb HCl 1N* 204
- 2-Metil-5-(tosiloximetil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **161**, i 5-(clorometil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **162** 206
  - *a) Per tosilació de l'alcohol **160*** 206
  - *b) A partir del tosilat **165*** 208
- Reacció del tosilat **161** amb ciclopentadienur sòdic 208
- Mescla de (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-5-[(ciclopenta-1,3-dien-1-il)metil]-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole)-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **170**, i (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-5-[(ciclopenta-1,4-dien-1-il)metil]-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole)-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **171** 209
  - *a) A temperatura ambient durant 1,5 h* 209
    - *a1) Preparació de la dissolució de ciclopentadienur de sodi* 209
    - *a2) Reacció del tosilat (3aRS,5RS,6aSR)-**165** amb ciclopentadienur de sodi* .. 210
  - *b) A –40 ºC durant 1,5 h i a temperatura ambient 1,5 h* 211
    - *b1) Preparació de la dissolució de ciclopentadienur de sodi* 211
    - *b2) Reacció del tosilat (3aRS,5RS,6aSR)-**165** amb ciclopentadienur de sodi* .. 211
- Oxidació de la mescla **170** i **171** amb H_2O_2 212
- 5-(Mesiloximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **177** 212
- 5-(iodometil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **176** 214
  - *a) A partir del tosilat **161*** 214
  - *b) A partir del mesilat **177*** 215

- (1*RS*)-1-[(2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-oxociclopentancarboxilat de metil, **46** 215
- 1(*RS*)-1-[(2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-(trimetilsililoxi)ciclopent-2-encarboxilat de metil, **172** 217
- (1*RS*)-1-[(2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, **173** 218
- Mescla estereoisomèrica de 2-hidroxi-1-[(1-hidroxi-2-metil-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]ciclopent-3-encarboxilat de metil, **178** 219
- (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-3a-(Fenilselanil)-5-(iodometil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **181** 221
- Mescla de (1*RS*)- i (1*SR*)-1-{[(3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-3a-(fenilselanil)-2-metil-1,3-dioxo-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}-2-oxociclopentancarboxilat de metil, **175** 222
- (1*RS*,2*RS*)-2-Hidroxi-1-[(2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]ciclopent-3-encarboxilat de metil, **174** 223
  - *a) Reacció de Diels-Alder de l'enona **173** amb furà* 223
  - *b) Reducció de la barreja d'adductes Diels-Alder **186** amb $NaBH_4$ / $CeCl_3 \cdot 7H_2O$* .. 224
  - *c) Reacció de retro-Diels-Alder a partir de la barreja d'adductes reduïts **187**: obtenció de l'alcohol **174*** 225
- (1*RS*,2*RS*)-2-Acetoxi-1-[(2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]ciclopent-3-encarboxilat de metil, **185** 227
  - *a) Oxidació de la barreja d'estereoisòmers **178** amb MnO_2* 227
  - *b) Acetilació de la barreja d'alcohol (1RS,2RS)-**174** i enona (1RS)-**173*** ……..…… 228
- 2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epiprop[2]en[1,1,3]triil)-5,8a-metanociclohepta[*c*]pirrole-7-carboxilat de metil, **48** 229
  - *a) A partir de l'acetat (1RS,2RS)-**185*** 229
  - *b) A partir de l'alcohol (1RS, 2RS)-**174** com a únic diastereòmer* 230
  - *c) A partir de la mescla de diastereòmers de **174*** 231
- Reduccions del (1*RS*)-1-[(2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, **173**, amb $NaBH_4$ / $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ 232
  - *a) 1,5 mmols de $NaBH_4$* ……..……..…… 232
  - *b) 0,5 mmols de $NaBH_4$* …… 232
  - *c) 1 mmol de $NaBH_4$* ..…… 233
- (3a*R*,9a*S*)-2-Metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benzene-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **190** 234
- (3a*R*,9a*S*)-2-Etil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benzene-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **191** 234
- (3a*R*,9a*S*)-2-Metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **192** 235

- (3a*R*,9a*S*)-2-Etil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **193** 236
- Barreja de (3a*R*,9a*S*,17*r*)-17-(Hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **194**, i (3a*R*,9a*S*,17*s*)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **195** 238
- Barreja de (3a*R*,9a*S*,17*r*)-2-Etil-17-(hidroximetil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **196**, i (3a*R*,9a*S*,17*s*)-2-Etil-17-(hidroximetil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **197** 240
- 9-[(Benciloxi)metoxi]antracè, **199** 242
- (3a*RS*,9a*RS*)-4-[(Benziloxi)metoxi)-2-metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benzeno-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **200** 242
- (3a*RS*,9a*RS*)-4-[(Benziloxi)metoxi)-2-metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **201** 244
- Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR*)-4-(benziloximetoxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **202**, i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS*)-4-(benziloximetoxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **203** 246
- Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR*)-4-(hidroxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **205**, i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS*)-4-(hidroxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **206** 248
- Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR)*-17-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-4-hidroxi-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **207**, i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS)*-17-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-4-hidroxi-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **208** ... 250
- 5-(Hidroximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **160** 252
  - *a) Per piròlisi de la mescla de **194** i **195*** 252
  - *b) Per piròlisi de la mescla de **205** i **206*** 253
- 5-{[(*t*-Butildimetilsilil)oxi]metil}-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **159** 254
- Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR)*-4-hidroxi-17-(mesiloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 213 i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS)*-4-Hidroxi-17-(mesiloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, **214** 255

Conclusions 261

Bibliografia 265

CD Annex:

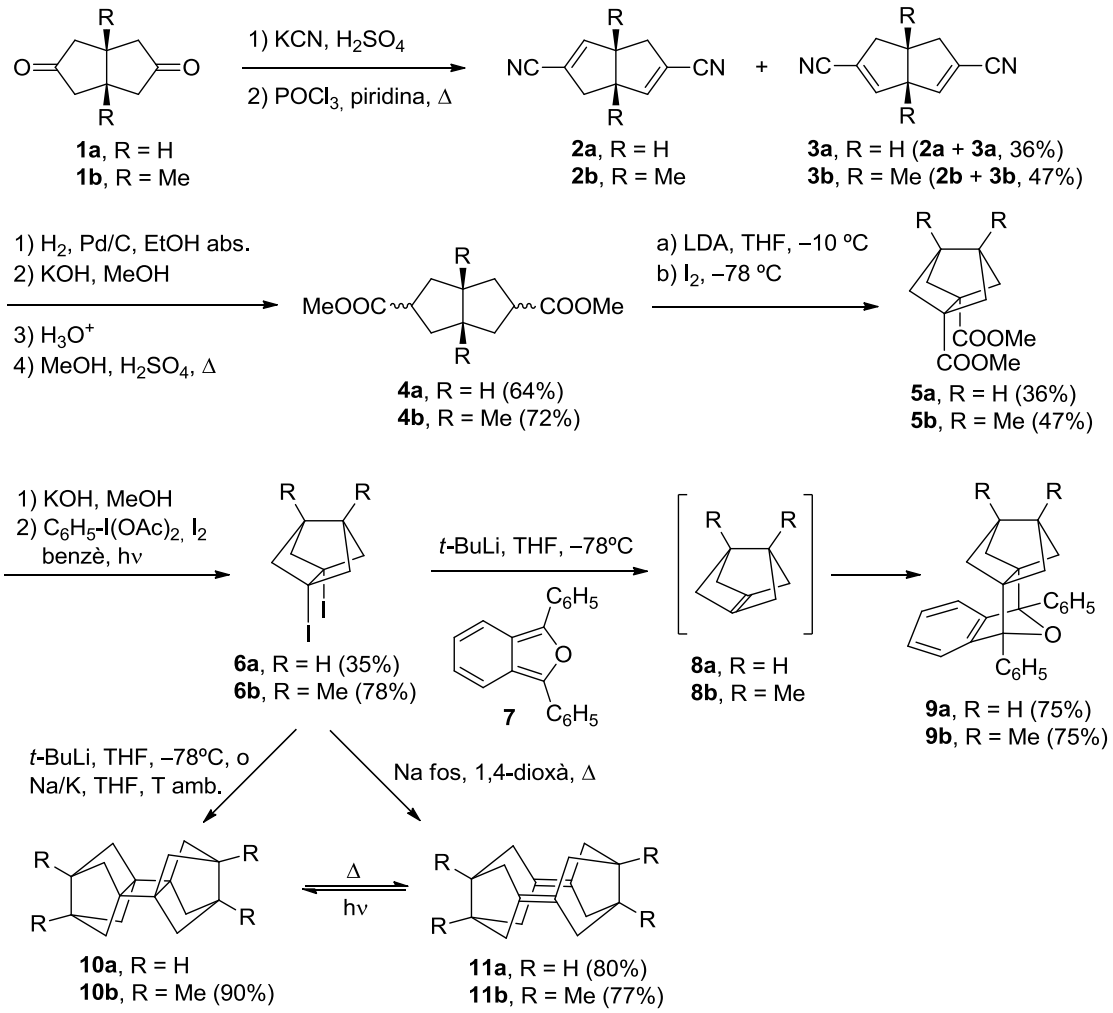
- Tesi en format pdf
- Articles Publicats
- Espectres de RMN de ^{1}H, ^{13}C, DEPT, $^{1}H/^{1}H$ (COSY i NOESY), $^{1}H/^{13}C$ (HSQC i HMBC) i IR
- Difracció de raigs X.

INTRODUCCIÓ

Introducció general

Una de les línies de recerca que ha desenvolupat el grup del Prof. Camps al llarg de quaranta anys ha estat relacionada amb la preparació de compostos policíclics contenint anells de cinc membres amb la idea de preparar un derivat dodecaedrànic.

Dins d'aquesta línia, una de les fites més significatives va ser la generació d'alquens molt piramidalitzats contenint l'esquelet del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-è (**8**) i l'estudi de la seva reactivitat.[1] A l'Esquema 1 s'indica la preparació dels derivats diiodats **6a** i **6b**, precursors d'aquests alquens piramidalitzats, i algunes de les seves reaccions característiques.

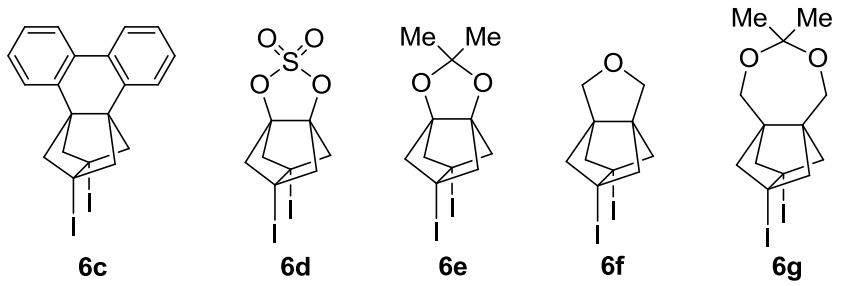


Esquema 1. Preparació dels derivats diiodats **6a** i **6b**, generació dels alquens piramidalitzats **8a** i **8b**, i algunes de les seves transformacions.

[1] Vázquez, S.; Camps, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147–5208.

Els punts clau en la preparació dels derivats diiodats **6** són: a) la ciclació dels dièsters **4** als dièsters **5** contenint l'esquelet molt tensionat del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà,[2] i b) la reacció de iododescarboxilació dels diàcids derivats dels dièsters **5** fent servir iodosobenzè diacetat i iode.[3] La reacció dels derivats diiodats **6** amb *t*-BuLi en el si de THF a baixa temperatura va donar lloc a la formació dels alquens molt piramidalitzats **8**, els quals van ser atrapats amb diens molt reactius com ara 1,3-difenilisobenzofuran (**7**), entre d'altres.[3] En absència de diens, la reacció dels derivats diiodats **6** amb *t*-BuLi en el si de THF a baixa temperatura, va donar el dímer ciclobutànic **10b** i una barreja del dímer ciclobutànic **10a** i del dímer diènic **11a**. Un resultat similar es va obtenir en fer reaccionar els derivats **6** i amalgama líquida sodi-potassi en THF a temperatura ambient. En canvi, quan els derivats **6** es van fer reaccionar amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà, es van aïllar els dímers diènics **11**. Curiosament, la irradiació del dímer diènic **11b** amb una làmpada de vapor de mercuri de 125 W va donar quantitativament el dímer ciclobutànic **10b**, que en ser escalfat en el si d'1,4-dioxà a reflux es va transformar completament en el diè **11b**.[3b] En canvi, al irradiar el dímer diènic **11a** es va obtenir una barreja del derivat ciclobutànic **10a** i del diè **11a** en proporció aproximada 4:1 i una dissolució clorofòrmica d'aquesta barreja es va transformar completament en el diè **11a** després de 24 h a temperatura ambient.[3c]

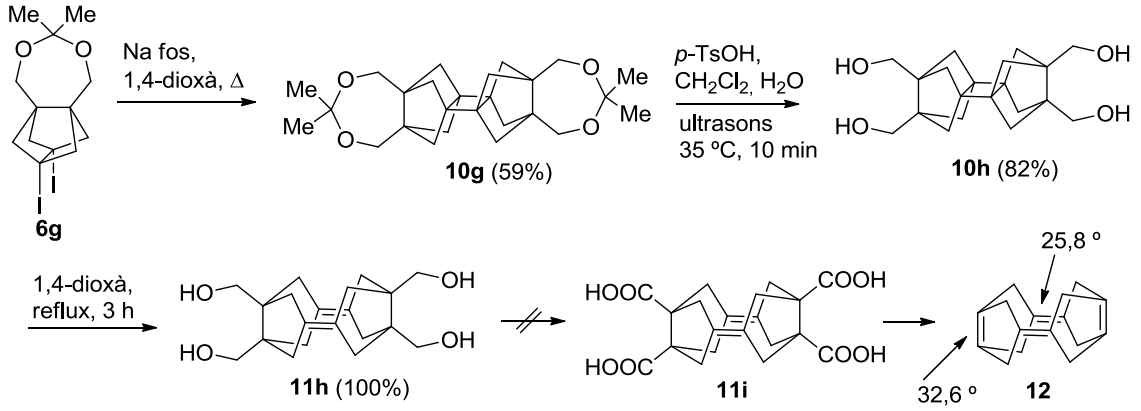
També es van preparar altres derivats diiodats bisnoradamantànics funcionalitzats **6c** i **6d** (*veure Esquema 2*), com a possibles precursors del derivat tetraènic **12** (*veure Esquema 3*), que van ser transformats en els corresponents alquens piramidalitzats i es van atrapar amb diens reactius com l'1,3-difenilisobenzofuran, però no van donar dímers diènics o ciclobutànics.[4] En canvi, els derivats diiodats **6e**, **6f** i **6g** contenint substituents amb funcions èter o acetal es van comportar normalment i van ser transformats en alquens piramidalitzats que van ser atrapats amb diens i també van dimeritzar a dímers diènics i/o ciclobutànics (*veure Esquema 2*).[5]



Esquema 2. Estructura de diversos derivats diiodats, preparats pel grup de recerca.

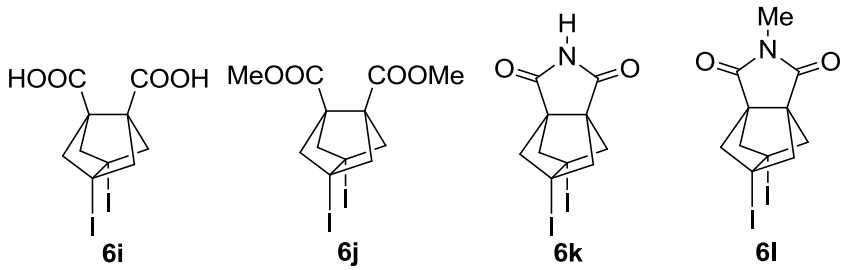
[2] a) Camps, P.; Iglesias, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1831–1832. b) Camps, P.; Iglesias, C.; Rodríguez, M. J.; Grancha, M. D.; Gregori, M. E.; Lozano, R.; Miranda, M. A.; Figueredo, M. Linares, A. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 647–654.
[3] a) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solans, X.; Vázquez, S. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 912–914. b) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solà, Ll.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601–8604. c) Camps, P.; Luque, F. J.; Orozco, M.; Pérez, F.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605–8608.
[4] Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1945–1948.
[5] Camps, P.; Colet, G.; Delgado, S.; Muñoz, M. R.; Pericàs, M. A.; Solà, Ll.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4669–4679.

Malgrat que el dímer ciclobutànic **10g**, derivat de **6g** via el corresponent alquè piramidalitzat (**8g**), va ser hidrolitzat i convertit en el tetrol diènic **11h**, no va ser possible oxidar els tetrols **10h** o **11h** als corresponents tetraàcids per tal d'estudiar la seva conversió en el tetraè **12** (*Esquema 3*), un alquè amb dobles enllaços força piramidalitzats (25,8 i 32,6 º) que es troba en el límit dels alquens piramidalitzats prou estables com per ser aïllables.[1]



Esquema 3. Transformacions a partir de **6g** dirigides cap a la preparació del tetraè **12** i angles de piramidalització dels dobles enllaços C=C de **12**.

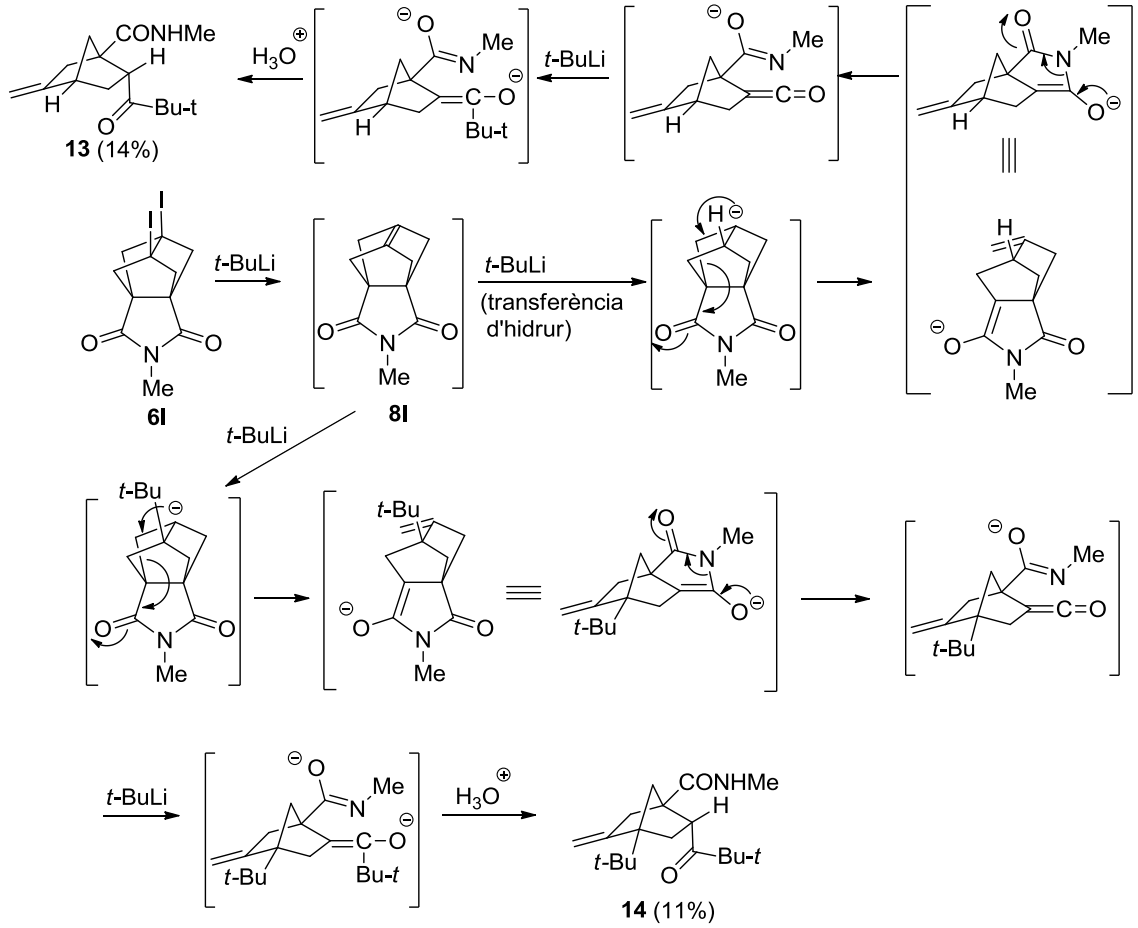
També es van preparar diversos derivats diiodats contenint funcions carboníliques com a substituents (**6i**, **6j**, **6k** i **6l**) (*Esquema 4*).[6] Si bé a partir del dièster **6j** es va generar el corresponent alquè piramidalitzat (**8j**), per reacció amb *t*-BuLi en THF, que va ser atrapat en forma d'adducte Diels-Alder amb 1,3-difenilisobenzofuran, en aquest cas no es va aïllar cap dímer ciclobutànic (**10j**) o diènic (**11j**) quan l'alquè piramidalitzat es va generar en absència de diens reactius. A partir dels compostos **6i** i **6k** ni tan sols es van aïllar adductes Diels-Alder dels hipotètics alquens piramidalitzats corresponents (**8i** i **8k**). Com en el cas de **6j**, la reacció de **6l** amb *t*-BuLi en THF en presència d'1,3-difenilisobenzofuran va donar l'adducte Diels-Alder derivat del corresponent alquè piramidalitzat (**8l**).



Esquema 4. Estructura de diversos derivats diiodats contenint funcions carboníliques, preparats pel grup de recerca.

[6] Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7645–7652.

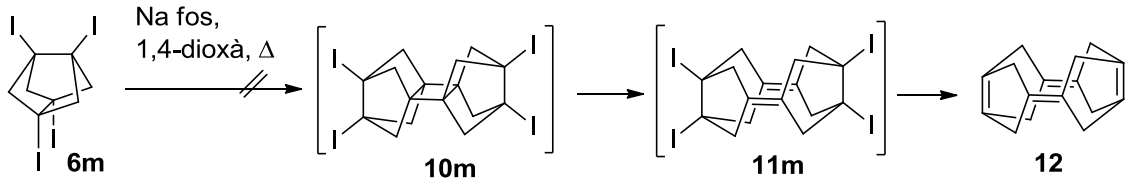
En canvi, quan l'alquè **8l** es va generar en absència de diens, no es va aïllar cap tipus de dímer, si no diversos productes de degradació, com ara **13** i **14** que mostren que la presència de funcions carboníliques en aquests alquens piramidalitzats obre vies de degradació de l'esquelet tricíclic tensionat d'aquests compostos (*Esquema 5*).



Esquema 5. Productes de degradació (**13** i **14**) derivats de l'alquè piramidalitzat **8l**, generat per reacció de **6l** amb *t*-BuLi, i possibles mecanismes per justificar la seva formació.

La preparació del tetraè **12** també es va estudiar per reacció del derivat tetraiodat **6m**[7] amb sodi fos en 1,4-dioxà a reflux i amb *t*-BuLi en THF, amb resultats negatius (*Esquema 6*).[8] En aquesta reacció es van aïllar productes de fragmentació dimèrics i el dímer dènic **11a**, producte de reducció de **11m** o de **12**.

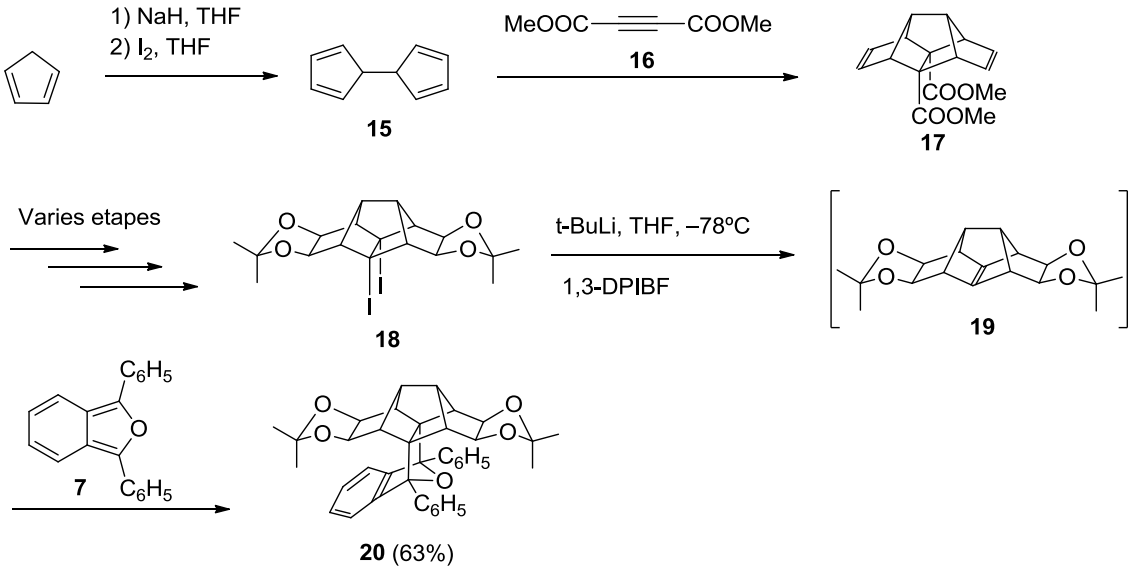
[7] Ayats, C.; Camps, P.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7436–7444.
[8] Ayats, C.; Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S. *Chemistry Eur. J.* **2007**, *13*, 1522–1532.



Esquema 6. Intent de preparació del tetraè **12**.

A l'inici d'aquesta Tesi, quedava pendent la preparació d'un dímer ciclobutànic **10I** (**10**, R = COOH) o diènic **11I** (**11**, R = COOH) o equivalent sintètic que pogués ser transformat en el tetraè **12**, directament o a través d'un derivat tetraiodat com ara **10m** o **11m**.

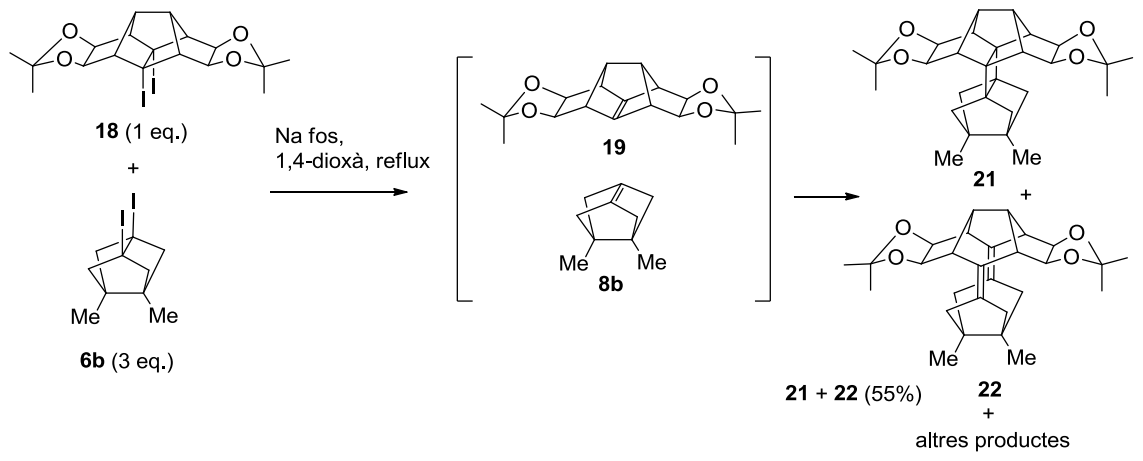
D'altra banda, es va preparar el derivat diiodat pentacíclic **18** a partir de l'adducte Diels-Alder pinça (**17**) entre el 9,10-dihidropentalè (**15**) i acetilendicarboxilat de dimetil (**16**) com s'indica a l'Esquema 7.[9] Aquest derivat diiodat va ser transformat en el corresponent alquè piramidalitzat **19** que va ser atrapat amb bon rendiment amb 1,3-difenilisobenzofuran (*Esquema 7*).



Esquema 7. Preparació del derivat diiodat **18** i generació i atrapat de l'alquè piramidalitzat **19**.

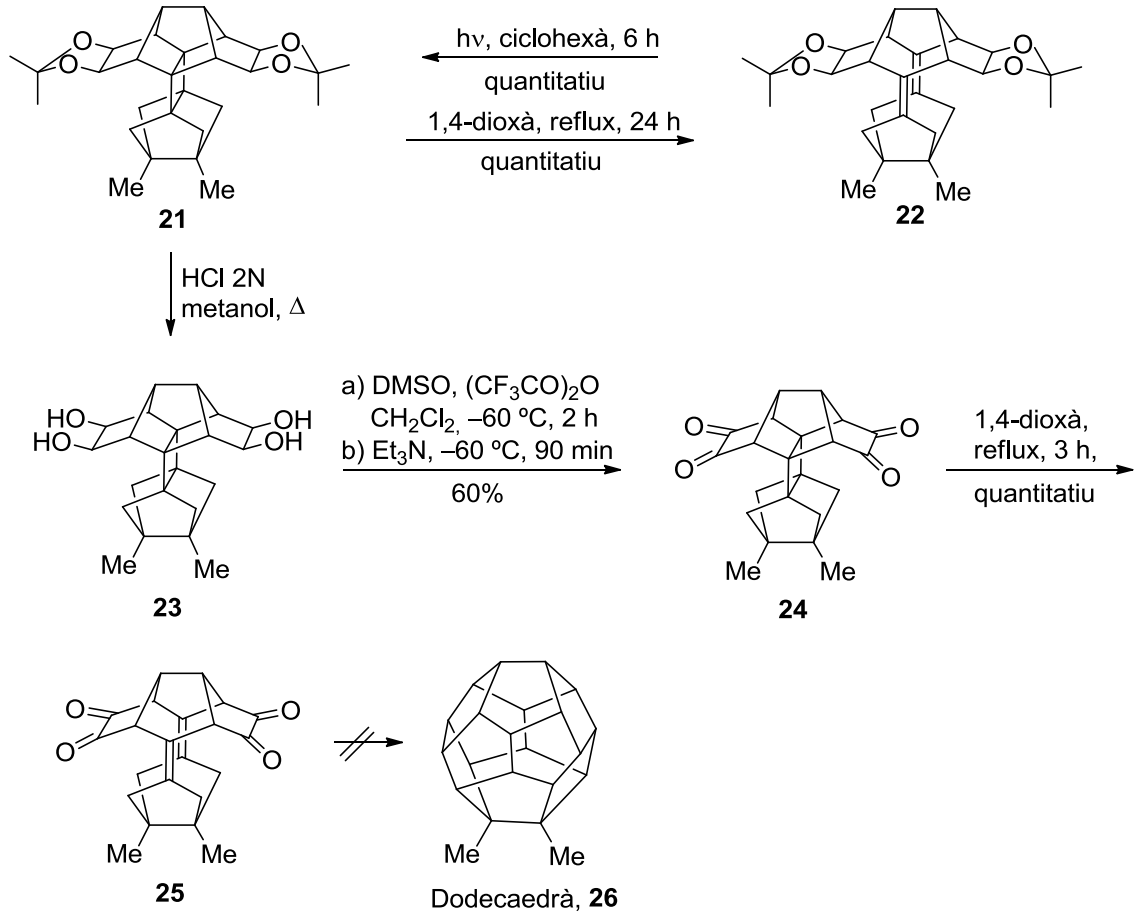
Quan una barreja dels derivats diiodats **18** i **6b** (excés) es va tractar amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà, es va obtenir amb un rendiment del 55–64% una barreja de productes d'acoblament creuat dels alquens piramidalitzats **19** i **8b**, un d'ells com a derivat ciclobutànic **21** i l'altre com a derivat diènic **22**. En escalfar aquesta barreja a reflux d'1,4-dioxà durant 24 h es va obtenir únicament el diè **22**, el qual per irradiació com abans es va transformar completament en el derivat ciclobutànic **21** (*Esquema 8*). Aquest va ser el primer exemple d'una reacció d'acoblament creuat entre dos alquens altament piramidalitzats diferents amb un d'ells funcionalitzat.

[9] a) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4225–4228. b) Camps, P.; Pujol, P.; Vázquez, S.; Pericàs, M. A.; Puigjaner, C.; Solà, Ll. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8511–8520.



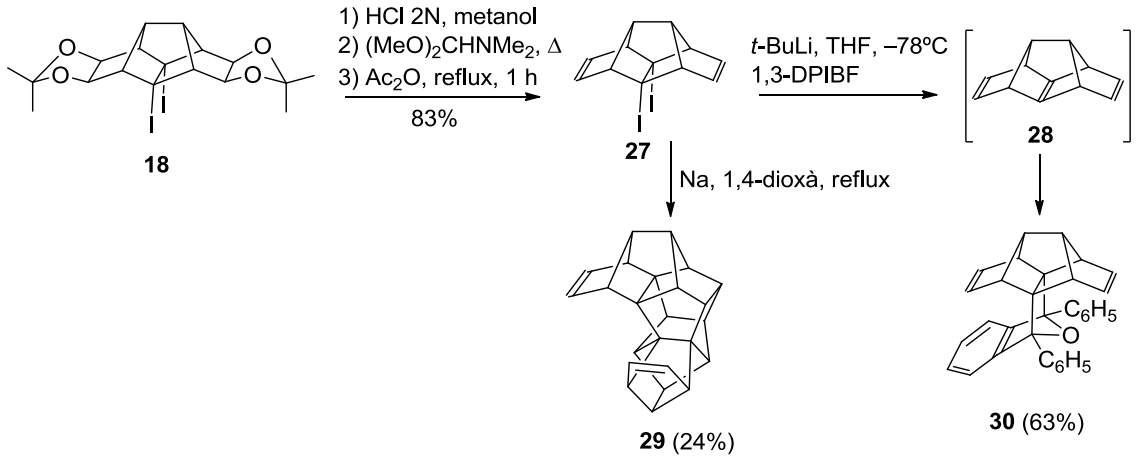
Esquema 8. Reacció d'acoblament creuat entre els alquens piramidalitzats **19** i **8b**.

La hidròlisi d'aquest acetal **21** seguida d'oxidació de Swern va donar la tetrona ciclobutànica **23** amb bon rendiment que per calefacció en el si d'1,4-dioxà a reflux durant 3 h va donar el tetrasecododecaedradiè **25**. Tots els intents de transformar aquest compost en un derivat del dodecaedrà van resultar negatius (*Esquema 9*).

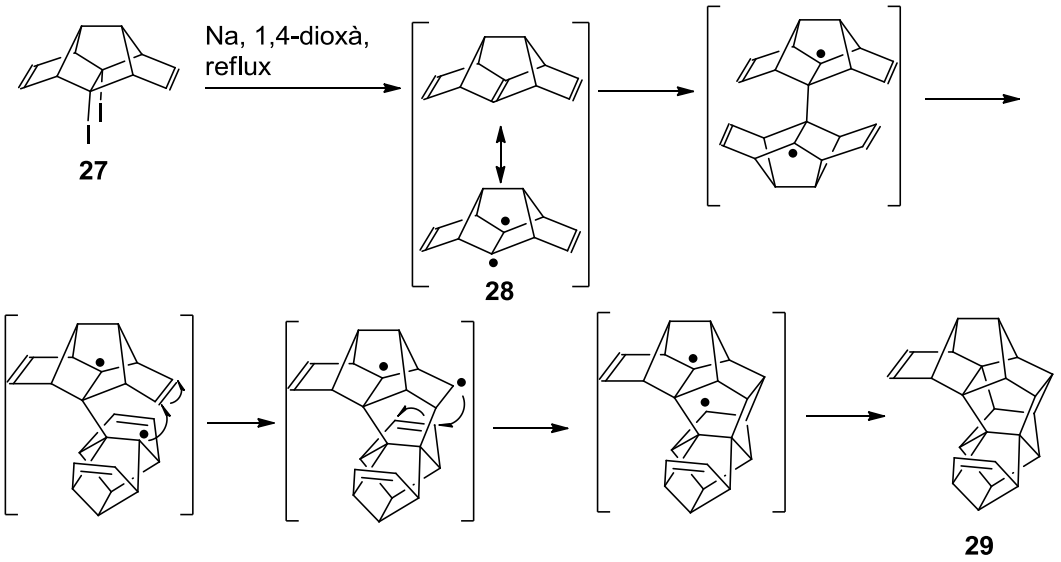


Esquema 9. Preparació del derivat tetrasecododecaedrànic **25**, possible precursor d'un derivat del dodecaedrà, **26**.

També es va preparar el derivat diiodat **27** a partir del compost **18**. A partir de **27** es va generar el corresponent alquè piramidalitzat **28** per reacció amb *t*-BuLi en THF, el qual va ser atrapat per reacció amb 1,3-difenilisobenzofuran, per donar l'adducte **30**. Quan el derivat diiodat **27** es va fer reaccionar amb sodi fos en el si d'1,4-dioxà a reflux i en absència de diens, es va formar un dímer d'estructura diferent a la dels dímers obtinguts fins aquell moment (*Esquema 10*).[10] La formació d'aquest dímer pot tenir lloc a través d'un procés radicalari en cadena com el que s'indica a l'Esquema 11, que implica una cicloaddició [2+2+2+2] tèrmica.



Esquema 10. Generació, atrapat i dimerització de l'alquè piramidalitzat **28**.



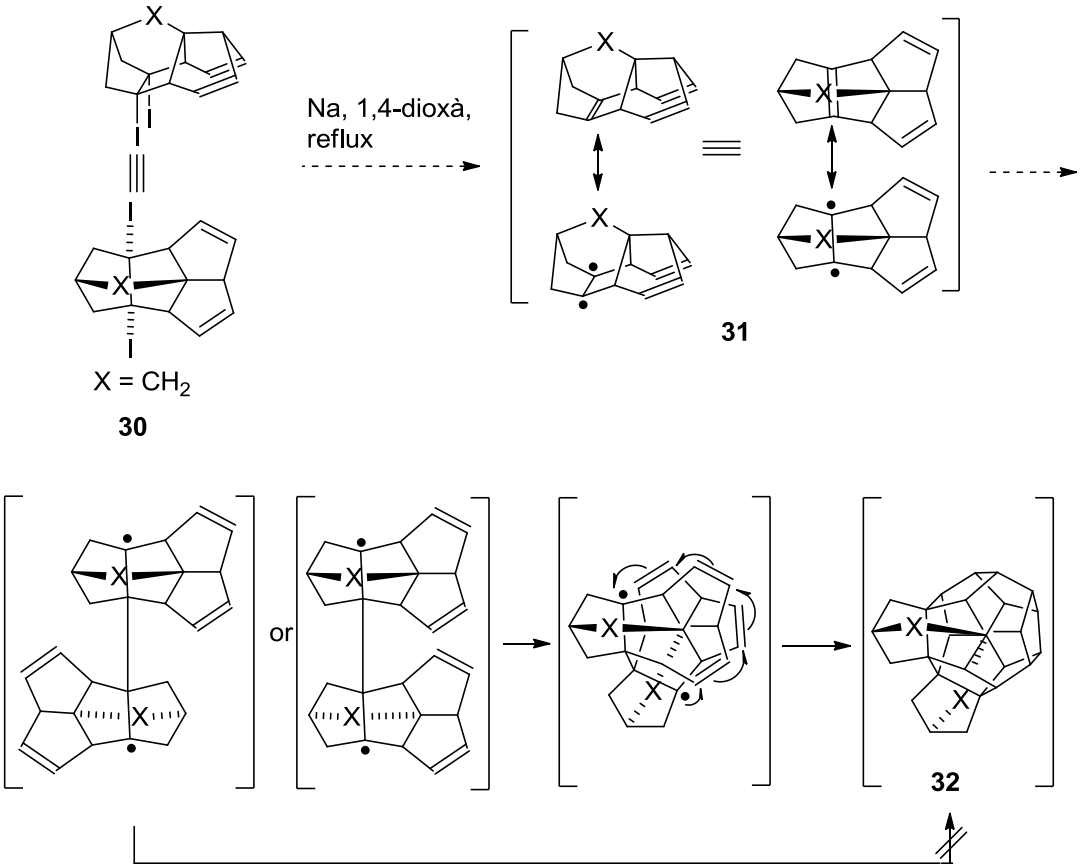
Esquema 11. Possible mecanisme de formació del dímer **29** a partir de l'alquè piramidalitzat **28**.

El mecanisme de formació de **29**, podria explicar-se a partir de la generació de l'alquè i la dimerització del mateix per donar el dirradical indicat. El gir sobre el nou enllaç C-C, donaria lloc a un procés radicalari en cascada en el qual es formarien els enllaços restants. El procés,

[10] Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4049–4051.

globalment, podria definir-se com una cicloaddició [2+2+2+2] tèrmica en la que es formen 4 nous enllaços C-C i 4 nous anells de 5 membres.

Aquest resultat ens va fer pensar que si es pogués generar un triquinacè, com ara **31** (*Esquema 12*), amb un doble enllaç C=C piramidalitzat, aquest podria dimeritzar a través d'un procés radicalari com l'indicat a l'Esquema 12, generant un derivat del dodecaedrà (**32**).



Esquema 12. Hipòtesi de preparació d'un derivat del dodecaedrà per dimerització d'un derivat del triquinacè (**31**) amb un doble enllaç C=C piramidalitzat.

Cal destacar que molts grups de treball han intentat al llarg dels anys dur a terme la dimerització del triquinacè o derivats fent servir diferents estratègies i metodologies, sempre amb resultats negatius.[11,12,13] Entre les estratègies estudiades hi ha processos fotoquímics, utilització de metalls de transició com a catalitzadors, connexió de dues unitats de triquinacè a través de ponts adients, etc. Encara que una cicloaddició fotoquímica del triquinacè a dodecaedrà està permesa d'acord amb les regles de conservació de la simetria dels orbitals, la reacció és molt desfavorable entròpicament. Les cares menys impedides del triquinacè són les exo, mentre que la conversió desitjada implica l'aproximació de les dues unitats de triquinacè

[11] Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1051–1065.
[12] Fu, X.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5121–5128.
[13] Baldelli, S.; Mascal, M.; Bertran, J. C. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *427*, 72–75.

per les seves cares endo en una disposició particular poc afavorida des del punt de vista estèric. D'altra banda, l'espai interior del dodecaedrà no permet l'allotjament d'un àtom d'un metall de transició. S'ha observat que el triquinacè no cristal·litza amb les unitats en l'orientació adequada per dimeritzar a dodecaedrà i no s'han observat canvis en l'estructura cristal·lina fins a 15 GPa.[14] S'han preparat derivats del triquinacè substituïts per augmentar l'impediment estèric de la cara exo i afavorir l'aproximació per la cara endo, sense aconseguir la seva dimerització a un derivat dodecaedrànic en condicions fotoquímiques o d'alta pressió.[12] Tampoc ha estat positiu un intent de formació d'un derivat azadodecaedrànic per reacció de l'anió de l'àcid triquinacè-10-carboxílic amb el catió *N*-octadecil-10-azatriquinacèni, aprofitant l'auto-organització del sistema en una interfase aire-aigua.[13]

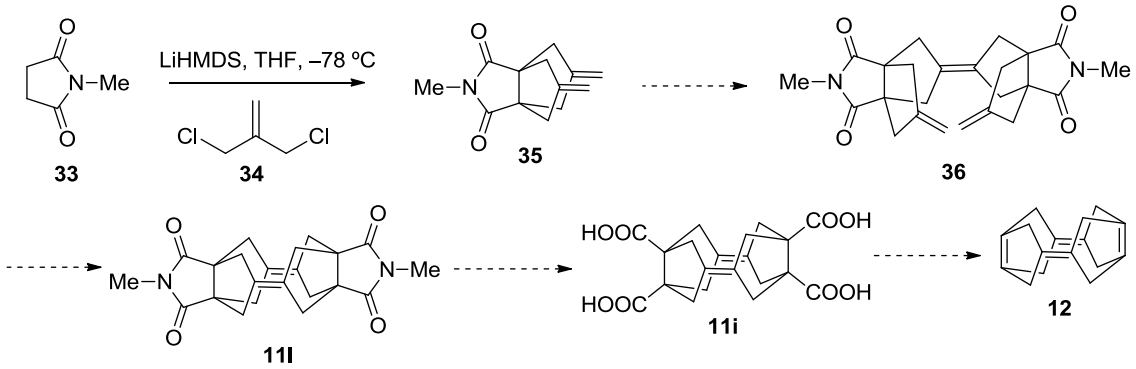
En conseqüència, continua sent un repte dimeritzar un derivat del triquinacè a un derivat del dodecaedrà, la qual cosa justifica un dels objectius d'aquesta Tesi Doctoral.

[14] Bertz, S. H.; Kourouklis, G. A.; Jayaraman, A.; Lannoye, G.; Cook, J. M. *Can. J. Chem*. **1993**, *71*, 352–357.

OBJECTIUS

Objectius

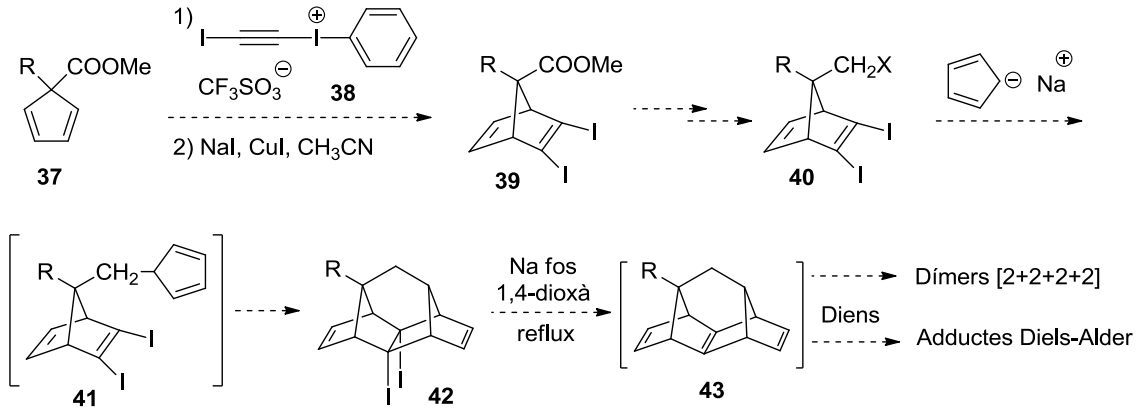
1) Com a primer objectiu d'aquesta Tesi Doctoral es va plantejar l'estudi d'una via d'accés a la imida **11l** com a possible precursor del tetraè **12** (*veure Esquema 6*) a partir del compost **35**. El compost **35** es prepara amb rendiment mitjà en una sola etapa a partir de *N*-metilsuccinimida **33** i 3-cloro-2-clorometil-1-propè **34** d'acord amb el procediment que va posar a punt el Dr. Jordi Rull a la seva Tesi Doctoral.[15] La idea fonamental d'aquesta via implica la dimerització del compost **35** en dues fases: en primer lloc, a través d'una reacció de metàtesi d'olefines es prepararia el compost **36** i s'estudiaria la seva configuració. Si la configuració del nou enllaç C=C format fos *sin*, s'intentaria transformar el compost **36** en **11l** a través d'una altra reacció de metàtesi d'olefines (intramolecular) o d'altres procediments (*Esquema 13*).



Esquema 13. Possible preparació del compost **11l** a partir del diè **35**, mitjançant la reacció de metàtesi d'olefines.

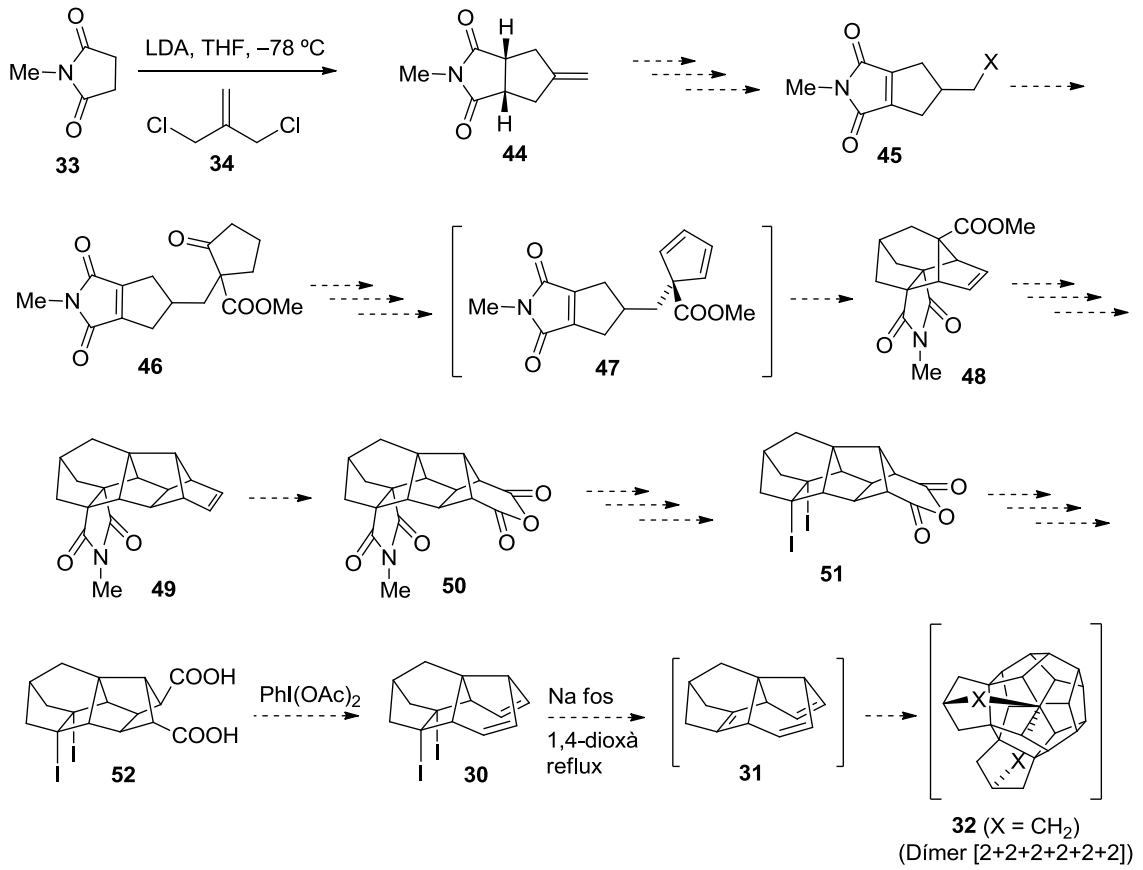
2) Com a segon objectiu, es va plantejar posar a punt un procediment per obtenir derivats diiodats pentacíclics **42**, relacionats amb el compost **27**, preparat a la Tesi Doctoral del Dr. José A. Fernández, fent servir una seqüència sintètica més curta que la utilitzada per preparar el compost **27**, evitant diverses proteccions i desproteccions així com l'etapa de doble iododescarboxilació (*veure Esquema 7*) que transcorre amb baix rendiment. El punt clau d'aquest procediment implica una reacció de Diels-Alder utilitzant triflat de fenil(2-iodoetinil)iodoni com a dienòfil, com s'indica a l'Esquema 14. Els adductes inicialment formats es podrien transformar en derivats diiodats **39** per mètodes coneguts els quals a través de reaccions convencionals es transformarien en els compostos desitjats **42**. A partir d'aquests es generarien els corresponents alquens piramidalitzats **43** en presència i en absència de diens per tal d'estudiar el seu comportament.

[15] Camps, P.; Fernández, J. A.; Rull, J.; Vázquez, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081–3087.



Esquema 14. Aproximació sintètica a derivats diiodats pentacíclics **42**, com a precursors d'alquens piramidalitzats amb dobles enllaços C=C addicionals.

3) Finalment, com a tercer objectiu, es va plantejar iniciar els estudis encaminats cap a la preparació d'un precursor d'un triquinacè amb un doble enllaç C=C piramidalitzat, per tal d'estudiar la seva possible dimerització a un derivat del dodecaedrà. En concret, es va plantejar la preparació del compost **48** a partir del compost **44**, fàcilment assequible pel procediment desenvolupat pel Dr. Jordi Rull a la seva Tesi Doctoral,[15] com s'indica a l'Esquema 15.



Esquema 15. Plantejament sintètic del compost **48**, possible precursor del derivat diiodat **30** i del triquinacè **31**, contenint un doble enllaç C=C piramidalitzat.

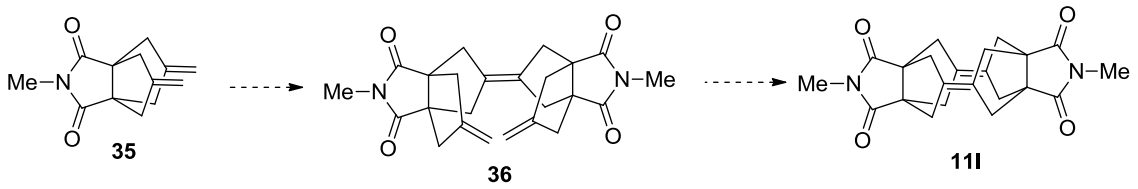
En treballs posteriors, s'intentaria transformar el compost **48** en el compost **30**, a partir del qual es podria generar el triquinacè **31** i estudiar la seva possible dimerització a un derivat del dodecaedrà com ara **32** (*veure Pàgina 10, Esquema 12*).

CAPÍTOL 1

Capítol 1. Estudis relacionats amb la preparació de la 2,9-dimetil-11,14-dihidro-3a,13:5,14a:6,10a:7a,12-tetrametanociclododeca[1,2-*c*:7,8-*c'*]dipirrole-1,3,8,10(2*H*,4*H*,7*H*,9*H*)-tetraona (11l).

1.1. Introducció

Com s'ha comentat a la introducció, prèviament a l'inici d'aquesta Tesi, el grup del Prof. Camps havia preparat diversos derivats del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà contenint dos àtoms de iode en les posicions 3 i 7, i funcions carboníliques en les posicions 1 i 5 (compostos **6i-l**, *veure Pàgina 5, Esquema 4*), però cap d'ells va donar els dímers diènics amb estructura **11i-l**. En el cas de la imida **6l** es van aïllar productes de fragmentació (*veure Pàgina 6, Esquema 5*). Tal com s'ha indicat en l'apartat anterior, com a primer objectiu ens vam plantejar la síntesi del compost **11l** a partir del compost **35** (*veure Esquema 16*) fent servir la reacció de metàtesi d'olefines per connectar les dues unitats de **11l**.



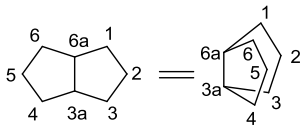
Esquema 16. Plantejament sintètic del diè **11l**.

Donat que en aquesta Tesi la nomenclatura dels compostos objecte d'estudi és complexa, quan correspongui, s'indicarà de forma esquemàtica com es generen els noms dels compostos representatius. A la Figura 1 s'indica la generació dels noms dels compostos anteriors, que han estat obtinguts amb el programa ChemDrawUltra 12.02 i modificats convenientment, en un nombre reduït de casos, on el programa dóna un resultat erroni.

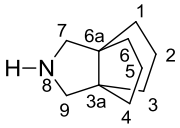
Com es pot veure, l'esquelet de partida del compost **35** és el del pentalè que conté dos anells de cinc baules fusionats i que es numera com a sistema policíclic condensat, com s'indica en la Figura 1, i que conté la màxima insaturació possible. Sobre les posicions 3a i 6a s'afegeix un pont metanoiminometano que es numera a partir del número més alt (6a), com es mostra en la Figura 1. Finalment, el nom inclou el substituents i funcions principals amb els números de posició corresponents, i com que el nom correspon al compost amb el màxim grau d'insaturació possible, mitjançant el prefix hexahidro s'indica que l'esquelet bàsic està completament saturat, per això no cal indicar les posicions hidrogenades, que serien les 1, 2, 3, 4, 5 i 6.

Pel què fa al compost **36**, es tracta d'un dímer derivat d'un precursor amb el mateix esquelet que **35** unit a través de la posició 2 mitjançant un doble enllaç, per això el nom conté el prefix "bi" i sufix "...iliden" apart dels substituents i grups funcionals corresponents. En aquest cas, les posicions hidrogenades es denoten amb els hidrògens indicats, pel cas de posicions que no podrien estar implicades en cap doble enllaç, com ara les posicions 1 i 3, flanquejades per un carboni quaternari i pel carboni 2 a través del qual estan unides les dues unitats mitjançant un

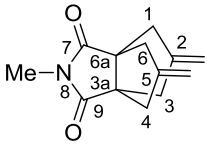
doble enllaç o la posició 8 flanquejada per les dues funcions carboníliques. La posició 4 si que podria formar part d'un doble enllaç però als hidrògens indicats s'han d'assignar els números més baixos possibles, per tant és 4*H* i 4'*H* i 5,5',6,6'-tetrahidro.



perhidropentalè

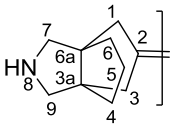


hexahidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalè

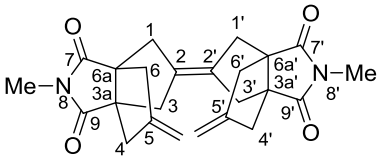


8-metil-2,5-dimetilenhexahidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-7,9-diona

35

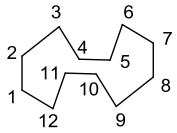


perhidro-2-[3a,6a-(metanoiminometano)pentaleniliden]

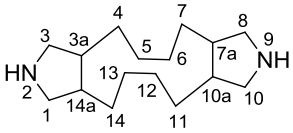


8,8'-dimetil-5,5'-dimetilen-5,5',6,6'-tetrahidro-[2,2'-bi[3a,6a-(metanoiminometano)pentaleniliden]-7,7',9,9'(1*H*,1'*H*,3*H*,3'*H*,4*H*,4'*H*,8*H*,8'*H*)-tetraona

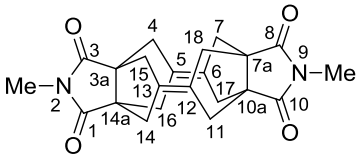
36



ciclododecà



perhidrociclododeca[1,2-*c*:7,8-*c*']dipirrole



2,9-dimetil-4,7,11,14-tetrahidro-3a,13:5,14a:6,10a:7a,12-tetrametanociclododeca[1,2-*c*:7,8-*c'*]dipirrole-1,3,8,10(2*H*,9*H*)-tetraona

11l

Figura 1. Nomenclatura dels compostos **11l**, **35** i **36**.

Finalment, el nom del compost **11l** és molt complex. Es parteix d'un ciclododecè que està fusionat per les posicions 1,2 i 7,8 amb dos anells de pirrole pel seus costats *c,* donant el sistema fusionat de ciclododeca[1,2-*c*:7,8-*c*']dipirrole. A més a més, l'esquelet del compost **11l** conté quatre ponts metano entre les posicions indicades. Les posicions saturades s'indiquen amb els hidrogens indicats o amb el prefix tetrahidro, de la mateixa manera que s'ha comentat pel compost **36**.

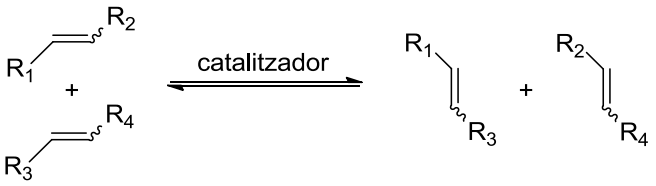
1.1.1. Metàtesi d'olefines

La metàtesi d'olefines s'ha convertit en una de les reaccions químiques més importants per a la formació d'enllaços carboni-carboni de forma eficient i senzilla.[16] Això es deu, fonamentalment, a la gran varietat de compostos de partida compatibles amb aquest procés i a l'extensa gamma

[16] a) Grubbs, R. H. Handbook of metathesis ; Wiley-VCH : Weinheim, 2003 ; Vols-1-3. b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140. c) Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45–52. d) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243–251. e) Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2008**, 2726–2740. f) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787. g) Nolan, S. P.; Clavier, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305–3316. h) Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397–421.

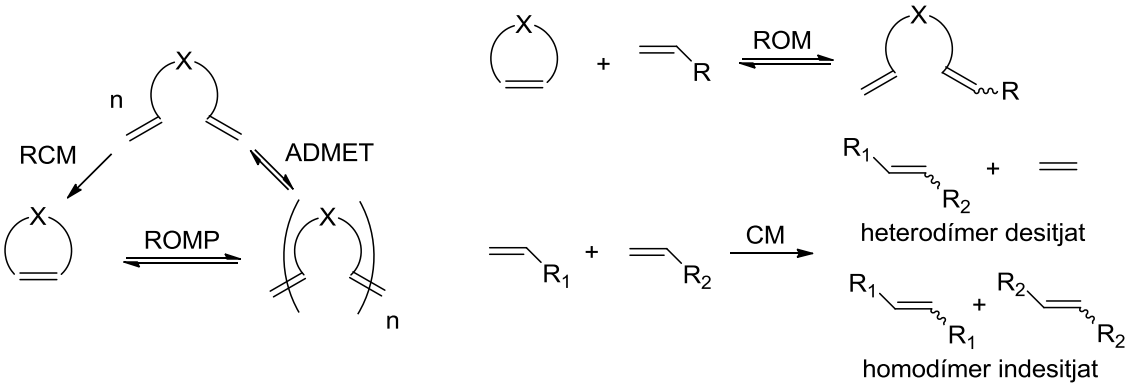
de transformacions sintètiques que es poden dur a terme amb un mateix catalitzador variant les condicions de reacció i la naturalesa dels compostos de partida. La metàtesi d'olefines s'ha utilitzat molt en la síntesi de productes naturals biològicament actius, en la preparació de fàrmacs i de polímers, d'una manera eficient i menys perjudicial pel medi ambient.[17]

La reacció de metàtesi és una reacció reversible que consisteix en una redistribució de dobles enllaços entre dues olefines com s'indica a l'Esquema 17, utilitzant un carbè metàl·lic com a catalitzador. El procés pot ser un procés intra o intermolecular entre 2 olefines i també es possible entre 2 alquins o una olefina i un alquí. El terme metàtesi ve dels mots grecs *meta* (canvi) i *tithemi o thesis* (lloc, posició). La denominació de reacció de metàtesi va ser introduïda el 1967 pel grup de Calderon.[18]



Esquema 17. Reacció de metàtesi.

A l'Esquema 18 es recullen alguns exemples de reaccions de metàtesi, alguns dels quals es comenten a continuació:



Esquema 18. Tipus de reaccions de metàtesi d'olefines.

- ✓ Polimerització per metàtesi de diens acíclics (ADMET, *acyclic diene metathesis polimerization*): Consisteix en la polimerització d'un diè amb els dobles enllaços en els extrems del sistema acíclic. És una reacció molt utilitzada industrialment per a la preparació de polímers.

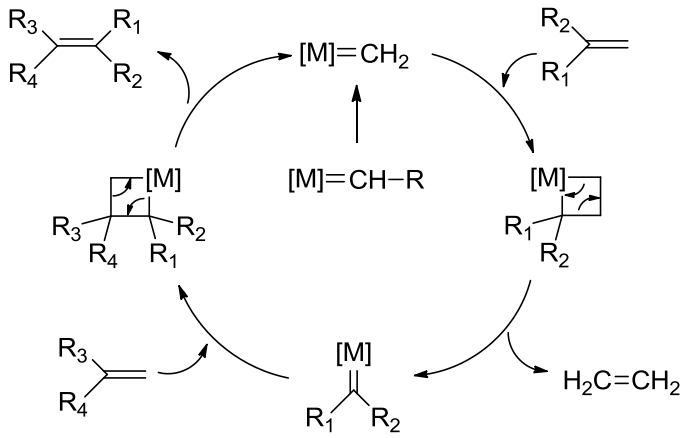
[17] a) Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5109–5121.b) Netscher, T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5155–5162. c) Collins, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5122–5128. d) Hassan, H. M. A. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 9100–9106. e) Kotha, S.; Krishna, N. G.; Halder, S.; Misra, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5597–5624.

[18] Calderon, N.; Chen, H, Y.; Scott, K, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327–3329.

- ✓ Metàtesi amb obertura d'anell (ROM, *ring opening metathesis*): Consisteix en l'obertura d'una olefina cíclica per donar lloc a un diè acíclic. Depenent de les condicions de reacció, aquest pot patir un altre tipus de reacció de metàtesi.
- ✓ Polimerització per metàtesi d'obertura d'anell (ROMP*, ring opening metathesis polimerization*): consisteix en una combinació de les dues anteriors. Una olefina cíclica pateix una obertura de l'anell donant lloc a un diè acíclic que polimeritza en les condicions de reacció.
- ✓ Metàtesi amb tancament d'anell (RCM, *ring closing metathesis*): consisteix en el procés invers a ROM, és a dir, un diè acíclic reacciona conduint a una olefina cíclica. És probablement la variant més utilitzada a escala de laboratori degut a que permet la formació de sistemes cíclics de diferent mida de manera eficaç.
- ✓ Metàtesi creuada (CM, *cross metathesis*): consisteix en una reacció intermolecular entre dues olefines que es combinen per generar una altra olefina més substituïda. Té l'inconvenient que pot donar els dos productes homodímers no desitjats, on els alquens reaccionen amb si mateixos, enlloc de l'heterodímer desitjat.

1.1.1.1. Mecanisme de la reacció de metàtesi

S'han proposat diverses alternatives mecanístiques per a la reacció de metàtesi, però el mecanisme proposat per Chauvin[19] a l'any 1971 va ser el que tenia més consistència amb els fets experimentals i segueix vigent avui en dia. Aquest mecanisme consisteix en una sèrie alternada de cicloaddicions [2+2] i cicloreversions entre intermedis metal·laciclobutànics i metal·laalquilidènics, com s'indica a l'Esquema 19.

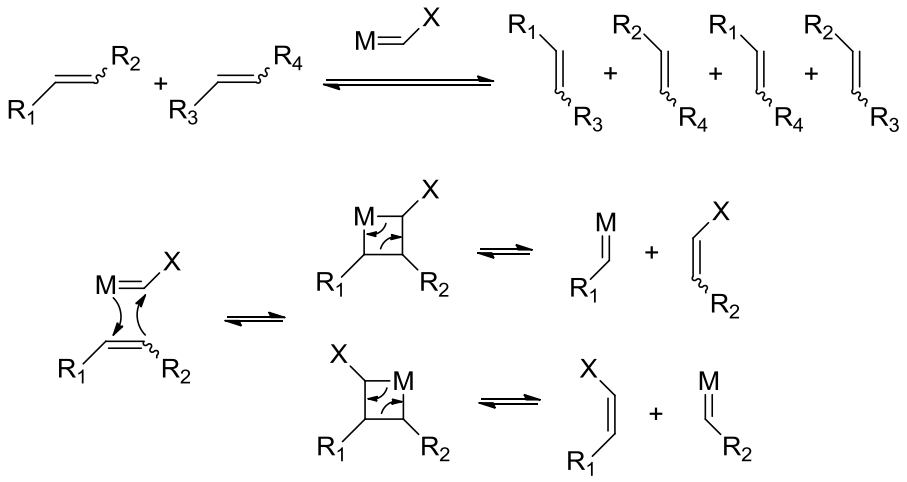


Esquema 19. Cicle catalític de la metàtesi d'olefines: mecanisme de Chauvin.

El mecanisme de la reacció implica que un lligand de fosfina es dissocia del complex alquilidè-metall inicial de 16 electrons, per formar l'espècie activa de 14 electrons; per donar lloc a la

[19] a) Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem*. **1971**, *141*, 161–167. b) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742. c) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265–3267.

formació d'un metal·laciclobutà mitjançant una cicloaddició [2+2] entre una olefina i l'espècie catalítica activa, carbè metàl·lic. Aquest intermedi metal·laciclobutà s'obre en direcció oposada (cicloreversió [2+2]) per donar lloc a un nou alquilidè metàl·lic i alliberar una molècula d'etilè. Una nova olefina pot reaccionar amb el nou alquilidè metàl·lic per formar un altre metal·laciclobutà el qual es trenca per produir l'alquè cis o trans i regenerar el catalitzador.
Així, en una metàtesi creuada d'olefines disubstituïdes, a través de varies cicloaddicions i cicloreversions successives entre intermedis metal·laciclobutànics, es poden formar fins a 4 productes de reacció diferents, sense tenir en compte els estereoisòmers (*Esquema 20*).



Esquema 20. Metàtesi entre olefines disubstituïdes.

L'estereoquímica i la regioquímica de la reacció estan controlades per factors estèrics i electrònics. D'altra banda, donada la reversibilitat d'aquesta reacció, sovint es formen mescles derivades d'un control termodinàmic, encara que a vegades es poden dirigir per donar fonamentalment un producte. En les reaccions de CM i RCM es trenca el substrat en dues noves molècules, però si una d'elles és un producte volàtil com etilè, l'equilibri es desplaça cap el producte desitjat; d'altra banda, en les reaccions de ROM i ROMP l'alliberament de la tensió de l'anell és la principal força motriu de la reacció.

1.1.1.2. Catalitzadors de metàtesi

Des de les primeres mescles de diversos components que catalitzaven reaccions de polimerització i metàtesi d'olefines, es van desenvolupar complexos alquilidè-metall que han estat àmpliament utilitzats com a catalitzadors o precursors de catalitzadors en els darrers anys. Els catalitzadors metàl·lics són del tipus $L_nM{=}R$, on el metall de transició M es troba unit a un lligand alquilidè formant un complex tipus carbè, aquestes espècies estan basades principalment en molibdè (catalitzadors de Schrock) i en ruteni (catalitzadors de Grubbs) (*Figura 2*).

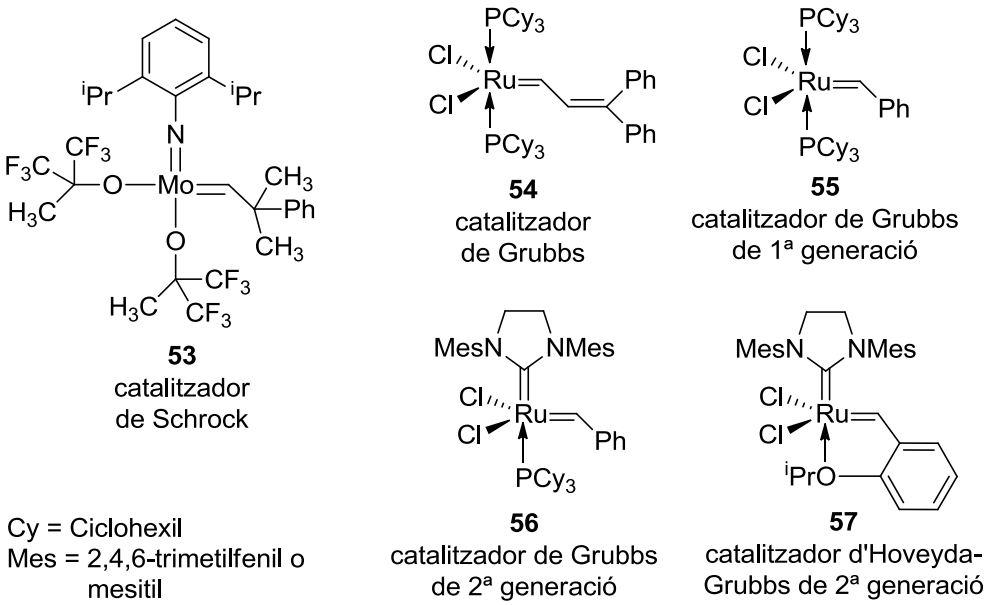


Figura 2. Catalitzador de Schrock i catalitzadors de Grubbs.

1.1.1.3. Catalitzadors basats en molibdè

Els anys 80 el grup de Schrock va estudiar i desenvolupar alguns complexes d'alquilidè de Mo i W de fórmula general Ar-N=M(OR')$_2$=CHR, que van ser estables i els primers que es van començar a utilitzar àmpliament. Entre tots ells cal destacar el catalitzador de Schrock[20] (1990) el qual presenta una activitat catalítica excepcional, el que permet dur a terme la reacció de metàtesi d'olefines, di-, tri-, i tetrasubstituïdes i formar sistemes molt impedits estèricament, així com la ROMP d'olefines cícliques poc tensionades.

Tot i així, presenta una sèrie d'inconvenients, com l'elevada oxofília del centre metàl·lic que el fa extremadament sensible a l'oxigen i a la humitat ambiental, i a grups polars i/o pròtics, que fan disminuir dràsticament la seva activitat catalítica. Aquest catalitzador és de difícil manipulació i emmagatzematge, que requereix una atmosfera totalment inerta i quan s'utilitza s'han de fer servir dissolvents i reactius totalment anhidres i desgasificats. A més a més, és incompatible amb compostos que continguin grups hidroxil i carboxil.

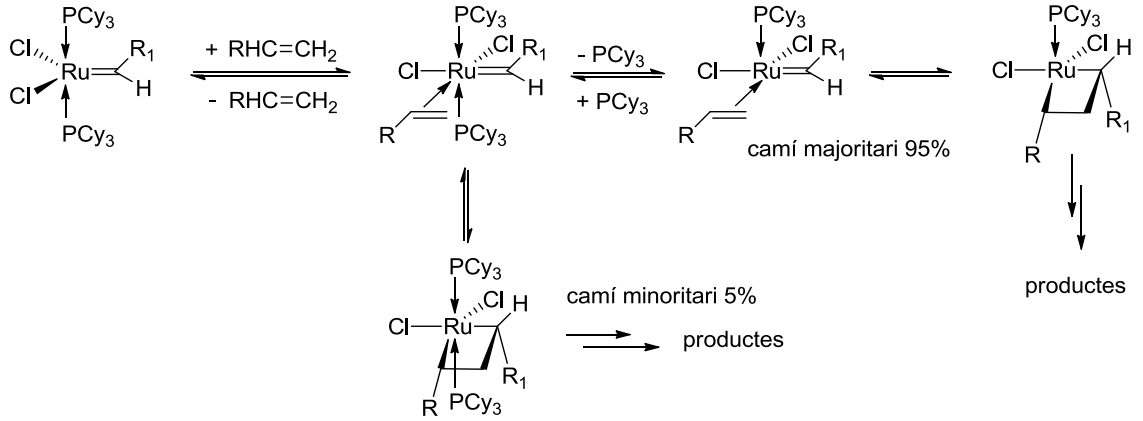
1.1.1.4. Catalitzadors basats en ruteni

El desenvolupament de nous catalitzadors que no presentessin aquests inconvenients i que foren més estables a l'aire i a les condicions de reacció va portar a Grubbs, entre altres, a modificar el centre metàl·lic i estudiar les possibilitats del Ru enlloc del Mo. Els resultats d'aquests estudis semblaven indicar que els catalitzadors de Ru deurien de ser més compatibles amb grups funcionals polars i amb oxigen.

[20] Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.

Així, Grubbs va descobrir que carbens de ruteni de fórmula general $X_2L_2Ru{=}CHR$ on X = Cl, Br, $OCOCF_3$ i L = PR'_3 eren precatalitzadors molt eficients en les reaccions de metàtesi. El primer catalitzador de la sèrie va ser el complex de ruteni-carbè **54**, que va resultar força eficaç en varies reaccions de metàtesi sobretot en les RCM. El següent catalitzador de ruteni desenvolupat va ser el complex **55**, conegut amb el nom de catalitzador de Grubbs de primera generació, actualment comercialitzat i un dels més utilitzats. La seva activitat catalítica sol ser menor que la del catalitzador de Schrock, però presenta una tolerància més elevada a un ampli ventall de grups funcionals, és estable a l'aire i inclús compatible amb aigua. No obstant, es mostra poc reactiu o simplement inactiu en la RCM de cicloalquens tri- i tetrasubstituïts o en la CM d'olefines estèricament impedides i desactivades electrònicament.

S'han fet estudis mecanístics[21] de la influència de cada substituent tan en l'etapa d'iniciació com en l'estabilitat i reactivitat dels catalitzadors. S'ha demostrat que hi ha dos possibles camins perquè es produeixi l'activitat catalítica, el majoritari que implica la dissociació d'un lligand fosfina, i el minoritari en el que les fosfines queden unides al centre metàl·lic (*Esquema 21*).



Esquema 21. Dissociació d'una fosfina en els mecanismes proposats pels catalitzadors tipus Grubbs.

Aquest mecanisme permet explicar la tendència observada en l'activitat del catalitzador en relació amb la naturalesa de les fosfines i dels halògens. Els lligands fosfina es caracteritzen per ser forts donadors σ al centre metàl·lic, de manera que com més caràcter donador posseeixi (PPh_3<<P *i*-Pr_3<PCy_3), més fàcil és la dissociació de la fosfina degut a una major estabilització de la posició vacant trans i del complex ciclobutànic intermedi de 14 electrons. Per contra, el halurs fan disminuir l'activitat: com més grans i electrodonadors són, desfavoreixen la coordinació de l'olefina i la posterior formació de l'intermedi rutenaciclobutànic. A partir dels estudis mecanístics indicats i la proposta de Chauvin, en el qual un lligand fosfina del catalitzador es dissociava per generar l'intermedi reactiu, amb un àtom de Ru de 14 electrons, era convenient accelerar la dissociació d'aquest lligand per augmentar l'activitat del

[21] a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897. b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 371–388.

catalitzador. Per això es van introduir els lligand carbens N-heterocíclics[22] (NHC, *nitrogen heterocyclic carbene*), també anomenats lligands Arduengo,[23] enlloc d'un lligand fosfina. Aquests lligands NHC són lligands voluminosos, el que genera un gran impediment estèric entorn a l'intermedi ciclobutànic, i són donadors σ excel·lents i pràcticament no tenen propietats de π acceptor, estabilitzen l'intermedi de Ru de 14 electrons en el cicle catalític, fent que siguin més efectius que **54** o **55**. Aquests nous complexes carbènics de ruteni s'anomenen catalitzadors de Grubbs de segona generació **56**.[24] La seva activitat catalítica és similar a la dels catalitzadors de Mo, amb l'avantatge que tenen una gran estabilitat tèrmica i són resistents a l'aigua i a l'aire. Són compatibles amb una gran varietat de grups funcionals, van donar lloc a la primera CM per a la formació d'una olefina trisubstituïda i d'olefines que contenen grups desactivants,[25] també són més actius front RCM i en macrolactonitzacions.

Posteriorment, en el 2000, Hoveyda[26] i col·laboradors van introduir una variant en el catalitzador de Grubbs de 2ª generació **56**. La posició axial estava ocupada per un grup isopropoxi unit a benzilidè enlloc de PCy_3, aquest nou catalitzador se'l va anomenar catalitzador d'Hoveyda-Grubbs de 2ª generació.[24] La seva activitat catalítica és lleugerament superior a **56**, degut a la seva major velocitat de dissociació del grup isopropoxi, el que facilita la iniciació del cicle catalític, a més tenen una vida més llarga i es poden reutilitzar. La característica més important d'aquest catalitzador és la seva eficàcia en reaccions de metàtesi quan una de les olefines està fortament desactivada o en olefines polisubstituïdes i en les reaccions de CM molt selectives en les que cal evitar les reaccions d'homo-acoblament.
Els catalitzadors de 2ª generació van ampliar considerablement les possibilitats sintètiques de formació d'olefines di- i trisubstituides per CM.[27]

Dels diferents tipus de metàtesi, la CM és la que està influenciada per més factors: la baixa activitat catalítica per dur a terme la reacció perquè no tenim cap força entàlpica (com ROMP) o avantatge entròpica (com RCM), la baixa selectivitat en el producte de CM i la pobre estereoselectivitat en la nova olefina formada.
Donat el nombre de productes possibles d'una reacció de CM, s'ha desenvolupat un model predictiu basat en resultats experimentals que permet preveure el producte majoritari de la reacció.[28] Per això s'han classificat les olefines segons la seva tendència que posseeixen a homodimeritzar (reaccionar amb ella mateixa) en una reacció de metàtesi i la tendència d'aquests homodímers a produir una segona metàtesi. La classificació es recull en la Taula 1:

[22] Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaie, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 39–91.
[23] Arduengo, A. J. III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
[24] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 953–956.
[25] a) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 1751–1753. b) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
[26] Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
[27] a) Choi, T. L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 1277–1279. b) Choi, T. L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 10417–10418. c) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Grubbs, R. H. *Synlett* **2001**, 1034–1037. d) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1939–1942.
[28] Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 11360–11370.

Taula 1. Classificació de les olefines en funció de la seva activitat en reaccions de CM.

Tipus d'olefina	Cat. Grubbs 1ª generació	Cat. Grubbs 2ª generació	Cat. de Mo
Tipus I: Reaccionen fàcilment, els productes de reacció poden participar en una segona metàtesi.	Alquens terminals, al·lilsilans, alcohols al·lílics primaris, èters, esters, halurs d'al·lil, esters al·lilboònics	Alquens terminals, esters i alcohols al·lílics primaris, esters al·lilboònics, halurs d'al·lil, estirens amb substituents petits en orto, sulfurs d'al·lil, al·lilamines protegides, òxids de fosfina al·lilics.	Olefines terminals, al·lilsilans.
Tipus II: Reaccionen amb dificultat, els productes de reacció són poc reactius.	Estirens, alcohols al·lílics secundaris, dioxolans vinílics, boronats de vinil.	Estirens, acrilats, acrilamides, acroleïna, cetones viníliques, epòxids vinílics, alcohols al·lílics terciaris desprotegits, alcohols al·lílics secundaris, Alquens perfluoroalquílics.	Estirè, al·lilestannà.
Tipus III: No reaccionen amb ells mateixos.	Vinilsiloxans	Alquens 1,1-disubstituïts, alquens trisubstituïts amb substituents no voluminosos, fosfonats vinílics, sulfona fenil vinílica, alquens quaternaris al·lílics, alcohols al·lílics terciaris	Al·lilamines terciàries, acrilonitril.
Tipus IV: No reaccionen en CM però no inhibeixen l'activitat del catalitzador enfront a altres alquens.	Alquens 1,1-disubstituïts, compostos carbonílics α,β-insaturats, alquens tetrasubstituïts al·lílics, alquens perfluoroalquílics, amines al·liliques terciaries protegides.	Compostos nitro α,β-insaturats, alcohols al·lílics trisubstituïts protegits.	Alquens 1,1-disubstituïts

El què una olefina pertanyi a un grup o altre depèn del catalitzador de metàtesi utilitzat. Quan es fan reaccionar dues olefines del tipus I s'origina una mescla amb distribució estadística de productes, no observant selectivitat. Dues olefines del mateix grup (II o III) també donen lloc a mescles no selectives de productes, mentre que els processos es mostren selectius quan es fan reaccionar dues olefines de diferents grups.

El darrer desafiament de la metàtesi és l'obtenció d'alquens tetrasubstituïts, recentment han sorgit nous derivats dels catalitzadors de ruteni de 2ª generació amb estructures modificades, especialment els d'Hoveyda-Grubbs, que mostren propietats químiques diferents. Així la modificació del lligand quelatant, com per exemple la variació del lligand heterocíclic, saturat o insaturat, o els substituents R en l'àtom de N com per exemple reduir la mida dels substituents de la posició orto en l'anell *N*-aril (H, *i*-Pr), així com el grups làbils complementaris, juguen un paper clau en el comportament del complex (reactivitat, estabilitat i recuperació del catalitzador) (*Figura 3*).

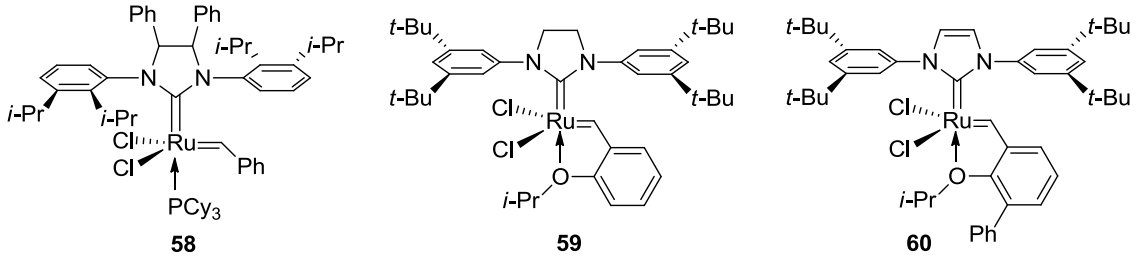


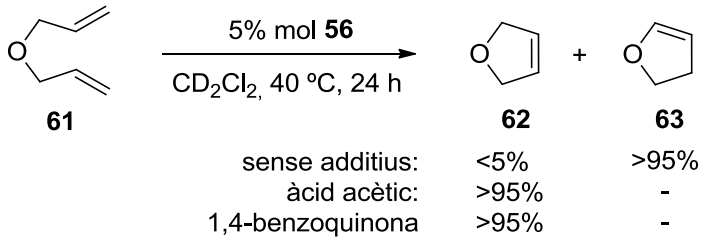
Figura 3. Nous catalitzadors de ruteni.

Avui en dia, es disposa d'una àmplia bateria de catalitzadors de qualitats diferents per la metàtesi d'olefines, i tot i que s'han fet un gran número d'estudis,[29] és encara molt difícil l'elecció del catalitzador òptim i la predicció del resultat de la reacció, ja que no existeix un catalitzador universal adequat per totes les reaccions de metàtesi.

1.1.1.5. Isomerització[30]

La isomerització del doble enllaç C=C pot ser una de les reaccions no desitjades durant la reacció de metàtesi provocant una disminució del rendiment del producte desitjat. A més a més, aquests subproductes resultants de la isomerització són difícils d'eliminar per tècniques de purificació. Tot i que els nous catalitzadors de ruteni són molt selectius per la metàtesi d'olefines, segueixen apareixent el problemes d'isomerització sobretot quan es treballa a elevades temperatures, en alta dilució i llargs temps de reacció (forced high turnover).

Tot i que el mecanisme exacte de la isomerització és desconegut, estudis recents indiquen que espècies tipus hidrurs de ruteni, o bé formades a partir de la descomposició del catalitzador en les condicions de reacció o bé com a impureses incorporades en la síntesi del catalitzador, poden catalitzar la migració de les olefines sota les condicions de metàtesi. L'any 2005, Grubbs i col·laboradors van estudiar la influència d'additius per prevenir la reacció d'isomerització promoguda pels catalitzadors de metàtesi. Després de la utilització de diferents additius van comprovar que l'àcid acètic i la 1,4-benzoquinona eren els més efectius per prevenir la isomerització d'olefines sense reduir l'activitat catalítica del catalitzador, sent aquest últim el més efectiu en la majoria dels casos i que a més podia ser separat fàcilment del producte desitjat per tècniques de purificació estàndard. Els resultats indiquen que la benzoquinona pot prevenir la formació dels hidrurs de metall formats per la descomposició del catalitzador o reaccionar ràpidament amb aquests reduint-se a la hidroquinona corresponent, de manera que el temps de vida mitja de l'espècie responsable de la isomerització és insuficient per produir-la. Actualment encara s'està investigant el mecanisme per entendre el paper de la 1,4-benzoquinona i buscant altres mètodes per prevenir la isomerització d'olefines en substrats com alcohols al·lílics i algunes amines al·líliques on l'addició de la benzoquinona no és efectiva.



Esquema 22. RCM de l'èter dial·lílic **61**.

[29] Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. L.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 806–818.
[30] Hong, S. H.; Sanders, P. D.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.

1.1.1.6. Purificació de les mescles de reacció: com eliminar el residu de catalitzador[31]

Un dels majors problemes un cop finalitzada la reacció de metàtesi es treure els residus de ruteni especialment en la síntesi de compostos biològicament actius o polímers usats en aplicacions tecnològiques avançades.

La purificació de les mescles de reacció se sol fer pels mètodes habituals: cromatografia en columna, recristal·lització, destil·lació, filtració, etc. Aquests tractaments o una barreja d'ells solen donar els compostos raonablement purs, encara que poden contenir traces metàl·liques derivades del catalitzador.

Aquestes traces poden causar reaccions no desitjades com la isomerització, la descomposició del producte, variacions en la mesura del poder rotatori o en els estudis farmacològics dels productes i també poden ser un problema per a les transformacions següents. Hi ha descrits molts mètodes per eliminar els subproductes de ruteni colorejats del cru de la reacció com per exemple: l'ús d'un additiu com $Pb(OAc)_2$, carbó actiu, etc. o afegir un excés de fosfina soluble en aigua, com la tris(hidroximetilfosfina), al ser un lligand polar fa que els complexos de ruteni formats puguin ser eliminats per extracció amb aigua o bé dipositats sobre gel de sílice i posteriorment filtrats, etc.

1.1.1.7. Síntesi d'alquens tetrasubstituïts via metàtesi

La síntesi d'olefines tetrasubstituïdes per metàtesi és encara un problema significant amb els catalitzadors de ruteni, ja que cal treballar en unes condicions molt dràstiques, com temperatures elevades, utilitzar grans quantitats de catalitzador, el què fa augmentar les impureses derivades d'aquests, i temps llargs de reacció, i tot i així la reacció és incompleta.

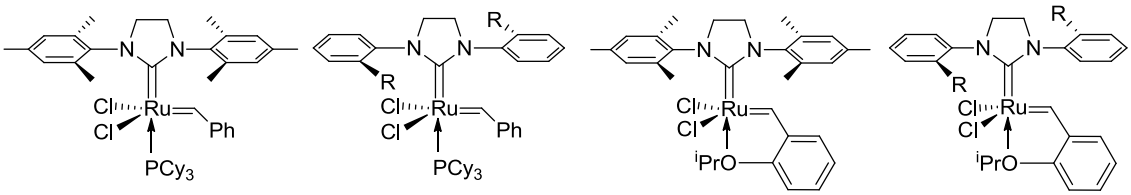
Recentment, s'han fet algunes millores que han fet augmentar el rendiment en les reaccions de CM i RCM d'olefines estèricament impedides.

- ✓ Reduir l'efecte estèric del lligand NHC:[32]

  Per exemple: complexes de ruteni on els lligands NHC només presenten un substituent *orto* en l'anell *N*-aril són més eficients en la RCM per donar alquens tetrasubstituïts, ja que presenten menys impediment estèric al voltant del centre de ruteni, el què permet al lloc catalític acomodar el fragments orgànics més voluminosos (*Figura 4, Taula 2*).

[31] Vougioukalakis, G. C. *Chem. Eur. J*. **2012**, *18*, 8868–8880.

[32] a) Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 441–444. b) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1589–1592. c) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1339–1342.



56 catalitzador de Grubbs de 2ª generació

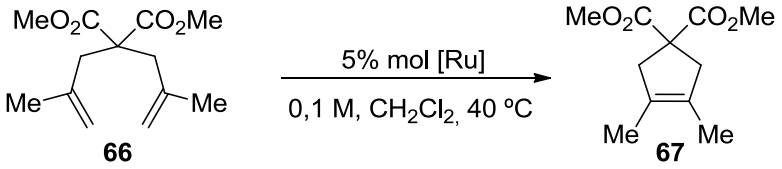
64a (R = Me)
64b (R = Et)
64c (R= *i*-Pr)

57 catalitzador d'Hoveyda-Grubbs de 2ª generació

65a (R = Me)
65b (R = Et)
66c (R= *i*-Pr)

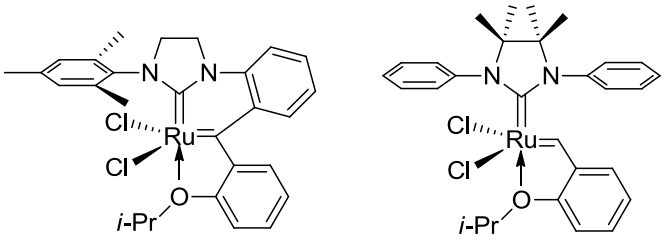
Figura 4. Catalitzadors de Ru amb NHCs mono-orto-substituïts **64** i **65**.

Taula 2. RCM per formar l'olefina tetrasubstituïda **67.**



Catalitzador	temps (h)	conv. (%)
56	24	50
57	24	0
64a	1	86
64b	1	71
64c	1	74
65a	24	70
65b	24	59
65c	24	33

- ✓ Dissenyar lligands NHC que inhibeixin la rotació dels grups *N*-aril per disminuir l'activació dels enllaços orto C-H dels grups *N*-fenil i prevenir la descomposició del complex de ruteni, i en conseqüència la seva activitat, amb l'addició de substituents en el lligand NHC.[33]

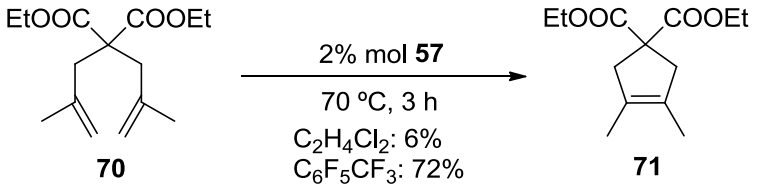


68 **69**

Figura 5. Producte de la descomposició d'un complex NHC *N*-fenil-substituït, **68**, i exemple de catalitzador, per evitar aquest tipus de descomposició, **69**.

[33] Chung, C. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2693–2696.

- ✓ Utilitzar dissolvents aromàtics fluorats (FAH) com són perfluorobenzè i perfluorotoluè.[34] Grela i els seus col·laboradors han estudiat la influència d'aquests dissolvents en l'activitat dels catalitzadors NHC-ruteni en la metàtesi d'olefines i han demostrat que l'augment de l'activitat del catalitzador i en conseqüència del rendiment de la reacció és degut a les interaccions π–π stacking intermoleculars entre el grup *N*-aril del lligand NHC del catalitzador de ruteni i l'anell aromàtic fluorat del dissolvent. Càlculs independents han demostrat que les molècules dels dissolvents aromàtics poden participar amb nombroses interaccions amb el complex de ruteni, estabilitzant-lo i inclús protegint l'espècie de 14 electrons per coordinació directa amb el Ru, fet que contribueix a augmentar l'estabilitat de l'espècie activa, sent l'hexafluorobenzè el dissolvent que dóna lloc a les interaccions més fortes.



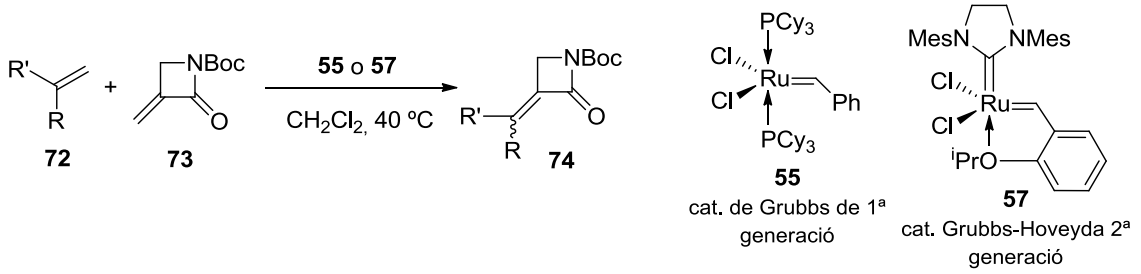
Esquema 23. Influència del dissolvent en la RCM de **70**.

1.1.1.8. Cross-metàtesi en alquens tetrasubstituïts

La formació d'alquens tetrasubstituïts mitjançant metàtesi[35] s'ha dut a terme principalment per processos de RCM[32b,36] i no va ser fins el 2009, que es va sintetitzar la primera olefina tetrasubstituïda per CM.[37] Howell i els seus col·laboradors van demostrar que la CM era una eina eficient per introduir diferents grups funcionals a una α-metilè-β-lactona, van estudiar la CM d'alquens terminals disubstituïts **72** amb la β-lactama **73** per obtenir la β-lactama insaturada tetrasubstituïda **74** amb bons rendiments utilitzant el catalitzador de Grubbs-Hoveyda, essent necessari en la majoria dels casos un 10% molar de catalitzador. La reacció era compatible amb diferents grups funcionals (Taula 3), però no va ser estereoselectiva. Altres resultats van mostrar que les lactames riques en electrons no reaccionaven sota les mateixes condicions, indicant que els factors electrònics són importants en aquesta transformació.

[34] a) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Pazio, A.; Makal, A.; Wózniak, K.; Poater, A.; Cavallo, L.; Wójcik, J.; Zdanowski, K.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12981–12993. b) Rost, D. ; Porta, M. ; Gessler, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968–5971.
[35] Paek, S-M. *Molecules*, **2012**, *17*, 3348–3358.
[36] a) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745. b) Vorfalt, T.; Leuthaüsser, S.; Plenio, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191–5194. c) Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W. –H.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987. d) Stenne, B.; Timperio, J.; Savoie, J.; Dudding, T.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2032–2035. e) Sashuk, V.; Peeck, L. H.; Plenio, H. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 3983–3993.
[37] Liang, Y.; Raju, R.; Le, T.; Taylor, C. D.; Howell, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1020–1022.

Taula 3. Reacció de CM de α-metilen-β-lactones **72** amb alquens 1,1-disubstituïts.



Entrada	R	R'	catalitzador	Rendiment (%)	*E:Z*
1	Me	$CH_2CH_2CH_3$	2 mol% **55**	85	1:1
2	Me	CH_2CH_2OAc	2 mol% **55**	64	1:1,5
3	Me	CH_2Cl	2 mol% **57**	58	1:1,6
4	Me	CH_2CO_2Et	2 mol% **57**	41	1:1,5
5	Me	CH_2Ph	2 mol% **57**	81	1:1,5
6	Me	CH_2SiMe_3	2 mol% **57**	73	1:1,7
7	Me	CH_2OH	2 mol% **57**	86	1:1,7
8	Et	Et	2 mol% **57**	65	-
9	Me	$CH(OH)C_2H_5$	2 mol% **57**	40	1:2,5
10	Me	$CH(OH)C_2H_5$	2 mol% **55**	69	1:2,5

1.2. Part teòrica

Com s'ha indicat a la introducció, des de fa molt de temps, el nostre grup ha estat interessat en la preparació de compostos "cinturó" d'estructura general **11**,[1,4–6] com a possibles precursors del tetraè **12** i aquest és un dels objectius d'aquesta Tesi Doctoral.

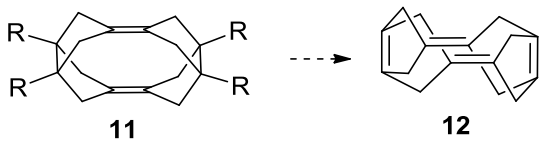


Figura 6. Estructura dels compostos **11** i **12**.

Recentment, el nostre grup de recerca va descriure la preparació en una única etapa de diferents derivats metilenciclopentànics, com ara la (3a*R*,6a*S*)-2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[*c*]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona **44** i la 8-metil-2,5-dimetilen-hexahidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-7,9-diona **35**, a partir de la *N*-metilsuccinimida **33** i l'agent alquilant 3-cloro-2-clorometil-1-propè **34**.[15]

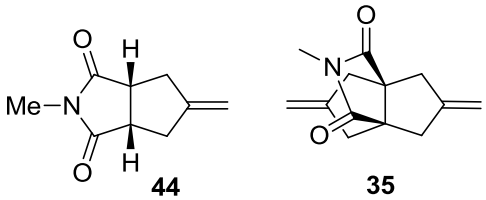
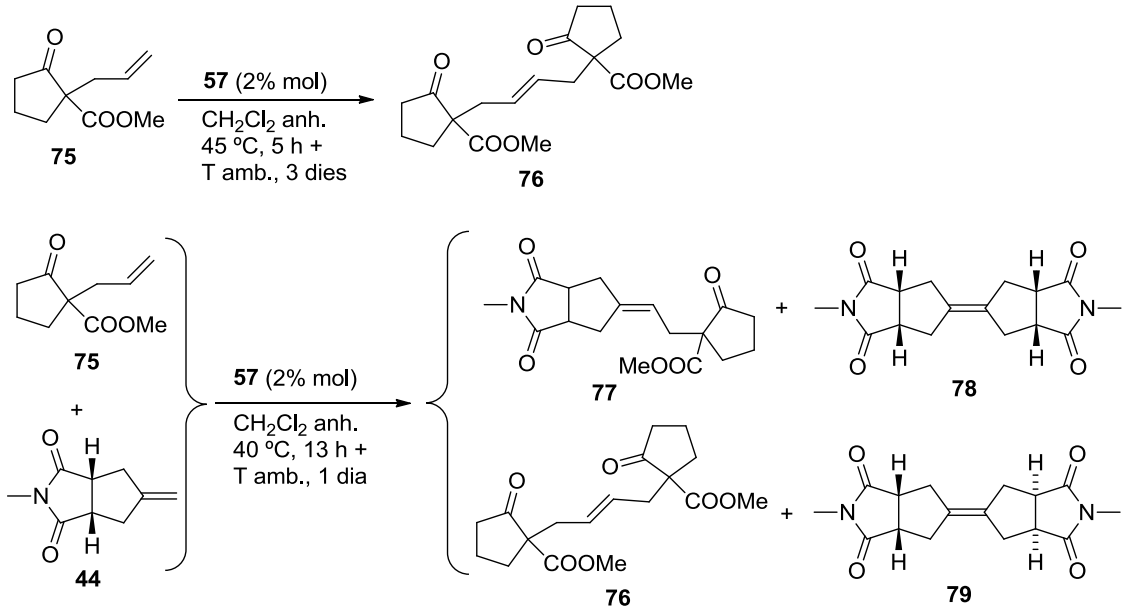


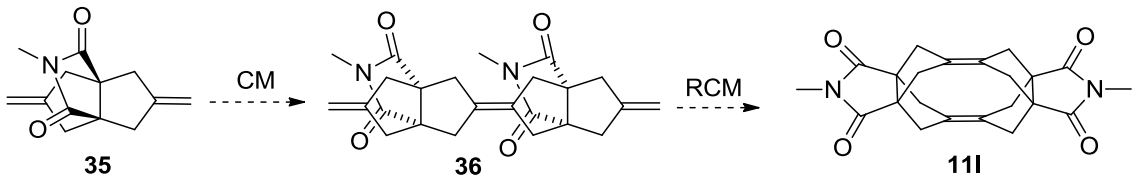
Figura 7. Estructura dels compostos **44** i **35**.

Per altra banda, en relació a l'apartat 3 d'aquesta Tesi, s'havien estudiat les reaccions de metàtesi que es recullen a l'Esquema 24, i en la reacció de CM dels compostos **75** i **44**, sorprenentment, es va observar la formació dels alquens tetrasubstituïts **78** i **79**. Com s'ha indicat abans, encara que s'ha descrit la formació d'alquens tetrasubstituïts per reaccions de metàtesi, aquest tipus de transformació no és gens general. La major part dels exemples descrits corresponen a processos intramoleculars en els quals es formen anells de cinc baules[35,36] i els processos de CM que condueixen a alquens tetrasubstituïts no cíclics són molt específics.[37]



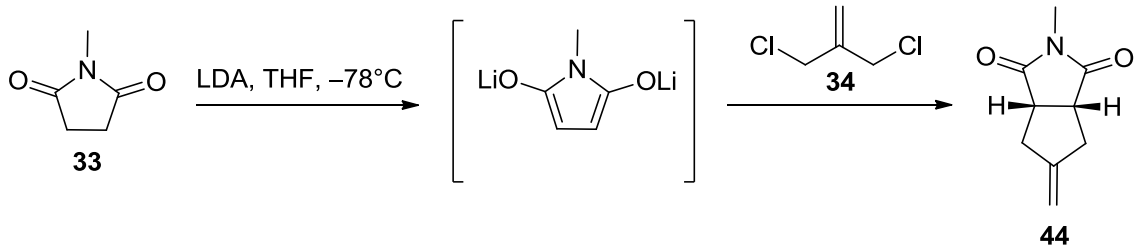
Esquema 24. Reaccions de metàtesi del compost **75** i CM dels compostos **75** i **44**.

En conseqüència, vam considerar d'interès estudiar la CM de **44**, com a compost model, i de **35** o derivats d'aquest últim, com a possibles rutes per preparar el compost **11l** a través de dues reaccions de metàtesi, una intermolecular que podria donar el compost **36** i si la geometria del doble enllaç C=C tetrasubstituït fos l'adient (*E*), una segona reacció de metàtesi intramolecular podria donar el compost "cinturó" **11l** (*Esquema 25*).



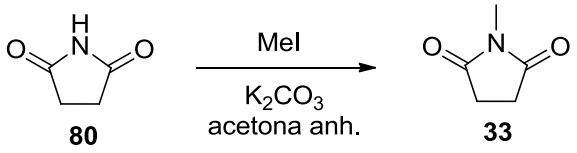
Esquema 25. Plantejament sintètic del compost "cinturó" **11l**.

En primer lloc, es va preparar el compost de mono-anel·lació **44** mitjançant una doble alquilació de la *N*-metilsuccinimida **33**, compost fàcilment assequible comercialment, utilitzant com a agent alquilant, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè **34**, i LDA com a base, seguint un procediment descrit pel nostre grup de recerca sobre l'estudi de la reacció de mono- i di-anel·lació de diferents succinimides.[15] Aquest procediment implica una doble alquilació de **44** utilitzant un excés de LDA com a base per formar el dianió de la dicarboximida, i la successiva reacció d'aquest amb l'agent alquilant doble **34** (*Esquema 26*).



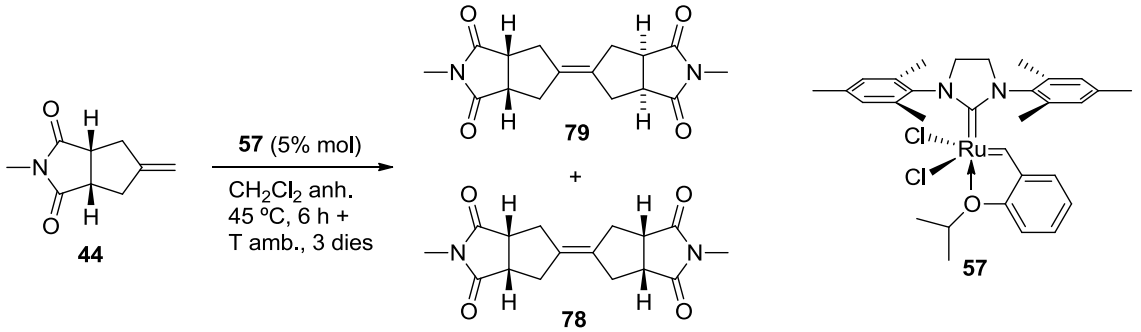
Esquema 26. Reacció de mono-anel·lació de la *N*-metilsuccinimida **33**.

Com hem comentat anteriorment la *N*-metilsuccinimida **33** és comercialment assequible, però també s'ha sintetitzat amb un rendiment quantitatiu mitjançant un procediment conegut,[38] per reacció d'alquilació de la succinimida **80** amb un excés de MeI en presència de K_2CO_3 anhidre a reflux d'acetona anhidra (*Esquema 27*).



Esquema 27. Preparació de la *N*-metilsuccinimida **33**.

En la reacció model, el compost **44** es va fer reaccionar amb el catalitzador d'Hoveyda-Grubbs de 2ª generació **57**, per la seva major reactivitat, estabilitat i compatibilitat amb grups funcionals (*Esquema 28*). En un primer intent, la reacció de la imida **44** en presència de **57** (5% molar), sota atmosfera d'argó, en el si de CH_2Cl_2 (0,46 M) a 45 ºC durant 6 h i 3 dies a temperatura ambient, va proporcionar una mescla de productes de CM (*Z*)-**79** i (*E*)-**78** en relació aproximada (*Z*)-**79**/(*E*)-**78** = 1:2 (^{1}H-RMN) amb un 48% de rendiment, recuperant-se un 49% del producte de partida **44** (*Taula 4, entrada 1*). Les mostres pures dels dos estereoisòmers es van poder aïllar amb dificultat per cromatografia en columna sobre gel de sílice i es van caracteritzar completament.

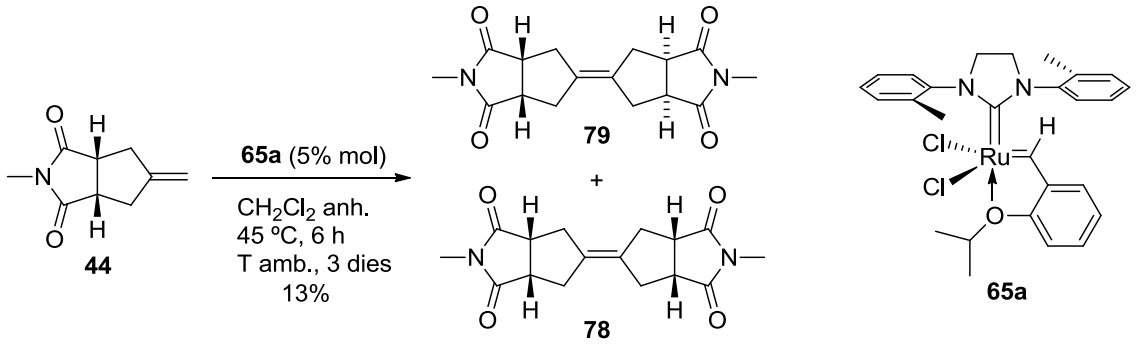


Esquema 28. Metàtesi del compost **44** amb el catalitzador **57**.

[38] a) Khan, A.; Marson, C. M.; Porter, R. A. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1753–1764. b) Ito, R.; Umezawa, N.; Higuchi, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *127*, 834–835.

Al tractar-se d'una metàtesi per a la formació d'alquens tetrasubstituïts i amb la finalitat d'augmentar el rendiment, es va utilitzar el catalitzador de Stewart-Grubbs **65a**. Com s'ha comentat anteriorment els lligands NHC d'aquest complex de ruteni només presenten un substituent *orto* en l'anell *N*-aril, en aquest cas metil, i per tant, menys impediment estèric al voltant del centre de ruteni, aquest espai addicional permet al lloc catalític acomodar el fragments orgànics més voluminosos, i per tant ser més eficient en la formació d'alquens tetrasubstituïts.

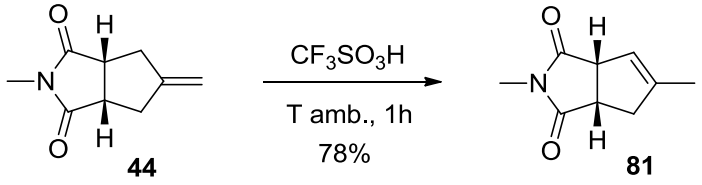
Malauradament, al tractar la imida **44** amb el catalitzador **65a** en CH_2Cl_2 en les mateixes condicions utilitzades en la reacció anterior, es van obtenir els productes esperats de CM, (*Z*)-**79** i (*E*)-**78** en una relació aproximada (*Z*)-**79**/(*E*)-**78** = 1:1 (^{1}H-RMN) amb només un 13% de rendiment (*Esquema 29*).



Esquema 29. Reacció de metàtesi de l'alquè **44** amb el catalitzador **65a**.

En vista d'aquests resultats, es van modificar les condicions de reacció, treballant a una temperatura més elevada i a diferents temps de reacció. La reacció de metàtesi del compost **44** en el si de toluè sota atmosfera d'argó a 130 ºC durant 3 dies, en presència de **57** (5% molar), va proporcionar una mescla estereoisomèrica dels productes de CM (*Z*)-**79** i (*E*)-**78** en relació aproximada (*Z*)-**79**/(*E*)-**78** = 1:1 (^{1}H-RMN) amb un 64% de rendiment, recuperant-se la resta del producte de partida **44** impurificat (*Taula 4, entrada 2*). La impuresa es va identificar i va resultar ser el compost **81**, producte en el que s'ha produït la isomerització del doble enllaç exocíclic cap a una posició endocíclica. Aquest fet, posava de manifest que en les condicions de reacció, treballant a una temperatura elevada i llargs temps de reacció, el catalitzador **57** pot provocar la isomerització del doble enllaç exocíclic.

L'estructura de **81** es va confirmar preparant una mostra per reacció de **44** amb un excés d'àcid tríflic (CF_3SO_3H) a temperatura ambient durant 1 h (78% de rendiment) (*Esquema 30*). Els espectres de ^{1}H i ^{13}C-RMN del compost obtingut concordaven amb els obtinguts en els assaigs de metàtesi.



Esquema 30. Isomerització de **44** en medi àcid.

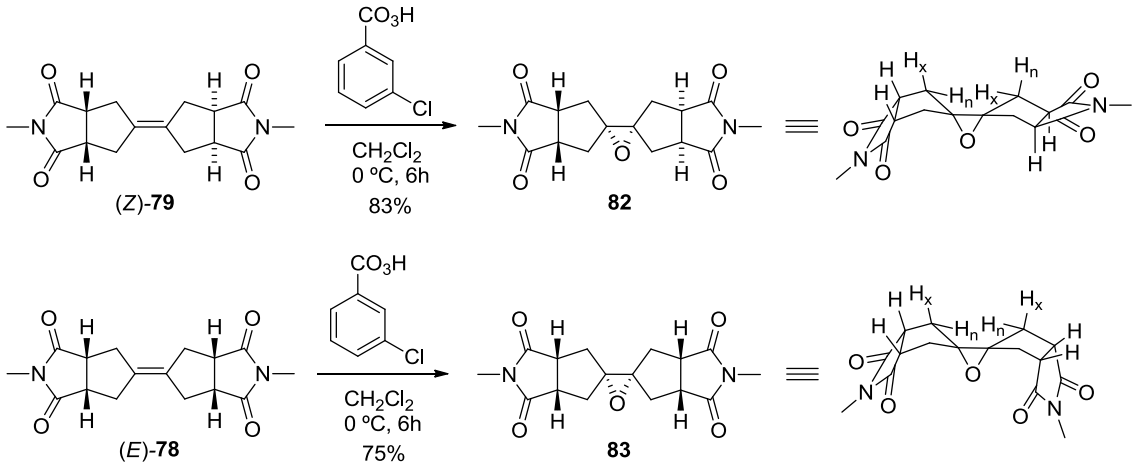
Finalment, la reacció de CM entre la imida i el catalitzador **57** en CH_2Cl_2 a 45 ºC durant 66 h, va proporcionar una mescla estereoisomèrica dels productes de CM (*Z*)-**79** i (*E*)-**78** en una relació aproximada (*Z*)-**79**/(*E*)-**78** = 1:2 (^{1}H-RMN) amb un 79% de rendiment, recuperant-se la resta del producte de partida **44** junt amb el producte isomeritzat **81** en una relació aproximada **44**:**81** = 6:1 (^{1}H-RMN) (*Taula 4, entrada 3*).

Taula 4. Resultats de la reacció de CM del compost **44**.(1)

Entrada	Dissolvent	Condicions	Rendiment (relació 79:78)	% 44+81 (relació 44:81)
1	CH_2Cl_2	45 ºC, 6 h i T amb., 3 d	48% (1:2)	49% (no estudiat)
2	toluè	130 ºC, 65 h	64% (1:1)	41% (1,6:1) impur
3	CH_2Cl_2	45 ºC, 66 h	79% (1:2)	22% (6:1) impur

(1) Totes les reaccions s'han dut a terme amb un 5% molar de catalitzador **57**.

En la Taula 4 es recullen els resultats obtinguts en les diferents proves de la reacció de metàtesi del compost **44**, on podem concloure que al treballar a una temperatura més elevada, augmenta el rendiment però també augmenta la isomerització del producte de partida, que fa disminuir el rendiment de la reacció.



Esquema 31. Epoxidació dels alquens estereoisomèrics **79** i **78**.

Per confirmar l'estereoquímica dels compostos **79** i **78** de la CM, es van epoxidar amb àcid *m*-cloroperbenzoic (*m*-CPBA) (*Esquema 31*). L'epoxidació de **78** va donar únicament un epòxid amb simetria C_{2v} (s'observaven únicament 5 senyals en l'espectre de ^{13}C-RMN i 4 senyals en el de ^{1}H-RMN). Per tant, **78** ha de ser l'estereoisòmer (*E*). Tot i que l'epoxidació de **78** podria donar dos epòxids (les cares del doble enllaç C=C són diastereotòpiques), només es va observar la formació d'un epòxid, **83**. D'aquest epòxid es va poder obtenir per cristal·lització de CH_2Cl_2 un cristall raonablement acceptable per a ser estudiat per difracció de raigs X, l'estructura del qual es mostra a la Figura 8.

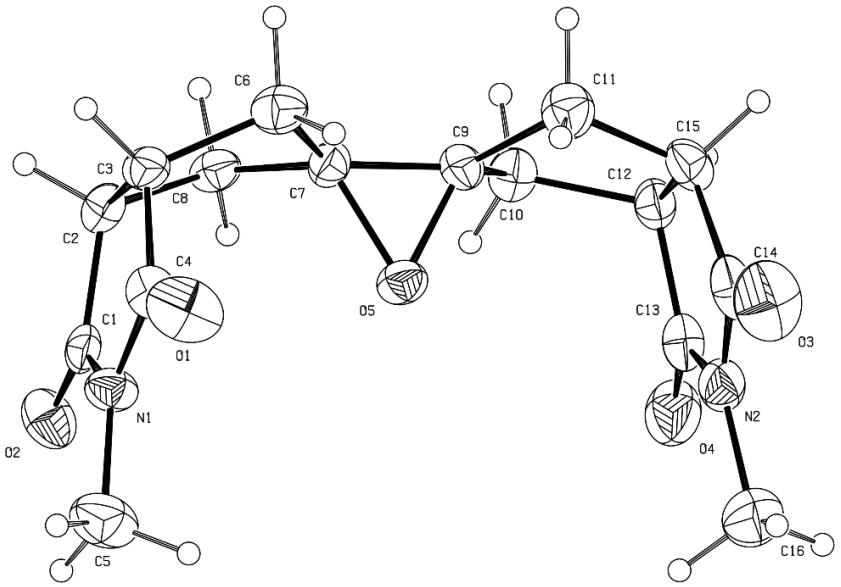


Figura 8. ORTEP de l'epòxid **83**.

D'acord amb l'assignació prèvia, l'epoxidació de l'altra alquè, que ha de ser (*Z*)-**79**, el doble enllaç C=C del qual té cares equivalents, va donar únicament un epòxid, **82**, amb simetria C_s (s'observaven 10 senyals en l'espectre de ^{13}C-RMN i 8 senyals en el de ^{1}H-RMN). Per cristal·lització de CH_2Cl_2 es va obtenir un cristall adequat per l'estudi de difracció de raigs X, i així es va confirmar inequívocament la seva estructura que es mostra en la Figura 9.

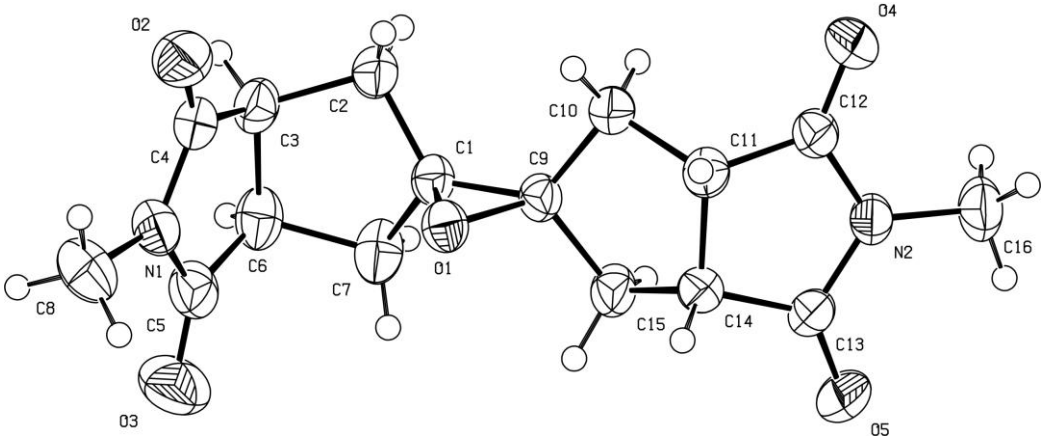
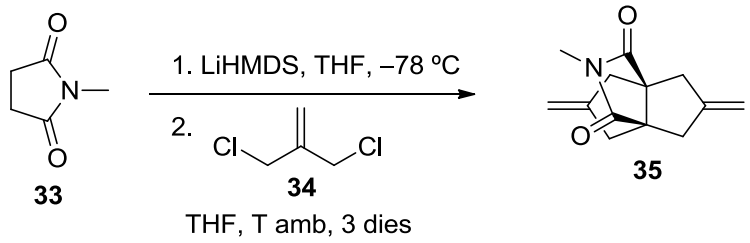


Figura 9. ORTEP de l'epòxid **82**.

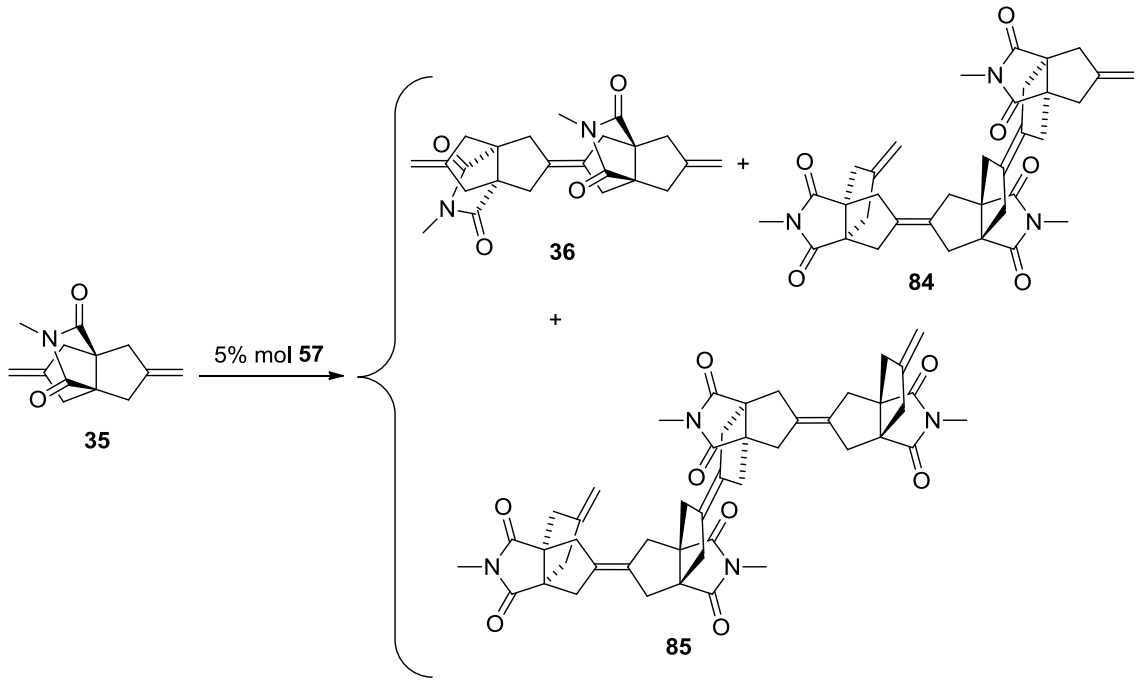
Després vam procedir a estudiar la reacció de metàtesi del compost **35**. Es va preparar el compost de di-anel·lació **35** mitjançant una quàdruple alquilació de la succinimida **33** utilitzant com a agent alquilant, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè **34**, i un excés de LiHMDS com a base, seguint un procediment descrit pel nostre grup de recerca[15] (*Esquema 32*).



Esquema 32. Preparació del compost **35**.

Cal indicar que el compost **35** tal com s'obté per doble anel·lació de la *N*-metilsuccinimida està impurificat amb productes en els quals un o els dos dobles enllaços C=C exocíclics s'han isomeritzat cap a una posició endocíclica, fet que s'observa clarament en l'espectre de ^{1}H-RMN per l'aparició d'un senyal a δ 1,71 ppm corresponent als grups metil i un senyal a δ 5,43 ppm corresponent als protons olefínics endocíclics. De les integrals del senyal a δ 1,71 ppm corresponent al metil del producte isomeritzat i del senyal a δ 4,86 ppm corresponent als protons dels metilens exocíclics de **35** i del producte isomeritzat, es va calcular el percentatge d'isomerització que va resultar ser d'un 11%.

Malgrat que en la reacció de metàtesi s'havia observat la isomerització del doble enllaç exocíclic cap a la posició endocíclica al treballar a elevada temperatura, es va decidir purificar el producte de partida **35**, cristal·lizant-lo quatre vegades de MeOH, fins que la proporció del producte isomeritzat va ser del 0,3%, abans d'utilitzar-lo en la reacció de metàtesi i, d'altra banda, la reacció de metàtesi la vam dur a terme a temperatura moderada.



Esquema 33. Reacció de metàtesi del compost **35**.

Una solució 0,08 M del diè **35** en CH_2Cl_2 en presència del catalitzador **57** (5% molar) es va escalfar durant 3 dies a 45 ºC, obtenint una mescla del producte de metàtesi esperat **36** junt amb productes derivats de tres (**84**) o quatre (**85**) unitats del producte de partida **36** (*Esquema 33*). Aquests productes van poder ser separats fàcilment per cromatografia en columna sobre gel de sílice, aïllant per ordre d'elució, el producte de partida sense reaccionar **35** (53% de rendiment), **36** (33% de rendiment), **84** (10% de rendiment) i **85** (5% de rendiment).

Es van realitzar proves a diferents temperatures i temps de reacció, que es troben resumides en la Taula 6.

Taula 6. Condicions i resultats de les reaccions de metàtesi del diè **35**.[1]

Entrada	57 (% mol)	condicions	additiu	35 (%) (I%)[2]	36 (%) (I%)[2]	84 (%) (I%)[2]	85 (%) (I%)[2]
1	5	CH_2Cl_2 45 ºC, 3 dies		53 (3)	33 (5)	10 (8)	5 (n.d)[3]
2	10	CH_2Cl_2 45 ºC, 3 dies		20	23	24	21
3	5	CH_2Cl_2 45 ºC, 3 dies	1,4-benzo-quinona	70	21	5	--
4	5	toluè 100 ºC, 3 dies		18 (20)	29 (26)	24 (27)	20 (23)
5	5	benzè 60 ºC, 5 dies		16 (33)	29 (36)	23 (33)	33 (33)
6	5	CH_2Cl_2 45 ºC, 5 dies		17 (n.d[3])	29 (0,6)	22 (10)	22 (5)

[1] En tots els casos la concentració del substrat **35** era de 0,08 M.
[2] I% indica el percentatge de doble enllaç exocíclic C=C isomeritzat.
[3] n.d = no es detecta per ^{1}H-RMN.

Com era d'esperar, tots els productes obtinguts estaven impurificats amb el seu isòmer, producte que contenia el doble enllaç exocíclic isomeritzat, i l'augment del producte d'isomerització està relacionat sobretot amb l'augment de la temperatura de reacció.

D'acord amb el que va proposar Grubbs i col·laboradors,[39] a temperatura elevada, el catalitzador es deu transformar en una espècie d'hidrur de ruteni, que és la responsable del procés d'isomerització. Per prevenir la isomerització de l'olefina es va dur a terme la reacció amb l'additiu 1,4-benzoquinona. La reacció de metàtesi de la imida **35** amb el catalitzador **57** (5% molar) i en presència de la 1,4-benzoquinona (10% molar), en CH_2Cl_2 a 45 ºC durant 3 dies, va conduir després de purificació per cromatografia en columna als productes de monoreacció i direacció amb baixos rendiments [**36** (21%) i **84** (5%)], recuperant molt producte de partida (70% de recuperació). Tot i que l'addició de la benzoquinona va evitar el procés d'isomerització, va influir negativament en l'activitat del catalitzador **57** donant més baixa conversió i recuperant molt producte de partida sense reaccionar.

De cara a obtenir un rendiment acceptable del producte de CM **36** amb mínima contaminació per part del producte d'isomerització, les millors condicions corresponen a l'entrada 1 de la Taula 6, en les que es treballa en el si de CH_2Cl_2 a reflux durant 3 dies. En aquestes condicions es recupera molt producte de partida (53%) i s'obté **36** amb 33% de rendiment. Treballant en les mateixes condicions, però allargant el temps de reacció fins a 5 dies, la conversió és molt més elevada (17% de recuperació del producte de partida), el rendiment de **36** disminueix lleugerament (29%) i es formen quantitats significatives dels productes de doble i triple metàtesi (22% de **84** i 22% de **85**). La proporció de productes d'isomerització d'aquests compostos va ser baixa. El rendiment d'obtenció d'aquests compostos i la seva puresa va permetre obtenir-los en forma pura i caracteritzar-los completament.

En tots els casos, un cop finalitzada la reacció, la mescla es va concentrar a pressió reduïda i es va purificar mitjançant cromatografia en columna en gel de sílice. A continuació es van passar tots els productes obtinguts a través d'una columna amb Al_2O_3 bàsica per eliminar les impureses derivades del catalitzador i es van cristal·litzar de CH_2Cl_2 / MeOH.

El cru de **36** va mostrar ser essencialment un únic estereoisòmer que, després de cristal·lització, es va caracteritzar com el cas dels alquens **78** i **79**, per conversió en l'epòxid corresponent. En aquest cas, hi havia dues diferències importants. L'alquè tenia tres dobles enllaços C=C i havíem de dur a terme l'epoxidació quimioselectiva de l'enllaç C=C més substituït amb àcid *m*-cloroperbenzoic, cosa raonable tenint en compte que es tracta d'un doble enllaç tetrasubstituït, més reactiu en front d'electròfils (àcid *m*-cloroperbenzoïc) que els dobles enllaços terminals. D'altra banda, en aquest cas únicament disposàvem d'un dels estereoisòmers.

[39] Hong, S.H.; Day, M. W.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 7414–7415.

L'alquè (*Z*)-**36** presenta un pla de simetria i un eix binari (C_2) que passa pel centre de l'enllaç C=C central i és perpendicular al pla de simetria (grup puntual D_{2h}). Les dues meitats de la molècula d'aquest alquè (*Z*)-**36** són equivalents ja que es poden interconvertir per rotació al voltant de l'eix binari C_2. També les dues cares olefíniques del doble enllaç C=C central són equivalents, de manera que únicament es pot formar un epòxid. Aquest epòxid únicament té un pla de simetria (grup puntual C_s) (*Figura 10*). El nombre de senyals esperable per aquest epòxid en l'espectre de ^{13}C-RMN seria 16 i en l'espectre de ^{1}H-RMN seria de 12.

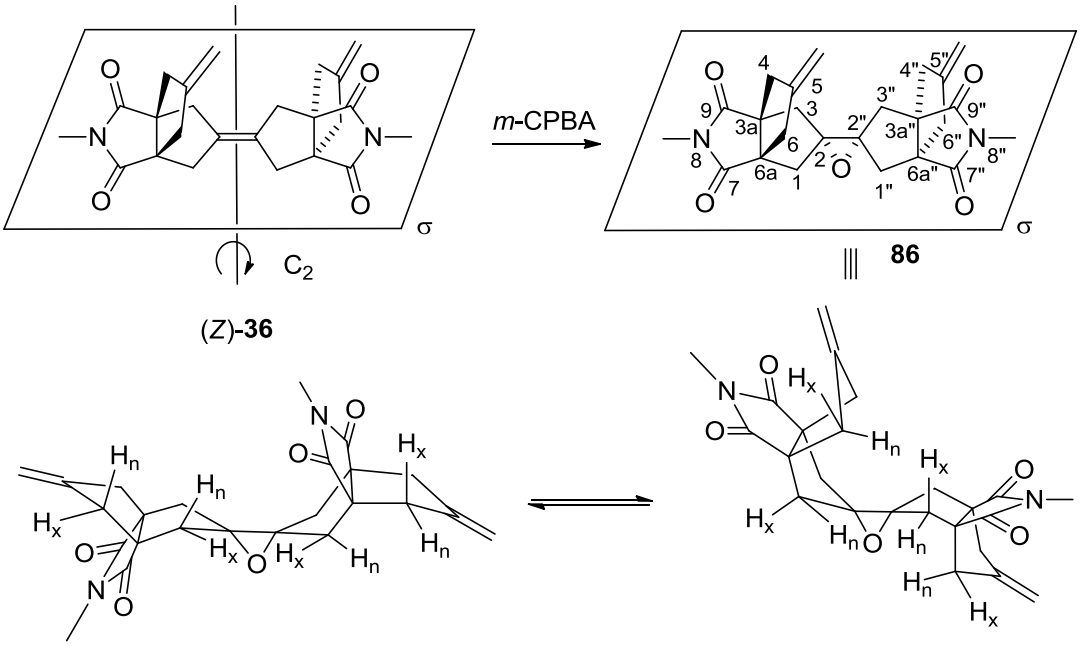


Figura 10. Simetria de l'alquè (*Z*)-**36** i del seu epòxid **86**.

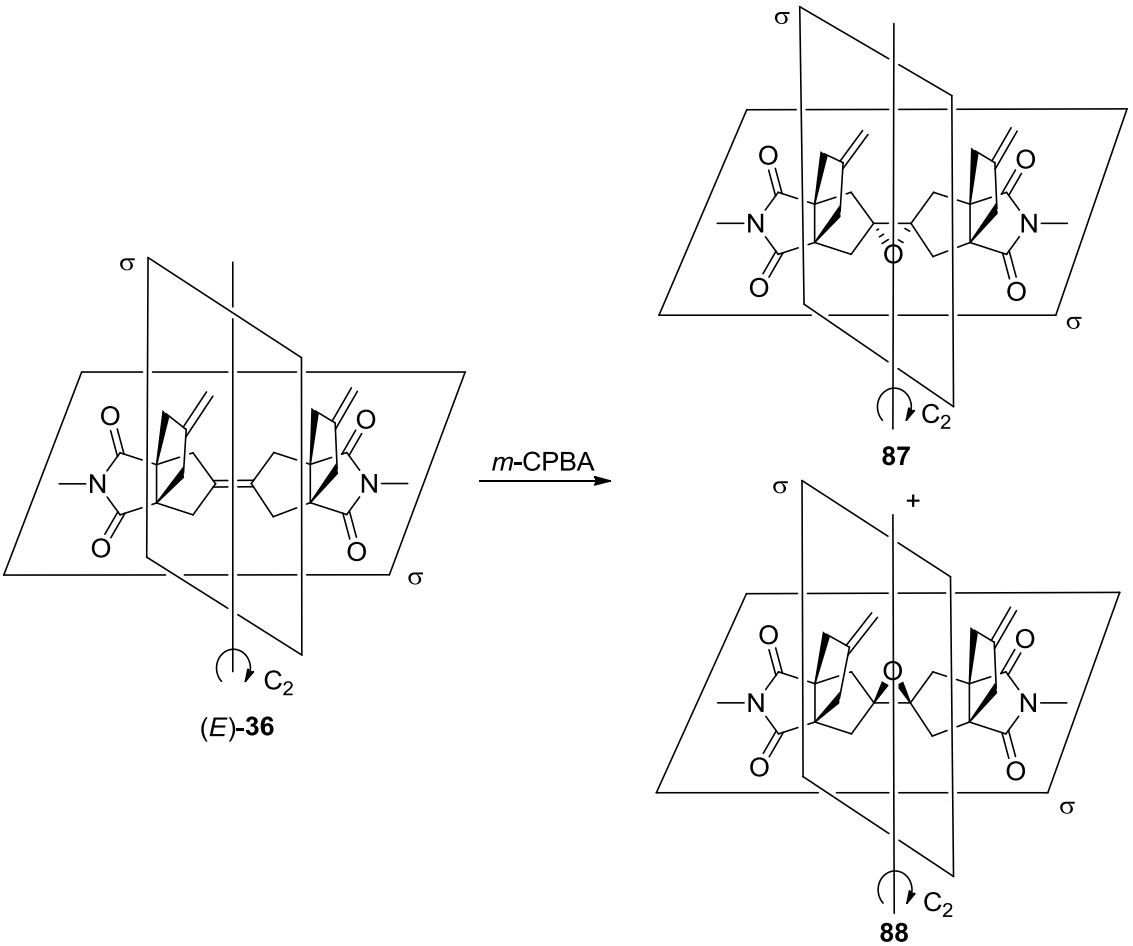


Figura 11. Simetria de l'alquè (*E*)-**36** i dels seus possibles epòxids.

Per la seva banda, l'alquè (*E*)-**36** presenta dos plans de simetria perpendiculars entre si i un eix binari (C_2), que correspon a la intersecció dels dos plans (grup puntual C_{2v}) (*Figura 11*). Les cares olefíniques del doble enllaç C=C central són diastereotòpiques i, per tant, l'epoxidació podria donar dos epòxids diastereomèrics, que podrien formar-se en diferent proporció. Cada epòxid pertany al grup puntual C_{2v}, com l'alquè de partida. Per tant, en cada epòxid derivat de l'alquè (*E*)-**36**, el nombre de senyals esperables en els seus espectres de ^{13}C-RMN seria de 8 i en ^{1}H-RMN seria de 6. Una barreja equimolar de **87** i **88** podria arribar a donar 16 senyals en l'espectre de ^{13}C-RMN i 12 en l'espectre de ^{1}H-RMN, situació que es podria confondre amb la de l'epòxid derivat de l'alquè (*Z*)-**36**.

Com es comenta a la introducció de la part experimental d'aquest capítol, tots els compostos nous preparats en aquesta Tesi han estat completament caracteritzats per tècniques espectroscòpiques {IR, ^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, DEPT, homocorrelacions ^{1}H/^{1}H (COSY i NOESY), heterocorrelacions ^{1}H/^{13}C [seqüències HSQC (per les correlacions a un enllaç) i HMBC (per les correlacions a 2 o 3 enllaços)], espectrometria de masses d'alta resolució i anàlisi elemental}. Gràcies als espectres d'homo- i heterocorrelació, i, a vegades, per comparació de compostos

relacionats, s'han pogut assignar completament els espectres de ^{1}H-RMN i ^{13}C-RMN dels diferents compostos preparats. Encara que avui dia es tracta de tècniques rutinàries, creiem interessant explicar el procés seguit per fer l'assignació dels diferents senyals d'aquests espectres per alguns compostos, com ara l'epòxid **86** i discutir amb més detall el procés d'assignació estructural dut a terme.

A continuació s'indiquen les dades de ^{1}H i ^{13}C-RMN de **86** i les diferents correlacions ^{1}H/^{1}H i ^{1}H/^{13}C observades.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,939 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1(3)-H_n], 1,942 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 1''(3'')-H_n], 2,14 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1(3)-H_x], 2,24 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 1''(3'')-H_x], 2,40 [d, *J* = 15,2 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,58 [dt, *J* = 16,4 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2H, 4''(6'')-H_n], 2,73 [d, *J* = 15,2 Hz, 2H, 4(6)-H_x], 2,82 [d, *J* = 16,4 Hz, 2H, 4''(6'')-H_x], 2,95 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,98 (s, 3H, *N*-CH_3), 4,85–4,87 (m, 2H, 5''=CH_2), 4,88–4,90 (m, 2H, 5=CH_2).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,2 (CH_3, *N*-CH_3), 25,3 (CH_3, *N*-CH_3), 39,5 [CH_2, C1''(3'')], 41,2 [CH_2, C1(3)], 42,7 [CH_2, C4(6)], 42,8 [CH_2, C4''(6'')], 59,4 [C, C3a''(6a'')], 60,0 [C, C3a(6a)], 69,5 (C, C2), 71,0 (C, C2''), 110,0 (5''=CH_2), 110,4 (5=CH_2), 146,2 (C, C5''), 147,0 (C, C5), 180,6 [C, C7(9) i C7''(9'')].

COSY

1,939 [1(3)-H_n]	2,14 [1(3)-H_x]
1,942 [1''(3'')-H_n]	2,24 [1''(3'')-H_x]
2,40 [4(6)-H_n]	2,73 [4(6)-H_x] 4,88–4,90 (5=CH_2)
2,58 [4''(6'')-H_n]	2,82 [4''(6'')-H_x] 4,85–4,87 (5''=CH_2)
2,73 [4(6)-H_x]	4,88–4,90 (5=CH_2)
2,82 [4''(6'')-H_x]	4,85–4,87 (5''=CH_2)

NOESY

1,939 [1(3)-H_n]	2,14 [1(3)-H_x] 2,40 [4(6)-H_n]
1,942 [1''(3'')-H_n]	2,24 [1''(3'')-H_x] 2,58 [4''(6'')-H_n]
2,14 [1(3)-H_x]	2,24 [1''(3'')-H_x] 2,40 [4(6)-H_n]
2,24 [1''(3'')-H_x]	2,40 [4(6)-H_n]
2,40 [4(6)-H_n]	2,73 [4(6)-H_x] 4,88–4,90 (5=CH_2)
2,58 [4''(6'')-H_n]	2,82 [4''(6'')-H_x] 4,85–4,87 (5''=CH_2)
2,73 [4(6)-H_x]	4,88–4,90 (5=CH_2)
2,82 [4''(6'')-H_x]	4,85–4,87 (5''=CH_2)

HSQC

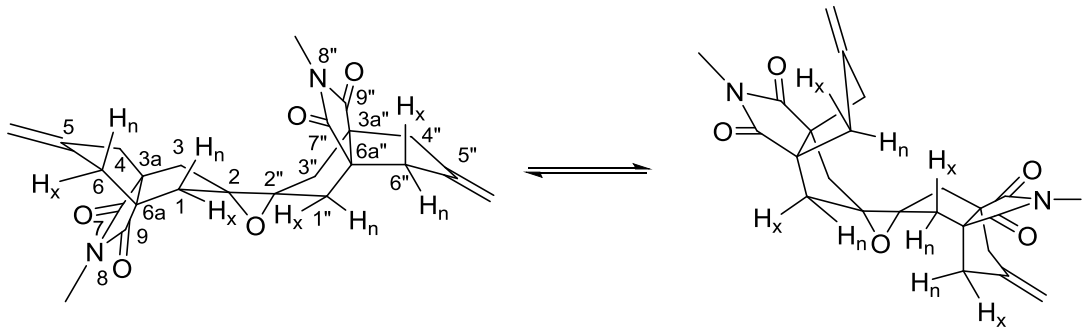
25,2 [*N*-CH_3]	2,95 [*N*-CH_3]
25,5 [*N*-CH_3]	2,98 [*N*-CH_3]
39,5 [C1''(3'')]	1,942 [1''(3'')-H_n] 2,24 [1''(3'')-H_x]
41,2 [C1(3)]	1,939 [1(3)-H_n] 2,14 [1(3)-H_x]
42,7 [C4(6)]	2,40 [4(6)-H_n] 2,73 [4(6)-H_x]
42,8 [C4''(6'')]	2,58 [4''(6'')-H_n] 2,82 [4''(6'')-H_x]
110,0 (5''=CH_2)	4,85–4,87 (5''=CH_2)
110,4 (5=CH_2)	4,88–4,90 (5=CH_2)

HMBC

1,939 [1(3)-H_n]* 1,942 [1''(3'')-H_n]**	39,5 [C1''(3'')] 42,7 [C4(6)] 42,8 [C4''(6'')] 59,4 [C3a''(6a'')] 60,0 [C3a(6a)] 69,5 (C2)** 71,0 (C2'')* 180,6 [C7(9) i C7''(9'')]
2,14 [1(3)-H_x]	41,2 [C1(3)] 60,0 [C3a(6a)] 71,0 (C2'') 180,6 [C7(9)]
2,24 [1''(3'')-H_x]	39,5 [C1''(3'')] 42,8 [C4''(6'')] 59,4 [C3a''(6a'')] 69,5 (C2) més intensa 71,0 (C2'') 180,6 [C7''(9'')]
2,40 [4(6)-H_n]	41,2 [C1(3)] 42,7 [C4(6)] 60,0 [C3a(6a)] 110,4 (5=CH_2) 147,0 (C5) 180,6 [C7(9)]
2,58 [4''(6'')-H_n]	39,5 [C1''(3'')] 59,4 [C3a''(6a'')] 146,2 (C5'') 180,6 [C7''(9'')]
2,73 [4(6)-H_x]	41,2 [C1(3)] 42,7 [C4(6)] 60,0 [C3a(6a)] 110,4 (5=CH_2) 147,0 (C5) 180,6 [C7(9)]
2,82 [4''(6'')-H_x]	39,5 [C1''(3'')] 42,8 [C4''(6'')] 59,4 [C3a''(6a'')] 110,0 (5''=CH_2) 146,2 (C5'') 180,6 [C7''(9'')]
2,95 (*N*-CH_3)	180,6 [C7(9) i C7''(9'')]
2,98 (*N*-CH_3)	180,6 [C7(9) i C7''(9'')]
4,85–4,87 (5''=CH_2)	42,8 [C4''(6'')]
4,88–4,90 (5=CH_2)	42,7 [C4(6)]

El nombre de senyals observades en els espectres de ^{13}C-RMN (15 senyals) i ^{1}H-RMN (12 senyals) de l'epòxid obtingut podria ser interpretat com corresponent a l'epòxid derivat d'(*Z*)-**36** o a una barreja equimolar dels dos epòxids que es podrien formar a partir de (*E*)-**36**.

L'assignació d'una de les meitats de l'epòxid **86** es va dur a terme com s'indica en l'Esquema 34 següent:



δ 4,88-4,90 ppm (5=CH_2 o 5"=CH_2)

HMBC

δ 42,7 ppm [CH_2, C4(6) o C4"(6")]
(correlació a tres enllaços)

HSQC

δ 2,40 ppm [4(6)-H_a o 4"(6")-H_a]
(correlació a tres enllaços)

HMBC

δ 41,2 ppm [CH_2, C1(3) o C1"(3")]
(correlació a tres enllaços)

HSQC

δ 1,939 ppm [1(3)-H_a o 1"(3")-H_a]
(correlació a tres enllaços)

NOESY

δ 2,14 ppm [1(3)-H_b o 1"(3")-H_b]
δ 2,40 ppm [4(6)-H_a o 4"(6")-H_a]

δ 1,939 i 2,14 ppm = protons geminals
δ 1,939 i 2,40 ppm = protons endo (H_n)
de la mateixa subunitat

δ 1,942 ppm [1"(3")-H_a o 1(3)-H_a]

NOESY

δ 2,24 ppm [1"(3")-H_b o 1(3)-H_b]
δ 2,58 ppm [4"(6")-H_a o 4(6)-H_a]

δ 1,942 i 2,24 ppm = protons geminals
δ 1,942 i 2,58 ppm = protons endo (H_n)
de la mateixa subunitat

δ 2,14 ppm [1(3)-H_b o 1"(3")-H_b]
(correlació a tres enllaços)

δ 41,2 ppm [CH_2, C1(3) o C1"(3")]
(correlació a tres enllaços)
δ 60,0 ppm [C, C3a(6a) o C3a"(6a")]
(correlació a tres enllaços)
δ 69,5 ppm (C, C2)
(correlació a tres enllaços)
δ 180,6 ppm [C, C7(9) o C7"(9")]
(correlació a tres enllaços)

δ 2,24 ppm [1"(3")-H_b o 1(3)-H_b]

NOESY

δ 2,14 ppm [1(3)-H_b o 1"(3")-H_b]
δ 2,40 ppm [4(6)-H_a o 4"(6")-H_a]

δ 2,24 i 2,40 ppm = protons de diferent subunitat

Conclusió: δ 2,14 ppm [1(3)-H_x]
δ 2,24 ppm [1"(3")-H_x]
δ 2,40 ppm [4(6)-H_n]

δ 2,73 ppm [4(6)-H_b o 4"(6")-H_b]
(correlació a tres enllaços)

HMBC

δ 42,7 ppm [CH_2, C4(6) o C4"(6")]
(correlació a tres enllaços)
δ 60,0 ppm [C, C3a(6a) o C3a"(6a")]
(correlació a tres enllaços)
δ 110,4 ppm (CH_2, 5=CH_2 o 5"=CH_2)
(correlació a tres enllaços)
δ 147,0 ppm (C, C5 o C5")
(correlació a dos enllaços)
δ 180,6 ppm [C, C7(9) o C7"(9")]
(correlació a tres enllaços)

Esquema 34. Correlacions $^1H/^1H$ i $^1H/^{13}C$ seleccionades del compost **86**.

Partint del senyal a 4,88–4,90 ppm en l'espectre de ^{1}H-RMN que correspon a un grup dels protons =CH_2 i mitjançant l'espectre HMBC es veu que aquests protons correlacionen a tres enllaços amb els carbonis metilènics a 42,7 ppm que, per tant han de ser els carbonis C4(6). Aquesta senyal, en l'espectre HSQC correlaciona amb els protons a 2,40 i 2,73 ppm que corresponen als protons metilènics 4(6)-H_a i 4(6)-H_b, units a aquests carbonis. En l'espectre HMBC observem que els protons a 2,40 ppm correlacionen amb: (a) el carbonis metilènics a 41,2 ppm, que han de correspondre als carbonis C1(3): interacció a tres enllaços, (b) amb els carbonis metilènics a 42,7 ppm, que corresponen, com ja sabem, a C4(6): el protó 4-H correlaciona amb el carboni C6 a tres enllaços de distància i el protó 6-H correlaciona amb el C4, (c) amb els carbonis quaternaris a 60,0 ppm que han de ser els carbonis C3a(6a): el protó 4-H correlaciona amb el carboni C6a a tres enllaços i, de manera anàloga, el protó 6-H correlaciona amb C3a, (d) amb el carboni quaternari a 110,4 ppm, que ha de ser C5, a dos enllaços de distància, (e) amb el carboni metilènic a 147,0 ppm, que és 5=CH_2, a tres enllaços de distància: en el HSQC es confirma la identitat d'aquest carboni a través de la correlació a un enllaç entre els protons a 4,88 ppm i aquest carboni, (f) amb el carbonis quaternaris a 180,6 ppm, que han de ser els C7(9), correlació a tres enllaços de distància. El carboni a 41,2 ppm en el HSQC correlaciona amb els protons a 1,939 i 2,14 ppm que han de correspondre als protons 1(3)-H_a i 1(3)-H_b. El protó a 2,14 ppm en el HMBC correlaciona: (a) amb els carbonis metilènics a 41,2 ppm: el protó 1-H correlaciona a tres enllaços amb el carboni C3 i, de manera anàloga, el protó 3-H correlaciona amb el C1, (b) amb els carbonis quaternaris a 60,0 ppm que corresponen, com ja sabem a C3a(6a), (c) amb el carboni quaternari a 69,5 ppm que ha de ser el carboni C2'': correlació a tres enllaços, i (d) amb els carbonis quaternaris a 180,6 ppm que, com ja sabem, corresponen a C7(9).

De manera anàloga, a partir del senyal a 4,85–4,87 ppm corresponent als protons 5''=CH_2 s'assigna l'altra meitat de l'estructura de **86** (vegeu l'assignació i les correlacions donades abans).

Per completar l'assignació cal discernir qui és qui en cada parella de protons metilènics i discernir quin grup de protons i carbonis corresponen a cada meitat de l'epòxid. L'experiment NOESY de l'epòxid **86** ens va permetre assignar completament l'espectre i, alhora, confirmar la configuració *anti* de l'alquè (*Z*)-**36**.

Apart dels NOE intensos entre els protons geminals, s'observen NOE intensos entre els protons a δ = 1,939 ppm [1(3)-H_n] i a δ = 2,40 ppm [4(6)-H_n] i entre els protons a δ = 1,942 ppm [1''(3'')-H_n] i a δ = 2,58 ppm [4''(6'')-H_n], pertanyents a la mateixa subunitat molecular de **86**, la qual cosa ens permet assignar aquests protons com els endo (*vegeu la Figura 12 següent i l'assignació descrita abans*). A més a més, s'observen uns NOEs menys intensos entre els protons a δ = 2,24 ppm [1''(3'')-H_x, parella de [1''(3'')-H_n] i a δ = 2,14 ppm [1(3)-H_x, parella de 1(3)-H_n] i entre els protons a δ = 2,40 ppm [4(6)-H_n] i a δ = 2,24 ppm [1''(3'')-H_x, parella de 1''(3'')-H_n], que corresponen a diferents subunitats. La interacció entre aquestes últimes parelles de protons posa de manifest que les dues subunitats corresponen al mateix compost i no a compostos diferents [els dos hipotètics epòxids derivats de l'alquè (*E*)-**36**] i, per altra

banda, la interacció NOE entre els protons 4(6)-H_n i 1''(3'')-H_x que no és possible entre els protons 4''(6'')-H_n i 1(3)-H_x permet diferenciar sens dubte les dues meitats d'aquest epòxid.

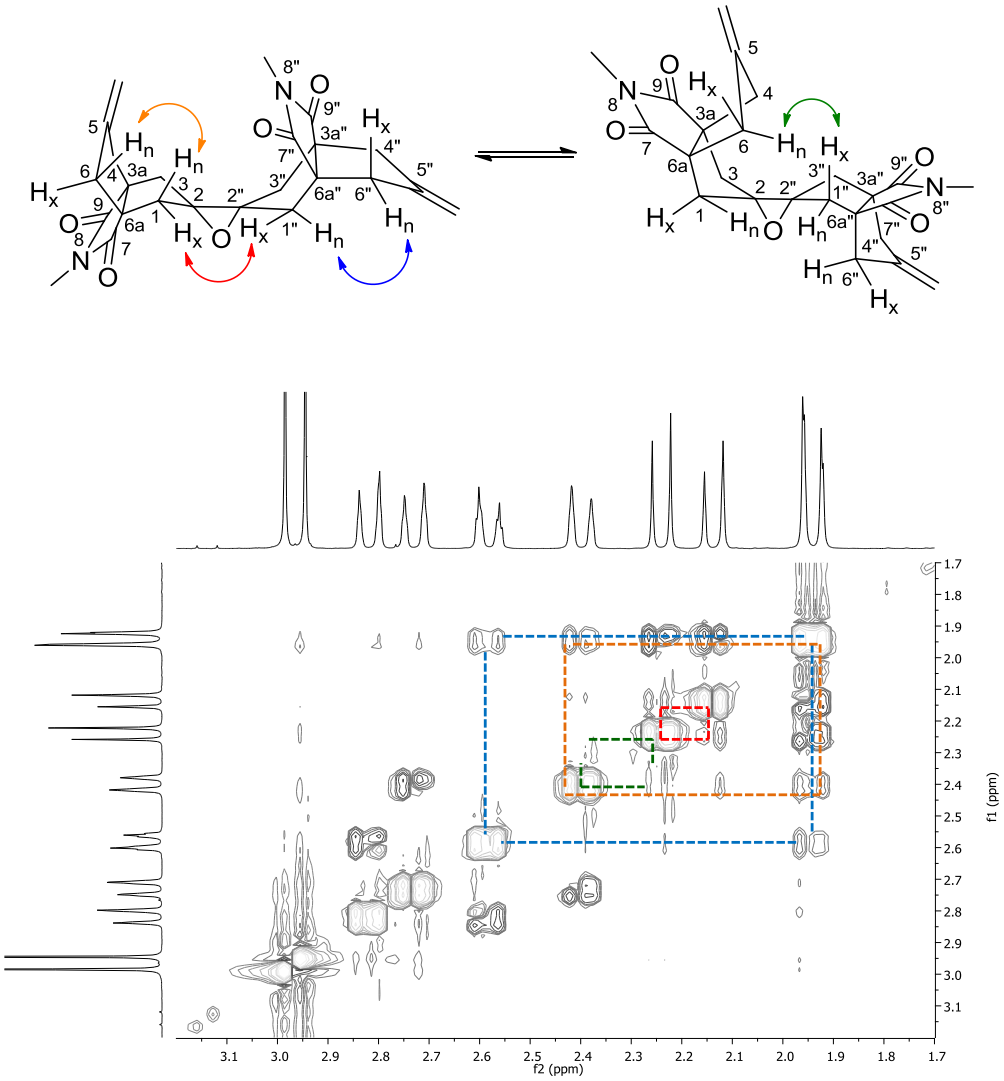


Figura 12. Homocorrelació ^{1}H-^{1}H NOESY de **86**.

La fracció que contenia el producte derivat de la condensació de 3 unitats de **35** (**84**) semblava correspondre majoritàriament a un únic estereoisòmer (^{13}C-RMN). Per cristal·lització de **84** de CH_2Cl_2 / MeOH es va obtenir un cristall adequat per l'estudi de difracció de raigs X (*Figura 13*), i així es va establir de forma inequívoca la seva estructura, que corresponia a l'estereoisòmer *anti,anti* o (2*E*,2''*E*).

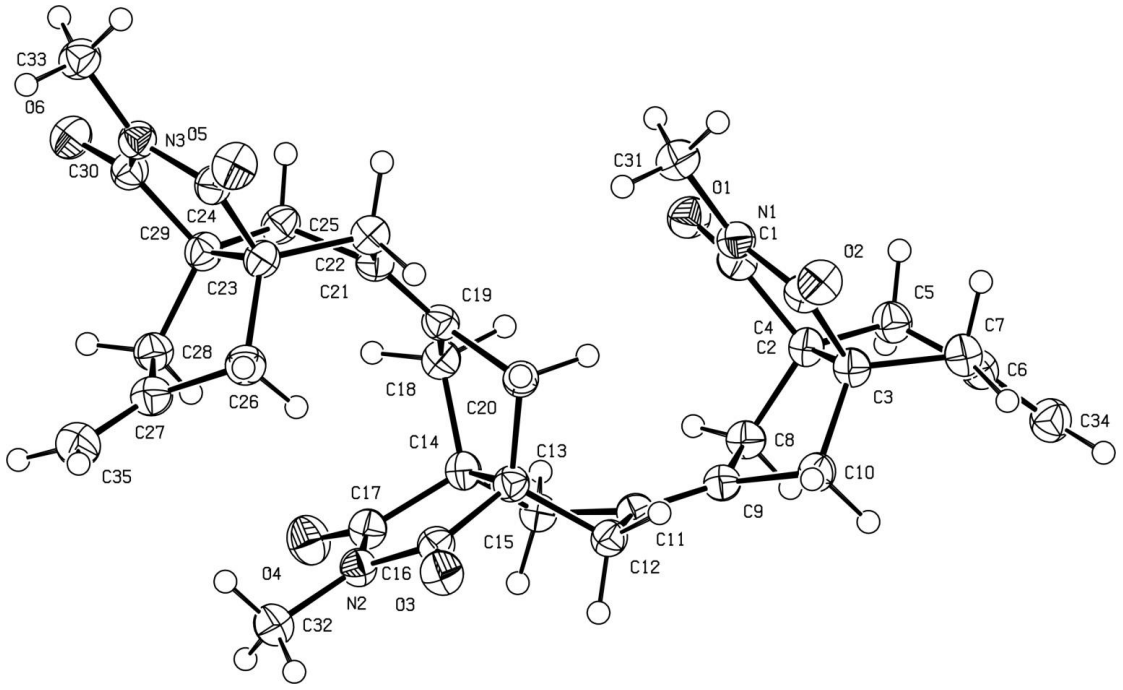


Figura 13. ORTEP del compost **84**.

L'assignació dels espectres de ^{1}H i ^{13}C-RMN es va dur a terme, d'una manera similar a la descrita per l'epòxid **86**. En aquest cas, de mitjana entre les diferents conformacions, el trímer **84** té dos plans de simetria perpendiculars entre sí i un eix binari (C_2) que correspon a la intersecció dels dos plans i que passa pel mig de l'enllaç C3a'-C6a', per l'àtom de nitrogen central i per l'àtom de carboni del grup metil unit al N central (grup puntual C_{2v}), com s'indica a la Figura 14. Aquest fet redueix sensiblement el nombre de senyals tant en l'espectre de ^{1}H com de ^{13}C-RMN. En aquest compost, els protons metilènics al·lílics es van assignar per comparació amb els desplaçaments corresponents de l'epòxid **86**: els protons metilènics endo (H_n) apareixen a camps més alts que els corresponents exo (H_x).

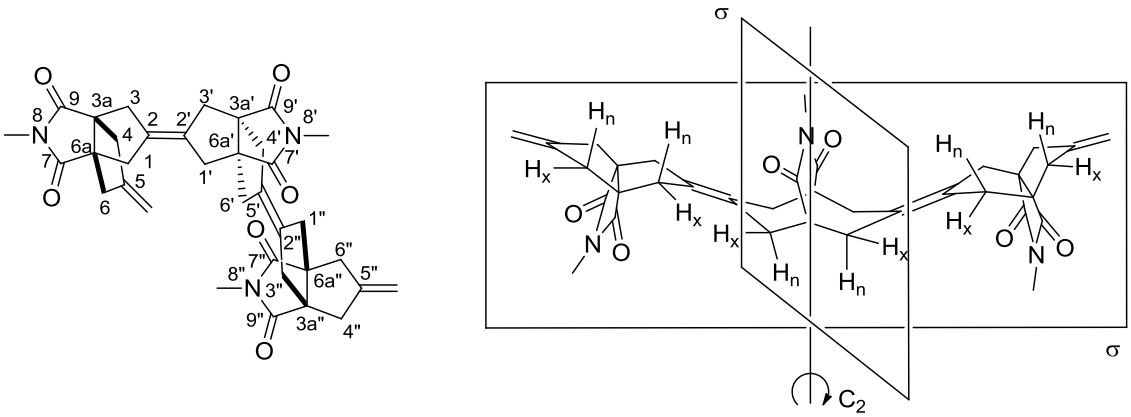


Figura 14. Elements de simetria del compost **84**.

El compost **85** format per condensació de quatre unitats de producte de partida corresponia únicament a un estereoisòmer, que raonablement hauria de ser *anti,anti,anti* o (2*E*,2''*Z*,2'''*E*) tenint en compte la configuració establerta per als productes de mono- i di-condensació. De fet, les dades espectroscòpiques d'aquest compost avalen aquesta hipòtesi, ja que el nombre de protons ^{1}H-RMN (11 senyals) i d'àtoms de carboni diferents ^{13}C-RMN (15 senyals) és l'esperat per al compost pertanyen al grup puntual D_{2h} (un pla de simetria i un eix binari perpendicular al pla que passa pel centre de l'enllaç C=C central. *Figura 15*). De tota manera, el mateix nombre de senyals en ^{1}H i ^{13}C-RMN podrien presentar també els estereoisòmers *sin,anti,sin* (grup puntual D_{2h}), *anti,sin,anti* (grup puntual C_{2v}: dos plans de simetria perpendiculars i un eix binari que correspon a la intersecció dels dos plans) i *sin,sin,sin* (grup puntual C_{2v}), però no havent observat productes majoritaris de mono-condensació o de di-condensació amb un o dos dobles enllaços *sin*, sembla raonable que el producte majoritari, i únic aïllat de tri-condensació, sigui l'*anti,anti,anti*. L'assignació dels espectres de ^{1}H- i ^{13}C-RMN d'aquest compost es va fer com s'ha indicat abans pel compost de di-condensació **84** i amb més detall, pel compost de mono-condensació **36**. Indicar només que donada la simetria d'aquest compost, els àtoms de carboni C2'' i C5' són equivalents, de manera que en l'espectre HMBC, els protons de les posicions 1''(3'',4',6')-H únicament correlacionen amb un tipus de carboni quaternari olefínic [C2''(5')] mentre que els protons de les posicions 1'(3',4'',6'')-H i 1(1''',3,3''')-H correlacionen amb dos tipus de carboni quaternari olefínic [C2(2''')] i [C2'(5'')]. Com en el cas del producte de doble condensació, per cada parella de protons metilènics, els senyals a camps més alts es van assignar als protons endo (H_n) i les seves parelles, als corresponents exo (H_x).

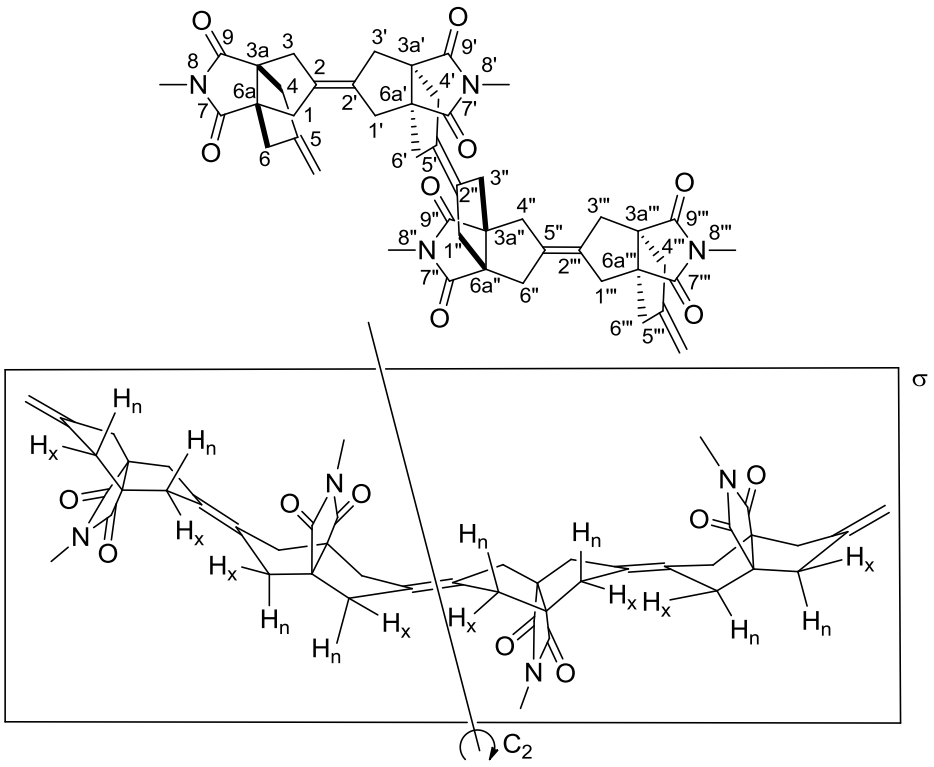
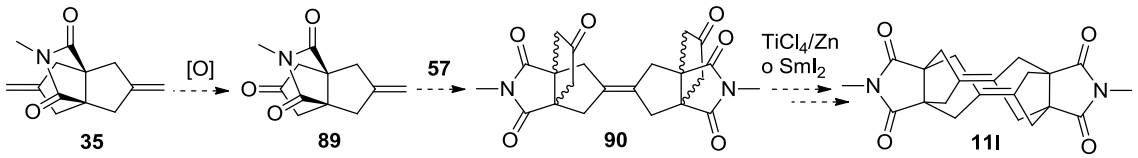


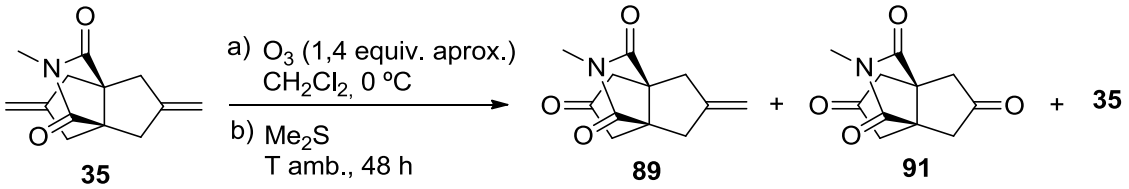
Figura 15. Elements de simetria del compost **85**.

En paral·lel als estudis de metàtesi del diè **35** s'havia plantejat una ruta alternativa per a la preparació del compost **11l** que es recull en l'Esquema 35, que implica l'oxidació de **35**, una reacció de metàtesi per a obtenir la dicetona corresponent per finalment dur a terme una reducció pinacolínica intramolecular utilitzant $TiCl_4$/Zn o SmI_2 com a agent reductor.



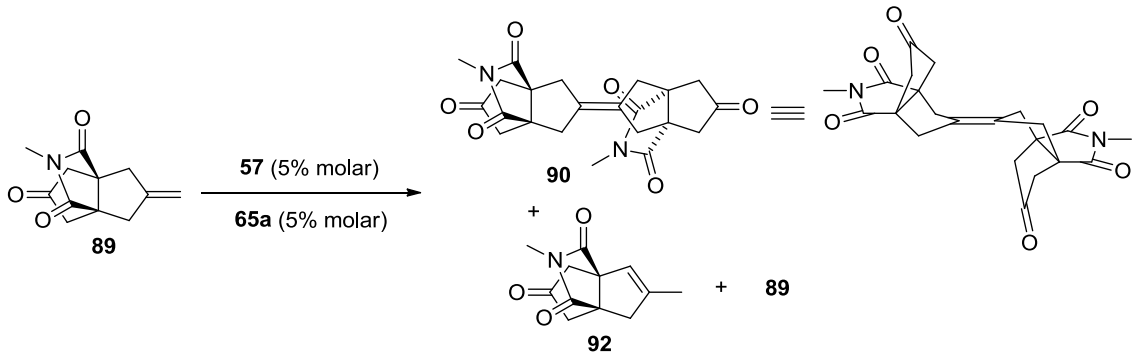
Esquema 35. Ruta sintètica alternativa per a accedir a **11l**.

L'oxidació controlada de **35** amb ozó en CH_2Cl_2, seguida de reducció de l'ozònid amb Me_2S, va permetre obtenir l'enona **89** amb 42% (31% en producte sublimat) de rendiment de forma reproduïble. Com s'explica a la part experimental, d'una manera empírica es van establir les condicions de l'ozonització, és a dir, el temps de circulació d'un corrent d'ozó, generat en unes condicions determinades, en funció de la quantitat de compost a ozonitzar. Òbviament la reacció no és selectiva, de manera que sempre queda producte de partida sense reaccionar i producte de doble oxidació **91** (*Esquema 36*), els quals se separen fàcilment per cromatografia en columna. L'oxidació de **35** a **91** per ozonització havia estat estudiada prèviament pel nostre grup de recerca.[15]



Esquema 36. Ozonòlisi controlada del diè **35**.

Disposant del compost **89** es va continuar la ruta sintètica plantejada. Curiosament quan l'enona **89** es va sotmetre a les condicions de la reacció de metàtesi, utilitzant el catalitzador **57** (5% mol) en CH_2Cl_2 (0,09 M) a 45 ºC durant 3 dies en un tub tancat, es va obtenir el producte de CM **90** amb només un 4% de rendiment (*Taula 7, entrada 1*). Amb l'objectiu d'incrementar el rendiment es va dur a terme la reacció de metàtesi en diferents condicions. Els resultats obtinguts es mostren a la Taula 7.



Esquema 37. Metàtesi del compost **89**.

Taula 7. Condicions i resultats de les reaccions de metàtesi de l'enona **89**.[(1)]

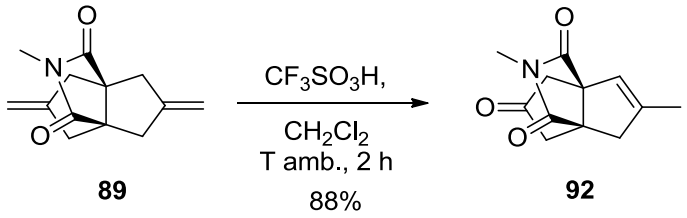
Entrada	Cat.	dissolvent	sistema	T (ºC)	additiu	[M]	90 (%)
1	**57**	CH_2Cl_2	tancat	45		0,09	4
2	**57**	benzè	tancat	80		0,09	20
3	**57**	toluè	tancat	130		0,09	40
4	**57**	toluè	tancat	130		0,18	45
5	**57**	xilè	obert	130	*p*-quinona	0,18	50
6	**57**	toluè	tancat	130	*p*-quinona	0,18	30
7	**57**	xilè	obert	130		0,27	65
8	**57**	xilè	obert	140		0,52	66
9	**65a**	CH_2Cl_2	tancat	45		0,09	7
10	**65a**	toluè	tancat	130		0,18	14

[(1)] Totes les reaccions s'han dut a terme amb un 5% molar del catalitzador **57** o **65a** durant 3 dies.

Treballant en benzè a 80 ºC es va incrementar el rendiment de la reacció fins al 20% (*Taula 7, entrada 2*), i fins al 40% treballant en toluè a 130 ºC (*Taula 7, entrada 3*). Quan la reacció es va dur a terme en les últimes condicions, però en una dissolució més concentrada (0,18 M), el rendiment va augmentar a un 45% (*Taula 7, entrada 4*). Desafortunadament, la metàtesi de **89** utilitzant el catalitzador Stewart-Grubbs (**65a**, 5% molar), que és un dels catalitzadors més actius per a la preparació d'alquens impedits estèricament, va donar el producte desitjat **90** amb només un 14% de rendiment treballant en toluè a 130 ºC durant 3 dies, mentre que treballant en CH_2Cl_2 a 45 ºC durant 3 dies, el rendiment va ser únicament del 7% (*Taula 7, entrades 10 i 9*).

En totes les reaccions anteriors, part del producte de partida quedava aparentment sense reaccionar (CCF). De totes maneres, quan es va treballar en xilè a 130 ºC (*Taula 7, entrada 7*), es va observar en l'espectre de ^{1}H-RMN que l'hipotètic producte de partida recuperat era en realitat **92**, és a dir, que el producte de partida s'havia isomeritzat completament. El compost **92** no és adequat per dur a terme la metàtesi desitjada. Per tal de caracteritzar el compost **92**, es

va preparar a partir de **89** per reacció amb àcid tríflic en el si de CH_2Cl_2 a temperatura ambient durant 2 h (88% de rendiment) (*Esquema 38*).



Esquema 38. Isomerització del compost **89** en medi àcid.

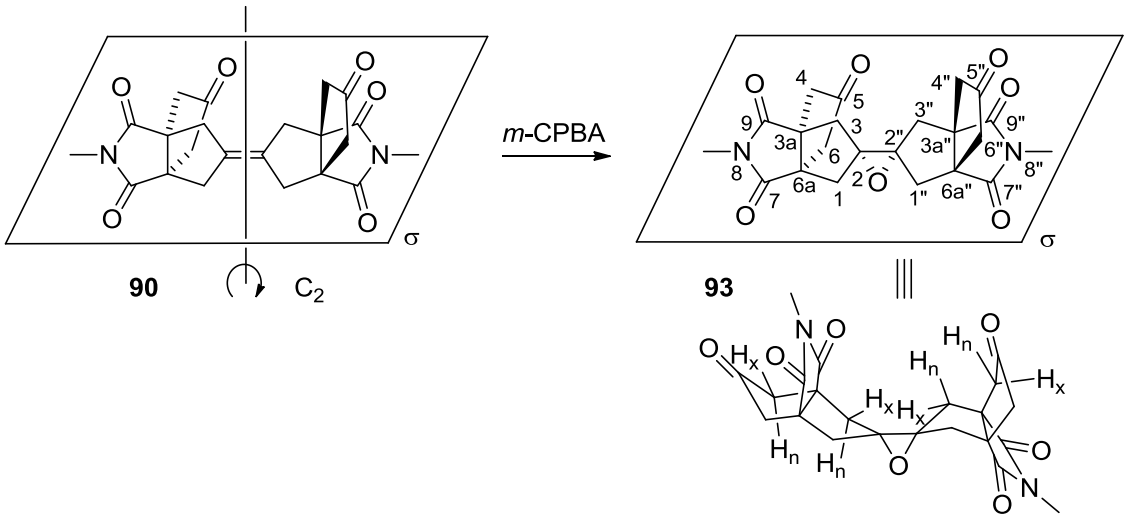
Utilitzant toluè com a dissolvent a 130 ºC durant 3 dies i en presència de *p*-quinona per reduir els problemes d'isomerització, es va obtenir **90** amb un 30% de rendiment (*Taula 7, entrada 6*). L'addició de la 1-4-benzoquinona és favorable, ja que no s'observa la formació del subproducte isomeritzat, però desafortunadament fa disminuir el rendiment.

Com que el procés de metàtesi pot ser reversible, es va dur a terme la reacció en un sistema obert, per eliminar l'etilè format en aquesta reacció. Utilitzant xilè com a dissolvent a 130 ºC durant 3 dies en presència de *p*-quinona per reduir els problemes d'isomerització, es va obtenir **93** amb un 50% de rendiment (*Taula 7, entrada 5*). Quan es va treballar en xilè a 130 ºC durant 3 dies, en un sistema obert i en absència de *p*-quinona, però en una solució més concentrada (0,27 M), el rendiment es va incrementar fins a un 65% (*Taula 7, entrada 6*). Finalment, es va obtenir un rendiment òptim del 66% treballant en un sistema obert en xilè a 140 ºC durant 3 dies a una concentració 0,52 M (*Taula 7, entrada 8*).

Podem concloure, que per dur a terme la CM de **89** calen temperatures elevades, que el catalitzador de **57** presenta una gran estabilitat tèrmica i ha donat millors resultats que **65a**.

El component majoritari de la mescla obtinguda va poder ser aïllat en forma pura per digestió amb MeOH, obtenint el producte **90** en forma de sòlid blanc. La configuració *anti* o (*Z*) del producte **90** es va establir per epoxidació del doble enllaç C=C, el qual va donar l'epòxid **93** el qual mostra 14 senyals en el ^{13}C-RMN i 10 senyals en el ^{1}H-RMN (*Esquema 39*). Aquest fet suggereix que, com en el cas de l'epòxid de **36** (**86**), **93** presenta simetria C_s (únicament un pla de simetria). Com en la resta de compostos, **90** i **93** van ser completament caracteritzats a través de les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. L'assignació completa dels espectres de **93** és similar a la descrita per **86**, però en aquest cas, al no haver els protons olefínics terminals, es va començar pels protons α-carbonílics, que es diferencien dels altres per una constant d'acoblament geminal molt més gran (20,0 Hz en front de 14,8 Hz). Assignades les dues meitats com abans, mancava confirmar que es tractava d'un únic compost i no d'una barreja dels dos epòxids derivats de l'hipotètic alquè *sin*, i assignar les senyals de les dues subunitats. Com abans, aquesta informació es va obtenir a partir de l'espectre NOESY (*Figura 16*). Apart dels NOE intensos entre els protons metilènics units al mateix àtom de carboni i entre les parelles de protons 1''(3'')-H_n (δ = 2,04 ppm) i 4''(6'')-H_n (δ = 2,70 ppm) i

1(3)-H_n (δ = 2,15 ppm) i 4(6)-H_n (δ = 2,56 ppm), protons *endo* pertanyents a cada subunitat molecular de **93**, s'observa un NOE més feble entre els protons 1(3)-H_x (δ = 2,34 ppm) i 1''(3'')-H_x (δ = 2,49 ppm) i entre els protons 1''(3'')-H_n (δ = 2,04 ppm) i 1(3)-H_x (δ = 2,34 ppm), que corresponen a diferents subunitats. Això confirma que es tracta d'un únic epòxid. En aquest cas, a diferència de l'epòxid **86**, no s'observa NOE entre les parelles de protons 1(3)-H_x (δ = 2,34 ppm) i 4''(6'')-H_n (δ = 2,70 ppm), raó per la qual la diferenciació de les dues subunitats no es pot fer com abans i s'ha fet per comparació dels desplaçaments dels diferents protons d'aquest epòxid **93** i de **86** en ^{1}H-RMN i els carbonis C1(3) i C1''(3'') en ^{13}C-RMN.



Esquema 39. Epoxidació del compost **90**.

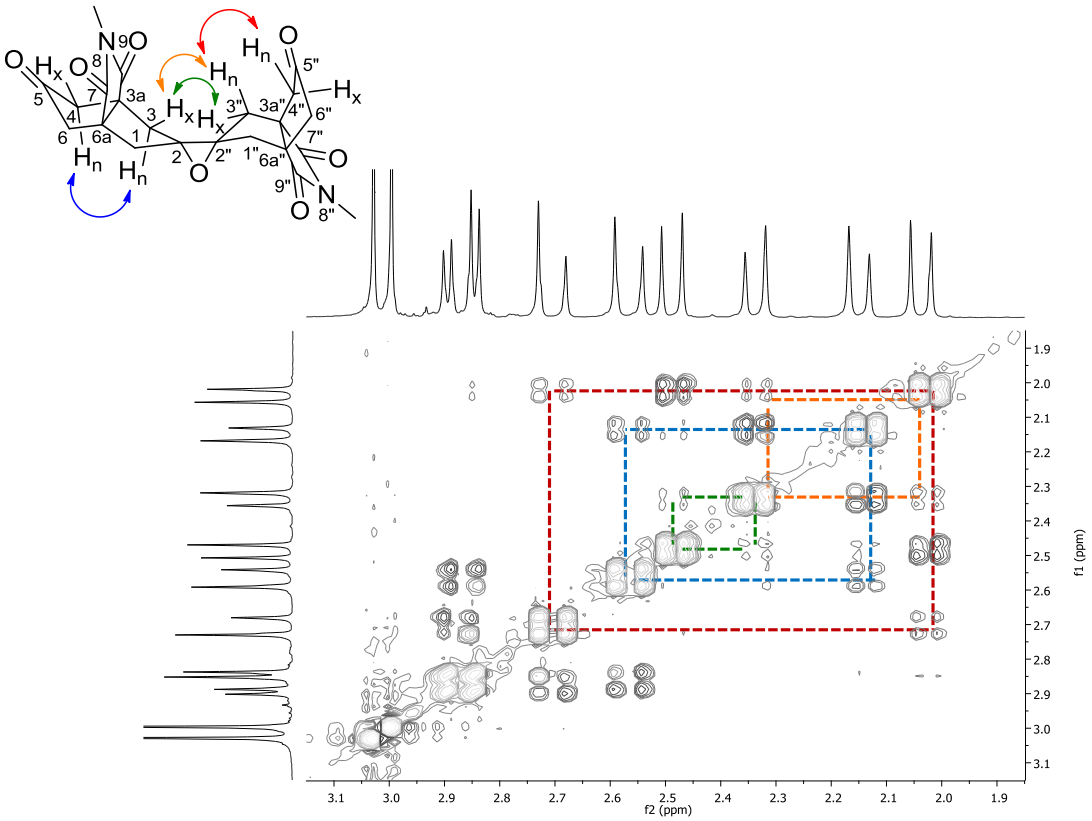


Figura 16. Homocorrelació ^{1}H-^{1}H NOESY de **93**.

1.3. Part experimental

Dades generals

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) s'han realitzat en els Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CCiTUB). Els espectres de RMN de ^{1}H han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini-300 (300 MHz), en un Varian Mercury-400 (400 MHz) o en un Varian VXR-500 (500 MHz). Els espectres de RMN de ^{13}C han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Mercury-400 (100,6 MHz) o en un Varian VXR-500 (125,8 MHz). Els espectres d'homocorrelació ^{1}H/^{1}H (COSY i NOESY) i d'heterocorrelació ^{1}H/^{13}C a un enllaç i a llarga distància (seqüències gHSQC i gHMBC, respectivament) han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Mercury-400 i Varian VXR-500. Els desplaçaments químics s'expressen en valors de δ en parts per milió (ppm), utilitzant TMS o el propi dissolvent com a patró intern, i les constants d'acoblament en Hertz (Hz). Les abreviatures utilitzades són: s, singulet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; quint, quintuplet; hept, heptet; m, multiplet; i combinacions d'aquestes.

Els punts de fusió han estat determinats en tubs capil·lars oberts en un aparell Gallenkamp model MFB 595010M.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre FTIR Perkin Elmer Spectrum RX I, utilitzant la tècnica *Attenuated Total Reflectance* (ATR). Les freqüències s'expressen en cm^{-1} i la intensitat de les absorcions es donen com strong (s), medium (m) o weak (w).

Les anàlisis de cromatografia de gasos acoblat a espectrometria de masses (CG/EM) han estat realitzades en un cromatògraf de gasos Agilent Technologies 6890N acoblat a un espectròmetre de masses Agilent Technologies 5975 inert equipat amb una columna capil·lar DB-5MS (30 m × 25 mm) amb fase estacionaria de fenilmetilsilicona (5% difenil – 95% dimetilpolisiloxà), utilitzant les següents condicions: temperatura inicial 50 ºC (1 min), un gradient de 15 ºC/min fins a 300 ºC, i una temperatura de la font de 230 ºC. *Solvent Delay* (SD) de 3 minuts i una pressió de 7,5 psi. En aquests casos, s'ha indicat el temps de retenció (t_R) de cada compost. Les anàlisis de cromatografia de gasos (CG) han estat realitzades en un cromatògraf de gasos Clarus 500 GC Perkin Elmer, utilitzant les següents condicions: temperatura inicial 100 ºC (2 min), un gradient de 10 ºC/min fins a 250 ºC, i una temperatura de la font de 250 ºC.

Els espectres de masses d'alta resolució han estat realitzats a la Unitat d'Espectrometria de Masses dels Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona (CCiTUB), Facultat de Químiques, utilitzant un espectròmetre LC/MSD-TOF.

Les anàlisis elementals han estat realitzades en un microanalitzador elemental (A5) model Flash 1112 series Thermofinnigan per a la determinació de C, H i N, en un microanalitzador elemental (A7) model Flash 2000 series Thermofinnigan per a la determinació de C, H, N i S, i en un titroprocessador Methrom model 808 per a la determinació de I i F, en el Servei de Microanàlisi del IIQAB (CSIC) de Barcelona.

Les anàlisis de difracció de raigs X han estat realitzades en els Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona, utilitzant un difractòmetre MNAR345.

L'eliminació d'aigua s'ha realitzat mitjançant la utilització d'un liofilitzador model Telstar Cryodos-50.

Per a la destil·lació al buit s'ha utilitzat un microdestil·lador rotatori de boles Büchi GKR-50.

Per a la generació de corrent d'ozó s'ha utilitzat un equip Fisher Ozon 500.

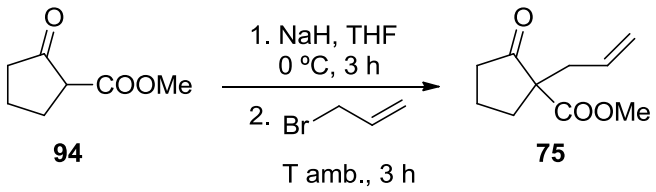
Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat gel de sílice de 60 AC (35–70 μM), Al_2O_3 neutre (50–200 μM), Al_2O_3 bàsica (Brockmann activity Grade 1). Els dissolvents utilitzats s'han donat en relació volum:volum. Per a la cromatografia en capa fina (CCF) s'ha utilitzat cromatofolis de gel de sílice $60F_{254}$ Merck, localitzant els productes mitjançant llum ultravioleta o per revelat amb solució aquosa a l'1% de $KMnO_4$ o atmosfera de iode.

La purificació dels dissolvents utilitzats s'ha realitzat segons mètodes descrits en: Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4ª Edició, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

Tant per a aquells compostos preparats i descrits prèviament pel nostre grup de recerca com pels compostos descrits a la bibliografia, però que no s'havien preparat amb anterioritat al nostre laboratori, s'ha inclòs la metòdica de preparació i les dades de l'espectre de ressonància de ^1H.

Per tots els nous compostos preparats en aquesta Tesi Doctoral s'ha portat a terme la caracterització completa per RMN de ^1H i ^{13}C, IR, anàlisi elemental i massa exacta, i s'han assignat completament tots els senyals dels espectres de RMN de ^1H i ^{13}C gràcies als experiments d'homocorrelació (COSY $^1H/^1H$ i NOESY) i heterocorrelació $^1H/^{13}C$ a un enllaç (HSQC) i a més d'un enllaç (HMBC).

1-Al·lil-2-oxociclopentancarboxilat de metil, 75.[40]



En un matràs de tres boques de 50 mL proveït d'agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió d'NaH (774 mg del 60%, 19 mmol) en THF anhidre (12 mL) i es va refredar a 0 ºC. Un cop assolida la temperatura, es va addicionar, gota a gota, una dissolució del β-cetoèster **94** (2,2 mL del 96%, 2,42 g, 17,0 mmol) en THF (5 mL). Acabada l'addició es va deixar agitant 3 h a 0 ºC.

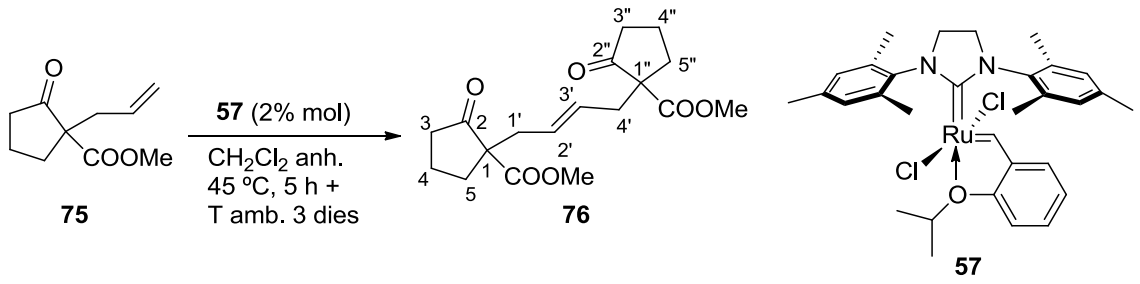
Passat aquest temps, es va addicionar, gota a gota, el bromur d'al·lil (1,49 mL 97%, 2,02 g, 16,7 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 3 hores. Es va afegir H_2O (10 mL) per destruir l'excés de NaH i la mescla es va extreure amb Et_2O (3 × 12 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar successivament amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (2 × 12 mL), H_2O (1 × 12 mL) i salmorra (1 × 12 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per obtenir el β-cetoéster alquilat **75** (2,88 g, 95% de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0,34 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 5:5).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,88–2,06 (m, 3H), 2,19–2,49 (m, 4H), 2,67–2,71 (m, 1H), 3,70 (s, 3H, -OCH_3), 5,07–5,14 (m, 2H), 5,61–5,75 (m, 1H).

[40] Fukuyama, Y.; Yuasa, H.; Tonoi, Y.; Harada, K.; Wada, M.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9299–9307.

1,1'-(But-2-en-1,4-diil)bis(2-oxociclopentancarboxilat) de dimetil, 76.



En un matràs de dues boques de 25 mL proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de **75** (990 mg, 5,44 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (12 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (68 mg, 109 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 45 ºC durant 5 h. Es va deixar temperar i es va agitar 3 dies més a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli negre (984 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 40 g, 3 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà; #4–11, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #12–26, 400 mL, hexà / AcOEt 90:10; #27–40, 350 mL, hexà / AcOEt 80:20; #41–55, 400 mL, hexà / AcOEt 70:30; #56–59, 100 mL, hexà / AcOEt 65:35), proporcionant el producte de partida **75** (#14–25, 226 mg) i el producte **76** com a sòlid oliós (#41–55, 653 mg, 71% de rendiment, 93% de rendiment respecte el producte de partida no recuperat).

La mostra analítica de **76** es va obtenir per cristal·lització de MeOH proporcionant el producte **76** (319 mg, 35% de rendiment, 46% de rendiment respecte el producte de partida no recuperat) en forma de sòlid blanc. Les aigües de cristal·lització contenien majoritàriament producte **76** i un component minoritari, probablement el producte d'isomerització del doble enllaç C=C.

R_f = 0,19 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 7:3).

Punt de fusió = 87–88 ºC (MeOH).

IR (ATR) ν: 2981 (w), 2954 (w), 2905 (w), 2882 (w), 1743 (m) i 1715 (s) (C=O st), 1430 (m), 1404 (w), 1313 (w), 1272 (w), 1257 (m), 1239 (m), 1197 (s), 1182 (s), 1148 (s), 1105 (m), 994 (m), 957 (m), 946 (w), 856 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,83–2,05 [senyal complexa, 6H, 4(4'')-H_2, 5(5'')-H_a], 2,16–2,24 [m, 2H, 3(3'')-H_a], 2,28 [dm, *J* = 14,0 Hz, 2H, 1'(4')-H_a], 2,35–2,44 (senyal complexa, 4H, 3(3'')-H_b, 5(5'')-H_b], 2,59 [dm, *J* = 14,0 Hz, 2H, 1'(4')-H_b], 3,68 (s, 6H, 2 × O-CH_3), 5,38 [tt, *J* = 4,2 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2H, 2'(3')-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,4 [CH_2, C4(4'')], 32,1 [CH_2, C5(5'')], 36,6 [CH_2, C1'(4')], 38,0 [CH_2, C3(3'')], 52,5 (CH_3, O-CH_3), 60,1 [C, C1(1'')], 129,1 [CH, C2'(3')], 171,2 (C, COOMe), 214,3 [C, C2(2'')].

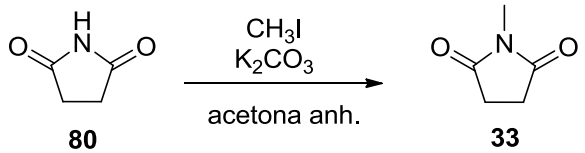
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{18}H_{24}O_6$ (336,38):	C 64,27%; H 7,19%
Trobada:	C 64,49%; H 7,25%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{18}H_{25}O_6$ $[M + H]^+$:	337,1646
Trobada:	337,1646

_N_-Metilsuccinimida, 33.[38b]

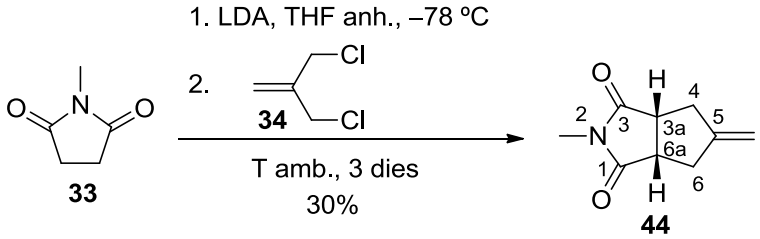


En un matràs de tres boques d'1 L equipat amb refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió de K_2CO_3 anhidre (50,2 g, 0,363 mol) en acetona anhidra (500 mL). A la suspensió formada es va addicionar la succinimida **80** (30,0 g, 0,303 mol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 15 min. Tot seguit, es va addicionar el CH_3I (28,3 mL, 64,5 g, 0,455 mol), i la mescla de reacció es va escalfar a 50 ºC durant 22 h. Es va afegir més CH_3I (10 mL, 22,8 g, 0,161 mol) i es va agitar la mescla de reacció 8 h a 50 ºC i 64 h més a temperatura ambient, controlant per ^{1}H-RMN el curs de la reacció.

La suspensió resultant es va filtrar a través de Celite®, el residu es va rentar amb acetona (4 × 20 mL) i el filtrat i els rentats reunits es van evaporar a sequedat. El residu resultant, en forma de sòlid blanc (38,9 g), es va digerir amb CH_2Cl_2 (90 mL), es va filtrar a través de Celite® i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. El residu resultant (34,5 g) es va cristal·litzar d'una mescla de CH_2Cl_2 / hexà (1:1,3) (35 mL) per donar la *N*-metilsuccinimida **33** (27,2 g, 80% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,72 [s, 4H, 3(4)-H_2], 2,99 (s, 3H, N-CH_3).

(3a*R*,6a*S*)-2-Metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 44.[15]



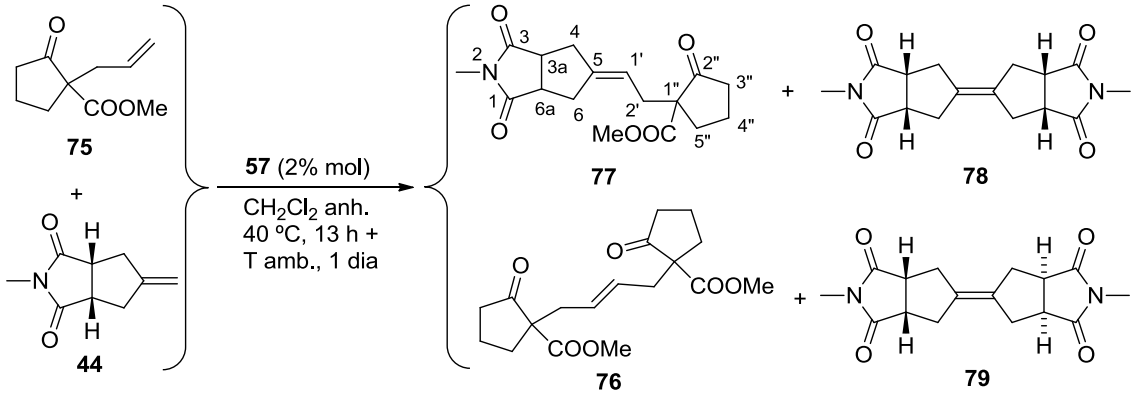
En un matràs de tres boques d'1 L, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució de diisopropilamina anhidra (42,3 mL, 300 mmol) en THF anhidre (294 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (100 mL d'una dissolució 2,5 M en hexà, 250 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada l'addició, es va escalfar a 0 ºC i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Passat aquest temps, es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de la *N*-metilsuccinimida **33** (10,20 g, 90,2 mmol) en THF anhidre (205 mL). Acabada l'addició la mescla de reacció es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va escalfar a 0 ºC durant 1 h, es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè, **34**, (16,4 mL del 96%, 16,74 g, 134 mmol). La mescla de reacció es va deixar temperar i es va mantenir en agitació durant 3 dies. La mescla de reacció es va acidificar amb una dissolució aquosa d'HCl 2N (240 mL) i es va extreure amb Et_2O (4 × 200 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu semisòlid marró (18,1 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 90 g, 5 cm Ø; #1–8, 800 mL, hexà / AcOEt 95:5; #9–24, 1,5 L, hexà / AcOEt 90:10; #25–47, 2,2 L, hexà / AcOEt 85:15; #48–50, 300 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant **44** (#27–43, 4,37 g) en forma de sòlid de color blanc. El producte es va sublimar (54–70 ºC / 0,2–0,5 torr) obtenint la diicarboxiimida **44** (4,30 g, 30% de rendiment) en forma de sòlid blanc cristal·lí.

R_f = 0,34 (gel de sílice, 9 cm, hexano / AcOEt 5:5).

Punt de fusió: 88–89 ºC (sublimat).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,62 [d ampla, *J* = 16,2 Hz, 2H, 4(6)-H_{endo}], 2,66–2,78 [m, 2H, 4(6)-H_{exo}], 2,96 (s, 3H, N-CH_3), 3,21–3,28 [m, 2H, 3a(6a)-H], 4,91 (s ampla, 2H, C5=CH_2).

Metàtesi creuada entre 1-al·lil-2-oxociclopentancarboxilat de metil, 75, i 2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 44: obtenció de 1-[2-(2-metil-1,3-dioxo-1*H*-2,3,3a,4,6,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrole-5-iliden)etil]-2-oxociclopentan-1-carboxilat de metil, 77, com a mescla diastereomèrica.



*a) Fent servir 5% molar de catalitzador **57**.*[41]

En un matràs de dues boques de 10 mL proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de **75** (263 mg, 1,44 mmol) i de la dicarboximida **44** (199 mg, 1,20) en CH_2Cl_2 anhidre (6 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (37,7 mg, 60 µmol, 5% molar) i la mescla de reacció es va escalfar a 40 ºC durant 13 h. Es va deixar temperar i es va agitar 1 dia més a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós (516 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 20 g, 2,5 cm Ø; #1–5, 50 mL, hexà; #6–12, 75 mL, hexà / AcOEt 95:5; #13–35, 250 mL, hexà / AcOEt 90:10; #36–49, 150 mL, hexà / AcOEt 80:20; #50–75, 300 mL, hexà / AcOEt 70:30; #79–82, 50 mL, hexà / AcOEt 60:40; #83–112, 300 mL, hexà / AcOEt 40:60; #113–116, 50 mL, hexà / AcOEt 40:60; #117–141, 250 mL, AcOEt), proporcionant producte de partida **75** (#20–35, 56 mg), una mescla de la imida de partida **44** i del producte **76** (#50–75, 219 mg, amb una relació aproximada 8:7, ^{1}H-RMN), el producte desitjat de metàtesi creuada **77**, com a barreja diastereomèrica (#88–109, 168 mg) en forma de cera de color gris fosc i els productes **78** i **79** (#115–138, 52 mg, 14% de rendiment). Les fraccions (#88–109) es van sotmetre a cromatografia en columna (Al_2O_3 bàsica, 3 g, 1 cm Ø; #1–4, 25 mL, hexà; #5–8, 25 mL, hexà / AcOEt 90:10; #9–31, 175 mL, hexà / AcOEt 80:20; #32–34, 25 mL, hexà / AcOEt 70:30; #35–37, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40) proporcionant el producte desitjat **77** com a mescla diastereomèrica amb una relació 1:1,1 (^{1}H-RMN) (#8–32, 141 mg, 37% de rendiment) en forma d'oli groc clar.

Nota: Les fraccions #20–35, #50–75 i #115–138 estan impurificades amb el catalitzador, que s'elimina amb una cromatografia en columna a través d'Al_2O_3 bàsica.

[41] a) Tully, D. C.; Chatterjee, A. K.; Vidal, A.; Petrassi, H. M. J.; Wang, Z.; Bursulaya, B.; Spraggon, G. WO 2007/137080A2. b) Brown, S. P.; Dransfield, P.; DU, X–h.; Fu, Z.; Houze, J.; Jiao, X. Y.; Lai, S.; Li, A–R.; Liu, J.; Ma, Z.; Medina, J. C.; Pattaropong, V.; Shen, W.; Ratana, M.; Wang, Y.; Wang, Z.; Yu, M.; Zhu, L. WO 2010/045258A2.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **77**:

R_f = 0,16 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 5:5).

IR (ATR) ν: 2955 (w), 2902 (w), 2839 (w), 1747 (m), 1720 (s) i 1694 (s) (C=O st), 1431 (m), 1381 (m), 1310 (w), 1281 (m), 1227 (m), 1191 (w), 1160 (m), 1143 (m), 1088 (m), 989 (w), 964 (w) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,67–2,03 (senyal complexa, 3H, 4''-H_2, 5''-H_a), 2,14–2,77 (senyal complexa, 9H, 2'-H_2, 4-H_2, 3''-H_2, 6-H_2, 5''-H_b), 2,92 (s, 3H, 2-CH_3), 3,14–3,19 (senyal complexa, 1H) i 3,21–3,27 (senyal complexa, 1H) (3a-H i 6a-H), 3,65 (s) i 3,68 (s) (total 3H, O-CH_3), 5,16–5,25 (senyal complexa, 1H, 1'-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,51 (19,47) (CH_2, C4''), 24,9 (CH_3, 2-CH_3), 31,3 (CH_2, C2'), 32,5 (32,1) (CH_2, C5''), 33,2 (33,0) (CH_2, C4), 36,52 (36,54) (CH_2, C6), 37,9 (37,8) (CH_2, C3''), 43,6 (CH) i 44,25 (44,16) (CH) (C3a i C6a), 52,5 (CH_3, OCH_3), 59,85 (59,92) (C, C1''), 118,80 (118,89) (CH, C1'), 149,28 (140,26) (C, C5), 171,3 (171,1) (C, *C*$OOCH_3$), 179,8 (C, C1 i C3), 214,2 (214,0) (C, C2'').

En parèntesi es donen les dades de l'estereoisòmer minoritari.

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{17}H_{21}NO_5$ (319,35):	C 63,94%; H 6,63%; N 4,39%
Trobada:	C 64,00%; H 6,84%; N 4,23%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

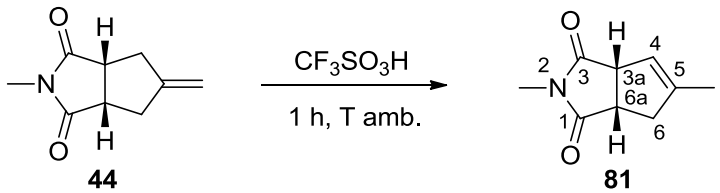
Calculada per a $C_{17}H_{22}NO_5$ $[M + H]^+$:	320,1492
Trobada:	320,1488

*b) Fent servir 2,2% molar de catalitzador de **57**.*

En un matràs de dues boques de 5 mL proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de **75** (94,6 mg, 0,52 mmol) i de la dicarboximida **44** (71,5 mg, 433 μmol) en CH_2Cl_2 anhidre (3 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (5,9 mg, 9,4 μmol, 2,2% molar) i la mescla de reacció es va escalfar a 45 ºC durant 7 h. Es va deixar temperar i es va agitar 3 dies més a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli marró (168 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 7 g, 1,5 cm Ø; #1–3, 30 mL, hexà; #4–11, 75 mL, hexà / AcOEt 95:5; #12–21, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #22–32, 100 mL, hexà /

AcOEt 80:20; #33–35, 25 mL, hexà / AcOEt 70:30; #36–37, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40; #38–51, 50 mL, hexà / AcOEt 40:60; #52–62, 100 mL, AcOEt), proporcionant l'al·lil de partida **75** (#10–18, 23 mg), una mescla de la dicarboximida **44** de partida i **76** (#21–32, 93 mg, amb una relació aproximada 3:2), el producte desitjat **77** de metàtesi creuada (#38–48, 62 mg, 45% de rendiment) en forma de sòlid verd-marró i els productes **78** i **79** (#50–62, 21 mg, 16% de rendiment).

(3a*R*,6a*S*)-2,5-Dimetil-6,6a-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 81.



En un matràs de dues boques de 5 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va col·locar la dicarboximida **44** (203 mg, 1,23 mmol) i es va tractar amb àcid tríflic CF_3SO_3H (0,4 mL, 0,68 g del 98%, 4,4 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. Passat aquest temps la dissolució resultant es va addicionar sobre aigua / gel i una dissolució aquosa de NaOH 2N, la fase aquosa resultant es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 5 mL), i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar **81** (159 mg, 78% de rendiment) en forma d'oli de color groc.

R_f = 0,24 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 7:3).

IR (ATR) ν: 2918 (w), 2856 (w), 1774 (w), 1693 (s) (C=O st), 1430 (m), 1380 (m), 1292 (m), 1277 (m), 1124 (m), 1016 (m), 976 (w), 965 (w), 844 (w), 757 (w), 616 (w), 603 (w) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,69–1,71 (m, 3H, C5-CH_3), 2,57–2,65 (dm, *J* = 17,6 Hz, 1H, 6-H_n), 2,69–2,78 (ddm, *J* = 17,6 Hz, *J'* = 10,0 Hz, 1H, 6-H_x), 2,91 (s, 3H, N-CH_3), 3,38 (ddd, *J* = 10,0 Hz, *J'* = 7,6 Hz, *J''* = 2,8 Hz, 1H, 6a-H), 3,77 (dhept, *J* = 7,6 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H, 3a-H), 5,35–5,37 (m, 1H, 4-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 16,1 (CH_3, C5-CH_3), 24,6 (CH_3, *N*-CH_3), 39,3 (CH_2, C6), 43,4 (CH, C6a), 53,4 (CH, C3a), 120,5 (CH, C4) 143,5 (C, C5), 178,4 (C, C3), 180,4 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_9H_{11}NO_2$ (165,19): C 65,44%; H 6,71%; N 8,48%

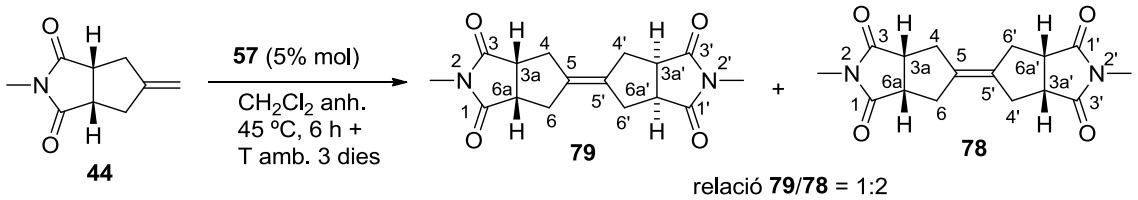
Trobada: C 65,15%; H 6,92%; N 8,28%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_9H_{12}NO_2$ $[M + H]^+$: 166,0863

Trobada: 166,0865

Reacció de metàtesi de (3a*R*,6a*S*)-2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 44: obtenció de (3a*R*,3'a*R*,6a*S*,6'a*S*,*Z*) i (3a*R*,3'a*R*,6a*S*,6'a*S*,*E*)-2,2'-dimetil-3a,3'a,4,4',6,6a,6',6'a-octahidro-1*H*,1'*H*-[5,5'-bi(ciclopenta[c]pirrolilidene)]-1,1',3,3'(2*H*,2'*H*)-tetraona, 79 i 78.



✓ *Condicions: CH_2Cl_2 a 45 ºC 6 h i 3 dies a T ambient.*

En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **44** (758 mg, 4,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (10 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (144 mg, 0,23 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 45 ºC durant 6 h. Es va deixar temperar i es va agitar durant 3 dies més a temperatura ambient. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós marró (940 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 25 g, 2,5 cm Ø; #1–8, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #9–16, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #17–35, 500 mL, hexà / AcOEt 80:20; #36–37, 50 mL, hexà / AcOEt 75:25; #37–40, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #41–51, 300 mL, hexà / AcOEt 60:40; #52–61, 300 mL, hexà / AcOEt 50:50; #62–70, 200 mL, hexà / AcOEt 40:60; #71–74, 100 mL, hexà / AcOEt 30:70; #75–84, 300 mL, AcOEt) proporcionant el producte de partida **44** (#19–48, 375 mg) i el producte desitjat com a barreja d'estereoisòmers **79** i **78** (#62–81, 362 mg) en forma de sòlid marró-verd impur. Les fraccions (#62–81) es van sotmetre a cromatografia en columna (Al_2O_3 bàsica, 7 g, 2 cm Ø; #1–5, 75 mL, hexà / AcOEt 90:10; #6–10, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #11–19, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #20–56, 400 mL, hexà / AcOEt 60:40; #57–65, 100 mL, hexà / AcOEt 50:50; #66–70, 50 mL, hexà / AcOEt 40:60; #71–74, 50 mL, hexà / AcOEt 30:70; #75–99, 300 mL, AcOEt) proporcionant el producte desitjat (#33–85, 332 mg, 48% de rendiment) en forma de sòlid marró clar, barreja de **79** i **78** en proporció aproximada **79**/**78** = 1:2. Per cristal·lització de MeOH (7

mL) de la fracció anterior (332 mg) es va obtenir la mostra analítica de la barreja de **79** i **78** (257 mg) en forma de sòlid blanc. Punt de fusió = 179–181 ºC (MeOH).

Una part d'aquesta barreja de diastereòmers (147 mg) es va separar per cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 20 g, 1,5 cm Ø; #1–4, 40 mL, hexà / AcOEt 80:20; #5–14, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #15–24, 100 mL, hexà / AcOEt 50:50; #25–29, 50 mL, hexà / AcOEt 40:60; #30–34, 50 mL, hexà / AcOEt 30:70; #35–39, 50 mL, hexà / AcOEt 20:80; #40–67, 200 mL, AcOEt) proporcionant el producte **79** (#40–42, 20 mg), una fracció mescla de **79** i **78** (#43–48, 96 mg) i una fracció mescla majoritàriament **78** (#49–63, 26,5 mg). La fracció mescla es va recolumnar (96 mg) (gel de sílice de 35–70 µm, 15 g, 1,5 cm Ø; #1–5, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #6–16, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #17–27, 100 mL, hexà / AcOEt 50:50; #28–38, 100 mL, hexà / AcOEt 40:60; #39–44, 50 mL, hexà / AcOEt 30:70; #45–63, 150 mL, hexà / AcOEt 20:80) proporcionant el producte **79** (#44–46, 12 mg), una fracció mescla de **79** i **78** (#47–51, 54,8 mg) i una fracció mescla molt majoritàriament **78** (#52–63, 44 mg). La fracció mescla (44 mg) es va recolumnar (gel de sílice de 35–70 µm, 5 g, 1 cm Ø; #1–3, 30 mL, hexà / AcOEt 80:20; #4–8, 40 mL, hexà / AcOEt 70:30; #9–33, 150 mL, hexà / AcOEt 50:50; #34–37, 40 mL, hexà / AcOEt 20:80; #38–44, 80 mL, AcOEt) proporcionant una fracció mescla majoritàriament **78** (#15–29, 18 mg) i el producte **78** (#30–38, 24 mg).

Dades analítiques i espectroscòpiques de l'estereoisòmer minoritari **79**.

R_f = 0,33 (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

Punt de fusió = 218–220 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 2954 (w), 2919 (w), 2829 (w), 1766 (w), 1693 (s), 1681 (s), 1449 (m), 1427 (m), 1380 (m), 1308 (m), 1280 (m), 1182 (w), 1158 (w), 1101 (m), 995 (m), 968 (w), 958 (w), 651 (m), 611 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,57 [d, *J* = 16,4 Hz, 4H, 4(4',6,6')-H_x], 2,62–2,72 [senyal complexa, 4H, 4(4',6,6')-H_n], 2,95 (s, 6H, 2 × *N*-CH_3), 3,24–3,30 [senyal complexa, 4H, 3a(3a',6a,6a')-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,1 (CH_3, *N*-CH_3), 33,5 [CH_2, C4(4',6,6')], 44,9 [CH, C3a(3a',6a,6a')], 131,0 [C, C5(5')], 179,8 (C, CON).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_4$:	C 63,56%; H 6,00%; N 9,27%
Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_4 \cdot 0{,}25H_2O$ (306,83):	C 62,63%; H 6,08%; N 9,13%
Trobada:	C 62,70%; H 5,99%; N 8,83%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{19}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 303,1339

Trobada: 303,1346

Dades analítiques i espectroscòpiques de l'estereoisòmer majoritari **78**.

R_f = 0,28 (gel de sílice, 10 cm, AcOEt).

Punt de fusió = 181–183 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 2949 (w), 2918 (w), 2849 (w), 1766 (w), 1693 (s), 1432 (m), 1379 (m), 1307 (m), 1276 (m), 1182 (w), 1162 (w), 1093 (m), 1074 (w), 991 (s), 950 (w), 846 (w), 595 (m), 588 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,58–2,64 [senyal complexa, 8H, 4(4',6,6')-H_x i 4(4',6,6')-H_n], 2,93 (s, 6H, *N*-CH_3), 3,25–3,29 [senyal complexa, 4H, 3a(3a',6a,6a')-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,0 (CH_3, 2 × *N*-CH_3), 33,5 [CH_2, C4(4',6,6')], 44,8 [CH, C3a(3a',6a,6a')], 131,1 [C, C4(5')], 179,6 (C, CON).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_4$: C 63,56%; H 6,00%; N 9,27%

Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_4 \cdot 0{,}2H_2O$ (305,93): C 62,82%; H 6,06%; N 9,16%

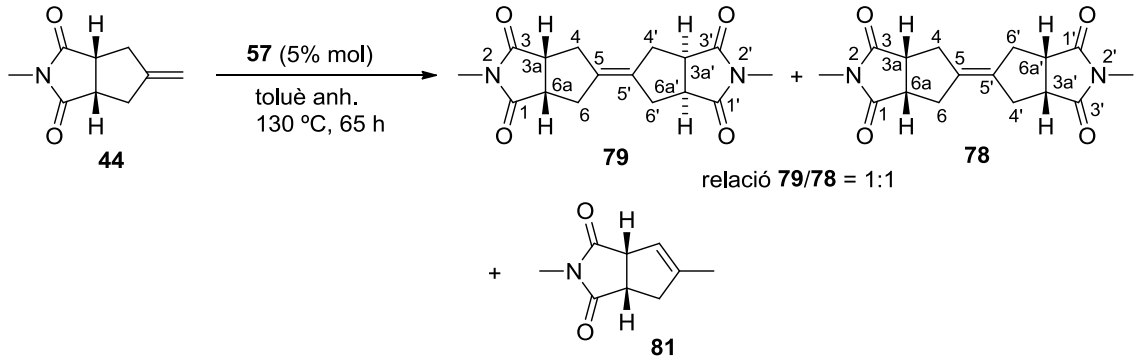
Trobada: C 63,21%; H 6,32%; N 8,53%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{19}N_2O_4$ $[M + H]^+$: 303,1339

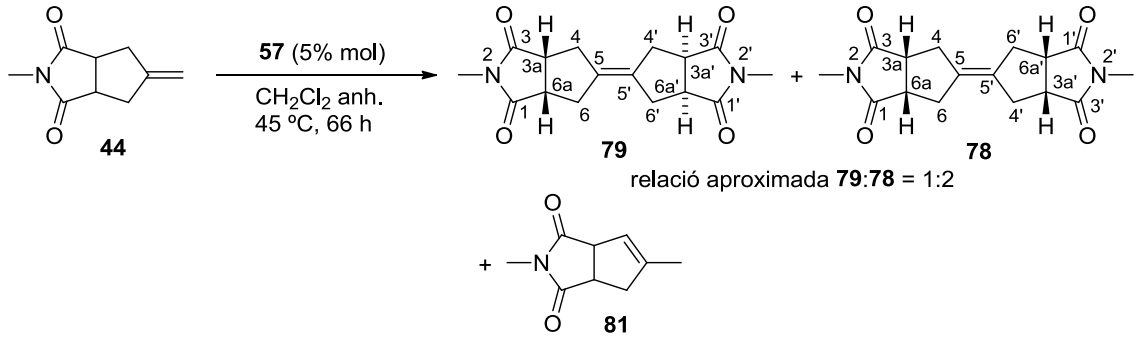
Trobada: 303,1343

✓ *Condicions: Toluè a 130 ºC durant 65 h.*



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **44** (704 mg, 4,26 mmol) en toluè anhidre (10 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (134 mg, 0,21 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 130 ºC durant 65 h. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós marró (896 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 23 g, 2 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #4–10, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #11–15, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #16–22, 200 mL, hexà / AcOEt 75:25; #23–25, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #26–28, 100 mL, hexà / AcOEt 65:35; #29–31, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #32–37, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50; #38–40, 100 mL, hexà / AcOEt 30:70; #41–54, 400 mL, AcOEt) proporcionant una barreja del producte de partida **44** i del producte de partida isomeritzat **81** en una relació 1,6:1 (#9–23, 292 mg), el producte **79** (#40, 45 mg) en forma de sòlid marró clar i una fracció mescla de **79** i **78** (#41–51, 365 mg) en forma de sòlid marró clar en proporció aproximada **79**/**78** = 1:1,3 (64% rendiment global, relació aproximada global **79**/**78** = 1:1).

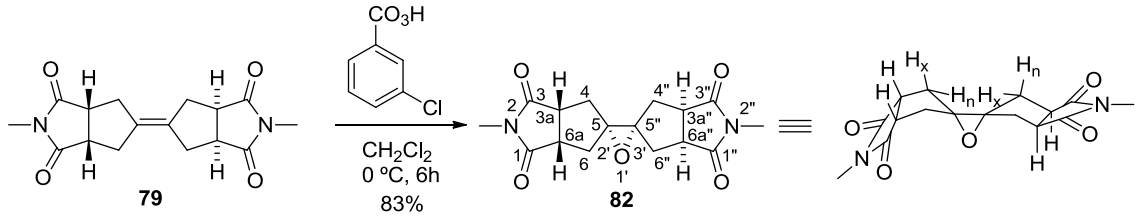
✓ *Condicions: CH_2Cl_2 a 45 ºC durant 66 h.*



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **44** (704 mg, 4,26 mmol) en

CH_2Cl_2 anhidre (10 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (134 mg, 0,21 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 45 ºC durant 66 h. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu oliós marró (909 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 25 g, 2 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #4–10, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #11–15, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #16–22, 200 mL, hexà / AcOEt 75:25; #23–25, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #26–28, 100 mL, hexà / AcOEt 65:35; #29–31, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #32–39, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50; #40–68, 700 mL, hexà / AcOEt 40:60; #69–77, 200 mL, hexà / AcOEt 30:70) proporcionant una barreja del producte de partida **44** i del producte de partida isomeritzat **81** en una relació 6:1 (#8–26, 155 mg), el producte **79** impur (#37–42, 36 mg) en forma de sòlid marró, una fracció mescla de **79** i **78** (#43–55, 475 mg) en forma de sòlid marró clar en proporció aproximada **79**/**78** = 1:2 i el producte **78** (#56–67, 32 mg) (79% de rendiment global).

(2'*r*,3'*s*,3a*R*,3a''*R*,6aS,6a''*S*)-3a,3a'',4,4'',6,6'',6a,6a''-Octahidro-2,2″-dimetilciclopenta[*c*]pirrole-5-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-5''-ciclopenta[*c*]pirrole-1,1'',3,3''(2*H*,2''*H*)-tetraona, 82.



En un matràs de 25 mL d'una boca equipat amb agitació magnètica i sortida de gasos, es va preparar una dissolució de **79** (40 mg, 0,13 mmol) en CH_2Cl_2 (7,6 mL), es va refredar a 0 ºC, es va addicionar l'àcid *m*-cloroperbenzoic (38,5 mg del 77%, 0,17 mmol) i la mescla de reacció resultant es va agitar a 0 ºC durant 6 h. Passat aquest temps, es va addicionar més àcid *m*-cloroperbenzoic (38,5 mg del 77%, 0,17 mmol) i es va deixar 6 h més a 0 ºC. La dissolució es va filtrar a través d'alúmina neutre (1,3 g), eluint amb AcOEt (100 mL), i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint **82** (35 mg, 83% de rendiment) en forma de sòlid de color blanc.

La mostra analítica de **82** es va obtenir per cristal·lització del producte anterior de MeOH (2 mL), obtenint **82** (25 mg) en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Punt de fusió = 192–194 ºC (MeOH).

IR (ATR) ν: 2960 (w), 2934 (w), 2854 (w), 1767 (w), 1685 (s) (C=O st), 1432 (m), 1383 (m), 1311 (m), 1282 (m), 1076 (m), 991 (m), 598 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$): 1,93 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,06–2,11 [dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 3,6 Hz 2H, 4''(6'')-H_n], 2,19–2,29 [senyal complexa, 4H, 4(6)-H_x i 4''(6'')-H_x], 2,98 (s, 3H, 2''-CH_3), 3,00 (s, 3H, 2-CH_3), 3,26–3,31 [m, 2H, 3a(6a)-H], 3,34–3,41 [m, 2H, 3a''(6a'')-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,1 (CH_3, 2''-CH_3), 25,3 (CH_3, 2-CH_3), 31,1 [CH_2, C4''(6'')], 34,8 [CH_2, C4(6)], 42,9 [CH_2, C3a''(6a'')], 43,5 [CH_2, C3a(6a)], 68,2 (C, C5''), 71,2 (C, C5), 178,9 [C, C1''(3'')], 179,2 [C, C1(3)].

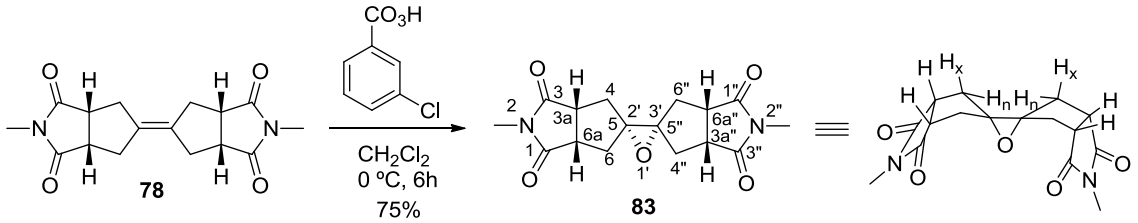
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_5$ (318,33):	C 60,37%; H 5,70%; N 8,80%
Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_5 \cdot 0{,}5H_2O$ (327,34):	C 58,71%; H 5,85%; N 8,56%
Trobada:	C 58,66%; H 5,84%; N 8,19%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{19}N_2O_5$ $[M + H]^+$:	319,1288
Trobada:	319,1292

(2'*s*,3'*s*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-2,2''-Dimetil-3a,3a'',4,4'',6,6'',6a,6a''-octahidrociclopenta[c]pirrole-5-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-5''-ciclopenta[c]pirrole-1,1'',3,3''(2*H*,2''*H*)-tetraona, 83.



En un matràs de 10 mL d'una boca equipat amb agitació magnètica i sortida de gasos, es va preparar una dissolució de **78** (19 mg, 63 μmol) en CH_2Cl_2 (3,5 mL), es va refredar a 0 ºC, es va addicionar l'àcid *m*-cloroperbenzoic (18 mg del 77%, 80 μmol) i la mescla de reacció resultant es va agitar a 0 ºC durant 6 h. La dissolució es va filtrar a través d'alúmina neutre (1,4 g), eluint amb AcOEt (50 mL) i, després d'eliminar el dissolvent a pressió reduïda, es va obtenir **83** (15 mg, 75% de rendiment), en forma de sòlid de color blanc.
La mostra analítica de **83** es va obtenir per cristal·lització del producte anterior de CH_2Cl_2 / MeOH (3:1) (0,4 mL) obtenint **83** (12 mg) en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Punt de fusió = 246–248 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH).

IR (ATR) ν: 2955 (w), 2924 (w), 2855 (w), 1768 (w), 1696 (s) (C=O st), 1432 (m), 1380 (m), 1289 (m), 1281 (m), 1082 (m), 999 (m), 812 (m), 596 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,95 [d, *J* = 14,4 Hz, 4H, 4(4'',6,6'')-H_n], 2,35–2,44 [ddd, *J* = 14,7 Hz, *J'* = 8,1 Hz, *J''* = 2,4 Hz, 4H, 4(4'',6,6'')-H_x], 2,98 [s, 6H, 2(2'')-CH_3], 3,24–3,32 [m, 4H, 3a(3a'',6a,6a'')-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,4 (CH_3, 2(2'')-CH_3), 34,9 [CH_2, C4(4'',6,6'')], 43,5 [CH_2, C3a(3a'',6a,6a'')], 68,2 [C, C5(5'')], 178,1 [C, C1(1'',3,3'')].

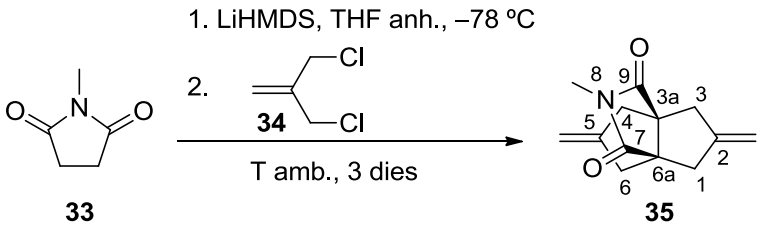
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{16}H_{18}N_2O_5$ (318,33):	C 60,37%; H 5,70%; N 8,80%
Trobada:	C 60,16%; H 5,71%; N 8,76%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{19}N_2O_5$ $[M + H]^+$:	319,1288
Trobada:	319,1281

8-Metil-2,5-dimetilen-hexahidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-7,9-diona, 35.[15]



En un matràs de tres boques d'1 L proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució d'HMDS (62,9 mL, 48,4 g, 300 mmol) en THF anhidre (240 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (100 mL d'una dissolució 2,5 M en hexà, 250 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada l'addició, es va calentar a 0 ºC i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Passat aquest temps, es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de la *N*-metilsuccinimida **33** (4,65 g del 99%, 41,15 mmol) en THF anhidre (80 mL). Acabada l'addició la mescla de reacció es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va calentar a 0 ºC durant 1 h, es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, el 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè **34** (20,5 mL, 22,12 g, 176,95 mmol). La mescla de reacció es va deixar atemperar i es va mantenir en agitació durant 3 dies. La mescla de reacció

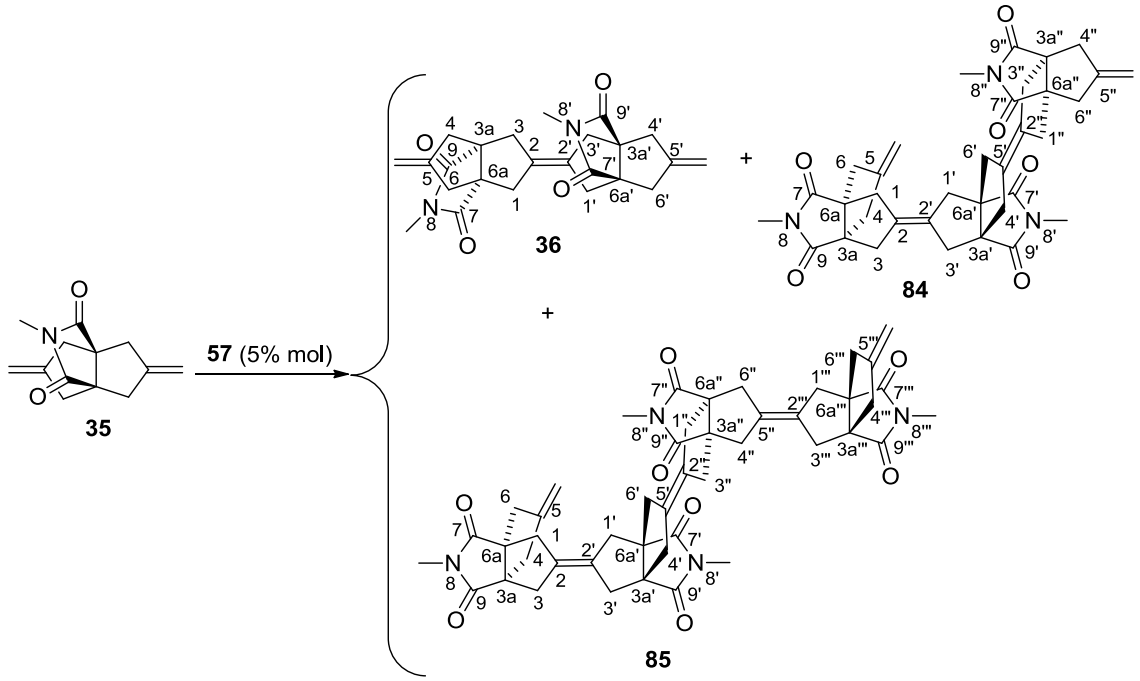
es va acidificar amb HCl 2N (250 mL) i es va extreure amb Et_2O (3 × 300 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu sòlid oliós (15,23 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 80 g, 5 cm Ø; #1–12, 1600 mL, hexà; #13–21, 800 mL, hexà / AcOEt 95:5; #22–38, 1600 mL, hexà / AcOEt 90:10; #39–43, 400 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant **35** (#21–35, 3,57 g, 40% de rendiment) en forma de sòlid de color groguenc.
El producte es va sublimar (60–100 ºC / 0,2–0,5 torr) obtenint així la diicarboxiimida **35** (3,12 g, 35% de rendiment) en forma de sòlid blanc.
El producte sublimat (2,08 g, que conté un 11% de C=C isomeritzat per ^{1}H-RMN) es va cristal·litzar de MeOH (5 mL) obtenint **35** (1,21 g, 6% de C=C isomeritzat). Aquest es va tornar a cristal·litzar 2 cops més de MeOH (3 mL) per donar el compost **35** (788 mg, 0,3% de C=C isomeritzat).

R_f = 0,34 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 5:5).

Punt de fusió: 91–92 ºC (sublimat) **35** + 11% del producte isomeritzat.
95–96,5 ºC (sublimat i cristal·litzat) **35** + 0,3% de doble enllaç exocíclic C=C isomeritzat (MeOH).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,45 (d, *J* = 16 Hz, 4H) i 2,78 (d, *J* = 16 Hz, 4H) [2(4,6,8)-H_{exo} i 2(4,6,8)-H_{endo}], 2,96 (s, 3H, N-CH_3), 4,86 [s ampla, 4H, C3(7)=CH_2].

(2*Z*,3a*R*,3a'*R*,6a*S*,6a'*S*)-8,8'-Dimetil-5,5'-dimetilen-5,5',6,6'-tetrahidro[2,2'-bi(3a,6a-(metanoiminometano)pentalenilidene)]-7,7',9,9'(1*H*,1'*H*,3*H*,3'*H*,4*H*,4'*H*,8*H*,8'*H*)-tetraona 36, (2*E*,2''*E*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-8,8',8''-trimetil-5,5''-dimetilen-5,5'',6,6''-tetrahidro-1'*H*-[2,2':5',2''-ter(3a,6a-(metanoiminometano)pentalen)]-7,7',7'',9,9',9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3'*H*,3''*H*,4*H*,4'*H*,4''*H*,6'*H*,8*H*,8'*H*,8''*H*)-hexaona 84, i (2*E*,2''*Z*,2'''*E*,3a*R*,3a'*S*,3a''*S*,3a'''*R*,6a*S*,6a'*R*,6a''*R*,6a'''*S*)-8,8',8'',8'''-tetrametil-5,5'''-dimetilen-5,5''',6,6'''-tetrahidro-{2,2':5',2'':5'',2'''-quater[3a,6a-(metanoiminometano)pentalen]}-7,7',7'',7''',9,9',9'',9'''(1*H*,1'*H*,1''*H*,1'''*H*,3*H*,3'*H*,3''*H*,3'''*H*,4*H*,4'*H*,4''*H*,4'''*H*,6'*H*,6''*H*,8*H*,8'*H*,8''*H*,8'''*H*)-octaona, 85.



Nota: com s'ha comentat a la part teòrica tots els productes obtinguts estan impurificats amb productes d'isomerització del doble enllaç exocíclic a una posició endocíclica (^{1}H-RMN). A partir de les integrals a δ 1,71 ppm corresponent al metil del producte isomeritzat i del senyal a δ 4,86 ppm corresponent als protons dels metilens exocíclics es calcula el % d'isomerització del doble enllaç C=C exocícilic.

- ✓ *Condicions: Toluè 100 ºC, 3 dies (El producte de partida conté aproximadament 0,3% de producte isomeritzat).*

En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **35** (150 mg, 0,69 mmol) en toluè anhidre (8,6 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (22 mg, 35 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 100 ºC durant 3 dies. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (188 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 9,5 g, 1,5 cm Ø; #1–2, 50 mL, hexà; #3–4, 50 mL, hexà /

AcOEt 95:5; #5–8, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #9–13, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #14–20, 150 mL, hexà / AcOEt 70:30; #21–24, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #25–29, 100 mL, hexà / AcOEt 50:50; #30–35, 150 mL, hexà / AcOEt 30:70; #36–41, 150 mL, AcOEt) proporcionant el producte de partida (#6–8, 27 mg, 18% de rendiment, 20% d'isomerització del C=C exocíclic), producte **36** (#14–18, 41 mg, 29% de rendiment, 26% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró, producte **84** (#24–27, 33 mg, 24% de rendiment, 27% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró, producte **85** (#30–33, 27 mg, 20% de rendiment, 23% d'isomerització del C=C exocíclic).

- ✓ *Condicions: CH_2Cl_2 45 ºC, 3 dies (El producte de partida conté aproximadament 0,3% de producte isomeritzat).*

En un matràs de dues boques de 50 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **35**, (393 mg, 1,81 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (23 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (58 mg, 93 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 45 ºC durant 3 dies. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (438 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 18 g, 2,5 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà; #4–9, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #10–16, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #17–23, 200 mL, hexà / AcOEt 70:30; #24–29, 200 mL, hexà / AcOEt 65:35; #30–43, 400 mL, hexà / AcOEt 60:40; #44–47, 100 mL, hexà / AcOEt 50:50; #48–58, 300 mL, AcOEt) proporcionant el producte de partida **35** (#7–14, 210 mg, 53% de rendiment, 3% d'isomerització del C=C exocíclic), producte **36** (#19–30, 121 mg, 33% de rendiment, 5% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró, producte **84** (#32–42, 35 mg, 10% de rendiment, 8% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró, producte **85** [#48–55, 18 mg, 5% de rendiment, no s'observa producte isomeritzat (^{1}H-RMN)].

- ✓ *Condicions: benzè 60 ºC, 5 dies (El producte de partida conté aproximadament 0,3% de producte isomeritzat).*

En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **35** (157 mg, 0,72 mmol) en benzè anhidre (9 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (23 mg, 37 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 60 ºC durant 5 dies. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (183 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 9,5 g, 1,5 cm Ø; #1–2, 50 mL, hexà; #3–4, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #5–8, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #9–11, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #12–16, 150 mL, hexà / AcOEt 70:30; #17–21, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #22–25, 100 mL, hexà / AcOEt

50:50; #26–31, 150 mL, hexà / AcOEt 30:70; #32–37, 150 mL, AcOEt) proporcionant el producte de partida **35** (#5–9, 26 mg, 16% de rendiment, 33% d'isomerització del C=C exocíclic), producte **36** (#15–17, 42 mg, 29% de rendiment, 36% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró, producte **84** (#20–24, 32 mg, 22% de rendiment, 33% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró, i producte **85** (#25–29, 30 mg 21% de rendiment, 33% d'isomerització del C=C exocíclic).

- ✓ *Condicions: CH_2Cl_2 45 ºC, 5 dies (El producte de partida conté aproximadament 0,3% de producte isomeritzat).*

En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la dicarboximida **35**, (257 mg, 1,18 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (15 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (37 mg, 59 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 45 ºC durant 5 dies. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (300 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 15 g, 2,5 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà; #4–6, 100 mL, hexà / AcOEt 95:5; #7–16, 250 mL, hexà / AcOEt 90:10; #17–20, 150 mL, hexà / AcOEt 80:20; #21–28, 250 mL, hexà / AcOEt 70:30; #29–31, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #32–42, 300 mL, hexà / AcOEt 50:50; #43–49, 200 mL, hexà / AcOEt 30:70; #50–57, 200 mL, AcOEt) proporcionant el producte de partida **35** (#9–17, 44 mg, 17% de rendiment), producte **36** (#21–28, 71 mg, 29% de rendiment, 0,6% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid veig, producte **84** (#33–39, 51 mg, 22% de rendiment, 10% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid veig, producte **85** (#41–47, 34,5 mg, 15% de rendiment, 5% d'isomerització del C=C exocíclic) en forma de sòlid marró.

Les mostres analítiques d'aquests compostos, essencialment exemptes de producte isomeritzat, es van obtenir per cristal·lització de CH_2Cl_2 / MeOH:

36: 105 mg 0,5 mL CH_2Cl_2 / 0,9 mL MeOH (67 mg sòlid blanc).
84: 35 mg 0,15 mL CH_2Cl_2 / 0,3 mL MeOH (30 mg sòlid blanc).
85: 34 mg 0,15 mL CH_2Cl_2 / 0,3 mL MeOH (27 mg sòlid veig).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **36**:

R_f = 0,44 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 6:4).

Punt de fusió: 205–206 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH).

IR (ATR) ν: 2960 (w), 2928 (w), 2897 (w), 2839 (w), 1762 (w), 1703 (s) (C=O st), 1430 (m), 1370 (m), 1323 (m), 1270 (m), 1077 (m), 1017 (m), 1006 (m), 919 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,31 [d ampla, *J* = 16,0 Hz, 4H, 4(4',6,6')-H_n], 2,37 [d, *J* = 14,0 Hz, 4H, 1(1',3,3')-H_n], 2,70 [d, *J* = 14,4 Hz, 4H, 1(1',3,3')-H_x], 2,77 [d, *J* = 16,0 Hz, 4H, 4(4',6,6')-H_x], 2,90 [s, 6H, 8(8')-CH_3], 4,83 [m, 4H, C5(5')=CH_2].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,1 [CH_3, 8(8')-CH_3], 40,0 [CH_2, C1(1',3,3')], 42,8 [CH_2, C4(4',6,6')], 60,5 [C, C3a(3a',6a,6a')], 109,7 [CH_2, C5(5')=CH_2], 132,3 [C, C2(2')], 147,1 [C, C5(5')], 181,1 [C, C7(7',9,9')].

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{24}H_{26}N_2O_4$:	C 70,92%; H 6,45%; N 6,89%
Calculada per a $C_{24}H_{26}N_2O_4 \cdot 0{,}25H_2O$ (410,99):	C 70,14%; H 6,50%; N 6,82%
Trobada:	C 70,31%; H 6,52%; N 6,57%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{24}H_{27}N_2O_4$ $[M + H]^+$:	407,1965
Trobada:	407,1955

Dades analítiques i espectroscòpiques de **84**:

R_f = 0,28 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 6:4).

Punt de fusió = 260–261 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH).

IR (ATR) ν: 2953 (w), 2921 (w), 2850 (w), 1766 (w), 1691 (s) (C=O st), 1426 (m), 1377 (m), 1323 (m), 1276 (m), 1068 (m), 1017 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,26–2,31 [senyal complexa, 8H, 1'(3',4',6')-H_n i 4(4'',6,6'')-H_n], 2,39 [d ampla, *J* = 16,0 Hz, 4H, 1(1'',3,3'')-H_n], 2,66 [d ampla, *J* = 16,0 Hz, 4H, 1(1'',3,3'')-H_x], 2,76 [d, *J* = 16,0 Hz, 4H, 1'(3',4',6')-H_x], 2,79 [d, *J* = 16,0 Hz, 4H, 4(4'',6,6'')-H_x], 2,88 (s, 3H, 8'-CH_3), 2,90 [s, 6H, 8(8'')-CH_3], 4,83 [s, 4H, 5(5'')=CH_2].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,12 [CH_3, 8'-CH_3], 25,15 [CH_3, 8(8'')-CH_3], 39,9 [CH_2, C1(1'',3,3'')], 40,1 [CH_2, C1'(3',4',6')], 42,9 [CH_2, C4(4'',6,6'')], 60,6 [C, C3a(3a'',6a,6a'')], 60,9 [C, C3a'(6a')], 109,7 [CH_2, 5(5'')=CH_2], 132,2 [C, C2'(5')], 132,6 [C, C2(2'')], 146,9 [C, C5(5'')], 180,98 [C, C7(7'',9,9'')], 181,00 [C,C7'(9')].

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{35}H_{37}N_3O_6$:	C 70,57%; H 6,26%; N 7,05%
Calculada per a $C_{35}H_{37}N_3O_6 \cdot 0{,}25H_2O$ (600,20):	C 70,04%; H 6,30%; N 7,00%
Trobada:	C 69,84%; H 6,42%; N 6,91%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{35}H_{41}N_4O_6$ $[M + NH_4]^+$:	613,3021
Trobada:	613,2993

Dades analítiques i espectroscòpiques de **85**:

R_f = 0,15 (gel de sílice, 8,5 cm, hexà / AcOEt 6:4).

Punt de fusió = 271–272 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH) (descomposa).

IR (ATR) ν: 2923 (w), 2849 (w), 1772 (w), 1692 (s) (C=O st), 1426 (m), 1376 (m), 1322 (m), 1273 (m), 1070 (m), 1021 (m), 904 (w), 728 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 [d, *J* = 16,4 Hz, 4H, 1'(3',4'',6'')-H_n], 2,27 [d, *J* = 16,2 Hz, 4H, 4(4''',6,6''')-H_n], 2,30 [d, *J* = 15,2 Hz, 4H, 1''(3'',4',6')-H_n], 2,38 [d, *J* = 16,6 Hz, 4H, 1(1''',3,3''')-H_n], 2,64 [d, *J* = 16,6 Hz, 4H, 1(1''',3,3''')-H_x], 2,70 [d, *J* = 15,2 Hz, 4H, 1''(3'',4',6')-H_x], 2,76 [d, *J* = 16,4 Hz, 4H, 1'(3',4'',6'')-H_x], 2,78 [d, *J* = 16,2 Hz, 4H, 4(4''',6,6''')-H_x], 2,86 [s, 6H, 8(8''')-CH_3], 2,89 [s, 6H, 8'(8'')-CH_3], 4,82 [s, 4H, 5(5''')=CH_2].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,12 [CH_3, 8'(8'')-CH_3], 25,14 [CH_3, 8(8''')-CH_3], 39,9 [CH_2, C1(1''',3,3''')], 40,0 [CH_2, C1'(3',4'',6'')], 40,2 [CH_2, C1''(3'',4',6')], 42,9 [CH_2, C4(4''',6,6''')], 60,6 [C, C3a(3a''',6a,6a''')], 61,1 [C, C3a'(3a'',6a',6a'')], 109,7 [CH_2, 5(5''')=CH_2], 132,0 [C, C2'(5'')], 132,6 [C, C2''(5)], 146,9 [C, C5(5''')], 180,9 [C, C7(7''',9,9''')], 181,0 [C,C7'(7'',9',9'')].

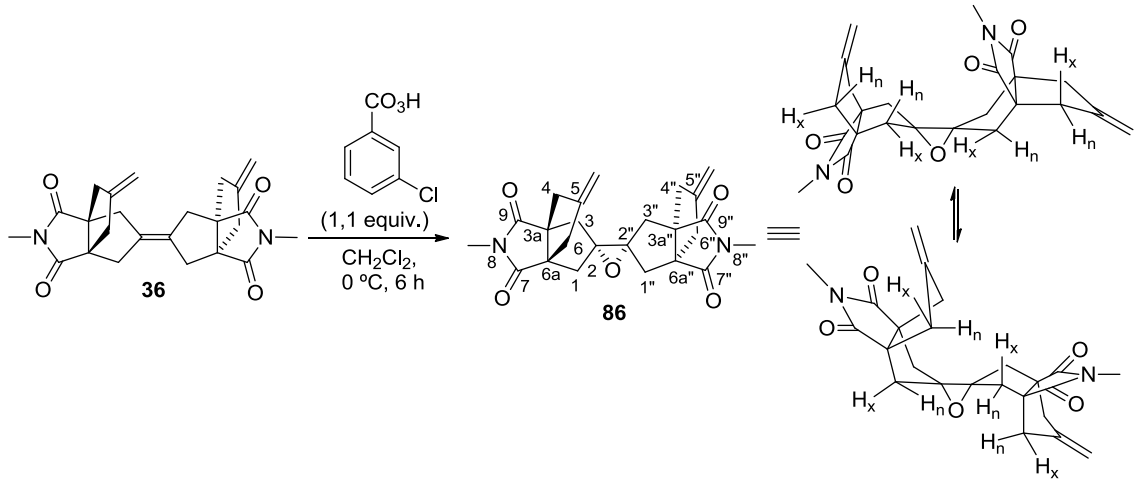
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{46}H_{48}N_4O_8$ (784,91):	C 70,39%; H 6,16%; N 7,14%
Calculada per a $C_{46}H_{48}N_4O_8 \cdot 1H_2O$ (802,92):	C 68,81%; H 6,28%; N 6,98%
Trobada:	C 68,98%; H 6,52%; N 6,49%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{46}H_{49}N_4O_8$ $[M + H]^+$:	785,3545
Trobada:	785,3552

(2*r*,2''*s*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-8,8''-Dimetil-5,5''-dimetilen-5,5'',6,6''-tetrahidro-3a,6a;3a'',6a''-bi(metanoiminometano)pentalen)-2-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-2''-pentalen-7,7'',9,9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3''*H*,4*H*,4''*H*,8*H*,8''*H*)-tetraona, 86.



En un matràs de 10 mL equipat amb agitació magnètica i sortida de gasos, es va preparar una dissolució de **36** (135 mg, 0,33 mmol) en CH_2Cl_2 (4,5 mL), es va refredar a 0 ºC, es va addicionar l'àcid *m*-cloroperbenzoic (82 mg del 77%, 0,37 mmol) i la mescla de reacció resultant es va agitar a 0 ºC durant 6 h. Passat aquest temps, la suspensió resultant es va evaporar a sequedat, el residu es va redissoldre amb AcOEt (2 mL) i es va filtrar a través d'alúmina neutre (4 g), rentant amb AcOEt (120 mL). El filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se un sòlid (153 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 6,1 g, 1,5 cm Ø; #1–5, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #6–9, 30 mL, hexà / AcOEt 90:10; #10–12, 30 mL, hexà / AcOEt 85:15; #13–17, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #18–27, 100 mL, hexà / AcOEt 75:25; #28–44, 170 mL, hexà / AcOEt 70:30; #45–49, 50 mL, hexà / AcOEt 40:60; #50–54, 50 mL, AcOEt) proporcionant dímer de partida (#21–25, 15 mg), una mescla del producte de partida **36** i de l'epòxid desitjat **86** (#26, 5 mg), l'epòxid **86** (#27–39, 108 mg, 77% de rendiment) en forma de sòlid marró claret i una barreja de productes en els que el doble enllaç terminal s'ha epoxidat (^{1}H-RMN) (#45–50, 20 mg) en forma d'oli groc.
Per cristal·lització d'una mostra de **86** (51 mg) amb CH_2Cl_2 / MeOH (2:9) (1,1 mL) es va obtenir **86** (34 mg) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **86**:

R_f = 0,30 (gel de sílice, 9,5 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió = 175–176 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH).

IR (ATR) ν: 2960 (w), 2907 (w), 2849 (w), 1773 (w), 1696 (s) (C=O st), 1425 (m), 1375 (m), 1327 (m), 1274 (m), 1094 (m), 1069 (m), 1027 (m), 1017 (m), 910 (m), 888 (m), 735 (m), 720 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,939 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1(3)-H_n], 1,942 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 1''(3'')-H_n], 2,14 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1(3)-H_x], 2,24 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 1''(3'')-H_x], 2,40 [d, *J* = 15,2 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,58 [dt, *J* = 16,4 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2H, 4''(6'')-H_n], 2,73 [d, *J* = 15,2 Hz, 2H, 4(6)-H_x], 2,82 [d, *J* = 16,4 Hz, 2H, 4''(6'')-H_x], 2,95 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,98 (s, 3H, *N*-CH_3), 4,85–4,87 (m, 2H, 5''=CH_2), 4,88–4,90 (m, 2H, 5=CH_2).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,2 (CH_3, *N*-CH_3), 25,3 (CH_3, *N*-CH_3), 39,5 [CH_2, C1''(3'')], 41,2 [CH_2, C1(3)], 42,7 [CH_2, C4(6)], 42,8 [CH_2, C4''(6'')], 59,4 [C, C3a''(6a'')], 60,0 [C, C3a(6a)], 69,5 (C, C2), 71,0 (C, C2''), 110,0 (5''=CH_2), 110,4 (5=CH_2), 146,2 (C, C5''), 147,0 (C, C5), 180,6 [C, C7(9) i C7''(9'')].

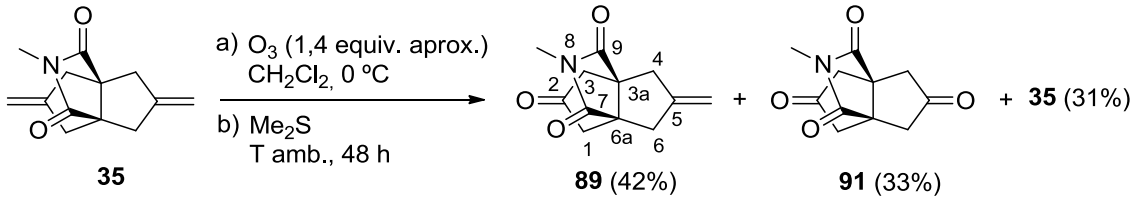
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{24}H_{26}N_2O_5$ (422,47):	C 68,23%; H 6,20%; N 6,63%
Trobada:	C 68,09%; H 6,13%; N 6,43%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{24}H_{30}N_3O_5$ $[M + NH_4]^+$:	440,2180
Trobada:	440,2175

Ozonització controlada del diè 35: (3a*R*,6a*S*)-8-metil-5-metilen-5,6-dihidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-2,7,9(1*H*,3*H*,4*H*)-triona, 89.



En un matràs de tres boques de 500 mL es va preparar una dissolució de la dicarboximida **35** (que conté aproximadament 0,3% del producte isomeritzat **35**) (201 mg, 925 μmol) en CH_2Cl_2 (40 mL), es va refredar a 0 ºC i es va bombollejar una corrent d'ozó en oxigen generada com s'indica mes avall (1) durant 2 min. Tot seguit es va addicionar Me_2S (6,52 mL, 1,69 g, 27,2 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 48 h. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (303 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 18 g, 2,5 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #4–8, 150 mL, hexà / AcOEt 80:20; #9–17, 250 mL, hexà / AcOEt

70:30; #18–20, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #21–27, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50) proporcionant el producte de partida **35** pur (#3–6, 62 mg, 31% de rendiment), monocetona **89** (#9–17, 86 mg, 42% de rendiment) en forma de sòlid blanc i la dicetona **91** (#18–24, 69 mg, 33% de rendiment) en forma de sòlid blanc.
La mostra analítica de **89** es va obtenir per sublimació de la mostra anterior (110 ºC / 0,2–0,5 torr) obtenint **89** (63 mg, 31% de rendiment) en forma de sòlid blanc cristal·lí. La mostra conté aproximadament 3% de producte isomeritzat.

35: R_f = 0,53 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 5:5).
89: R_f = 0,34 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 5:5).
91: R_f = 0,13 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 5:5).

(1) La corrent d'ozó es va generar mitjançant un equip Fisher Ozon 500, fent circular oxigen (50 L/h) amb una corrent de 0,2–0,22 ampers i una potència de producció de 1,1, que correspon aproximadament a una quantitat de 2,2 g d'ozó / h. Abans de començar a fer circular el corrent d'ozó a través de la dissolució del diè **35**, es va fer funcionar l'ozonitzador en les mateixes condicions fent circular el corrent d'ozó generat a través de CH_2Cl_2 durant 10 min aproximadament fins que el CH_2Cl_2 va agafar una coloració violeta, indicativa de la presència d'ozó en la dissolució. D'una manera empírica es va establir que, en aquestes condicions, s'havia de bombollejar aquest corrent d'ozó durant 10 min per cada gram de diè **35**.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **89**:

Punt de fusió: 135–137 ºC (sublimat a 110 ºC / 0,2–0,5 Torr).
La mostra conté aproximadament un 3% d'enona isomeritzada.

IR (ATR) ν: 2949 (w), 2923 (w), 1770 (w), 1736 (m), 1684 (s) (C=O st), 1431 (m), 1380 (m), 1328 (m), 1280 (m), 1172 (m), 1077 (m), 1010 (m), 920 (m), 631 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,54 [dt, *J* = 16,4 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,58 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 1(3)-H_n], 2,85 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 1(3)-H_x], 2,98 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,00 [dm, *J* = 16,4 Hz, 2H, 4(6)-H_x], 4,93 (tt, *J* = 2,2 Hz, *J'* = 1,4 Hz, 2H, C5=CH_2).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,5 (CH_3, *N*-CH_3), 44,1 [CH_2, C4(6)], 46,9 [CH_2, C1(3)], 56,7 [C, C3a(6a)], 110,7 (CH_2, C5=CH_2), 145,0 (C, C5), 180,0 [C, C7(9)], 212,7 (C, C2).

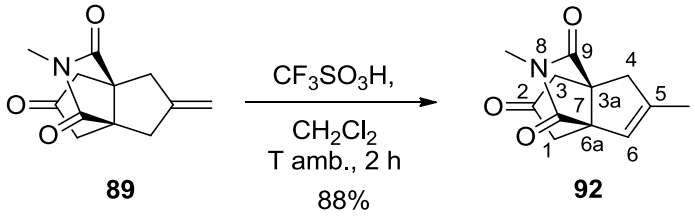
Anàlisi elemental:
Calculada per a $C_{12}H_{13}NO_3$ (219,24): C 65,74%; H 5,98%; N 6,39%
Trobada: C 65,76%; H 5,93%; N 6,23%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{12}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$: 220,0968

Trobada: 220,0968

(3a*R,6a*R**)-5,8-Dimetil-3a,6a-(metanoiminometano)pentalen-2,7,9(1*H*,3*H*,4*H*)-triona, 92.**



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de la dicarboximida **89** (60 mg, 0,27 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (6 mL) i es va tractar amb àcid tríflic CF_3SO_3H (21 mg, 0,14 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 2 h. Passat aquest temps a la dissolució resultant es va addicionar K_2CO_3 (70 mg) i es va agitar un parell de minuts. La dissolució es va decantar del sòlid, format per sals, i el residu es va rentar amb CH_2Cl_2 (3 × 2 mL). La dissolució i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda per donar **92** (65 mg) en forma de sòlid veig. El producte es va sublimar (100–110 ºC / 0,2–0,5 torr) obtenint-se així **92** (53 mg, 88% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,40 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 4:6).

Punt de fusió: 137–138 ºC (sublimat).

IR (ATR) ν: 2944 (w), 2921 (w), 1768 (w), 1733 (m), 1691 (s) (C=O st), 1430 (m), 1383 (m), 1312 (m), 1172 (m), 1073 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74 (s, 3H, 5-CH_3), 2,54 (dm, *J* = 19,6 Hz, 1H, 1-H_n), 2,57 (dm, *J* = 18,0 Hz, 1H, 4-H_n), 2,67 (dm, *J* = 19,6 Hz, 1H, 3-H_n), 2,85 (dm, *J* = 18,4 Hz, 2H, 1-H_x i 3-H_x), 2,98 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,08 (dm, *J* = 18,0 Hz, 1H, 4-H_x), 5,47 (sext, *J* = 1,6 Hz, 1H, 6-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 16,1 (CH_3, C5-*C*H_3), 25,3 (CH_3, *N*-CH_3), 44,6 (CH_2, C1), 47,9 (CH_2, C4), 48,0 (CH_2, C3), 56,1 (C, C3a), 65,0 (C, C6a), 124,6 (CH, C6), 144,0 (C, C5), 178,9 (C, C7), 180,5 (C, C9), 213,1 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{12}H_{13}NO_3$ (219,24): C 65,74%; H 5,98%; N 6,39%

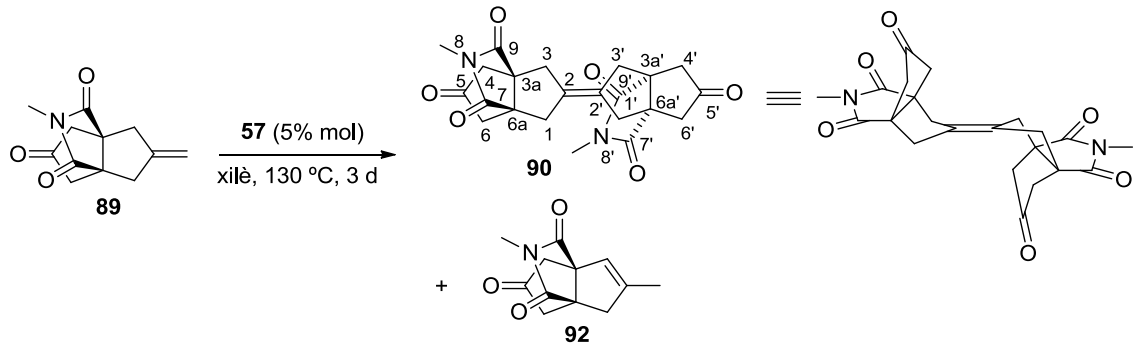
Trobada: C 65,77%; H 6,14%; N 6,27%

Massa exacta (ESI^+) m/z:

Calculada per a $C_{12}H_{14}NO_3$ $[M+H]^+$: 220,0968

Trobada: 220,0966

Reacció de metàtesi de l'enona 89: obtenció de (3a*R*,3a'*R*,6a*S*,6a'*S*,*Z*)-8,8'-dimetil-[2,2'-bi(3a,6a-(metanoiminometano)pentaleniliden)]-5,5',7,7',9,9'(1*H*,1'*H*,3*H*,3'*H*,4*H*,4'*H*,6*H*,6'*H*,8*H*,8'*H*)-hexaona, 90.



En un matràs de dues boques de 5 mL equipat amb agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de l'enona **89** (que conté 3% de producte isomeritzat **92**) (58 mg, 0,26 mmol) en xilè anhidre (0,5 mL). Es va addicionar el catalitzador **57** (8,5 mg, 13 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 130–140 ºC durant 3 dies. Passat aquest temps es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (78 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 3,5 g, 1 cm Ø; #1–2, 25 mL, hexà / AcOEt 80:20; #3–6, 80 mL, hexà / AcOEt 70:30; #7–8, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40; #9–10, 25 mL, hexà / AcOEt 40:60; #11–16, 100 mL, hexà / AcOEt 20:80; #17–22, 100 mL, AcOEt) proporcionant una mescla del producte de partida i del producte de partida isomeritzat **89** / **92** (1:1,6) (#3–4, 6 mg) i el producte desitjat **90** (#10–20, 56 mg) en forma de sòlid marró claret.

La mostra analítica es va obtenir per digestió amb MeOH (0,5 mL) obtenint **90** (35 mg, 66% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,47 (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

Dades analítiques i espectroscòpiques de l'estereoisòmer majoritari *anti*, **90**.

Punt de fusió > 300 ºC (MeOH).

IR (ATR) ν: 2949 (w), 2914 (w), 1773 (w), 1747 (m), 1739 (s), 1697 (s) (C=O st), 1432 (m), 1380 (m), 1323 (m), 1272 (m), 1170 (m), 1065 (m), 998 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 [d ampla, *J* = 14,8 Hz, 4H, 1(1',3,3')-H_n], 2,51 [d, *J* = 20,0 Hz, 4H, 4(4',6,6')-H_n], 2,86 [d, *J* = 20,0 Hz, 4H, 4(4',6,6')-H_x], 2,97 [d ampla, *J* = 14,8 Hz, 4H, 1(1',3,3')-H_x], 2,99 (s, 6H, 2 *N*-CH_3).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,6 (CH_3, *N*-CH_3), 41,4 [CH_2, C1(1',3,3')], 46,9 [CH_2, C4(4',6,6')], 57,1 [C, C3a(3a',6a,6a')], 131,6 [C, C2(2')], 179,6 [C, C7(7',9,9')], 212,0 [C, C5(5')].

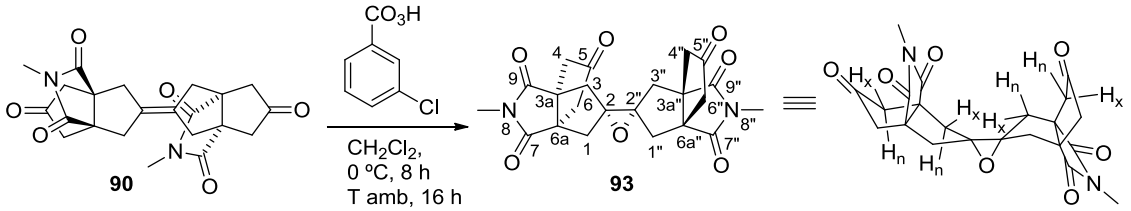
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{22}H_{22}N_2O_6$:	C 64,38%; H 5,40%; N 6,83%
Calculada per a $C_{22}H_{22}N_2O_6 \cdot 0{,}75H_2O$ (423,94):	C 62,33%; H 5,59%; N 6,61%
Trobada:	C 62,39%; H 5,47%; N 6,46%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{22}H_{26}N_3O_6$ $[M+NH_4]^+$:	428,1816
Trobada:	428,1808

(2*r*,2''*s*,3a*R*,3a''*R*,6a*S*,6a''*S*)-8,8''-Dimetil-3a,6a;3a'',6a''-bi(metanoiminometano)pentalen)-2-espiro-2'-oxiran-3'-espiro-2''-pentalen-5,5'',7,7'',9,9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3''*H*,4*H*,4''*H*,6*H*,6''*H*,8*H*,8''*H*)-hexaona, 93.



En un matràs de 25 mL equipat amb agitació magnètica i sortida de gasos, es va preparar una suspensió de **90** (73 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (12,5 mL), es va refredar a 0 ºC i es va addicionar l'àcid *m*-cloroperbenzoic (60 mg del 77%, 0,27 mmol), la mescla de reacció resultant es va agitar a 0 ºC durant 8 h, i 16 h més a temperatura ambient. La dissolució resultant es va rentar amb dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (3 × 15 mL), per eliminar l'excés de *m*-CPBA. La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el

dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se el producte desitjat **93** (78 mg) en forma de sòlid marrró claret.
La mostra analítica de **93** es va obtenir per digestió amb hexà (0,3 mL) obtenint **93** (72 mg, 95% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió = 271–272 ºC (hexà) (descomposa).

IR (ATR) ν: 2920 (w), 1770 (w), 1743 (m), 1694 (s) (C=O st), 1431 (m), 1380 (m), 1325 (m), 1279 (m), 1173 (m), 1073 (m), 1013 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1''(3'')-H_n], 2,15 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1(3)-H_n], 2,34 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 1(3)-H_x], 2,49 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1''(3'')-H_x], 2,56 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,70 [d, *J* = 19,6 Hz, 2H, 4''(6'')-H_n], 2,86 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 4(6)-H_x], 2,87 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 4''(6'')-H_x], 2,99 (s, 3H, 8''-CH_3), 3,03 (s, 3H, 8-CH_3).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,6 (CH_3, 8''-CH_3), 25,9 (CH_3, 8-CH_3), 40,9 [CH_2, C1''(3'')], 42,9 [CH_2, C1(3)], 46,8 [CH_2, C4''(6'')], 46,9 [CH_2, C4(6)], 56,07 [C, C3a(6a)], 56,09 [C, C3a''(6a'')], 69,3 (C, C2), 69,6 (C, C2''), 179,0 [C, C7''(9'')], 179,5 [C, C7(9)], 211,4 (C, C5''), 211,8 (C, C5).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{22}H_{22}N_2O_7$ (426,42):	C 61,97%; H 5,20%; N 6,57%
Calculada per a $C_{22}H_{22}N_2O_7 \cdot 1{,}5H_2O$ (453,45):	C 58,27%; H 5,56%; N 6,18%
Trobada:	C 58,42%; H 5,73%; N 5,70%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

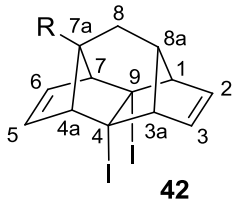
Calculada per a $C_{22}H_{26}N_3O_7$ $[M+NH_4]^+$:	444,1765
Trobada:	444,1760

CAPÍTOL 2

Capítol 2. Estudis relacionats amb la preparació de derivats de 4,9-diiodo-1,3a,4,4a,7,7a,8,8a-octahidro-1,4,7-(epimetanotriil)-*s*-indacè 7a-substituïts, 42.

2.1. Introducció

Com s'ha indicat a la introducció, el Dr. José A. Fernández a la seva Tesi doctoral va preparar el derivat diiodat **27**, el qual en ser tractat amb sodi fos a reflux va donar un dímer derivat d'una cicloaddició [2+2+2+2] (*veure pàgina 9, Esquemes 10 i 11*). La preparació de **27** requereix una seqüència sintètica llarga amb diverses etapes de baix rendiment, una de les quals és una reacció de doble iododescarboxilació, que a més a més requereix de la protecció i posterior desprotecció de dos dobles enllaços C=C, que implica 4 etapes addicionals (*veure pàgina 7, Esquema 7, i pàgina 9, Esquema 10*). Per tal de preparar compostos relacionats d'estructura **42** (*veure Figura 17,* i *pàgina 16, Esquema 14*) es va plantejar dur a terme una seqüència sintètica en la que s'obviava l'etapa de iododescarboxilació i, en conseqüència les etapes de protecció i desprotecció dels dobles enllaços.



42

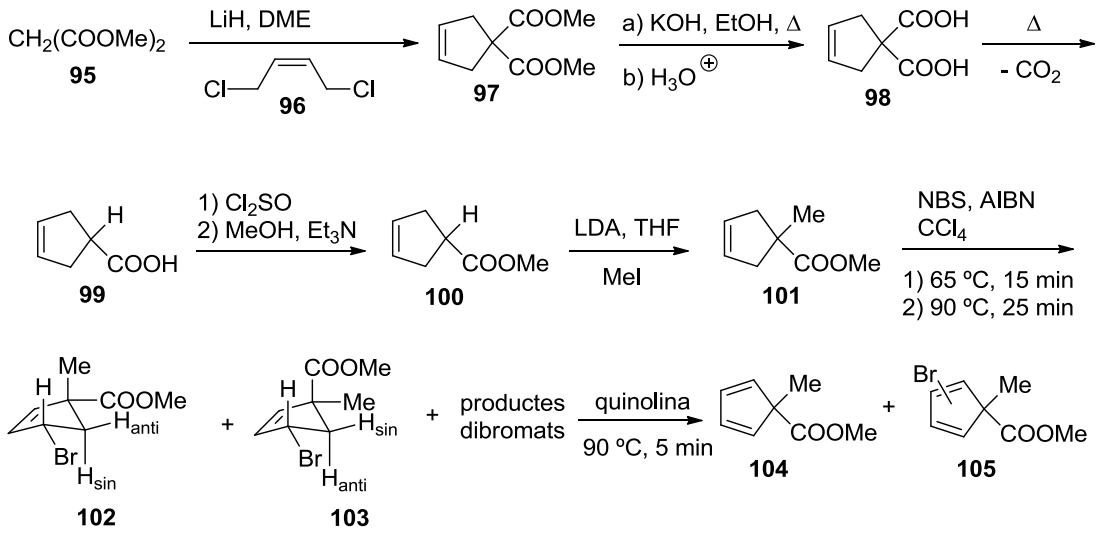
1,4,7(epimetanotriil)-1,3a,4,4a,7,7a,8,8a-octahidro-*s*-indaceno

Figura 17. Nomenclatura de compostos d'estructura **42**.

La seqüència sintètica que es va plantejar s'indica a l'Esquema 14 (*veure pàgina 16*). Per dur a terme aquesta seqüència sintètica, en primer lloc havíem de posar a punt un procediment per preparar un ciclopentadiè-1-carboxilat de metil substituït en posició 1 amb un grup alquil, com ara metil o benzil. A més a més s'havia de preparar el dienòfil, triflat de fenil(2-iodoetinil)iodoni, no descrit prèviament.

2.2. Part teòrica

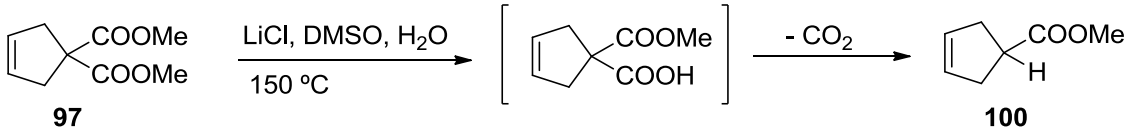
En primer lloc i per simplicitat es va decidir preparar l'1-metilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil, d'acord amb la seqüència sintètica següent (*Esquema 40*). Els compostos **97**, **98** i **99** havien estat preparats dintre del grup de recerca pel José A. Fernández i es van preparar seguint el procediment prèviament descrit.[42] La doble alquilació del malonat de dimetil **95** amb el 1,4-dicloro-*cis*-2-butè **96**, fent servir hidrur de liti com a base en el si de dimetoxietà (DME) com a dissolvent va donar el 3-ciclopenten-1,1-dicarboxilat de dimetil **97**, amb un 87% de rendiment. La saponificació dels grups èster amb KOH en el si d'etanol, seguit d'acidificació va donar l'àcid 3-ciclopenten-1,1-dicarboxílic **98** amb 97% de rendiment. Escalfant el diàcid **98** a 180 ºC durant 1 h, fins que va cessar el despreniment de CO_2, es va obtenir l'àcid 3-ciclopentencarboxílic **99** amb 54% de rendiment en producte destil·lat a 90–100 ºC / 1 Torr en un forn de boles rotatori. El corresponent èster metílic **100** es va preparar a través del clorur d'àcid, obtingut per reacció amb clorur de tionil segons un procediment descrit,[43] seguit de reacció amb metanol en presència de trietilamina, obtenint l'èster **100** amb 66% de rendiment.[44] Al principi els rendiments d'obtenció de **100** van ser més baixos, al voltant del 30%, degut a la volatilitat del producte (P.eb. = 32 ºC a 1,2 Torr). Aquest problema es va resoldre eliminant els dissolvents de la reacció i de les extraccions per destil·lació a pressió atmosfèrica fent servir una columna de fraccionament (Vigreux).



Esquema 40. Plantejament sintètic per preparar l'1-metilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil, **104**.

[42] Deprés, J.P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 928–931.
[43] Murdock, K. C.; Angier, R. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2395–2398.
[44] Lizotte, K. E.; Marecki, P. E.; Mertes, M. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3594–3597.

Encara que està descrita[45] la conversió directa del malonat **97** a l'èster **100** amb 78% de rendiment, per escalfament de **97** a 150 ºC en el si de DMSO humit contenint una certa quantitat de LiCl (mètode de Krapcho),[46] a les nostres mans, el rendiment obtingut en aquesta transformació va ser molt baix, possiblement degut a la volatilitat de l'èster **100** (*Esquema 41*).



Esquema 41. Conversió de **97** en **100** pel procediment de Krapcho.

Per a la metilació de **100**, seguint el procediment descrit per a la metilació del corresponent èster *t*-butílic,[47] es va preparar una dissolució de diisopropilamidur de liti (LDA) en THF anhidre, per reacció de diisopropilamina amb una dissolució de *n*-butilliti en hexà a –78 ºC, després es va afegir l'èster **100** per formar l'anió corresponent i, un cop format aquest, es va fer reaccionar amb iodur de metil. El producte obtingut es va purificar per destil·lació en un microdestil·lador de boles giratòries a 90–100 ºC / 7 Torr, obtenint el conegut[48] èster **101** amb un 57% de rendiment, com a oli incolor. Aquest rendiment mitjà és degut a pèrdues associades a la volatilitat d'aquest compost.

La bromació de l'èster **101** amb *N*-bromosuccinimida (NBS) en el si de tetraclorur de carboni, sota catàlisi d'azobis(isobutironitril) (AIBN) a 65–90 ºC, es va dur a terme fent servir les condiciones descrites.[49] En el nostre cas, la reacció va donar una barreja en la què els productes majoritaris eren els compostos monobromats **102** i **103** amb una relació aproximada 1:2 en base a l'espectre de ^{1}H-RMN de la barreja, sense poder diferenciar clarament entre ambdós estereoisòmers. A la Figura 18 es mostren els desplaçaments químics i les constants d'acoblament observades per als compostos **102** i **103**. Aquest procés és una bromació radicalària iniciada per l'AIBN (*Esquema 42*), que tèrmicament descompon per donar radicals α-isobutironitril que reaccionen amb la NBS per formar un radical bromur, el qual abstrau un àtom d'hidrogen de la posició al·lílica del producte. L'HBr generat reacciona iònicament amb la NBS, regenerant Br_2 que reacciona amb el radical al·lílic format, preferentment en la posició menys impedida, donant lloc a la formació dels productes monobromats **102** i **103**, que semblen existir majoritàriament en les conformacions indicades a la Figura 18, d'acord amb les constants d'acoblament observades.[49] En aquesta bromació també es va observar la formació de productes dibromats.

[45] Wainwright, P.; Maddaford. A.; Bissel, R.; Fisher, R.; Leese, D.; Lund. A.; Runcie, K.; Dragovich, P. S.; Gonzalez, J.; Kung, P-P.; Middleton, D. S.; Pryde, D.C.; Stephenson, P. T.; Sutton, S. C. *Synlett*, **2005**, 765–768.
[46] Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957–960.
[47] Greene, A. E.; Luche, M. J.; Deprés, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435–2439.
[48] a) Klärner, F. G.; Adamsky, F. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 299–322. b) Müller, H.; Herberich, G. E. *Chem. Ber*, **1971**, *104*, 2772–2780.
[49] Bruckner, R. *Organic Mechanism Reactions, stereochemistry and synthesis.* Springer-Verdag, Berlin Heidelberg, 2010, p. 31.

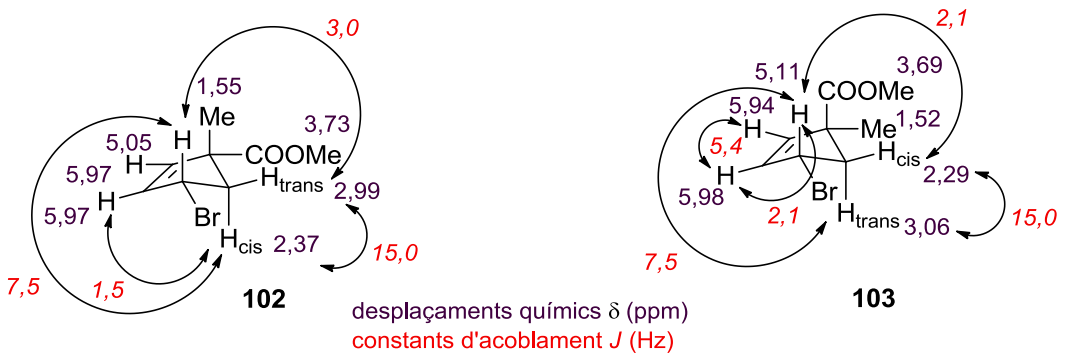
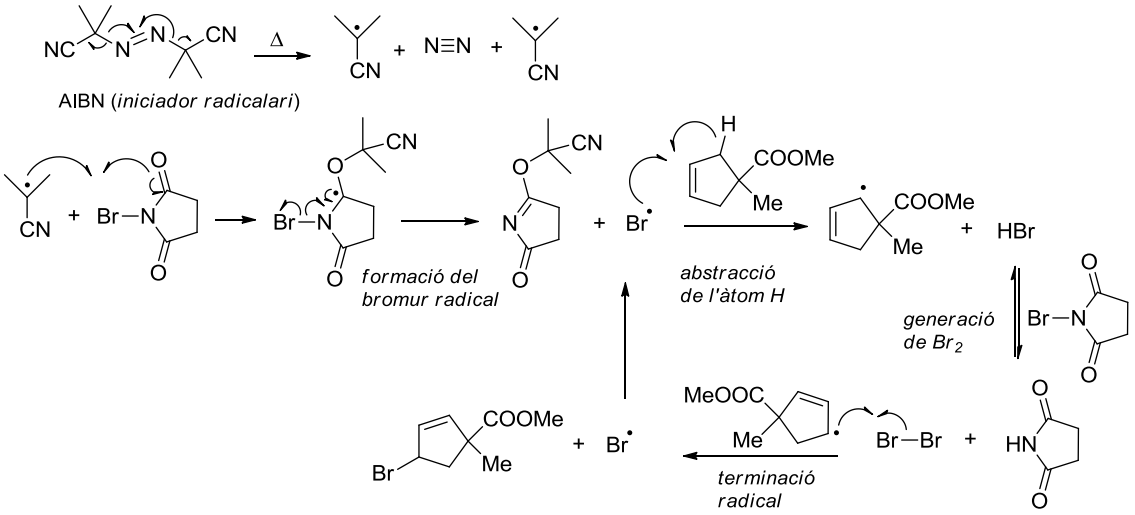


Figura 18. Desplaçaments químics i constants d'acoblament observades per als productes majoritaris de monobromació de l'èster **101**.



Esquema 42. Mecanisme de la bromació radicalària del compost **101** per AIBN / NBS.

Per destil·lació del cru de reacció es va obtenir, amb rendiment molt baix, una barreja que contenia majoritàriament (^{1}H-RMN) el compostos **102** i **103** i en menor proporció, el producte d'eliminació d'HBr **104**. Per CG/EM es van detectar, a més a més, una sèrie de compostos minoritaris com ara un diè monobromat **105** i productes dibromats insaturats **106** i saturats **107** (*Figura 19*).

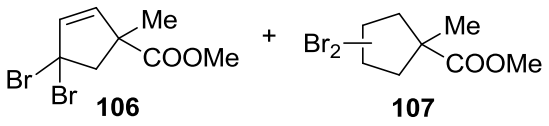


Figura 19. Altres productes detectats per CG/EM en el destil·lat de la bromació de **101**.

La reacció de la barreja de destil·lació anterior, contenint majoritàriament els productes monobromats **102** i **103**, amb quinolina va donar, amb molt baix rendiment, una barreja que contenia (CG/EM) majoritàriament un diè monobromat **105** i com a productes minoritaris, el diè desitjat **104**, un isòmer de **105**, productes dibromats saturats del tipus **107**, i productes d'addició

del diens **104** i **105** i de dimerització del diè **105**, probablement a través de reaccions de Diels-Alder, com els indicats a la Figura 20, **108** i **109**.

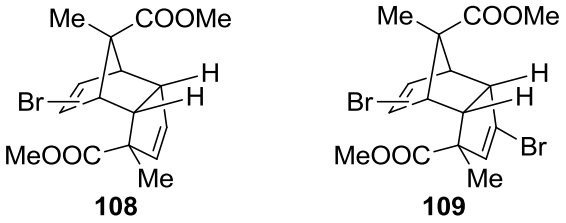
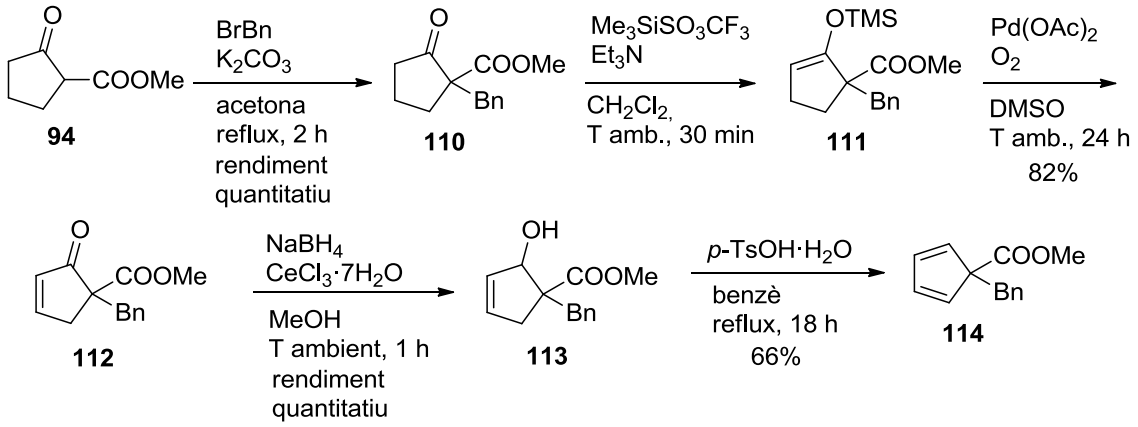


Figura 20. Estructures possibles d'alguns productes minoritaris observats en la reacció del destil·lat impur de **102** i **103** amb quinolina.

El baix rendiment de la destil·lació de la barreja de bromació de l'èster **101** i de la reacció d'eliminació per obtenir el diè **104** posen de manifest la volatilitat d'aquest diè, aïllant mescles enriquides en els productes menys volàtils (mono- o dibromats, dímers, productes d'addició creuada, etc.). D'altra banda, el procediment de preparació del diè per bromació seguit d'eliminació induïda per base no sembla massa adient, donat que es formen quantitats apreciables de productes de dibromació que dificulten la purificació del producte.

Tenint en compte aquestes consideracions, vam decidir preparar un diè similar a **104**, però menys volàtil i fent servir un procediment alternatiu que no impliqués la bromació al·lílica. En concret, ens vam plantejar dur a terme la següent seqüència sintètica, basada en transformacions descrites per a compostos relacionats. Aquesta seqüència es va poder materialitzar sense problemes, com s'indica a l'Esquema 43.



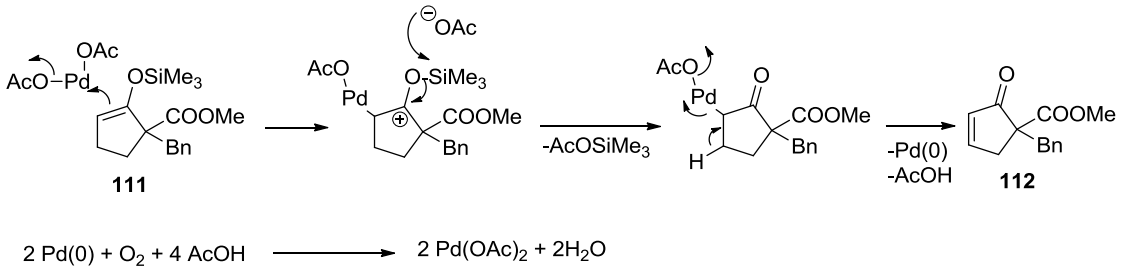
Esquema 43. Síntesi proposada de l'1-benzil-2,4-ciclopentadiè-1-carboxilat de metil, **114**.

La benzilació del 2-oxociclopentan-1-carboxilat de metil **94** es va dur a terme seguint el procediment descrit,[50] amb rendiment quantitatiu.

[50] Teixeira, L. H. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Synth. Commun*. **1997**, *27*, 3241–3257.

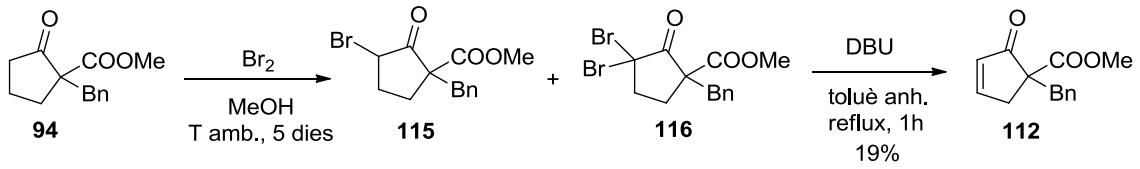
El cetoèster **110** es va transformar en la coneguda enona **112**,[51] seguint el procediment descrit per a un cas relacionat.[52] Per reacció del cetoèster **110** amb triflat de trimetilsilil en el si de CH_2Cl_2 i en presència de Et_3N a temperatura ambient durant 30 minuts, es va obtenir l'èter d'enol trimetilsilílic **111** que sense cap purificació es va oxidar amb una quantitat catalítica de $Pd(OAc)_2$, en el sí de DMSO, fent bombollejar oxigen a través de la dissolució agitada enèrgicament, per tal de reoxidar el Pd(0) format en aquest procés. El rendiment global de les dues etapes va ser del 82%.

Un possible mecanisme per a aquesta transformació es mostra a l'Esquema 44. L'atac electrofílic del Pd(II) al compost **111** donaria el catió indicat que podria evolucionar cap a la cetona indicada, la qual perdent Pd(0) i AcOH donaria l'enona **112**. El Pd(0) format és després reoxidat amb oxigen donant novament Pd(II) que continua l'oxidació de **111**.[53]



Esquema 44. Possible mecanisme de l'oxidació de l'èter d'enol trimetilsilílic **111** a l'enona **112** amb $Pd(OAc)_2$.

També es va preparar **112** per bromació de **94** amb brom en el si de MeOH[54] a temperatura ambient durant 5 dies que va donar una barreja de producte mono-bromat **115** impurificat amb producte di-bromat **116** (CG/EM), seguit de tractament d'aquesta barreja amb DBU en el si de toluè anhidre a reflux durant 1 h i una purificació per cromatografia en columna. El producte **112** pur es va obtenir per aquest procediment amb baix rendiment (19%) (*Esquema 45*).

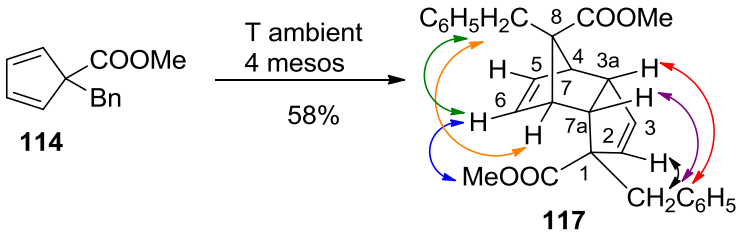


Esquema 45.

[51] Kato, K.; Suzuki, H.; Tanaka, H.; Miyasaka, T.; Baba, M.; Yamaguchi, K.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull*. **1999**, *47*, 1256–1264.
[52] Kumamoto, H.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Nitanda, T.; Baba, M.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y-C.; Kato, K. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2005**, *24*, 73–83.
[53] Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2007**, p. 1337.
[54] a) Kato, K.; Suzuki, H.; Tanaka, H.; Miyasaka, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 911–914. b) Galluci, R. R.; Going, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2532–2538.

La reducció de l'enona **112** fent servir el mètode de Luche ($NaBH_4/CeCl_3{\cdot}7H_2O$),[52,55] va donar l'alcohol al·lílic **113**,[52] amb rendiment quantitatiu. La configuració relativa dels grups hidroxil i èster s'ha assignat assumint el que està descrit[51] que implica la transferència de l'hidrur a la funció cetònica de **112** per la cara menys impedida, pròxima a la funció èster.

Alguns assaigs de deshidratació de l'alcohol al·lílic **113** per reacció en MsCl amb presència de diferents bases (trietilamina, piridina / DMAP)[56] va donar resultats negatius. Afortunadament, la deshidratació d'aquest alcohol es va dur a terme amb bon rendiment per escalfament a reflux en el si de benzè sota catàlisi d'àcid *p*-toluensulfònic, fent servir les condicions descrites per a un cas relacionat.[57] El diè **114** és un compost relativament estable que lentament dimeritza a temperatura ambient donant al cap de quatre mesos un dímer, que va ser aïllat i caracteritzat com el compost **117**, amb un 58% de rendiment (*Esquema 46*). Després dels 4 mesos, encara quedava part del diè de partida sense dimeritzar i no es van observar dímers estereoisomèrics de **117**.



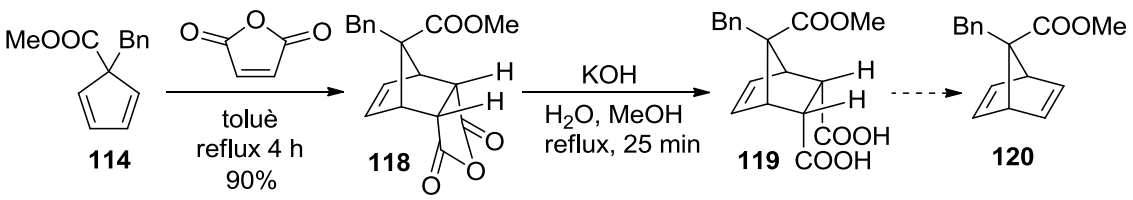
Esquema 46. Dimerització espontània del diè **114** i NOE's significatius de **117**.

L'estructura i la configuració relativa d'aquest dímer es van establir completament a través de les dades de RMN: experiments d'homocorrelació $^1H/^1H$ (COSY i NOESY) i d'heterocorrelació $^1H/^{13}C$ (seqüències gHSQC i gHMBC) (*veure part experimental*). Les dades més significatives de cara a l'assignació de la configuració d'aquest compost provenen de l'experiment NOESY que posa de manifest la proximitat del metilè benzílic de la posició 1 als protons 2-H, 3a-H i 7a-H, la proximitat del metilè benzílic de la posició 8 als protons 6-H i 7-H i la proximitat dels protons del grup metoxicarbonil de la posició 1 al protó 6-H.

La formació d'aquest estereoisòmer requereix que els dos components s'apropin per la cara menys impedida on es troba el substituent metoxicarbonil, menys voluminós que el benzil. L'estereoquímica del compost **117** coincideix amb l'establerta per altres mètodes per al dímer derivat d'un compost relacionat, l'1-metilciclopenta-2,4-diè-1-carboxilat de metil.[58]

Donat que el diè **114** és un compost no descrit prèviament, vam considerar adient estudiar algunes reaccions de Diels-Alder de possible interès de cara a la preparació de norbornadiens 7,7-disubstituïts com ara **120** (*Esquema 47*).

[55] Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1979**, *101*, 5848–5849.
[56] a) Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem*. **1970**, *35*, 3195–3196 b) Hellou, J.; Bérubé, G.; Newlands, M. J.; Fallis. A. G.; Gabe, E. J. *Can. J. Chem*. **1988**, *66*, 439–448.
[57] Halterman, R. L.; McCarthy, B. A.; McEvoy, M. A.; *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5585–5589.
[58] Burger, U.; Erne-Zellweger, D.; Mayeri, C. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 587–592.



Esquema 47. Reacció del diè **114** amb anhídrid maleic i hidròlisi de l'adducte **118**.

En primer lloc, es va dur a terme la reacció de **114** amb un excés d'anhídrid maleic en el si de toluè a reflux durant 4 h que va tenir lloc sense problemes, obtenint raonablement l'adducte endo, **118** amb bon rendiment. La configuració del carboni 7 es va establir mitjançant un espectre NOESY-1D que va posar de manifest la proximitat dels protons del metilè benzílic amb els protons olefínics del norbornè (*Figura 21*).

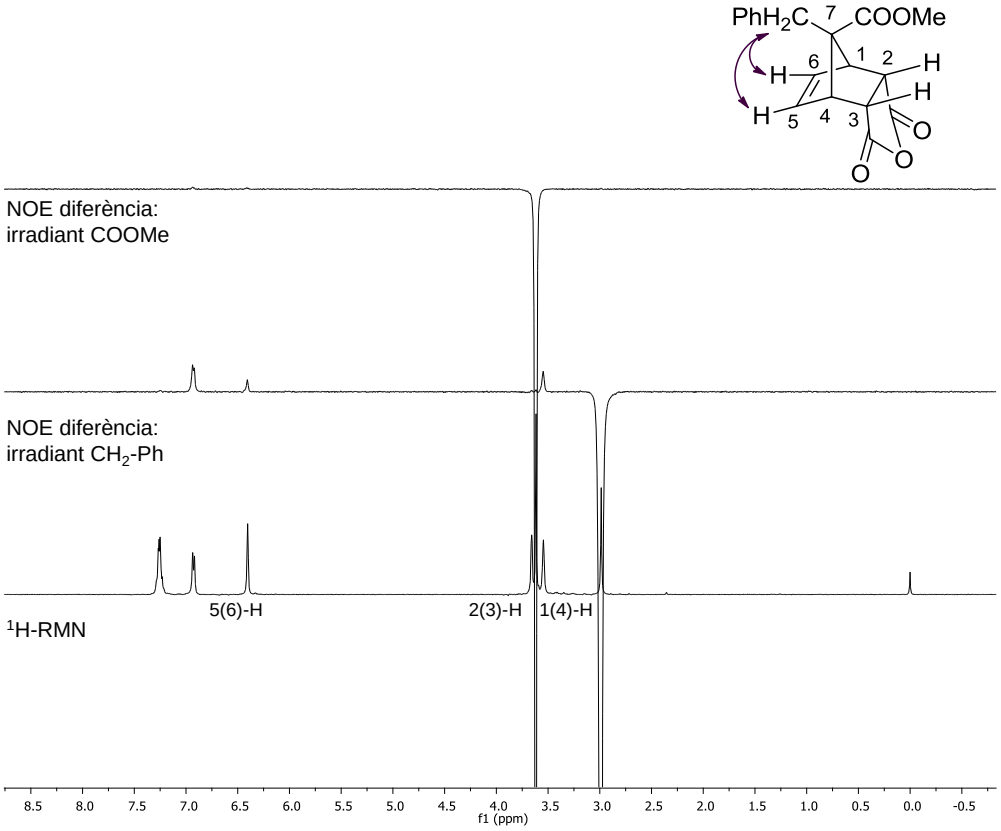
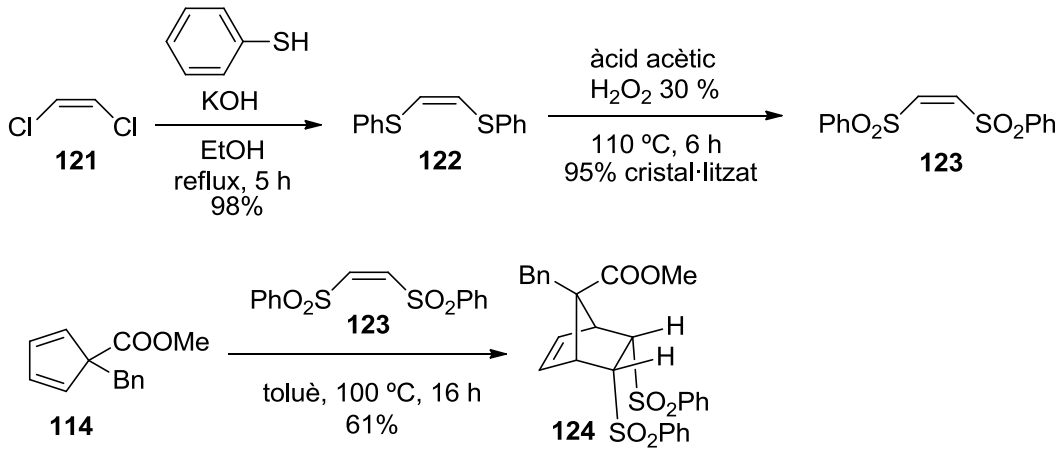


Figura 21. Espectre NOE diferència del compost **118**.

La hidròlisi de la funció anhídrid va respectar la funció èster com s'esperava generant el diàcid **119**. En un intent de transformar el diàcid **119** en el compost **120** per reacció amb $Pb(OAc)_4$ en el si de piridina anhidra,[59] es va detectar únicament traces de **120** que no es va caracteritzar completament, recuperant molt diàcid de partida. D'altra banda, la reacció de **119** amb iodosobenzè diacetat (IBDA) va deixar molt producte de partida inalterat formant-se l'anhídrid **118**, sense observar la formació de **120**.

[59] Grob, C. A.; Ohta, M.; Renk, E.; Weiss, A. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1191–1197.

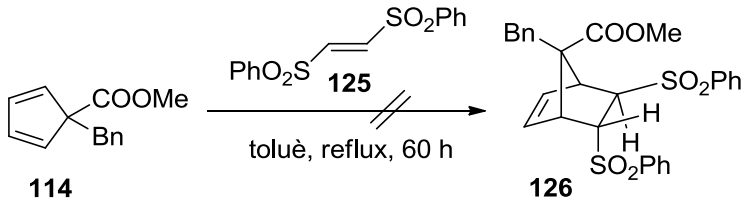
En segon lloc, es va plantejar la reacció del diè **114** amb el *cis*-1,2-bisfenilsulfoniletilè **123**, perquè la conversió de l'adducte corresponent **124** en el norbornadiè **120** no hauria de tenir problemes (*Esquema 48*). El dienòfil **123** es va preparar segons el procediment descrit, per reacció de *cis*-1,2-dicloroetilè **121** amb tiofenol en medi bàsic en el si d'etanol que va donar cis-1,2-bis(feniltio)etilè **122** amb elevat rendiment,[60] el qual va ser oxidat a la bis-sulfona **123** amb excel·lent rendiment per reacció amb àcid peracètic, generat *in situ* a partir d'àcid acètic i dissolució aquosa de H_2O_2 al 30%, durant 6 h a 110 ºC.[60a,61] L'espectre de ^{1}H-RMN de **123** presenta un senyal singlet a δ 6,81 ppm. Cal destacar que, quan aquesta oxidació es va dur a terme a 90 ºC en una mescla d'àcid acètic i aigua, la reacció no va ser completa quedant un producte que semblava ser sulfòxid, per una banda i sulfona, per l'altra. El ^{1}H-RMN d'aquest compost presentava dues senyals doblet (J = 10,0 Hz) a δ 6,68 i 6,81 ppm. D'altra banda, duent a terme l'oxidació en àcid acètic a reflux (130 ºC) la bis-sulfona obtinguda era majoritàriament l'estereoisòmer trans **125**. El ^{1}H-RMN de **125** presenta un senyal singlet a δ 7,36 ppm. La reacció de Diels-Alder entre el diè **114** i la bis-sulfona **123** va donar amb rendiment acceptable (61%) el corresponent adducte endo **124**. En aquesta reacció es forma una certa quantitat d'un compost, que sembla ser un dímer de **114** diferent de **117**, el dímer obtingut després de 4 mesos a temperatura ambient.



Esquema 48. Preparació del *cis*-1,2-bis(fenilsulfonil)etilè **123** i reacció amb el diè **114**.

La configuració dels adductes **118** i **124** s'assumeix que és endo considerant l'efecte estèric dels substituents de la posició 1 del diè **114**. La configuració del carboni 7 de **124** es proposa assumint que l'addició ha tingut lloc per la cara menys impedida d'aquest, com en la dimerització del diè **114** o en la reacció amb anhídrid maleic. De fet, aquest diè, no va reaccionar amb el *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etilè **125**, desprès de 60 h a reflux en el si de toluè. L'hipotètic adducte **126** tindria un grup fenilsulfonil en posició exo que presentaria un efecte estèric important amb un dels substituents de la posició 7 (*Esquema 49*).

[60] a) Parham, W. E.; Heberling, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77,* 1175–1177. b) De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Pasquato, L.; Modena, G. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 596–604.
[61] a) Fromm, E.; Siebert, E. *Chem. Ber.* **1922**, *55B*, 1014–1030. b) Truce, W. E.; McManimie, R. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1954**, *76*, 5745–5747. c) Cossu, S.; Battaggia, S.; De Lucchi, O. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 4162–4163.



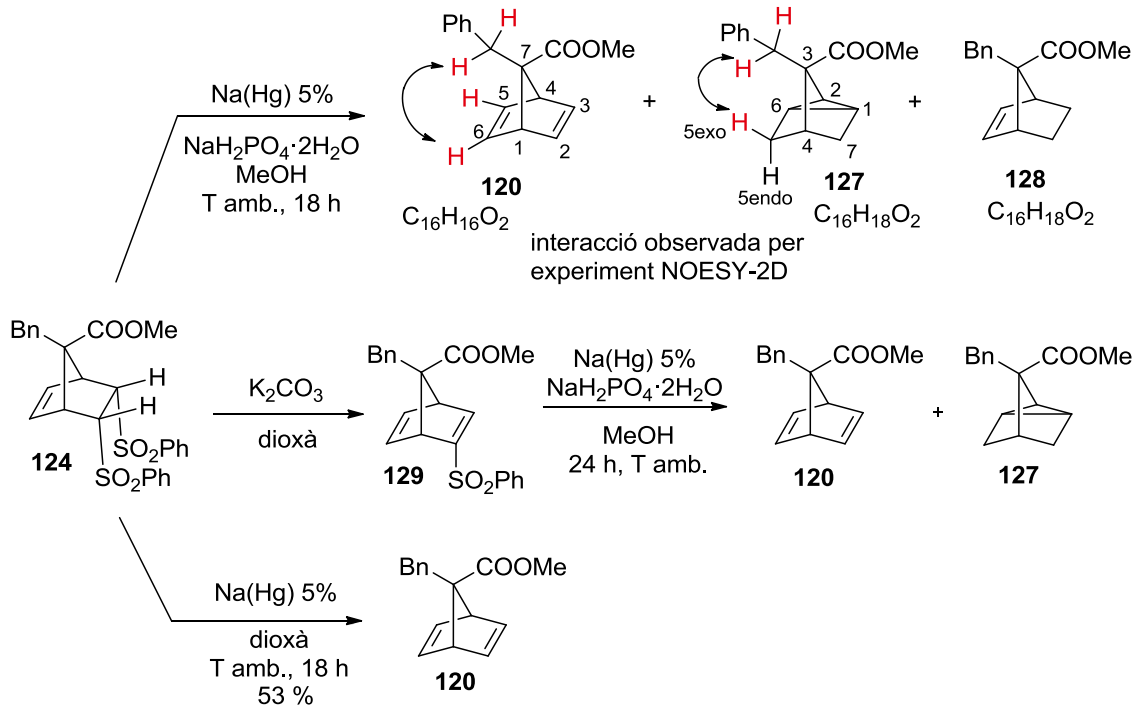
Esquema 49. Intent de reacció del *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etilè **125** amb el diè **114**.

Disposant de l'adducte **124**, es va estudiar la seva reducció al norbornadiè **120** (*Esquema 50*). La reducció de la bis-sulfona **124** amb un excés d'amalgama de sodi al 5% en el si de metanol i en presència de fosfat monosòdic, seguint un procediment descrit per a casos similars,[60b,61a,62] va donar una barreja del producte desitjat **120**, un altre producte majoritari amb massa molecular 242, **127**, dues unitats de massa més que **120**, i un producte minoritari amb massa molecular 242, isòmer de **127**, pel que es va proposar l'estructura de **128**. Per cromatografia en columna es van aïllar mostres pures dels productes majoritaris **120** i **127**, que van ser completament caracteritzats pels seus espectres de ^{1}H i ^{13}C-RMN i mitjançant espectres d'homo i d'heterocorrelació (^{1}H/^{1}H COSY, ^{1}H/^{1}H NOESY, ^{1}H/^{13}C HSQC i ^{1}H/^{13}C HMBC) i massa exacta.

Les senyals de ^{1}H-RMN característiques del compost **120** apareixen a δ 3,64 [quint, J = 2,0 Hz, 2H, 1(4)-H], 6,73 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 2(3)-H], 6,77 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 5(6)-H]. L'observació d'un NOE entre els protons del metilè benzílic i els protons olefínics a δ 6,77 ppm, permet diferenciar entre els dos grups de protons olefínics.

L'espectre de ^{1}H-RMN del compost **127** és més complex donada la manca de simetria. Els protons diastereotòpics del metilè benzílic apareixen a 2,68 i a 2,91 ppm com a doblets amb J = 13,2 Hz. Un efecte NOE entre el protó a δ 1,89 ppm i els protons del grup benzil, permet assignar-lo com a 5-H$_{exo}$. Els protons ciclopropànics (1-H, 2-H i 6-H), el protó 5-H$_{endo}$ i els protons 7-H$_{exo}$ i 7-H$_{endo}$, apareixen com a senyal complex a 1,21–1,39 ppm. Encara que el compost **128** no es va poder obtenir en forma pura i, per tant, no es va caracteritzar completament, cal destacar de l'espectre de ^{1}H-RMN del producte impur, la presència d'un singlet a δ 2,95 ppm corresponent al metilè benzílic amb protons enantiotòpics, un singlet ample a 2,87 ppm corresponent als protons cap de pont [1(4)-H] i un triplet a 6,08 ppm (J = 1,5 Hz) corresponent als protons olefínics 5(6)-H.

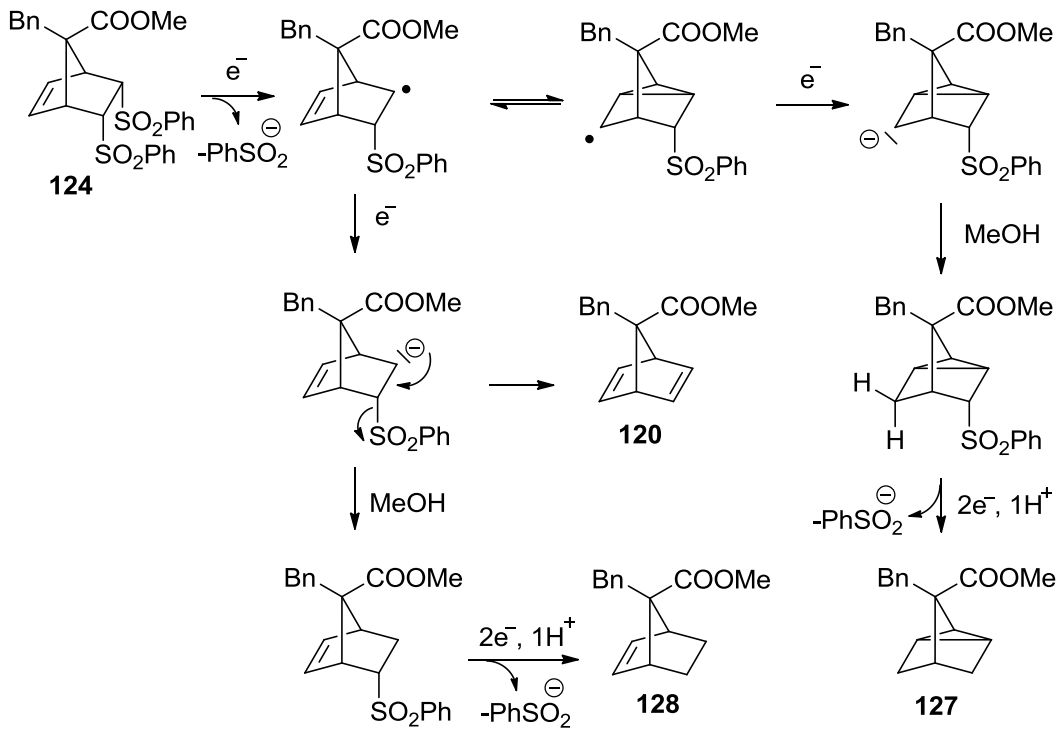
[62] a) De Lucchi, O.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1982**, 914–915. b) Paquette, L. A.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 3250–3253.



Esquema 50. Reducció de la sulfona **124** amb amalgama de sodi.

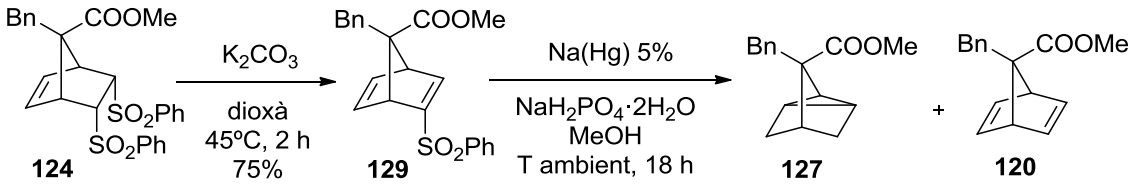
Com que la formació dels productes de reducció **127** i **128** implica l'addició de dos àtoms d'hidrogen, es va decidir dur a terme la reducció en un medi apròtic, fent servir 1,4-dioxà anhidre com a dissolvent. En aquestes condicions es va obtenir el producte de reducció desitjat **76** amb un 53% de rendiment, sense observar la formació dels altres productes.

A l'Esquema 51 es mostra un possible mecanisme per la formació dels compostos **120**, **127** i **128** a partir de **124**.



Esquema 51. Possible mecanisme de reducció de la bis-sulfona **124** amb amalgama de sodi al 5% en MeOH.

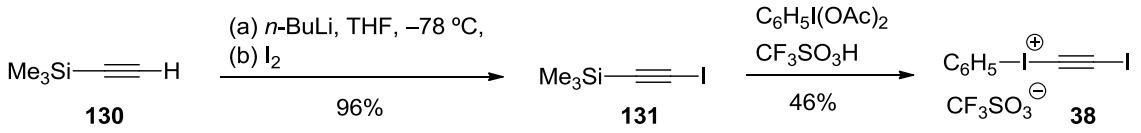
D'altra banda, el tractament de la bis-sulfona **124** amb carbonat potàssic en el si d'1,4-dioxà a 45 ºC durant 2 h, de manera similar a un cas descrit,[63] va donar el producte d'eliminació de fenilsulfinat **129**, però la reducció de **129** amb amalgama de sodi en condicions pròtiques va donar una barreja del derivat ciclopropànic **127,** com a component majoritari, i del compost **120** com a minoritari (*Esquema 52*).



Esquema 52. Formació i reducció en condicions pròtiques de la sulfona **129**.

[63] a) Afarinkia, K.; Mahmood, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1287–1290. b) De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Zamai, M.; Modena, G.; Valle, G. *Can. J. Chem*. **1984***, 62*, 2487–2497.

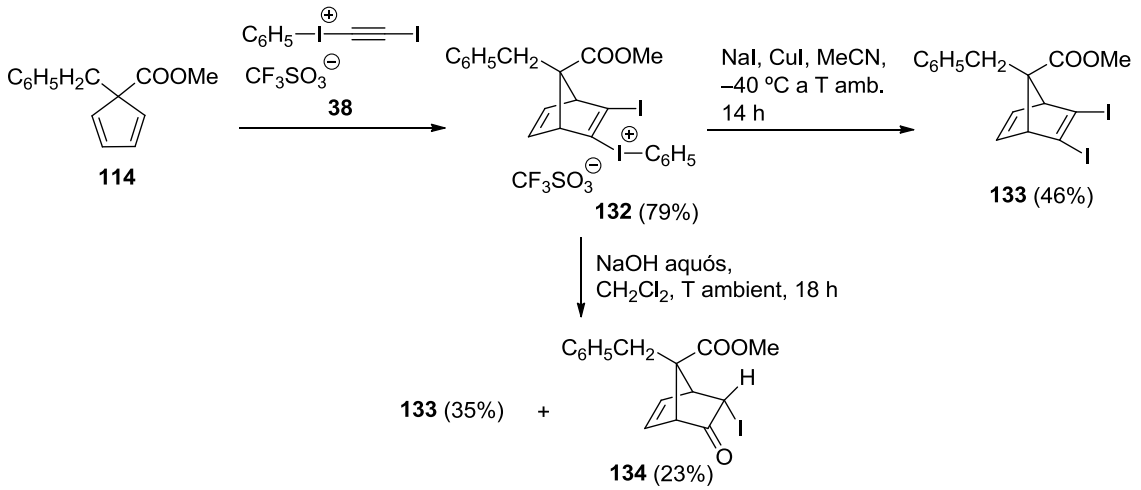
De cara a la preparació de norbornadiens 7,7-disubstituïts diiodats a les posicions 2 i 3, ens vam plantejar la preparació del triflat de fenil(2-iodoetinil)iodoni **38**, fent servir un procediment similar al descrit per a la preparació del triflat de fenil[2-(trimetilsilil)etinil]iodoni[64] (*Esquema 53*).



Esquema 53. Preparació del triflat de fenil(2-iodoetinil)iodoni **38**.

Seguint un procediment descrit,[65] per reacció de trimetilsililacetilè **130** amb *n*-BuLi, seguit de reacció amb iode, es va obtenir l'1-iodo-2-(trimetilsilil)acetilè **131**. La reacció de **131** amb iodosobenzè diacetat (IBDA) i àcid tríflic va donar el triflat **38** cru com a sòlid lleugerament marronós que contenia restes d'àcid acètic (*Esquema 53*). Després d'una cristal·lització a partir d'una barreja MeCN / CH_2Cl_2 1:3, es va obtenir el triflat **38** com a sòlid blanc, raonablement estable en atmosfera seca d'argó a 5 ºC. Aquest procediment és més senzill que el descrit per a la preparació del triflat de (fenil)(2-cloroetinil)iodoni,[66] que implica la reacció de (2-cloroetinil)tributilstannà amb triflat de (ciano)feniliodoni ambdós productes no comercials que, per tant, s'han de preparar.

La reacció del diè **114** cru amb el triflat **38** en acetonitril a temperatura ambient durant 20 h va donar el corresponent adducte Diels-Alder **132** amb 79% de rendiment. La reacció de l'adducte **132** amb NaI / CuI en acetonitril, seguint el procediment descrit per Stang et al.[66] per a casos relacionats, va donar el diiodur **133** amb un 46% de rendiment (*Esquema 54*).

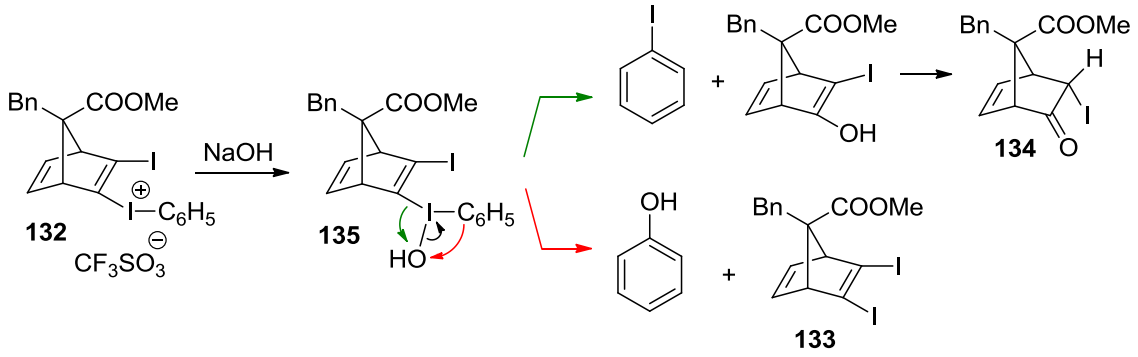


Esquema 54. Reacció del diè **114** amb el triflat de iodoni **38** i preparació del diiodur **133**.

[64] a) Kitamura, T.; Kotani, M.; Fujiwara, Y. *Synthesis*, **1998**, 1416–1418. b) Tanaka, K.; Takeishi, K. *Synthesis*, **2007**, 2920–2923.
[65] Jahnke, E.; Weiss, J.; Neuhaus, S.; Hoheisel, T. N.; Frauenrath, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 388–404.
[66] Williamson, B. L.; Stang, P. J.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2590–2597.

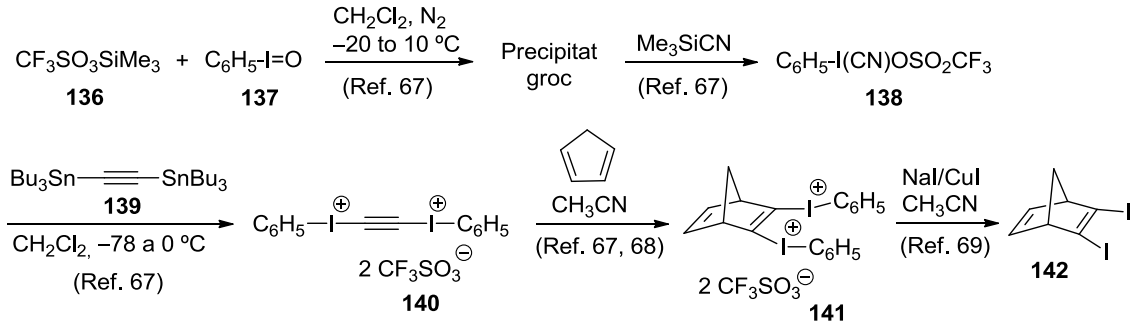
La configuració d'ambdós compostos es va establir com en el cas del dímer **117** en base a les dades de ^{1}H-RMN, en particular a l'experiment ^{1}H/^{1}H NOESY, que posa de manifest que l'addició del triflat **38** al diè **114** té lloc, com en els casos anteriors, per la cara menys impedida on es troba el grup metoxicarbonil. Cal destacar que la reacció de l'adducte **132** amb hidròxid sòdic aquós va donar una barreja de iodobenzè (traces), diiodur **133** (35%) i iodocetona **134** (23%).

Un possible mecanisme per aquesta transformació implica la formació d'un fenil(hidroxi)iodà, **135**, seguit d'una transposició sigmatròpica [1,2] en un sistema deficient d'electrons com s'indica a l'Esquema 55. Aquest tipus de transposició, que transcorre amb retenció de la configuració del grup que migra, pot tenir lloc de les dues formes indicades, per donar en un cas iodobenzè i l'enol corresponent que tautomeritza a la 3-endo-iodocetona **134** més estable, i en l'altra cas per donar fenol i el derivat diiodat **133**.



Esquema 55. Possible mecanisme de la formació de **133** i **134**.

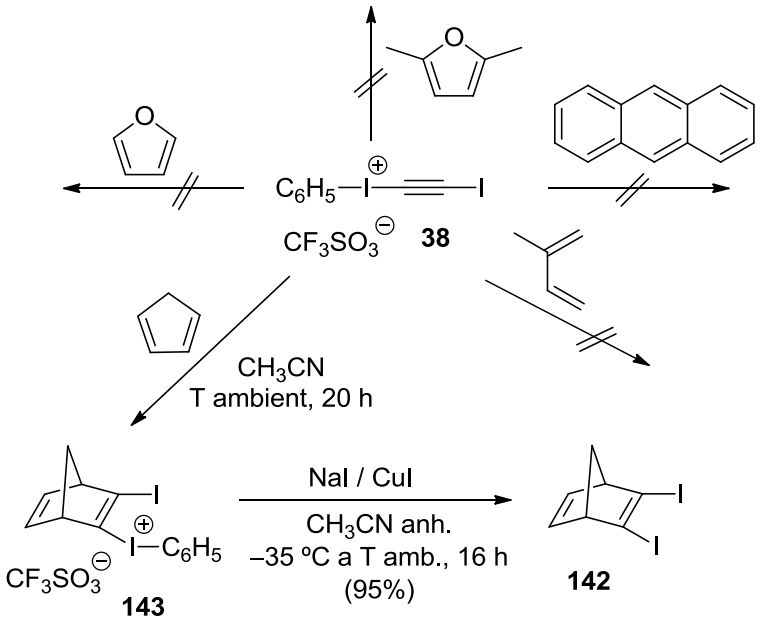
Derivats norbornènics 2,3-diiodats, relacionats amb **133** s'han preparat a través de reaccions de Diels-Alder fent servir bis[fenil[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]iodo]acetilè com a dienòfil,[67,68] seguit de la reacció dels adductes amb NaI / CuI,[66,69] però aquest dienòfil és molt menys estable i més difícil de preparar que **38** (*Esquema 56*).



Esquema 56. Procediment descrit per a la preparació del bis[fenil[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]iodo]acetilè **140** i conversió en el diiodur **142**.

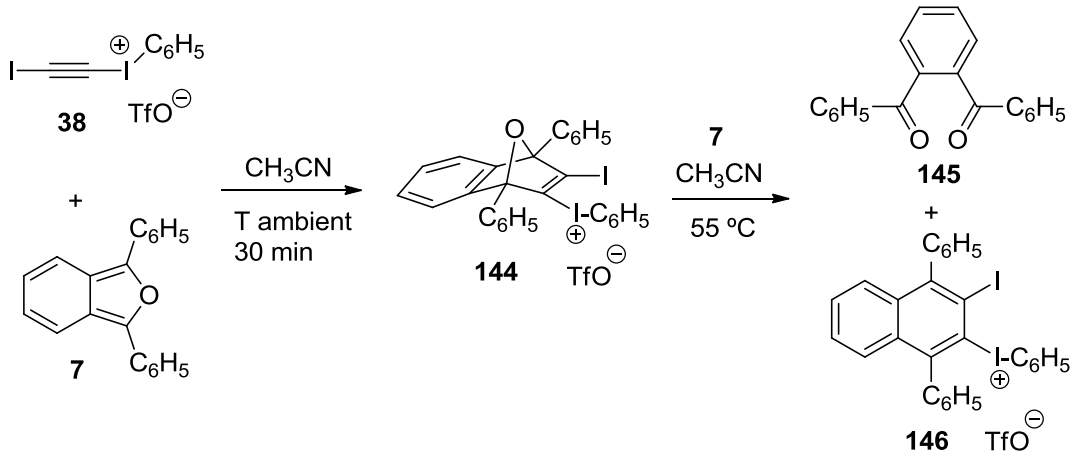
[67] Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 4571–4576.
[68] Ryan, J. H.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6162–6165.
[69] Fraysse, S.; Coudret, C.; Launay, J. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1581–1590.

Disposant del dienòfil **38**, es va estudiar la seva reactivitat en front d'altres diens. Les reaccions de **38** amb furà, 2,5-dimetilfurà, isoprè i antracè no van donar l'adducte esperat. En canvi, la reacció de **38** amb excés de ciclopentadiè si que va donar l'adducte corresponent **143**, si bé amb baix rendiment (41%). Aquest adducte es va transformar en el corresponent diiodur **142** per reacció amb NaI / CuI amb bon rendiment (*Esquema 57*).



Esquema 57. Reaccions del dienòfil **38** amb altres diens: preparació millorada del diiodur **142**.

També es va estudiar la reacció del dienòfil **38** amb 1,3-difenilisobenzofuran, **7**. En aquest cas, quan el triflat **38** es va fer reaccionar amb el diè **7** (2 equivalents) en el si d'acetonitril a temperatura ambient durant 20 h, i la barreja de reacció de color taronja es va concentrar en el rotavapor a 55 ºC, la mescla en un moment donat va canviar a un color marró fosc. Per cristal·lització de CH_2Cl_2 / Et_2O, es va obtenir una barreja que contenia 1,2-fenilen-1,2-bis(fenilmetanona), **145**, i no es va observar la presència del diè **7**. Per cristal·lització d'aquesta mescla en CH_2Cl_2 / toluè (dues vegades) es va obtenir el triflat de (fenil)(1,4-difenil-3-iodonaftalen-2-il)iodoni, **146**, amb un 54% de rendiment, enlloc de l'adducte Diels-Alder esperat, **144** (*Esquema 58*).



Esquema 58. Reacció del dienòfil **38** amb 1,3-difenilisobenzofuran **7**.

Les dades de ^{1}H i ^{13}C-RMN i l'anàlisi elemental no ens van permetre diferenciar entre els triflats **144** i **146**. La mesura de la massa exacta del producte obtingut va donar per l'ió molecular un valor m/z de 608,9567 uma, 16 unitats menys que el valor esperat per al catió del triflat **144**. Aquest ió molecular podria correspondre al catió del triflat **146**. L'estructura de **146** es va establir sense dubte per anàlisi de difracció de raigs X (*Figura 22*).

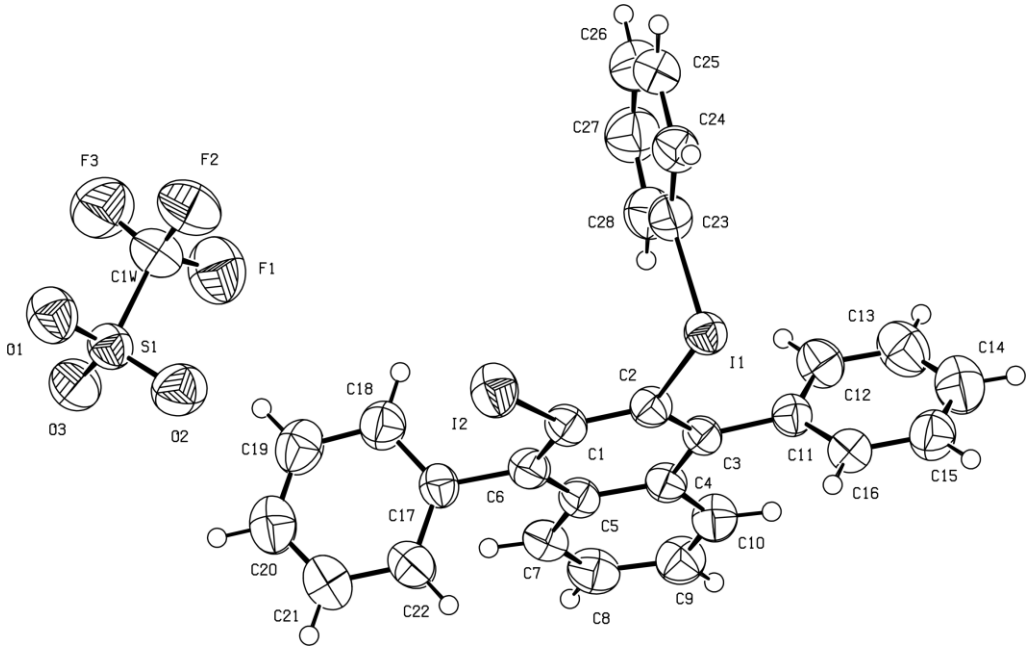
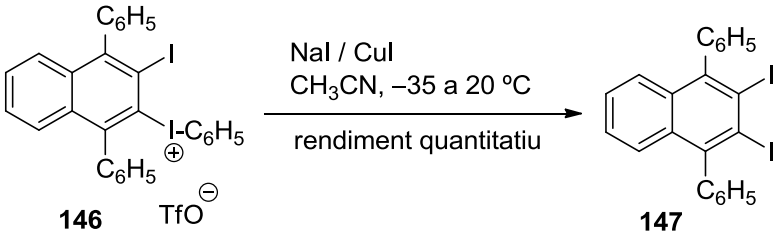


Figura 22. ORTEP del triflat **146**.

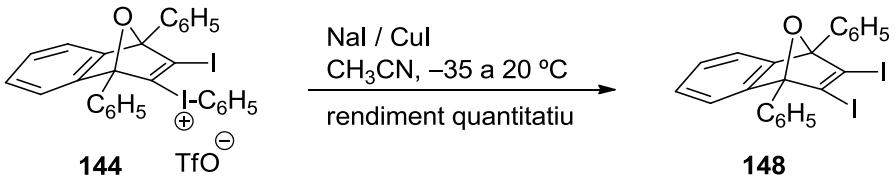
La reacció del triflat **146** amb NaI i CuI en acetonitril[70] va donar 1,4-difenil-2,3-diiodonaftalè, **147**, un compost descrit recentment[71] que va ser completament caracteritzat (*Esquema 59*).



Esquema 59. Conversió del triflat **146** en el diiodur **147**.

Quan la reacció del diè **7** (2 equivalents) i el triflat **38** es va dur a terme a temperatura ambient durant 24 h i el dissolvent es va evaporar a pressió reduïda sense escalfar, es va obtenir un residu que contenia molt diè **7** de partida. Per cristal·lització d'aquest residu de CH_2Cl_2 / Et_2O, sempre a temperatura ambient, es va obtenir el triflat **144** amb 67% de rendiment. Aquest triflat no va mostrar ser massa estable, de manera que el sòlid lleugerament groc obtingut inicialment es va tornar negre després de 24 h a temperatura ambient. També es va degradar a l'intentar assecar-lo amb alt buit (< 1 Torr) a temperatura ambient. De totes maneres, va poder ser caracteritzat per mètodes espectroscòpics (espectres de RMN de ^{1}H, ^{13}C i ^{19}F i mesura de la massa exacta). Els espectres de RMN de ^{1}H i ^{13}C es van poder assignar completament en base als espectres d'homocorrelació $^{1}H/^{1}H$ (COSY $^{1}H/^{1}H$) i heterocorrelació $^{1}H/^{13}C$ (seqüències HSQC i HMBC).

A més, el triflat **144** va ser transformat en el nou diiodur **148** amb elevat rendiment, per reacció amb NaI / CuI en acetonitril (*Esquema 60*), i la seva estructura va ser establerta completament en base a les seves dades analítiques i espectroscòpiques, inclòs un anàlisi de difracció de raigs X (*Figura 23*).



Esquema 60. Conversió del triflat **146** en el diiodur **150**.

[70] Stang, P. J.; Schwarz, A.; Blume, T.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6759–6762.
[71] Yang, F.; Jin, T.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron,* **2011**, *67*, 10147–10155.

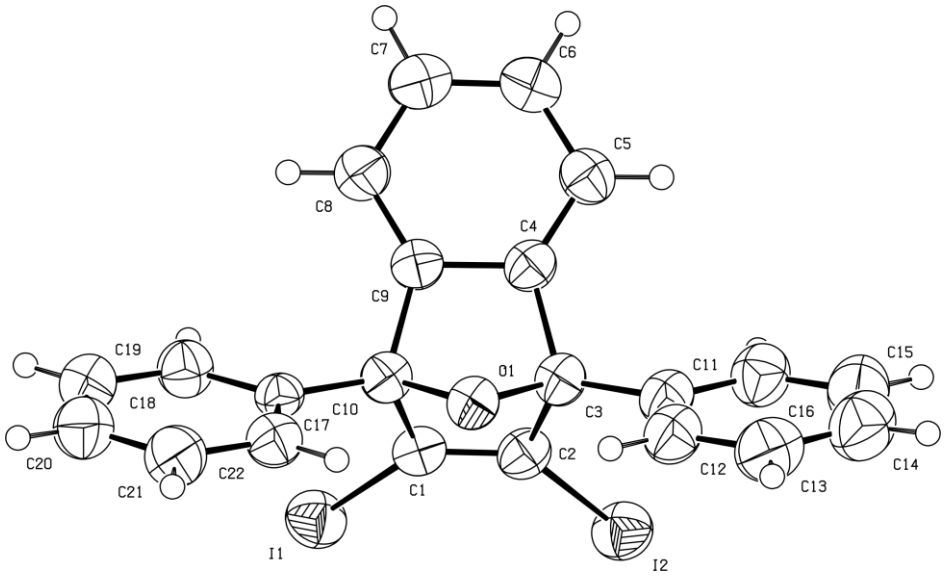


Figura 23. ORTEP del diiodur **148**.

Per establir les condicions en les que els triflats **144** o **146** es formen, es va fer reaccionar el diè **7** amb el triflat **38** en diferents condicions, sempre en acetonitril. Així, la reacció del diè **7** (1,2 equivalents) i el triflat **38** a temperatura ambient durant 30 min va donar una solució taronja. Després de concentrar i cristal·litzar el residu taronja de CH_2Cl_2 / Et_2O, sense escalfar en cap moment, es va obtenir el triflat **144** amb un 92% de rendiment (*Taula 8, entrada 2*). Una reacció similar duta a terme durant 20 h va donar el triflat **144** amb rendiment quantitatiu (*Taula 8, entrada 3*). La reacció del diè **7** (2 equivalents) i el triflat **38** a 55 ºC durant 24 h va donar una solució marró fosca. Després de concentrar i cristal·litzar de CH_2Cl_2 / Et_2O i CH_2Cl_2 / toluè (dues vegades), sempre a temperatura ambient, es va obtenir el triflat **146** amb un 42% de rendiment. Quan el diè **7** (2 equivalents) i el triflat **38** es van fer reaccionar a temperatura ambient durant 30 min es va obtenir una solució taronja, que en concentrar-la en un rotavapor escalfant a 55 ºC va donar un residu marró fosc. Després de cristal·litzar com abans, es va obtenir el triflat **146** amb 42% de rendiment (*Taula 8, entrada 4*).

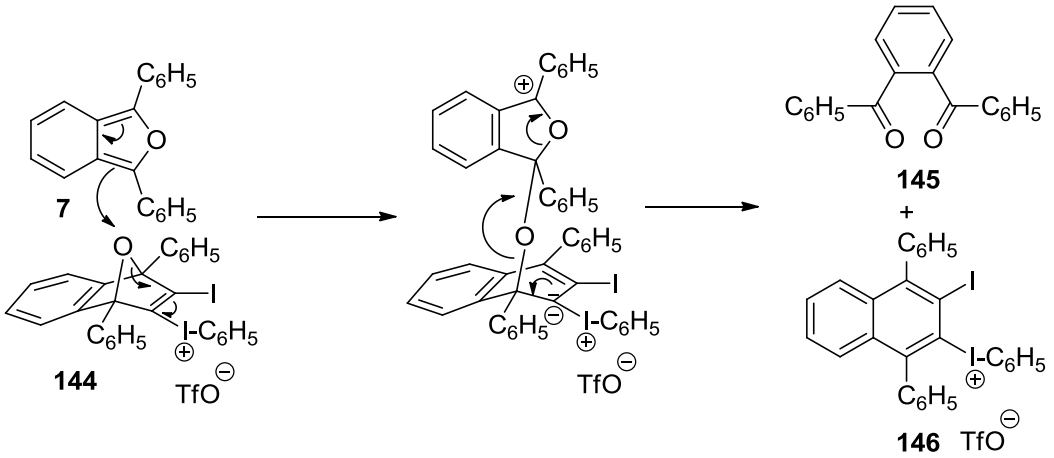
Un intent de reduir el triflat **144** al **146** per reacció amb un excés de sulfur de dimetil en CH_2Cl_2 a temperatura ambient va deixar el triflat **144** de partida inalterat. Quan l'anterior reacció es va dur a terme en un recipient tancat a 55 ºC, el triflat **144** es va degradar completament però no es va observar la formació del triflat **146**. Un resultat similar es va obtenir en escalfar el triflat **144** en acetonitril a 55 ºC durant 3 h.

Per tant, sembla que el triflat **144** és inestable i descompon a temperatures al voltant dels 55 ºC. La descomposició del triflat **144** en presència del diè **7** té lloc almenys en part per transferència d'oxigen entre el triflat i el diè. Aquesta transformació s'observa clarament pel canvi de color de la barreja de reacció (en solució o concentrat) de taronja a marró fosc.

Taula 8. Experiments representatius de la reacció de Diels-Alder entre el diè **7** i el triflat **38**.

Entrada	eq. 7	t / T	Condicions work up i observacions	rendiment
1	2	24 h, T amb.	Final reacció: solució taronja i precipitat groc claret (excés DPIBF). Work up: rotavaporat a T ambient.	**144** (67%)
2	1,2	30 min, T amb.	Final reacció: solució taronja. Work up: rotavaporat a T ambient.	**144** (92%)
3	1,2	20 h, T amb.	Final reacció: solució taronja. Work up: rotavaporat a T ambient.	**144** (quant.)
4	2	30 min, T amb.	Final reacció: solució taronja i precipitat groc claret (excés DPIBF). Work up: rotavaporat en calent 55 ºC.	**146** (42%)
5	2	2,5 h, 55 ºC	Final reacció: solució marró. Work up: rotavaporat en calent 55 ºC durant 30 min. Solució marró fosc.	**146** (41%)

Un possible mecanisme per a aquesta reacció entre el diè **7** i el triflat **38** per donar la dicetona **145** i el triflat **146** es mostra a l'Esquema 61, que comença amb l'atac electrofílic del catió del triflat **144** al diè ric en electrons **7**. Encara que el diè anterior es pot oxidar a l'aire,[72] sembla clar que en aquests casos, la major part de la dicetona **145** procedeix de l'oxidació del diè **7** amb l'adducte **144**. Com s'ha indicat abans, en la reacció del triflat **38** amb excés de diè **7** s'observa molt diè sense reaccionar quan l'adducte **144** és el principal producte de la reacció. En canvi, en la mateixa reacció, quan l'adducte **144** s'ha transformat en el triflat **146**, no s'observa diè **7** i s'observa molta dicetona **145**, que és de fet el segon producte majoritari.

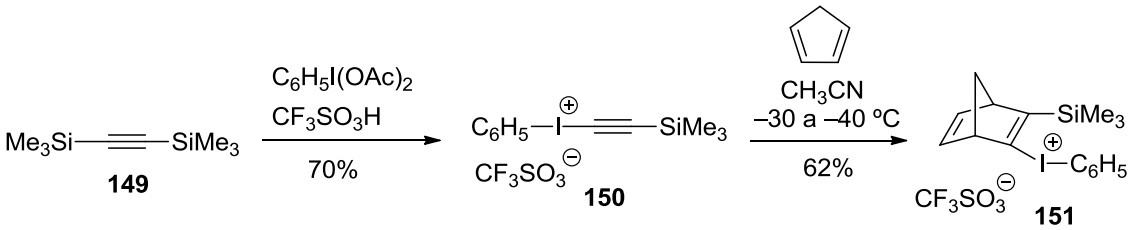


Esquema 61. Possible mecanisme per a la conversió del triflat **144** al **146** per reacció amb el diè **7**.

Dintre d'aquest apartat i de cara a comparar resultats, també es va preparar el triflat de fenil[2-trimetilsilil)etinil]iodoni, **150**, seguint el procediment descrit,[64] com s'indica a l'Esquema 34. Per reacció de bis(trimetilsilil)acetilè **149** amb iodosobenzè diacetat (IBDA) i àcid tríflic es va obtenir el triflat **150** amb 70% de rendiment, com a sòlid blanc. La reacció del triflat **150** amb

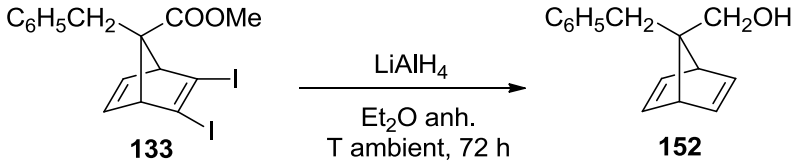
[72] Johansson, E.; Skramstad, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3752–3754.

ciclopentadiè va donar l'adducte corresponent **151**, com estava descrit,[73] amb 62% de rendiment com a sòlid marró clar (*Esquema 62*).



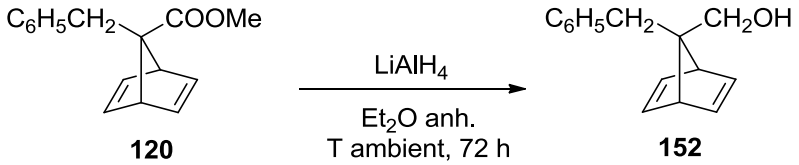
Esquema 62. Preparació del triflat **150** i reacció d'aquest amb ciclopentadiè.

Si bé s'havia preparat per primera vegada el triflat acetilènic **38** i s'havia obtingut amb bon rendiment l'adducte **132** i la seva conversió en el derivat diiodat **133**, quan es va reduir aquest últim compost amb $LiAlH_4$ de cara a preparar un compost d'estructura **40**, precursor pròxim del compost **42**, un dels objectius d'aquesta Tesi (*Pàgina 16, Esquema 14*), el producte obtingut va ser el compost **152**, en el que s'havia reduït el grup èster a alcohol, però també s'havien reduït els dos enllaços C-I (*Esquema 63*).



Esquema 63. Reducció del diiodur **133** amb $LiAlH_4$.

Com que el compost **152** es va obtenir en poca quantitat i no disposant en aquell moment de producte **133**, per confirmar l'estructura de **152** i caracteritzar-lo completament es va dur a terme la reducció del norbornadiè **120** amb $LiAlH_4$. L'espectre de ^{1}H-RMN del compost obtingut era idèntic a l'obtingut anteriorment.



Esquema 64. Reducció del norbornadiè **120** amb $LiAlH_4$.

En el Màster del David Lozano Mena es van dur a terme diversos intents de hidròlisi del grup èster a àcid carboxílic, sempre amb resultats negatius. Així quan **133** es va hidrolitzar emprant KOH, tant en MeOH com etilenglicol a reflux, es va recuperar el producte de partida inalterat.

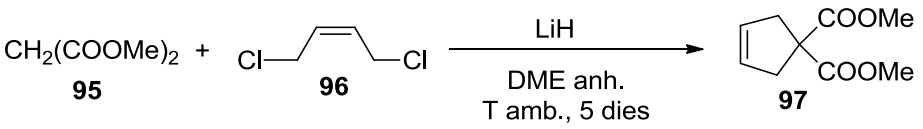
[73] Kitamura, T.; Kotani, M.; Yokoyama, T.; Fujiwara. Y.; Hori, K. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 680–681.

D'altra banda, també va dur a terme un intent de reacció amb bromur d'al·lil magnesi donant una barreja d'un compost on s'havia reduït un dels enllaços C-I i producte de partida.

En el màster del David Lozano Mena s'ha estudiat un procediment alternatiu per preparar **42** (R = isopropil) amb resultats negatius i en el Máster de l'Anna Torras Galán tot just s'ha iniciat l'estudi d'un procediment que podria conduir a un compost **42** amb un grup R diferent de benzil o isopropil.

2.3. Part experimental

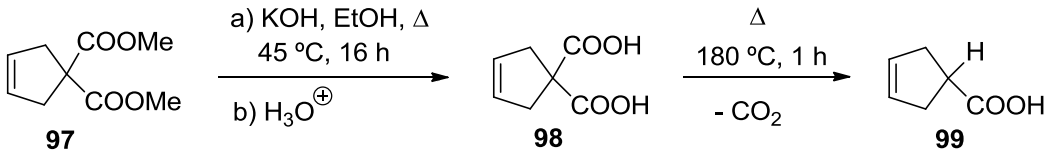
Ciclopent-3-en-1,1-dicarboxilat de dimetil, 97.[42]



En un matràs de tres boques d'1 L equipat amb sortida de gasos, termòmetre intern, agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució de malonat de dimetil **95** (11,7 mL, 13,5 g, 0,102 mol) en DME anhidre (150 mL). Es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua, i es va afegir LiH (2,0 g, 0,25 mol) i es va mantenir 2 h a 0 ºC fins que va parar el despreniment d'H_2. Passat aquest temps, es va afegir gota a gota cis-1,4-dicloro-2-butè **96** (15,2 mL, 18,1 g, 0,144 mol), es va deixar atemperar i es va mantenir en agitació durant 5 dies. La mescla de reacció es va diluir amb hexà / Et_2O (8:2, 600 mL) i es va addicionar sobre aigua / gel (250 g). Es van separar les fases, i la fase orgànica es va rentar amb H_2O (2 × 300 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a sequedat a pressió reduïda obtenint **97** (16,4 g, 87% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,02 [s, 4H, 2(4)-H_2], 3,74 (s, 6H, 2 OCH_3), 5,61 [s, 2H, 3(4)-H].

Àcid ciclopent-3-encarboxílic, 99.[42]



*Hidròlisi del ciclopent-3-en-1,1-dicarboxilat de metil, **97**.*

En un matràs d'1 L proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica es va preparar una dissolució de **97** (16,4 g, 89,0 mmol) en EtOH (140 mL) i H_2O (35 mL). Es va afegir KOH (13,8 g, 85% de riquesa, 0,21 mol) i es va escalfar a 40−50 ºC durant 16 h. La mescla de reacció es va deixar atemperar, es va evaporar l'EtOH a pressió reduïda i el residu aquós resultant es va rentar amb una mescla hexà / Et_2O 8:2 (2 × 120 mL). La fase aquosa es va afegir sobre H_2O / gel (240 g), es va acidificar amb HCl concentrat i es va extreure amb AcOEt (3 × 250 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint el diàcid **98** (13,5 g, 97% de rendiment) en forma de sòlid groc, que es va utilitzar directament en la següent reacció.

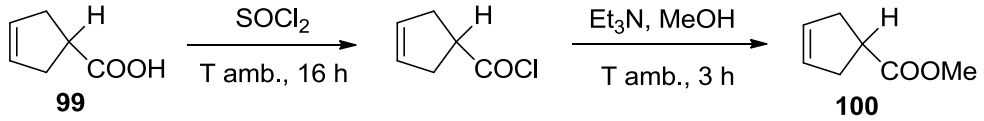
^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,10 [s, 4H, 2(4)-H_2], 5,65 [s, 2H, 3(4)-H].

Descarboxilació de l'àcid ciclopent-3-en-1,1-dicarboxílic, ***98****.*

En un matràs d'una boca de 50 mL proveït de refrigerant de reflux, sortida de gasos i agitació magnètica, es va col·locar el diàcid **98** (4,09 g, 26,2 mmol) i es va escalfar a 180 ºC durant 1 h observant-se despreniment de CO_2. Es va deixar atemperar i el residu en forma d'oli marró corresponent a l'àcid **99** (2,92 g, rendiment quantitatiu) es va utilitzar directament en la següent reacció.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,69 [m, 4H, 2(4)-H_2], 3,16 (m, 1H, 1-H), 5,68 [m, 2H, 3(4)-H], 10,40–11,60 (s ampla, 1H, -COOH).

Ciclopent-3-encarboxilat de metil, 100.[44]



- Clorur ciclopent-3-encarbonil[43]

En un matràs d'una boca de 50 mL equipat amb agitació magnètica i tub de $CaCl_2$ es va col·locar l'àcid **99** (1,63 g, 14,5 mmol), es va refredar a 5 ºC en un bany d'aigua / gel i es va addicionar, gota a gota, clorur de tionil (1,31 mL, 2,14 g, 18,0 mmol). La mescla de reacció resultant es va deixar escalfar gradualment a temperatura ambient i es va agitar durant tota la nit a aquesta temperatura. L'excés de $SOCl_2$ es va eliminar per evaporació a pressió reduïda i a una temperatura de 30 ºC per donar el clorur d'àcid corresponent (1,71 g, 90% de rendiment) en forma d'oli marró que va ser utilitzat directament en la següent reacció.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,67–2,87 [m, 4H, 2(4)-H_2], 3,53–3,64 (m, 1H, 1-H), 5,65–5,70 [m, 2H, 3(4)-H].

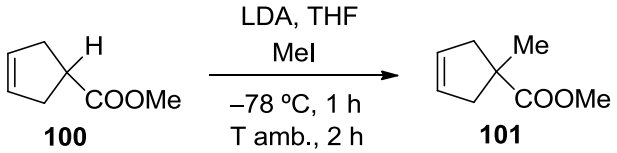
- Ciclopent-3-encarboxilat de metil,[44] ***100****.*

En un matràs d'una boca de 100 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va col·locar el clorur d'àcid anterior (5,51 g, 42,2 mmol) i es va refredar a 0 ºC en un bany d'aigua / gel, i es va tractar, gota a gota, amb una dissolució de Et_3N (7,6 mL, 5,5 g, 55 mmol) i MeOH (27 mL) observant-se la formació de vapors blancs d'hidroclorur de trietilamoni. La mescla de reacció resultant es va agitar a temperatura ambient durant 3 h. Passat aquest

temps es va evaporar el MeOH a pressió reduïda i a una temperatura de 30 ºC. Al residu resultant es va afegir H_2O (15 mL) i la fase aquosa resultant es va extreure amb AcOEt (3 × 30 mL). Les fases orgàniques reunides es van tractar amb dissolució aquosa d'HCl 1N (10 mL), es va separar la fase aquosa i la fase orgànica es va rentar amb H_2O (2 × 10 mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) (P atm, T = 65 ºC) per obtenir un residu (4,88 g) que es va purificar per microdestil·lació al buit (100 ºC / 7 mbar) obtenint-se així l'ester metílic **100** (3,51 g, 66% de rendiment) en forma d'oli transparent.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,63–2,67 [m, 4H, 2(4)-H_2], 3,12 (quint, *J* = 8,1 Hz, 1H, 1-H), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 5,64–5,68 [m, 2 H, 3(4)-H].

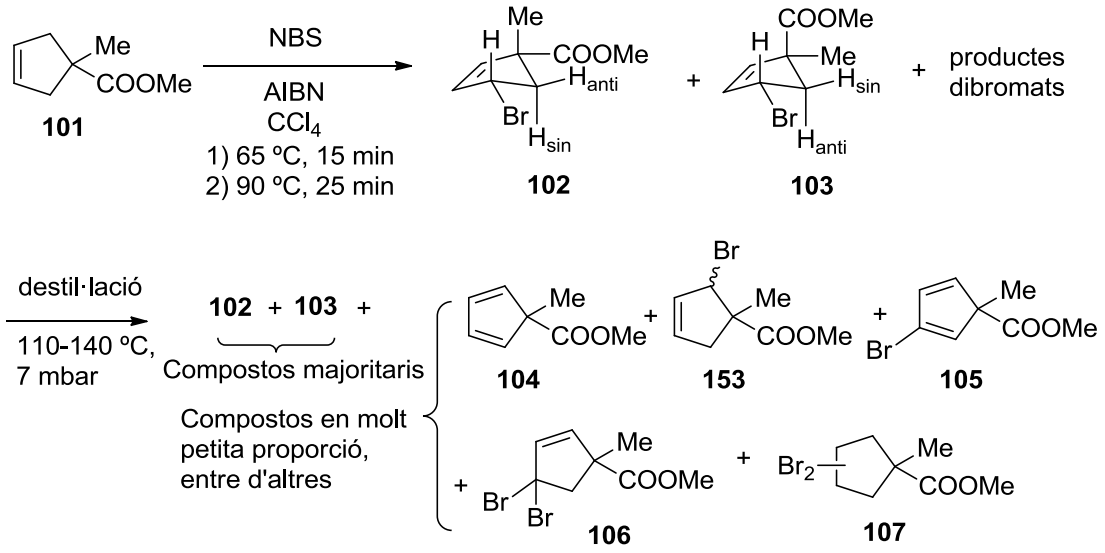
1-Metilciclopent-3-en-1-carboxilat de metil, 101.[47]



En un matràs de tres boques de 100 mL proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució de diisopropilamina anhidre (3,6 mL, 2,6 g, 25,7 mmol) en THF anhidre (40 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura de bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (17,3 mL d'una dissolució 1,6 M en hexà, 27,7 mmol) mantenint la temperatura a –78 ºC. Tot seguit, es va afegir, gota a gota, l'èster **100** (2,00 g, 15,8 mmol) i es va deixar en agitació a –78 ºC durant 25 min. Passat aquest temps es va addicionar, gota a gota, el CH_3I (5,8 mL, 13,2 g, 93 mmol), i la dissolució resultant es va agitar durant 1 h a aquesta temperatura, es va treure el bany i es va deixar escalfar fins a temperatura ambient durant 1 h i es va deixar agitant 1 h més a aquesta temperatura. La mescla de reacció es va refredar amb un bany d'aigua / gel i es va addicionar H_2O (0,5 mL), es va eliminar el THF i la diisopropilamina en excés mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un residu, al qual es va afegir H_2O (15 mL) i es va extreure amb Et_2O (4 × 15 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb salmorra (1 × 15 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (20 cm) obtenint-se un residu en forma de líquid groguenc que es va purificar per destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles (90–100 ºC / 7 mbar) per donar el compost **101** (1,27 g, 57% de rendiment) en forma d'oli transparent.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,29 (s, 3H, CH_3), 2,18–2,27 (dm, *J* = 14,7 Hz, 2H) i 2,85–2,95 (dm, 14,7 Hz, 2H) [2(4)-H_2], 3,69 (s, 3H, OCH_3), 5,59–5,61 [m, 2 H, 3(4)-H].

Bromació de 101: obtenció d'una barreja de 4-bromo-1-metilciclopent-2-encarboxilat de metil, 102 i 103.[48]



En un matràs de dues boques de 25 mL proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va col·locar l'éster **101** (1,27 g, 9,06 mmol), la *N*-bromosuccinimida (NBS) (1,71 g, 9,60 mmol) i l'azobis(isobutironitril) (AIBN) (22 mg, 0,13 mmol) en CCl_4 (15 mL), i es va escalfar lentament a 65 ºC durant 15 min. Un cop assolida la temperatura es va iniciar la reacció i quan tota la NBS (més densa que el CCl_4) es va transformar en succinimida (més lleugera que el CCl_4) observant-se l'aparició d'un sòlid blanc, es va augmentar la temperatura de reacció a 90 ºC durant 25 min. Passat aquest temps la mescla de reacció es va deixar atemperar a temperatura ambient, es va refredar amb un bany de gel / aigua i la suspensió resultant es va filtrar en fred a través d'un placa filtrant rentant el sòlid amb CH_2Cl_2 fred. Els filtrats i els rentats reunits es van evaporar a sequedat per donar un cru oliós de color marró (1,91 g) que per ^{1}H-RMN va mostrar la presencia de dos compostos majoritaris, **102** i **103** en relació aproximada 1:2 (^{1}H RMN).

Dades de ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) de **103** deduïdes de l'espectre de la barreja de **102** i **103**: δ 1,52 (s, 3H, 1-CH_3), 2,29 (dd, *J* = 15,0 Hz, *J'* = 2,1 Hz, 1H, 5-H_{sin}), 3,06 (dd, *J* = 15,0 Hz, *J'* = 7,5 Hz, 1H, 5-H_{anti}), 3,69 (s, 3H, $COOCH_3$), 5,11 (dt, *J* = 7,5 Hz, *J'* = 2,1 Hz, 1H, 4-H), 5,94 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H, 2-H), 5,98 (dd, *J* = 5,4 Hz, *J'* = 2,1 Hz, 1H, 3-H).

Dades de ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) de **102** deduïdes de l'espectre de la barreja de **102** i **103**: δ 1,55 (s, 3H, 1-CH_3), 2,37 (dd, *J* = 15,0 Hz, *J'* = 7,5 Hz, 1H, 5-H_{sin}), 2,99 (dd, *J* = 15,0 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H, 5-H_{anti}), 3,73 (s, 3H, $COOCH_3$), 5,05 (ddd, *J* = 7,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, *J"* = 1,5 Hz, 1H, 4-H), 5,97 (s, 2H, 2-H i 3-H).

Per destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles (110–140 ºC / 7 mbar) es va obtenir un oli incolor i marró verd (376 mg), que per ^{1}H-RMN va mostrar la presència de **102** i **103** i el producte d'eliminació d'HBr, **104**.

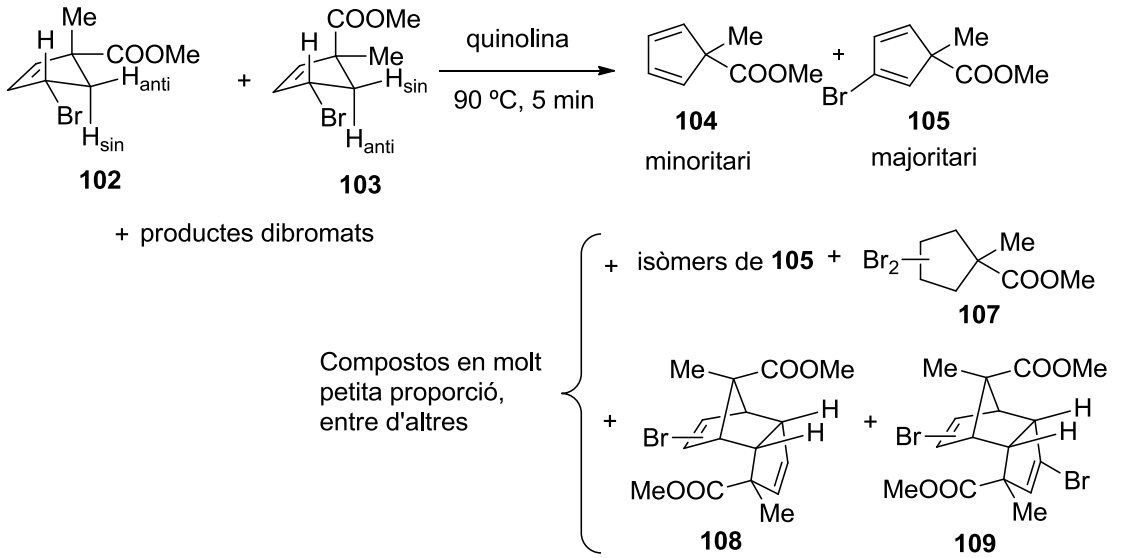
Dades de ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) de **104** deduïdes de l'espectre de la barreja de **102**, **103** i **104**: δ 1,46 (s, 3H, 1-CH_3), 3,64 (s, 3H, $COOCH_3$), 6,40 [m, 4 H, 2(5)-H i 3(4)-H].

Per CG/EM del producte destil·lat es van observar com a components majoritaris:
103 (t_R = 8,20 min), *m/z* (%): 220 (0,2), 218 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 0,2), 161 (22), 159 ([M–COOMe, ^{79}Br]$^+$, 23), 139 ([M–Br]$^+$, 97), 107 ([M–Br–MeOH]$^+$, 48), 79 ([M–Br–HCOOMe]$^+$, 100).
102 (t_R = 8,24 min), *m/z* (%): 220 (0,1), 218 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 0,1), 161 (19), 159 ([M–COOMe, ^{79}Br]$^+$, 19), 139 ([M–Br]$^+$, 100), 107 ([M–Br–MeOH]$^+$, 46), 79 ([M–Br–HCOOMe]$^+$, 92).

Altres compostos minoritaris observats podrien correspondre a:
104 (t_R = 4,93 min), *m/z* (%): 138 ($M^{\cdot+}$, 63), 110 ([M–CO]$^{\cdot+}$, 24), 107 ([M–OMe]$^+$, 25), 79 ([M–COOMe]$^+$, 82), 78 (49), 77 (100).
153 (t_R = 8,15 min), isòmer de **102** i **103**, *m/z* (%): 220 (0,1), 218 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 0,1), 161 (19), 159 ([M–COOMe, ^{79}Br]$^+$, 19), 139 ([M–Br]$^+$, 100), 107 ([M–Br–MeOH]$^+$, 46), 79 ([M–Br–HCOOMe]$^+$, 92).
105 (t_R = 9,12 min), *m/z* (%): 218 (45), 216 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 45), 187 (27), 185 ([M–OMe, ^{79}Br]$^+$, 29), 159 (17), 157 ([M–COOMe, ^{79}Br]$^+$, 19), 137 ([M–Br]$^+$, 100), 106 (41), 105 ([M–Br–MeOH]$^+$, 59), 78 (95), 77 ([M–Br–HCOOMe]$^+$, 83).
106 (t_R = 10,22 min), *m/z* (%): 241 (5), 239 (14), 237 ([M–COOMe, 2 ^{79}Br]$^+$, 6), 219 (96), 217 ([M–Br, ^{79}Br]$^+$, 100), 187 (25), 185 ([M–Br–MeOH, ^{79}Br]$^+$, 28), 160 (36), 159 (43), 158 (33), 157 ([M–Br–HCOOMe, ^{79}Br]$^+$, 46), 137 ([M–Br–HBr]$^+$, 33), 79 (84), 78 (65), 77 ([M–Br–HBr–HCOOMe]$^+$, 99).
107 (t_R = 10,36 min), *m/z* (%): 243 (4), 241 (8), 239 ([M–COOMe, 2 ^{79}Br]$^+$, 5), 221 (39), 219 ([M–Br, ^{79}Br]$^+$, 42), 189 (12), 187 ([M–Br–MeOH, ^{79}Br]$^+$, 13), 161 (61), 159 ([M–Br–HCOOMe, ^{79}Br]$^+$, 56), 139 ([M–Br–HBr]$^+$, 55), 107 ([M–Br–HBr–MeOH]$^+$, 37), 81 (47), 80 (49), 79 ([M–Br–HBr–HCOOMe]$^+$, 100).

Nota: Com que els intents de purificació del cru mitjançant microdestil·lació van resultar infructuosos, el producte cru va ser utilitzat directament en la següent reacció.

Deshidrobromació de la barreja de 102 i 103: intent d'obtenció del 1-metilciclopenta-2,4-diencarboxilat de metil, 104.[48]



En un matràs d'una boca de 5 mL proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es va col·locar el cru de la etapa anterior que conté els compostos bromats **102** i **103** (320 mg, aprox 1,5 mmol) i quinolina (0,42 mL, 460 mg, 3,56 mmol) i es va escalfar a 90 ºC durant 5 min. La mescla de reacció es va deixar refredar a temperatura ambient, es va addicionar Et_2O (8 mL), es va tractar amb una dissolució aquosa d'HCl 2N (2 mL) i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (20 cm) obtenint-se un residu oliós (64 mg) que per ^{1}H-RMN va mostrar estar constituït majoritàriament pel ciclopentadiè bromat **105** i el producte desitjat **104** minoritari. Aquest resultat, baix rendiment i composició del producte obtingut, és conseqüència de la volatilitat del producte desitjat **104**, que es va perdre durant la destil·lació.

Dades de ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) de **105** (majoritari) deduïdes de l'espectre de la barreja: δ 1,48 (s, 3H, 1-CH_3), 3,65 (s, 3H, $COOCH_3$), 6,24 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H, 5-H), 6,36 (dd, *J* = 5,1 Hz, *J'* = 2,7 Hz, 1H, 4-H), 6,44 (dd, *J* = 2,7 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H, 2-H).

Per CG/EM es va observar la presència de diversos compostos minoritaris apart de **104** i **105**.

104 (t_R = 4,93 min), m/z (%): EM molt similar al descrit en l'apartat anterior.
106 (Isòmer de **105**) (t_R = 7,36 min), m/z (%): 218 (30), 216 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 32), 187 (6), 185 ([M–OMe, ^{79}Br]$^+$, 6), 159 (18), 157 ([M–COOMe, ^{79}Br]$^+$, 20), 137 ([M–Br]$^+$, 94), 109 ([M–Br–CO]$^+$, 32), 105 ([M–Br–MeOH]$^+$, 28), 91 (23), 78 (95), 78 ([M–Br–COOMe]$^{\cdot+}$, 100), 77 (81).

107 (Isòmer de **105**) (t_R = 7,56 min), *m/z* (%): 218 (24), 216 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 25), 187 (4), 185 ([M–OMe, $^{79}Br]^+$, 6), 159 (22), 157 ([M–COOMe, $^{79}Br]^+$, 23), 137 ([M–Br]$^+$, 82), 109 ([M–Br–CO]$^+$, 28), 78 ([M–Br–COOMe]$\cdot^+$, 100), 77 (67).

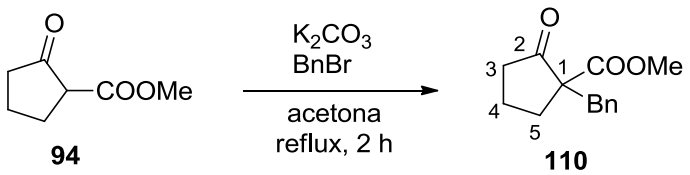
105 (t_R = 9,13 min), *m/z* (%): 218 (46), 216 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 46), 187 (23), 185 ([M–OMe, $^{79}Br]^+$, 27), 159 (17), 157 ([M–COOMe, $^{79}Br]^+$, 19), 137 ([M–Br]$^+$, 100), 106 (36), 105 ([M–Br–MeOH]$^+$, 52), 78 (81), 77 ([M–Br–HCOOMe]$^+$, 74).

107 (t_R = 10,37 min), *m/z* (%): 271 (1), 269 (3), 267 ([M–OMe, 2 $^{79}Br]^+$, 1), 243 (5), 241 (10), 239 ([M–COOMe, 2 $^{79}Br]^+$, 5), 221 (46), 219 ([M–Br, $^{79}Br]^+$, 47), 189 (14), 187 ([M–Br–MeOH, $^{79}Br]^+$, 15), 161 (67), 159 ([M–Br–HCOOMe, $^{79}Br]^+$, 69), 139 ([M–Br–HBr]$^+$, 66), 107 ([M–Br–HBr–MeOH]$^+$, 41), 81 (45), 80 (48), 79 ([M–Br–HBr–HCOOMe]$^+$, 100).

108 (t_R = 13,28 min), *m/z* (%): 356 (7), 354 ([$M^{\cdot+}$, ^{79}Br], 7), 297 (6), 295 ([M–COOMe, $^{79}Br]^+$, 6), 275 ([M–Br]$^+$, 8), 218 (11), 216 ([$C_8H_9BrO_2$, $^{79}Br]^{\cdot+}$, 12), 138 ([$C_8H_{10}O_2]^{\cdot+}$, 100), 137 (43), 110 (21), 79 (24), 78 (32), 77 (32).

109 (t_R = 15,14 min), *m/z* (%): 436 (0,7), 434 (1,2), 432 ([$M^{\cdot+}$, 2 ^{79}Br], 0,7), 377 (2), 375 (4), 373 ([M–COOMe, 2 $^{79}Br]^+$, 2), 355 (10), 353 ([M–Br, $^{79}Br]^+$, 10), 218 (38), 216 ([$C_8H_9BrO_2$, $^{79}Br]^{\cdot+}$, 40), 137 ([$C_8H_9BrO_2$–Br]$^+$, 100).

1-Benzil-2-oxo-ciclopentancarboxilat de metil, 110.[50]



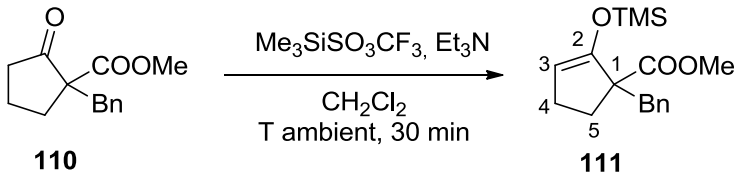
En un matràs de tres boques de 100 mL equipat amb refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió de K_2CO_3 anhidre (7,86 g, 56,6 mmol) en acetona anhidra (30 mL). A la suspensió formada es va addicionar una solució del β-cetoèster **94** (1,8 mL, 2,02 g, 14,2 mmol) en acetona anhidra (18 mL) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 15 min, la qual va adoptar una coloració groga característica de la formació d'enolats. Tot seguit, es va addicionar el bromur de benzil (3,4 mL, 4,86 g, 28,4 mmol), gota a gota, i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 2 h.

Es va deixar refredar a temperatura ambient i la suspensió resultant es va filtrar i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda. El residu resultant es va diluir amb èter (50 mL) i es va rentar amb salmorra (2 × 25 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda per donar el β-cetoèster **110** (3,27 g, 99% de rendiment) en forma d'oli de color groc.

R_f = 0,45 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 7:3)

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,52–1,68 (m, 1H) i 1,80–2,10 (m, 3H) (4-H_2 i 5-H_2), 2,30–2,48 (m, 2H, 3-H_2), 3,11 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) i 3,21 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) (CH_2Ph), 3,73 (s, 3H, O-CH_3), 7,10–7,15 (m, 2H) i 7,20–7,30 (m, 3H) (Ar-H).

1-Benzil-2-trimetilsililoxiciclopent-2-encarboxilat de metil, 111.[51,52]

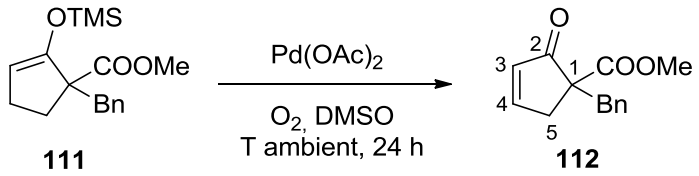


En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució del β-cetoèster **110** (614 mg, 2,64 mmol) i Et_3N anhidra (1,8 mL, 1,33 g, 13,2 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (4,5 mL), es va refredar a 0 ºC en un bany d'aigua / gel i es va tractar, gota a gota, amb trifluorometansulfonat de trimetilsilil (0,72 mL, 0,88 g, 3,96 mmol). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 30 min, es va refredar a 0 ºC en un bany d'aigua / gel i es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (3 mL). Es va separar la fase orgànica, es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va concentrar al buit. El residu resultant es va redissoldre en hexà (5 mL), i es va rentar amb H_2O (3 mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint el compost **111** (750 mg) en forma d'oli de color groc, que va ser utilitzat directament en la següent reacció.

R_f = 0,41 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 7:3).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,23 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$], 1,62–1,72 (m, 1H) i 1,84–1,92 (m, 1H) (5-H_{cis} i 5-H_{trans}), 2,07–2,25 (senyal complexa, 2H, 4-H_{cis} i 4-H_{trans}), 3,01 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H) (CH_2-Ph), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 4,62 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H, 3-H), 7,18–7,23 (senyal complexa, 5H, Ar-H).

1-Benzil-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil,[51,52] 112, a partir de l'èter silílic 111.

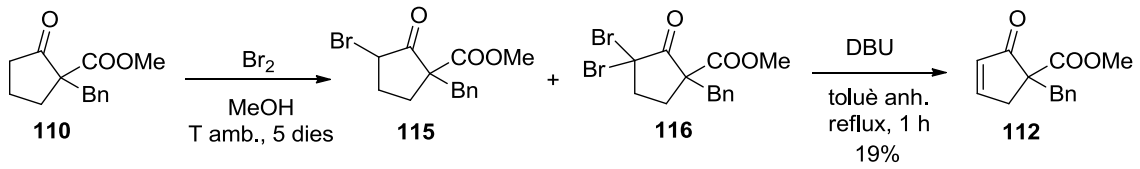


En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera d'oxigen es va preparar una dissolució de **111** cru en DMSO anhidre (4,6 mL), es va addicionar $Pd(OAc)_2$ (30 mg, 0,13 mmol), i la mescla de reacció resultant, de color vermell – marró, es va deixar agitant 24 h a temperatura ambient i fent bombollejar oxigen dins la dissolució mitjançant una xeringa. La dissolució resultant es va diluir amb AcOEt (10 mL) i es va rentar amb H_2O (8 mL). La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 10 mL). Els extractes i la fase orgànica reunides es van rentar amb salmorra (2 × 8 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un oli marró (605 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 12 g, 1,2 cm Ø; #1–10, 190 mL, hexà; #11–15, 100 mL, hexà / AcOEt 99:1; #16–20, 100 mL, hexà / AcOEt 98:2; #21–23, 50 mL, hexà / AcOEt 97:3; #24–28, 100 mL, hexà / AcOEt 96:4; #29–46, 250 mL, hexà / AcOEt 95:5; #47–51, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10), proporcionant el β-cetoèster de partida **110** (#15–23, 57 mg) en forma d'oli de color groc i l'enona **112** (#26–49, 496 mg, 82% de rendiment global des de **110**) en forma d'oli incolor.

R_f = 0,29 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 7:3).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,72 (dt, *J* = 19,4 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H) i 3,17 (dt, *J* = 19,4 Hz, *J'* = 2,5 Hz, 1H) (5-H_{cis} i 5-H_{trans}), 3,27 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 6,06 (dt, *J* = 5,7 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H, 3-H), 7,11 (m, 2H) i 7,19–7,26 (senyal complexa, 3H) (Ar-H), 7,58 (dt, *J* = 5,7 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H, 4-H).

1-Benzil-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, 112, per bromació i deshidrobromació de 110.



*- Bromació del β-cetoèster **110**:*

En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica i sortida de gasos, es va preparar una dissolució del β-cetoéster benzilat **110** (817 mg, 3,52 mmol) en MeOH (8 mL). Es va addicionar brom (0,18 mL, 562 mg, 3,52 mmol), gota a gota, (la solucio va adoptar un color vermell-marronós característic del brom), i la mescla de reacció es va agitar 5 dies a temperatura ambient. Es va tractar amb una dissolució aquosa de $NaHSO_3$ (4 mL, pH ≈ 7), la mescla resultant es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 10 mL) i els extractes orgànics reunits es van rentar amb H_2O (1 × 10 mL, 2 × 5 mL), es van assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se una mescla de productes bromats **115** i dibromats **116** (1,23 g) en forma d'oli groc, que van ser analitzats per ^{1}H-RMN i CG/MS.

Nota: el cru va ser utilitzat directament en la següent reacció sense cap purificació.

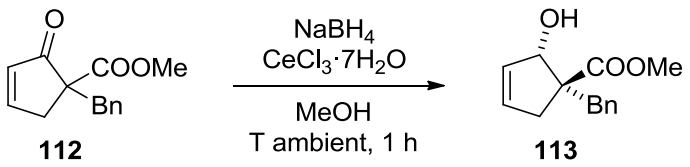
Dades de ^{1}H-RMN ($CDCl_3$, 300 MHz) de **115** (majoritari) deduïdes de l'espectre de la barreja: δ 1,75–2,65 (senyal complexa, 4H, 4-H_2 i 5-H_2), 3,14–3,38 (senyal complexa, 2H, CH_2-Ph), 3,72 (s) i 3,78 (s) (3 H, $COOCH_3$), 3,90–3,96 (m) i 4,38–4,42 (m) (1H, 3-H), 7,05–7,30 (senyal complexa, 5H, Ar-H).

Per CG/EM es va observar com a component majoritari:
115 (t_R = 14,3 min), *m/z* (%): 312 ($M^{\cdot+}$, ^{81}Br, 3), 310 ($M^{\cdot+}$, ^{79}Br, 3), 281 ($[M–MeO]^+$, ^{81}Br, 3), 279 ($[M–MeO]^+$, ^{79}Br, 3), 253 ($[M–COOMe]^+$, ^{81}Br, 11), 251 ($[M–COOMe]^+$, ^{79}Br, 11), 231 ($[M–Br]^+$, 30), 199 ($[M–Br–MeOH]^+$, 42), 171 ($[M–Br–HCOOMe]^+$, 64), 91 ($C_7H_7^+$, 100).
i com a component minoritari:
116 (t_R = 15,3 min), *m/z* (%): 392 ($M^{\cdot+}$, 2 ^{81}Br, 0,4), 390 ($M^{\cdot+}$, ^{81}Br, ^{79}Br, 0,7), 388 ($M^{\cdot+}$, 2 ^{79}Br, 0,3), 311 ($[M–Br]^+$, ^{81}Br, 13), 309 ($[M–Br]^+$, ^{79}Br, 12), 279 ($[M–MeOH–Br]^+$, ^{81}Br, 5), 277 ($[M–MeOH–Br]^+$, ^{79}Br, 4), 251 ($[M–MeOH–CO–Br]^+$, ^{81}Br, 17), 249 ($[M–MeOH–CO–Br]^+$, ^{79}Br, 12), 199 ($[M–2Br–MeO]^+$, 17), 171 ($[M–2Br–COOMe]^+$, 31), 115 (37), 91 ($C_7H_7^+$, 100).

*- Reacció de la barreja **115** i **116** amb DBU.*

En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució del cru format per productes bromats **115** i dibromats **116** (598 mg, 1,93 mmol) en toluè anhidre (5 mL). Es va addicionar, gota a gota, la DBU (0,85 mL, 880 mg, 5,78 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 110 ºC durant 1 h. A continuació, la dissolució resultant es va deixar atemperar i es va rentar amb una dissolució aquosa d'HCl 2N (1 × 3 mL), amb una dissolució aquosa d'HCl 1N (2 × 1 mL) i amb H_2O (2 × 1 mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb $MgSO_4$ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli marró (497 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 10 g, 1,5 cm Ø; #1–17, 350 mL, hexà; #18–23, 150 mL, hexà / AcOEt 99:1; #24–27, 100 mL, hexà / AcOEt 98:2; #28–45, 500 mL, hexà / AcOEt 95:5; #46–50, 100 mL, hexà / AcOEt 92:8; #51–58, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10), proporcionant el β-cetoèster de partida **110** (#20–29, 96 mg) en forma d'oli de color groc, la cetona **112** (#31–36, 84 g, 19 % de rendiment) en forma d'oli incolor i la cetona **112** impura (#37–44, 87 mg).

(1*RS*,2*SR*)-1-Benzil-2-hidroxiciclopent-3-encarboxilat de metil, 113.[51]

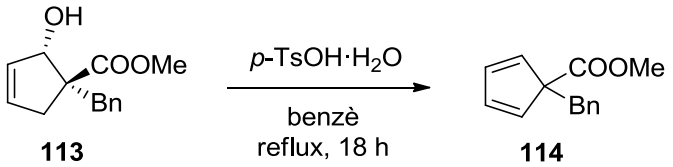


En un matràs de 25 mL equipat amb sortida de gasos i agitació magnètica es va preparar una dissolució de la cetona **112** (382 mg, 1,66 mmol) i $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (803 mg, 2,16 mmol) en MeOH (15 mL), es va refredar a 0 ºC en un bany d'aigua / gel, i es va tractar, en una porció, amb $NaBH_4$ (246 mg, 6,50 mmol). La dissolució es va deixar temperar i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla de reacció es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (10 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar l'alcohol al·lílic **113** (384 mg, rendiment quantitatiu) en forma d'oli incolor, que consisteix majoritàriament en l'estereoisòmer indicat de configuració (1*RS*,2*SR*)-**113**.

R_f = 0,18 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 7:3).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,72 (senyal ampla, 1H, OH), 2,47 (dq, *J* = 17,3 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1H) i 2,78 (dd, *J* = 17,3 Hz i *J'* = 2,0 Hz, 1H) (5-H_{cis} i 5-H_{trans}), 2,88 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) i 3,32 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) (CH_2-Ph), 3,64 (s, 3H, O-CH_3), 5,00 (m, 1H, 2-H), 5,82 (dq, *J* = 5,7 Hz, *J'* = 2,1 Hz, 1H, 4-H), 5,95 (ddt, *J* = 5,7 Hz, *J'* = 1,2 Hz, *J''* = 2,4 Hz, 1H, 3-H), 7,10–7,14 (m, 2H) i 7,18–7,29 (senyal complexa, 3H) (Ar-H).

1-Benzilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil, 114.



En un matràs de 100 mL equipat amb un equip Dean-Stark, refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució del β-hidroxièster **113** (639 mg, 2,75 mmol) en benzè (60 mL), s'hi va addicionar *p*-TsOH·H_2O (27 mg, 0,14 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 18 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient, es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (12 mL) i es va extreure amb Et_2O (1 × 20 mL, 2 × 15 mL). Els extractes orgànics combinats es van rentar successivament amb H_2O (2 × 15 mL) i amb salmorra (2 × 15 mL), la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un oli marró (587 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 12 g, 1,2 cm Ø; #1–17, 265 mL, hexà; #18–20, 50 mL, hexà / AcOEt 99,5:0,5; #21–36, 250 mL, hexà / AcOEt 99:1; #37–39, 50 mL, hexà / AcOEt 98:2; #40–42, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #43–45, 50 mL, hexà / AcOEt 92:8; #46–48, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #49–53, 75 mL, AcOEt), proporcionant el diè **114** (#25–36, 387 mg, 66% de rendiment) en forma d'oli de color marró.

R_f = 0,36 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 9:1).

IR (NaCl) ν: 3061 (w), 3028 (m), 2950 (m), 2925 (m), 2854 (w), 1728 (s) (C=O st), 1602 (w), 1495 (w), 1453 (m), 1434 (m), 1369 (w), 1308 (m), 1257 (s), 1218 (s), 1081 (m), 1041 (m), 792 (w), 775 (m), 763 (m), 732 (m), 716 (s), 701 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,12 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,60 (s, 3H, OCH_3), 6,32 [m, 2H, 3(4)-H], 6,43 [m, 2H, 2(5)-H], 7,14–7,17 (m, 2H) i 7,20–7,26 (senyal complexa, 3H) (Ar-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 40,8 (CH_2, CH_2-Ph), 52,2 (CH_3, OCH_3), 67,8 (C, C1), 126,6 (CH, Ar-C4), 127,8 [CH, Ar-C3(5)], 129,7 [CH, Ar-C2(6)], 131,8 [CH, C3(4)], 137,5 (C, Ar-C1), 138,4 [CH, C2(5)], 172,0 (C, COOMe).

Anàlisi elemental:

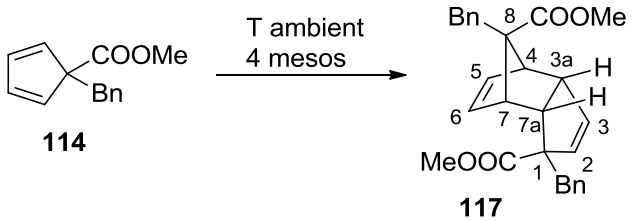
Calculada per a $C_{14}H_{14}O_2$ (214,26):	C 78,48%; H 6,59%
Trobada:	C 78,55%; H 6,97%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{14}H_{15}O_2$ $[M + H]^+$:	215,1066
Trobada:	215,1069

Nota: *Cal comentar que el diè* ***114*** *es va purificar per cromatografia en columna en gel de sílice un sol cop per tal d'obtenir una mostra analítica, en altres operacions es va utilitzar el cru directament en la següent operació.*

(1*RS*,3a*RS*,4*SR*,7*RS*,7a*RS*,8*RS*)-1,8-Dibenzil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-metanoinden-1,8-dicarboxilat de dimetil, 117.



Una alíquota d'un cru del ciclopentadiè **114** (106 mg, 0,23 mmol) es va deixar a temperatura ambient durant 4 mesos. Passat aquest temps aquest cru es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 10 g, 1,2 cm Ø; #1–10, 125 mL, hexà; #11–29, 200 mL, hexà / AcOEt 99,5:0,5; #30–43, 125 mL, hexà / AcOEt 99:1; #44–76, 340 mL, hexà / AcOEt 98:2; #77–82, 70 mL, hexà / AcOEt 95:5), proporcionant ciclopentadiè de partida **114** (#20–38, 14 mg) i el dímer **117** (#46–70, 75 mg) en forma de sòlid groc clar. La mostra analítica de **117** es va obtenir per cristal·lització de MeOH (1,5 mL) obtenint-se un sòlid blanc (62 mg, 58% de rendiment).

R_f = 0,31 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió = 144–145 ºC (MeOH).

IR (ATR) ν: 3081 (w), 3025 (w), 3001 (w), 2951 (w), 2929 (w), 2850 (w), 1723 (s) (C=O st), 1492 (w), 1441 (w), 1324 (w), 1303 (w), 1266 (w), 1227 (m), 1189 (m), 1104 (m), 1088 (m), 1079 (m), 1057 (w), 1041 (w), 1024 (w), 951 (w), 781 (w), 769 (m), 754 (m), 741 (m), 723 (m), 714 (m), 697 (s), 602 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,67 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H, 1-C*H*$_a$-Ph), 2,81 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 3,5 Hz, 1H, 7a-H), 2,90 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, 8-C*H*$_a$-Ph), 2,95 (m, 1H, 4-H), 2,98 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, 8-C*H*$_b$-Ph), 3,14 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H, 1-C*H*$_b$-Ph), 3,30 (m, 1H, 7-H), 3,34 (m, 1H, 3a-H), 3,60 (s, 3H, 8-COOC*H*$_3$), 3,62 (s, 3H, 1-COOC*H*$_3$), 5,43 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1H, 3-H), 5,56 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1H, 2-H), 5,72 (ddd, *J* = 6,0 Hz, *J'* = 3,0 Hz, *J''* = 1,5 Hz, 1H, 6-H), 5,89 (dd, *J'* = 6,0 Hz, *J''* = 3,0 Hz, 1H, 5-H), 6,94 [dm, *J* = 8,5 Hz, 2H, 8-CH_2-Ar-2(6)-*H*], 6,98 [ddm, *J* = 8,0 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2H, 1-CH_2-Ar-2(6)-*H*], 7,15–7,24 [m, 6H, 1-CH_2-Ar-3(5)-*H*, 8-CH_2-Ar-3(5)-*H*, 1-CH_2-Ar-4-*H* i 8-CH_2-Ar-4-*H*].

^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 37,5 (CH_2, 8-*C*H_2-Ph), 49,6 (CH_2, 1-*C*H_2-Ph), 50,3 (CH, C4), 50,7 (CH, C7a), 51,2 (CH_3, 8-COO*C*H_3), 51,4 (CH_3, 1-COO*C*H_3), 51,5 (CH, C3a), 51,9 (CH, C7), 61,9 (C, C1), 75,6 (C, C8), 126,3 (CH, 8-CH_2-Ar-*C*4), 126,6 (CH, 1-CH_2-Ar-*C*4), 127,9 [CH, 1-CH_2-Ar-*C*3(5)], 128,0 [CH, 8-CH_2-Ar-*C*3(5)], 129,1 [CH, 8-CH_2-Ar-*C*2(6)], 129,8 [CH, 1-CH_2-Ar-*C*2(6)], 129,9 (CH, C6), 132,1 (CH, C3), 134,5 (CH, C5), 135,0 (CH, C2), 136,9 (C, 1-CH_2-Ar-*C*1), 138,6 (C, 8-CH_2-Ar-*C*1), 174,7 (C, 8-*C*OOCH_3), 175,5 (C, 1-*C*OOCH_3).

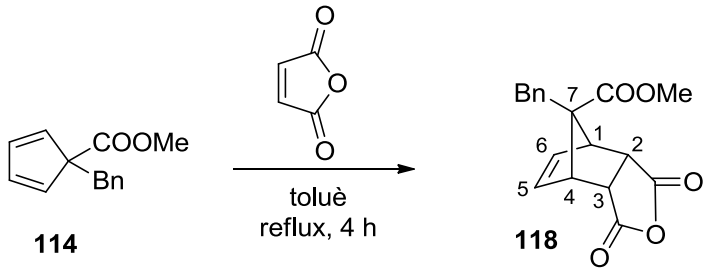
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{28}H_{28}O_4$ (428,52):	C 78,48%; H 6,59%
Trobada:	C 78,31%; H 6,55%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{28}H_{29}O_4$ $[M + H]^+$:	429,2060
Trobada:	429,2059
Calculada per a $C_{28}H_{32}O_4N$ $[M + NH_4]^+$:	446,2326
Trobada:	446,2320

Anhídrid de l'àcid (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,7*r*)-7-benzil-7-metoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxílic, 118.



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **114** cru (221 mg, 1,03 mmol) i anhídrid maleic (152 mg, 1,55 mmol) en toluè anhidre (4 mL), i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 4 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un oli viscós marró (413 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 12 g, 1,2 cm Ø; #1–11, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #12–28, 250 mL, hexà / AcOEt 80:20; #29–33, 50 mL, hexà / AcOEt 50:50), proporcionant l'adducte Diels-Alder **118** (#2–21, 289 mg, 90 % de rendiment a partir de l'enona **112**) en forma de sòlid marró.
La mostra analítica de **118** es va obtenir per cristal·lització de toluè / pentà (5:6, 1,1 mL) proporcionant **118** (146 mg, 45% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,87 (gel de sílice, 10 cm, CH_2Cl_2 / MeOH 8:2).

Punt de fusió = 145–146 ºC (toluè / pentà).

IR (KBr) ν: 3018 (w), 2963 (w), 2938 (w), 1855 (w), 1776 (s) i 1739 (s) (C=O st), 1442 (w), 1328 (w), 1295 (w), 1260 (w), 1237 (m), 1225 (m), 1204 (m), 1129 (w), 1090 (m), 1063 (w), 1044 (w), 930 (m), 912 (s), 759 (w), 700 (w), 670 (w), 625 (w) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,98 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,55 [m, 2H, 1(4)-H], 3,62 (s, 3H, OCH_3), 3,66 [dd, *J* = 3,0 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 2H, 2(3)-H], 6,41 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 5(6)-H], 6,92 (ddm, *J* = 7,6 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 2H, Ar-H_{orto}), 7,22–7,29 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para}).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 36,2 (CH_2, CH_2-Ph), 45,8 [CH, C2(3)], 50,3 [CH, C1(4)], 52,0 (CH_3, O-CH_3), 77,8 (C, C7), 127,1 (CH, Ar-C4), 128,4 [CH, Ar-C3(5)], 128,8 [CH, Ar-C2(6)], 133,9 [CH, C5(6)], 136,8 (C, Ar-C1), 170,4 [C, 2(3)-COO], 172,7 (C, COOMe).

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{18}H_{16}O_5$ (312,32): C 69,22%; H 5,16%

Trobada: C 68,88%; H 5,24%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

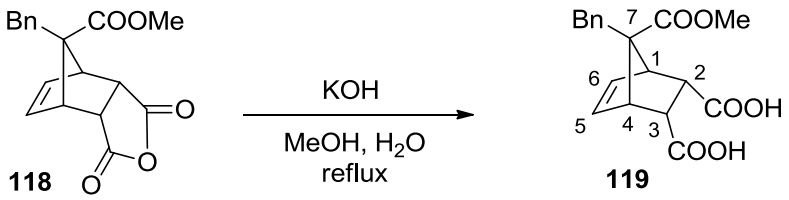
Calculada per a $C_{18}H_{17}O_5$ $[M + H]^+$: 313,1071

Trobada: 313,1077

Calculada per a $C_{18}H_{16}NaO_5$ $[M + Na]^+$: 335,0890

Trobada: 335,0891

Àcid (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,7*r*)-7-benzil-7-metoxicarbonilbiciclo[2.2.1]hept-5-en-2,3-dicarboxílic, 119.



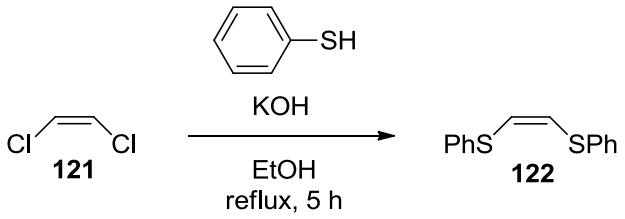
En un matràs de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va preparar una mescla de l'anhídrid **118** (146 mg, 0,47 mmol) i KOH del 85% (308 mg, 4,67 mmol) en MeOH (2,5 mL) i H_2O (2,5 mL), i la mescla de reacció es va escalfar a reflux fins a completa dissolució, aproximadament 20 min.

Es va deixar refredar a temperatura ambient i la dissolució resultant es va concentrar al buit. El residu resultant es va tractar, en fred, amb una dissolució aquosa d'HCl 1N (6 mL) i es va extreure amb Et_2O (1 x 8 mL, 2 x 4 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda donant el diàcid **119** cru (135 mg, 87 % de rendiment) en forma de sòlid blanc que va ser utilitzat directament en la següent reacció.

R_f = 0,32 (gel de sílice, 10 cm, CH_2Cl_2 / MeOH 8:2).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,99 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,24–3,27 [m, 2H, 2(3)-H], 3,42–3,46 [m, 2H, 1(4)-H], 3,60 (s, 3H, OCH_3), 6,41 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 5(6)-H], 6,92–6,93 (senyal complexa, 2H, Ar-H_{orto}), 7,22–7,29 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para}).

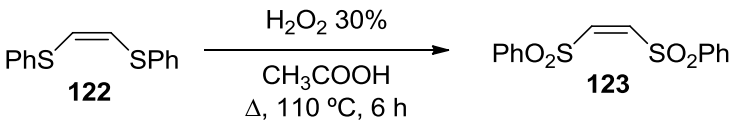
cis-1,2-Bis-(feniltio)etilè, 122.[60]



En un matràs de 500 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va preparar una dissolució de KOH 85% (11,4 g, 173 mmol) i tiofenol (10 mL, 10,8 g, 98 mmol) en etanol, i es va addicionar, amb agitació, una dissolució de *cis*-1,2-dicloroetilè **121** (3,89 mL, 5,00 g, 97% de riquesa, 51,5 mmol) en etanol, i la dissolució resultant es va escalfar a reflux durant 5 h. Es va deixar refredar a temperatura ambient i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, el residu resultant es va diluir amb aigua (100 mL) i es va extreure amb Et_2O (3 × 125 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda donant **122** (12,3 g, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,53 [s, 2H,1(2)-H], 7,22–7,43 (m, 10H, Ar-H).

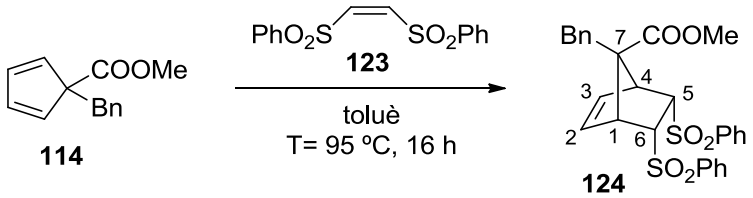
cis-1,2-Bis(fenilsulfonil)etilè, 123.[60a,61]



En un matràs de 250 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va preparar una dissolució del *cis*-1,2-bis(feniltio)etilè, **122** (3,12 g, 12,8 mmol) en àcid acètic (95 mL), i es va addicionar una dissolució de H_2O_2 al 30% (14 g, 124 mmol), i la dissolució resultant es va escalfar a 110 ºC durant 6 h. Es va deixar refredar a temperatura ambient i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El residu oliós groguenc resultant es va cristal·litzar d'etanol proporcionant la disulfona **123** (3,74 g, 95% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,82 [s, 2H, 1(2)-H], 7,60 (tm, J = 7,5 Hz, 4H, Ar-H_{meta}), 7,71 (tm, J = 7,5 Hz, 2H, Ar-H_{para}), 8,07 (dm, J = 7,5 Hz, 4H, Ar-H_{orto}).

(1*R*,4*S*,5*S*,6*R*,7*s*)-7-Benzil-5,6-bis(fenilsulfonil)biciclo[2.2.1]hept-2-en-7-carboxilat de metil, 124.



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb refrigerant de reflux, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució del ciclopentadiè **114** cru (296 mg, 1,38 mmol) en toluè anhidre (5 mL), es va addicionar el *cis*-1,2-bis(fenilsulfonil)etilè **123** (468 mg, 1,52 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 100 ºC durant 15 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un oli marró viscós (950 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 50 g, 3 cm Ø; #1–8, 225 mL, hexà; #9–15, 200 mL, hexà / AcOEt 99,5:0,5; #16–19, 100 mL, hexà / AcOEt 99:1; #20–26, 200 mL, hexà / AcOEt 98,5:1,5; #27–37, 300 mL, hexà / AcOEt 98:2; #38–44, 200 mL, hexà / AcOEt 97:3; #45–61, 600 mL, hexà / AcOEt 90:10; #62–68, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #69–81, 400 mL, hexà / AcOEt 80:20; #82–90, 300 mL, hexà / AcOEt 75:25; #91–124, 900 mL, hexà / AcOEt 70:30; #125–131, 200 mL, hexà / AcOEt 65:35; #132–150, 200 mL, AcOEt) proporcionant una mescla de dímers de **114** (#47–59, 85 mg), disulfona de partida **123** (#100–114, 140 mg) i l'adducte **124** (#115–146, 438 mg, 61% de rendiment a partir de l'enona **112**) en forma de sòlid marró clar.
La mostra analítica de **124** es va obtenir per cristal·lització d'una mostra (340 mg) de CH_2Cl_2 / MeOH 4:5 (0,9 mL) proporcionant **124** (232 mg) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,15 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 6:4).

Punt de fusió = 236–237 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH).

IR (ATR) ν: 3001 (w), 2945 (w), 1726 (m) (C=O st), 1584 (w), 1449 (w), 1337 (m), 1325 (m) (SO_2 st), 1293 (w), 1238 (m), 1200 (w), 1149 (s) (SO_2 st), 1083 (s), 759 (w), 744 (m), 722 (s), 700 (m), 689 (s), 660 (w), 611 (m), 601 (s), 590 (s), 578 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,88 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,25 [s ampla, 2H, 1(4)-H], 3,46 (s, 3H, OCH_3), 4,15 (t, J = 1,4 Hz, 2H, 5(6)-H), 6,71 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 2(3)-H], 6,81–6,84 (dm, J = 7,5 Hz, 2H, Ar-H_{orto} benzil), 7,16–7,21 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} benzil), 7,55 (tm, J = 7,5 Hz, 4H, Ar-H_{meta} -SO_2Ph), 7,63–7,67 (tm, J = 7,5 Hz, 2H, Ar-H_{para} -SO_2Ph), 7,96–7,98 (dm, J = 7,5 Hz, 4H, Ar-H_{orto} -SO_2Ph).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 35,2 (CH_2, CH_2-Ph), 51,9 (CH_3, O-CH_3), 52,3 [CH, C1(4)], 70,0 [CH, C5(6)], 71,5 (C, C7), 127,0 (CH, Ar-C4 benzil), 128,3 [CH, Ar-C3(5) benzil], 128,5 [CH, Ar-C2(6) SO_2Ph], 128,8 [CH, Ar-C2(6) benzil], 129,0 (CH, Ar-C4 -SO_2Ph), 132,9 [CH, C2(3)], 133,7 [CH, Ar-C3(5) -SO_2Ph], 136,5 (C, Ar-C1 benzil), 140,9 (C, Ar-C1 -SO_2Ph), 172,6 (C, COOMe).

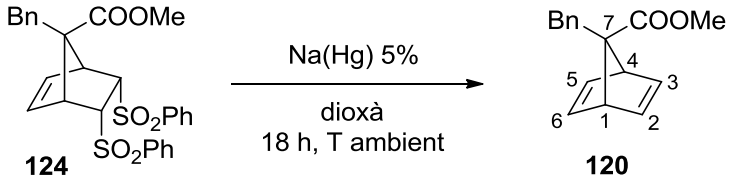
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{28}H_{26}O_6S_2$ (522,64):	C 64,35%; H 5,01%
Trobada:	C 64;09%; H 4,85%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{28}H_{27}O_6S_2$ $[M + H]^+$:	523,1244
Trobada:	523,1238
Calculada per a $C_{28}H_{30}NO_6S_2$ $[M + NH_4]^+$:	540,1509
Trobada:	540,1500

7-Benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, 120.



En un matràs de dues boques de 50 mL proveït amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió de l'adducte **124** (735 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxà anhidre (15 mL). A continuació es va afegir, amb agitació, l'amalgama de Na al 5% (12,9 g, 28,04 mmol) (preparada prèviament per addició de 1 mL de Hg sobre 0,69 g de Na) en porcions durant 1 h. Quan tota l'amalgama de Na va ser addicionada la suspensió resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 18 h.

Passat aquest temps es va decantar la dissolució marró del residu format per mercuri i excés de l'amalgama de Na, i el residu es va rentar amb AcOEt (2 × 4 mL). La dissolució i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu marronós (1,53 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 25 g, 3 cm Ø; #1–13, 400 mL, hexà; #14–48, 1 L, hexà / AcOEt 99,5:0,5; #49–56, 200 mL, hexà / AcOEt 99:1; #57–62, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #63–69, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20) proporcionant **120** (#30–57, 178 mg, 53 % de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0,66 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 8:2).

IR (ATR) ν: 3071 (w), 3040 (w), 3000 (w), 2948 (w), 1726 (s) (C=O st), 1496 (w), 1457 (w), 1433 (w), 1318 (m), 1277 (w), 1228 (m), 1200 (m), 1171 (m), 1099 (m), 1083 (m), 1035 (m), 733 (s), 700 (s), 656 (m), 602 (m), 576 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,02 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,43 (s, 3H, OCH_3), 3,64 [quint, *J* = 2,0 Hz, 2H, 1(4)-H], 6,73 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 2(3)-H], 6,77 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 5(6)-H], 6,98 (dm, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar-H_{orto}), 7,19 (tm, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 7,25 (m, *2*H, Ar-H_{meta}).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 39,0 (CH_2, CH_2-Ph), 51,0 (CH_3, O-CH_3), 55,0 [CH, C1(4)], 96,1 (C, C7), 126,3 (CH, Ar-C_{para}), 128,0 (CH, Ar-C_{meta}), 128,9 (CH, Ar-C_{orto}), 138,4 (C, ArC_{ipso}), 141,0 [CH, C5(6)], 143,1 [CH, C2(3)], 174,9 (C, C=O).

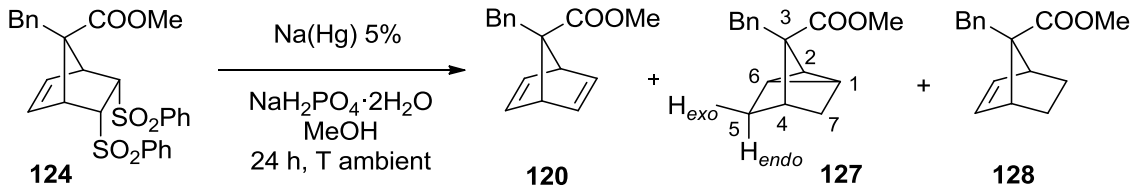
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{16}H_{16}O_2$ (240,30):	C 79,97%; H 6,71%
Trobada:	C 79,91%; H 6,82%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{17}O_2$ $[M + H]^+$:	241,1223
Trobada:	241,1231
Calculada per a $C_{16}H_{20}NO_2$ $[M + NH_4]^+$:	258,1489
Trobada:	258,1492

Reducció de la disulfona 124 amb amalgama de sodi Na/Hg en metanol: formació de 7-benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, 120, (1*RS*,2*rs*,3*SR*,6*SR*)-3-benziltriciclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan-3-carboxilat de metil, 127, 7-benzilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-7-carboxilat de metil, 128.



En un matràs de dues boques de 10 mL proveït amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió de l'adducte **124** (190 mg, 0,36 mmol) i $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (727 mg, 5,27 mmol) en MeOH anhidre (15 mL). A continuació es va afegir, amb agitació, l'amalgama de Na al 5% (3,34 g, 7,26 mmol) (preparada prèviament per addició d'1 mL de Hg sobre 0,69 g de Na) en porcions durant 1 h. Quan tota l'amalgama de Na va ser addicionada, la suspensió resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 20 h. Passat aquest temps es va decantar la dissolució grisa del residu format per mercuri i excés de l'amalgama de Na. El

residu es va rentar amb MeOH (2 × 2 mL); la dissolució i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda obtenint un sòlid grisós (201 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 10 g, 1,2 cm Ø; #1–14, 150 mL, hexà; #15–19, 50 mL, hexà / AcOEt 99,8:0,2; #20–24, 50 mL, hexà / AcOEt 99,7:0,3; #25–34, 100 mL, hexà / AcOEt 95,5:0,5; #35–49, 150 mL, hexà / AcOEt 99:1; #50–54, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #55–59, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #60–64, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #65–69, 50 mL, AcOEt) proporcionant en ordre d'elució, el compost **128** (#34–36, 6 mg, 7% de rendiment aproximadament), el compost **127** lleugerament impurificat (#37–40, 21 mg, 25% de rendiment aproximadament) i una mescla del diè **120** i el compost **127** (#41–51, 31 mg).

Nota: *el contingut de les fraccions de la cromatografia en columna es va dur a terme per cromatografia de gasos.*

Dades analítiques i espectroscòpiques del compost ciclopropànic **127**:

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,21–1,39 (senyal complexa, 6H, 1-H, 2-H, 5-H_{endo}, 6-H, 7-H_{exo}, 7-H_{endo}), 1,89 (dm, *J* = 11,2 Hz, 1H, 5-H_{exo}), 2,06 (s ampla, 1H, 4-H), 2,68 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H) i 2,91 (d, *J* = 13,2 Hz) (CH_2-Ph), 3,51 (s, 3H, OCH_3), 7,10 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-H_{orto}), 7,19 (tm, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 7,25 (m, *2*H, Ar-H_{meta}).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 11,3 (CH) i 11,8 (CH) (C1 i C6), 16,9 (CH, C2), 31,2 (CH_2, C5), 32,7 (CH_2, C7), 37,0 (CH, C4), 39,0 (CH_2, CH_2-Ph), 51,1 (CH_3, OCH_3), 60,9 (C, C3), 126,3 (CH, Ar-C_{para}), 128,1 (CH, Ar-C_{meta}), 129,3 (CH, Ar-C_{orto}), 138,5 (C, ArC_{ipso}), 175,8 (C, C=O).

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{19}O_2$ $[M + H]^+$:	243,1380
Trobada:	243,1378

Dades analítiques i espectroscòpiques del compost norbonè **128**:

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,8–0,9 [m, 2H, 5(6)-H_{exo}], 1,15–1,35 [(m, 2H, 5(6)-H_{endo}], 2,87 (m, 2H, 1(4)-H), 2,95 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,53 (s, 3H, O-CH_3), 6,08 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 2(3)-H], 6,98 [dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-H_{orto}), 7,17 (tm, *J* = 7,0 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 7,23 (tm, *J* = 8,0 Hz, *2*H, Ar-H_{meta}).

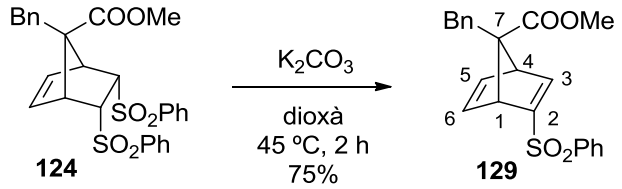
^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,6 [CH_2, C5(6)], 37,1 (CH_2, CH_2-Ph), 46,9 [CH, C1(4)], 51,0 (CH_3, O-CH_3), 72,2 (C, C7), 126,2 (CH, Ar-C_{para}), 127,9 (CH, Ar-C_{meta}), 129,1 (CH, Ar-C_{orto}), 133,4 [CH, C2(3)], 139,3 (C, ArC_{ipso}), 175,0 (C, C=O).

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{19}O_2$ $[M + H]^+$: 243,1380

Trobada: 243,1379

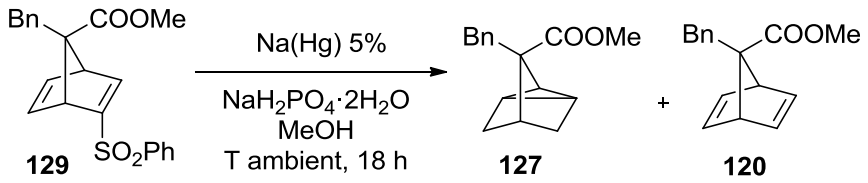
(1*R*,4*R*,7*S*)-7-Benzil-2-(fenilsulfonil)biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, 129.



En un matràs d'una boca de 25 mL equipat amb refrigerant de reflux i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'adducte **124** (205 mg, 0,39 mmol) en 1,4-dioxà (3,5 mL), es va tractar amb una dissolució de K_2CO_3 (327 mg, 2,36 mmol) en H_2O (30 mL) i la mescla de reacció resultant es va escalfar a 45 ºC durant 2 h. La dissolució resultant es va diluir amb CH_2Cl_2 (5 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (2 × 3 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar amb salmorra (3 × 5 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint el producte **129** (116 mg) en forma d'oli marró, que va ser utilitzat directament en la següent reacció sense cap purificació.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,92 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) i 3,02 (d, *J* = 13,8 Hz, 1H) (CH_2-Ph), 3,18 (s, 3H, OCH_3), 3,77–3,81 (m, 1H) i 3,84–3,88 (m, 1H) (1-H i 4-H), 6,67–6,70 [ddd, *J* = 5,4 Hz, *J'* = 3,0 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H) i 6,76–6,79 [ddd, *J* = 5,1 Hz, *J'* = 3,0 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H) (5-H i 6-H), 6,86–6,89 (m, 2H, Ar-H_{orto} benzil), 7,16–7,28 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{meta} i Ar-H_{para} benzil), 7,48–7,65 (senyal complexa, 4H, Ar-H_{meta} -SO_2Ph, Ar-H_{para} -SO_2Ph i 3-H), 7,80–7,84 (m, 2H, Ar-H_{orto} -SO_2Ph).

Reducció de 129 amb Na(Hg) al 5% en metanol: formació de 120 i 127.

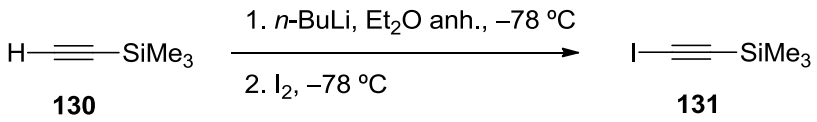


En un matràs de dues boques de 10 mL proveït amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució de l'adducte **129** (111 mg, 0,29 mmol) i $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (584 mg, 3,74

mmol) en MeOH anhidre (4 mL). A continuació es va afegir, amb agitació, l'amalgama de Na al 5% (2,68 g, 5,83 mmol) (preparada prèviament per addició d'1 mL de Hg sobre 0,69 g de Na) en porcions durant 1 h. Quan tota l'amalgama de Na(Hg) va ser addicionada, la suspensió resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 18 h.

Passat aquest temps es va decantar la dissolució grisa del residu format per mercuri i excés de l'amalgama de Na. El residu es va rentar amb MeOH (2 × 3 mL); la dissolució i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda obtenint un sòlid grisós (415 mg) format per una mescla del compost ciclopropànic **127** com a producte majoritari i del norbornadiè desitjat **120** com a minoritari.

1-Iodo-2-trimetilsililacetilè, 131.[65]



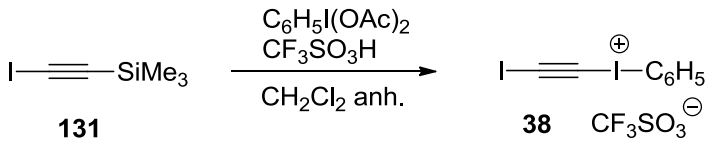
En un matràs de tres boques proveït amb atmosfera inerta, termòmetre intern de baixa temperatura i agitació magnètica es va preparar una dissolució del trimetilsililacetilè **130** (1,44 mL, 1,00 g, 10,2 mmol) en Et_2O anhidre (13 mL) i es va refredar a –78 ºC. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (4,1 mL, 2,5 M en hexà, 10,2 mmol). Finalitzada l'addició, la mescla de reacció es va atemperar a 0 ºC durant 10 min i es va agitar 10 min més a aquesta temperatura.

Tot seguit, es va tornar a refredar a –78 ºC i es va addicionar, en una sola porció, el I_2 sòlid en pols (2,60 g, 10,2 mmol) (I_2 en escames prèviament triturat en un morter). La mescla de reacció resultant es va deixar en agitació durant tota la nit a temperatura ambient i protegida de la llum amb paper d'alumini.

La dissolució groga resultant es va rentar amb una dissolució aquosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (7 mL). Es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb Et_2O (2 × 5 mL). La fase i els extractes orgànics reunits es van rentar amb H_2O (1 × 8 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (30 cm), obtenint el iodoacetilè **131** (2,20 g, 96% de rendiment) en forma d'oli de color marró fosc.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,18 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$].

Triflat de fenil(2-iodoetinil)iodoni, 38.



En un matràs de tres boques de 100 mL, equipat amb embut d'addició de pressió compensada, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de $PhI(OAc)_2$ (16,85 g, 52,3 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (70 mL). La dissolució obtinguda es va refredar a 0 ºC i es va afegir, gota a gota, CF_3SO_3H (8,8 mL, 14,9 g, 99,4 mmol). Finalitzada l'addició, es va deixar en agitació durant 30 min a 0 ºC. Després es va afegir, gota a gota, el 1-iodo-2-trimetilsililacetilè **131** (11,1 g, 49,4 mmol), i la dissolució resultant es va agitar 2 h més a 0 ºC observant l'aparició d'un precipitat blanc. La dissolució es va decantar del sòlid format, i el sòlid es va rentar tres vegades amb CH_2Cl_2 anhidre fred. El sòlid obtingut de color marró claret (16,3 g) mostrava la presència d'àcid acètic (relació molar AcOH / **38** 1:4 aproximadament per ^{1}H-RMN) i va ser cristal·litzat a temperatura ambient d'una mescla MeCN (8 mL) i CH_2Cl_2 (25 mL) per donar el triflat **38** (11,4 g, 46% de rendiment) en forma de sòlid blanc.
La mostra analítica de **38** es va obtenir per varies cristal·litzacions de MeCN / CH_2Cl_2 (1:4), obtenint **38** en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Punt de fusió = 96–98 ºC (MeCN / CH_2Cl_2).

IR (ATR) ν: 2106 (w), 1561 (w), 1469 (w), 1446 (w), 1293 (m), 1272 (m), 1212 (s), 1170 (s), 1019 (s), 984 (m), 730 (m), 704 (m), 672 (w), 651 (w), 631 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, CD_3CN) δ: 7,61 (m, 2H, Ar-H_{meta}), 7,78 (tm, J = 7,4 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 8,17 (dm, J = 8,8 Hz, 2H, Ar-H_{orto}).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, CD_3CN) δ: 30,0 (C, C1), 33,3 (C, C2), 117,7 (C, Ar-C1), 121,5 (CF_3, q, J = 320 Hz, $CF_3SO_3^-$), 133,7 [CH, Ar-C3(5)], 134,3 (CH, Ar-C4), 136,0 [CH, Ar-C2(6)].

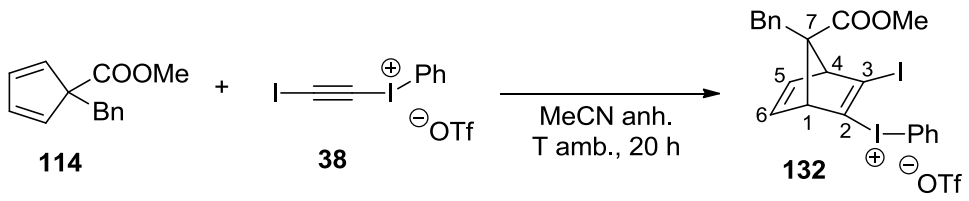
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_9H_5F_3I_2O_3S$ (504,01):	C 21,45%; H 1,00%; I 50,36%; F 11,31%
Trobada:	C 21,59%; H 0,95%; I 50,52%; F 11,51%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per a $C_8H_5I_2$ $[M – CF_3SO_3]^+$:	354,8475
Trobada:	354,8472

Triflat de (1*RS*,4*SR*,7*SR*)-[7-Benzil-3-iodo-7-(metoxicarbonil)biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-il](fenil)iodoni, 132.



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb agitació magnètica i en atmosfera inerta es va preparar una dissolució del ciclopentadiè **114** cru (272 mg, 1,27 mmol) en MeCN anhidre (1 mL), es va afegir, amb agitació, el triflat **38** (426 mg, 0,85 mmol) en porcions durant 30 min, i la mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 20 h. Passat aquest temps es va addicionar més ciclopentadiè **114** cru (100 mg, 0,47 mmol) i la dissolució resultant es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant 2 dies. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda i el producte obtingut (816 mg) es va cristal·litzar en CH_2Cl_2 / Et_2O (1:5) (4,8 mL) obtenint l'adducte **132** (478 mg, 79% de rendiment) en forma de sòlid marró clar.

Punt de fusió = 161–162 ºC (CH_2Cl_2 / Et_2O).

IR (ATR) ν: 3084 (w), 2944 (w), 1726 (m) (C=O st), 1567 (w), 1443 (w), 1315 (w), 1285 (m), 1232 (s), 1200 (m), 1163 (m), 1146 (m), 1025 (s), 990 (m), 735 (m), 706 (m), 633 (s), 597 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,94 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H) i 3,03 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H) (CH_2-Ph), 3,19 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (dt, *J* = 1,0 Hz, *J'* = 2,5 Hz, 1H, 4-H), 4,03 (dt, *J* = 1,0 Hz, *J'* = 2,5 Hz, 1H, 1-H), 6,81 (ddd, *J* = 5,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, *J''* = 1,0 Hz, 1H, 5-H), 6,83–6,87 (senyal complexa, 3H, 6-H i Ar-H_{orto} benzil), 7,19–7,27 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{para} i Ar-H_{meta} benzil), 7,48 (m, 2H, Ar-H_{meta} feniliodoni), 7,65 (tm, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H_{para} feniliodoni), 7,98 (dm, *J* = 7,0 Hz, *2*H, Ar-H_{orto} feniliodoni).

^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 38,5 (CH_2, CH_2-Ph), 51,7 (CH_3, OCH_3), 64,8 (CH, C1), 67,9 (CH, C4), 96,3 (C, C7), 113,0 (C, Ar-C1 feniliodoni), 120,1 (CF_3, q, *J* = 320 Hz, $CF_3SO_3^-$), 127,2 (CH, Ar-C4 benzil), 128,4 (C, C3), 128,5 [CH, Ar-C3(5) benzil], 128,8 [CH, Ar-C2(6)], 130,3 (C, C2), 132,0 [CH, Ar-C3(5) feniliodoni], 132,8 (CH, Ar-C4 feniliodoni), 135,9 (C, Ar-C1 benzil), 136,3 [CH, Ar-C2(6) feniliodoni], 137,0 (CH, C5), 140,5 (CH, C6), 172,1 (C, COOMe).

Nota: C2 i C3 s'han assignat en base a dades tabulades.

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{23}H_{19}F_3I_2O_5S$ (718,27): C 38,46%; H 2,67%; I 35,34%; F 7,94%

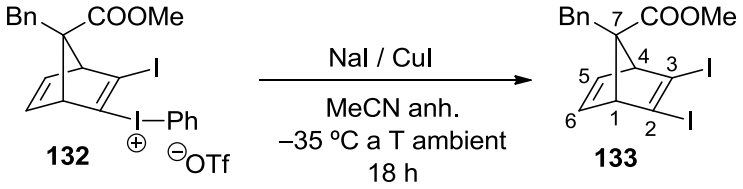
Trobada: C 38,93%; H 2,73%; I 35,86%; F 8,30%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{22}H_{19}I_2O_2$ $[M – CF_3SO_3]^+$: 568,9469

Trobada: 568,9463

(1*R*,4*S*,7*s*)-7-Benzil-2,3-diiodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de metil, 133.



En un matràs de dues boques de 50 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de NaI (254 mg, 1,63 mmol) i CuI (311 mg, 1,63 mmol) en MeCN anhidre (20 mL). La dissolució es va refredar de –35 a –40 ºC i es va afegir, amb agitació, el triflat **132** (1,17 g, 1,63 mmol). La mescla resultant es va deixar escalfar gradualment a temperatura ambient i es va agitar durant tota la nit a aquesta temperatura. El precipitat, format per sals inorgàniques, es va filtrar i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint un sòlid (1,98 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 80 g, 3,5 cm Ø; #1–11, 650 mL, hexà; #12–15, 200 mL, hexà / AcOEt 99,5:0,5; #16–22, 400 mL, hexà / AcOEt 99:1; #23–38, 800 mL, hexà / AcOEt 98:2; #39–44, 300 mL) proporcionant iodobenzè (#2–15, traces) i el diiodur **133** (#26–39, 372 mg, 46% de rendiment) en forma de sòlid groc. La mostra analítica de **133** es va obtenir per cristal·lització d'una mostra (130 mg) de MeOH (0,6 mL) proporcionant el diiodur **133** (98 mg) en forma de sòlid groc clar.

Punt de fusió = 105,5–106,5 ºC (MeOH).

IR (ATR) ν: 3031 (w), 3001 (w), 2946 (w), 1718 (s) (C=O st), 1493 (w), 1453 (w), 1439 (w), 1426 (m), 1316 (m), 1275 (m), 1232 (s), 1201 (m), 1097 (m), 1086 (m), 1033 (m), 1020 (m), 731 (s), 703 (s), 623 (m), 590 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,98 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,51 (s, 3H, OCH_3), 3,76 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 1(4)-H], 6,85 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 5(6)-H], 6,93 (m, 2H, Ar-H_{orto}), 7,19–7,26 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{para} i Ar-H_{meta}).

^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 38,7 (CH_2, CH_2-Ph), 51,5 (CH_3, OCH_3), 66,7 [CH, C1(4)], 94,9 (C, C7), 114,6 [CH, C2(3)], 126,8 (CH, Ar-C4), 128,3 [CH, Ar-C3(5)], 128,9 [CH, Ar-C2(6)], 137,0 (C, Ar-C1), 138,8 [CH, C5(6)], 172,9 (C, COOMe).

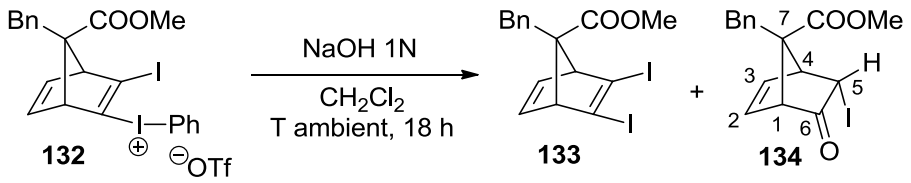
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{16}H_{14}I_2O_2$ (492,09):	C 39,05%; H 2,87%; I 51,58%
Trobada:	C 39,48%; H 2,86%; I 51,84%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{15}I_2O_2$ $[M + H]^+$:	492,9156
Trobada:	492,9153

Reacció del triflat 132 amb NaOH aquós: aïllament de 133, i del (1*RS*,4*SR*,5*SR*,7*RS*)-7-benzil-5-iodo-6-oxobiciclo[2.2.1]hept-5-en-7-carboxilat de metil 134.



En un matràs d'una boca de 50 mL equipat amb agitació magnètica, es va dissoldre el triflat **132** (710 mg, 0,99 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), es va addicionar NaOH 1N (4 mL) i la mescla de reacció resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 18 h. Passat aquest temps, es va separar la fase orgànica i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 3 mL). La fase i extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un oli de color marró (509 mg), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 25 g, 2,5 cm Ø; #1–10, 300 mL, hexà; #11–35, 800 mL, hexà / AcOEt 99:1; #36–42, 200 mL, hexà / AcOEt 98:2; #43–49, 600 mL, hexà / AcOEt 97:3; #64–69, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10), proporcionant iodobenzè (#1–12, traces), el diiodur **133** (#16–27, 170 mg, 35% de rendiment) en forma de sòlid groguenc i la cetona **134** impura (#46–60, 127 mg) en forma d'oli groc. La cetona **134** es va tornar a sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 25 g, 2,5 cm Ø; #1–6, 60 mL, pentà; #7–11, 50 mL, pentà / AcOEt 99:1; #12–26, 100 mL, pentà / AcOEt 98:2; #27–56, 200 mL, pentà / AcOEt 97:3; #57–62, 50 mL, AcOEt), proporcionant **134** (#32–55, 86 mg, 23% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

*Nota: Les fraccions (#36–44, 32 mg) de la primera cromatografia semblaven contenir l'epímer en C5 de la cetona **134** (^{1}H-RMN), però no es va poder aïllar i caracteritzar el producte pur.*

Dades analítiques i espectroscòpiques de **134**:

Punt de fusió = 101–102 ºC (pentà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 2948 (w), 2922 (m), 2852 (w), 1754 (m), 1728 (m) (C=O st), 1454 (w), 1315 (w), 1238 (m), 1196 (m), 1085 (w), 1035 (w), 909 (w), 736 (s), 701 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,14 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H) i 3,31 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H) (CH_2-Ph), 3,35 (dd, *J* = 3,0 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H, 1-H), 3,51 (m, 1H, 4-H), 3,59 (s, 3H, OCH_3), 4,45 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, 5-H_{exo}), 6,26 (m, 1H, 2-H), 6,62 (dd, *J* = 6,0 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H, 3-H), 6,96 (m, 2H, Ar-H_{orto}), 7,20–7,28 (senyal complexa, 3H, Ar-H_{para} i Ar-H_{meta}).

^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 18,8 (CH, C5), 36,8 (CH_2, CH_2-Ph), 52,3 (CH_3, OCH_3), 52,8 (CH, C4), 58,1 (CH, C1), 73,5 (C, C7), 127,1 (CH, Ar-C4), 128,5 [CH, Ar-C3(5)], 128,9 [CH, Ar-C2(6)], 129,1 (CH, C2), 136,5 (C, Ar-C1), 144,0 (CH, C3), 173,2 (C, COOMe), 204,8 (C, C6).

Anàlisi elemental:

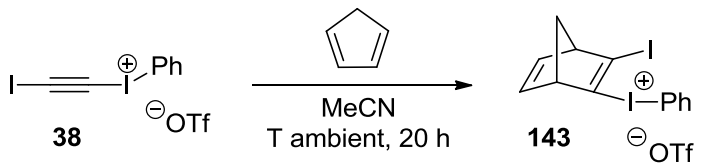
Calculada per a $C_{16}H_{15}IO_3$ (382,20):	C 50,28%; H 3,96%; I 33,20%
Trobada:	C 50,22%; H 4,07%; I 33,12%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{16}H_{16}IO_3$ $[M + H]^+$:	383,0139
Trobada:	383,0130
Calculada per a $C_{16}H_{19}INO_3$ $[M + NH_4]^+$:	400,0404
Trobada:	400,0401

Nota: L'estereoquímica de C5 s'assigna per la J de 5-H amb 4-H. Si fos 5-H_{endo} la J seria pràcticament 0.

Triflat de (fenil)(3-iodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè-2-il)iodoni, 143.



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució del triflat **38** (512 mg, 1,02 mmol) en MeCN anhidre (2 mL), es va refredar a 0 ºC, amb un bany de gel / aigua, i es va addicionar, gota a gota, ciclopentadiè (0,17

mL, 135 mg, 2,04 mmol). La mescla de reacció es va deixar escalfar a temperatura ambient i es va agitar vigorosament a aquesta temperatura durant 20 h observant l'aparició d'un precipitat blanc. Passat aquest temps es va addicionar més ciclopentadiè (0,68 mL, 540 mg, 8,16 mmol) i la dissolució resultant es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant 1 dia més. Es va addicionar més ciclopentadiè (0,83 mL, 675 mg, 10,2 mmol) i es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant 1 dia més. Es va decantar la dissolució verda del residu format per polímers del ciclopentadiè. El residu es va rentar amb MeCN (4 × 2 mL), i la dissolució i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda obtenint-se un cru (474 mg) que es va rentar amb Et_2O (3 × 2 mL) i es va cristal·litzar (dues vegades) amb CH_2Cl_2 / Et_2O (1:5) per donar l'adducte **143** (237 mg, 41% de rendiment aïllat) en forma de sòlid verdós.

Punt de fusió = 147–148 ºC (CH_2Cl_2 / Et_2O) (descomposa).

IR (ATR) ν: 3067 (w), 2946 (w), 1562 (w), 1472 (w), 1444 (w), 1277 (m), 1234 (s), 1220 (s), 1167 (m), 1024 (s), 1002 (w), 989 (w), 733 (w), 720 (m), 632 (s) cm^{-1}.

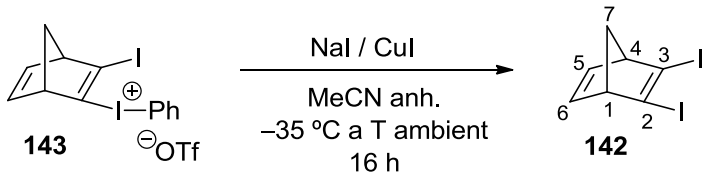
^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,21 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J'* = 1,7 Hz, 1H, 7-H_{anti}), 2,59 (dt, *J* = 7,0 Hz, *J'* = 1,7 Hz, 1H, 7-H_{sin}), 3,93 (s ampla, 1H, 1-H), 4,03 (m, 1H, 4-H), 6,69 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H, 5-H), 6,82 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H, 6-H), 7,47 (m, 2H, Ar-H_{meta}), 7,63 (tm, *J* = 7,5 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 7,89 (dm, *J* = 8,0 Hz, *2*H, Ar-H_{orto}).

^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 60,2 (CH, C4), 64,2 (CH, C1), 74,9 (CH_2, C7), 112,5 (C, Ar-C1), 120,2 (CF_3, q, *J* = 320 Hz, $CF_3SO_3^-$), 129,8 (C, C3), 132,1 [CH, Ar-C3(5)], 132,4 (C, C2), 132,5 (CH, Ar-C4), 135,1 [CH, Ar-C2(6)], 140,4 (CH, C6), 141,6 (CH, C5).

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{13}H_{11}I_2$ $[M - CF_3SO_3]^+$:	420,8945
Trobada:	420,8942

2,3-Diiodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè, 142.[69]



En un matràs de dues boques de 5 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de NaI (32 mg, 0,21 mmol) i CuI (40 mg, 0,21 mmol) en MeCN anhidre (2 mL). La dissolució es va refredar entre –35 i –40 ºC i es va afegir, amb agitació, el triflat **143**

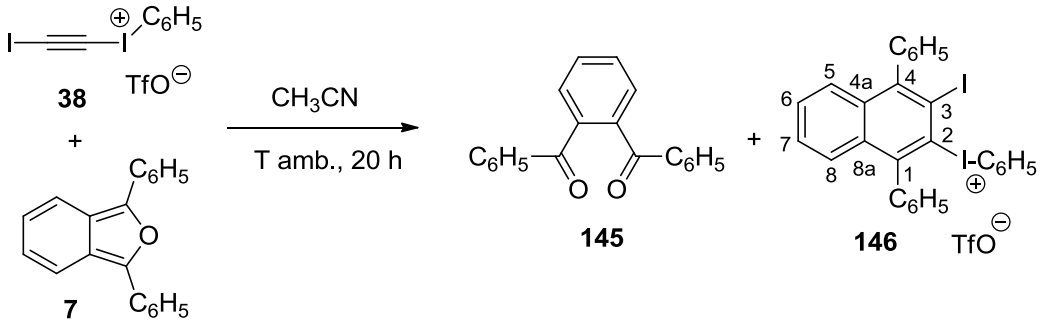
(121 mg, 0,21 mmol). La mescla resultant es va deixar escalfar gradualment a temperatura ambient i es va agitar durant tota la nit a aquesta temperatura.

Passat aquest temps es va decantar la dissolució groga del residu format per sals inorgàniques. El residu es va rentar amb CH_2Cl_2 (2 × 1 mL) i la dissolució i els rentats reunits es van evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu groguenc (885 mg) que analitzat per ^{1}H-RMN va mostrar la presència de forma majoritària de iodobenzè, diiodur **142** i dissolvent (MeCN) amb una relació aproximada de 1,1:1:44,8. La major part del dissolvent es va destil·lar del residu utilitzant un microdestil·lador de boles (90 ºC / 1 atm). Es va fer bombollejar argó durant 5 h a través del nou residu groguenc (381 mg) per tal d'eliminar els productes volàtils i es va obtenir així un oli groc (94 mg) que analitzat per ^{1}H-RMN va mostrar la presència de iodobenzè i de l'adducte **142** amb una relació (0,85:1). El contingut d'aquesta barreja en diodur **142** es va calcular en 69 mg (95% de rendiment).

La mostra analítica de **142** es va obtenir per destil·lació, en part (18 mg), a 170 ºC / 1 atm en un microdestil·lador de boles rotatori i, en part (17 mg), a 155 ºC / 1 atm en un dit fred, obtenint el diiodur **142** (35 mg, 48% de rendiment) en forma d'oli transparent.

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,07 (dt, *J* = 10,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H) i 2,45 (dt, *J* = 10,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H) (7-H_{sin} i 7-H_{anti}), 3,73 [quint, *J* = 3,0 Hz, 2H, 1(4)-H], 6,86 [t, *J* = 3,0 Hz, 2H, 5(6)-H].

Triflat de (fenil)(1,4-difenil-3-iodonaft-2-il)iodoni, 146.



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una suspensió de l'1,3-difenilisobenzofuran **7** (617 mg, 2,28 mmol) en MeCN anhidre (5 mL). A la suspensió formada es va addicionar, gota a gota, una dissolució del triflat **38** (575 mg, 1,14 mmol) en MeCN anhidre (3 mL), i la mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 20 h. Passat aquest temps, la solució taronja resultant es va evaporar a pressió reduïda a 55 ºC. En un cert moment el residu es va tornar de color marró fosc, obtenint un cru (1,31 g) que es va cristal·litzar amb CH_2Cl_2 / Et_2O (3:10, 6,5 mL) donant un sòlid (1,02 g) format per una mescla de **146** i la dicetona **145**. Aquest sòlid es va

recristal·litzar dos cops de CH_2Cl_2 / toluè 3:10 (5,2 mL) proporcionant el triflat **146** (477 mg, 54% de rendiment) en forma de sòlid veig.

Punt de fusió = 207–208 ºC (CH_2Cl_2 / toluè) (descomposa).

IR (ATR) ν: 3058 (w), 1490 (w), 1470 (w), 1443 (w), 1282 (s), 1266 (s), 1222 (s), 1153 (s), 1023 (s), 990 (m), 835 (w), 766 (m), 722 (m), 698 (s), 666 (w), 633 (s), 599 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,24–7,28 (senyal complexa, 4H, C1-Ar-H_{orto} i C4-Ar-H_{orto}), 7,37–7,42 (senyal complexa, 2H, Ar-H_{meta} Ar-I^+), 7,42–7,47 (senyal complexa, 4H, 5-H, 6-H, 7-H, 8-H), 7,51–7,62 (senyal complexa, 7H, C1-Ar-H_{meta}, C4-Ar-H_{meta}, C1-Ar-H_{para}, C4-Ar-H_{para} i C2-I^+-Ar-H_{para}), 7,73 (dd, J = 8,5 Hz, J' = 1,0 Hz, 2H, Ar-H_{orto} ArI^+).

^{13}C-RMN (125,8 MHz, $CDCl_3$) δ: 105,4 (C, C3), 116,3 (C, C2-I^+-Ar-C_{ipso}), 120,3 (C, q, J = 320 Hz, $CF_3SO_3^-$), 128,26 (CH), 128,30 (CH), 128,8 (CH), 129,3 (CH), 130,0 (CH) i 130,1 (CH) (C5, C6, C7, C8, C1-Ar-C_{para}, C4-Ar-C_{para}), 128,9 (CH), 129,1 (CH), 129,2 (CH) i 129,9 (CH) [C1-Ar-C_{orto}, C4-Ar-C_{orto}, C1-Ar-C_{meta} i C4-Ar-C_{meta}], 129,7 (C, C2), 131,9 (CH, Ar-C_{meta}Ar-I^+), 132,4 (CH, C2-I^+-Ar-C_{para}), 132,5 (C) i 134,6 (C) (C4a i C8a), 134,4 (CH, C2-I^+-Ar-C_{orto}), 141,7 (C, C1-Ar-C_{ipso}), 145,2 (C, C4-Ar-C_{ipso}), 149,3 (C) i 149,8 (C) (C1 i C4).

^{19}F-RMN (376,29 MHz, $CDCl_3$) δ: –78,2 (CF_3SO_3).

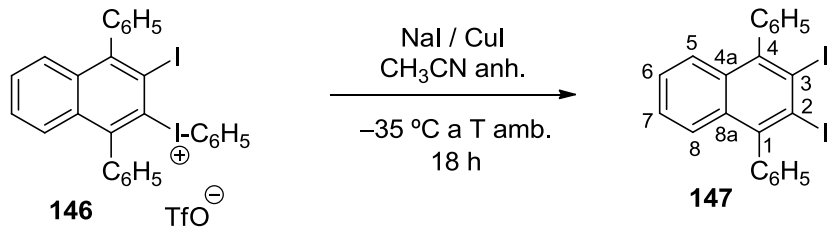
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{29}H_{19}F_3I_2O_3S{\cdot}0{,}1CH_2Cl_2$ (766,83):	C 45,58%; H 2,52%; I 33,10%; F 7,43%
Trobada:	C 45,35%; H 2,50%; I 32,60%; F 7,16%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per a $C_{28}H_{19}I_2$ $[M – CF_3SO_3]^+$:	608,9571
Trobada:	608,9567

1,4-Difenil-2,3-diiodonaftalè, 147.



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de NaI (92 mg, 0,61 mmol) i CuI (117 mg, 0,61 mmol) en MeCN anhidre (10 mL). La dissolució es va refredar entre –35 i –40 ºC i es va afegir, amb agitació, la sal **146** (455 mg, 0,60 mmol). La mescla resultant es va deixar escalfar gradualment a temperatura ambient i es va agitar durant tota una nit a aquesta temperatura. La dissolució es va decantar del residu, format per sals inorgàniques, i el residu es va rentar amb CH_2Cl_2 (2 × 2 mL). La dissolució i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda obtenint un sòlid (758 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 30 g, 2,5 cm Ø; #1–16, 400 mL, hexà; #17–49, 800 mL, hexà / AcOEt 99:1; #50–56, 200 mL, hexà / AcOEt 97:3; #57–64, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #65–76, 300 mL, hexà / AcOEt 80:20) proporcionant iodobenzè (#2–12, 12 mg, 10% de rendiment) i el diiodur **147** (#20–43, 328 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

Punt de fusió = 269–271 ºC

IR (ATR) ν: 3058 (w), 2921 (w), 2844 (w), 1490 (m), 1480 (m), 1439 (m), 1364 (w), 1270 (m), 1260 (w), 1107 (m), 1073 (w), 1027 (m), 840 (m), 764 (s), 719 (s), 697 (s), 667 (m), 599 (m) cm^{-1}.

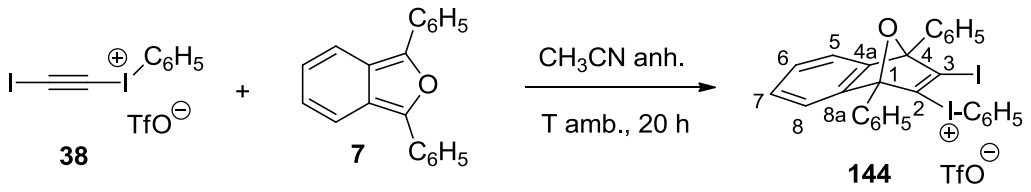
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,23–7,27 (dm, *J* = 6,8 Hz, 4H, Ar-H_{orto} fenil), 7,28–7,32 [m, 2H, 6(7)-H], 7,30–7,35 [m, 2H, 5(8)-H], 7,48 (tm, *J* = 8,5 Hz, 2H, Ar-H_{para} fenil), 7,55 (m, 4H, Ar-H_{meta} fenil).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 112,7 [C, C2(3)], 126,9 [CH, C6(7)], 127,8 [CH, C5(8)], 128,0 (CH, Ar-C_{para} fenil), 128,6 [CH, Ar-C_{meta} fenil], 129,6 [CH, Ar-C_{orto} fenil], 132,4 [C, C4a(8a)], 146,4 (C, Ar-C_{ipso} fenil) i 146,7 [C, C1(4)].

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{22}H_{14}I_2$ (532,16):	C 49,65%; H 2,65%; I 47,69%
Trobada:	C 49,81%; H 2,71%; I 47,55%

Triflat de (fenil)(1,4-difenil-3-iodo-1,4-dihidro-1,4-epoxinaft-2-il)iodoni, 144.



En un matràs de dues boques de 5 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una suspensió del 1,3-difenilisobenzofuran **7** (150 mg, 0,55 mmol) en MeCN anhidre (2,5 mL). A la suspensió formada es va addicionar, gota a gota, una dissolució del triflat **38** (233 mg, 0,46 mmol) en MeCN anhidre (1 mL), i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 24 h. Passat aquest temps, la solució taronja resultant es va evaporar a pressió reduïda sense escalfar, obtenint-se un cru (418 mg) que es va cristal·litzar amb CH_2Cl_2 / Et_2O (1:3, 0,5 mL:1,5 mL) donant lloc a un sòlid que es va rentar successivament amb Et_2O (3 x 0,5 mL) i CH_2Cl_2 (3 x 0,5 mL) proporcionant el triflat **144** (356 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid groc clar.
Al assecar la mostra al buit a temperatura ambient la sal es va tornar de color negra. La sal va resultar estable a 4 ºC durant varies setmanes, però va descomposar a temperatura ambient passat un dia. La mostra analítica no va ser assecada completament i conté traces de CH_2Cl_2 i Et_2O.

Punt de fusió = 80–83 ºC (CH_2Cl_2 i Et_2O) (descomposa).

IR (ATR) ν: 3061 (w), 1548 (w), 1494 (w), 1472 (w), 1446 (w), 1287 (m), 1228 (s), 1220 (s), 1180 (m), 1166 (m), 1156 (m), 1021 (s), 993 (m), 916 (w), 905 (w), 851 (w), 757 (m), 737 (s), 703 (s), 675 (m), 653 (w), 633 (s), 591 (w) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,10 (dt, *J* = 2,0 Hz, *J'* = 9,0 Hz, 1H, 7-H), 7,15 (dt, *J* = 2,0 Hz, *J'* = 9,0 Hz, 1H, 6-H), 7,19 (tm, *J* = 9,5 Hz, 2H, Ar-H$_{meta}$Ar-I$^+$), 7,30 (ddm, *J* = 8,8 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 2H, Ar-H$_{orto}$ArI$^+$), 7,38 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H, 8-H), 7,48 (tm, *J* = 9,0 Hz, 1H, Ar-H$_{para}$ArI$^+$), 7,50–7,60 (senyal complexa, 7H, 5-H, C1-Ar-H$_{meta}$, C4-Ar-H$_{meta}$, C1-Ar-H$_{para}$ i C4-Ar-H$_{para}$), 7,75 (dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, C1-Ar-H$_{orto}$), 7,85 (dm, *J* = 7,5 Hz, 2H, C4-Ar-H$_{orto}$).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 96,3 (C, C1), 97,6 (C, C4), 115,1 (C, C2-I$^+$-Ar-C$_{ipso}$), 120,0 (C, q, *J* = 320 Hz, $CF_3SO_3^-$), 121,8 (CH, C8), 122,4 (CH, C5), 126,4 (CH, C6), 126,5 (CH, C1-Ar-C$_{orto}$), 126,9 (CH, C7), 127,4 (CH, C4-Ar-C$_{orto}$ i C, C1-Ar-C$_{ipso}$), 128,5 (CH) i 129,3 (CH) (C1-Ar-C$_{meta}$ i C4-Ar-C$_{meta}$), 129,6 (CH, C4-Ar-C$_{para}$), 129,8 (CH, C1-Ar-C$_{para}$), 132,0 (CH, C2-I$^+$-Ar-C$_{meta}$), 132,3 (CH, C2-I$^+$-Ar-C$_{para}$), 132,7 (C, C4-Ar-C$_{ipso}$), 134,3 (CH, C2-I$^+$-Ar-C$_{orto}$), 140,6 (C, C3), 142,2 (C, C2), 145,8 (C, C4a), 146,4 (C, C8a).

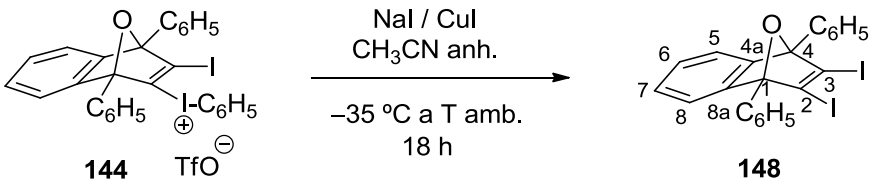
^{19}F-RMN (376,29 MHz, $CDCl_3$) δ: –78,2 (CF_3SO_3).

*Nota: Per l'assignació de l'espectre de ^{13}C-RMN s'han tingut en compte les correlacions ^{1}H/^{13}C i també les dades de l'adducte **132**. La comparació ha permès diferenciar C2/C3 i C1/C4.*

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per a $C_{28}H_{19}I_2O$ [M – CF_3SO_3]$^+$:	624,9520
Trobada:	624,9515

1,4-Difenil-2,3-diiodo-1,4-dihidro-1,4-epoxinaftalè, 148.



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de NaI (23 mg, 0,154 mmol) i CuI (29 mg, 0,154 mmol) en MeCN anhidre (2,3 mL). La dissolució es va refredar entre –35 i –40 ºC i es va afegir, en agitació, la sal **144** (120 mg, 0,154 mmol). La mescla resultant es va deixar escalfar gradualment a temperatura ambient i es va agitar durant tota una nit a aquesta temperatura. La dissolució resultant es va evaporar a pressió reduïda donant un cru que es va digerir amb CH_2Cl_2 (4 x 2 mL). Els rentats reunits es van filtrar a través d'un filtre de PTFE i es van evaporar a pressió reduïda obtenint **148** com a un sòlid groc clar (74 mg, 87% de rendiment).
La mostra analítica de **148** es va obtenir per cristal·lització del producte anterior de CH_2Cl_2 / MeOH (5:2, 0,7 mL) obtenint-se un sòlid groc claret cristal·lí (58 mg, 69% de rendiment).

Punt de fusió: 158–160 ºC (CH_2Cl_2 / MeOH) (descomposa).

IR (ATR) ν: 3053 (w), 1599 (w), 1544 (w), 1492 (w), 1449 (m), 1342 (w), 1327 (w), 1304 (w), 1132 (w), 1025 (w), 998 (s), 943 (w), 917 (w), 905 (w), 854 (m), 761 (m), 755 (m), 738 (s), 705 (m), 698 (s), 674 (s), 652 (s), 590 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,10–7,12 [m, 4H, 6(7)-H], 7,46–7,50 [senyal complexa, 4H, 5(8)-H i fenil-H$_{para}$], 7,52–7,56 (m, 4H, fenil-H$_{meta}$), 7,89–7,92 (dm, *J* = 8,0 Hz, 4H, fenil-H$_{orto}$).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 96,7 [C, C1(4)], 121,2 [CH, C5(8)], 125,7 [CH, C6(7)], 126,4 [C, C2(3)], 128,0 (CH, fenil-C$_{orto}$), 128,2 (CH, fenil-C$_{meta}$), 128,9 (CH, fenil-C$_{para}$), 134,1 (C, fenil-C$_{ipso}$), 148,3 [C, C4a(8a)].

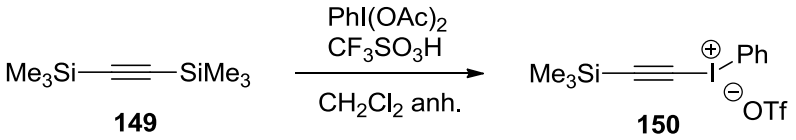
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{22}H_{14}I_2O$ (548,16):	C 48,20%; H 2,57%; I 46,30%
Trobada:	C 48,25%; H 2,64%; I 46,22%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{22}H_{15}I_2O$ $[M + H]^+$:	548,9207
Trobada:	548,9188
Calculada per a $C_{22}H_{15}IO$ $[M + H – I]^+$:	422,0162
Trobada:	422,0158

Triflat de fenil(2-trimetilsililetinil)iodoni, 150.[64]

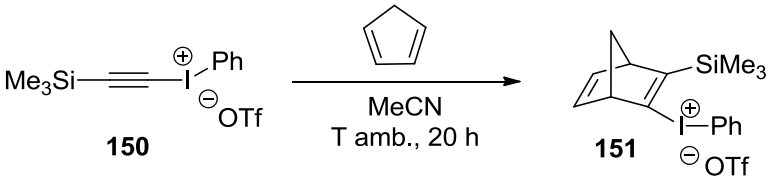


En un matràs de tres boques de 100 mL, equipat amb embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de $PhI(OAc)_2$ (6,31 g, 19,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (30 mL). La dissolució obtinguda es va refredar a 0 ºC i es va afegir, gota a gota, CF_3SO_3H (3,30 mL, 5,60 g, 37,3 mmol). Acabada l'addició, es va deixar en agitació durant 30 minuts a 0 ºC. Després es va afegir, gota a gota, el bis(trimetilsilil)acetilè **149** (4,20 mL, 3,16 g, 18,5 mmol), i la dissolució es va deixar agitant 2 h més a 0 ºC. Passat aquest temps, la dissolució groga resultant es va concentrar a pressió reduïda (mantenint el bany a temperatura ambient) per donar un residu sòlid-oliós. El residu resultant es va precipitar amb hexà (20 mL) agitant a temperatura ambient durant 10 min obtenint un sòlid que es va filtrar a través d'una placa filtrant, es va rentar amb Et_2O anhidre i es va assecar al buit proporcionant el triflat **150** (5,86 g, 70% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

*Nota: Encara que l'aïllament i la cristal·lització de **150** es poden dur a terme a l'aire, es convenient guardar aquesta sal sota atmosfera inerta per evitar la seva descomposició.*

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,25 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$], 7,55 (m, J = 8,0 Hz, 2H, Ar-H_{meta}), 7,68 (tm, J = 7,4 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 8,08 (dm, J = 8,6 Hz, 2H, Ar-H_{orto}).

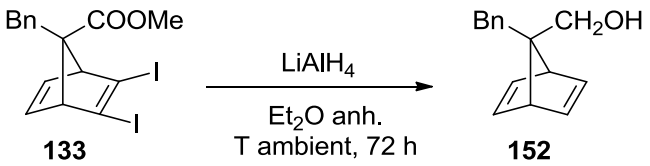
Triflat de fenil[3-(trimetilsilil)biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-2-il]iodoni, 151.[73]



En un matràs de tres boques de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució de la sal de iodoni **150** (500 mg, 1,11 mmol) en MeCN (20 mL). La dissolució es va refredar a –35 ºC i tot seguit es va addicionar, gota a gota, una dissolució freda del ciclopentadiè (0,18 mL, 150 mg, 2,22 mmol) en MeCN (15 mL) mantenint la temperatura entre –30 i –40 ºC. La dissolució resultant es va agitar 4 h a temperatura ambient. Passat aquest temps es va addicionar més ciclopentadiè (0,36 mL, 300 mg, 4,44 mmol) i la dissolució resultant es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant tota la nit.
El dissolvent i l'excés de ciclopentadiè es van eliminar a pressió reduïda obtenint-se un cru (719 mg) que es va cristal·litzar de CH_2Cl_2 / Et_2O (1:3) (6 mL) per donar lloc a l'adducte desitjat **151** (354 mg, 62% de rendiment) en forma de sòlid marró clar.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,27 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$], 2,04 (dt, *J* = 6,5 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H) i 2,30 (dt, *J* = 6,5 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H) (7-H_{sin} i 7-H_{anti}), 3,92 (s ampla, 1H) i 3,96 (s ampla, 1H) (1-H i 4-H), 6,59 (dd, *J* = 4,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H), 6,68 (t, *J* = 4,5 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H) (5-H i 6-H), 7,49 (m, 2H, Ar-H_{meta}), 7,63 (tm, *J* = 7,3 Hz, 1H, Ar-H_{para}), 7,78 (dm, *J* = 8,5 Hz, *2*H, Ar-H_{orto}).

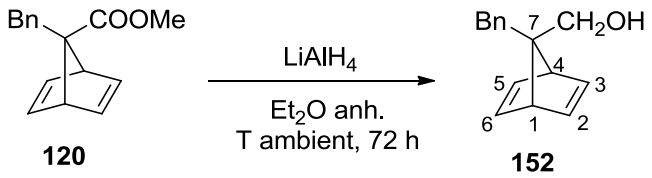
Intent de reducció del compost 133 amb $LiAlH_4$: obtenció del (7-benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-il)metanol, 152.



En un matràs de 2 boques de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió de $LiAlH_4$ (54 mg del 95%, 1,36 mmol) en Et_2O anhidre (2 mL). Es va afegir gota a gota una dissolució del diiodur **133** (61 mg, 0,124 mmol) en Et_2O anhidre (0,5 mL) i la mescla resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 3 dies.
Passat aquest temps, es va addicionar H_2O a poc a poc, per destruir l'excés de $LiAlH_4$, i es va decantar la fase orgànica. La fase aquosa es va extreure amb Et_2O (2 x 2 mL). Les fases orgàniques reunides es van filtrar a través d'un filtre PTFE de 0,45 µm i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint un residu (42 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna

(gel de sílice de 35–70 µm, 2 g, 1 cm Ø; #1–19, 200 mL, hexà; #20–33, 125 mL, hexà / AcOEt 9:1; #34–38, 50 mL, hexà / AcOEt 8:2) proporcionant l'alcohol **152** (#24–32, 9 mg, 35% de rendiment) en forma d'oli groc.

7-Benzilbiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-il)metanol, 152.



En un matràs de 2 boques de 10 mL proveït d'atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una suspensió de $LiAlH_4$ (38 mg, 1,0 mmol) en Et_2O anhidre (3 mL). Es va afegir gota a gota una dissolució del norbornadiè **120** (60 mg, 0,25 mmol) en Et_2O anhidre i la mescla resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 3 dies.
Passat aquest temps, es va addicionar H_2O a poc a poc per destruir l'excés de $LiAlH_4$, i es va decantar la fase orgànica, la fase aquosa es va rentar amb Et_2O (2 x 2 mL). Les fases orgàniques reunides es van filtrar per un filtre de politetrafluoroetilè (PTFE) de 0,45 µm i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint-se un residu pastós blanc (40 mg), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 2 g, 1 cm Ø; #1–19, 95 mL, hexà; #20–25, 30 mL, hexà / AcOEt 9:1; #26–33, 40 mL, hexà / AcOEt 8:2; #34–42, 45 mL, AcOEt) proporcionant l'alcohol **152** (#23–29, 17 mg, 32% de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0,21 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 8:2).

IR (ATR) ν: 3500–3200 [màx. a 3346, (m) (O-H st)], 3061 (w), 3024 (w), 2976 (w), 2928 (w), 1493 (w), 1452 (w), 1319 (w), 1294 (w), 1043 (m), 1000 (m), 812 (w), 759 (m), 738 (s), 702 (s), 650 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,08 (s, 2H, CH_2-Ph), 3,28 [quint, J = 2,0 Hz, 2H, 1(4)-H], 3,70 (s, 2H, CH_2-OH), 6,67 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 2(3)-H], 6,86 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 5(6)-H], 7,14–7,30 (senyal complexa, 5H, Ar-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 36,4 (CH_2, CH_2-Ph), 55,0 [CH, C1(4)], 63,7 (CH_2, CH_2-OH), 92,0 (C, C7), 125,9 (CH, Ar-C_{para}), 128,1 (CH, Ar-C_{meta}), 129,5 (CH, Ar-C_{orto}), 140,3 (C, Ar-C_{ipso}), 141,8 [CH, C2(3)], 142,6 [CH, C5(6)].

Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{15}H_{16}O \cdot 0{,}25H_2O$ (216,80):	C 83,10%; H 7,67%
Trobada:	C 83,07%; H 7,79%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{15}H_{17}O$ $[M + H]^+$:	213,1274
Trobada:	213,1274

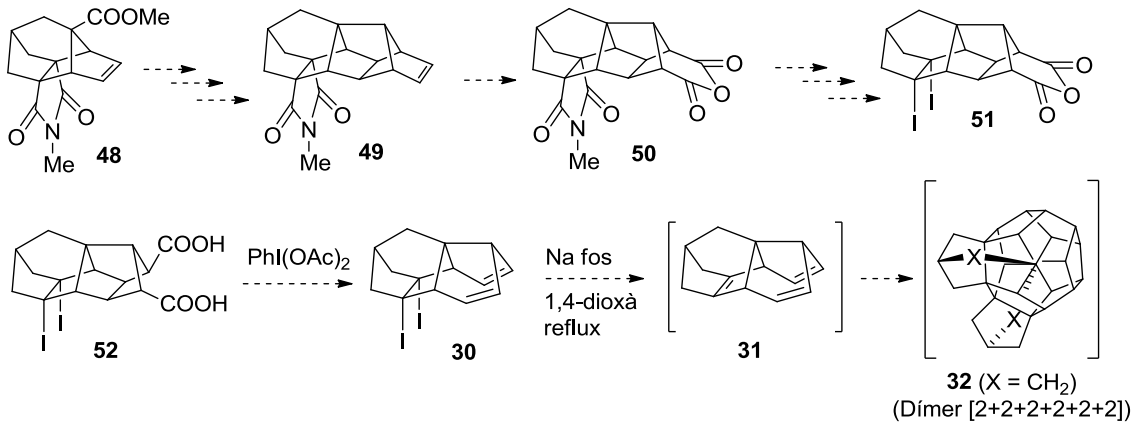
CAPÍTOL 3

Capítol 3. Preparació de derivats del 2,8-etanonoradamantà funcionalitzats.

3.1. Introducció

Com s'ha comentat en la introducció, el grup de recerca del Professor Pelayo Camps està interessat en estudiar la possible dimerització d'alquens piramidalitzats d'estructura general **31,** derivat del diiodur **30**, que podria donar un derivat del dodecaedrà **32** a través d'una cicloaddició [2+2+2+2+2+2] (*veure pàgina 10, Esquema 12*).

En connexió amb la preparació del diiodur **30** (X = CH_2) a la present Tesi Doctoral es va plantejar la preparació de la dicarboxiimida tricíclica **48** com a possible intermedi clau. El compost **48** presenta un esquelet de tetraciclo[6.2.1.$0^{2,6}$.$0^{5,10}$]undecà, també anomenat 2,8-etanonoradamantà.



Esquema 65. Tetracicle **48** com a possible precursor del derivat diiodat **30**.

La bibliografia sobre derivats 2,8-etanonoradamantànic és molt limitada i només tres tipus de rutes sintètiques han estat descrites, en tots els casos però a partir de precursors molt específics i que condueixen a un nombre limitat de derivats funcionalitzats, com són: (1) per inserció intramolecular d'un ceto carbè,[74] (2) per transposició induïda per l'àcid fòrmic a partir d'un compost amb un esquelet policíclic diferent,[75] i (3) per la ciclació transannular catalitzada per $BF_3 \cdot Et_2O$[76] (*Figura 24*).

[74] Godleski, S. A.; Schleyer, P. v. R.; Osawa, E.; Inamoto, Y.; Fujikura, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2596–2605.
[75] Ipaktschi, J.; Herber, J.; Kalinowski, H. O.; Amme, M.; Boese, R. *Chem. Ber.* **1990**, *129*, 299–304.
[76] Mehta, G.; Reddy, K. S.; Ravikumar, K. *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1996**, *35B*, 524–527.

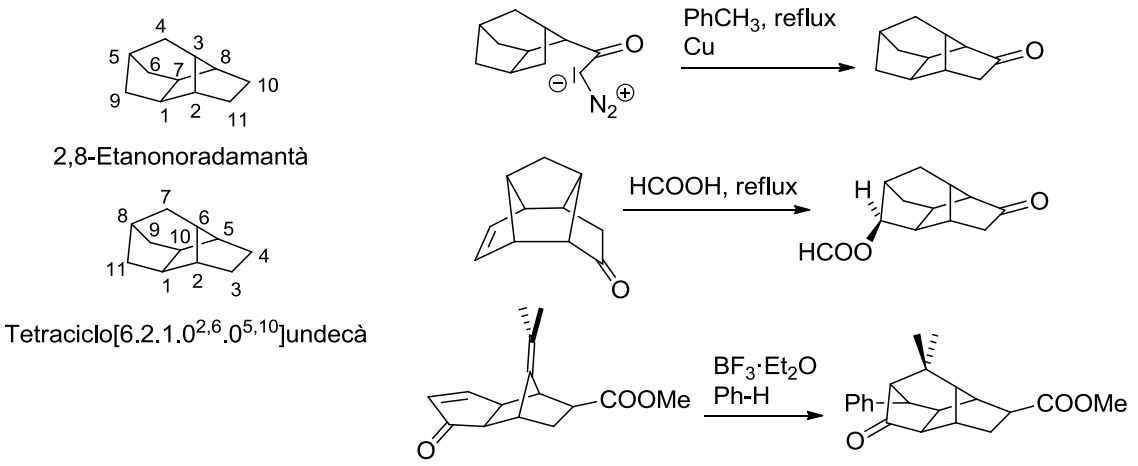
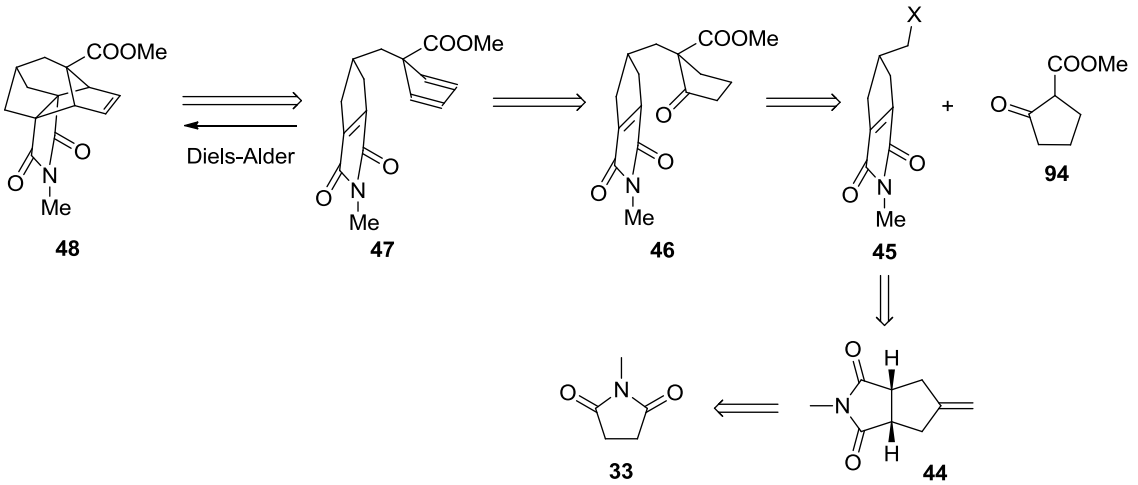


Figura 24. Estructura del 2,8-etanonoradamantà o tetraciclo[6.2.1.0^{2,6}.0^{5,10}]undecà i procediments coneguts per preparar compostos que contenen aquest tipus d'esquelet carbocíclic.

Un anàlisi retrosintètic per a l'obtenció del compost **48** es recull en l'Esquema 66.



Esquema 66. Anàlisi retrosintètic per a l'obtenció del derivat 2,8-etanonoradamantà **48**.

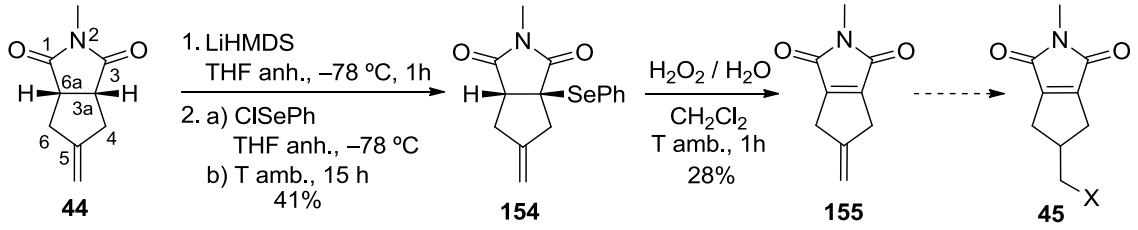
La seqüència sintètica plantejada preveu la utilització com a producte de partida del compost **44**,[15] i la seva transformació, mitjançant varies etapes, en el compost **48**, dels quals les etapes claus de la síntesi impliquen:

a) la preparació de l'agent alquilant **45**
b) l'elaboració del ciclopentadiè 1,1-disubstituït a partir del β-cetoèster **46**
c) la reacció de Diels-Alder intramolecular a partir de **47**

La presència de l'èster metílic del compost **48** fa possible la transformació en el derivat del triquinacè **31** contenint un doble enllaç carboni-carboni piramidalitzat, per estudiar la seva reactivitat.

3.2. Part teòrica

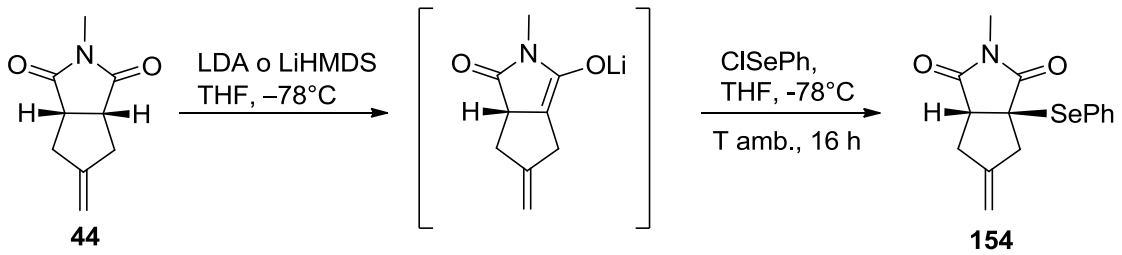
Inicialment es va plantejar la preparació de l'agent alquilant **45** a partir de la imida **44**, com es mostra en l'Esquema 67, és a dir, primer transformaríem la succinimida **44** en la maleimida **155** i després elaboraríem el doble enllaç C=C exocíclic de **155**.



Esquema 67. Seqüència sintètica per a l'obtenció del compost **45**.

Per a la introducció del doble enllaç C=C en la posició C3a–C6a es va decidir utilitzar el procediment de fenilselenació / oxidació amb H_2O_2, ben conegut per la introducció d'un enllaç C=C a la posició α,β de compostos carbonílics, com cetones, èsters, nitrils, amides o lactames.[77] Cal mencionar però que només es va trobar una aplicació d'aquest procediment per transformar derivats de la succinimida a la corresponent maleimida, i és en el cas d'α-acilsuccinimides.[78]

Es va estudiar la reacció de fenilselenació del compost **44**, utilitzant un excés de base, com per exemple LDA o LiHMDS, i clorur de fenilseleni[79] en diferents condicions de treball, les quals es resumeixen a la Taula 9. En tots els casos la base utilitzada va ser preparada *in situ* a partir de diisopropilamina (DIPA) o hexametildisilazà (HMDS) i *n*-butilliti, i la purificació de **154** es va portar a terme per cromatografia en columna.



Esquema 68. Fenilselenació del compost **44** per tractament amb LDA o LiHMDS i clorur de fenilseleni.

[77] Reich, H. J.; Wollowitz, S. *Org. React.* **1993**, *44*, 1–296.
[78] Durrant, M. L.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 901–904.
[79] a) Taylor, E. C.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 1537–1540. b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 5434–5447. c) Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamamoto, H. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 257–264. d) Bhattacharya, A, K.; Miller, B. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 2412–2418. e) Barrett. A. G. M.; Broughton, H. B.; Attwood, S. V.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 495–503. f) Endo, A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 8298–8299.

Taula 9. Condicions, productes i rendiments de la reacció de fenilselenació.

Entrada	44 (mmol)	ClSePh (equiv.)	LDA o LiHMDS (equiv.)	t [(a)]/ T	154 (%)[(b)]
1	1,80	1,21	LDA (DIPA/*n*-BuLi) (1,21 / 1,21)	16 h, T amb.	18 (33)
2	1,40	1,21	LiHMDS (HMDS/*n*-BuLi) (1,25 / 1,26)	16 h, T amb.	25
3	1,45	1,21	LiHMDS (HMDS/*n*-BuLi) (1,25 / 1,26)	3 dies, T amb.	15 (36)
4	0,66	1,21	LiHMDS (HMDS/*n*-BuLi) (2,40 / 2)	16 h, T amb.	10 (15)
5	0,61	1,21	LiHMDS (HMDS/*n*-BuLi) (1,51 / 1,26)	30 min , –78 ºC 30 min, 0 ºC 16 h, T amb.	41 (48)
6	0,61	1,1	LiHMDS (HMDS/*n*-BuLi) (1,20 / 1)	30 min , –78 ºC 30 min, 0 ºC 16 h, T amb.	40 (conté aprox. 10% molar de **155** (56)
8[(c)]	0,63	1,1	LiHDMS (HMDS/*n*-BuLi) (1,20 / 1)	16 h, T amb	27 (41)
9	10,34	1,1	LiHDMS (HMDS/*n*-BuLi) (1,20 / 1)	30 min, –78 ºC 30 min, 0 ºC 16 h, T amb	27 (conté un 5% en pes de **155**) (43)

[(a)] condicions de reacció després d'haver afegit el ClPhSe.
[(b)] entre parèntesis rendiments calculats sobre la base de la dicarboximida **44** no recuperada.
[(c)] addició ràpida del ClPhSe.

Quan es va dur a terme la reacció amb les condicions descrites en la Tesi del Dr. Jordi Rull (*Taula 9, entrada 1*), es va obtenir **154** amb un 18% de rendiment.[80] Al canviar la base LDA per LiHMDS (*Taula 9, entrada 2*), sota condicions de reacció similars, els rendiments van millorar lleugerament. Tant al allargar el temps de reacció (*Taula 9, entrada 3*) com al utilitzar un excés més gran de base (2 equivalents) (*Taula 9, entrada 4*) es va aïllar el producte **154** amb més baix rendiment, obtenint en els dos casos mescles complexes de productes de descomposició no identificats.

Quan es va ajustar la quantitat de DIPA o HMDS (20% d'excés respecte el BuLi), per garantir que no quedava BuLi, ja que en algun cas es va observar un subproducte que derivava de l'addició del *n*-BuLi al grup carbonil, i a més a més, es van modificar les condicions de reacció un cop addicionat el ClPhSe (*Taula 9, entrada 5*) es va obtenir el producte **154** amb un rendiment acceptable (41%).

Al disminuir lleugerament els equivalents de base i d'agent alquilant, es va obtenir **154** amb un rendiment del 40% observant en aquest cas la formació del producte **155** (*Taula 9, entrada 6*).

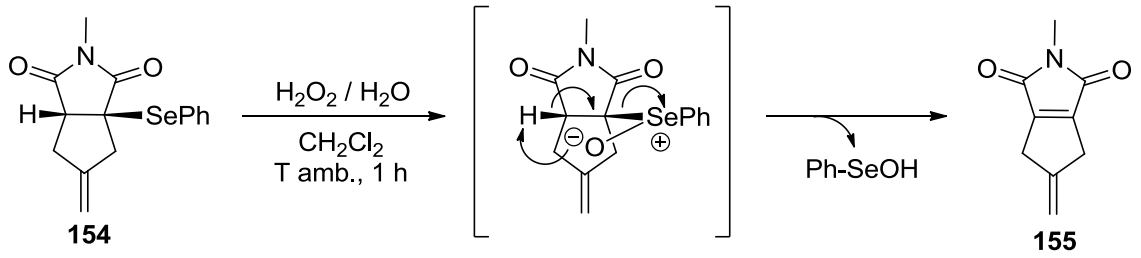
Al addicionar el ClPhSe ràpidament i en una sola porció, per evitar la formació de grans quantitats del subproducte diselenur de difenil, es va obtenir **154** amb un 27% de rendiment recuperant molt producte de partida **44** (*Taula 9, entrada 7*).

No obstant, al repetir la reacció en les millors condicions trobades (*Taula 9, entrada 5,*), no es van obtenir resultats completament reproduïbles, observant en ocasions la formació del producte **155**, en aquest cas favorable, o la recuperació de grans quantitats de producte de partida **44**. Cal ressaltar que aquesta falta de reproductibilitat no sembla associada a la

[80] Rull, J. Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona, Barcelona, 2010.

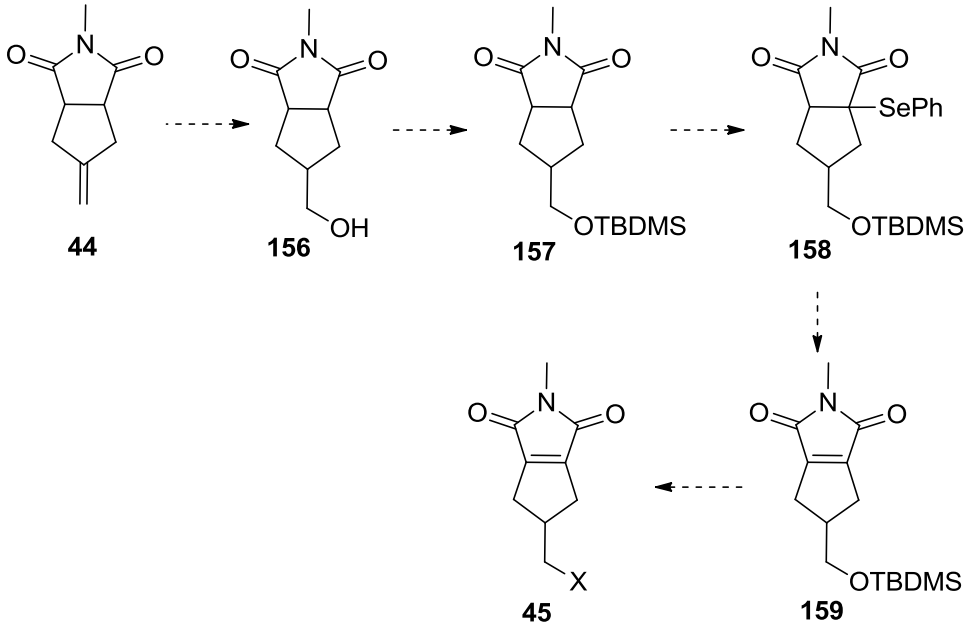
quantitat de *n*-BuLi que es valorava abans de la seva utilització seguint el mètode descrit per W. G. Kofron i et al.[81]

El tractament de **154** amb H_2O_2 (33% en aigua) en un sistema bifàsic CH_2Cl_2 / H_2O va donar **155** amb un rendiment baix del 28%. La reacció consisteix en una eliminació *sin* de l'àcid fenilselenènic (PhSeOH) que descomposa per donar diselenur de difenil (PhSeSePh) i àcid fenilselenínic ($PhSeO_2H$) (*Esquema 69*).



Esquema 69. Mecanisme de l'oxidació i eliminació del grup fenilselenil.

Com que els rendiments obtinguts eren molt baixos, es va plantejar la via alternativa que s'indica a l'Esquema 70.



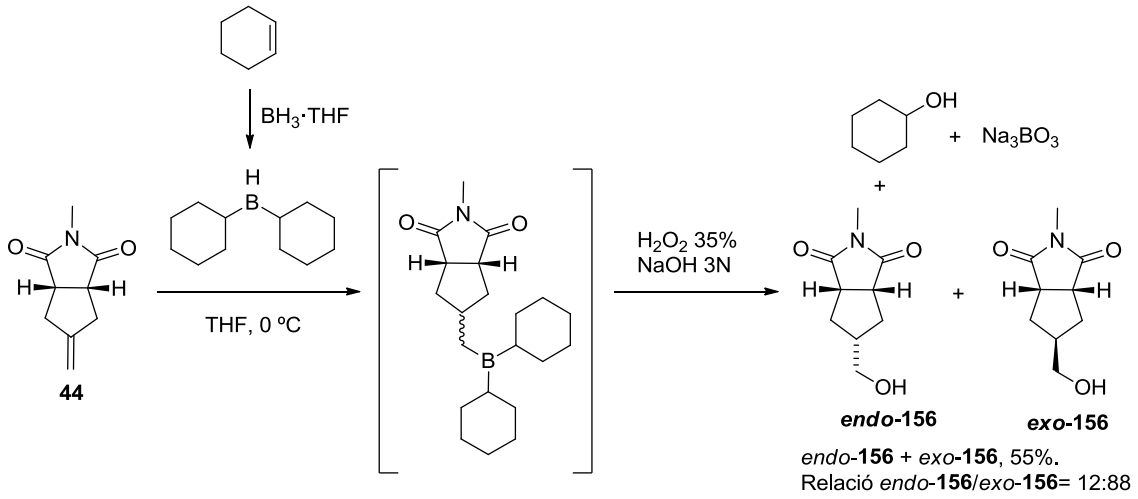
Esquema 70. Síntesi alternativa plantejada per a l'obtenció de **45**.

La hidroboració del doble enllaç exocíclic de **44** utilitzant 9-borabiciclo[3.3.1]nonà (9-BBN–H) i la posterior oxidació del borà format amb H_2O_2 al 35% sota condicions bàsiques,[82] va donar una mescla estereoisomèrica dels alcohols esperats *exo*- i *endo*- **156** en una relació 7:1 (^{1}H-RMN)

[81] Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 1879–1880.
[82] Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Arkivoc*, **2011**, (vii) 358–368.

junt amb el sub-producte *cis*-ciclooctan-1,5-diol que degut a la similar polaritat no es van poder separar per cromatografia en columna. Quan la hidroboració es va dur a terme amb el complex BH_3·THF, aquest no va ser selectiu obtenint-se essencialment una mescla esteroisomèrica dels alcohols *endo*- i *exo*- **156** 1:1. En els dos casos anteriors els rendiments obtinguts van ser similars, al voltant del 55% de rendiment.

Finalment, es va dur a terme la hidroboració de **44** amb diciclohexilborà, aquest es va preparar in situ per reacció del complex BH_3·THF amb ciclohexè en THF (*Esquema 71*), seguint el mètode de Brown et al.,[83] excepte que es va utilitzar el complex BH_3·THF enlloc del BH_3·SMe_2. Així, la hidroboració amb diciclohexilborà seguida de l'oxidació amb H_2O_2 i NaOH va donar una mescla dels alcohols *exo*- i *endo*- **156** que va poder ser separada fàcilment del subproducte, ciclohexanol, per cromatografia en columna. En aquestes condicions de reacció es va obtenir una mescla estereoisomèrica dels alcohols *exo*-**156** i *endo*-**156**, en relació aproximada 88:12 (^{1}H-RMN), amb un rendiment del 55%.



Esquema 71. Hidratació anti-Markovnikov de l'alquè **44**.

A partir de les dades espectroscòpiques, corresponents al valor de les *J*'s en l'espectre de ^{1}H-RMN i l'espectre d'homocorrelació ^{1}H-^{1}H de NOESY es va assignar la configuració de l'isòmer majoritari que correspon a *exo*-**156**, el qual va poder ser aïllat en forma pura i completament caracteritzat. Així, el compost *exo*-**156** sembla existir preferentment amb l'anell del ciclopentà en conformació sobre amb el grup hidroximetil en posició pseudoequatorial, tal com es pot observar en les constants d'acoblament en l'espectre de ^{1}H-RMN ($J_{3aH/4-Hn}$ ~ 0 Hz, $J_{3aH/4-Hx}$ ~ 9,6 Hz, $J_{4-Hx/4-Hn}$ = 13,2 Hz, $J_{4-Hx/5-H}$ = 12,0 Hz, $J_{4-Hn/5-H}$ = 5,7 Hz), les quals suggereixen que els angles díedres H-C5-C4-H_x i H-C5-C6-H_x estan al voltant de 180 º (*Figura 25*). L'experiment de NOESY proporciona molta informació, ja que s'observa un n.O.e més fort entre les parelles de

[83] a) Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. V.; Zee, S. –H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1582–1589. b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307–316.

protons 3a-H/4-H_x i 6a-H/6-H_x que entre les parelles de protons 3a-H/4-H_n i 6a-H/6-H_n (*Figura 26*).

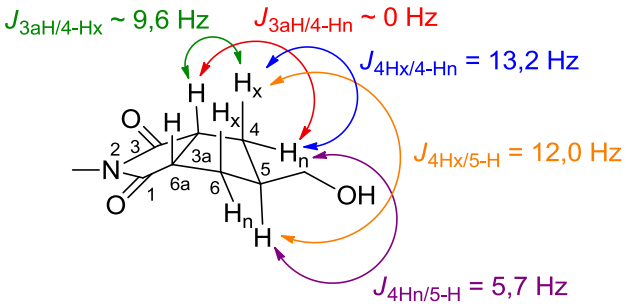


Figura 25. Constants d'acoblament observades en l'espectre de ^{1}H-RMN de l'alcohol majoritari, *exo*-**156**.

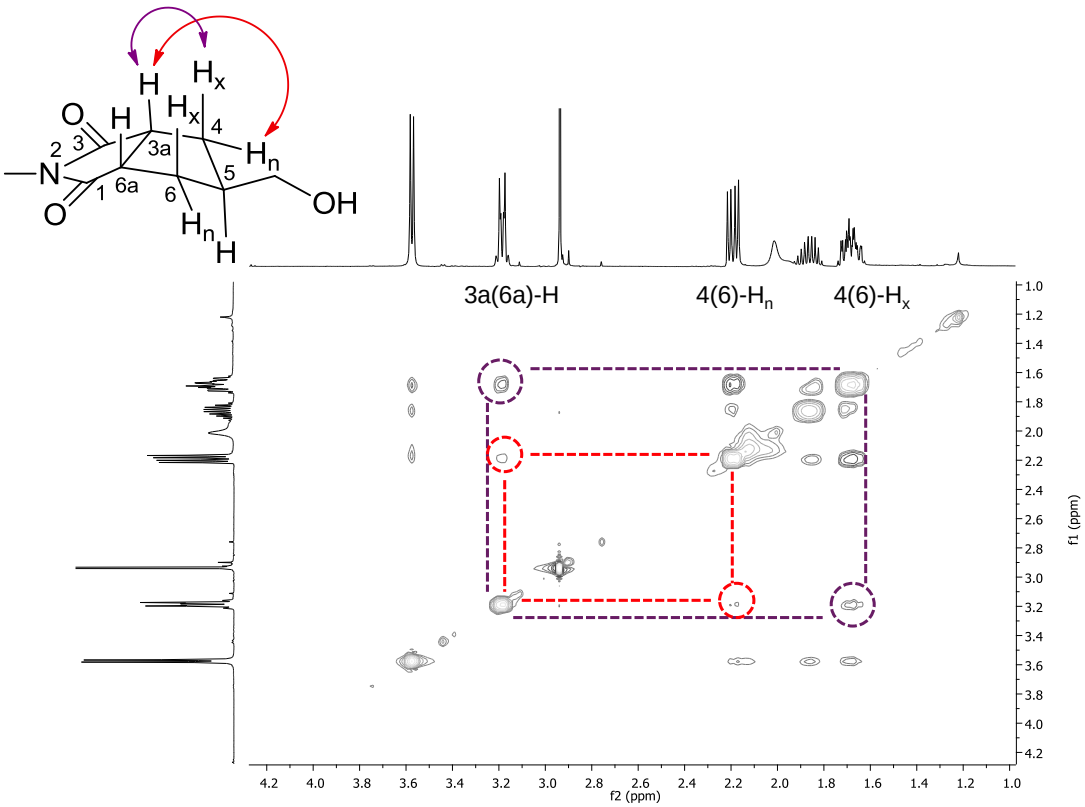
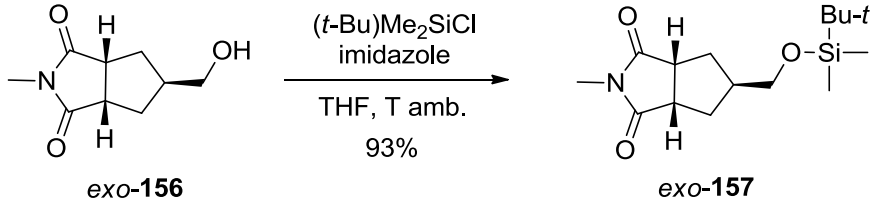


Figura 26. Espectre d'homocorrelació ^{1}H-^{1}H NOESY de *exo*-**156.**

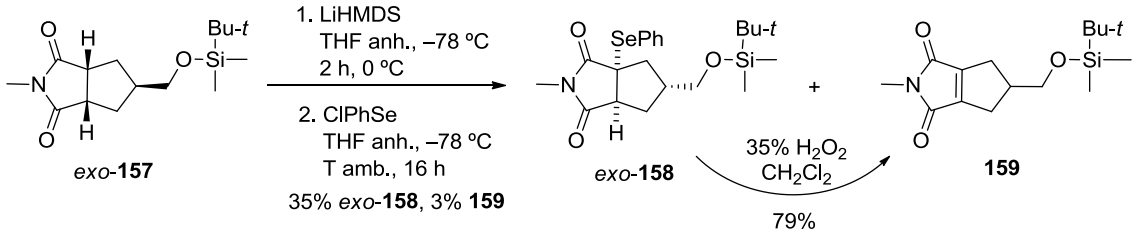
Encara que des del punt de vista de la síntesi de l'intermedi **45**, ambdós estereoisòmers *endo*-**156** i *exo*-**156** són útils, es va treballar inicialment amb l'estereoisòmer majoritari, per facilitar la interpretació espectroscòpica dels resultats.

L'alcohol *exo*-**156** es va protegir seguint un procediment general per la protecció d'alcohols primaris amb un grup *tert*-butildimetilsilil per reacció amb clorur de *tert*-butildimetilsilil (TBDMSCl) en presència d'imidazole en el si de THF,[84] obtenint *exo*-**157** amb un 93% de rendiment (*Esquema 72*).



Esquema 72. Protecció del grup hidroxil del compost estereoisomèricament pur *exo*-**156** com a derivat *tert*-butildimetilsilílic.

Considerant les millors condicions experimentals obtingudes anteriorment en l'estudi de la reacció de fenilselenació[77–79] per la succinimida **44** (*veure Taula 9*), el compost *exo*-**157** es va tractar amb LiHMDS (1,26 equivalents), preparat in situ per reacció d'hexametildisilazà (HMDS) amb *n*-BuLi en hexà, que seguit de reacció de l'enolat de liti format amb clorur de fenilseleni (1,21 equivalents), va proporcionar, després de cromatografia en columna, el compost *exo*-**158** amb un 35% de rendiment, el producte d'eliminació **159** amb un 3% de rendiment i es va recuperar molt producte de partida **157** (37% de rendiment), malgrat utilitzar un excés de base (*Esquema 73*).



Esquema 73. Preparació dels compostos *exo*-**158** i **159**.

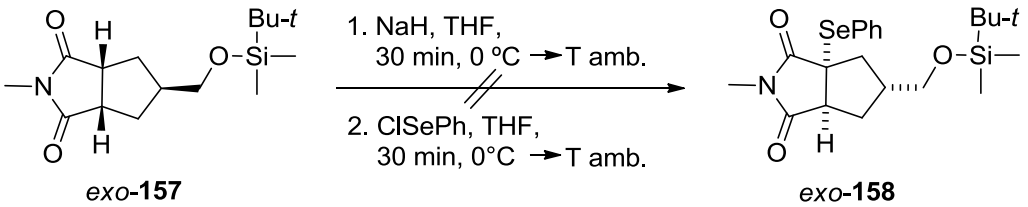
Com ja s'ha comentat anteriorment, la reacció de fenilselenació transcorre amb rendiments poc repetitius mantenint les mateixes condicions de treball, la quantitat de producte eliminat **159** que es forma no és constant, i inclús en algun cas arriba a ser el producte majoritari. La formació d'aquest, podria explicar-se a partir del producte **158** per eliminació de fenilselenol en les condicions bàsiques de la reacció.

Amb l'objectiu de millorar el rendiment global i la reproductibilitat, es va allargar el temps de reacció de la dicarboximida amb la base de 1 h a 2 h en les mateixes condicions, i en una altra prova es va disminuir la temperatura de reacció, després d'haver afegit el ClPhSe, a 10 ºC

[84] a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191. b) van de Coevering, R.; Kuil, M.; Alfers, A. P.; Visser, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Gebbink, R. J. M. K.; van Koten, G. *Organometallics*, **2005**, *24*, 6147–6158.

durant 18 h; desafortunadament en cap dels assaigs es va observar una millora del rendiment ni es va trobar una explicació per justificar els resultats experimentals obtinguts.

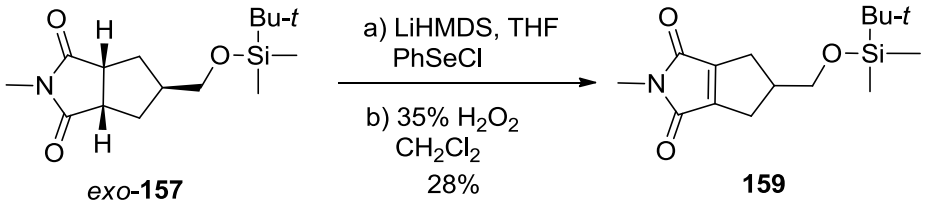
Per últim, es va estudiar la reacció mitjançant un procediment descrit a la bibliografia,[78] en què s'utilitzava NaH com a base a temps de reacció més curts, però en aquest cas no es va obtenir el producte desitjat sinó que es va recuperar el producte de partida inalterat (*Esquema 74*).



Esquema 74. Intent de fenilselenació del compost *exo*-**157** per tractament amb NaH i ClSePh.

L'oxidació d'*exo*-**158** amb H_2O_2 / H_2O en un sistema bifàsic CH_2Cl_2 / H_2O va proporcionar la maleimida **159** amb un 79% de rendiment (*Esquema 73*).

Per optimitzar aquestes darreres etapes de la seqüència sintètica es va plantejar la conversió directa de la succinimida *exo*-**157** a la maleimidia **159** el que estalviaria una columna cromatogràfica, així doncs, l'oxidació de la mescla del cru procedent de la fenilselenació d'*exo*-**157** va donar després d'una purificació per cromatografia en columna el compost **159** amb un rendiment global del 28% (*Esquema 75*).

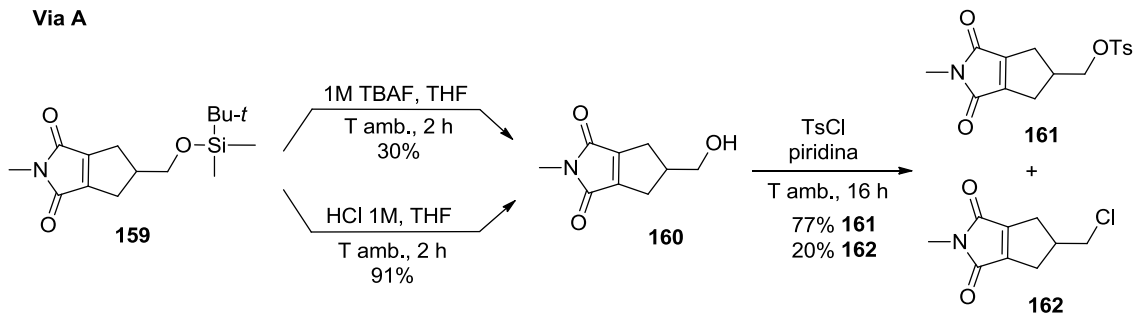


Esquema 75. Preparació del compost **159.**

La configuració relativa de **158** i els seus derivats va ser establerta com abans en base a les dades dels espectres de ^{1}H-RMN i NOESY del seu derivat tosilat **165** (*veure pàgina 168, Figura 27 i 28*). La relació cis entre el grup fenilseleni en el C3a i el protó en 6aH és necessària per permetre l'eliminació sin del fenilselenol de l'intermedi selenòxid durant la transformació de **158** a **159**.

El compost **158** i els seus derivats (**164**, **165**, **166**, **170**, **171**, **175**, **181**) són compostos racèmics i la configuració que es mostra correspon a la del primer enantiòmer descrit per la seva nomenclatura IUPAC (*veure la part experimental*).

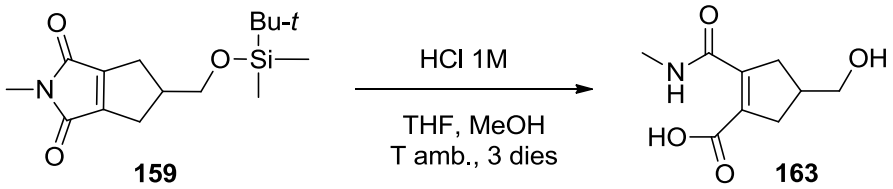
Un cop sintetitzat el compost **159** es va dur a terme l'obtenció del tosilat **161** mitjançant la seqüència plantejada (via A) en l'Esquema 76.



Esquema 76. Preparació del tosilat **161** via A.

En la via A, la desprotecció del grup silil del compost **159** mitjançant un procediment convencional,[84a,85] que implica la utilització de fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) en THF, va donar l'alcohol **160** amb un rendiment aproximat del 30% i lleugerament impurificat amb algun subproducte que no es va poder identificar. Tots els intents de purificació, per cromatografia en columna i cristal·lització, per tal d'aïllar-lo i caracteritzar-lo completament van resultar infructuosos.

La desprotecció de **159** seguint un altra metodologia,[86] que preveu la utilització d'una dissolució aquosa d'HCl 1N en una mescla de THF / MeOH a temperatura ambient durant 3 dies va donar una mescla complexa de productes en els que s'havia hidrolitzat la funció imida al corresponent amido àcid (*Esquema 77*).

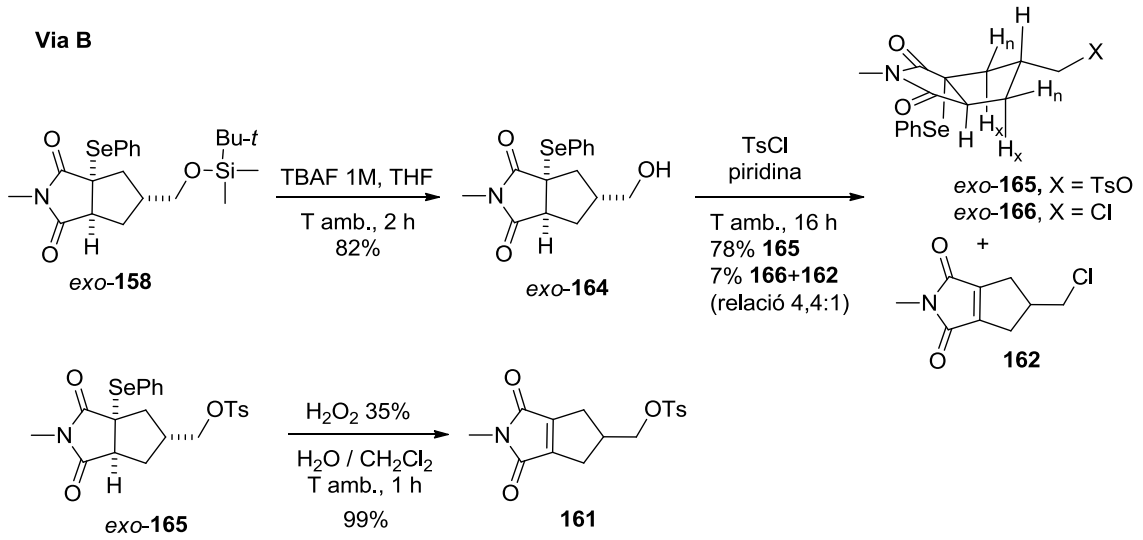


Esquema 77. Intent de desprotecció de **159** en medi àcid.

Afortunadament, la hidròlisi de **159** amb HCl 1N en el si de THF durant 2 h va donar l'alcohol **160** amb 91% de rendiment. El tractament de **160** amb un petit excés de TsCl (1,5 equivalents) en piridina, va proporcionar principalment el tosilat **161** amb bon rendiment (77%) observant també la formació del clorur **162** amb menor rendiment (22%).[87] Els dos compostos van poder ser separats per cromatografia en columna i completament caracteritzats (*Esquema 76*).

[85] a) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edició, Wiley-Interscience, New York, **2007**, 189–211. b) Kaburagi, Y.; Kishi, Y. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 723–726.
[86] Liu, X. –L.; Liao, Y. –H.; Wu, Z. –J.; Cun, L. –F.; Zhang, X. –M.; Yuan, W. –C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4872–4875.
[87] a) Sekera, V. C.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 345–349. b) Kikuchi, H.; Okazaki, K.; Sekiya, M.; Uryu, Y.; Ueda, K.; Katou, Y.; Kurata, S.; Oshima, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1263–1273. c) Marchand, A. P.; Alihodzic, S.; Namboothiri, I. N. N.; Ganguly. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *63*, 8390–8396. d) Li, J.; Jiang, Y.; Li, Q.; Xiao, Q.; Jia, Y.; Tu, P. *Tetrahedron letters*, **2010**, *51*, 1121–1123.

Abans d'haver hidrolitzat el compost **159** al **160** en condicions àcides i davant del baix rendiment de la desprotecció de **159** amb TBAF, es va iniciar l'estudi de la via B que es mostra en l'Esquema 78. En la seqüència sintètica alternativa, es va plantejar invertir l'ordre de les reaccions d'eliminació i desprotecció, és a dir, en primer lloc es va dur a terme la desprotecció del compost *exo*-**158** que conté el grup fenilselenil i en el darrer pas de la síntesi es va crear el doble enllaç C=C.



Esquema 78. Desprotecció del compost *exo*-**158** i preparació del tosilat **161**.

En aquesta via, la desprotecció d'*exo*-**158** utilitzant TBAF en THF va proporcionar l'alcohol *exo*-**164** amb un rendiment del 82%. La tosilació d'*exo*-**164** amb TsCl i piridina va donar el tosilat *exo*-**165** amb bon rendiment. La purificació del cru de reacció mitjançant una cromatografia en columna va permetre aïllar el tosilat pur *exo*-**165** amb un 78% de rendiment i una mescla dels clorurs *exo*-**166** i **162** en una relació aproximada 4,4:1 (^{1}H-RMN) amb un 7% de rendiment. En l'espectre de ^{1}H-RMN del tosilat *exo*-**165** s'observen les següents constants d'acoblament: $J_{4Hx/4-Hn}$ =13,2 Hz, $J_{4Hx/5-H}$ ~ 11,8 Hz, $J_{4-Hn/5-H}$ ~ 6,0 Hz, $J_{5-H/CH2OTs}$ = 6,0 Hz, $J_{4-Hn/6-Hn}$ ~ 1,2 Hz, $J_{5-H/6-Hx}$ ~ 10,4 Hz, $J_{5-H/6-Hn}$ ~ 6,0 Hz, $J_{6-Hx/6-Hn}$ = 12,6 Hz, $J_{6-Hx/6a-H}$ ~ 10,4 Hz, $J_{6-Hn/6a-H}$ ~ 0 Hz (*Figura 27*). D'altra banda, en l'experiment de NOESY s'observa un n.O.e més fort entre els protons 6a-H/6-H_x que entre els protons 6a-H/6-H_n (*Figura 28*). Totes aquestes dades suggereixen que la configuració preferida del compost **165** és la que es mostra en la Figura 27, on l'anell del ciclopentà adopta una conformació en què el grup tosiloximetil està en posició pseudoequatorial.

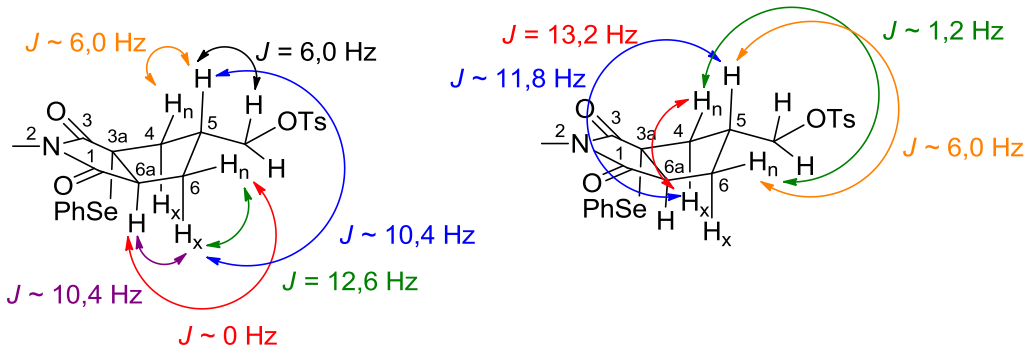


Figura 27. Constants d'acoblament observades en l'espectre de ^{1}H-RMN del tosilat *exo*-**165**.

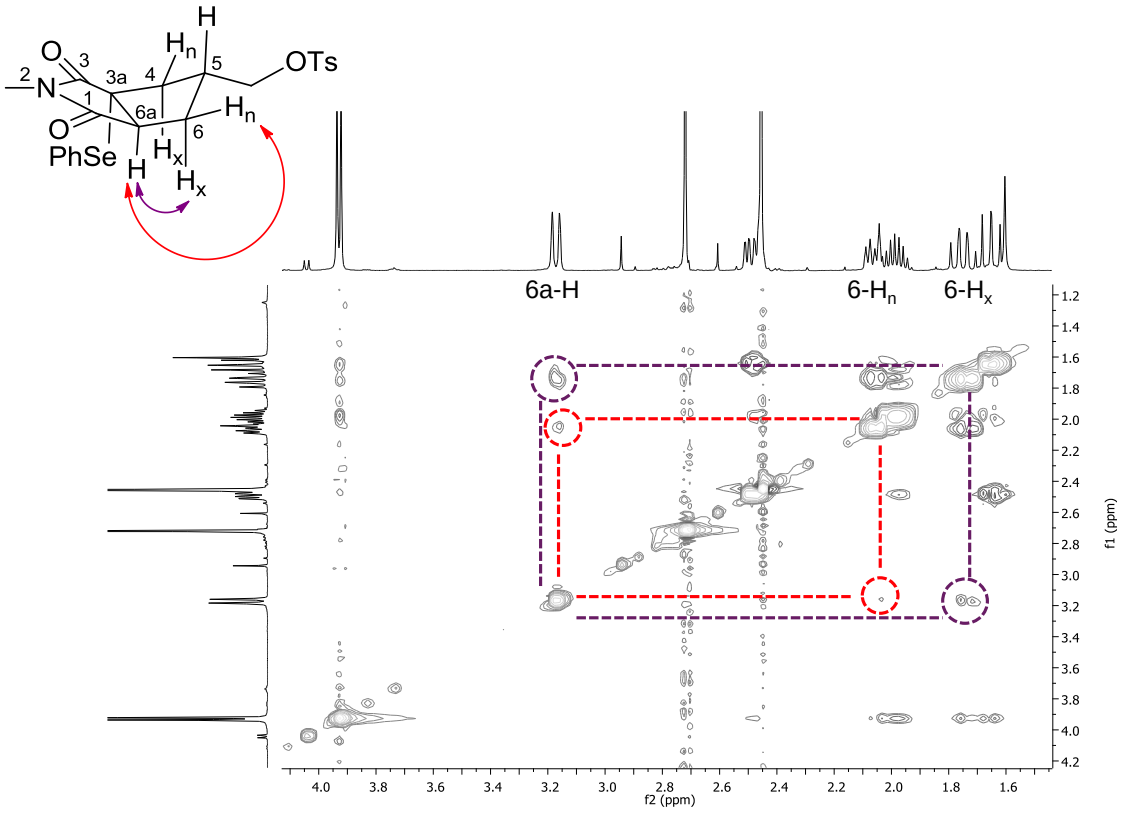
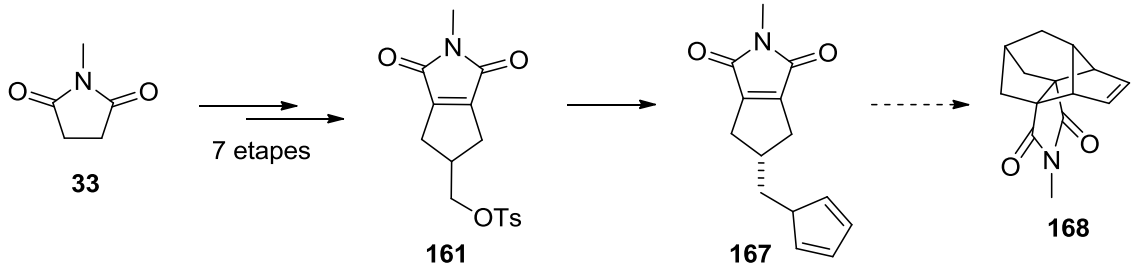


Figura 28. Espectre d'homocorrelació ^{1}H-^{1}H NOESY de *exo*-**165**.

Encara que el clorur **162** (1,3% de rendiment) podria formar-se a partir del clorur **166** per eliminació de fenilselenol induïda per la piridina, no es pot descartar la possibilitat que l'alcohol **164** de partida contingui una petita quantitat de l'alcohol **160**.

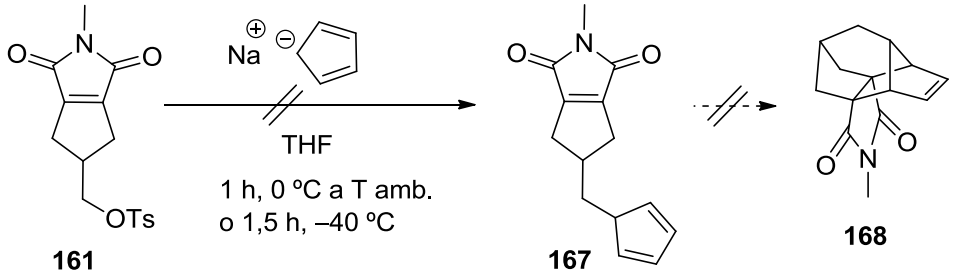
Finalment l'oxidació del tosilat *exo*-**165** amb les condicions convencionals va conduir al compost desitjat **161** amb un rendiment quantitatiu (*Esquema 78*).

Un cop preparat l'intermedi sintètic **161** es va dur a terme la síntesi de la diicarboximida tricíclica **48**. Com a model per a l'obtenció de **48** es va plantejar una seqüència sintètica per la preparació de **168** amb la finalitat d'estudiar l'etapa clau de la seva formació que implica una reacció de Diels-Alder intramolecular, com s'indica en l'Esquema 79.



Esquema 79. Plantejament de la síntesi de **168**.

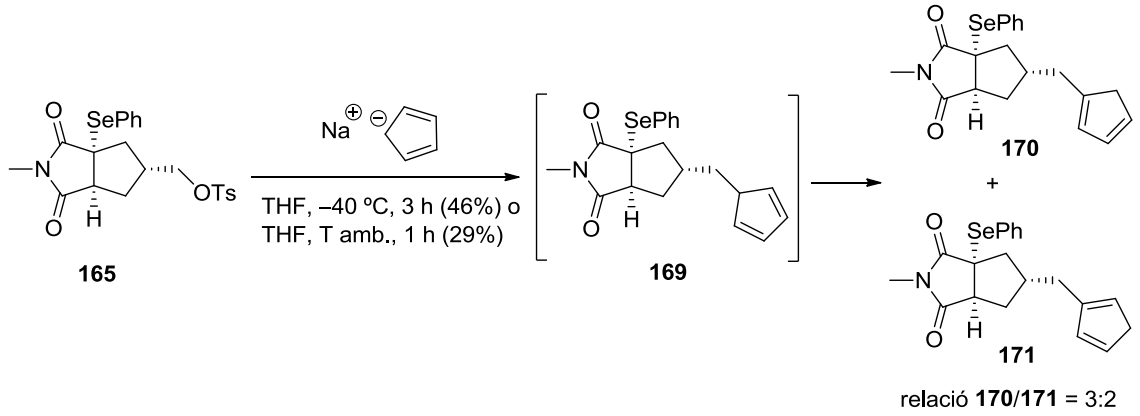
Com s'observa, la presència del grup tosil és necessària per la successiva introducció pel grup ciclopentadienil. Així doncs, un primer assaig de la reacció del tosilat **161** amb un lleuger excés de ciclopentadienur de sodi (1,2 equivalents) generat *in situ*, a baixa temperatura per addició de ciclopentadiè recentment destil·lat sobre hidrur sodi, en el si de THF a 0 ºC va conduir a la formació d'una mescla de productes no identificats, probablement de compostos polimèrics formats a través d'una reacció de Diels-Alder intermolecular, tot i treballar en condicions molt diluïdes. Es va realitzar un segon assaig treballant a més baixa temperatura, a –40 ºC, però en aquest cas també es va obtenir, després d'una purificació del cru per cromatografia en columna, una mescla de productes molt complexa, on en cap de les fraccions obtingudes es va poder identificar ni el producte de substitució esperat **167** o els tautòmers corresponents ni l'adducte Diels-Alder intramolecular desitjat (^{1}H-RMN) (*Esquema 80*).



Esquema 80. Intent de la preparació del tetracicle **168**.

En vista dels resultats negatius obtinguts, es va decidir utilitzar com a precursor el tosilat **165** (*Esquema 81*). La reacció del tosilat **165** amb l'anió del ciclopentadiè en THF a –40 ºC durant 3 h, va donar el producte de substitució com una mescla de tautòmers **170** i **171** en relació aproximada 3:2 (establerta a partir de l'espectre de ^{1}H-RMN per la integració de les senyals completament diferenciades corresponents al grup ciclopentadienil dels dos tautòmers) amb un

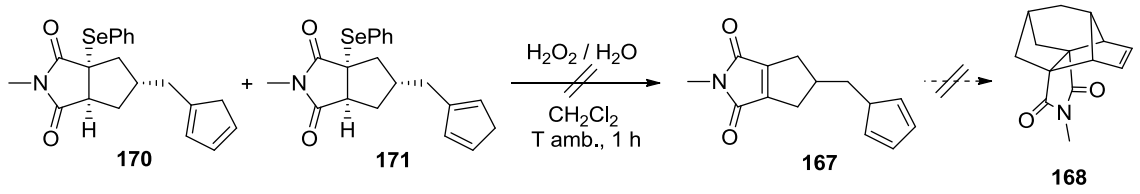
rendiment moderat del 46%.[88] La formació d'aquest producte, present en dues formes tautomèriques, es pot explicar a través d'una migració d'hidrogen [1,5] permesa tèrmicament a partir del producte **169** format inicialment. Al variar la temperatura, i treballar a temperatura ambient durant 1 h el rendiment va ser més baix (29%).



Esquema 81. Preparació de la mescla dels productes de substitució **170** i **171**.

Cal destacar que la mescla de tautòmers **170** i **171** va resultar suficientment estable a –35 ºC, i va poder ser aïllada i caracteritzada completament.

De totes maneres, l'oxidació d'aquesta mescla **170** i **171** amb H_2O_2 va donar una mescla complexa de productes no identificats, que no contenien ni el producte desitjat **168** ni el seu precursor **167** ni tautòmers del mateix (^{1}H-RMN), probablement com en el cas anterior eren compostos polimèrics formats a través de reaccions Diels-Alder intermoleculars.

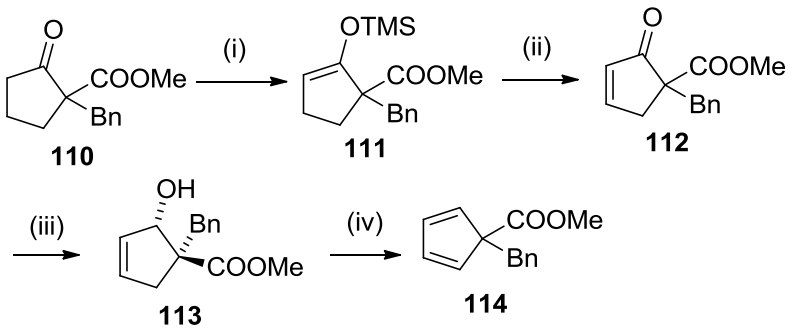


Esquema 82. Intent d'oxidació de la mescla **170** i **171.**

A la vista d'aquests resultats, es va decidir abandonar la seqüència sintètica del model i es va plantejar una via sintètica per a la preparació de **48**.

[88] Pelletier, F.; Comte, V.; Massard, A.; Wenzel, M.; Toulot, S.; Richard, P.; Picquet, M.; Le Gendre, P.; Zava, O.; Edafe, F.; Casini, A.; Dyson, P. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6923–6933.

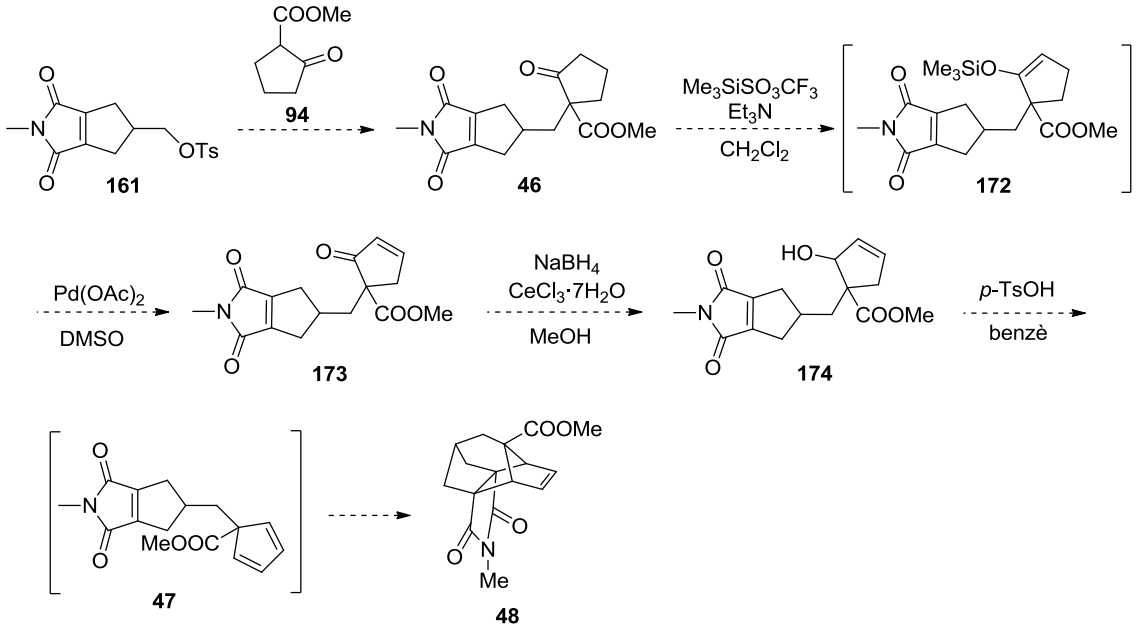
A l'inici del treball experimental en la present Tesi s'havia dut a terme la preparació de l'1-benzilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil, **114**, d'acord amb l'Esquema 83.[89]



(i) $CF_3SO_3SiMe_3$, Et_3N, CH_2Cl_2, T amb., 30 min. (ii) $Pd(OAc)_2$, O_2, DMSO, T amb., 24 h, **70** (82% desde **68**). (iii) $NaBH_4$, $CeCl_3{\cdot}7H_2O$, MeOH, T amb., 1 h. (iv) *p*-TsOH·H_2O, benzè, reflux, 18 h, **72** (66% desde **70**)

Esquema 83. Preparació de l'1-benzilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil **114**.

En conseqüència, per a l'obtenció del compost **48** es va aprofitar la mateixa metodologia i es va plantejar una seqüència sintètica a partir del precursor tosilat **161**, portant a terme les transformacions que s'indiquen en l'Esquema 84.

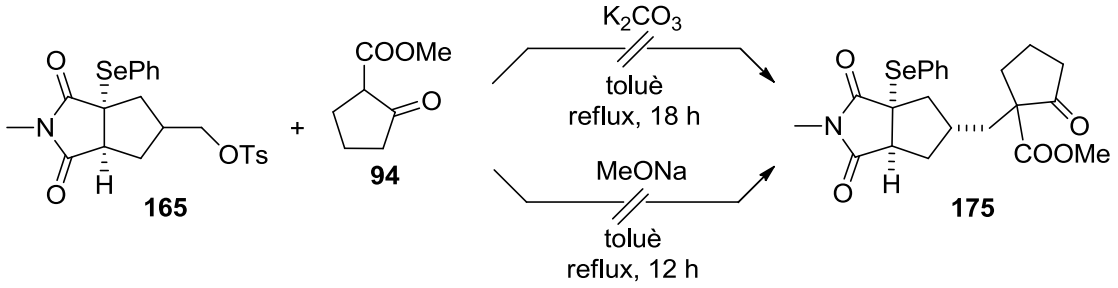


Esquema 84. Possible ruta sintètica per a l'obtenció de l'adducte **48**.

Cal destacar que abans de resoldre les condicions experimentals de la hidròlisi àcida del compost **161** al **162** i considerant els resultats obtinguts en la reacció de l'anió del ciclopentadiè amb els tosilats **161** i **165**, es va estudiar la reacció del cetoèster **94** amb el tosilat **165**.

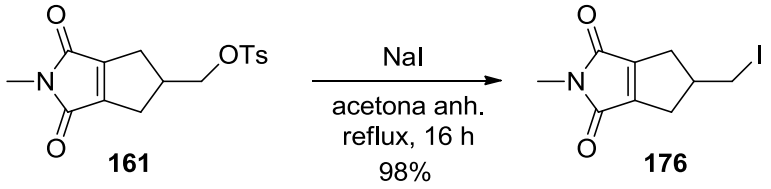
[89] Camps, P.; Gómez, T. *Arkivoc* **2011**, *iii*, 128–139.

La reacció del compost **165** amb un excés de 2-oxociclopentancarboxilat de metil, **94**, en presència de K_2CO_3 com a base en el si d'acetona anhidre a reflux, va donar una mescla molt complexa de productes. En cap de les fraccions obtingudes per cromatografia en columna del cru de reacció es va observar el producte desitjat (^{1}H-RMN). En un segon assaig en què es va utilitzar metòxid sodi com a base en el si de toluè a reflux es va obtenir, després d'una cromatografia en columna de la mescla de reacció, una fracció que semblava contenir productes de *C*-alquilació i *O*-alquilació.[90]



Esquema 85. Intent d'alquilació del compost **165**.

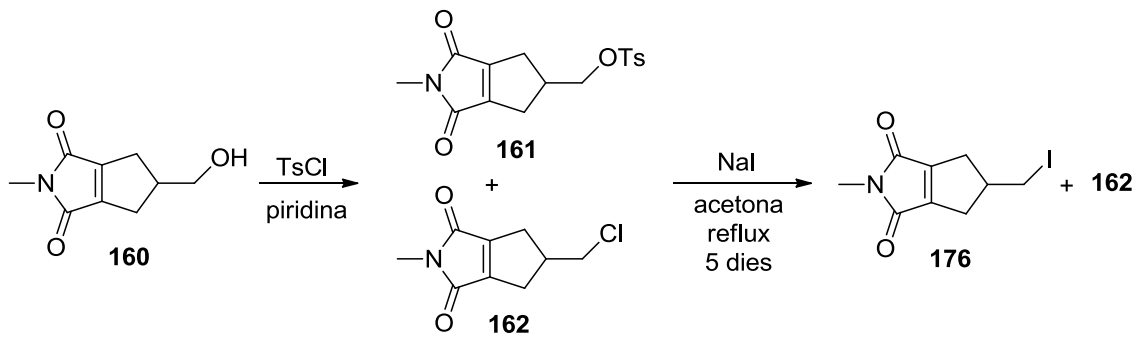
Per afavorir la *C*-alquilació, es va substituir el tosilat per iode com a grup sortint més tou. Per això, es va fer reaccionar el compost **161** amb NaI en acetona a reflux obtenint el producte **176** amb bon de rendiment (*Esquema 86*).[91] La substitució del tosilat per iode en l'espectre de ^{1}H-RMN de **176** es tradueix en un desplaçament dels protons del grup metilè unit a l'halogen, que ara apareixen a δ 3,34 (d, J = 6,4 Hz) ppm en front a δ 4,04 (d, J = 6,4 Hz) ppm per a CH_2OTs.



Esquema 86. Reacció de substitució del tosilat per iode.

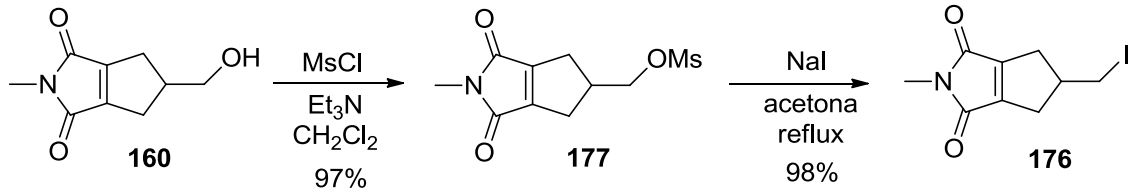
Com s'ha comentat anteriorment, en la reacció de tosilació de **160** s'observava una quantitat apreciable del subproducte cloroderivat **162**. Per tal d'optimitzar la seqüència sintètica i evitar la purificació tediosa del cru per cromatografia en columna es va intentar la conversió directa d'aquesta mescla formada pel tosilat **161** i el clorur **162** al iodur **176** utilitzant les mateixes condicions. Malauradament la reacció de substitució del clorur per iodur era més lenta i no va arribar a ser completa, tot i que es va dur a terme en unes condicions més energètiques (5 dies a reflux).

[90] Singh, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3368–3369.
[91] Polo, E.; Forlini, F.; Bertolasi, V.; Boccia, A. C.; Sacchi, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1544–1556.



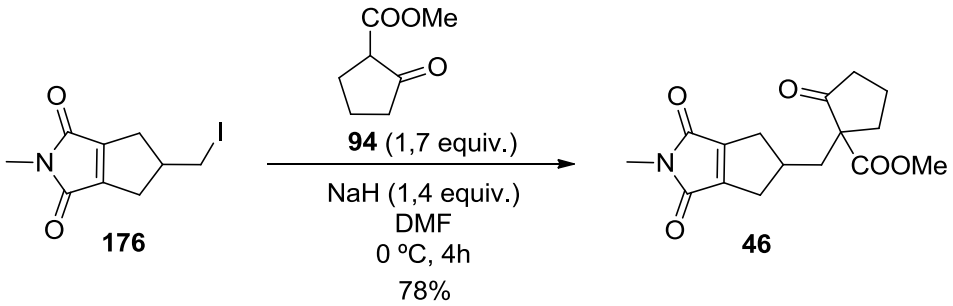
Esquema 87. Preparació del compost **176**.

Vist aquest resultat, es va plantejar la preparació de **176** via el mesilat **177**. Així es va preparar amb excel·lent rendiment (97%) el mesilat **177** per tractament de l'alcohol **160** amb un excés de clorur de mesil i Et_3N en el si de CH_2Cl_2 a baixa temperatura.[92] La reacció de mesilació va ser més ràpida que la de tosilació, i no va donar el producte de substitució per clor **162**. El mesilat **177** es va transformar en el iodur **176** amb un rendiment del 98% per reacció amb NaI en acetona a reflux (*Esquema 88*).



Esquema 88. Preparació de **176** via el mesilat **177**.

Per a l'obtenció del compost **46**, es va dur a terme la reacció del iodur **176** amb un excés de la sal sòdica del 2-oxociclopentan-1-carboxilat de metil a 0 ºC en el si de DMF anhidre, el que va conduir a **46** amb un 78% de rendiment, després d'una purificació del cru per cromatografia en columna sobre gel de sílice (*Esquema 89*).

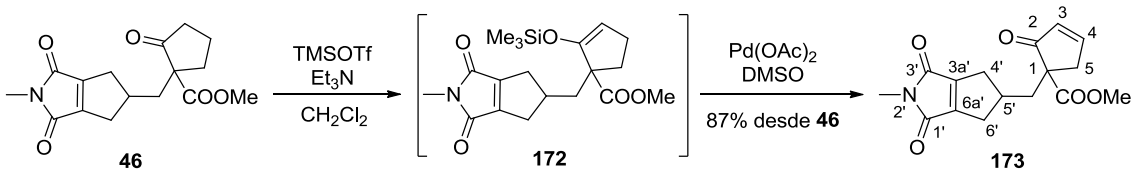


Esquema 89. Preparació del compost **46**.

[92] Ibrahim-Ouali, M.; Romero, E.; Bouleghlem, H. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3668–3676.

Una vegada obtingut el compost **46** es va continuar amb la seqüència plantejada a l'Esquema 84. La formació de la cetona α,β-insaturada a partir de cetones saturades ja ha estat estudiada en la present Tesi Doctoral per la síntesi de l'enona **112**. Així doncs, amb l'experiència adquirida anteriorment, es va decidir preparar l'enona mitjançant l'oxidació amb $Pd(OAc)_2$ del corresponent triflat d'enol.[89] Així, el tractament de la cetona **46** amb triflat de trimetilsilil en presència de Et_3N en el si de CH_2Cl_2 durant 30 min va donar l'èter d'enol silílic **172** que es va utilitzar immediatament en l'etapa següent. Desafortunadament, quan es va assajar l'oxidació amb quantitats catalítiques (5 – 15% molar) d'$Pd(OAc)_2$ i en presència d'oxigen en el si de DMSO es va obtenir el producte esperat **173** amb baix rendiment (25%) i es va recuperar el cetoèster **46**.[52,93] Quan l'oxidació de l'èter d'enol silícic **172** es va dur a terme utilitzant $Pd(OAc)_2$ estequiomètric en el si de DMSO a temperatura ambient durant 16 h, es va aïllar l'enona desitjada **173** amb un 87% de rendiment.[94] Finalment, per evitar utilitzar grans quantitats de $Pd(OAc)_2$ al treballar a gran escala, es va dur a terme l'oxidació utilitzant les condicions del mètode original de Saegusa, per reacció amb $Pd(OAc)_2$ (0,5 equivalents) i *p*-benzoquinona (0,5 equivalents) com a co-oxidant, però malauradament es va obtenir **173** amb un 53% de rendiment.[95]

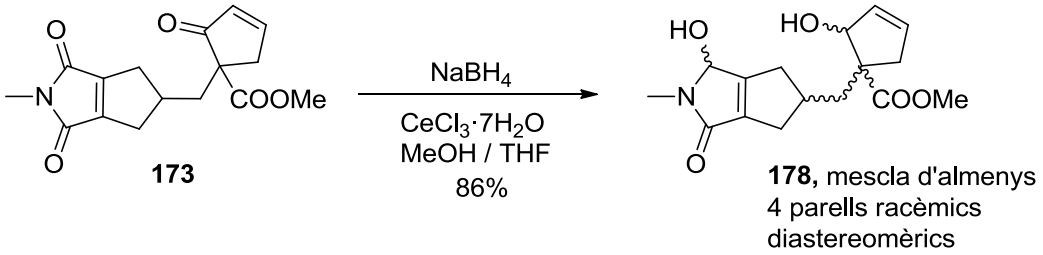
La formació del doble enllaç s'observa en l'espectre d'^{1}H-RMN per la presència de dos dobles triplets (dt) a 6,20 i 7,80 ppm corresponents als protons 3-H i 4-H, respectivament.



Esquema 90. Preparació de l'enona **173**.

La reducció de la cetona insaturada de **173** amb $NaBH_4$ (3,9 mmols) en presència de $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (condicions de Luche)[55,89] en el si d'una barreja de THF i MeOH a temperatura ambient durant 1 h, va donar una mescla estereoisomèrica dels productes de doble reducció **178** amb un 86% de rendiment. L'espectre de ^{13}C-RMN era complex i mostrava que havia tingut lloc la reducció tant de la cetona insaturada com la d'un grup carbonil de la funció imida, s'observaven unes senyals de CH a δ = 82 ppm aproximadament característiques del grup N-*C*H-OH de la hidroxilactama (*Esquema 91*). El cru de la reducció es va cristal·litzar i es va caracteritzar completament. Les dades espectroscòpiques mostren que es tracta d'una mescla estereoisomèrica d'almenys 4 parells racèmics diastereòmerics del diol **178** que té 4 centres estereogènics.

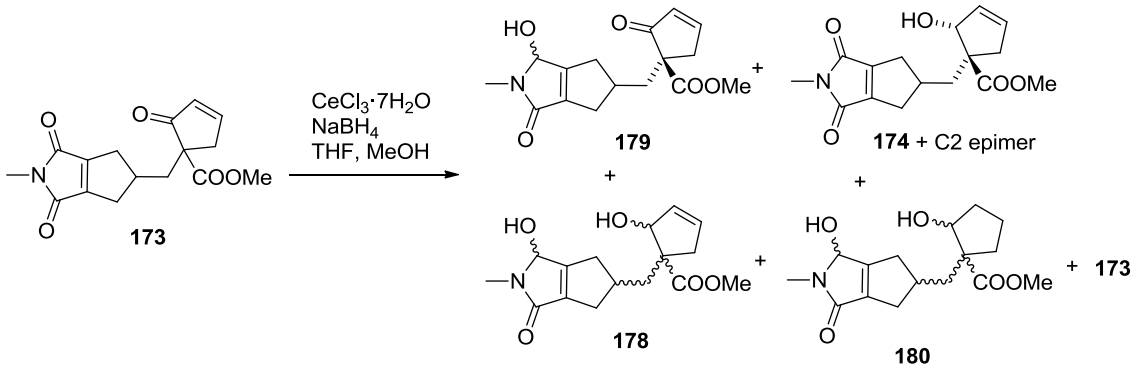
[93] Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 2423–2426.
[94] Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765–13770.
[95] a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013. b) Ito, Y.; Suginome, M. In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; Vol. 2, pp 2873–2879. c) Harvey, M. J.; Banwell, M. G.; Lupton, D. W. *Tetrahedron Letters,* **2008**, *49*, 4780-4783.



Esquema 91. Reducció de l'enona **173** amb el mètode de Luche.

Així doncs, es va estudiar la quimioselectivitat de la reducció de **173** amb la finalitat d'obtenir majoritàriament el producte desitjat **174**. En la Taula 10 es resumeixen les diferents proves de reducció de **173** que es van dur a terme amb $NaBH_4$ en diferents condicions (quantitat de reductor, temps, temperatura) i les relacions diastereomèriques obtingudes en cada cas de les fraccions obtingudes per cromatografia en columna.

.



Esquema 92. Reducció del compost **173**.

Taula 10. Condicions dutes a terme en la reducció de l'enona **173**.

Entrada	173 (mg)	$NaBH_4$ (mmol)	$CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (mmol)	T / t	Productes obtinguts
1	58	3,9	1,3	T amb., 1 h	63 mg **178** (traces de **180**)
2	18	1,5	2	–40 ºC, 15 min	18 mg **178** (traces de **180**)
3	92	1,5	2,6	–40 ºC, 15 min	17 mg (**174**+C2 epímer) + **173** (relació 11:1) 61 mg **178** + **179** (relació 2:1) 18 mg **178** impur
4	100	0,5	2,6	–40 ºC, 15 min	55 mg **174** + **173** (relació 1:2,8) 9 mg (**174**+C2 epímer) + **173** (relació 2,2:1) 31 mg **179** + **178** (relació 1:1)
5	102	1	2,6	–40 ºC, 15 min	24 mg **174** + **173** (relació 1,9:1) 12 mg (**174**+C2 epímer) + **173** (relació 5,5:1) 83 mg **179** + **178** impur

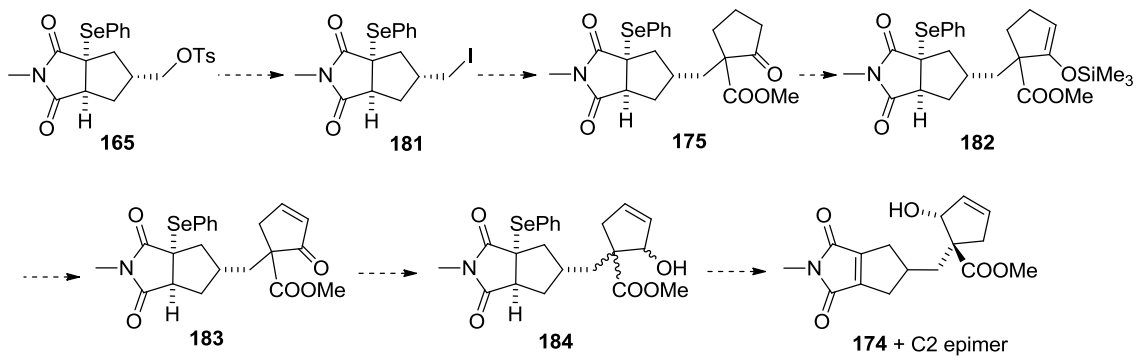
Les relacions molars dels productes obtinguts han estat determinades per integració en l'espectre de ^{1}H-RMN de la senyal a: δ = 6,20 ppm (dt, 1H, 3-H) per l'enona **173**; δ = 4,2 ppm (s ampla, 1H, C*H*OH) per l'alcohol saturat **180**; δ = 4,50 ppm (s ampla, 1H, C*H*OH) per el diastereòmer minoritari de l'alcohol epímer en C2 de **174**; δ = 4,94 ppm (s ampla, 1H, C*H*OH) per el diastereòmer majoritari de l'alcohol **174**; δ = 6,20 ppm (dt, 1H, 3-H) per l'hidroxilactama **179**; 4,93–4,97 (senyal ampla, 1H, C*H*OH) per el diol **178**.

Com es pot observar a la Taula 10, quan l'enona **173** es va fer reaccionar amb 1,5 mmol de $NaBH_4$ i 2 mmol de $CeCl_3{\cdot}7H_2O$, a –40 ºC i 15 minuts, es va aïllar únicament el diol **178** impurificat lleugerament amb producte saturat **180**, aquest resultat indica que la reducció té lloc ràpidament inclús treballant a baixa temperatura (*Taula 10, entrada 2*). En les mateixes condicions, però augmentant la quantitat de $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (2,6 equivalents) es va formar una mescla de productes (*veure Taula 10, entrada 3*). D'altra banda, quan la reducció es va dur a terme en quantitats inferiors de $NaBH_4$, 0,5 i 1 mmol (*Taula 10, entrades 4 i 5 respectivament*) es van obtenir mescles de tots els possibles productes derivats de la reducció de l'enona, de la imida o de les dues funcions a la vegada, a més del producte de partida inalterat en diferent relació, concloent doncs, que la reducció amb $NaBH_4$ del compost **173** no és quimioselectiva.

Altres agents reductors, com $NaBH_3CN$,[96] no van donar el resultat desitjat, observant-se la formació de molt alcohol saturat.

En vista dels resultats anteriors, en tractar el tosilat **165**, que conté una funció succinimida enlloc d'una maleimida, amb $NaBH_4$ (3,9 mmols) en presència de $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ en el si de THF / MeOH a –40 ºC durant 15 min es va recuperar inalterat. Així doncs, sembla raonable atribuir a l'impediment estèric i/o a la manca de conjugació entre les dues funcions carboníliques de l'imida el que no tingui lloc la reacció en aquest cas. També es va confirmar que el grup -SePh del compost **165** era estable en front al $Pd(OAc)_2$. Conseqüentment, es va plantejar una nova seqüència sintètica alternativa a partir del tosilat **165** (*Esquema 93*).

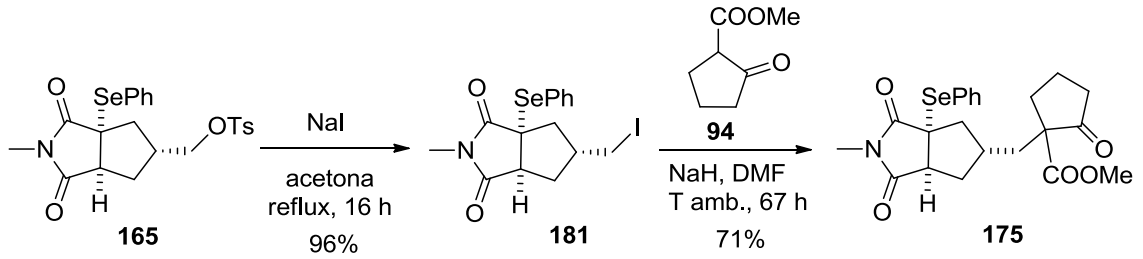
[96] Luengo, J. I.; Rozamus, L. W.; Holt, D. A. *Tetrahedron Letters,* **1994**, *35*, 6469–6472.



Esquema 93. Possible seqüència sintètica per a la preparació del compost **174**.

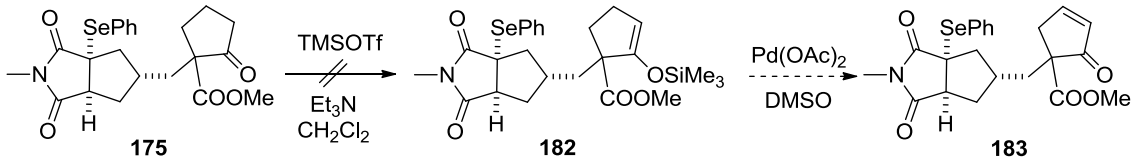
La substitució del tosilat de **165** per iodur es va realitzar seguint el procediment descrit anteriorment pel compost **161**, utilitzant NaI en el si d'acetona a reflux, obtenint **181** amb 96% de rendiment.

Quan es va assajar la reacció d'alquilació de **181** amb la sal sòdica del 2-oxociclopentancarboxilat de metil en les condicions emprades per a la preparació de **46**, no es va obtenir **175**, sinó que es va recuperar el producte de partida inalterat. Afortunadament, quan la reacció es va dur a terme utilitzant un excés més gran tant de l'agent alquilant (2,6 equivalents) com de la base (2 equivalents) i treballant a temps de reacció més llargs (3 dies) a temperatura ambient, es va aïllar **175** amb un 71% de rendiment, com a mescla de dos parells racèmics de diastereòmers (*Esquema 94*).



Esquema 94. Preparació del compost **175**.

Disposant de la cetona **175** es va procedir a la formació de l'èter d'enol silílic emprant les mateixes condicions anteriorment estudiades, però en aquest cas la reacció de **175** amb el TMSOTf no va donar l'enolat esperat **182** sinó que es va recuperar el producte de partida inalterat, inclús augmentant el temps de reacció de 30 minuts a 4,5 hores (*Esquema 95*). Els controls del curs de la reacció es van realitzar per ^{1}H-RMN.



Esquema 95. Intent d'oxidació de la cetona **175** a l'enona **183**.

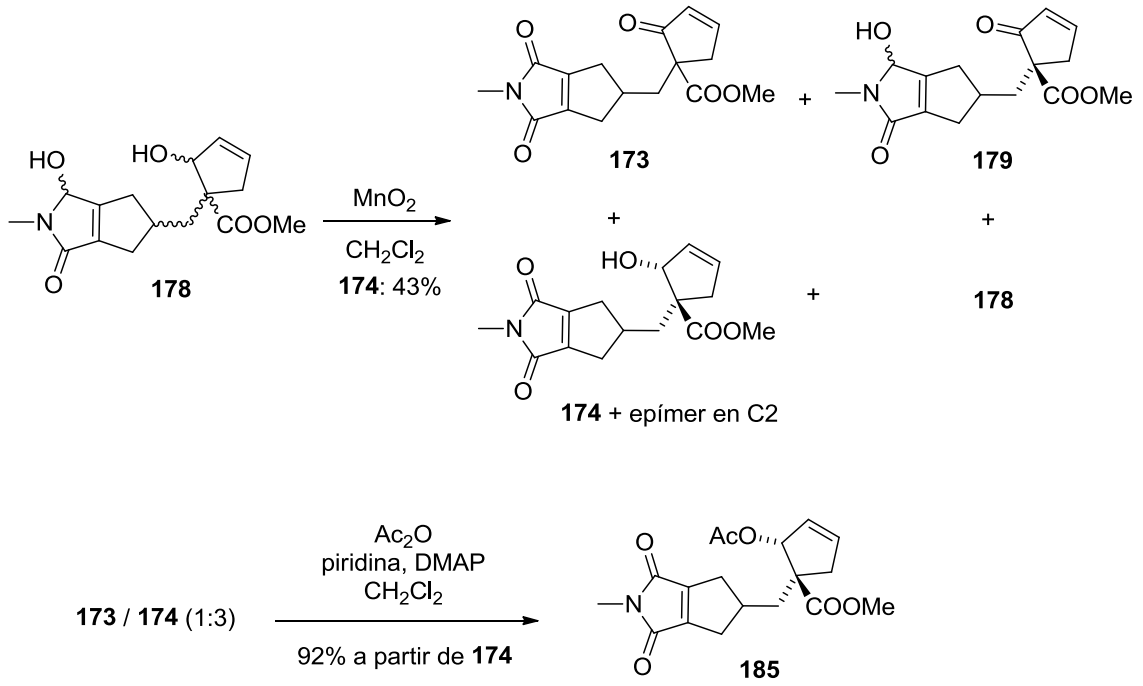
En vista de que en cap de les dues vies es va aconseguir una quimioselectivitat de la reducció de la cetona insaturada es va decidir trobar una metodologia alternativa. Així doncs, es va intentar recuperar el compost **173** a partir de la mescla estereoisomèrica de **178** mitjançant un mètode descrit per l'oxidació d'alcohols al·lílics als corresponents compostos carbonílics basat en l'ús de MnO_2[97]. Sorprenentment, l'oxidació controlada de **178** utilitzant una quantitat limitada de MnO_2 en el si de CH_2Cl_2 a reflux durant 2 dies, va proporcionar una mescla de productes, que al purificar per cromatografia en columna de gel de sílice va donar mescles dels dos productes menys polars **173** i **174**, i dels dos productes més polars, el compost de partida **178** i un producte que contenia la funció enona, el qual podria correspondre a la hidroxilactama **179** (*Esquema 96*).

A partir de la integral dels protons olefínics i del C*H*-OH dels diferents productes en aquestes fraccions i els seus pesos, es van poder calcular els rendiments del productes formats: alcohol **174** (43%), enona **173** (12%), hidroxilactama **179** (13%), i producte de partida recuperat **178** (10%).

D'altra banda, la relació diastereoisomèrica dels alcohols insaturats es va determinar per la integració en l'espectre de ^{1}H-RMN de la senyal singulet del C*H*-OH (δ = 4,5 ppm per el diastereòmer minoritari i δ = 4,94 ppm per el diastereòmer majoritari).

Cal destacar que tots els intents de purificació per cromatografia en columna de la mescla de l'alcohol al·lílic **174** i de l'enona **173** van resultar infructuosos, de manera que es va optar per fer l'acetat de **174** amb l'objectiu de que el producte sigui més apolar i poder-lo separar fàcilment de **173**. Així doncs, com era d'esperar l'acetilació de la mescla de l'alcohol al·lílic **174** i de l'enona **173** (relació alcohol **174** / enona **173** = 3:1) amb anhídrid acètic i piridina utilitzant 4-dimetilaminopiridina (DMAP) com a catalitzador (0,5% molar), en el si de CH_2Cl_2 a temperatura ambient durant 16 h,[98] va permetre finalment aïllar i caracteritzar l'acetat **185**, després d'una purificació per cromatografia en columna en gel de sílice, amb un rendiment global del 92%, calculat a partir de la quantitat de l'alcohol **174** en la mescla de partida (*Esquema 96*).

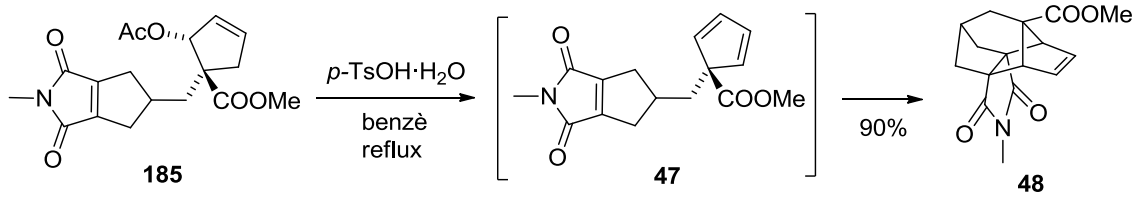
[97] Brenna, E.; Fuganti, C.; Fronza, G.; Gatti, F. G.; Sala, F.; Serra, S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2351–2356.
[98] Weimin L.; Virga, K. G.; Kim, K. H.; Zajicek, J.; Mendel, D.; Miller, M. J. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 5941–5946.



Esquema 96. Oxidació de la mescla estereoisomèrica de **178** amb MnO_2 i acetilació de l'alcohol **174**.

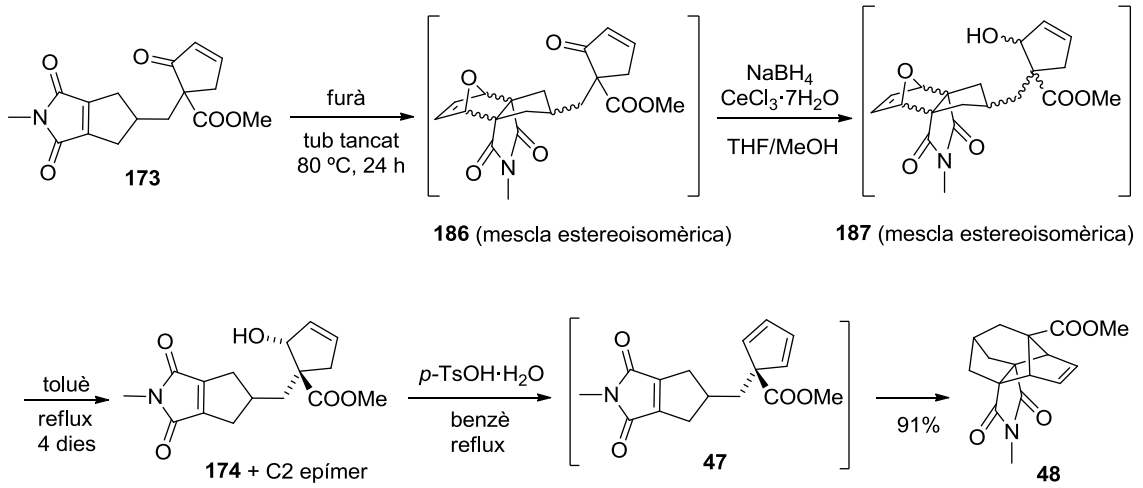
A l'intentar optimitzar les condicions d'oxidació utilitzant diferents quantitats de MnO_2 i temps de reacció, els resultats que es van obtenir eren molt similars, així doncs, aquesta oxidació no era prou quimioselectiva.

L'eliminació de l'àcid acètic per catàlisi àcida de l'acetat **185** per tractament amb una quantitat catalítica de *p*-TsOH a reflux de benzè amb un equip Dean-Stark va proporcionar el producte policíclic **48** amb un 90% de rendiment.



Esquema 97. Obtenció del producte policíclic **48**.

Com que la metodologia emprada no resulta gaire elegant es va plantejar una seqüència alternativa per a la preparació de l'alcohol **174** que es mostra en l'Esquema 98, on la funció maleimida de **173** es protegeix en forma d'adducte Diels-Alder amb furà, per poder reduir quimioselectivament la ciclopentenona.



Esquema 98. Seqüència alternativa per a la preparació de l'alcohol **174**.

Així, la reacció de Diels-Alder de **173** amb un excés de furà en un reactor a pressió (tub tancat) a 80 ºC durant 24 h va proporcionar quantitativament una mescla estereoisomèrica **186** dels 4 possibles parells racèmics en diferent relació (^{1}H-RMN). A partir de les dades de l'espectre de ^{1}H-RMN (δ 6,13–6,18 i 7,72–7,80 ppm, 3-H i 4-H de la ciclopentenona respectivament), es pot observar clarament que el doble enllaç de la ciclopentenona encara hi és present, i per tant no ha reaccionat amb el furà.

La reducció de la mescla estereoisomèrica **186** amb $NaBH_4$ / $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ a –40 ºC durant 1 h va donar una mescla dels alcohols al·lílics **187**. Les dades de l'espectre de ^{1}H-RMN (δ 5,75–5,79 i 5,87–5,95 ppm, 4-H i 3-H del ciclopentenol, respectivament, i δ 4,85–5,09 ppm, 2-H del ciclopentenol junt amb el H al·lílic de la part del dihidrofurà), indiquen clarament que la funció enona ha estat reduïda, mentre que l'absència de les senyals a δ 4,4–4,8 ppm (típiques de protons metínics MeN-C*H*OH-) indiquen que la funció imida no ha estat reduïda.

Quan es va escalfar la mescla estereoisomèrica **187** en un sistema obert en toluè a reflux durant 4 dies, es va observar per ^{1}H-RMN que la majoria dels estereoisòmers havien experimentat la reacció retro-Diels-Alder, obtenint-se després d'una purificació per cromatografia en columna, l'alcohol majoritari desitjat **174** i una mescla de **174** i el seu epímer en C2 amb un 74% de rendiment global calculat a partir del compost **173**. Per comparació amb els resultats anteriors,[89] l'estereoisòmer majoritari ha de ser el que es mostra en l'Esquema 98, en el què el grup hidroxil està en trans respecte el grup metoxicarbonil. Òbviament aquesta mescla no va ser separada ja que els dos estereoisòmers de **174** són útils per a l'obtenció de l'adducte desitjat **48**. La relació diastereoisomèrica dels alcohols insaturats **174** es va determinar per integració en l'espectre de ^{1}H-RMN de la senyal singulet del C*H*-OH (δ = 4,5 ppm pel diastereòmer minoritari i δ = 4,94 ppm pel diastereòmer majoritari), resultant la relació **174** / epímer en C2 = 7:1.

D'altra banda cal destacar, que els estereoisòmers més abundants de **187** eren els què experimentaven més ràpid la reacció retro-Diels-Alder, mentre que els menys abundants encara no havien experimentat completament la reacció retro-Diels-Alder després de 4 dies a reflux.

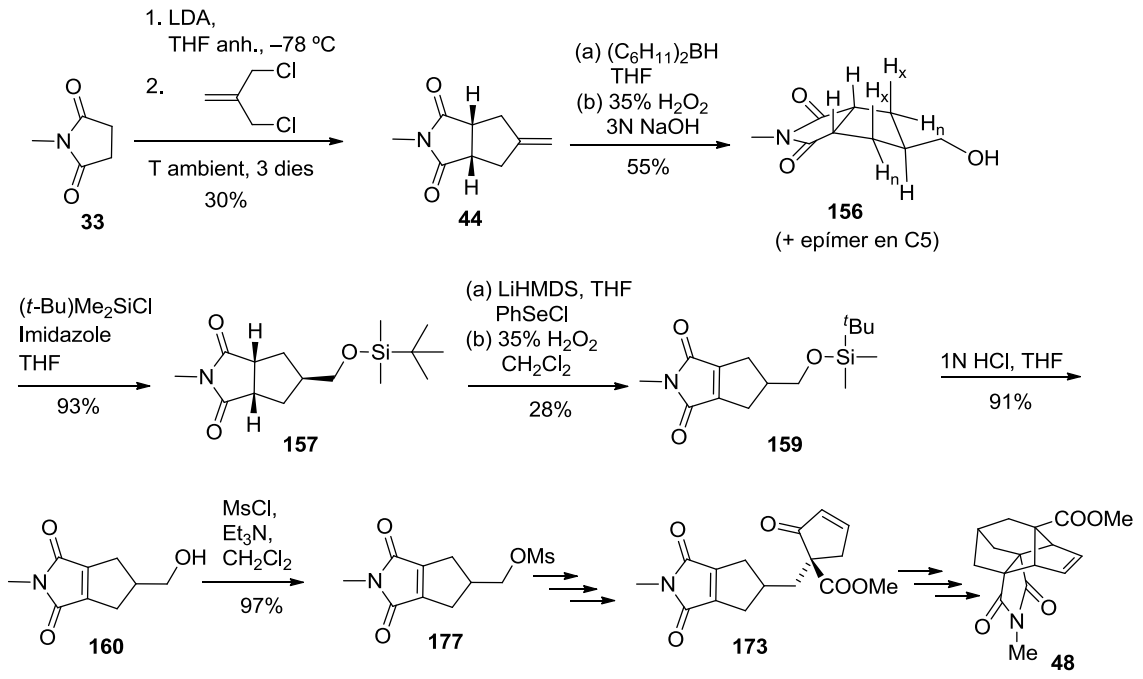
Malauradament, quan es va treballar en condicions més energètiques utilitzant xilè a reflux durant 4 dies, amb la finalitat d'augmentar el rendiment, es va observar que la major part del producte de partida s'havia degradat.

De totes aquestes últimes etapes, cal emfatitzar les condicions de la reacció retro-Diels Alder que dóna la maleimida **174** a reflux de toluè. En la bibliografia està descrit la protecció de 2,3-maleimides no substituïdes com adductes amb furà i la seva desprotecció a reflux d'anisol.[99] De totes maneres, és conegut, que desproteccions similars de maleimides 2,3-disubstituïdes[100] o derivats de l'anhídrid maleic[101,102] a partir dels seus adductes Diels-Alder, es solen dur a terme sota condicions de flash vacuum pyrolysis (FVP) i a temperatures de 400 ºC.

La deshidratació de l'alcohol **174** per tractament amb una quantitat catalítica de *p*-TsOH en el si de benzè a reflux, eliminant l'aigua formada azeotròpicament amb un equip Dean-Stark, condicions similars a les que havíem utilitzat per a la preparació de l'1-benzilciclopenta-2,4-dien-1-carboxilat de metil,[89] va proporcionar l'adducte desitjat **48** amb rendiment quantitatiu, raonablement format a través d'una reacció Diels-Alder intramolecular del ciclopentadiè maleimida **47** (*Esquema 98*).

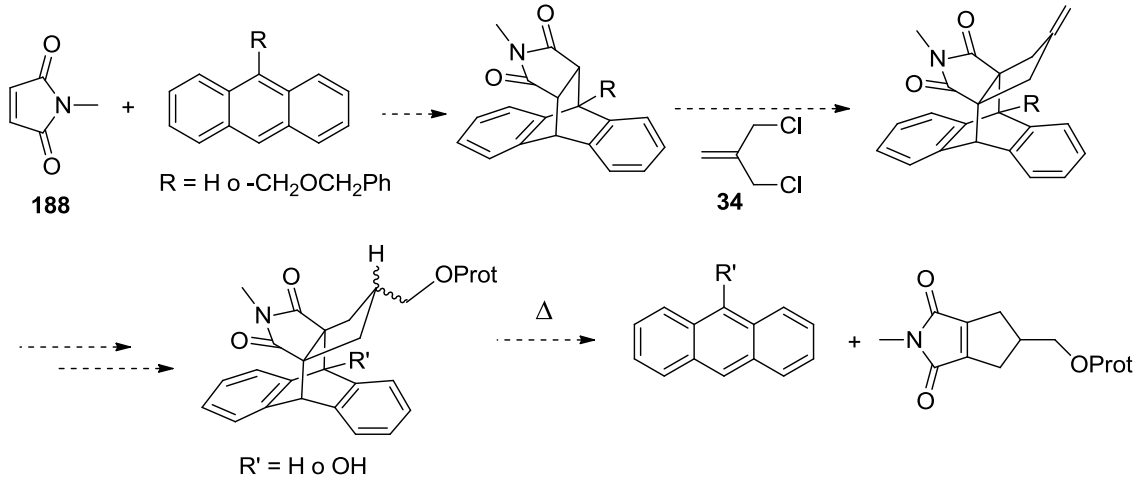
Tot i haver accedit al policicle desitjat **48**, diverses etapes del principi d'aquesta seqüència sintètica van resultar força complexes i comportaven una sèrie de problemes, tant de reproductibilitat en la formació de l'alcohol **160**, el qual és un intermedi clau, com de baix rendiment, especialment pel què fa a la reacció de fenilselenació / eliminació (*Esquema 99*). Les 6 etapes necessàries per transformar la *N*-metilsuccinimida **33** en l'alcohol **160** transcorren amb un rendiment global del 3,9%, la qual cosa fa inviable la preparació de l'adducte **48** a escala multigram.

[99] Clevenger, R. C.; Turnbull, K. D. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1379-1388.
[100] Margetic, D.; Butler, D. N.; Warrener, R. N.; Murata, Y. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1580–1588.
[101] Margetic, D.; Warrener, R. N.; Sun, G.; Butler, D. N. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4338–4346.
[102] Rickborn, B. *Org. React.* **1998**, *52*, 1–393.



Esquema 99. Síntesi del compost policíclic **48**.

Així doncs, es va plantejar desenvolupar un procediment alternatiu per preparar l'alcohol **160** o algun dels compostos relacionats, com l'èter silílic **159** o el mesilat **177**, a partir dels quals ja sabíem obtenir l'adducte **48**, amb un rendiment elevat. La síntesi plantejada es recull a l'Esquema 100. Es tracta fonamentalment d'evitar l'etapa de fenilselenació / eliminació, clau per transformar el derivat de succinimida **157** en derivat de maleimida **159**. Es partiria de *N*-metilmaleimida **188**, es protegiria el doble enllaç C=C en forma d'adducte Diels-Alder amb antracè o un derivat del mateix i, després de les etapes d'annelació de l'adducte Diels-Alder amb el 3-cloro-2-clorometil-1-propè, d'hidroboració i, en cas necessari de protecció del grup hidroxil, es regeneraria el doble enllaç C=C de la maleimida a través d'una reacció retro-Diels-Alder.

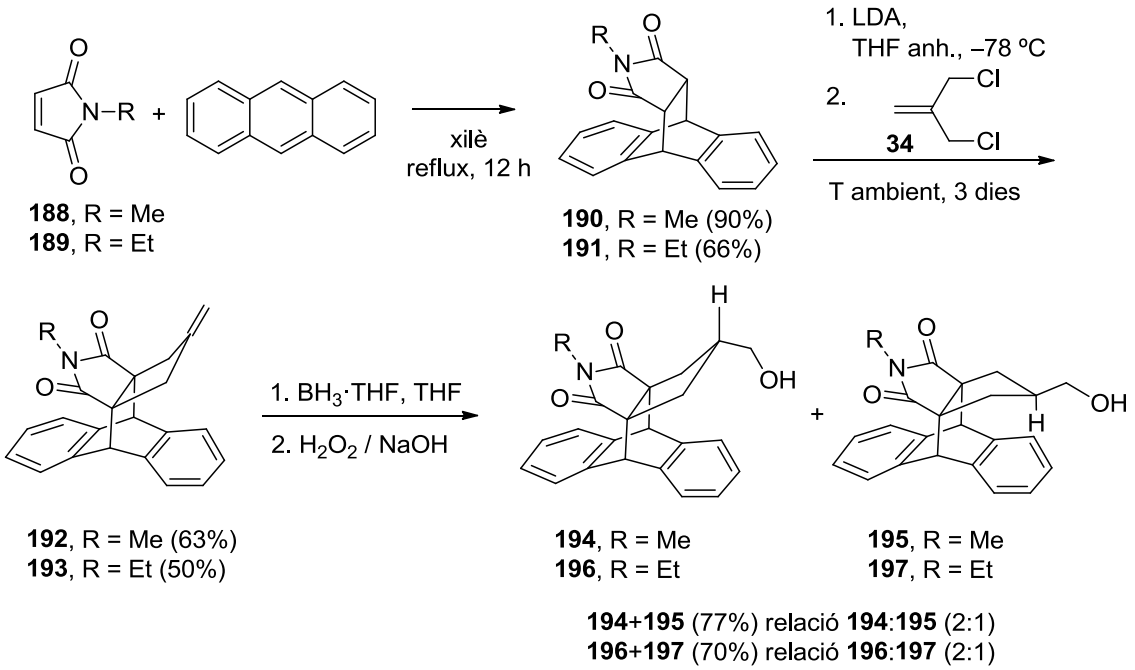


Esquema 100. Possible ruta sintètica per a la formació de l'alcohol **160** o algun dels compostos relacionats.

Com que a l'iniciar aquest subprojecte, no teníem la *N*-metilmaleimida **188** i, en canvi, teníem la *N*-etilmaleimida **189**, es va decidir utilitzar inicialment aquest compost com a model per estudiar les etapes sintètiques claus.

La reacció de Diels-Alder del compost **189** amb l'antracè a reflux de xilè durant 12 h va donar el cicloadducte corresponent, **191**, amb un 66% de rendiment.[103]

L'elaboració del sistema metilenciclopentànic, es va efectuar en una sola etapa per doble alquilació, utilitzant 3-cloro-2-clorometil-1-propè com agent alquilant, i LDA com a base, obtenint **193** amb un rendiment acceptable (50%).[15]

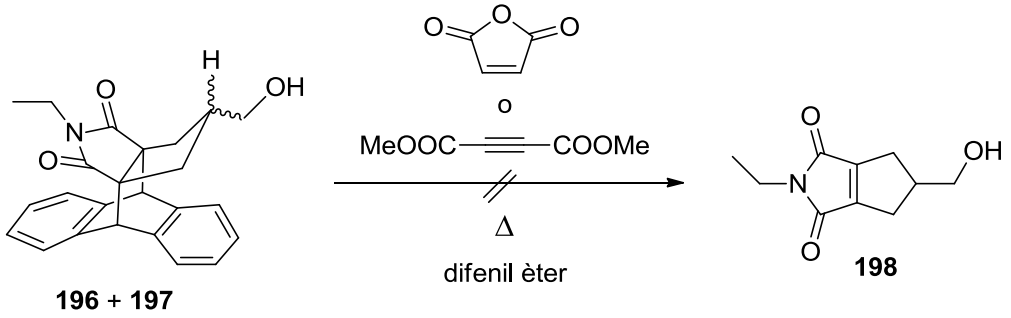


Esquema 101. Transformacions realitzades per desenvolupar una nova síntesi de l'alcohol **160** a partir de la *N*-metilmaleimida,**188**, i *N*-etilmaleimida, **189**.

La hidroboració de **193** amb 9-borabiciclo[3.3.1]nonà (9-BBN–H), seguida d'oxidació amb H_2O_2 i NaOH,[82] va deixar el producte de partida inalterat. Probablement, per raons estèriques aquesta reacció no va tenir lloc. Afortunadament, quan la hidroboració del doble enllaç exocíclic de **193** es va dur a terme amb el complex BH_3·THF i el borà format es va oxidar amb H_2O_2 i NaOH, es va obtenir una mescla estereoisomèrica dels alcohols **196** i **197**, amb una relació aproximada 2:1 (^{1}H-RMN) amb un rendiment del 70%.

[103] Schumann, E. L.; Roberts, E. M.; Claxton, G. P. US 3123618, **1964**.

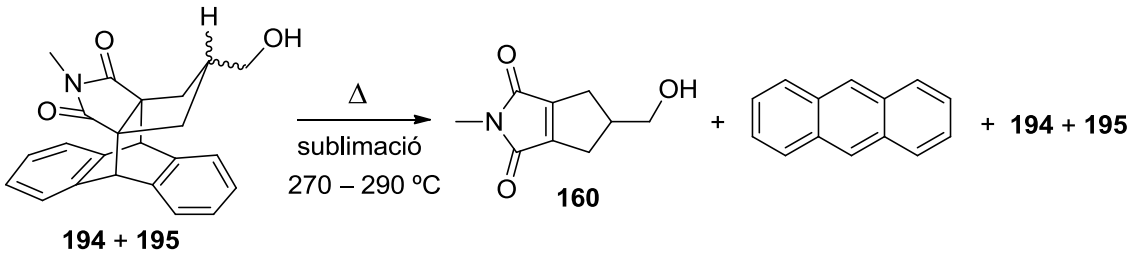
Diversos intents de la reacció de retro-Diels-Alder de la mescla **196** i **197** en el si d'èter difenílic a 250 ºC, en presència tant d'acetilendicarboxilat de metil com d'anhídrid maleic, per atrapar el diè (antracè) i desplaçar l'equilibri, van deixar el producte de partida inalterat (*Esquema 102*).[102]



Esquema 102. Intent de la reacció de retro-Diels-Alder de la mescla **198** i **199**.

Quan es va disposar de *N*-metilmaleimida **188**, es va preparar l'adducte **190**, seguint el mateix procediment utilitzat per al derivat etílic. La reacció de Diels-Alder de l'antracè amb la *N*-metilmaleimida, **188**, en el si de xilè a 140 ºC durant 12 h va proporcionar l'adducte **190** amb un 90% de rendiment.[104] L'anel·lació de **190** va donar el compost **192** amb un rendiment del 64%, i la hidroboració amb el complex BH_3·THF i la posterior oxidació del borà format amb H_2O_2 sota condicions bàsiques va proporcionar una mescla estereoisomèrica dels alcohols **194** i **195**, amb una relació aproximada 2:1 (^{1}H-RMN) amb un rendiment del 77%.

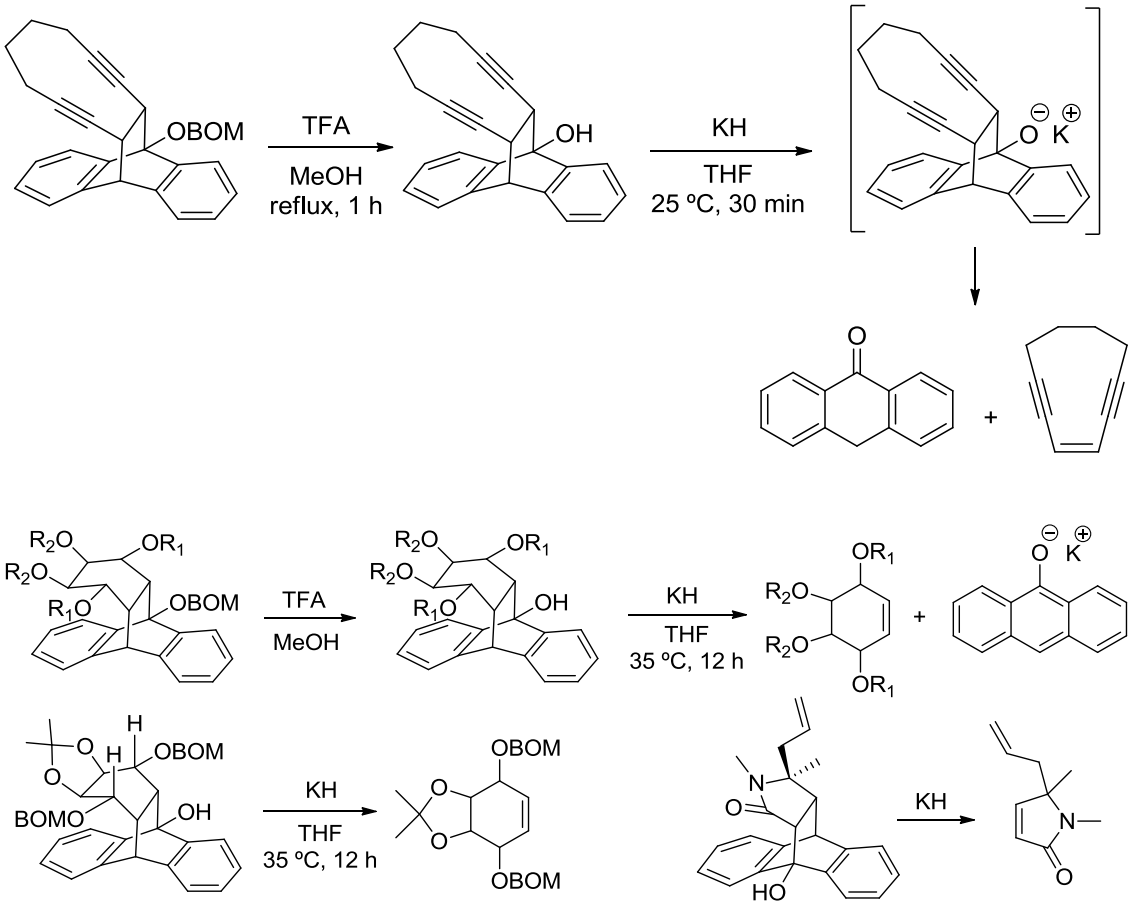
Escalfant la mescla **194** i **195** en un equip de sublimació (dit fred) obert a l'aire a una temperatura de 270 ºC, va sublimar amb baix rendiment una mescla compostos, sent el producte de partida (**194** + **195**) el compost majoritari, i els altres dos compostos, molt minoritaris, corresponien als productes de la reacció de retro-Diels-Alder, alcohol **160** i antracè. Cal destacar que el residu era integrament la mescla d'alcohols de partida **194** i **195** (*Esquema 103*).



Esquema 103. Reacció retro-Diels-Alder de la mescla d'alcohols **194** + **195**.

[104] a) Johns, V. K; Shi, Z.; Dang, W.; McInnis, M. D.; Weng, Y.; Liao, Y. *J. Phys. Chem. A*. **2011**, *115*, 8093–8099. b) Alibert, S.; Santelli-Rouvier, C.; Castaing, M.; Berthelot, M.; Spengler, G.; Molnar, J.; Barbe, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 253–263.

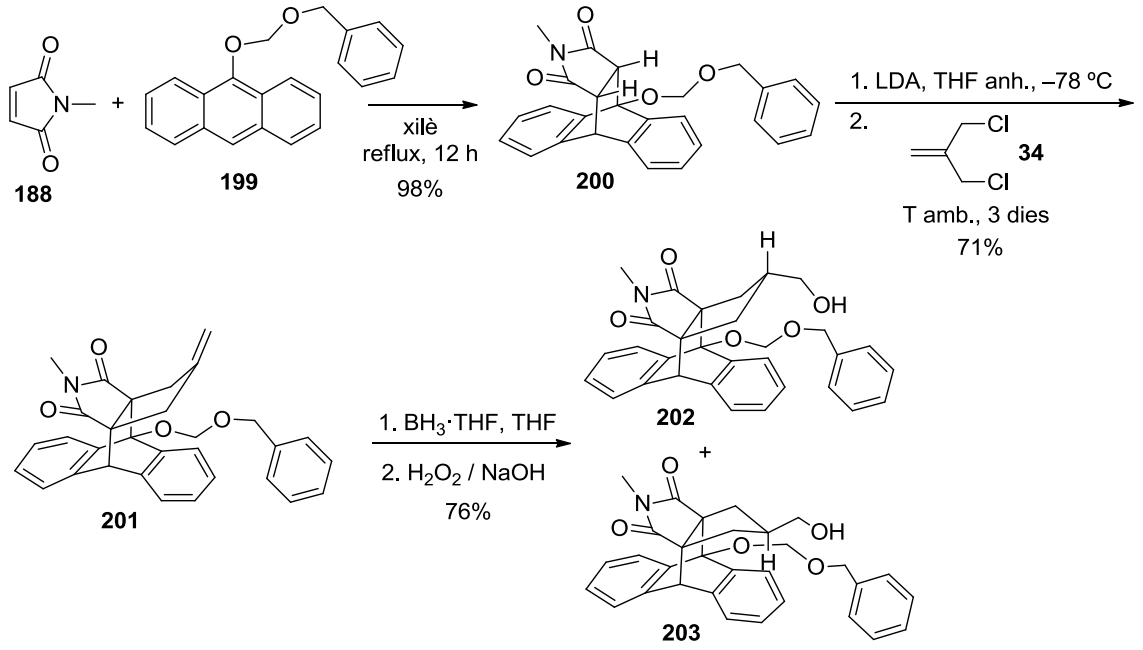
Com s'ha comentat anteriorment, les reaccions retro-Diels-Alder d'adductes d'antracè són de gran utilitat per a la preparació d'alquens, però tenen l'inconvenient que calen elevades temperatures per dur a terme la cicloreversió (>250 ºC). L'any 1983, Knapp i col·laboradors van demostrar que els adductes Diels-Alder derivats del 9-(benziloximetoxi)antracè experimentaven fàcilment la reacció de retro Diels-Alder a 25 ºC després de la hidròlisi del grup benziloximetil (BOM) i de la desprotonació de l'alcohol resultant amb KH, donant lloc a l'oxianió corresponent, responsable d'accelerar la reacció retro Diels-Alder (*Esquema 104*). Cal destacar que el procés de fragmentació té lloc a temperatura ambient per donar la sal potàssica de l'antrona, i l'olefina corresponent. Aquest efecte activador de la reacció de retro-Diels-Alder a l'introduir un substituent òxid s'ha observat també en altres reaccions pericícliques.[105]



Esquema 104. Exemples de reacció de retro-Diels-Alder induïdes per base.

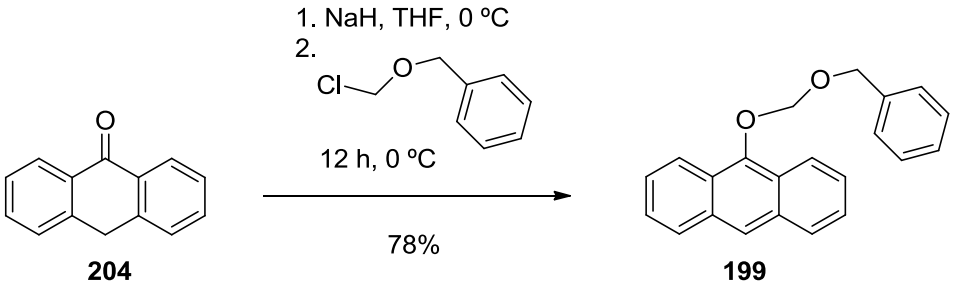
Considerant els resultats anteriors, es va preparar la mescla de compostos **202** i **203** com s'indica a l'Esquema 105.

[105] a) Knapp, S.; Ornaf, R. M.; Rodriques, K. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 5494–5495. b) Bunnage, M. E.; Nicolaou, K. C. *Angew. Int. Ed. Engl*. **1996**, *35*, 1110–1112. c) Bunnage, M. E.; Nicolaou, K. C. *Chem. Eur. J*. **1997**, *3*, 187–192. d) Burgess, K. L.; Corbett, M. S.; Eugenio, P.; Lajkiewicz, N. J.; Liu, X.; Sanyal, A.; Yan, W.; Yuan, Q.; Snyder, J. K. *Bioorg. Med. Chem*. **2005**, *13*, 5299–5309.



Esquema 105. Síntesi de la mescla de compostos **202** i **203**.

El 9-[(benziloxi)metoxi]antracè **199** es va preparar seguint un procediment descrit que permet obtenir fàcilment grams de compost a partir de l'antrona **204**,[105b,105c] i que implica el tractament de la sal sòdica de l'antrona amb clorur de benziloximetil (BOMCl) per donar, després d'una purificació per cromatografia en columna amb gel de sílice, el compost **199** amb un 78% de rendiment. En preparacions posteriors es va optimitzar l'aïllament del producte per cristal·lització del cru amb hexà obtenint **199** amb un 78% de rendiment (*Esquema 106*).



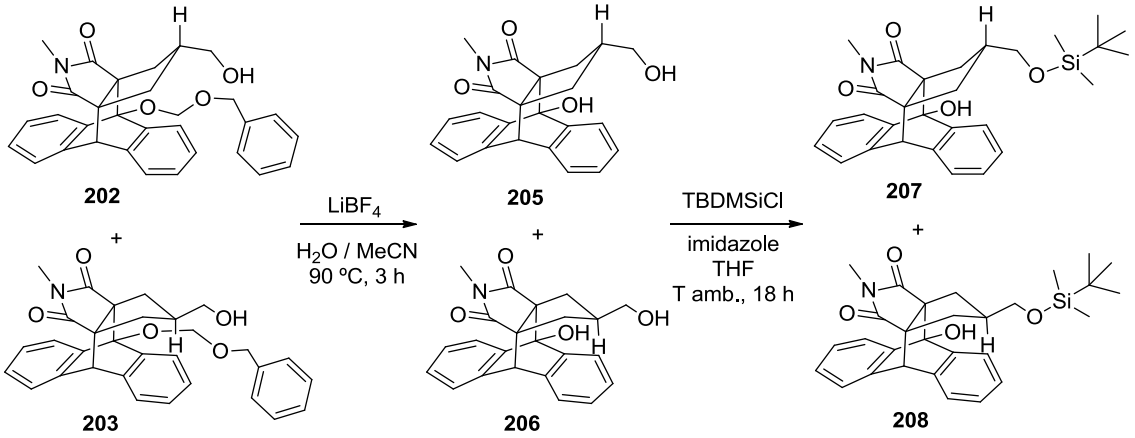
Esquema 106. Preparació de 9-[(benziloxi)metoxi]antracè **199**.

La reacció de Diels-Alder de **199** amb la *N*-metilmaleimida **188** va transcorre sense dificultat donant l'adducte **200** amb un 98% de rendiment. L'anel·lació de **200** amb 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè **34** en les condicions usuals va donar el compost **201** amb un 71% de rendiment.

Aplicant la mateixa seqüència d'hidroboració amb el complex BH_3·THF i oxidació amb H_2O_2 i NaOH, es va obtenir una mescla diastereoisomèrica dels alcohols **202** i **203** amb una relació aproximada **202** / **203** = 2:1 (^{1}H-RMN) i amb un 76% de rendiment. Òbviament, aquesta mescla no va ser separada, ja que els dos estereoisòmers són útils per a l'obtenció del producte desitjat.

La hidròlisi de l'èter benziloximetílic està descrita per: (1) tractament amb àcid trifluoroacètic[105b,105c] i (2) tractament amb $LiBF_4$ (6 equivalents) en una mescla H_2O / MeCN.[106] Donat que el segon procediment implica un aïllament més còmode, es va aplicar aquest procediment a la mescla de **202** i **203** i, després de purificar el cru per cromatografia en columna de gel de sílice, es va obtenir la mescla estereoisomèrica de diols **205** i **206** amb un 94% de rendiment.

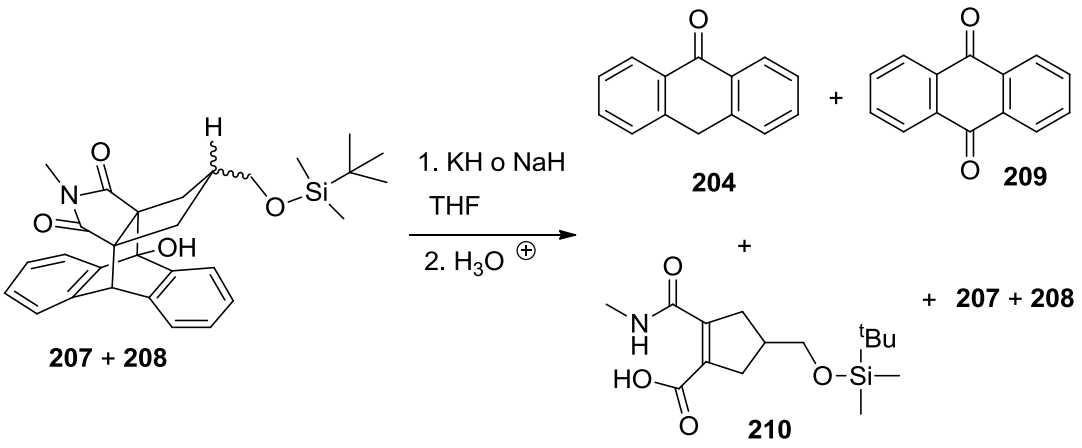
L'alcohol primari d'aquesta mescla **205** i **206** va ser protegit quimioselectivament en forma d'èter *tert*-butildimetilsilílic per reacció amb clorur de *tert*-butildimetilsilil en presència d'imidazole en el si de THF, obtenint una mescla d'èters silílics **207** i **208** amb un 69% de rendiment, després de purificació per cromatografia en columna de gel de sílice.[107]



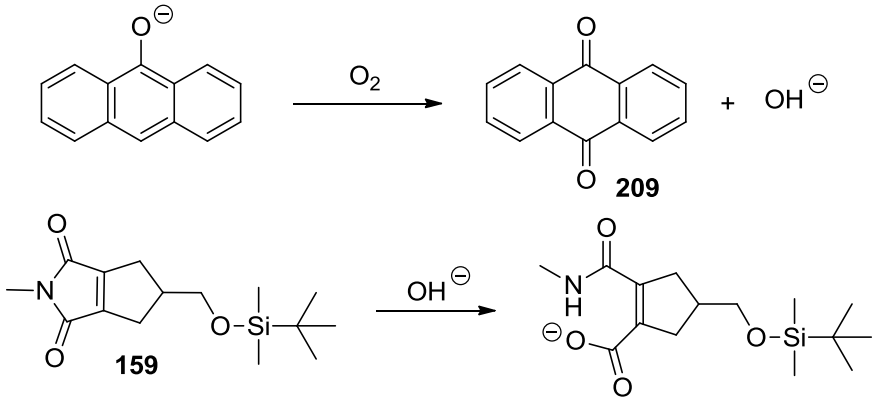
Esquema 107. Hidròlisi de l'èter benziloximetílic de **202** i **203** i protecció quimioselectiva del grup hidroxil primari de la mescla d'alcohols **205** i **206** com a derivats *tert*-butildimetilsilílics.

La reacció retro-Diels-Alder de la mescla d'èters silílics **207** i **208** es va assajar utilitzant com a base, NaH o KH, a diferents temperatures i temps de reacció. En tots els assaigs es van obtenir mescles de la barreja del productes de partida inalterats **207** i **208**, d'antraquinona **209**, d'antrona **204** i d'un producte derivat del producte desitjat de la reacció de retro-Diels-Alder, en el que la funció imida s'havia hidrolitzat al corresponent amido àcid **210**. Cal mencionar que en tots els assaigs immediatament després de l'addició de la base s'observava l'aparició d'una coloració taronja indicativa de la formació de l'anió de l'antrona. Quan es van utilitzar condicions més enèrgiques, només es van observar productes de degradació no identificats.
Malgrat treballar en atmosfera inerta d'argó, es van formar quantitats apreciables d'antraquinona **209**, que òbviament prové de l'oxidació de l'antrona **204** en les condicions bàsiques de la reacció. L'oxidació de l'anió de l'antrona a antraquinona per l'oxigen de l'aire, genera alhora ions hidròxid que poden ser els responsables de la hidròlisi de la funció imida (*Esquema 109*).

[106] a) Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 7822–7824. b) Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2153–2156.
[107] Banwell, M. G.; Clark, G. R.; Hockless, D. C. R.; Pallich, S. *Aust. J. Chem*. **2001**, *54*, 691–704.

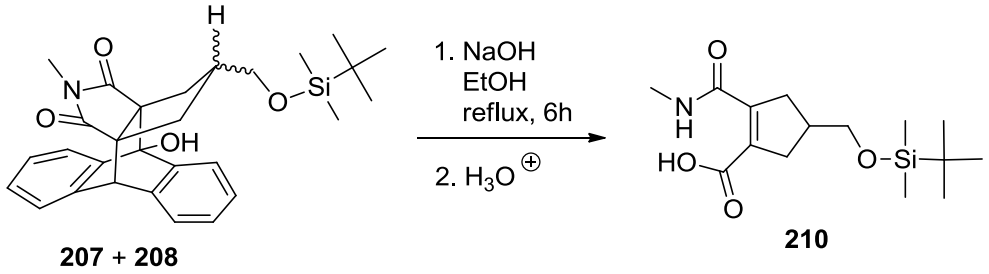


Esquema 108. Assaigs de la reacció retro-Diels-Alder de la mescla **207** i **208** induïts per NaH o KH en THF.



Esquema109. Oxidació de l'anió de l'antrona a antraquinona i hidròlisi de **159**.

Quan es va fer reaccionar la mescla de **207** i **208** amb NaOH en EtOH absolut a reflux durant 6 h, es va obtenir **210** amb un 35% de rendiment. Després d'evaporar l'etanol, el residu sòlid es va rentar amb CH_2Cl_2 per eliminar els compostos orgànics no polars i el residu, contenint la sal sòdica de **210**, es va acidificar i es va extreure amb AcOEt, aïllant **210**, amb rendiment moderat i no suficientment pur per la seva completa caracterització.



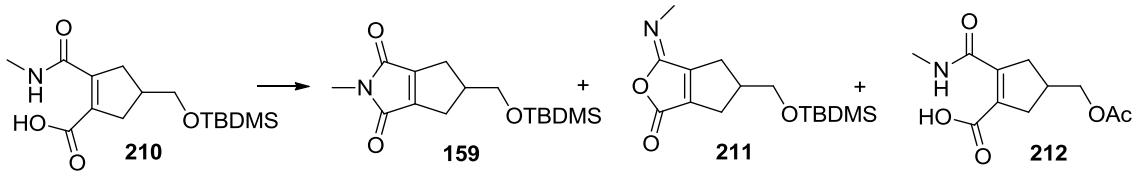
Esquema 110. Reacció retro-Diels-Alder de la mescla **207** i **208** amb NaOH en EtOH absolut.

Està descrit que la reacció d'àcids maleàmics amb agents deshidratants (com ara anhídrid acètic) dóna majoritàriament iminolactones o isoimides i que aquestes es poden isomeritzar a les corresponents maleimides per tractament amb àcid acètic a reflux.[108] En el nostre cas, la reacció de l'àcid maleàmic **210** amb àcid acètic glacial va donar el producte d'hidròlisi de l'èter *terc*-butildimetilsilílic i esterificació de l'alcohol format amb l'àcid acètic, **212**.

Quan **210** es va tractar amb anhídrid acètic es va obtenir una barreja de la isoimida **211**, imida **159** i producte de partida **210** on la isoimida **211** era el producte majoritari.

Quan l'àcid maleàmic **210** es va tractar amb barreges d'anhídrid acètic i àcid acètic en diferents proporcions i a diferents temps de reacció, es van obtenir mescles dels mateixos productes en diferent proporció (*veure la Taula 11*). A l'allargar el temps de reacció tots els productes de la barreja obtinguda (imida, isoimida i producte de partida) presentaven un grup acetoxi enlloc del grup *terc*-butildimetilsilil.

Taula 11. Resultats de la reacció de **210** amb AcOH i mescles de Ac_2O / AcOH.



condicions	reactius	159	211	210	212
reflux, 2h	AcOH	----	----	----	únic
reflux, 2h	Ac_2O	minoritari	majoritari	minoritari	----
100 ºC, 1h	Ac_2O (0,1 mL) AcOH (0,25 mL)	minoritari	---	majoritari	----
100 ºC, 1,5 h	Ac_2O (0,35 mL) AcOH (0,2 mL)	majoritari	minoritari	minoritari	----
100 ºC, 1,5 h	Ac_2O (0,5 mL) AcOH (0,2 mL)	50%	----	50%	----
100 ºC, 5 h	Ac_2O (0,1 mL) AcOH (0,25 mL)	Mescla de tots els productes hidrolitzats i acetilats			

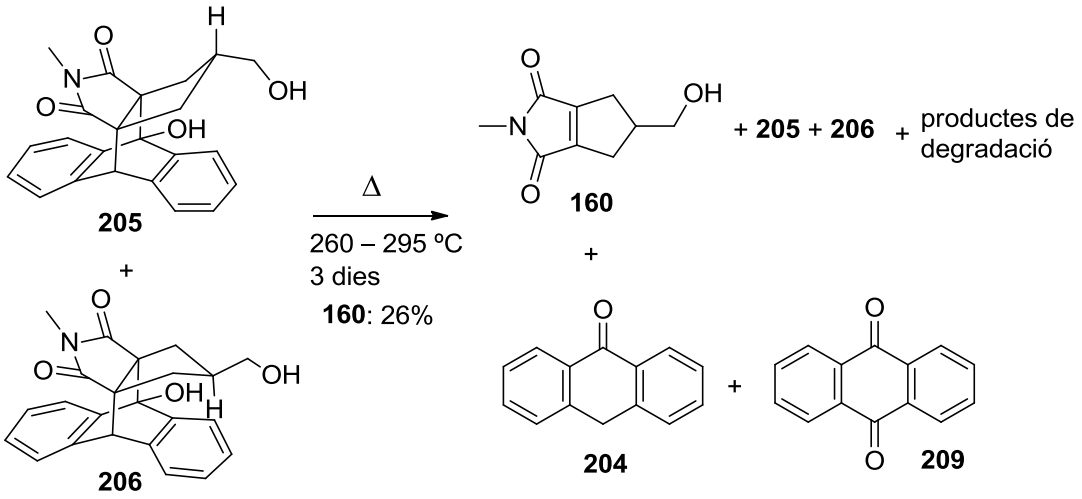
Les proporcions dels productes obtinguts han estat determinades per integració en l'espectre de ^{1}H-RMN de la senyal a: δ = 3,60 ppm (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O) i δ = 2,96 ppm (s, 3H, N-CH_3) per la imida **159**; δ = 3,47–3,57 ppm (dm, 2H, CH_2O) i δ = 2,98 ppm (d, *J* = 4,8 Hz, 3H, NH-CH_3) per l'àcid maleàmic **210**; δ = 3,53 ppm (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O) i δ = 2,26 ppm (s, 3H, N-CH_3) per la isoimida **211**; δ = 4,03 ppm (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH_2OAc) i δ = 2,07 ppm (s, 3H, OAc) pel compost **212**.

A la vista d'aquests resultats es va estudiar de nou la pirròlisi com a procediment per dur a terme la reacció retro-Diels-Alder.

[108] a) Haval, K. P.; Argade, N. P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3557–3563. b) Lee, H. S.; Yu, J. S.; Lee, C. K.; *Bull. Korean. Chem. Soc*. **2009**, *30*, 2351–2354. c) Aitken, R. A.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Humphries eBuchan, C. M.; McLaughlin, L. M.; Wyse, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1999**, 605–614.

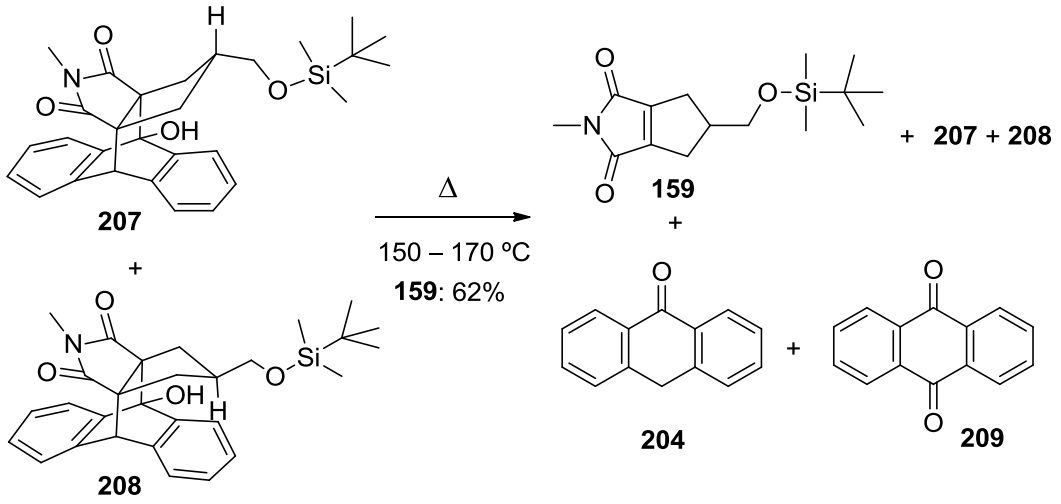
A l'escalfar a l'aire en un sublimador (dit fred) la barreja estereoisomèrica dels alcohols **205** i **206** a 260–295 ºC (lleugerament per sobre de la seva temperatura de fusió) es va obtenir després de 3 dies una mescla d'antraquinona **209**, antrona **204**, mescla de productes de partida, **205** i **206**, i producte desitjat **160** (^{1}H-RMN) (*Esquema 111*). La purificació de la mescla anterior per cromatografia en columna de gel de sílice ens va permetre separar l'antraquinona **209** i l'antrona **204** de la resta de productes. Cal destacar que en aquestes condicions tan dràstiques part del producte de partida es degradava, malgrat que en el residu de la sublimació encara quedava producte de partida (^{1}H-RMN).

Aquest resultat suggereix que en aquestes condicions té lloc la reacció retro-Diels-Alder i que l'antrona i el producte desitjat una vegada condensats en el dit fred poden tornar a reaccionar en part per donar la barreja de partida i, a més, part de l'antrona s'oxida a antraquinona.



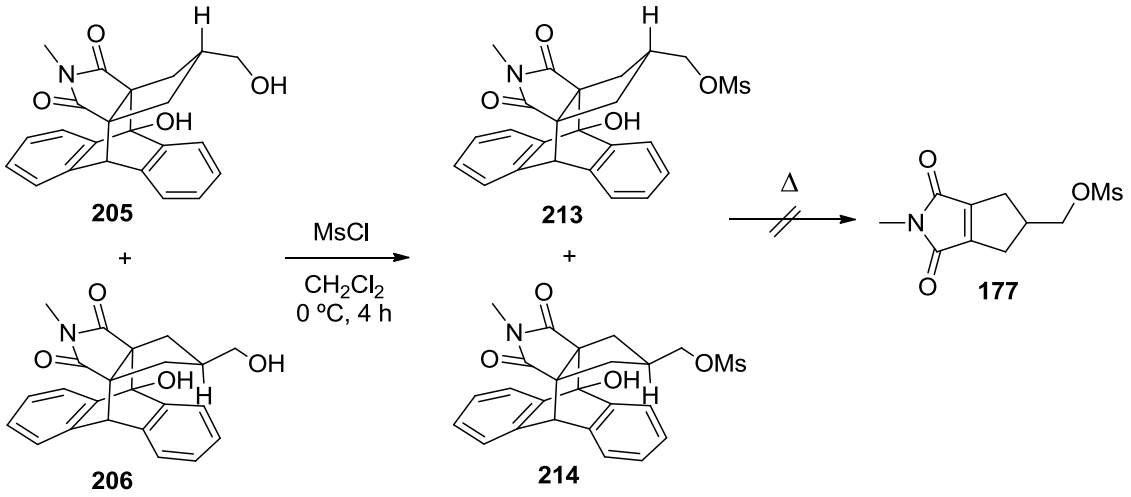
Esquema 111. Reacció de retro-Diels-Alder tèrmica de la mescla de diols **205** i **206**.

Finalment a l'escalfar la mescla d'èters silílics estereoisomèrics **207** i **208** a 150–170 ºC (lleugerament per sobre de la seva temperatura de fusió) va donar una mescla de productes: antraquinona **209**, antrona **204**, producte de partida **207** i **208**, i producte desitjat **159** (^{1}H-RMN) amb bon rendiment, sense que quedés pràcticament residu no sublimat (*Esquema 112*). Per cromatografia en gel de sílice del producte sublimat, es va aïllar el producte desitjat **159** amb un 62% de rendiment. Cal mencionar que al repetir la reacció retro-Diels-Alder de la mescla d'èters silílics **207** i **208** es va haver d'escalfar fins a 270 ºC aïllant el producte desitjat **159** amb un 42% de rendiment, i quedava residu format per productes de degradació. Per tant, queda pendent optimitzar aquesta reacció, cosa que creiem és factible.



Esquema 112. Reacció de retro Diels-Alder de la mescla estereoisomèrica d'èters **207** i **208**.

Vist aquest resultat, ens vam plantejar sintetitzar la mescla de mesilats **213** i **214** per estudiar amb aquesta barreja la reacció retro-Diels-Alder. El tractament de la mescla de diols **205** i **206** amb un lleuger excés de clorur de mesil (1,2 equivalents) i Et_3N en el si de CH_2Cl_2 a 0 ºC durant 3 h va proporcionar la mescla de mesilats **213** i **214** amb un 75% de rendiment. A l'intentar sublimar aquesta barreja a 170 ºC (temperatura lleugerament superior a la de fusió de la mateixa), es va observar la degradació completa del producte de partida (1 h descomposa), sense observar (^{1}H-RMN) la formació del producte esperat **177**.



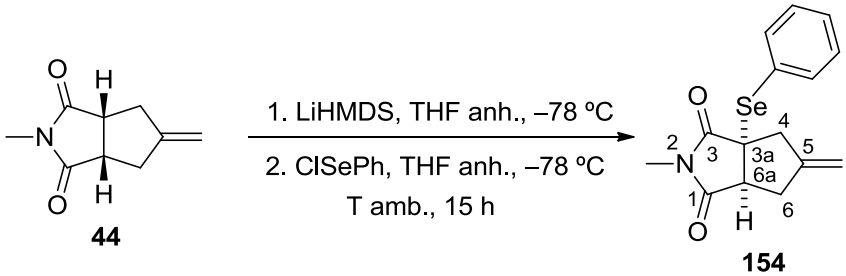
Esquema 113. Preparació de la mescla estereoisomèrica de mesilats **213** i **214** i intent de reacció retro-Diels-Alder

Així doncs, s'ha desenvolupat una seqüència sintètica per a preparar el compost èter silílic **159** que tot i que implica una etapa més (6 etapes) el rendiment global és molt més elevat, 22% a partir de la *N*-metilmaleimida **188**, en front al obtingut prèviament, 4,3% a partir de la *N*-metilsuccinimida **33** en 5 etapes. Els punts claus de la nova seqüència sintètica consisteixen

en: (1) la protecció del doble enllaç C=C de la maleimida en forma d'adducte Diels-Alder amb 9-(benziloximetoxi)antracè **199**, 2) una reacció retro-Diels-Alder tèrmica de la mescla dels èters silílics **207** i **208** per regenerar el doble enllaç de la maleimida, i 3) encara que la hidroboració / oxidació de **201** doni una mescla d'alcohols, no és necessària la seva separació, ja que els dos estereoisòmers donen el mateix producte un cop acabada la seqüència sintètica.

3.3. Part experimental

(3a*R*,6a*S*)-3a-(Fenilselanil)-2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 154.



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució d'HMDS (0,19 mL, 150 mg, 0,92 mmol) en THF anhidre (2 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (0,31 mL d'una dissolució 2,45 M en hexà, 0,76 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada l'addició, es va calentar a 0 ºC amb un bany d'aigua / gel i es va agitar durant 1 h a aquesta temperatura. Passat aquest temps, la mescla es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de la dicarboximida **44** (100 mg, 0,61 mmol) en THF anhidre (0,5 mL). Acabada l'addició, la mescla es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va deixar calentar a 0 ºC durant 1 h. La mescla de reacció es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de clorur de fenilseleni, (143 mg del 98%, 0,73 mmol) en THF anhidre (1 mL). La mescla de reacció resultant es va agitar durant 30 min a aquesta temperatura, 30 min més a 0 ºC, i passat aquest temps es va treure el bany i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient agitant a aquesta temperatura durant 15 h. La mescla de reacció es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (1,5 mL), es va acidificar amb una dissolució aquosa d'HCl 2N (1,5 mL) i la fase aquosa es va extreure amb Et_2O (3 × 3 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un oli marró (294 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 7,5 g, 1,5 cm Ø; #1–4, 50 mL, hexà; #5–9, 50 mL, hexà / AcOEt 98:2; #10–14, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #15–29, 150 mL, hexà / AcOEt 90:10; #30–40, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #41–45, 50 mL, hexà / AcOEt 70:30), proporcionant **154** (#16–28, 80 mg, 41% de rendiment, 48% de rendiment tenint en compte el producte de partida recuperat) en forma d'oli groc i producte de partida **44** (#16–28, 14 mg).

R_f = 0,42 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 7:3).

IR (ATR) ν: 3065 (w), 3050 (w), 2960 (w), 2921 (w), 2851 (w), 1773 (w), 1698 (s) (C=O st), 1426 (m), 1376 (m), 1290 (m), 1275 (m), 1088 (w), 1020 (m), 979 (w), 898 (w), 742 (m), 692 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,52 (dm, *J* = 15,6 Hz, 1H, 6-H_x), 2,65 (dm, *J* = 15,6 Hz, 1H, 4-H_x), 2,73 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,77–2,86 (m, 1H, 6-H_n), 2,98 (dd, *J* = 15,6 Hz, *J'* = 0,8 Hz, 1H, 4-H_n), 3,25 (dd, *J* = 11,2 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H, 6a-H), 4,86–4,90 (m, 2H, C5=CH_2), 7,32 (tm, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ar-3(5)-H), 7,41 (tm, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,63 (dm, *J* = 8,0 Hz, 1H, Ar-2(6)-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,0 (CH_3, *N*-CH_3), 35,9 (CH_2, C6), 42,7 (CH_2, C5), 52,5 (CH, C6a), 52,8 (C, C3a), 109,9 [CH_2, C5=CH_2), 125,7 (C, Ar-C1), 129,3 [CH, Ar-C3(5)], 129,9 (CH, Ar-C4), 137,1 [CH, Ar-C2(6)], 144,5 (C, C5), 177,6 (C,C1), 178,6 (C, C3).

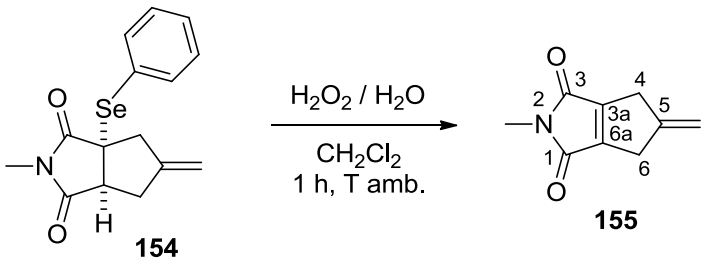
Anàlisi elemental:

Calculada per a $C_{15}H_{15}NO_2Se$ (320,25):	C 56,26%; H 4,72%; N 4,37%
Trobada:	C 56,18%; H 4,72%; N 4,22%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_{15}H_{16}NO_2{}^{80}Se$ $[M + H]^+$:	322,0340
Trobada:	322,0342

2-Metil-5-metilen-4,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 155.



En un matràs d'una boca de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **154** (498 mg, 1,56 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar una dissolució aquosa d'H_2O_2 al 30% (0,5 mL) en H_2O (1 mL). La mescla de reacció resultant es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 1 h. Passat aquest temps, es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1,5 mL) i la mescla resultant es va extreure amb CH_2Cl_2 (1 × 4 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un sòlid marró clar (222 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 4,5 g, 1 cm Ø; #1–7, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #8–13, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10;

#14–17, 25 mL, hexà / AcOEt 90:10), proporcionant **155** (#3–12, 80 mg, 32 % de rendiment) en forma de sòlid de color marró clar cristal·lí. El producte es va sublimar (45 ºC /0,2–0,5 torr) obtenint-se així la diicarboxiimida **155** (70 mg, 28% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,47 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 7:3).

Punt de fusió: 95–96 ºC (sublimat).

IR (ATR) ν: 2991 (w), 2922 (w), 2835 (w), 1773 (w), 1712 (m), 1681 (s) i 1666 (s) (C=O st), 1431 (s), 1373 (s), 1243 (m), 1224 (w), 1200 (m), 1132 (w), 983 (s), 882 (m), 761 (m), 725 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,98 (s, 3H, N-CH_3), 3,39 [t, *J* = 2,4 Hz, 4H, 4(6)-H_2], 5,19 (quint, *J* = 2,4 Hz, 2H, C5=CH_2).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,8 (CH_3, N-CH_3), 33,5 [CH_2, C4(6)], 111,9 [CH_2, C5=CH_2], 147,2 (C, C5), 151,6 [C, C3a(6a)], 167,1 [C, C1(3)].

Anàlisi elemental:

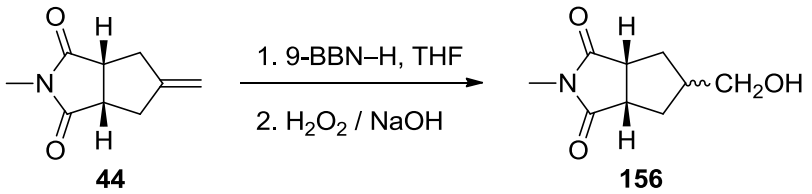
Calculada per a $C_9H_9NO_2$ (163,18):	C 66,25%; H 5,56%; N 8,58%
Trobada:	C 66,24%; H 5,57%; N 8,47%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per a $C_9H_{10}NO_2$ [M + H]$^+$:	164,0706
Trobada:	164,0710

Mescla de (3a*R*,5*s*,6a*S*)- i (3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(hidroximetil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona*, exo*-156 i *endo*-156.

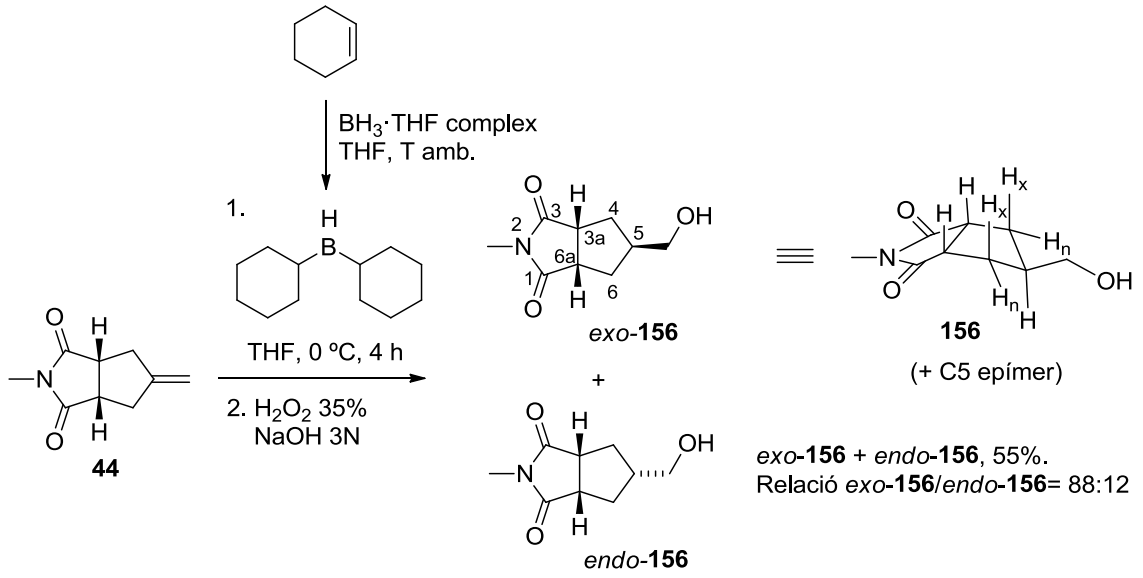
*a) Per reacció de **44** amb 9-borabiciclo[3.3.1]nonà (9-BBN–H) seguit d'oxidació amb H_2O_2.*



En un matràs de tres boques de 100 mL equipat amb agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta es va dissoldre

l'alquè **44** (560 mg, 3,39 mmol) en THF anhidre (42 mL). La dissolució es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de 9-BBN–H en THF (19,7 mL, 0,5 M en THF, 9,85 mmol). Acabada l'addició es va deixar agitant 4 h a 0 ºC. Es va addicionar EtOH (3,6 mL) i es va deixar temperar, tot seguit es va addicionar, en paral·lel i gota a gota, sendes dissolucions aquoses de H_2O_2 al 35% (3,1 mL) i NaOH 3N (4,4 mL), refredant amb un bany de gel / aigua. La mescla de reacció resultant es va agitar durant 15 min a temperatura ambient, es va addicionar H_2O (22 mL) i AcOEt (40 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 40 mL). Les fases orgàniques combinades es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un oli groc (1,84 g) que contenia una mescla d'*exo*-**156** i *endo*-**156** (7:1) i *cis*-1,5-ciclooctandiol. Tots els intents de purificació del cru van resultar infructuosos (cromatografia en columna, cristal·lització i sublimació).

*b) Per reacció de **44** amb diciclohexilborà, seguit d'oxidació amb H_2O_2.*



En un matràs de tres boques de 250 mL proveït de termòmetre intern de baixa temperatura, atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de ciclohexè (3,7 mL, 3,0 g, 36,5 mmol) en THF anhidre (15 mL). Es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució del complex BH_3·THF en THF (17,7 mL, 1 M en THF, 17,7 mmol). Acabada l'addició es va agitar 15 min a 0 ºC i 2 h a temperatura ambient. Es va refredar a 0 ºC i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de **44** (1,01 g, 6,10 mmol) en THF anhidre (67 mL) i la mescla de reacció es va agitar 4 h a aquesta temperatura. Es va addicionar EtOH absolut (12 mL) i la mescla es va agitar a temperatura ambient durant 10 min, fins que no es va observar bombolleig d'hidrogen. La mescla es va refredar un altre cop a 0 ºC i es va afegir, en paral·lel i gota a gota, sendes dissolucions aquoses de H_2O_2 al 35% (8 mL) i NaOH 3N (10,6 mL), mantenint la temperatura al voltant de 0 ºC. Acabada l'addició, la dissolució es va

concentrar a pressió reduïda, al residu es va addicionar H_2O (40 mL) i AcOEt (50 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 50 mL). Les fases orgàniques combinades es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groc (3,63 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 90 g, 4 cm Ø; #1–5, 150 mL, hexà / AcOEt 90:10; #6–12, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #13–40, 800 mL, hexà / AcOEt 70:30; #41–47, 200 mL, hexà / AcOEt 60:40; #48–54, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50; #55–59, 140 mL, hexà / AcOEt 40:60; #60–66, 200 mL, hexà / AcOEt 20:80; #67–124, 1,6 L, AcOEt), proporcionant el producte **156** [#78–86, *exo*-**156**, 253 mg; #87–98, mescla d'*exo*-**156** i *endo*-**156** (1:0,2), 271 mg; #99–120, mescla d'*exo*-**156** i *endo*-**156** (1:0,4), 91 mg] en forma d'oli incolor. Rendiment global d'*exo*-**156** i *endo*-**156**: 614 mg, 55% de rendiment. Relació aproximada *exo*-**156** / *endo*-**156** = 88:12.

R_f = 0,22 (gel de sílice, 9 cm, AcOEt).

Dades analítiques i espectroscòpiques d'*exo*-**156**:

IR (ATR) ν: 3600–3200 [màx. a 3432, (m) (O-H st)], 2949 (m), 2922 (m), 2853 (m) (C-H st), 1771 (w), 1686 (s), 1678 (s) (C=O st), 1432 (m), 1381 (m), 1307 (m), 1281 (m), 1160 (w), 1087 (m), 1026 (m), 996 (m), 972 (m), 603 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,62–1,77 [m, 2H, 4(6)-H_x], 1,87 (ttt, *J* = 12,0 Hz, *J'* = 5,7 Hz, *J''* = 5,7 Hz, 1H, 5-H), 1,90–2,05 (s ampla, 1H, OH); 2,19 [dd, *J'* = 13,2 Hz, *J''* = 6,0 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,94 (s, 3H, *N*-Me), 3,16–3,22 [m, 2H, 3a(6a)-H], 3,57 (d, *J'* = 5,6 Hz, 2H, C*H*$_2$OH).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,0 (CH_3, *N*-*C*H_3), 32,9 [CH_2, C4(6)], 40,6 (CH, C5), 44,8 [CH, C3a(6a)], 64,5 (CH_2, *C*H_2OH), 180,3 [C, C1(3)].

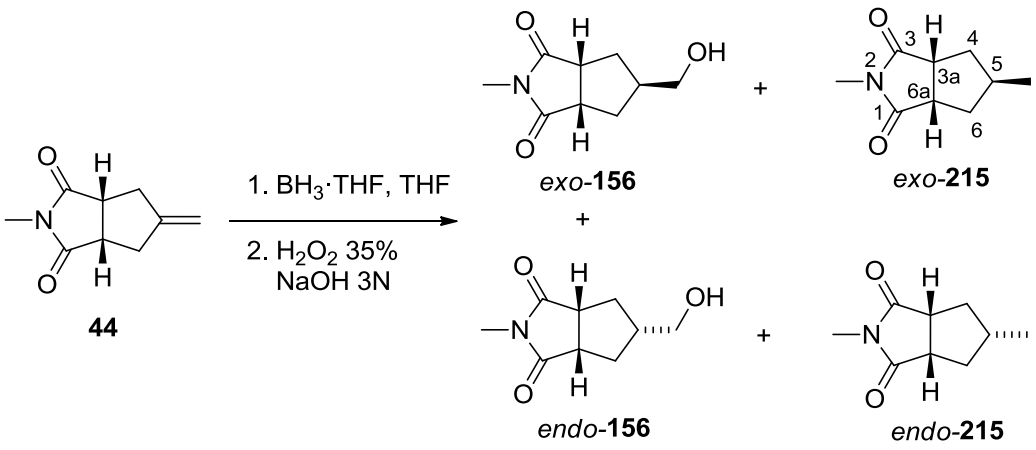
Anàlisi elemental

Calculada per $C_9H_{13}NO_3 \cdot 0{,}1H_2O$ (185,01):	C 58,43%; H 7,19%; N 7,57%
Trobada:	C 58,36%; H 7,41%; N 7,29%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_9H_{14}NO_3$ $[M + H]^+$:	184,0968
Trobada:	184,0968

*c) Per reacció de **44** amb el complex borà·THF, seguit d'oxidació amb H_2O_2.*



En un matràs de tres boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta es va dissoldre l'alquè **44** (119 mg, 0,72 mmol) en THF anhidre (9 mL). La dissolució es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de BH_3·THF en THF (0,72 mL, 1 M en THF, 0,72 mmol) i acabada l'addició es va agitar 4 h a 0 ºC. Es va addicionar EtOH (1,5 mL) i es va deixar temperar, tot seguit es va addicionar, en paral·lel i gota a gota, sendes dissolucions aquoses de H_2O_2 al 35% (0,5 mL) i NaOH 3N (0,62 mL), refredant amb un bany de gel / aigua. La mescla de reacció resultant es va agitar durant 15 min a temperatura ambient, es va addicionar H_2O (4 mL) i AcOEt (8 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 8 mL). Les fases orgàniques combinades es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un oli groc (123 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 3,9 g, 1 cm Ø; #1–3, 25 mL, hexà / AcOEt 90:10; #4–6, 25 mL, hexà / AcOEt 80:20; #7–15, 75 mL, hexà / AcOEt 70:30; #16–18, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40; #19–22, 25 mL, hexà / AcOEt 40:60; #23–35, 100 mL, hexà / AcOEt 20:80), proporcionant una barreja d'*endo*-**215** i *exo*-**215** (#10–14, 17 mg) en forma d'oli de color groc i una mescla de *endo*-**156** i *exo*-**156** (#25–34, 69 mg, 52% de rendiment) en forma d'oli de color groc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de *exo*-**215** i *endo*-**215** deduïdes dels espectres de la barreja d'*exo*-**215** i *endo*-**215** (relació aproximada *exo*-**215** i *endo*-**215** = 3:2).

R_f = 0,52 (gel de sílice, 9 cm, AcOEt).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,96 (d, J = 6,4 Hz, 1,2 H) i 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 1,8 H) (C5-CH_3, *exo*-**215** i *endo*-**215**), 1,41–1,55 (m), 1,66–1,80 (m), 2,12–2,32 (m) [4(6)-H_n, 4(6)-H_x i 5-H], 2,95 (s, 1,2 H, N-Me) i 2,97 (s, 1,8 H) (N-CH_3), 3,14–3,23 [m, 2H, 3a(6a)-H].

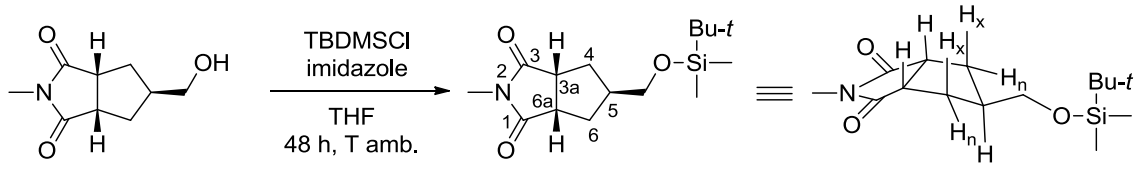
^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) (estereoisòmer majoritari, raonablement *exo*-**215**) δ: 17,9 (CH_3, C5-CH_3), 24,9 (CH_3, *N*-CH_3), 32,8 (CH, C5), 38,1 [CH_2, C4(6)], 45,4 [CH, C3a(6a)], 180,6 [C, C1(3)].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) (estereoisòmer minoritari, raonablement *endo*-**215**) δ: 19,2 (CH_3, C5-CH_3), 24,8 (CH_3, *N*-CH_3), 37,0 (CH, C5), 37,4 [CH_2, C4(6)], 45,7 [CH, C3a(6a)], 180,2 [C, C1(3)].

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per a $C_9H_{14}NO_2$ $[M+H]^+$:	168,1021
Trobada:	168,1019

(3a*R*,5*s*,6a*S*)-5-[(*t*-Butildimetilsililoxi)metil]-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*R*,5*s*,6a*S*)-157.



(3a*R*,5*s*,6a*S*)-**156** (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157**

En un baló de dues boques de 25 mL proveït d'atmosfera inerta, sortida de gasos i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**156** (490 mg, 2,68 mmol) en THF anhidre (6 mL). Es va addicionar l'imidazole (432 mg, 6,34 mmol) i es va agitar 10 min a temperatura ambient. Es va afegir clorur de *t*-butildimetilsilil (487 mg, 98% riquesa, 3,17 mmol) i es va agitar a temperatura ambient durant 48 h. La suspensió resultant es va filtrar a través de gel de sílice i Celite® rentant el sòlid, format per sals inorgàniques, amb AcOEt (20 mL) i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. El residu es va redissoldre en AcOEt (8 mL) i es va rentar amb H_2O (3 × 4 mL) i salmorra (2 × 4 mL), la fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el producte (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157** (739 mg, 93% de rendiment) en forma d'oli groc, que va ser utilitzat directament en la següent reacció.

R_f = 0,55 (gel de sílice, 8 cm, AcOEt).

IR (ATR) ν: 2955 (w), 2928 (w), 2886 (w), 2856 (w) (C-H st), 1774 (w), 1698 (s) (C=O st), 1431 (m), 1383 (m), 1281 (m), 1252 (m), 1117 (m), 1089 (m), 1001 (m), 977 (m), 834 (s), 774 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,01 [s, 6H, $Si(CH_3)_2$], 0,86 [s, 9H, $SiC(CH_3)_3$], 1,70–1,77 [m, 2H, 4(6)-H_x], 1,85 (ttt, *J* = 11,2 Hz, *J'* = 5,6 Hz, *J''* = 5,6 Hz, 1H, 5-H), 2,14 [dd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 2H, 4(6)-H_n], 2,96 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,15–3,21 [m, 2H, 3a(6a)-H], 3,54 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, CH_2-O).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: –5,5 [CH_3, $Si(CH_3)_2$], 18,3 [C, Si*C*$(CH_3)_3$], 25,0 (CH_3, *N*-*C*H_3), 25,8 [CH_3, SiC(*C*H_3)$_3$], 32,8 [CH_2, C4(6)], 40,7 (CH, C5), 45,0 [CH, C3a(6a)], 64,5 (CH_2, *C*H_2O), 180,5 [C, C1(3)].

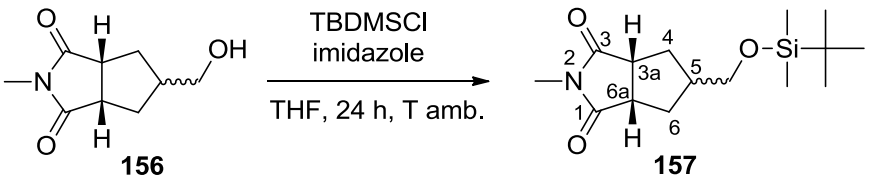
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{15}H_{27}NO_3Si$ (297,47):	C 60,57%; H 9,15%; N 4,71%
Trobada:	C 60,51%; H 9,26%; N 4,54%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

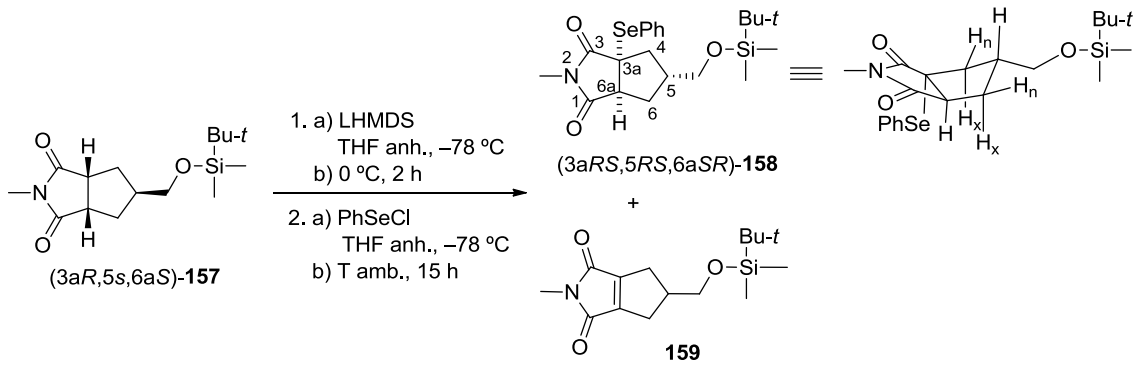
Calculada per $C_{15}H_{28}NO_3Si$ $[M + H]^+$:	298,1833
Trobada:	298,1829

Mescla (3a*R*,5*s*,6a*S*)- i (3a*R*,5*r*,6a*S*)- 5-[(*t*-butildimetilsililoxi)metil]-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*R*,5*s*,6a*S*)-157 i (3a*R*,5*r*,6a*S*)-157.



En un baló de dues boques de 50 mL proveït d'atmosfera inerta, sortida de gasos i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **156** (1,86 g, 10,15 mmol) en THF anhidre (20 mL). Es va addicionar l'imidazole (1,64 g, 24,1 mmol) i es va agitar 10 min a temperatura ambient. Es va afegir el clorur de *t*-butildimetilsilil (1,88 g, 98% de riquesa, 12,2 mmol) i es va agitar a temperatura ambient durant 24 h. La suspensió resultant es va filtrar a través de gel de sílice i Celite® rentant el sòlid, format per sals inorgàniques, amb AcOEt (30 mL) i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. El residu es va redissoldre amb AcOEt (40 mL) i es va rentar amb H_2O (3 × 16 mL) i salmorra (2 × 16 mL), la fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint una mescla de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157** i (3a*R*,5*r*,6a*S*)-**157** (2,89 mg, 96% de rendiment) en forma d'oli groc, que va ser utilitzada directament en la següent reacció.

(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-5-(*t*-Butildimetilsililoximetil)-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-158. Aïllament de 5-(*t*-butildimetilsililoximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 159.



En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució d'hexametildisilazà (HMDS) (0,74 mL, 3,55 mmol) en THF anhidre (10 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (1,34 mL d'una dissolució 2,2 M en hexà, 2,95 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada la addició, es va escalfar a 0 ºC amb un bany d'aigua / gel i es va agitar durant 1 h a aquesta temperatura. Passat aquest temps, la mescla es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157** (695 mg, 2,34 mmol) en THF anhidre (3 mL). Acabada l'addició, la mescla es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va deixar escalfar a 0 ºC durant 1 h. La mescla de reacció es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de clorur de fenilseleni (ClPhSe) (570 mg, 95% de riquesa, 2,83 mmol) en THF anhidre (5,2 mL). La mescla de reacció resultant es va agitar durant 30 min a aquesta temperatura, 30 min més a 0 ºC, i passat aquest temps es va treure el bany i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient agitant a aquesta temperatura durant 15 h. La mescla de reacció es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (5 mL), es va addicionar H_2O (5 mL) i Et_2O (5 mL) i es van separar les fases, la fase aquosa es va extreure amb Et_2O (2 × 5 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu marró (1,06 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 42,6 g, 3 cm Ø; #1–10, 300 mL, hexà; #11–22, 300 mL, hexà / AcOEt 98:2; #24–33, 300 mL, hexà / AcOEt 95:5; #34–44, 300 mL, hexà / AcOEt 90:10; #45–55, 300 mL, hexà / AcOEt 85:15; #55–63, 275 mL, hexà / AcOEt 40:60), proporcionant el producte d'eliminació **159** (#33–37, 18 mg, 3% de rendiment, 5% de rendiment tenint en compte el producte de partida recuperat) en forma d'oli groc, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158** (#38–47, 368 mg, 35% de rendiment, 56% de rendiment tenint en compte el producte de partida recuperat) en forma d'oli groc, i el producte de partida (3a*R*,5*s*,6a*S*)-**157** (#53–61, 260 mg).

159: R_f = 0,48 (gel de sílice, 7,5 cm, hexà:AcOEt 7:3).
(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158**: R_f = 0,42 (gel de sílice, 7,5 cm, hexà:AcOEt 7:3).

Dades analítiques i espectroscòpiques de (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158**:

IR (ATR) ν: 2952 (w), 2923 (w), 2886 (w), 2855 (w) (C-H st), 1775 (w), 1700 (s) (C=O st), 1429 (m), 1379 (m), 1283 (m), 1252 (m), 1088 (m), 1021 (m), 1005 (m), 834 (s), 775 (s), 742 (s), 693 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,00 [s, 6H, $Si(CH_3)_2$], 0,86 [s, 9H, $SiC(CH_3)_3$], 1,73 (dd, *J* = 12,0 Hz, *J'* = 12,8 Hz, 1H, 4-H_x), 1,82–1,91 (senyal complexa, 2H, 5-H i 6-H_x), 1,98–2,11 (m, 1H, 6-H_n), 2,45–2,50 (m, 1H, 4-H_n), 2,74 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,20 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, 6a-H), 3,52 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H, CH_2-O), 7,27–7,39 [tm, *J* = 7,4 Hz, 2H, Ar-3(5)-H], 7,36–7,40 [tm, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-4-H], 7,59–7,61 [dd, *J* = 8,2 Hz, *J'* = 1,2 Hz, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: –5,5 [CH_3, $Si(CH_3)_2$], 18,3 [C, Si*C*$(CH_3)_3$], 25,1 (CH_3, *N*-CH_3), 25,8 [CH_3, SiC(*C*$H_3)_3$], 32,3 (CH_2, C4), 39,4 (CH_2, C6), 41,6 (CH, C5), 53,2 (CH, C6a), 53,9 (C, C3a), 64,0 (CH_2, CH_2-O), 125,9 (C, Ar-C1), 129,2 [CH, Ar-C3(5)], 129,8 (CH, Ar-C4), 137,3 [CH, Ar-C2(6)], 178,2 (C, C3), 179,1 (C, C1).

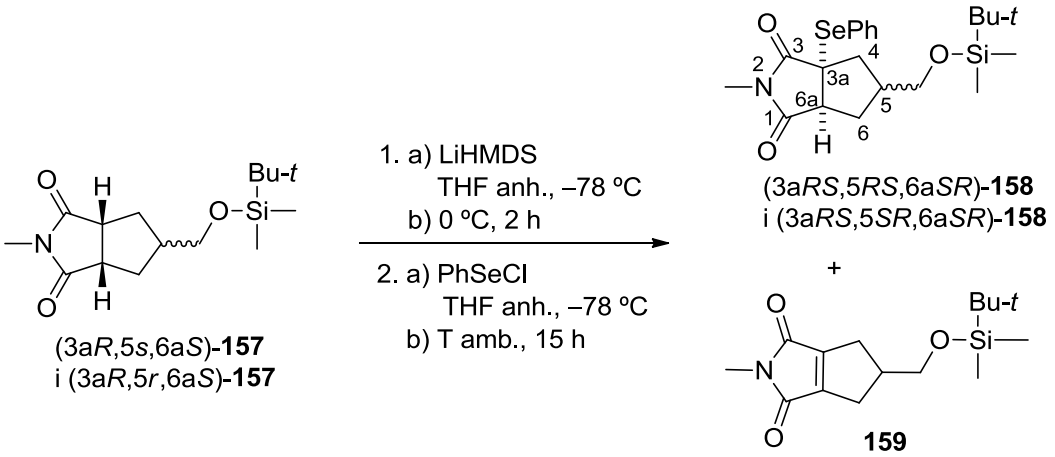
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{21}H_{31}NO_3SeSi$ (452,52):	C 55,74%; H 6,90%; N 3,10%
Trobada:	C 56,21%; H 7,05%; N 3,12%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{21}H_{32}NO_3{}^{80}SeSi$ $[M+H]^+$:	454,1326
Trobada:	454,1311

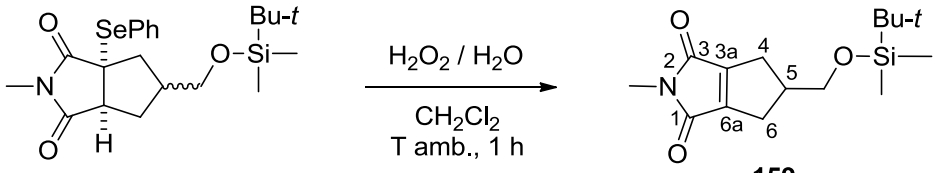
Mescla de (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)- i (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-5-(*t*-butildimetilsililoximetil)-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-158 i (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-158.



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, embut d'addició de pressió compensada, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució d'hexametildisilazà (HMDS) (2,32 mL, 11,1 mmol) en THF anhidre (26 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (4,14 mL dissolució 2,23 M en hexà, 9,23 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada l'addició, es va escalfar a 0 ºC amb un bany d'aigua / gel i es va agitar durant 1 h a aquesta temperatura. Passat aquest temps, la mescla es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de **157** (2,18 g, 7,33 mmol) en THF anhidre (11 mL). Acabada l'addició, la mescla es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va deixar escalfar a 0 ºC durant 2 h. La mescla de reacció es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de clorur de fenilseleni (ClPhSe) (1,79 g, 95% de riquesa, 8,88 mmol) en THF anhidre (16 mL). La mescla de reacció resultant es va agitar durant 30 min a aquesta temperatura, 30 min més a 0 ºC, i passat aquest temps, es va treure el bany i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient agitant a aquesta temperatura durant 18 h. La mescla de reacció es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (16 mL), es va addicionar H_2O (16 mL) i Et_2O (16 mL) i es van separar les fases, la fase aquosa es va extreure amb Et_2O (2 × 16 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu marró (4,03 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 120 g, 5 cm Ø; #1–14, 2,5 L, hexà / AcOEt 95:5; #15–22, 1 L, hexà / AcOEt 90:10; #23–26, 500 mL, hexà / AcOEt 70:30; #27–30, 500 mL, hexà / AcOEt 60:40), proporcionant la barreja de (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-**158** i (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158** (#15–21, 1,196 g, 36% de rendiment, 61% tenint en compte el producte de partida recuperat) en forma d'oli groc, el producte d'eliminació **159** (#11–14, 200 mg, 9% de rendiment, 16% tenint en compte el

producte de partida recuperat) en forma d'oli groc, i el producte de partida **157** (#23–28, 899 mg).

5-{[(*t*-Butildimetilsilil)oxi]metil}-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 159.



(3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-**158**
i (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158**

En un matràs d'una boca de 50 mL es va preparar un dissolució de **158** (408 mg, 0,90 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) i es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de H_2O_2 35% (0,63 mL) en H_2O (1,26 mL), mantenint la temperatura a 0 ºC. La mescla de reacció es va deixar escalfar a temperatura ambient i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1,2 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un residu (261 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 6,5 g, 2 cm Ø; #1–25, 750 mL, hexà / AcOEt 95:5), proporcionant **159** (#4–15, 210 mg, 79% de rendiment) en forma d'oli groc clar.
La mostra analítica de **159** es va obtenir per liofilització a 10^{-2} torr obtenint-se **159** en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,26 (gel de sílice, 7,4 cm, hexà / AcOEt 9:1).

Punt de fusió: 38–40 ºC.

IR (ATR) ν: 2951 (w), 2923 (w), 2881 (w), 2852 (w) (C-H st), 1769 (w), 1713 (s) (C=O st), 1704 (s), 1470 (w), 1432 (m), 1375 (m), 1366 (m), 1246 (m), 1103 (m), 1082 (m), 1061 (m), 982 (m), 846 (s), 831 (s), 777 (s), 726 (m), 705 (m), 664 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,03 [s, 6H, $Si(CH_3)_2$], 0,86 [s, 9H, $SiC(CH_3)_3$], 2,43–2,58 (m, 2H) i 2,67–2,77 (m, 2H) [4(6)-H_{cis} i 4(6)-H_{trans}], 2,95 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,99–3,07 (m, 1H, 5-H), 3,59 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: –5,5 [CH_3, $Si(CH_3)_2$], 18,2 [C, Si*C*$(CH_3)_3$], 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 25,8 [CH_3, SiC(*C*$H_3)_3$], 29,5 [CH_2, C4(6)], 44,8 (CH, C5), 65,6 (CH_2, CH_2O), 152,3 [C, C3a(6a)], 167,5 [C, C1(3)].

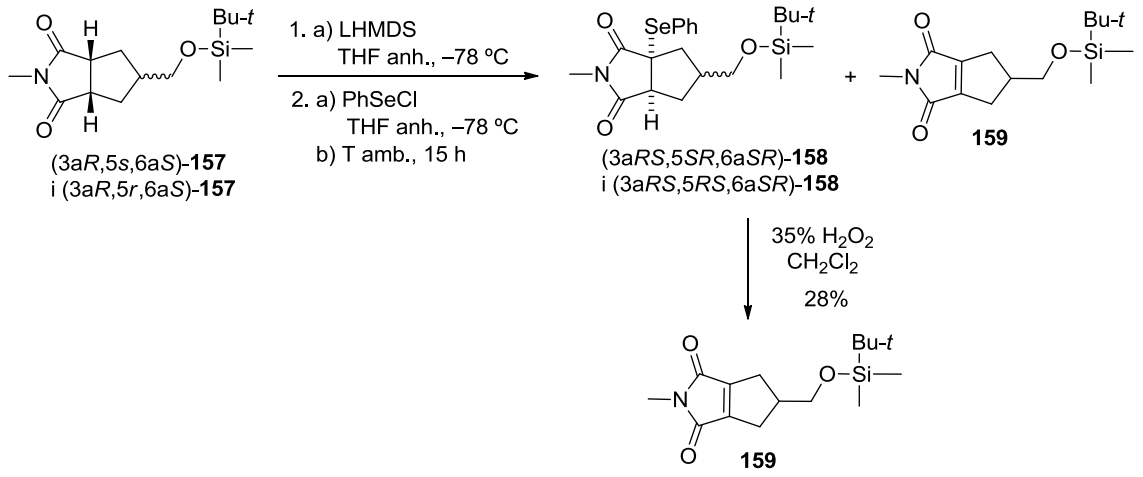
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{15}H_{25}NO_3Si$ (295,45):	C 60,98%; H 8,53%; N 4,74%
Trobada:	C 60,93%; H 8,67%; N 4,48%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{15}H_{26}NO_3Si$ $[M + H]^+$:	296,1676
Trobada:	296,1669

Preparació de 159 sense aïllar 158.

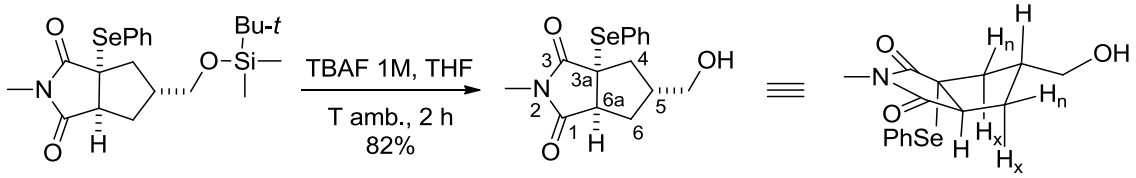


En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, embut d'addició de pressió compensada, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució d'hexametildisilazà (HMDS) (2,77 mL, 13,2 mmol) en THF anhidre (40 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (5,1 mL d'una dissolució 2,15 M en hexà, 11,0 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada la addició, es va escalfar a 0 ºC amb un bany d'aigua / gel i es va agitar durant 1 h a aquesta temperatura. Passat aquest temps, la mescla es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de **157** (2,6 g, 8,74 mmol) en THF anhidre (15 mL). Acabada l'addició, la mescla es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va deixar escalfar a 0 ºC durant 1 h. La mescla de reacció es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de clorur de fenilseleni (ClPhSe) (2,07 g del 98%, 10,6 mmol) en THF anhidre (20 mL). La mescla de reacció resultant es va agitar durant 30 min a aquesta temperatura, 30 min més a 0 ºC, i passat

aquest temps es va treure el bany i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient agitant a aquesta temperatura durant 15 h. La mescla de reacció es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (18 mL), es va addicionar H_2O (18 mL) i Et_2O (30 mL) i es van separar les fases, la fase aquosa es va extreure amb Et_2O (2 × 30 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu marró (4,10 g), que es va fer servir en la següent reacció sense purificació.

En un matràs d'una boca de 250 mL es va preparar un dissolució del cru obtingut anteriorment (4,10 g) en CH_2Cl_2 (60 mL) i es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de H_2O_2 35% (2,8 mL) en H_2O (5,5 mL), mantenint la temperatura a 0 ºC. La mescla de reacció es va deixar temperar a temperatura ambient i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (7 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (2 × 11 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un residu (2,73 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 82 g, 3 cm Ø; #1–6, 200 mL, hexà; #7–12, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #13–34, 700 mL, hexà / AcOEt 90:10; #35–37, 100 mL, hexà / AcOEt 85:15; #38–44, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #45–54, 400 mL, hexà / AcOEt 70:30) proporcionant **159** (#14–28, 725 mg, 28% de rendiment, 53% de rendiment tenint en compte el producte de partida recuperat) en forma d'oli groc clar i el producte de partida **157** (#32–48, 1,23 g).

(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-3a-(Fenilselanil)-5-(hidroximetil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-164.



(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158** (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**164**

En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**158** (234 mg, 0,52 mmol) en THF anhidre (7 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) 1M en THF (0,67 mL, 0,67 mmol). Acabada l'addició la mescla de reacció es va deixar evolucionar a temperatura ambient i es va mantenir l'agitació 2 h. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (0,4 mL) i la mescla de reacció es va agitar durant 10 min, es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un cru (450 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 9 g, 2 cm Ø; #1–11, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #12–14, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40; #15-17,

30 mL, hexà / AcOEt 50:50; #18–34, 150 mL, hexà / AcOEt 40:60), proporcionant (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**164** (#19–32, 144 mg, 82% de rendiment) en forma d'oli marró.

R_f = 0,25 (gel de sílice, 6 cm, hexà / AcOEt 2:3).

IR (ATR) ν: 3300–3600 (w, OH st), 2939 (w), 2872 (w) (C-H st), 1770 (w), 1691 (s) (C=O st), 1430 (m), 1379 (m), 1283 (m), 1085 (m), 1021 (m), 743 (m), 693 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,56 (s ampla, 1H, OH), 1,66 (s, H_2O), 1,73 (dd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 11,6 Hz, 1H, 4-H_x), 1,80–1,88 (m, 1H, 6-H_x), 1,87–1,97 (m, 1H, 5-H), 2,09–2,14 (ddm, *J* = 12,7 Hz, *J'* = 5,8 Hz, 1H, 6-H_n), 2,52–2,57 (ddm, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 4,0 Hz, 1H, 4-H_n), 2,74 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,21–3,24 (dm, *J* = 9,2 Hz, 1H, 6a-H), 3,58 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H, C*H*$_2$OH), 7,28–7,32 [tm, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar-3(5)-H], 7,37–7,44 (tm, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,59–7,62 [dm, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,1 (CH_3, *N*-CH_3), 32,5 (CH_2, C6), 39,5 (CH_2, C4), 41,6 (CH, C5), 53,1 (CH, C6a), 53,7 (C, C3a), 64,2 (CH_2, *C*H_2OH), 125,8 (C, Ar-C1), 129,2 [CH, Ar-C3(5)], 129,9 (CH, Ar-C4), 137,1 [CH, Ar-C2(6)], 178,0 (C, C3), 179,0 (C, C1).

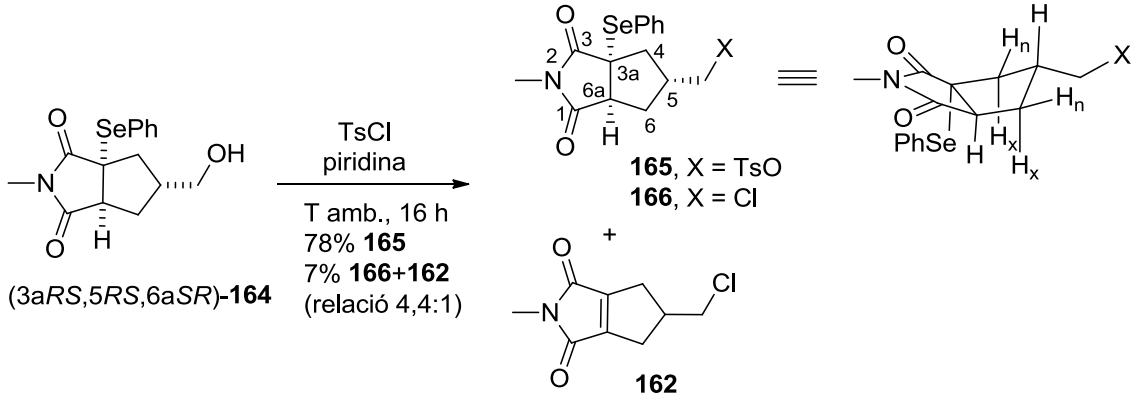
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{15}H_{17}NO_3Se$ (338,26):	C 53,26%; H 5,07%; N 4,14%
Trobada:	C 52,92%; H 5,24%; N 3,96%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{15}H_{18}NO_3{}^{80}Se$ $[M + H]^+$:	340,0446
Trobada:	340,0449

(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-3a-(Fenilselanil)-2-metil-5-(tosiloximetil)-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-165, i (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-5-(clorometil)-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-166.



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'alcohol (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**164** (708 mg, 2,09 mmol) en piridina anhidra (7 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel/aigua i es va addicionar el clorur de tosil (599 mg, 3,14 mmol), en porcions durant 20 min. La mescla de reacció es va temperar i es va deixar tota la nit agitant a temperatura ambient. La dissolució resultant es va tractar amb una dissolució aquosa d'HCl 2N (50 mL), i es va extreure amb AcOEt (3 x 50 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar successivament amb H_2O (1 x 30 mL) i amb salmorra (1 x 30 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un cru (1,01 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 30 g, 3 cm Ø; #1–8, 250 mL, hexà / AcOEt 95:5; #9–17, 250 mL, hexà / AcOEt 90:10; #18–34, 250 mL, hexà / AcOEt 85:15; #35–50, 250 mL, hexà / AcOEt 80:20; #51–70, 500 mL, hexà / AcOEt 70:30), proporcionant una barreja del derivat clorat (PhSe) **166** i eliminat **162** (#23–30, 49,6 mg, relació aproximada **166** / **162** = 4,4:1 per ^{1}H RMN, 7% de rendiment) en forma d'oli taronja i el tosilat **165** (#49–63, 800 mg, 78% de rendiment) en forma d'oli groc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **166** deduïdes dels espectres de la barreja.

R_f = 0,62 (gel de sílice, 4,5 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (ATR): ν 2946 (w), 2860 (w) (C-H st), 1772 (w), 1696 (s) (C=O st), 1429 (m), 1378 (m), 1292 (m), 1278 (m), 1087 (m), 1020 (m), 741 (m), 729 (m), 693 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,80 (dd, *J* = 12,6 Hz, *J'* = 11,6 Hz, 1H, 4-H_x), 1,83–1,94 (ddd, *J* = 12,4 Hz, *J'* = 12,0 Hz, *J"* = 10,4 Hz, 1H, 6-H_x), 2,02–2,15 (dt, *J* = 12,0 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 5-H), 2,15–2,20 (ddm, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 6-H_n), 2,49 (ddd, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 5,6 Hz, *J"* = 1,6 Hz, 1H, 4-H_n), 2,76 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,23 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H, 6a-H), 3,47 (dd, *J* = 12,0, *J'* = 6,0 Hz, 1H) i 3,49 (dd, *J* = 12,0, *J'* = 6,0 Hz, 1H) (CH_2Cl), 7,29–7,33 [m, 2H, Ar-3(5)-H Ar-Se], 7,40 (tm, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-4-H, Ar-Se), 7,59–7,63 [dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-2(6)-H, Ar-Se].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,2 (CH_3, *N*-CH_3), 33,4 (CH_2, C6), 40,4 (CH_2, C4), 41,1 (CH, C5), 45,9 (CH_2, CH_2Cl), 52,9 (CH, C6a), 53,3 (C, C3a), 125,6 (C, Ar-C1, PhSe), 129,3 [CH, Ar-C3(5), PhSe], 130,0 (CH, Ar-C4, PhSe), 137,1 [CH, Ar-C2(6), PhSe], 177,6 (C, C1), 177,7 (C, C3).

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{15}H_{17}ClNO_2{}^{80}Se$ $[M + H]^+$:	358,0113
Trobada:	358,0106

Dades analítiques i espectroscòpiques de (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**165**:

R_f = 0,51 (gel de sílice, 4,5 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (ATR) ν: 3058 (w), 2949 (w), 2890 (w) (C-H st), 1772 (w), 1697 (s) (C=O st), 1597 (w), 1430 (m), 1379 (m), 1361 (m) (S=O st), 1287 (m), 1188 (m), 1174 (s) (S=O st), 1094 (m), 1020 (w), 963 (m), 813 (m), 743 (m), 693 (m), 665 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,60 (s, H_2O), 1,65 (dd, *J* = 13,0 Hz, *J'* = 11,8 Hz, 1H, 4-H_x), 1,76 (dt, *J* = 12,0 Hz, *J'* = 10,4 Hz, 1H, 6-H_x), 1,99 (ttt, *J* = 11,6 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J''* = 6,0 Hz, 1H, 5-H), 2,04–2,09 (ddm, *J* = 12,6 Hz, *J'* = 5,8 Hz, 1H, 6-H_n), 2,45 (s, 3H, Ar-CH_3), 2,49 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 5,6 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H, 4-H_n), 2,72 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,17 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H, 6a-H), 3,93 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, C*H*$_2$OTs), 7,28–7,32 [m, 2H, Ar-3(5)-H Ar-Se], 7,34 [d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-3(5)-H, Ts], 7,38–7,42 (tm, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-4-H Ar-Se), 7,55–7,58 [dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-2(6)-H Ar-Se], 7,75 [d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-2(6)-H, Ts].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 21,6 (CH_3, Ar-CH_3), 25,2 (CH_3, *N*-CH_3), 32,3 (CH_2, C6), 38,4 (CH, C5), 39,2 (CH_2, C4), 52,7 (CH, C6a), 53,0 (C, C3a), 70,4 (CH_2, *C*H_2OTs), 125,5 (C, Ar-C1 PhSe), 127,9 [CH, Ar-C2(6) Ts], 129,3 [CH, Ar-C3(5) PhSe], 129,9 [CH, Ar-C3(5) Ts], 130,0 (CH, Ar-C4 PhSe), 132,6 (C, Ar-C1 Ts), 137,9 [CH, Ar-C2(6) PhSe], 145,1 (C, Ar-C4 Ts), 177,3 (C, C3), 178,4 (C, C1).

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{22}H_{23}NO_5SSe$ (492,45): C 53,66%; H 4,71%; N 2,84%

Trobada: C 54,06%; H 4,77%; N 2,65%

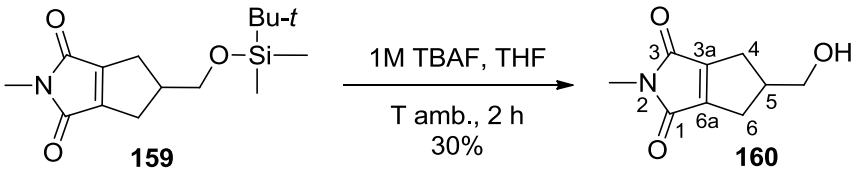
Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{22}H_{24}NO_5S^{80}Se$ $[M + H]^+$: 494,0534

Trobada: 494,0543

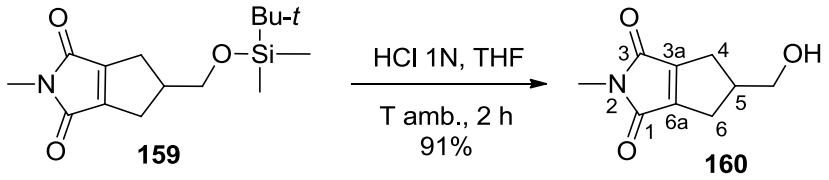
5-(Hidroximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 160.

*a) Per reacció del compost **159** amb fluorur de tetrabutilamoni.*



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **159** (110 mg, 0,37 mmol) en THF anhidre (4 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de fluorur de tetrabutilamoni (TBAF) 1M en THF (0,48 mL, 0,48 mmol). Acabada l'addició la mescla de reacció es va deixar evolucionar a temperatura ambient i es va mantenir l'agitació 2 h. Passat aquest temps es va addicionar una dissolució aquosa saturada de NH_4Cl (0,3 mL) i la mescla de reacció es va agitar durant 10 min, es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un cru (271 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 6 g, 1,5 cm Ø; #1–10, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #11–30, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50), proporcionant el producte **160** impur (#11–19, 20 mg, 30% de rendiment) en forma d'oli marró.

*b) Per reacció del compost **159** amb HCl 1N.*



En un matràs d'una boca de 50 mL proveït d'agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **159** (715 mg, 2,42 mmol) en THF (18 mL), es va addicionar, gota a gota, una dissolució aquosa d'HCl 1N (24,2 mL, 24,2 mmol) i la mescla de reacció es va agitar 2 h a temperatura

ambient. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (28 mL) i es va extreure la fase aquosa amb AcOEt (3 × 60 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un residu (521 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 10,5 g, 2 cm Ø; #1–7, 75 mL, hexà / AcOEt 90:10; #8–12, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #13–18, 50 mL, hexà / AcOEt 70:30; #19–23, 50 mL, hexà / AcOEt 60:40; #24–45, 200 mL, hexà / AcOEt 40:60; #46–51, 50 mL, hexà / AcOEt 30:70), proporcionant **160** (#26–48, 398 mg, 91% de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0,15 (gel de sílice, 6,5 cm, hexà / AcOEt 4:6).

IR (ATR) ν: 3600–3150 [(m) (màx. a 3415, OH st)], 2941 (w), 2863 (w) (C-H st), 1772 (w), 1688 (s) (C=O st), 1432 (m), 1376 (m), 1242 (m), 1067 (m), 1032 (m), 983 (m), 723 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,43–2,50 (m, 2H) i 2,70–2,79 (m, 2H) [4(6)-H_{cis} i 4(6)-H_{trans}], 2,54–2,66 (s ampla, 1H, OH), 2,91 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,99–3,09 (m, 1H, 5-H), 3,62 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, C*H*$_2$OH).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 29,4 [CH_2, C4(6)], 44,4 (CH, C5), 65,3 (CH_2, *C*H_2OH), 152,2 [C, C3a(6a)], 167,4 [C, C1(3)].

Anàlisi elemental:

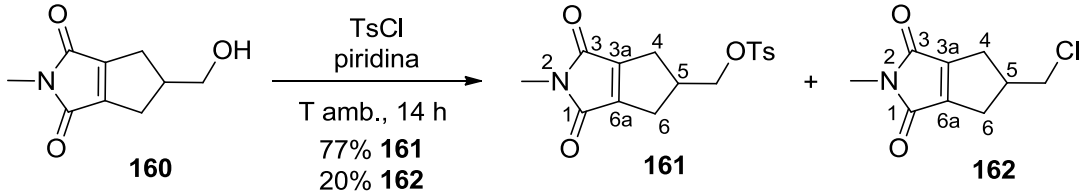
Calculada per $C_9H_{11}NO_3 \cdot 0{,}4H_2O$ (188,40):	C 57,38%; H 6,31%; N 7,43%
Trobada:	C 57,65%; H 6,42%; N 7,23%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_9H_{12}NO_3[M + H]^+$:	182,0812
Trobada:	182,0815

2-Metil-5-(tosiloximetil)-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 161, i 5-(clorometil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 162.

*a) Per tosilació de l'alcohol **160**.*



En un matràs de dues boques de 50 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de la dicarboximida **160** (526 mg, 2,90 mmol) en piridina anhidra (9,1 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar el TsCl (830 mg, 4,35 mmol), en porcions durant 25 min. La mescla de reacció es va temperar i es va deixar tota la nit agitant a temperatura ambient. La dissolució resultant es va tractar amb una dissolució aquosa d'HCl 1N (60 mL), i es va extreure amb AcOEt (3 x 70 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar successivament amb H_2O (1 x 60 mL) i amb salmorra (1 x 60 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda per obtenir un cru (870 mg), que es va sotmetre a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 44 g, 3 cm Ø; #1–5, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #6–11, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #12–17, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #18–34, 500 mL, hexà / AcOEt 80:20; #35–38, 100 mL, hexà / AcOEt 75:25; #39–60, 600 mL, hexà / AcOEt 70:30; #62–68, 200 mL, hexà / AcOEt 60:40), proporcionant el producte **162** (#20–30, 116 mg, 20% de rendiment) en forma d'oli groc claret i el tosilat **161** (#39–65, 750 mg, 77% de rendiment) en forma de sòlid veig.
La mostra analítica de **161** es va obtenir per cristal·lització d'una mostra (62 mg) d'AcOEt (0,6 mL) proporcionant el producte **161** (39 mg) en forma de sòlid blanc.

162: R_f = 0,49 (gel de sílice, 8,5 cm, hexà / AcOEt 5:5).
161: R_f = 0,36 (gel de sílice, 8,5 cm, hexà / AcOEt 5:5).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **161**:

Punt de fusió: 134–136 ºC (AcOEt).

IR (ATR) ν: 2954 (w), 2911 (w) (C-H st), 1773 (w), 1697 (s) (C=O st), 1596 (w), 1435 (m), 1380 (m), 1357 (s) (S=O st), 1307 (m), 1187 (m), 1173 (s) (S=O st), 989 (m), 952 (s), 880 (m), 842 (m), 823 (m), 807 (m), 790 (m), 765 (m), 721 (m), 667 (s) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,37–2,46 (m, 2H) i 2,74–2,83 (m, 2H) [4(6)-H_{cis} i 4(6)-H_{trans}], 2,45 (s, 3H, Ar-CH_3), 2,94 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,14–3,25 (m, 1H, 5-H), 4,04 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, C*H*$_2$OTs), 7,36 [d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-3(5)-H], 7,78 [dm, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 21,6 (CH_3, Ar-CH_3), 23,8 (CH_3, *N*-CH_3), 29,6 [CH_2, C4(6)], 41,4 (CH, C5), 71,7 (CH_2, *C*H_2OTs), 127,9 [CH, Ar-C2(6)], 130,0 [CH, Ar-C3(5)], 132,6 (C, Ar-C1), 145,2 (C, Ar-C4), 151,5 [C, C-3a(6a)], 166,7 [C, C1(3)].

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_9H_{17}NO_3S$ (335,37):	C 57,30%; H 5,11%; N 4,18%; S 9,56%
Trobada:	C 57,11%; H 4,97%; N 4,17%; S 9,38%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{16}H_{18}NO_5S$ [M + H]$^+$:	336,0900
Trobada:	336,0908

Dades analítiques i espectroscòpiques del cloroderivat **162**:

IR (ATR) ν: 2954 (w), 2922 (w), 2847 (w) (C-H st), 1773 (w), 1694 (s) (C=O st), 1431 (m), 1375 (m), 1243 (w), 983 (m), 728 (m) cm^{-1}.

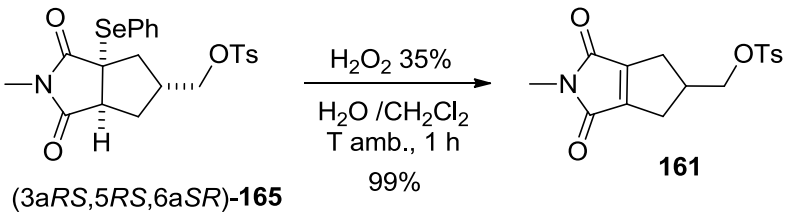
^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,54–2,63 (m, 2H) i 2,83–2,92 (m, 2H) [4(6)-H_{cis} i 4(6)-H_{trans}], 2,96 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,25–3,32 (m, 1H, 5-H), 3,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2Cl).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,8 (CH_3, *N*-CH_3), 30,9 [CH_2, C4(6)], 44,4 (CH, C5), 48,2 (CH_2, *C*H_2Cl), 151,6 [C, C3a(6a)], 167 [C, C1(3)].

Anàlisi elemental:

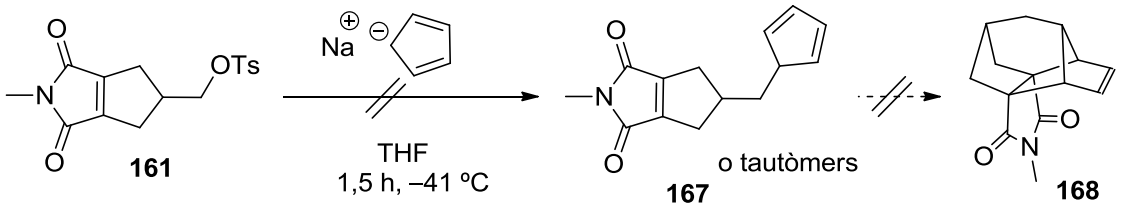
Calculada per $C_9H_{10}ClNO_2$:	C 54,15%; H 5,05%; N 7,02%; Cl 17,76%
Calculada per $C_9H_{10}ClNO_2$·0,07hexà (205,67):	C 55,01%; H 5,38%; N 6,81%; Cl 17,24%
Trobada:	C 54,69%; H 5,46%; N 6,62%; Cl 16,79%

*b) A partir del tosilat **165**.*



En un matràs d'una boca de 25 mL es va preparar un dissolució de (3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)**-165** (190 mg, 0,39 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) i es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de H_2O_2 35% (0,27 mL) en H_2O (0,54 mL), mantenint la temperatura a 0 ºC. La mescla de reacció es va deixar temperar a temperatura ambient i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (0,5 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 3 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un residu (132 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 3,3 g, 1 cm Ø; #1–4, 40 mL, hexà / AcOEt 95:5; #5–10, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #11–16, 50 mL, hexà / AcOEt 85:15; #17–40, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #41–45, 50 mL, hexà / AcOEt 75:25; #46–48, 50 mL, hexà / AcOEt 70:30; #49–51, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40; #52–54, 25 mL, hexà / AcOEt 50:50), proporcionant el tosilat **161** (#19–50, 128 mg, 99% de rendiment) en forma de sòlid groc clar.

Reacció del tosilat 161 amb ciclopentadienur sòdic.



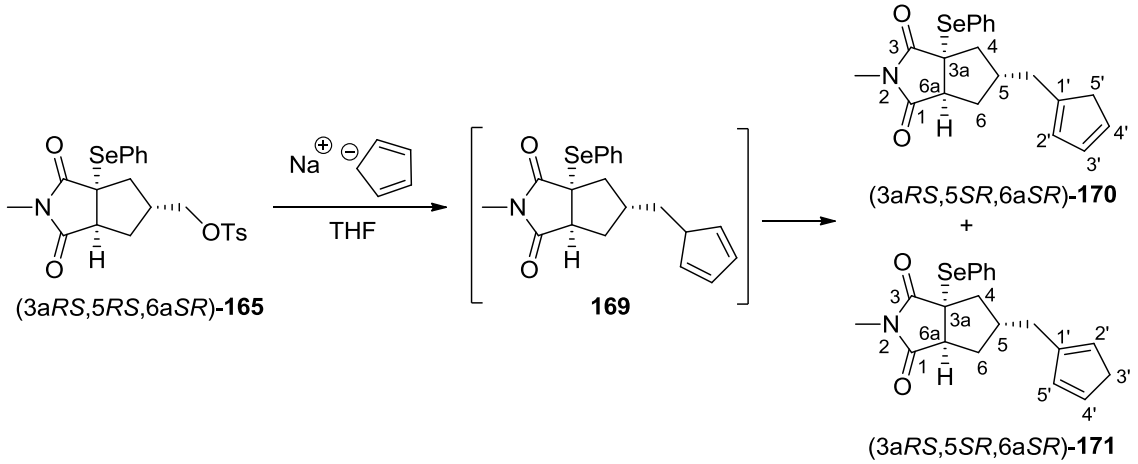
Preparació de la dissolució de ciclopentadienur de sodi 1,08 M.

En un baló de dues boques de 25 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió d'NaH 95% (275 mg, 10,9 mmol) en THF anhidre (10 mL). Es va refredar a 0 ºC i es va addicionar, gota a gota, ciclopentadiè recentment destil·lat (0,88 mL, 10,8 mmol) i es va agitar 10 min mantenint la temperatura a 0 ºC.

*Reacció del tosilat **161** amb ciclopentadienur de sodi.*

En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de **161** (316 mg, 0,94 mmol) en THF anhidre (4 mL) i es va refredar a –41 ºC amb el *cryocool*. Es va addicionar, gota a gota, part de la dissolució de ciclopentadienur de sodi preparada anteriorment (1,05 mL, 1,08 M en THF anhidre, 1,1 mmol), i la mescla de reacció es va agitar a –41 ºC durant 1,5 h. Es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut (566 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 11 g, 2 cm Ø; #1-3, 25 mL, hexà / AcOEt 95:5; #4–6, 25 mL, hexà / AcOEt 90:10; #7–11, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #12–14, 25 mL, hexà / AcOEt 75:25; #15–17, 25 mL, hexà / AcOEt 70:30, #18–20, 25 mL, hexà / AcOEt 60:40; #21–22, 25 mL, hexà / AcOEt 50:50; #23–43, 175 mL, hexà / AcOEt 40:60; #44–49, 50 mL, hexà / AcOEt 30:70). En cap de les fraccions obtingudes es va detectar (^{1}H-RMN) el producte policíclic esperat **168**, ni el producte de substitució esperat, **167**, ni tautòmers o derivats del mateix.

Mescla de (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-5-[(ciclopenta-1,3-dien-1-il)metil]-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole)-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 170, i (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-5-[(ciclopenta-1,4-dien-1-il)metil]-3a-(fenilselanil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole)-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 171.



a) A temperatura ambient durant 1,5 h.

a1) Preparació de la dissolució de ciclopentadienur de sodi.

En un baló de dues boques de 25 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió d'NaH 95% (186 mg, 7,4 mmol) en THF anhidre (10 mL). Es va refredar a 0 ºC i es va addicionar, gota a gota, ciclopentadiè recentment destil·lat (0,59 mL, 7,3 mmol).

*a2) Reacció del tosilat (3aRS,5RS,6aSR)-**165** amb ciclopentadienur de sodi.*

En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de *(3aRS,5RS,6aSR)*-**165** (300 mg, 0,61 mmol) en THF anhidre (2,5 mL) i es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua. Es va addicionar, gota a gota, part de la dissolució de ciclopentadienur de sodi anterior (1,0 mL, 0,73 M en THF, 0,73 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 1,5 h. Es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda, el residu obtingut es va dissoldre amb AcOEt (10 mL) i es va rentar amb H_2O (5 mL) i amb salmorra (5 mL). La fase aquosa resultant es va extreure amb AcOEt (2 × 10 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu (232 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 9 g, 2 cm Ø; #1-7, 175 mL, hexà/AcOEt 95:5; #8–18, 250 mL, hexà / AcOEt 90:10; #19–23, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #24–31, 200 mL, hexà / AcOEt 50:50), proporcionant una mescla de tautòmers **170** i **171** (#6–14, 70 mg, 29% de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0,64 (gel de sílice, 6,4 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Dades espectroscòpiques de la mescla tautomèrica **170** i **171**:

Per l'espectre de ^{1}H-RMN s'observa que la relació **170** / **171** és aproximadament 3:2.

IR (ATR) ν: 3060 (w), 2949 (w), 1772 (w), 1697 (s) (C=O st), 1428 (m), 1377 (m), 1281 (m), 1086 (m), 1020 (m), 742 (m), 692 (m), 673 (m) cm^{-1}.

Dades de ^{1}H i ^{13}C-RMN de **170** obtingudes a partir de l'espectre de la seva mescla amb **171**:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55–1,63 (m, 1H, 4-H_x), 1,65–1,75 (m, 1H, 6-H_x), 1,79–1,93 (m, 1H, 5-H), 2,10–2,16 (m, 1H, 6-H_n), 2,37–2,44 (m, 2H, CH_2-C_5H_5), 2,54–2,60 (m, 1H, 4-H_n), 2,72 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,91 (q, *J* = 1,5 Hz, 5'-H_2), 3,19 (s ample, 1H, 6a-H), 5,96–5,98 (m, 1H, 2'-H), 6,29–6,32 (dq, *J* = 4,8 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H, 4'-H), 6,36–6,39 (m, 1H, 3'-H), 7,27–7,31 [m, 2H, Ar-3(5)-H], 7,39 (tm, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,56–7,59 [dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,1 (CH_3, *N*-CH_3), 33,9 (CH_2, C5-CH_2), 35,8 (CH_2, C6), 39,1 (CH, C5), 41,3 (CH_2, C5'), 42,8 (CH_2, C4), 53,3 (CH, C6a), 53,9 (C, C3a), 125,8 (C, Ar-C1), 127,6 (CH, C2'), 129,2 [CH, Ar-C3(5)], 129,8 (CH, Ar-C4), 134,2 (CH, C3'), 134,4 (CH, C4'), 137,1 [CH, Ar-C2(6)], 144,3 (C, C1'), 178,2 (C, C1), 179,1 (C, C3).

Dades de ^{1}H i ^{13}C-RMN de **171** obtingudes a partir de l'espectre de la seva mescla amb **170**:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,55–1,63 (m, 1H, 4-H_x), 1,65–1,75 (m, 1H, 6-H_x), 1,79–1,93 (m, 1H, 5-H), 2,10–2,16 (m, 1H, 6-H_n), 2,37–2,44 (m, 2H, C*H*$_2$-C_5H_5), 2,54–2,60 (m, 1H, 4-H_n), 2,73 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,79 (q, *J* = 1,5 Hz, 3'-H_2), 3,21 (s ampla, 1H, 6a-H), 6,11–6,13 (m, 1H, 2'-H), 6,22–6,24 (dq, *J* = 5,2 Hz, *J'* = 1,5 Hz, 1H, 4'-H), 6,36–6,39 (m, 1H, 5'-H), 7,27–7,31 [m, 2H, Ar-3(5)-H], 7,39 (tm, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,56–7,59 [dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 25,1 (CH_3, *N*-CH_3), 34,9 (CH_2, C5-*C*H_2), 36,0 (CH_2, C6), 39,8 (CH, C5), 42,9 (CH_2, C4), 43,5 (CH_2, C3'), 53,3 (CH, C6a), 53,8 (C, C3a), 125,8 (C, Ar-C1), 128,1 (CH, C2'), 129,2 [CH, Ar-C3(5)], 129,8 (CH, Ar-C4), 131,1 (CH, C4'), 132,3 (CH, C5'), 137,1 [CH, Ar-C2(6)], 146,4 (C, C1'), 178,1 (C, C1), 179,1 (C, C3).

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{20}H_{21}NO_2Se$ (386,35):	C 62,18%; H 5,48%; N 3,63%
Calculada per $C_{20}H_{21}NO_2Se$·0,2hexà (403,59):	C 63,09%; H 5,94%; N 3,47%
Trobada:	C 63,07%; H 6,09%; N 3,34%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{20}H_{22}NO_2{}^{80}Se$ [M + H]$^+$:	388,0810
Trobada:	388,0812

b) A –40 ºC durant 1,5 h i a temperatura ambient 1,5 h.

b1) Preparació de la dissolució de ciclopentadienur de sodi.

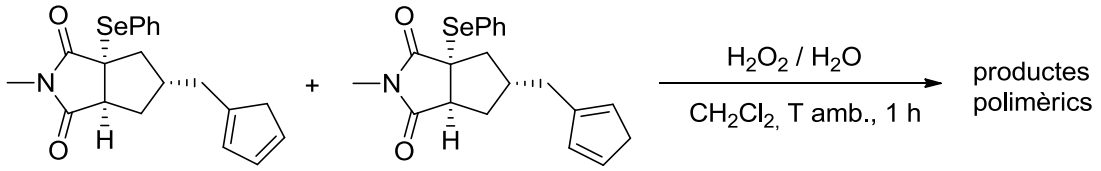
En un baló de dues boques de 25 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una suspensió d'NaH 95% (275 mg, 10,9 mmol) en THF anhidre (10 mL). Es va refredar a 0 ºC i es va addicionar, gota a gota, ciclopentadiè recentment destil·lat (0,88 mL, 10,8 mmol) i es va agitar 10 min mantenint la temperatura a 0 ºC.

*b2) Reacció del tosilat (3aRS,5RS,6aSR)-**165** amb ciclopentadienur de sodi.*

En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de *(3aRS,5RS,6aSR)*-**165** (443 mg, 0,90 mmol) en THF anhidre (4 mL) i es va refredar a –40 ºC amb el *cryocool*. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de ciclopentadienur de sodi 1,08 M en THF anhidre (1 mL, 1,08 mmol), i la mescla de reacció es va agitar a –40 ºC durant 1,5 h i a temperatura ambient durant 1,5 h més. Es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda i el residu obtingut (1,1 g) es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 14 g, 2 cm Ø; #1–7, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #8–16, 200 mL, hexà / AcOEt 90:10; #17–24, 175 mL, hexà / AcOEt 80:20; #25–33, 200 mL, hexà /

AcOEt 70:30; #34–40, 150 mL, hexà / AcOEt 60:40), proporcionant una mescla de tautòmers **170** i **171** (#8–15, 160 mg, 46% de rendiment) en forma d'oli groc.
La mescla de productes **170** i **171** es troba en una relació **170** / **171** = 3:2 aproximadament (^{1}H-RMN)

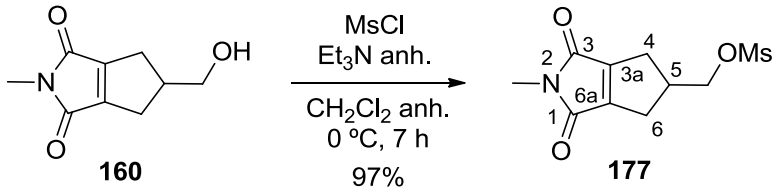
Oxidació de la mescla 170 i 171 amb H_2O_2.



(3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-**170** (3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-**171**

En un matràs d'una boca de 50 mL es va preparar un dissolució de la mescla tautomèrica **170** i **171** (113 mg, 0,29 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) i es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de H_2O_2 35% (0,20 mL) en H_2O (0,40 mL), mantenint la temperatura a 0 ºC. La mescla de reacció es va deixar temperar a temperatura ambient i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Es va addicionar una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (0,5 mL) i H_2O (1 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (2 × 3 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda per obtenir un residu (90 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 5 g, 1,2 cm Ø; #1–5, 50 mL, hexà; #6–11, 50 mL, hexà / AcOEt 98:2; #12–16, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #17–21, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #22–30, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #31–40, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #41–44, 50 mL, hexà / AcOEt 60:40; #45–49, 50 mL, hexà / AcOEt 50:50; #50–58, 100 mL, AcOEt). En cap de les fraccions obtingudes es va detectar el producte policíclic esperat **168** ni el seu precursor **167**.

5-(Mesiloximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 177.



En un matràs de dues boques de 25 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'alcohol **160** (205 mg, 1,13 mmol) i Et_3N anhidra (0,36 mL, 262 mg, 2,6 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (12 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es

va addicionar, gota a gota, el MsCl (0,11 mL, 155 mg, 1,35 mmol). La mescla de reacció es va agitar a 0 ºC durant 7 h i es va guardar tota la nit a 4 ºC. La dissolució resultant es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1,5 mL) i es va diluir amb H_2O (5 mL). Es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (2 x 7 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar successivament amb H_2O (1 x 10 mL) i amb salmorra (1 x 10 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda per a donar el mesilat **177** (284 mg, 97% de rendiment) en forma de sòlid pastós.
La mostra analítica de **177** (256 mg) es va obtenir per trituració d'AcOEt (0,7 mL) obtenint **177** (125 mg) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,29 (gel de sílice, 8,3 cm, hexà / AcOEt 4:6).

Punt de fusió: 104–105 ºC (AcOEt).

IR (ATR) ν: 2940 (w), 2849 (w), 1772 (w), 1695 (s) (C=O st), 1432 (m), 1375 (m), 1347 (s) (S=O st), 1170 (s) (S=O st), 977 (s), 950 (s), 838 (m), 813 (m), 725 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50–2,58 (m, 2H) i 2,84–2,93 (m, 2H) [4(6)-H_{cis} i 4(6)-H_{trans}], 2,96 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,03 (s, 3H, CH_3SO_2), 3,25–3,35 (m, 1H, 5-H), 4,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, C*H*$_2$OMs).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,9 (CH_3, *N*-CH_3), 29,6 [CH_2, C4(6)], 37,5 (CH_3, CH_3SO_2), 41,6 (CH, C5), 70,9 (CH_2, *C*H_2OMs), 151,5 [C, C3a(6a)], 166,7 [C, C1(3)].

Anàlisi elemental:

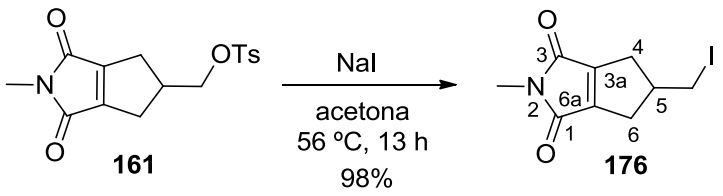
Calculada per $C_{10}H_{13}NO_5S$ (259,28):	C 46,32%; H 5,05%; N 5,40%; S 12,37%
Trobada:	C 45,98%; H 4,93%; N 5,31%; S 12,19%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{10}H_{14}NO_5S$ $[M + H]^+$:	260,0587
Trobada:	260,0582

5-(Iodometil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 176.

*a) A partir del tosilat **161**.*



En un matràs de dues boques de 50 mL, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució del tosilat **161** (710 mg, 2,12 mmol) i NaI (3,18 g, 21,2 mmol) en acetona anhidra (30 mL) i la mescla es va escalfar a 56 ºC durant 13 h. La mescla de reacció es va deixar temperar, i el precipitat format es va filtrar a través de Celite® rentant el sòlid (sals) amb AcOEt (40 mL) i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se un residu (3,35 g), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 15 g, 2 cm Ø; #1–14, 500 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant el iodur **176** (#4–12, 603 mg, 98% de rendiment), en forma de sòlid groc clar.
La mostra analítica de **176** (422 mg) es va obtenir en forma de sòlid blanc, per cristal·lització del producte anterior d'AcOEt (1,5 mL).

R_f = 0,58 (gel de sílice, 9,5 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 89–90 ºC (AcOEt).

IR (ATR) ν: 2952 (w), 2928 (w), 2902 (w) i 2833 (w) (C-H st), 1766 (w), 1711 (s), 1692 (s) i 1652 (m) (C=O st), 1428 (s), 1373 (s), 1237 (m), 1206 (m), 1184 (m), 984 (s), 756 (m), 725 (m), 692 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,43–2,51 (m, 2H) i 2,84–2,93 (m, 2H) [4(6)-H_{cis} i 4(6)-H_{trans}], 2,97 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,07–3,18 (m, 1H, 5-H), 3,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH_2I).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,3 (CH_2, *C*H_2I), 23,9 (CH_3, *N*-CH_3), 34,1 [CH_2, C4(6)], 44,4 (CH, C5), 151,4 [C, C3a(6a)], 167,1 [C, C1(3)].

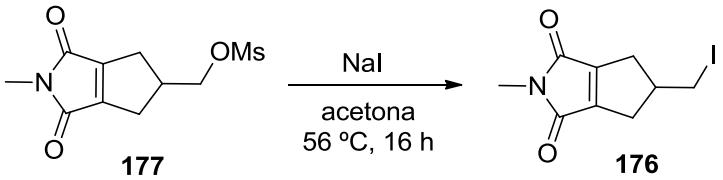
Anàlisi elemental:
Calculada per $C_9H_{10}INO_2$ (291,09): C 37,14%; H 3,46%; N 4,81%; I 43,60%
Trobada: C 37,49%; H 3,50%; N 5,14%; I 43,77%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_9H_{11}INO_2$ $[M + H]^+$: 291,9829

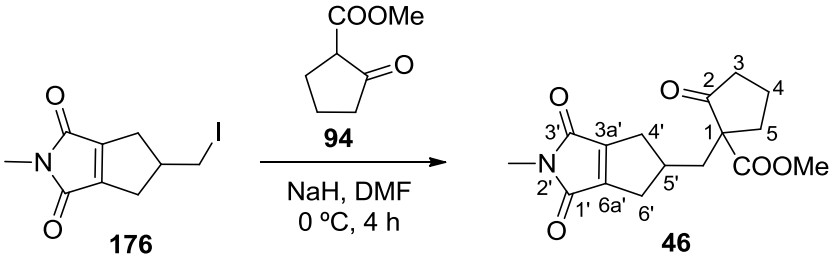
Trobada: 291,9832

*b) A partir del mesilat **177**.*



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució del mesilat **177** (105 mg, 0,40 mmol) i NaI (607 mg, 4,0 mmol) en acetona anhidre (5 mL) i la mescla es va escalfar a 56 ºC durant 16 h. La mescla de reacció es va deixar temperar, i el precipitat format es va filtrar a través de Celite® rentant el sòlid (sals) amb AcOEt (15 mL) i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se un residu (664 mg), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 4 g, 1,2 cm Ø; #1–4, 100 mL, hexà / AcOEt 95:5; #5–12, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant **176** (#5–8, 116 mg, 98% de rendiment), en forma de sòlid groc clar.

(1*RS*)-1-[(2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-oxociclopentancarboxilat de metil, 46.



En un matràs de tres boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió d'NaH (49 mg del 95%, 1,93 mmol) en DMF anhidra (2 mL) i es va refredar a 0 ºC. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de **94** (0,32 mL del 95%, 330 mg, 2,35 mmol) i acabada l'addició es va deixar agitant 1 h a 0 ºC. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de la dicarboximida **176** (402 mg, 1,38 mmol) en DMF anhidre (4 mL) i la mescla de reacció es va agitar a 0 ºC durant 4 h. Es va afegir una dissolució saturada de NH_4Cl (2 mL) i H_2O (1,5 mL) i la mescla es va extreure amb AcOEt (3 × 12 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i

es van evaporar a pressió reduïda, obtenint un residu (2,05 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 40 g, 3 cm Ø; #1–6, 200 mL, hexà / AcOEt 95:5; #7–34, 900 mL, hexà / AcOEt 90:10; #35–37, 100 mL, hexà / AcOEt 85:15; #38–40, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #41–68, 1,4 L, hexà / AcOEt 75:25), proporcionant el producte **46** (#45–66, 327 mg, 78% de rendiment) en forma d'oli groc.

R_f = 0,35 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (ATR) ν: 2951 (w), 2918 (w), 2844 (w) (C-H st), 1749 (m), 1707 (s), 1696 (s) (C=O st), 1603 (w), 1505 (w), 1431 (m), 1377 (m), 1304 (w), 1282 (w), 1230 (m), 1175 (m), 1126 (m), 983 (m), 731 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,78–1,85 (senyal complexa, 2H, 5-H_a i C5'-CH_a), 1,92–2,00 (senyal complexa, 2H, 4-H_a i 4-H_b), 2,19–2,36 (senyal complexa, 4H, 3-H_a, 4'-H_a, 6'-H_a i C5'-CH_b), 2,41 (ddt, *J* = 19,0 Hz, *J'* = 1,4 Hz, *J"* = 7,0 Hz, 1H, 3-H_b), 2,61 [ddt, *J* = 12,6 Hz, *J'* = 1,4 Hz, *J"* = 5,2 Hz, 1H, 5-H_b), 2,72–2,80 (m, 2H, 4'-H_b i 6'-H_b), 2,82–2,93 (m, 1H, 5'-H), 2,91 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,70 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,5 (CH_2, C4), 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 33,4 (CH_2, C5), 33,55 (CH_2) i 33,59 (CH_2) (C4' i C6'), 37,3 (CH_2, C3), 39,7 (CH_2, C5'-*C*H_2), 40,6 (CH, C5'), 52,7 (CH_3, OCH_3), 60,4 (C, C1), 151,97 (C) i 152,04 (C) (C3a' i C6a'), 167,1 (C, C1' i C3'), 170,8 (C, *C*$OOCH_3$), 213,8 (C, C2).

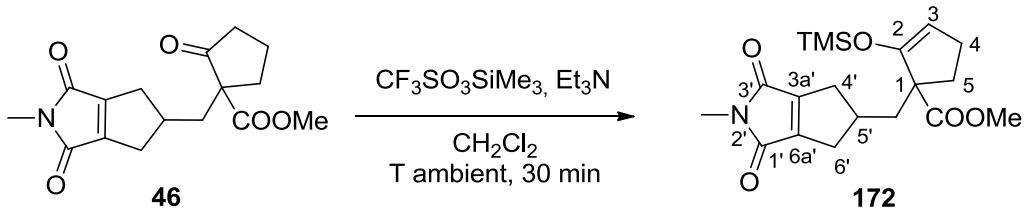
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{16}H_{19}NO_5 \cdot 0{,}5H_2O$ (314,34):	C 61,14%; H 6,41%; N 4,46%
Trobada:	C 61,27%; H 6,27%; N 4,74%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{16}H_{20}NO_5$ $[M + H]^+$:	306,1336
Trobada:	306,1333

1(*RS*)-1-[(2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-(trimetilsililoxi)ciclopent-2-encarboxilat de metil, 172.



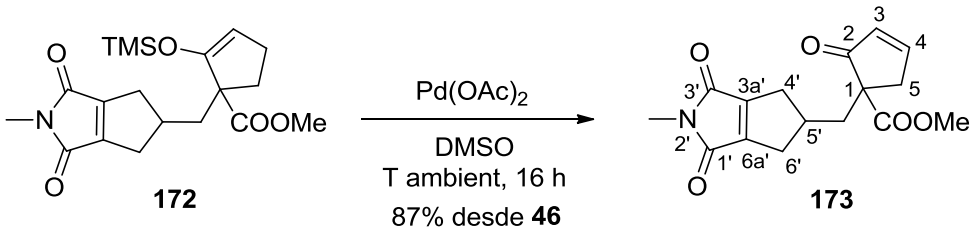
En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució del cetoèster **46** (458 mg, 1,50 mmol) i Et_3N anhidra (1,04 mL, 758 mg, 7,50 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (4,5 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany d'aigua / gel, i es va tractar amb trifluorometansulfonat de trimetilsilil (0,42 mL del 98%, 500 mg, 2,25 mmol). La mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 30 min, es va refredar a 0 ºC en un bany d'aigua / gel i es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1,5 mL). Es va separar la fase orgànica, i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (1 × 3 mL), les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van concentrar al buit. El residu resultant es va redissoldre en AcOEt (6 mL), i es va rentar amb H_2O (2 × 2 mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint el compost **172** (548 mg) en forma d'oli de color vermell-marró, que va ser utilitzat directament en la següent reacció.

R_f = 0,63 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 1:1).

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,19 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$], 1,76–1,88 (m, 1H), 1,97 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H), 2,16–2,43 (senyal complexa, 6H) (4-H_a, 4-H_b, 4'-H_a, 5-H_a, 5-H_b, 6'-H_a, C5'-CH_a i C5'-CH_b), 2,75–2,83 (senyal complexa, 2H, 4'-H_b i 6'-H_b), 2,84–2,94 (m, 1H, 5'-H), 2,95 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,67 (s, 3H, OCH_3), 4,71 (s, 1H, 3-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: –0,2 [CH_3, $Si(CH_3)_3$], 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 26,4 (CH_2, C5), 32,5 (CH_2, C4), 33,7 (CH_2) i 34,2 (CH_2) (C4' i C6'), 40,5 (CH_2, C5'-CH_2), 40,6 (CH, C5'), 51,9 (CH_3, OCH_3), 57,9 (C, C1), 103,4 (CH, C3), 152,2 (C) i 152,8 (C) (C3a' i C6a'), 154,0 (C, C2), 167,5 (C, C1' i C3'), 175,4 (C, *C*OCH_3).

(1*RS*)-1-[(2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, 173.



En un matràs de dues boques de 5 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta es va preparar una dissolució del derivat trimetilsilílic cru **172** (548 mg) en DMSO anhidre (5,4 mL), es va addicionar el $Pd(OAc)_2$ (344 mg del 98%, 1,50 mmol), i la mescla de reacció resultant es va deixar agitant 16 h a temperatura ambient. La suspensió resultant es va filtrar a través de Celite® i el sòlid es va rentar amb AcOEt. El filtrat es va concentrar al buit, es va diluir amb AcOEt (20 mL) i es va rentar amb H_2O (12 mL). La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 18 mL). Els extractes i la fase orgànica reunides es van rentar amb una dissolució aquosa saturada de NaCl (2 × 12 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va evaporar a pressió reduïda obtenint un oli marró (480 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 24 g, 2,5 cm Ø; #1-3, 100 mL, hexà / AcOEt 95:5; #4–6, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #7–9, 100 mL, hexà / AcOEt 85:15; #10–12, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #13–32, 600 mL, hexà / AcOEt 75:25; #33–38, 200 mL, hexà / AcOEt 70:30; #39–46, 250 mL, hexà / AcOEt 65:35; #47–52, 200 mL, hexà / AcOEt 60:40), proporcionant el producte de partida **46** (#18–27, 47 mg) en forma d'oli de color groc i **173** (#30–50, 396 mg, 87% de rendiment global des de **46**) en forma de sòlid marró clar.
La mostra analítica de **173** es va obtenir per cristal·lització d'una alíquota (265 mg) d'AcOEt (0,7 mL) i pentà (3 gotes) proporcionant el producte **173** (158 mg) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,22 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 5:5).

Punt de fusió: 87–89 ºC (AcOEt / pentà).

IR (ATR) ν: 3063 (w), 2948 (w), 2912 (w), 2844 (w) (C-H st), 1768 (w), 1744 (w), 1701 (s) i 1693 (s) (C=O st), 1590 (w), 1433 (m), 1374 (m), 1352 (w), 1273 (w), 1243 (m), 1205 (m), 1177 (m), 1164 (m), 982 (m), 829 (w), 753 (m), 723 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,12 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, C5'-CH_a), 2,28–2,38 (senyal complexa, 3H, 4'-H_a, 6'-H_a i C5'-CH_b a 2,35, dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 5,8 Hz), 2,67 (dt, *J* = 19,2 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H, 5-H_a), 2,66–2,87 (senyal complexa, 3H, 4'-H_b, 5'-H i 6'-H_b), 2,93 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,33 (dt, *J* = 19,2 Hz, *J'* = 2,4 Hz, 1H, 5-H_b), 3,71 (s, 3H, $COOCH_3$), 6,20 (dt, *J* = 10,0 Hz, *J'* = 5,8 Hz, 1H, 3-H), 7,80 (dt, *J* = 10,0 Hz, *J'* = 6,4 Hz, 1H, 4-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 33,81 (CH_2) i 33,83 (CH_2) (C4' i C6'), 39,4 (CH_2, C5), 39,8 (CH_2, C5'-*C*H_2), 40,6 (CH, C5'), 52,9 (CH_3, COO*C*H_3), 57,6 (C, C1), 132,2 (CH, C3), 151,9 (C) i 152.2 (C) (C3a' i C6a'), 163,6 (CH, C4), 167,1 (C, C1' i C3'), 170,8 (C, *C*OOMe), 204,8 (C, C2).

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{16}H_{17}NO_5$ (303,31): C 63,36%; H 5,65%; N 4,62%

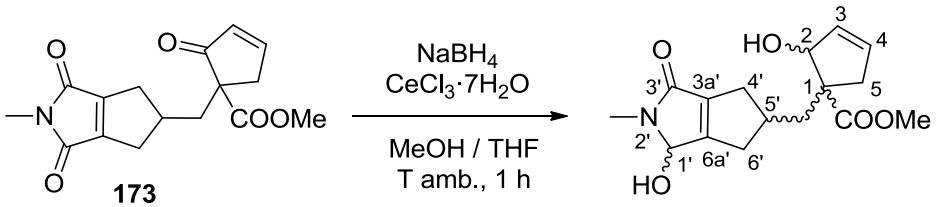
Trobada: C 63,29%; H 5,80%; N 4,56%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{16}H_{18}NO_5$ $[M + H]^+$: 304,1179

Trobada: 304,1174

Mescla estereoisomèrica de 2-hidroxi-1-[(1-hidroxi-2-metil-3-oxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]ciclopent-3-encarboxilat de metil, 178.



178, mescla d'almenys 4 parelles racèmiques diastereomèriques

En un matràs de 25 mL equipat amb sortida de gasos i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'enona **173** (112 mg, 0,37 mmol) i $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (380 mg, 1,02 mmol) en una mescla de THF (3,3 mL) i MeOH (3,7 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany d'aigua / gel, i es va addicionar, en porcions, $NaBH_4$ (54,6 mg, 1,44 mmol). La dissolució es va deixar temperar i es va agitar a temperatura ambient durant 1 h. La mescla de reacció es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1,5 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 8 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar una mescla estereoisomèrica d'almenys 4 parells de diastereòmers racèmics del diol **178** (97,5 mg, 86% de rendiment) en forma de sòlid veig.

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització d'AcOEt (0,4 mL) proporcionant **178** (52 mg) en forma de sòlid blanc.

R_f = 0,35 (gel de sílice, 9 cm, AcOEt / MeOH 9:1).

R_f = 0,16 (gel de sílice, 9 cm, AcOEt / MeOH 9:1).

Dades analítiques i espectroscòpiques de la barreja **178**:

Punt de fusió = 80–82 ºC (AcOEt).

IR (ATR) ν: 3500–3000 [màx. a 3284 (m) (O-H st)], 2920 (m), 2850 (w), 1724 (m), 1677 (s), 1653 (s) (C=O st), 1432 (s), 1396 (s), 1348 (m), 1316 (m), 1289 (m), 1228 (s), 1199 (m), 1166 (s), 1085 (s), 1018 (s), 980 (m), 752 (m), 729 (m), 704 (m), 661 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,60–1,99 (senyal complexa, 2H, 4'-H_a i OH), 2,08–2,27 (senyal complexa, 3H, 4'-H_b, C5'-CH_a i 6'-H_a), 2,29–2,38 (senyal complexa, 1H, 5-H_a), 2,54–2,98 (senyal complexa, 4H, 5-H_b, 5'-H, C5'-CH_b, 6'-H_b) 2,91 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,20–3,60 (senyal ampla, 1H, OH), 3,70 (s) 3,737 (s) i 3,742 (s) (total 3H, OCH_3), 4,93 (senyal ampla), 4,95 (senyal ampla) i 4,97 (senyal ampla) (total 1H, 2-H), 5,07 (senyal ampla) i 5,11 (senyal ampla) (total 1H, 1'-H), 5,78–5,82 (senyal complexa, 1H, 4-H), 5,91–5,96 (senyal complexa, 1H, 3-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 26,32 i 26,36 (CH_3, *N*-CH_3), 33,3, 32,9, 33,4 i 33,9 (CH_2, C6'), 35,4, 35,7, 35,1 i 34,5 (CH_2, C5'-*C*H_2), 39,2, 38,9, 39,1 i 38,8 (CH_2, C4'), 40,1, 39,3, 39,7 i 39,2 (CH_2, C5), 41,5, 40,9, 41,4 i 40,9 (CH, C5'), 52,2 i 52,3 (CH_3, OCH_3), 57,0, 57,5, 57,2 i 57,3 (C, C1), 79,4, 80,1, 79,9 i 80,4 (CH, C2), 81,9, 81,8, 82,01 i 81,95 (CH, C1'), 132,1, 131,82, 132,0 i 131,76 (CH, C4), 133,6, 134,0, 133,9 i 134,2 (CH, C3), 142,1, 142,29, 142,35, 142,0 (C, C3a'), 162,6, 162,8, 162,5 i 163,0 (C, C6a'), 167,44, 167,6, 167,39, 167,5 (C, C3'), 177,0 i 177,1 (C, *C*$OOCH_3$).
Els grups de senyals per a cada àtom de carboni de diferents estereoisòmers es donen en ordre d'intensitat relativa.

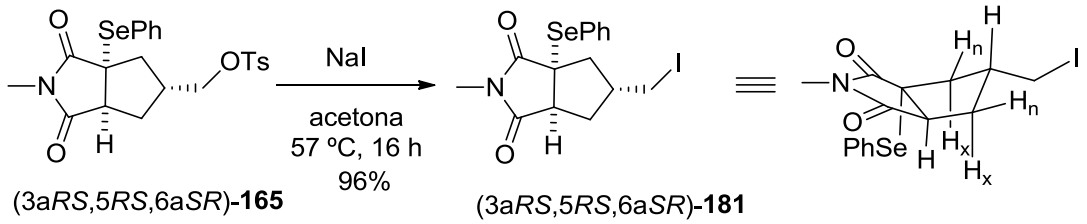
Anàlisi elemental

Calculada per $C_{16}H_{21}NO_5 \cdot 0{,}25H_2O$ (311,85):	C 61,62%; H 6,95%; N 4,49%
Trobada:	C 61,70%; H 7,11%; N 4,34%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{16}H_{22}NO_5$ $[M + H]^+$:	308,1492
Trobada:	308,1494

(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-3a-(Fenilselanil)-5-(iodometil)-2-metil-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, 181.



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la mescla del tosilat **165** (252 mg, 0,51 mmol) i NaI (765 mg, 5,1 mmol) en acetona anhidre (5,5 mL) i la mescla es va escalfar a 57 ºC durant 16 h. La mescla de reacció es va deixar temperar, i el precipitat format es va filtrar a través de Celite® rentant el sòlid (sals) amb AcOEt (20 mL) i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se un residu (919 mg), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 5 g, 2 cm Ø; #1–9, 180 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant **181** (#2–8, 220 mg, 96% de rendiment), en forma d'oli groc.

R_f = 0,57 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 5:5).

IR (ATR) ν: 2928 (w), 1771 (w), 1695 (s) (C=O st), 1428 (m), 1377 (m), 1288 (m), 1274 (m), 1179 (m), 1086 (m), 1006 (m), 742 (m), 692 (m), 634 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,69 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 12,0 Hz, 1H, 4-H_x), 1,75 (dt, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 12,0 Hz, 1H, 6-H_x), 1,80–1,90 (m, 1H, 5-H), 2,18–2,24 (ddm, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1H, 6-H_n), 2,63 (ddd, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 5,6 Hz, *J"* = 1,4 Hz, 1H, 4-H_n), 2,76 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,11 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H) i 3,16 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H) (CH_2I), 3,23–3,26 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 1,2 Hz, 1H, 6a-H), 7,29–7,33 [m, 2H, Ar-3(5)-H], 7,41 (tm, *J* = 7,2 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,61 [dm, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,4 (CH_2, CH_2I), 25,2 (CH_3, *N*-CH_3), 36,3 (CH_2, C6), 41,0 (CH, C5), 43,1 (CH_2, C4), 53,1 (CH, C6a), 53,5 (C, C3a), 125,5 (C, Ar-C1), 129,3 [CH, Ar-C3(5)], 130,0 (CH, Ar-C4), 137,2 [CH, Ar-C2(6)], 177,5 (C, C1), 178,6 (C, C3).

Anàlisi elemental:

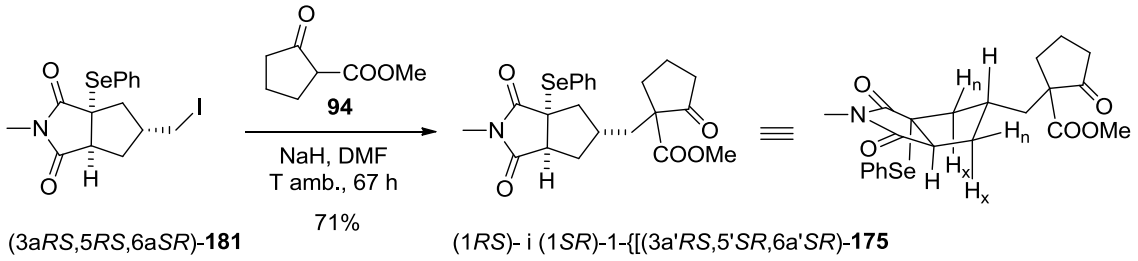
Calculada per $C_{15}H_{16}INO_2Se$:	C 40,20%; H 3,60%; N 3,13%; I 28,32%
Calculada per $C_{15}H_{16}INO_2Se$·0,05hexà (452,47):	C 40,61%; H 3,72%; N 3,10%; I 28,05%
Trobada:	C 40,90%; H 3,75%; N 3,18%; I 28,11%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{15}H_{17}INO_2{}^{80}Se$ $[M + H]^+$: 449,9463

Trobada: 449,9475

Mescla de (1*RS*)- i (1*SR*)-1-{[(3a*RS*,5*SR*,6a*SR*)-3a-(fenilselanil)-2-metil-1,3-dioxo-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-il]metil}-2-oxociclopentancarboxilat de metil, 175.



(3a*RS*,5*RS*,6a*SR*)-**181** (1*RS*)- i (1*SR*)-1-{[(3a'*RS*,5'*SR*,6a'*SR*)-**175**

En un matràs de dues boques de 5 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de NaH (14,3 mg del 60%, 0,36 mmol) en DMF anhidra (0,5 mL) i es va refredar a 0 ºC. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució de **94** (66 mg, 60 µL del 95%, 0,44 mmol) i acabada l'addició es va deixar agitant 1 h a 0 ºC. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució del iodur **181** (80,3 mg, 0,18 mmol) en DMF anhidra (0,8 mL) i la mescla de reacció es va agitar a 0 ºC durant 2 h, i tot seguit a temperatura ambient durant 67 h. Es va afegir una dissolució saturada de NH_4Cl (0,5 mL) i H_2O (0,8 mL) i la mescla es va extreure amb AcOEt (3 × 4 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda, obtenint un residu (331 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 15 g, 2 cm Ø; #1–8, 100 mL, hexà; #9–17, 100 mL, hexà / AcOEt 95:5; #18–41, 300 mL, hexà / AcOEt 92:8; #42–47, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #48–52, 50 mL, hexà/ AcOEt 85:15; #53–54, 25 mL, hexà/ AcOEt 80:20; #55–61, 75 mL, hexà/ AcOEt 75:25; #62–67, 60 mL, hexà/ AcOEt 50:50; #68–73, 60 mL, hexà/ AcOEt 40:60), proporcionant el iodur de partida **181** (#22–24, 7 mg), una mescla de **94** i el producte d'eliminació **176** en una relació 9:4 (#25–28, 16,7 mg), **94** (#29–36, 12,7 mg) i el producte desitjat **175** (#61–67, 59,2 mg, 71% de rendiment) en forma d'oli espès groc clar.

R_f = 0,36 (gel de sílice, 9,5 cm, hexà / AcOEt 1:1).

IR (ATR) ν: 2952 (w), 1770 (w), 1749 (w), 1697 (s) (C=O st), 1429 (m), 1378 (m), 1283 (m), 1222 (m), 1147 (m), 1119 (m), 1088 (m), 1021 (m), 744 (m), 694 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,51–1,60 (senyal complexa, 2H, 4'-H_x i C5'-CH_a), 1,62–1,75 (senyal complexa, 3H, 5-H_a, 5'-H i 6'-H_x), 1,82–1,99 (senyal complexa, 2H, 4-H_a i 4-H_b), 2,02–2,14 (senyal complexa, 2H, 4'-H_n i 6'-H_n), 2,14–2,26 (m, 1H, 3-H_a), 2,33–2,43 (m, 1H, 3-H_b), 2,43–2,54 (senyal complexa, 2H, 5-H_b i C5'-CH_b), 2,72 (s) i 2,73 (s) (total 3H, N-CH_3), 3,13 (s ampla) i 3,15 (s ampla) (total 1H, 6a'-H), 3,64 (s) i 3,65 (s) (total 3H, OCH_3), 7,27–7,31 [senyal complexa, 2H, Ar-3(5)-H], 7,38 (tm, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,56–7,59 [senyal complexa, 2H, Ar-2(6)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 19,5 (CH_2, C4), 25,1 (CH_3) i 25,2 (CH_3) (*N*-CH_3), 32,8 (CH_2) i 32,9 (CH_2) (C5), 35,8 (CH, C5'), 36,1 (CH_2) i 36,4 (CH_2) (C6'), 37,3 (CH_2, C3), 37,57 (CH_2) i 37,64 (CH_2) (C4'), 43,1 (CH_2) i 43,4 (CH_2) (C5'-*C*H_2), 52,7 (CH_3, OCH_3), 52,9 (CH) i 53,1 (CH) (C6a'), 53,3 (C) i 53,6 (C) (C3a'), 60,0 (C, C1), 125,6 (C) i 125,7 (C) (Ar-C1), 129,2 [CH, Ar-C3(5)], 129,87 (CH) i 129,90 (CH) (Ar-C4), 137,1 [CH, Ar-C2(6)], 170,7 [C, *C*$OOCH_3$], 177,79 (C) i 177,83 (C) (C1'), 178,8 (C, C3'), 213,8 (C, C2).

Anàlisi elemental:

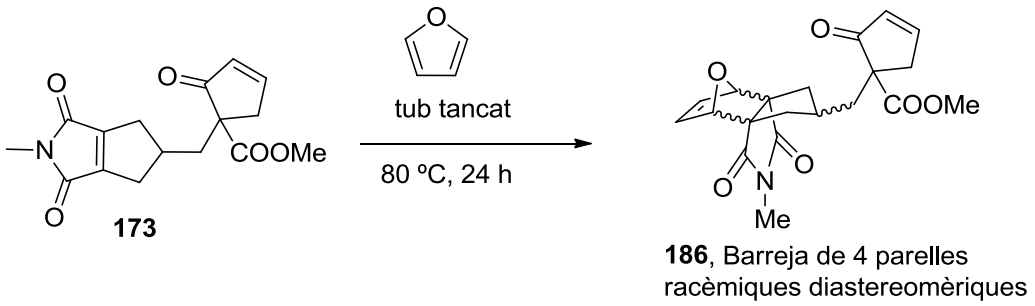
Calculada per $C_{22}H_{25}NO_5Se$ (462,40):	C 57,14%; H 5,45%; N 3,03%
Trobada:	C 57,31%; H 5,73%; N 2,85%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{22}H_{26}NO_5{}^{80}Se[M + H]^+$:	464,0970
Trobada:	464,0968

(1*RS*,2*RS*)-2-Hidroxi-1-[(2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]ciclopent-3-encarboxilat de metil, 174.

*a) Reacció de Diels-Alder de l'enona **173** amb furà.*

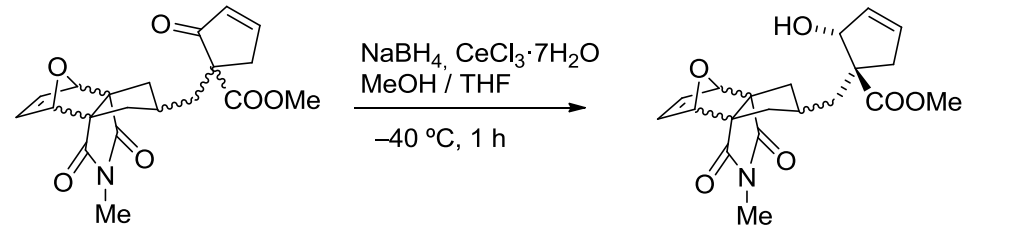


En un reactor a pressió (tub tancat) equipat amb agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'enona **173** (104 mg, 0,34 mmol) en furà (3,2 mL) i es va escalfar a 80 ºC durant 24 h. A continuació, es va deixar temperar i es va evaporar a sequedat proporcionant una

mescla de 4 parells diastereomèrics de l'adducte Diels-Alder **186** (145 mg, rendiment quantitatiu) en forma d'oli marró. Aquest cru va ser utilitzat directament en la següent reacció.

Dades significatives de l'espectre de ^{1}H-RMN de la mescla estereoisomèrica **186** (els valors donats per cada classe de protó es donen en relació decreixent): 2,80 / 2,96 / 2,82 / 3,00 (s, *N*-CH_3), 3,70 / 3,68 / 3,69 / 3,67 (s, $COOCH_3$), 6,13–6,18 (senyal complexa, ciclopentenona 3-H), 6,43/6,59/6,38/6,40 (t, *J* = 1,2 Hz, protons olefínics de la part del dihidrofurà), 7,72–7,80 (senyal complexa, ciclopentenona 4-H).

*b) Reducció de la barreja d'adductes Diels-Alder **186** amb $NaBH_4$ / $CeCl_3{\cdot}7H_2O$.*



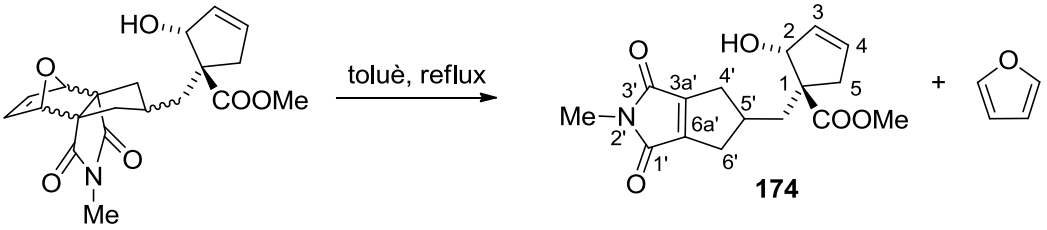
186, Barreja de 4 parelles racèmiques diastereomèriques

187, Barreja diastereomèrica

En un matràs de 25 mL equipat amb sortida de gasos i agitació magnètica es va preparar una dissolució de la mescla dels adductes Diels-Alder obtinguts anteriorment **186** (127 mg, 0,34 mmol) i $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (357 mg, 0,96 mmol) en una mescla de THF (3,1 mL) / MeOH (3,4 mL), es va refredar a –40 ºC amb el *cryocool*, i es va addicionar, en porcions, $NaBH_4$ (50 mg, 1,33 mmol). La mescla de reacció es va agitar a –40 ºC durant 1 h. Passat aquest temps, es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1,3 mL), es va diluir amb H_2O (1,5 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 12 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar una mescla diastereomèrica dels alcohols **187** (135 mg, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc. Aquest cru va ser utilitzat directament, sense purificació, en la següent reacció

Dades significatives de l'espectre de ^{1}H-RMN de la mescla estereoisomèrica **187** (els valors donats per cada classe de protó es donen en relació decreixent): 2,80 / 2,96 / 2,83 / 3,02 (s, *N*-CH_3), 3,70 / 3,74 / 3,680 / 3,683 / altres senyals minoritàries (s, $COOCH_3$), 4,93 / 5,09 / 4,85 / 5,04 / 5,04 / 5,01 (senyal ampla, ciclopentenol 2-H junt amb els protons al·lílics de la part del dihidrofurà), 5,75–5,79 (senyal complexa, ciclopentenol 4-H), 5,88–5,95 (senyal complexa, ciclopentenol 3-H), 6,43 / 6,60 / 6,38 / 6,58 (singulet ampla, protons olefínics de la part del dihidrofurà).

*c) Reacció de retro-Diels-Alder a partir de la barreja d'adductes reduïts **187**: obtenció de l'alcohol **174**.*



187, Barreja diastereomèrica

En un matràs de 25 mL proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de la mescla estereoisomèrica obtinguda anteriorment **187** en toluè (17 mL) i es va escalfar a reflux durant 4 dies. Es va deixar temperar i es va evaporar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (113 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 7 g, 1,5 cm Ø; #1–4, 40 mL, hexà; #5–9, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #10–14, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #15–16, 25 mL, hexà / AcOEt 85:15; #17–19, 25 mL, hexà / AcOEt 80:20; #20–24, 50 mL, hexà / AcOEt 75:25; #25–28, 50 mL, hexà / AcOEt 70:30; #29–57, 300 mL, hexà / AcOEt 65:35; #58–61, 50 mL, hexà / AcOEt 60:40; #62–66, 50 mL, hexà / AcOEt 50:50; #67–71, 50 mL, hexà / AcOEt 50:50; #72–78, 75 mL, hexà / AcOEt 40:60), proporcionant l'alcohol estereoisomèricament pur **174** (#31–34, 48,4 mg) en forma d'oli pastós blanc, una mescla de l'alcohol **174** i el seu epímer en l'àtom C2 del ciclopentè (#35–48, 28,5 mg, relació **174** / C2 epímer 2:1 per ^{1}H-RMN) en forma d'oli pastós de color blanc (total 76,9 mg, 74% de rendiment global des de l'enona **173**) i el producte de partida **187** format per una mescla estereoisomèrica dels adductes minoritaris formats en la reacció de Diels Alder (#49–74, 22,5 mg) en forma d'oli marró.

$R_{f\ OHmaj}$ = 0,33 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 4:6).
$R_{f\ OHmin}$ = 0,26 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 4:6).

Dades analítiques i espectroscòpiques del diastereòmer majoritari **174**:

IR (ATR) ν: 3600–3300 [(m), màx a 3459 (OH st)], 2947 (w), 1770 (w), 1695 (s) (C=O st), 1432 (m), 1377 (m), 1230 (m), 1167 (m), 1031 (m), 982 (m), 728 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,80 (s, 1H, OH), 1,98 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1H, C5'-CH_a), 2,23 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, C5'-CH_b), 2,32–2,37 (senyal complexa, 3H, 4'-H_a, 5-H_{trans} i 6'-H_a), 2,70–2,87 (senyal complexa, 3H, 4'-H_b, 5'-H i 6'-H_b), 2,93 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,93–2,99 (dm, *J* = 16,8 Hz, 1H, 5-H_{cis}), 3,66 (s, 3H, $COOCH_3$), 4,92–4,95 (senyal ample, 1H, 2-H), 5,80 (dq, *J* = 6,0 Hz, *J '* = 2,0 Hz, 1H, 4-H), 5,92–5,95 (m, 1H, 3-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 33,2 (CH_2) i 34,0 (CH_2) (C4' i C6'), 38,5 (CH_2, C5'-*C*H_2), 39,2 (CH_2, C5), 41,3 (CH, C5'), 52,3 (CH_3, COO*C*H_3), 57,3 (C, C1), 80,2 (CH, C2), 132 (CH, C4), 133,9 (CH, C3), 152,1 (C) i 152,4 (C) (C3a' i C6a'), 167,3 (C, C1' i C3'), 176,5 (C, *C*OOMe).

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{16}H_{19}NO_5$ (305,33):	C 62,94%; H 6,27%; N 4,59%
Trobada:	C 63,24%; H 6,45%; N 4,27%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{16}H_{23}N_2O_5$ $[M + NH_4]^+$:	323,1601
Trobada:	323,1593

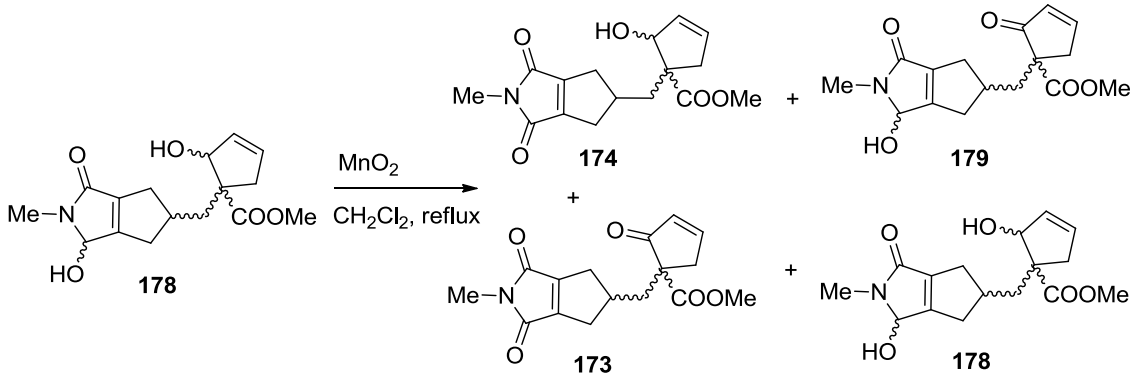
Dades espectroscòpiques significatives del diastereòmer minoritari C2 epímer de **174** deduïdes de l'espectre de la barreja de **174** i C2 epímer de **174**:

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,70 (senyal ampla, 1H, OH), 1,87 (dd, *J* = 13,8 Hz, *J'* = 5,8 Hz, 1H, C5'-CH_a), 2,14 (dd, *J* = 13,8 Hz, *J'* = 7,8 Hz, 1H, C5'-CH_b), 2,97 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,07–3,14 (dm, *J* = 17,6 Hz, 1H, 5-H_{cis}), 3,75 (s, 3H, $COOCH_3$), 4,48–4,52 (senyal ampla, 1H, 2-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 23,8 (CH_3, *N*-CH_3), 33,3 (CH_2) i 34,2 (CH_2) (C4' i C6'), 38,3 (CH_2, C5'-*C*H_2), 41,0 (CH, C5'), 43,0 (CH_2, C5), 52,1 (CH_3, COO*C*H_3), 57,6 (C, C1), 83,5 (CH, C2), 130,9 (CH, C4), 134,0 (CH, C3), 151,9 (C) i 152,3 (C) (C3a' i C6a'), 167,20 i 167,22 (C, C1' i C3'), 175,2 (C, *C*OOMe).

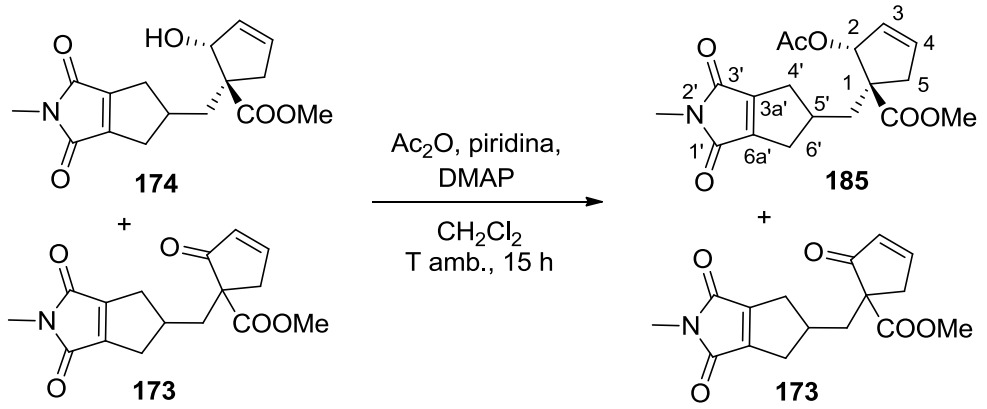
(1*RS*,2*RS*)-2-Acetoxi-1-[(2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]ciclopent-3-encarboxilat de metil, 185.

*a) Oxidació de la barreja d'estereoisòmers **178** amb MnO_2.*



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la barreja estereoisomèrica dels diols **178** (210 mg, 0,68 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (130 mL). Es va afegir MnO_2 (418 mg del 85%, 4,1 mmol) i la suspensió resultant es va escalfar a reflux durant 36 h. La mescla es va deixar temperar i es va filtrar a través de Celite® rentant el sòlid amb CH_2Cl_2 (3 × 35 mL). Per evaporació del filtrat i els rentats reunits es va obtenir un residu (204 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 12 g, 2 cm Ø; #1–7, 100 mL, hexà / AcOEt 90:10; #8–13, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20; #14–28, 200 mL, hexà / AcOEt 70:30; #29–35, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #36–39, 50 mL, hexà / AcOEt 50:50; #40–48, 100 mL, AcOEt), proporcionant una mescla de l'estereoisòmer majoritari de **174** i de l'enona **173** (#16–24, 75 mg, amb una relació aproximada alcohol **174** / enona **173** = 3:1 per ^{1}H-RMN), una mescla de l'alcohol **174,** el seu epímer C2 de **174** i l'enona **173** (#25–35, 28 mg, amb una relació aproximada alcohol **174** / C2 epímer de **174** / enona **173** = 4:3:1,5 per ^{1}H-RMN) i una mescla del diol de partida **178** i de la hidroxilactama **179** (#42–57, 48,5 mg, amb una relació aproximada diol **178** / hidroxilactama **179** = 3:4). Finalment, els rendiments aproximats dels diferents compostos són: alcohol **174** i el seu epímer C2 (43%), enona **173** (12%), hidroxilactama **179** (13%) i el diol de partida **178** (10%).

*b) Acetilació de la barreja d'alcohol (1RS,2RS)-**174** i enona (1RS)-**173**.*



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la mescla de l'alcohol **174** i l'enona **173** obtinguda anteriorment (75 mg, relació alcohol **174** / enona **173** = 3:1) en CH_2Cl_2 anhidre (1,5 mL). A continuació es va addicionar consecutivament piridina anhidra (0,11 mL, 1,35 mmol), anhídrid acètic (0,11 mL, 1,16 mmols) i 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) (14,9 mg, 0,122 mmol) i la dissolució resultant es va deixar agitant 15 h a temperatura ambient. La dissolució es va acidificar amb una dissolució aquosa d'HCl 0,1 N (4,5 mL), es van separar les fases i la fase orgànica es va rentar amb dissolució aquosa d'HCl 0,1 N (2 × 4,5 mL), salmorra (6 mL), dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (2 × 6 mL) i salmorra (6 mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli groguenc (76 mg) que es va purificar per cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 4 g, 1 cm Ø; #1–3, 30 mL, hexà; #4–8, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #9–12, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #13–31, 200 mL, hexà / AcOEt 85:15; #32–36, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #37–45, 100 mL, hexà / AcOEt 70:30; #46–49, 50 mL, hexà / AcOEt 65:35), proporcionant l'acetat pur **185** (#17–30, 59 mg, 92% de rendiment) en forma d'oli groc clar i l'enona **173** (#37–46, 18 mg).

R_f = 0,48 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Dades analítiques i espectroscòpiques de (*1RS,2RS*)-**185**:

IR (ATR) ν: 3055 (w), 2946 (w), 1771 (w), 1695 (s) (C=O st), 1428 (m), 1377 (m), 1288 (m), 1275 (m), 1180 (m), 1086 (m), 1006 (m), 742(m), 692 (m), 633 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,00 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 6,4 Hz, 1H, C5'-CH_a), 2,06 (s, 3H, CH_3COO), 2,18 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1H, C5'-CH_b), 2,20–2,34 (m, 2H, 4'-H_a i 6'-H_a), 2,38 (dq, *J* = 16,8 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1H, 5-H_{cis}), 2,71–2,83 (senyal complexa, 3H, 4'-H_b, 6'-H_b i 5'-H), 2,93 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,06 (dt, *J* = 16,4 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1H, 5-H_{trans}), 3,71 (s, 3H, $COOCH_3$), 5,78–5,81 (m, 1H, 4-H), 5,94–5,96 (m, 1H, 2-H), 6,06 (dt, *J* = 5,6 Hz, *J'* = 2,0 Hz, 1H, 3-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 21,0 (CH_3, CH_3COO), 23,7 (CH_3, *N*-CH_3), 33,7 (CH_2) i 33,9 (CH_2) (C4' i C6'), 38,8 (CH_2, C5'-CH_2), 40,3 (CH_2, C5), 41,2 (CH, C5'), 52,5 (CH_3, COOCH_3), 56,4 (C, C1), 81,5 (CH, C2), 128,9 (CH, C4), 136,5 (CH, C3), 152,05 (C) i 152,12 (C) (C3a' i C6a'), 167,2 (C, C1' i C3'), 170,2 (C, CH_3COO), 175,3 (C, COOCH_3).

Anàlisi elemental:

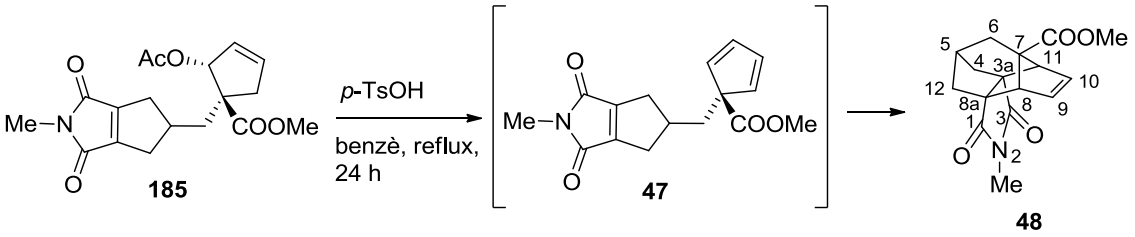
Calculada per $C_{18}H_{21}NO_6$ (347,36):	C 62,24%; H 6,09%; N 4,03%
Trobada:	C 62,54%; H 6,39%; N 3,80%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{18}H_{25}N_2O_6$ $[M + NH_4]^+$:	365,1707
Trobada:	365,1709

2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epiprop[2]en[1,1,3]triil)-5,8a-metanociclohepta[*c*]pirrole-7-carboxilat de metil, 48.

*a) A partir de l'acetat (1RS,2RS)-**185**:*



En un matràs de 25 mL equipat amb un equip Dean-Stark, refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de l'acetat **185** (27,8 mg, 80 µmol) en benzè (16 mL), s'hi va addicionar *p*-TsOH·H_2O (3,0 mg, 16 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 24 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va afegir K_2CO_3 sòlid (60 mg aprox.). La suspensió es va filtrar i el filtrat es va evaporar a sequedat obtenint-se un sòlid marró clar (41,4 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 2 g, 1 cm Ø; #1–3, 30 mL, hexà; #4–6, 30 mL, hexà / AcOEt 95:5; #7–11, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #12–20, 100 mL, hexà / AcOEt 85:15; #20–25, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant l'adducte **48** (#14–20, 20,7 mg, 90% de rendiment) en forma de sòlid de color blanc.

La mostra analítica de **48** es va obtenir per sublimació d'una mostra (40 mg) (110 ºC / 0,2–0,5 torr) proporcionant **48** (37 mg) en forma de sòlid blanc cristal·lí.

R_f = 0,32 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 166–167 ºC (sublimat).

IR (ATR) ν: 2953 (w), 2860 (w) (C-H st), 1754 (w), 1731 (m), 1691 (s) (C=O st), 1424 (m), 1374 (m), 1327 (m), 1307 (m), 1253 (s), 1145 (m), 1110 (m), 1053 (m), 780 (m), 730 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,88–1,89 (dm, *J* = 2,8 Hz, 2H, 6-H_2), 1,93–1,97 [ddm, *J* = 11,6 Hz, *J'* = 3,6 Hz, 2H, 4(12)-H_b], 2,04–2,07 [dm, *J* = 11,6 Hz, 2H, 4(12)-H_a], 2,62–2,65 (m, 1H, 5-H), 2,81 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,25 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 8(11)-H], 3,59 (s, 3H, $COOCH_3$), 6,17 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 9(10)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,4 (CH_3, *N*-CH_3), 35,3 (CH_2, C6), 38,2 (CH_2, C5), 38,6 [CH_2, C4(12)], 52,0 (CH_3, COO*C*H_3), 55,5 [CH, C8(11)], 59,5 [C, C3a(8a)], 72,2 (C, C7), 135,5 [C, C9(10)], 173,3 (C, *C*OOCH_3), 177,3 [C, C1(3)].

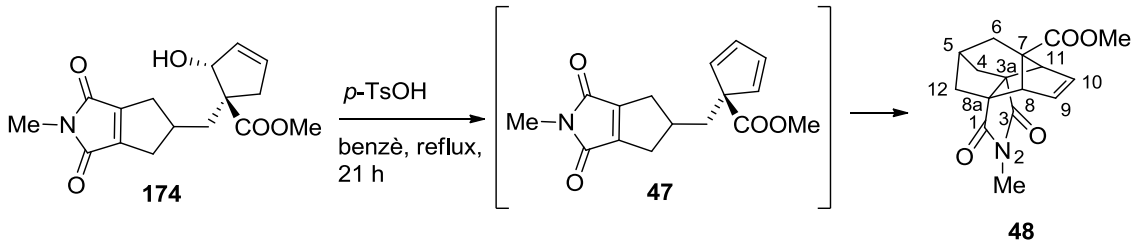
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{16}H_{17}NO_4$ (287,31):	C: 66,89%; H: 5,96%; N: 4,88%
Trobada:	C: 66,80%; H: 6,15%; N: 4,67%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{16}H_{18}NO_4$ $[M + H]^+$:	288,1230
Trobada:	288,1217

*b) A partir de l'alcohol (1RS, 2RS)-**174** com a únic diastereòmer.*



b1) En un matràs de 25 mL equipat amb un equip Dean-Stark, refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (*1RS, 2RS*)-**174** (134 mg, 0,44 mmol) en benzè (16 mL), s'hi va addicionar *p*-TsOH·H_2O (16,7 mg, 88 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 21 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va afegir K_2CO_3 sòlid (80 mg aprox.). La suspensió es va filtrar i el filtrat es va evaporar a sequedat obtenint-se un sòlid marró (144 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 7,2 g, 1,5 cm Ø; #1–2, 50 mL, hexà; #3–4, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #5–6, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #7–20, 350 mL, hexà / AcOEt 85:15; #21–28,

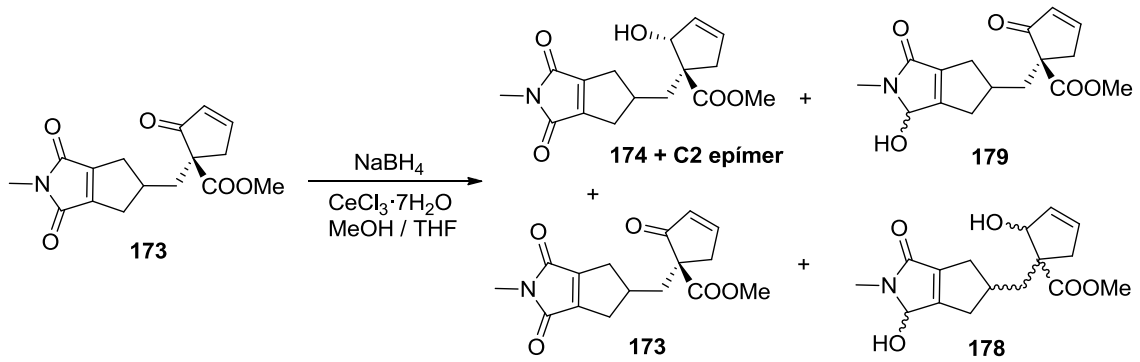
200 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant l'adducte **48** (#11–24, 107 mg, 85% de rendiment) en forma de sòlid de color marró clar.

b2) En un matràs de 25 mL equipat amb un equip Dean-Stark, refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de (*1RS, 2RS*)-**174** (33,5 mg, 0,11 mmol) en benzè (16 mL), s'hi va addicionar *p*-TsOH·H_2O (4,2 mg, 22 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 24 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va afegir K_2CO_3 sòlid (60 mg aprox.). La suspensió es va filtrar i el filtrat es va evaporar a sequedat obtenint-se un sòlid marró (39,7 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 2,0 g, 1,5 cm Ø; #1–3, 30 mL, hexà; #4–6, 30 mL, hexà / AcOEt 95:5; #7–9, 30 mL, hexà / AcOEt 90:10; #10–23, 150 mL, hexà / AcOEt 85:15; #24–28, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant el producte **48** (#10–24, 36 mg) en forma de sòlid de color marró. El sòlid es va sublimar a 110 ºC / 0,2–0,5 torr proporcionant **48** (28,6 mg, 91% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

*c) A partir de la mescla de diastereòmers de **174**.*

En un matràs de 25 mL equipat amb un equip Dean-Stark, refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de la mescla (*1RS, 2RS*)-**174** i el seu epímer en C2 (110,6 mg, 0,36 mmol) en benzè (16 mL), s'hi va addicionar *p*-TsOH·H_2O (13,8 mg, 73 µmol) i la mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 23 h. La dissolució resultant es va deixar refredar a temperatura ambient i es va afegir K_2CO_3 sòlid (80 mg aprox.). La suspensió es va filtrar i el filtrat es va evaporar a sequedat obtenint-se un sòlid marró (124 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 6 g, 1,5 cm Ø; #1–2, 50 mL, hexà; #3–4, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #5–6, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #7–21, 350 mL, hexà / AcOEt 85:15; #22–25, 100 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant l'adducte **48** (#11–22, 82,8 mg, 80% de rendiment) en forma de sòlid de color marró clar.

Reduccions del (1*RS*)-1-[(2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il)metil]-2-oxociclopent-3-encarboxilat de metil, 173, amb $NaBH_4$ / $CeCl_3{\cdot}7H_2O$.



a) 1,5 mmols de $NaBH_4$.

En un matràs de 10 mL equipat amb sortida de gasos i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'enona **173** (92 mg, 0,30 mmol) i $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (293 mg, 0,79 mmol) en una mescla de THF (2,7 mL) / MeOH (3,1 mL), es va refredar a –40 ºC amb el cryocool, i es va addicionar, en porcions, $NaBH_4$ (17 mg, 0,45 mmol). La mescla de reacció es va agitar a –40 ºC durant 15 min. Passat aquest temps, es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 7 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar un cru (101 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 6 g, 1,5 cm Ø; #1–16, 175 mL, hexà / AcOEt 50:50; #17–26, 100 mL, hexà / AcOEt 30:70; #27–50, 250 mL, hexà / AcOEt 10:90; #51–57, 50 mL, AcOEt), proporcionant una mescla de l'alcohol **174**, el seu epímer en C2 i l'enona **173** amb una relació aproximada 10:1:1 per ^{1}H-RMN (#4–12, 17 mg) en forma d'oli groc, una mescla del diol **178** i de la hidroxilactama **179** amb una relació aproximada 2:1 per ^{1}H-RMN (#31–41, 61 mg) en forma d'oli de color groc i el diol **178** impur (#42–53, 18 mg) en forma d'oli groc.

b) 0,5 mmols de $NaBH_4$.

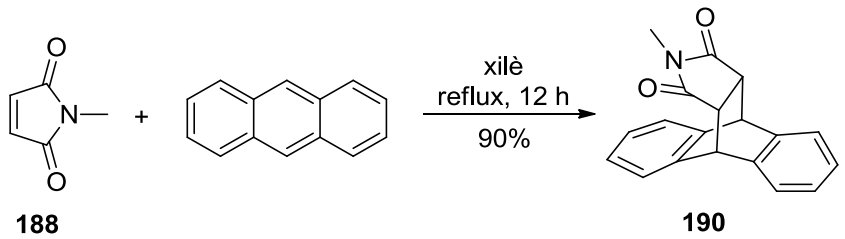
En un matràs de 10 mL equipat amb sortida de gasos i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'enona **173** (100 mg, 0,33 mmol) i $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (320 mg, 0,86 mmol) en una mescla de THF (3 mL) / MeOH (3,3 mL), es va refredar a –40 ºC amb el cryocool, i es va addicionar, en porcions, $NaBH_4$ (6 mg, 0,16 mmol). La mescla de reacció es va agitar a –40 ºC durant 15 min. Passat aquest temps, es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 8 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar un cru (111 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 4 g, 1

cm Ø; #1–4, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #5–9, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #10–12, 25 mL, hexà / AcOEt 70:30; 13–19, 75 mL, hexà / AcOEt 60:40; #20–23, 40 mL, hexà / AcOEt 50:50; #24–26, 25 mL, hexà / AcOEt 40:60; #27–28, 25 mL, hexà / AcOEt 80:20; #29–31, 25 mL, hexà / AcOEt 10:90; #32–45, 150 mL, AcOEt), proporcionant una mescla de (*1RS, 2RS*)-**174** i de l'enona **173** amb una relació 1:2,8 per ^{1}H-RMN (#13–16, 55 mg) en forma d'oli groc, una mescla de l'alcohol **174**, el seu epímer C2 i l'enona **173** amb una relació aproximada 1:1,8:1,3 per ^{1}H-RMN (#17–21, 9 mg) en forma d'oli de color groc i una mescla del diol **178** i de la hidroxilactama **179** amb una relació aproximada 1:1 per ^{1}H-RMN (#31–41, 31 mg) en forma d'oli de color groc.

c) 1 mmol de $NaBH_4$.

En un matràs de 10 mL equipat amb sortida de gasos i agitació magnètica es va preparar una dissolució de l'enona **173** (102 mg, 0,34 mmol) i $CeCl_3{\cdot}7H_2O$ (327 mg, 0,88 mmol) en una mescla de THF (3,1 mL) / MeOH (3,4 mL), es va refredar a –40 ºC amb el cryocool, i es va addicionar, en porcions, $NaBH_4$ (13 mg, 0,34 mmol). La mescla de reacció es va agitar a –40 ºC durant 15 min. Passat aquest temps, es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 (3 × 10 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda per donar un cru (123 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 6 g, 1,5 cm Ø; #1–4, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #5–9, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #10–12, 25 mL, hexà / AcOEt 70:30; 13–23, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #24–28, 50 mL, hexà / AcOEt 50:50; #29–32, 50 mL, hexà / AcOEt 20:80; #33–57, 250 mL, AcOEt), proporcionant una mescla de (*1RS, 2RS*)-**174** i de l'enona **173** amb una relació 1,9:1 per ^{1}H-RMN (#16–19, 25 mg) en forma d'oli groc, una mescla de l'alcohol **174**, el seu epímer en C2 i l'enona **173** amb una relació aproximada 3:2,5:1 per ^{1}H-RMN (#20–26, 12 mg) en forma d'oli de color groc i una mescla del diol **178** i de la hidroxilactama **179** amb una relació aproximada 2:1 per ^{1}H-RMN (#35–56, 83 mg) en forma d'oli de color groc.

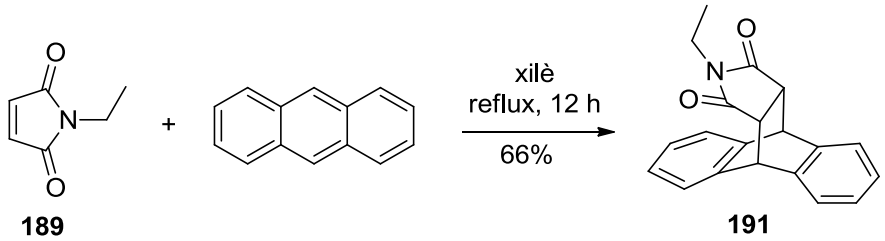
(3a*R*,9a*S*)-2-Metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benzeno-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 190.[104]



En un matràs d'una boca de 5 mL proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de la *N*-metilmaleimida **188** (100 mg, 0,90 mmol) i antracè (160 mg, 0,90 mmol) en xilè (2 mL) i es va escalfar a 140 ºC durant 12 h. A continuació, es va deixar temperar i es va obtenir un precipitat blanc. Es va filtrar al buit i es va rentar amb metanol fred (5 mL) obtenint **190** com un sòlid blanc cristal·lí (234 mg, 90% de rendiment).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 (s, 3H, *N*-C*H*$_3$), 3,21 [s, 2H, 3a(9a)-H], 4,78 [s, 2H, 4(9)-H], 7,11–7,13 (m, 2H), 7,16–7,18 (m, 2H), 7,25–7,27 (m, 2H), 7,37–7,39 (m, 2H) (Ar-H).

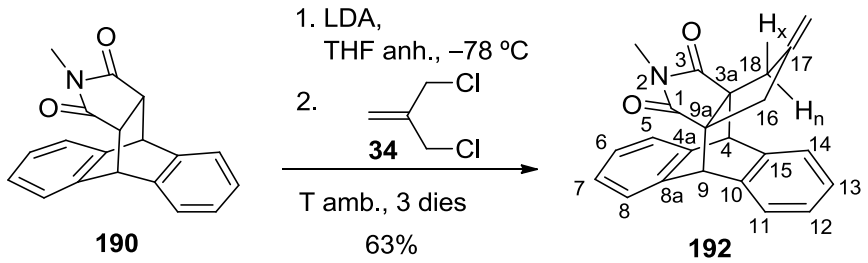
(3a*R*,9a*S*)-2-Etil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benzeno-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 191.[103]



En un matràs d'una boca de 50 mL proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de la *N*-etilmaleimida **189** (2,00 g, 16,0 mmol) i antracè (2,84 g, 15,9 mmol) en xilè (36 mL) i es va escalfar a 140 ºC durant 12 h. A continuació, es va deixar temperar i es va obtenir un precipitat blanc. Es va filtrar al buit i es va rentar amb metanol fred (15 mL) obtenint **191** com un sòlid blanc cristal·lí (3,22 g, 66% de rendiment).

^{1}H-RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,39 (t, 3H, *N*-CH_2C*H*$_3$), 3,13 (q, 2H, *N*-C*H*$_2$$CH_3$), 3,17 [m, 2H, 3a(9a)-H], 4,78 [m, 2H, 4(9)-H], 7,10–7,13 (m, 2H), 7,16–7,18 (m, 2H), 7,26–7,28 (m, 2H), 7,36–7,39 (m, 2H) (Ar-H).

(3a*R*,9a*S*)-2-Metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 192.



En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució de diisopropilamina anhidra (0,8 mL, 5,71 mmol) en THF anhidre (15 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (2,3 mL d'una dissolució 2,5 M en hexà, 5,75 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada la addició, es va escalfar a 0 ºC i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Passat aquest temps, es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de **190** (690 mg, 2,38 mmol) en THF anhidre (8 mL). Acabada l'addició la mescla de reacció es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va escalfar a 0 ºC durant 1 h, es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè, **34**, (0,36 mL del 96%, 373 mg, 2,99 mmol). La mescla de reacció es va deixar temperar i es va mantenir en agitació durant 3 dies. La mescla de reacció es va acidificar amb una dissolució aquosa d'HCl 1N (10 mL) i es va extreure amb Et_2O (3 × 50 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu semisòlid marró (960 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 30 g, 3 cm Ø; #1–13, 300 mL, hexà; #14–32, 500 mL, hexà / AcOEt 90:10; #33–40, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20), proporcionant **192** (#20–26, 515 mg, 63% de rendiment) en forma de sòlid de color groc.

R_f = 0,51 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió: 190,4–192,3 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 2949 (w), 1770 (w), 1693 (s), 1460 (m), 1425 (m), 1376 (m), 1303 (m), 1018 (m), 883 (m), 770 (m), 748 (m), 618 (m), 586 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,11 [dt, *J* = 16,4 Hz, *J'* = 2,4 Hz , 2H, 16(18)-H_n], 2,47 (s, 3H, *N*-C*H*$_3$), 2,64 [d ampla, *J* = 16,4 Hz, 2H, 16(18)-H_x], 4,51 [s, 2H, 4(9)-H], 4,61–4,62 (s ampla, 2H, C17=C*H*$_2$), 7,06–7,10 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,21–7,25 [m, 2H, 5(8)-H], 7,34–7,38 [m, 2H, 11(14)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,5 (CH_3, *N*-*C*H$_3$), 39,3 [CH_2, C16(18)], 49,5 [CH, C4(9)], 62,0 [C, C3a(9a)], 108,8 (CH_2, C17=*C*H$_2$), 124,9 [CH, C5(8)], 126,6 [CH, C11(14)], 126,81 [CH, C12(13)], 126,85 [CH, C6(7)], 139,6 [C, C4a(8a)], 139,9 [C, C10(15)], 146,6 (C, C17), 180,1 [C, C1(3)].

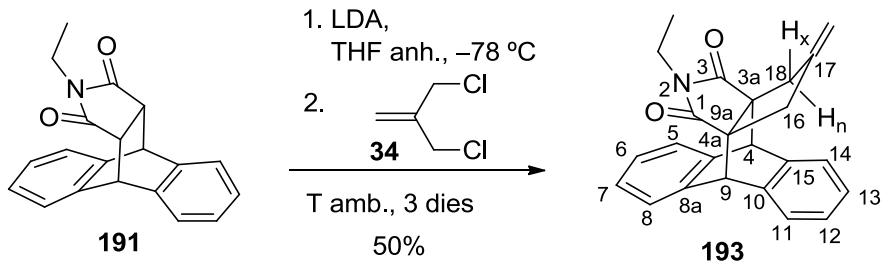
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{23}H_{19}NO_2$ (341,41):	C 80,92%; H 5,61%; N 4,10%
Calculada per $C_{23}H_{19}NO_2 \cdot 0{,}25H_2O$ (345,91):	C 79,86%; H 5,68%; N 4,05%
Trobada:	C 79,47%; H 5,62%; N 3,88%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{23}H_{20}NO_2$ [M + H]$^+$:	342,1489
Trobada:	342,1485

(3a*R*,9a*S*)-2-Etil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 193.



En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució de diisopropilamina anhidra (2,2 mL, 15,7 mmol) en THF anhidre (40 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (6,3 mL d'una dissolució 2,5 M en hexà, 15,8 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada la addició, es va escalfar a 0 ºC i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Passat aquest temps, es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de **191** (690 mg, 2,38 mmol) en THF anhidre (20 mL). Acabada l'addició, la mescla de reacció es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va escalfar a 0 ºC durant 1 h, es va

refredar un altre cop a −78 ºC i es va afegir, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè, **34**, (0,96 mL del 96%, 995 mg, 7,96 mmol). La mescla de reacció es va deixar temperar i es va mantenir en agitació durant 3 dies. La mescla de reacció es va acidificar amb una dissolució aquosa d'HCl 1N (20 mL) i es va extreure amb Et_2O (3 × 50 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu semisòlid marró (2,46 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 67 g, 3 cm Ø; #1–16, 700 mL, hexà; #17–36, 800 mL, hexà / AcOEt 90:10), proporcionant **193** (#19–23, 1,16 g, 50% de rendiment) en forma de sòlid de color groc.

R_f = 0,63 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió: 162,4–163,9 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 2944 (w), 1760 (w), 1691 (s), 1458 (m), 1438 (m), 1398 (m), 1345 (m) 1222 (m), 1125 (m), 797 (m), 761 (s), 616 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, *N*-CH_2CH_3), 2,10 [dt, *J* = 16,4 Hz, *J′* = 2,5 Hz , 2H, 16(18)-H_n], 2,63 [d, *J* = 16,4 Hz, 2H, 16(18)-H_x], 3,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, *N*-CH_2CH_3), 4,52 [s, 2H, 4(9)-H], 4,61–4,62 (s ampla, 2H, C17=CH_2), 7,06–7,09 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,22–7,25 [m, 2H, 5(8)-H], 7,35–7,37 [m, 2H, 11(14)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,0 (CH_3, *N*-CH_2CH_3), 33,4 (CH_2, *N*-CH_2CH_3), 39,3 [CH_2, C16(18)], 49,5 [CH, C4(9)], 61,6 [C, C3a(9a)], 108,7 (CH_2, C17=CH_2), 125,1 [CH, C5(8)], 126,6 [CH, C11(14)], 126,8 [CH, C6(7) i C12(13)], 139,9 [C, C4a(8a)], 140,1 [C, C10(15)], 146,6 (C, C17), 179,9 [C, C1(3)].

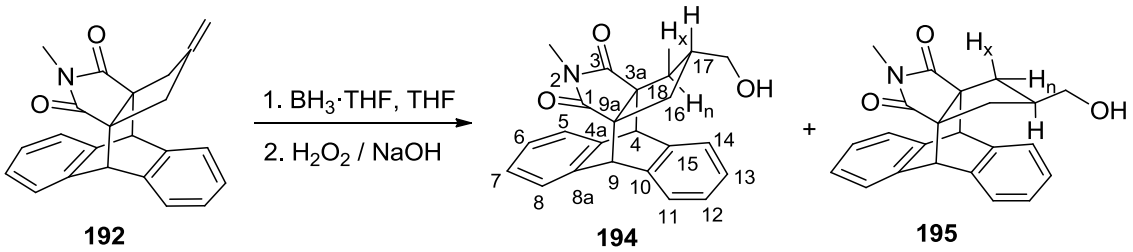
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{24}H_{21}NO_2$ (355,44):	C 81,10%; H 5,96%; N 3,94%
Calculada per $C_{24}H_{21}NO_2 \cdot 0{,}25H_2O$ (359,94):	C 80,09%; H 6,02%; N 3,89%
Trobada:	C 80,23%; H 6,13%; N 3,60%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{24}H_{22}NO_2$ $[M + H]^+$:	356,1645
Trobada:	356,1649

Barreja de (3a*R*,9a*S*,17*r*)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 194, i (3a*R*,9a*S*,17*s*)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 195.



194+**195** (77%) relació **194**:**195** (2:1)

En un matràs de tres boques de 25 mL equipat amb agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta es va dissoldre l'alquè **192** (340 mg, 1,00 mmol) en THF anhidre (12 mL). La dissolució es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de BH_3·THF en THF (2,29 mL, 1 M en THF, 2,29 mmol) i acabada l'addició es va agitar 4 h a 0 ºC. Es va addicionar EtOH (1,1 mL) i es va deixar temperar, tot seguit es va addicionar, en paral·lel i gota a gota, sendes dissolucions aquoses de H_2O_2 al 35% (0,81 mL) i NaOH 3N (1,3 mL), refredant amb un bany de gel / aigua. La mescla de reacció resultant es va agitar durant 15 min a temperatura ambient, es va addicionar H_2O (6 mL) i AcOEt (12 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 12 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un sòlid blanc (450 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 13,5 g, 2 cm Ø; #1–4, 150 mL, hexà / AcOEt 90:10; #5–9, 150 mL, hexà / AcOEt 80:20; #9–14, 250 mL, hexà / AcOEt 70:30; #15–22, 200 mL, hexà / AcOEt 60:40; #23–41, 600 mL, hexà / AcOEt 50:50; #42–51, 200 mL, hexà / AcOEt 40:60), proporcionant una mescla de **194** i **195** en proporció aproximada **194** / **195** = 2:1 (#17–34, 276 mg, 77% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla de **194** i **195**:

R_f = 0,61 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió: 236,5–237,8 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 3600–3200 [màx. a 3361 (w)], 2944 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1768 (w), 1696 (s), 1458 (m), 1430 (m), 1378 (m), 1303 (m), 1089 (m), 1070 (m), 1052 (m), 1013 (m), 767 (s), 753 (m) cm^{-1}.

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{23}H_{21}NO_3$ (359,43):	C 76,86%; H 5,89%; N 3,90%
Calculada per $C_{23}H_{21}NO_3 \cdot 0{,}5H_2O$ (368,43):	C 74,98%; H 6,02%; N 3,80%
Trobada:	C 75,23%; H 6,29%; N 3,41%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{23}H_{22}NO_3$ $[M + H]^+$:	360,1594
Trobada:	360,1591

*Dades de RMN del diastereòmer majoritari (**194**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **194** / **195** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,01 [t, *J* = 13,0 Hz, 2H, 16(18)-H_n], 1,2–1,4 (s ampla, 1H, OH), 1,87–1,99 (m, 1H, 17-H), 2,21 [dd, *J* = 13,4 Hz, *J* = 6,2 Hz, 2H, 16(18)-H_x], 2,48 (s, 3H, *N*-C*H*$_3$), 3,22 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, C*H*$_2$OH), 4,47 [s, 2H, 4(9)-H], 7,05–7,08 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,19–7,22 [m, 2H, 5(8)-H], 7,33–7,38 [m, 2H, 11(14)-H].

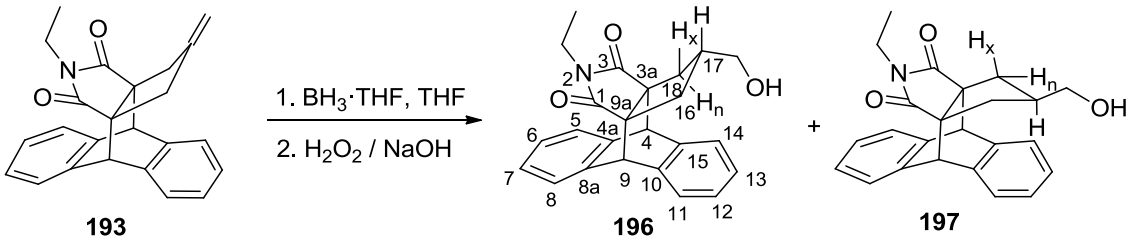
^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,6 (CH_2, *N*-*C*H$_3$), 35,3 [CH_2, C16(18)], 42,3 (CH, C17), 49,4 [CH, C4(9)], 62,7 [C, C3a(9a)], 64,9 (CH_2, CH_2OH), 124,9 [CH, C5(8)], 126,6 [CH, C11(14)], 126,7 [CH, C6(7)], 126,77 [CH, C12(13)], 139,7 [C, C4a(8a)], 140,07 [C, C10(15)], 180,5 [C, C1(3)].

*Dades significatives de RMN del diastereòmer minoritari (**195**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **194** / **195** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20–1,30 (m, 1H, 17-H), 1,80 [dd, *J* = 14,6 Hz, *J'* = 7,8 Hz, 2H, 16(18)-H_n], 1,90 [dd, *J* = 14,4 Hz, *J* = 6,4 Hz, 2H, 16(18)-H_x], 2,43 (s, 3H, *N*-C*H*$_3$), 3,20 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, C*H*$_2$OH), 4,50 [s, 2H, 4(9)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,4 (CH_2, *N*-*C*H$_3$), 35,4 [CH_2, C16(18)], 43,4 (CH, C17), 50,7 [CH, C4(9)], 63,3 [C, C3a(9a)], 65,4 (CH_2, CH_2OH), 124,8 [CH, C5(8)], 126,1 [CH, C11(14)], 126,77 [CH, C6(7)], 126,82 [CH, C12(13)], 139,7 [C, C4a(8a)], 140,11 [C, C10(15)], 180,5 [C, C1(3)].

Barreja de (3a*R*,9a*S*,17*r*)-2-etil-17-(hidroximetil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 196, i (3a*R*,9a*S*,17*s*)-2-etil-17-(hidroximetil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 197.



196+**197** (70%) relació **196**:**197** (2:1)

En un matràs de tres boques de 50 mL equipat amb agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta es va dissoldre l'alquè **193** (585 mg, 1,65 mmol) en THF anhidre (20 mL). La dissolució es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de BH_3·THF en THF (4,9 mL, 1 M en THF, 4,9 mmol) i acabada l'addició es va agitar 4 h a 0 ºC. Es va addicionar EtOH (1,8 mL) i es va deixar temperar, tot seguit es va addicionar, en paral·lel i gota a gota, sendes dissolucions aquoses de H_2O_2 al 35% (1,3 mL) i NaOH 3N (2,2 mL), refredant amb un bany de gel / aigua. La mescla de reacció resultant es va agitar durant 15 min a temperatura ambient, es va addicionar H_2O (10 mL) i AcOEt (20 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 20 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un sòlid blanc (665 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 20 g, 2,5 cm Ø; #1–5, 150 mL, hexà / AcOEt 90:10; #6–11, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #12–20, 300 mL, hexà / AcOEt 70:30; #21–23, 100 mL, hexà / AcOEt 65:35; #24–43, 600 mL, hexà / AcOEt 60:40), proporcionant una mescla de **196** i **197** en proporció aproximada **196 / 197** ~ 2:1 (#23–40, 430 mg, 70% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla de **196** i **197**:

R_f = 0,64 (gel de sílice, 7 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió: 226,4–227,9 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 3440 (w), 2926 (w), 2860 (w), 1766 (m), 1691 (s), 1681 (s), 1459 (m), 1439 (m), 1399 (m), 1377 (m), 1346 (m) 1214 (m), 1075 (m), 1094 (m), 1050 (m), 1026 (m), 1007 (m), 769 (s), 754 (s), 618 (m) cm^{-1}.

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{24}H_{23}NO_3$ (373,45): C 77,19%; H 6,21%; N 3,49%

Trobada: C 77,07%; H 6,38%; N 3,49%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{24}H_{24}NO_3$ $[M + H]^+$: 374,1751

Trobada: 374,1752

*Dades de RMN del diastereòmer majoritari (**196**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **196** / **197** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,39 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, *N*-CH_2CH_3), 0,99 [t, *J* = 13,0 Hz, 2H, 16(18)-H_n], 1,47 (s, 1H, OH), 1,85–1,98 (m, 1H, 17-H), 2,20 [dd, *J* = 13,6 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 2H, 16(18)-H_x], 3,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, *N*-CH_2CH_3), 3,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2OH), 4,48 [s, 2H, 4(9)-H], 7,05–7,08 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,20–7,24 [m, 2H, 5(8)-H], 7,33–7,37 [m, 2H, 11(14)-H].

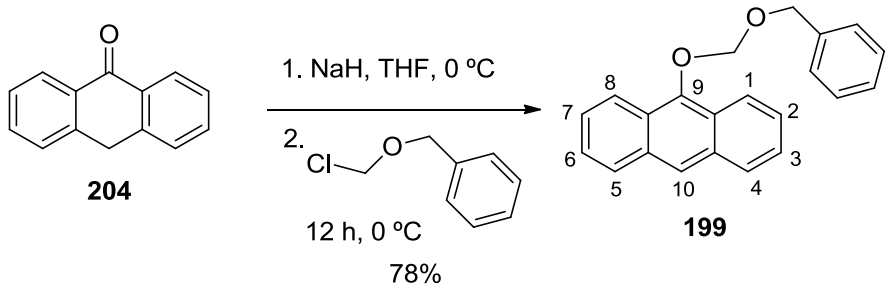
^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 12,0 (CH_3, *N*-CH_2CH_3), 33,4 (CH_2, *N*-CH_2CH_3), 35,3 [CH_2, C16(18)], 42,2 (CH, C17), 49,4 [CH, C4(9)], 62,3 [C, C3a(9a)], 65,0 (CH_2, CH_2OH), 125,1 [CH, C5(8)], 126,58 [CH, C11(14)], 126,64 [CH, C12(13)], 126,7 [CH, C6(7)], 140,0 [C, C4a(8a)], 140,2 [C, C10(15)], 180,2 [C, C1(3)].

*Dades significatives de RMN del diastereòmer minoritari (**197**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **196** / **197** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,37 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, *N*-CH_2CH_3), 1,15–1,30 (m, 1H, 17-H), 1,79 [dd, *J* = 14,6 Hz, *J'* = 7,8 Hz, 2H, 16(18)-H_n], 1,89 [dd, *J* = 14,0 Hz, *J* = 7,2 Hz, 2H, 16(18)-H_x], 3,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, *N*-CH_2CH_3), 3,18 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH_2OH), 4,50 [s, 2H, 4(9)-H], 7,05–7,08 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,20–7,24 [m, 2H, 5(8)-H], 7,33–7,37 [m, 2H, 11(14)-H].

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 11,9 (CH_3, *N*-CH_2CH_3), 33,1 (CH_2, *N*-CH_2CH_3), 35,4 [CH_2, C16(18)], 43,4 (CH, C17), 50,7 [CH, C4(9)], 62,8 [C, C3a(9a)], 65,4 (CH_2, CH_2OH), 125,0 [CH, C5(8)], 126,0 [CH, C11(14)], 126,7 [CH, C6(7)], 126,8 [CH, C12(13)], 139,9 [C, C4a(8a)], 140,3 [C, C10(15)], 180,2 [C, C1(3)].

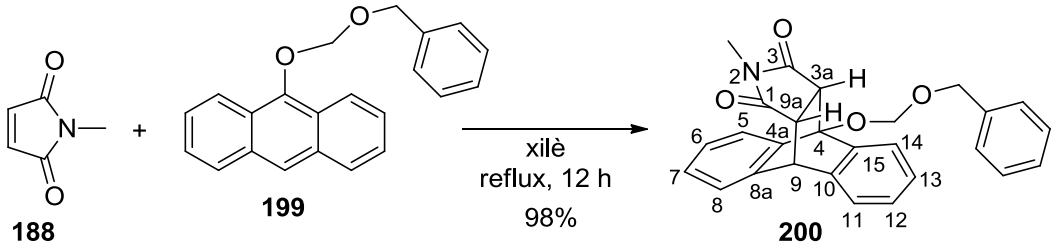
9-[(Benciloxi)metoxi]antracè, 199.[105b,105c]



En un matràs de tres boques de 100 mL equipat amb agitació magnètica i atmosfera d'argó es va preparar una dissolució de l'antrona **204** (1,00 g, 5,15 mmol) en THF anhidre (75 mL). Es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar NaH al 60% (247 mg, 6,17 mmol). Acabada l'addició es va deixar agitant durant 45 min a 0 ºC. A continuació, es va addicionar el clorur de benziloximetil (1,43 ml del 60%, 966 mg, 6,17 mmol) a 0 ºC i la mescla de reacció resultant es va agitar durant 12 h a temperatura ambient. Posteriorment, es va addicionar H_2O (25 mL) i AcOEt (35 mL) i es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 35 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb H_2O (25 mL) i salmorra (25 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un sòlid groc (2,00 g). El residu resultant es va cristal·litzar amb hexà (50 mL) i es va obtenir el producte **199** (1,27 g, 78% de rendiment) en forma d'un sòlid cristal·lí groc.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,00 (s, 2H, OC*H*$_2$Ph), 5,52 (s, 2H, OC*H*$_2$O), 7,31–7,51 (senyal complexa, 9H), 7,99–8,02 [senyal complexa, 2H, 1(8)-H], 8,27 (s, 1H, 10-H), 8,35–8,38 [senyal complexa, 2H, 4(5)-H]

(3a*RS*,9a*RS*)-4-[(Benziloxi)metoxi)-2-metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benzeno-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 200.



En un matràs d'una boca de 250 mL proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de la *N*-metilmaleimida **188** (1,00 g, 9,00 mmol) i 9-[(benziloxi)metoxi]antracè **199** (2,83 g, 9,00 mmol) en xilè (140 mL) i es va escalfar a 140 ºC durant 12 h. A continuació es va deixar temperar i es va obtenir un precipitat blanc el qual es va

aïllar per filtració al buit rentant amb metanol fred (15 mL), obtenint un sòlid blanc (3,88 g). El sòlid es va digerir amb hexà (160 mL) i es va obtenir el producte **200** (3,75 g, 98% de rendiment) en forma de sòlid cristal·lí blanc.

R_f = 0,27 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 85:15).

Punt de fusió: 129,0–130,6 ºC (xilè).

IR (ATR) ν: 1693 (s), 1457 (m), 1435 (m), 1402 (m), 1340 (m), 1290 (m), 1261 (m) 1213 (m), 1128 (m), 1039 (s), 1025 (s), 969 (m), 772 (m), 748 (s), 726 (m), 702 (m), 637 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,52 (s, 3H, *N*-C*H*$_3$), 3,32 (dd, *J* = 8,6 Hz, *J'* = 3,0 Hz, 1H, 9a-H), 3,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, 3a-H), 4,71 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, 9-H), 5,06 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H) i 5,21 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H) (OC*H*$_2$Ph), 5,64 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H) i 5,72 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H) (OC*H*$_2$O), 7,14 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,17–7,26 (senyal complexa, 4H, 6-H, 8-H, 12-H i 13-H), 7,32–7,37 (tm, *J* = 7,4 Hz, 1H, Ph-4-H), 7,38–7,44 (senyal complexa, 3H, Ph-3(6)-H i 11-H], 7,53–7,55 [dm, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ph-2(6)-H], 7,65–7,68 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 5-H), 7,72–7,75 (dm, *J* = 6,8 Hz, 1H, 14-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,3 (CH_3, *N*-*C*H$_3$), 44,6 (CH, C9), 47,4 (CH, C3a), 47,9 (CH, C9a), 71,4 (CH_2, *C*H$_2$C$_6$H$_5$), 81,8 (C, C4), 92,0 (CH_2, OCH$_2$O), 121,8 (CH, C5), 122,3 (CH, C14), 124,0 (CH, C11), 124,4 (CH, C8), 126,6 (CH, C13), 126,9 (CH, C12), 127,01 (CH, C7), 127,04 (CH, C6), 127,8 (Ph-C4), 128,2 [Ph-C2(6)], 128,5 [Ph-C3(5)], 136,3 (C, C8a), 137,9 (C, Ph-C1), 139,7 (C, C4a), 140,3 (C, C10), 141,5 (C, C15), 174,1 (C, C1), 176,2 (C, C3).

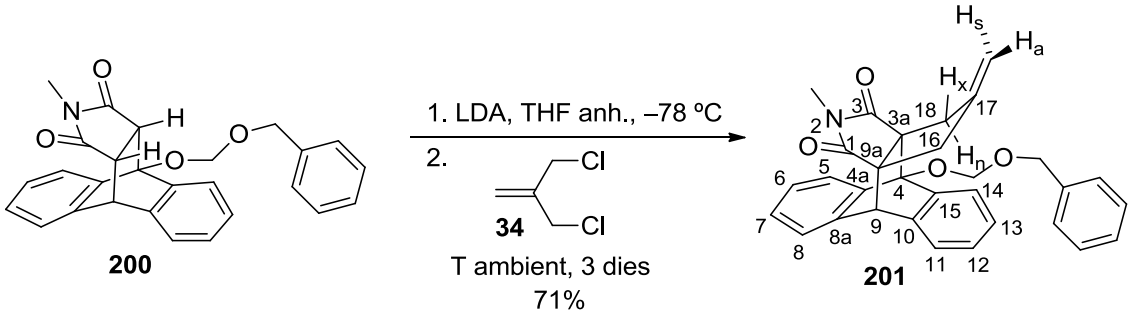
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{27}H_{23}NO_4$ (425,48):	C 76,22%; H 5,45%; N 3,29%
Trobada:	C 76,08%; H 5,55%; N 3,24%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{27}H_{23}NNaO_4$ [M + Na]$^+$:	448,1519
Trobada:	448,1513

(3a*RS*,9a*RS*)-4-[(Benziloxi)metoxi)-2-metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 201.



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució de diisopropilamina anhidra (1,3 mL, 9,28 mmol) en THF anhidre (25 mL) i es va refredar a –78 ºC (temperatura del bany) amb un bany d'acetona / neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (3,7 mL d'una dissolució 2,5 M en hexà, 9,25 mmol) mantenint la mescla de reacció a aquesta temperatura. Acabada l'addició, es va escalfar a 0 ºC i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 h. Passat aquest temps, es va tornar a refredar a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, una dissolució de l'adducte **200** (1,65 g, 3,88 mmol) en THF anhidre (20 mL). Acabada l'addició, la mescla de reacció es va mantenir 15 min a –78 ºC i es va escalfar a 0 ºC durant 1 h, es va refredar un altre cop a –78 ºC i es va afegir, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propè, **34**, (0,56 mL del 96%, 580 mg, 4,64 mmol). La mescla de reacció es va deixar temperar i es va mantenir en agitació durant 3 dies. La mescla de reacció es va acidificar amb una dissolució aquosa d'HCl 2N (6 mL) i es va extreure amb Et_2O (3 × 50 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es van evaporar a pressió reduïda obtenint un residu semisòlid marró (1,9 g), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 57 g, 3 cm Ø; #1–15, 600 mL, hexà; #16–44, 1 L, hexà / AcOEt 95:5; #45–67, 750 mL, hexà / AcOEt 90:10), proporcionant **201** (#48–60, 1,32 g, 71% de rendiment) en forma de sòlid de color groc.

R_f = 0,33 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió: 62,5–65,1 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 3060 (w), 3023 (w), 2951 (w), 2891 (w), 1772 (w), 1697 (s), 1455 (m), 1427 (m), 1377 (m), 1302 (m) 1226 (m), 1188 (m), 1161 (m), 1093 (m), 1046 (m), 1021 (s), 994 (m), 982 (m), 897 (m), 787 (m), 749 (s), 698 (m), 633 (m), 619 (m) cm^{-1}.

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,01–2,04 (dm, *J* = 15,4 Hz, 1H, 16-H_n), 2,26–2,31 (dm, *J* = 15,6 Hz, 1H, 18-H_n), 2,46 (s, 3H, *N*-C*H*$_3$), 2,60 (d ampla, *J* = 15,4 Hz, 1H, 16-H_x), 2,69 (d ampla, *J* = 15,6 Hz, 1H, 18-H_x), 4,45 (s, 1H, 9-H), 4,59–4,61 (s ampla, 1H, 17=C*H*$_a$), 4,61–4,63 (s ampla, 1H, 17=C*H*$_s$), 5,06 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H) i 5,17 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H) (OC*H*$_2$Ph), 5,50 (s, 2H, OC*H*$_2$O), 7,13 (dt solapat, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 7-H), 7,17 (dt solapat, *J* = 1,6 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,21–7,28 (senyal complexa, 3H, 8-H, 12-H, 13-H), 7,33–7,39 (senyal complexa, 2H, Ph-4-H i 11-H), 7,40–7,45 [tm, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ph-3(5)-H], 7,54–7,57 [dm, *J* = 7,2 Hz, 2H, Ph-2(6)-H], 7,76–7,78 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 5-H), 7,79–7,82 (dm, *J* = 6,8 Hz, 1H, 14-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,6 (CH_3, *N*-*C*H$_3$), 38,3 (CH_2, C18), 39,0 (CH_2, C16), 48,7 (CH, C9), 64,0 (C, C3a), 64,8 (C, C9a), 70,5 (CH_2, *C*H$_2$C$_6$H$_5$), 87,1 (C, C4), 92,1 (CH_2, OCH$_2$O), 108,9 (CH_2, 17=*C*H$_2$), 122,7 (CH, C5), 124,4 (CH, C14), 124,8 (CH, C8), 126,3 (CH, C11), 126,9 (CH, C13), 127,0 (CH, C6), 127,2 (2CH, C7 i C12), 127,8 (CH, Ph-C4), 128,3 [CH, Ph-C2(6)], 128,5 [CH, Ph-C3(5)], 137,8 (C, Ph-C1), 138,16 (C, C8a), 138,22 (C, C10), 139,5 (C, C4a), 139,8 (C, C15), 146,6 (C, C17), 177,2 (C, C3), 179,4 (C, C1).

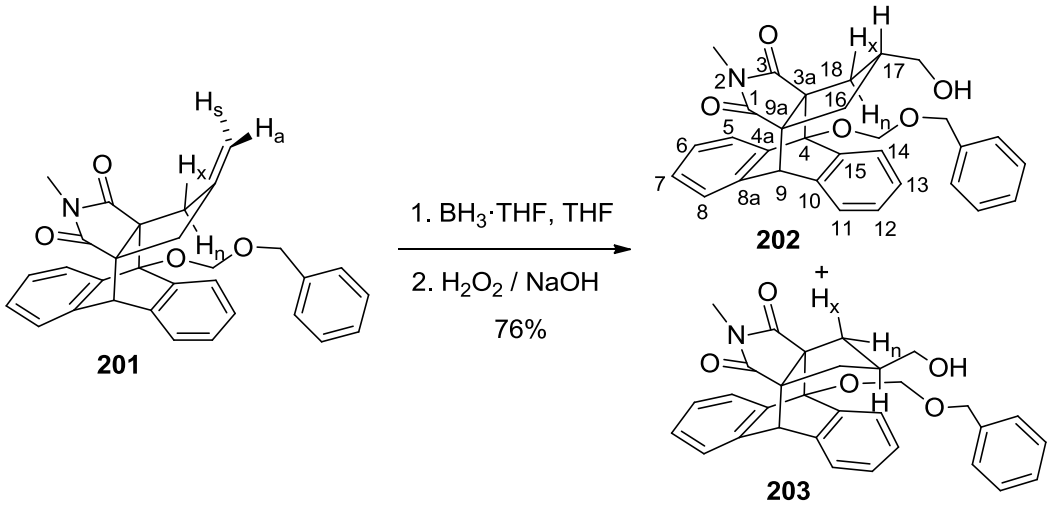
Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{31}H_{27}NO_4$ (477,56):	C 77,97%; H 5,70%; N 2,93%
Trobada:	C 77,56%; H 5,84%; N 2,63%

Massa exacta (ESI$^+$) *m/z*:

Calculada per $C_{31}H_{31}N_2O_4$ $[M + NH_4]^+$:	495,2278
Trobada:	495,2273

Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR*)-4-(benziloximetoxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 202, i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS*)-4-(benziloximetoxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 203.



En un matràs de tres boques de 50 mL equipat amb agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta es va dissoldre l'alquè **201** (1,00 g, 2,09 mmol) en THF anhidre (26 mL). La dissolució es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, una dissolució de BH_3·THF en THF (4,8 mL, 1 M en THF, 4,8 mmol) i acabada l'addició es va agitar 4 h a 0 ºC. Es va addicionar EtOH (2,3 mL) i es va deixar temperar, tot seguit es va addicionar, en paral·lel i gota a gota, sendes dissolucions aquoses de H_2O_2 al 35% (1,7 mL) i NaOH 3N (2,7 mL), refredant amb un bany de gel / aigua. La mescla de reacció resultant es va agitar durant 15 minuts a temperatura ambient, es va addicionar H_2O (12 mL) i AcOEt (25 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 25 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un sòlid blanc (1,29 g) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 40 g, 3 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexà; #4–12, 300 mL, hexà / AcOEt 90:10; #13–15, 100 mL, hexà / AcOEt 85:15; #16–21, 200 mL, hexà / AcOEt 80:20; #22–27, 200 mL, hexà / AcOEt 70:30; #28–32, 200 mL, hexà / AcOEt 60:40; #33–53, 600 mL, hexà / AcOEt 50:50), proporcionant una mescla de **202** i **203** en proporció aproximada **202** / **203** = 2:1 (#36–50, 790 mg, 76% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla de **202** i **203**:

R_f = 0,48 (gel de sílice, 8 cm, hexà / AcOEt 2:8).

Punt de fusió: 86,4–88,6 ºC (hexà / AcOEt).

IR (ATR) ν: 3480 (w), 3066 (w), 2939 (w), 2923 (w), 2873 (w), 1770 (w), 1694 (s), 1455 (m), 1430 (m), 1379 (m), 1301 (m), 1228 (m), 1090 (m), 1045 (s), 1017 (s), 995 (s), 950 (m), 750 (s), 698 (m) cm^{-1}.

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{31}H_{29}NO_5$ (495,57):	C 75,13%; H 5,90%; N 2,83%
Trobada:	C 75,07%; H 6,05%; N 2,65%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{31}H_{30}NO_5$ $[M + H]^+$:	496,2118
Trobada:	496,2111

*Dades de RMN del diastereòmer majoritari (**202**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **202** / **203** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H_n), 1,0–1,6 (s ampla, OH), 1,13 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 18-H_n), 1,85–1,97 (m, 1H, 17-H), 2,17 (ddd, *J* = 13,0 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J"* = 1,4 Hz, 1H, 16-H_x), 2,29 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J"* = 1,2 Hz, 1H, 18-H_x), 2,48 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,21 (dd solapat, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH_aOH), 3,23 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J'* = 6,2 Hz, 1H, CH_bOH), 4,41 (s, 1H, 9-H), 5,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, C$H_a$$C_6H_5$), 5,15 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, C$H_b$$C_6H_5$), 5,49 (s, 2H, OCH_2O), 7,10–7,18 (senyal complexa, 2H, 6-H i 7-H), 7,21–7,30 (senyal complexa, 3H, 8-H, 12-H i 13-H), 7,32–7,37 (tm solapat, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,36–7,39 (m, 1H, 11-H), 7,39–7,44 [m, Ar-3(5)-H], 7,53–7,56 [dm, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-2(6)-H], 7,72–7,74 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 5-H), 7,79–7,82 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

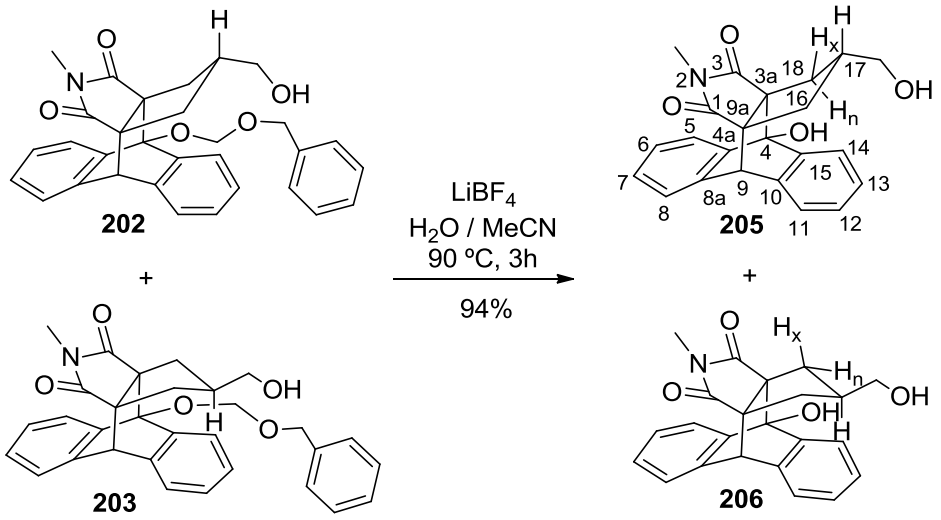
^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,6 (CH_3, *N*-CH_3), 34,5 (CH_2, C18), 35,0 (CH_2, C16), 42,5 (CH, C17), 48,6 (CH, C9), 64,9 (C, C9a), 65,5 (CH_2, CH_2OH), 66,5 (C, C3a), 70,5 (CH_2, $CH_2C_6H_5$), 87,0 (C, C4), 92,0 (CH_2, OCH_2O), 122,7 (CH, C5), 124,3 (CH, C14), 124,7 (CH, C8), 126,4 (CH, C11), 126,7 (CH, C13), 126,9 (CH, C6), 127,1 (2CH, C7 i C12), 127,8 (CH, Ar-C4), 128,3 [CH, Ar-C2(6)], 128,5 [CH, Ar-C3(5)], 137,8 (C, Ar-C1), 138,3 (C, C8a), 138,4 (C, C10), 139,7 (C, C4a), 139,9 (C, C15), 177,5 (C, C3), 179,68 (C, C1).

*Dades significatives de RMN del diastereòmer minoritari (**203**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **202** / **203** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,10–1,20 (m, 1 H, 17-H), 1,71 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1H, 16-H_n), 1,84 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 6,8 Hz, 1H, 18-H_x), 1,84–1,90 (dd solapat, *J* = 6,4 Hz, 1H, 16-H_x), 2,10 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,4 Hz, 1H, 18-H_n), 2,42 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,17 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J'* = 6,2 Hz, 1H) i 3,19 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H) (CH_2OH), 4,44 (s, 1H, 9-H), 5,06 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, CH_aC$_6$H$_5$), 5,15 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, CH_bC$_6$H$_5$), 5,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH_aC$_6$H$_5$), 5,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH_bC$_6$H$_5$).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,5 (CH_3, *N*-CH_3), 33,0 (CH_2, C18), 35,2 (CH_2, C16), 43,4 (CH, C17), 49,9 (CH, C9), 65,0 (C, C9a), 65,6 (CH_2, CH_2OH), 66,5 (C, C3a), 70,4 (CH_2, $CH_2C_6H_5$), 87,6 (C, C4), 92,2 (CH_2, OCH_2O), 177,6 (C, C3), 179,74 (C, C1).

Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR*)-4-(hidroxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 205, i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS*)-4-(hidroxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 206.



En un matràs d'una boca de 25 mL equipat amb agitació magnètica i refrigerant de reflux es va preparar una dissolució de $LiBF_4$ (460 mg, 4,90 mmol) en una mescla H_2O (0,6 mL) / MeCN (14,4 mL) i es va agitar durant 10 min a temperatura ambient. Es va addicionar la mescla de **202** i **203** (405 mg, 0,82 mmol) i la mescla de reacció es va escalfar a 90 ºC durant 3 h. A continuació es va deixar temperar, la mescla es va diluir amb CH_2Cl_2 (35 mL) i es va rentar amb H_2O (10 mL), $NaHCO_3$ (10 mL) i amb salmorra (14 mL). La fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va concentrar a pressió reduïda obtenint un residu (355 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 14 g, 2 cm Ø; #1–5, 170 mL, hexà / AcOEt 90:10; #6–10, 170 mL, hexà / AcOEt 80:20; #11–16, 170 mL, hexà / AcOEt 70:30; #17–35, 540 mL, hexà / AcOEt 60:40; #36–45, 300 mL, hexà /

AcOEt 50:50), proporcionant la mescla de **205** i **206** (#19–40, 287 mg, 94% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **205** i **206**:

R_f = 0,41 (gel de sílice, 9 cm, hexà/ AcOEt 2:8).

Punt de fusió: 262,5–263,8 ºC (hexà/ AcOEt).

IR (ATR) ν: 3600–3150 (màx. at 3500) (w), 2941 (w), 2860 (w), 1767 (w), 1686 (s), 1456 (m), 1432 (m), 1379 (m), 1303 (m), 1285 (m), 1232 (m), 1210 (m), 1183 (m), 1167 (m), 1073 (m), 1008 (s), 792 (m), 758 (s), 724 (m), 633 (m) cm^{-1}.

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{23}H_{21}NO_4$ (375,42):	C 73,58%; H 5,64%; N 3,73%
Trobada:	C 73,26%; H 5,80%; N 3,52%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{23}H_{22}NO_4$ $[M + H]^+$:	376,1543
Encontrada:	376,1538

*Dades de RMN del diastereòmer majoritari (**205**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **205** / **206** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,1–1,5 (s ampla, 1H CH_2O*H*), 1,06 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 16-H_n), 1,15 (t, *J* = 13,0 Hz, 1H, 18-H_n), 1,90–2,02 (m, 1H, 17-H), 2,19 (dd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 18-H_x), 2,24 (dd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 16-H_x), 2,49 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,19–3,27 (m, 2H, CH_2O), 4,19 (s ampla, 1H, OH), 4,42 (s, 1H, 9-H), 7,09 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, 7-H), 7,17 (t solapat, *J* = 6,8 Hz, 1H, 6-H), 7,18–7,23 (senyal complexa, 2H, 8-H i 12-H), 7,26–7,31 (m, 1H, 13-H), 7,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H 11-H), 7,42 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, 5-H), 7,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, 14-H).

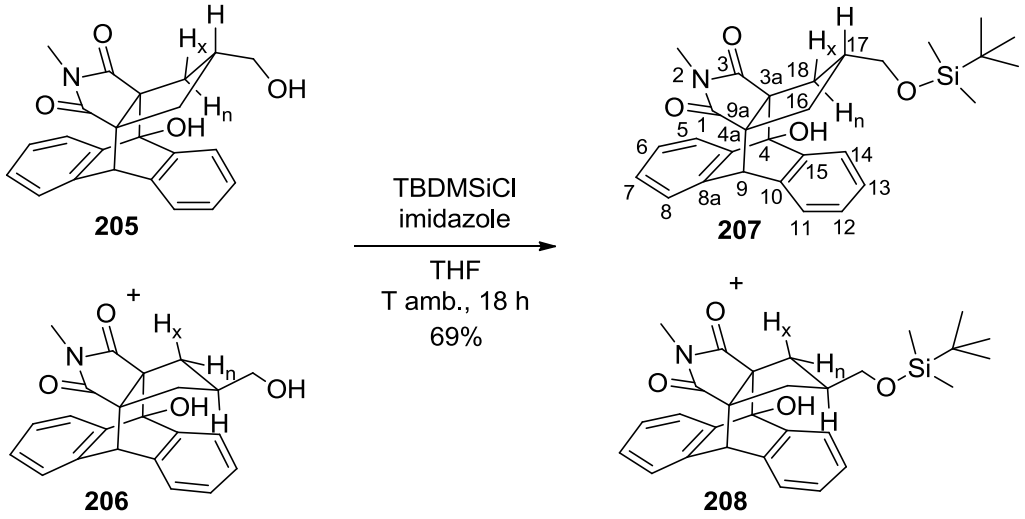
^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,6 (CH_3, *N*-*C*H_3), 33,4 (CH_2, C18), 35,5 (CH_2, C16), 42,3 (CH, C17), 48,1 (CH, C9), 63,8 (C, C9a), 64,1 (C, C3a), 64,9 (CH_2, CH_2O), 79,6 (C, C4), 120,90 (CH, C5), 123,0 (CH, C14), 124,4 (CH, C8), 126,0 (CH, C11), 126,8 (2CH, C6 i C12), 127,0 (2CH, C7 i C13), 137,79 (C, C10), 138,0 (C, C8a), 140,5 (C, C15), 141,7 (C, C4a), 180,11 (C, C1), 181,5 (C, C3).

*Dades significatives de RMN del diastereòmer minoritari (**206**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **205** / **206** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,06–1,27 (m, 1 H, 17-H), 1,74 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 6,8 Hz, 1H, 18-H_n), 1,84 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1H, 16-H_n), 1,92–1,98 (dd solapat, 1H, 16-H_x), 2,12 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1H, 18-H_x), 2,44 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,19–3,27 (m, 2H, CH_2OH), 4,22 (s ampla, 1H, OH), 4,44 (s, 1H, 9-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,4 (CH_3, *N*-CH_3), 32,3 (CH_2, C18), 35,8 (CH_2, C16), 43,4 (CH, C17), 49,3 (CH, C9), 64,4 (C, C9a), 65,0 (C, C3a), 65,4 (CH_2, CH_2O), 79,3 (C, C4), 120,87 (CH, C5), 122,6 (CH, C14), 124,3 (CH, C8), 125,4 (CH, C11), 126,7 (2CH, C8 i C12), 126,8 (2CH, C7 i C13), 137,83 (C, C10), 138,1 (C, C8a), 140,6 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 180,09 (C, C1), 181,3 (C, C3).

Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR)*-17-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-4-hidroxi-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 207, i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS)*-17-(*terc*-butildimetilsililoximetil)-4-hidroxi-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 208.



En un matràs de dues boques de 25 mL proveït d'atmosfera inerta, sortida de gasos i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de la mescla **205** i **206** (560 mg, 1,49 mmol) en THF anhidre (12 mL). Es va addicionar l'imidazole (241 mg, 3,54 mmol) i es va agitar 10 min a temperatura ambient. Es va afegir el clorur de *t*-butildimetilsilil (271 mg, 98% de riquesa, 1,76 mmol) i es va agitar a temperatura ambient durant 18 h. La suspensió resultant es va filtrar a través de gel de sílice i Celite® rentant el sòlid, format per sals inorgàniques, amb AcOEt (15 mL) i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. El residu es va redissoldre amb AcOEt (10

mL) i es va rentar amb H_2O (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint un residu sòlid groc (755 mg), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 30 g, 3 cm Ø; #1–5, 200 mL, hexà; #6–26, 600 mL, hexà / AcOEt 95:5), proporcionant una mescla de **207** i **208** en proporció aproximada **207** / **208** = 2:1 (#12–24, 501 mg, 69% de rendiment) en forma de sòlid blanc.
Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **207** i **208**:

R_f = 0,35 (gel de sílice, 9 cm, hexà / AcOEt 8:2).

Punt de fusió: 124,7–126,8 ºC (hexà / AcOEt)

IR (ATR) ν: 3530 (w), 2951 (w), 2928 (w), 2891 (w), 2856 (w), 1769 (w), 1688 (s), 1682 (s), 1455 (m), 1433 (m), 1377 (m), 1304 (m), 1280 ((m), 1256 (m), 1227 (m), 1186 (m), 1097 (m), 1087 (m), 1049 (m), 1008 (s), 991 (s), 868 (m), 833 (s), 762 (s), 747 (s), 729 (m), 664 (m), 633 (m) cm^{-1}.

Anàlisi elemental:
Calculada per $C_{29}H_{35}NO_4Si$ (489,69): C 71,13%; H 7,20%; N 2,86%
Trobada: C 71,04%; H 7,32%; N 2,68%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:
Calculada per $C_{29}H_{36}NO_4Si$ $[M + H]^+$: 490,2408
Trobada: 490,2411

*Dades de RMN del diastereòmer majoritari (**207**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **207** / **208** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: –0,12 [s, 6H, $Si(CH_3)_2$], 0,76 [s, 9H, $C(CH_3)_3$], 1,17 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H_n), 1,26 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18-H_n), 1,81–1,92 (m, 1H, 17-H), 2,07 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J"* = 1,2 Hz, 1H, 18-H_x), 2,12 (ddd, *J* = 13,0 Hz, *J'* = 6,2 Hz, *J"* = 1,4 Hz, 1H, 16-H_x), 2,49 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,23 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J'* = 5,0 Hz, 1H) i 3,24 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J'* = 5,0 Hz, 1H) (CH_2O), 4,18 (s ampla, 1H, OH), 4,40 (s, 1H, 9-H), 7,08 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,14 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,15–7,22 (senyal complexa, 2H, 8-H i 12-H), 7,26 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, 13-H), 7,31–7,34 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 11-H), 7,41–7,43 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 5-H), 7,66–7,68 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 14-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: −5,62 [CH_3, Si(CH_3)$_2$], 18,2 [C, SiC(CH_3)$_3$], 24,6 (CH_3, *N*-CH_3), 25,8 [CH_3, SiC(CH_3)$_3$], 32,9 (CH_2, C18), 35,1 (CH_2, C16), 42,4 (CH, C17), 48,2 (CH, C9), 63,7 (C, C9a), 63,96 (CH_2, CH_2O), 64,02 (C, C3a), 79,6 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 122,9 (CH, C14), 124,4 (CH, C8), 125,9 (CH, C11), 126,7 (2CH, C6 i C12), 126,87 (2CH, C7 i C13), 137,8 (C, C10), 138,2 (C, C8a), 140,5 (C, C15), 141,9 (C, C4a), 180,4 (C, C1), 181,8 (C, C3).

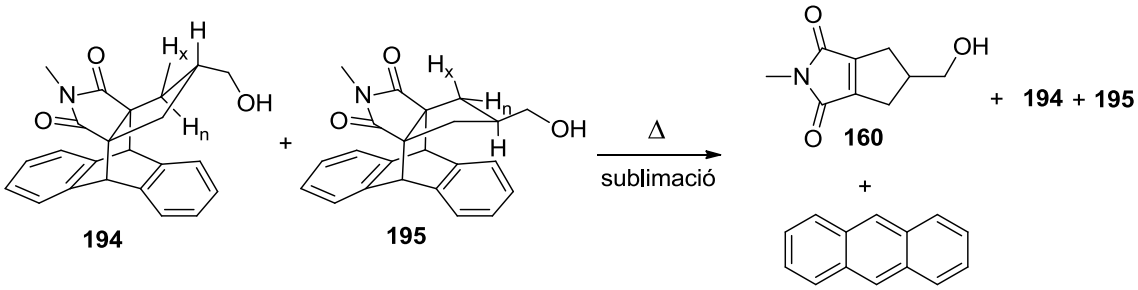
*Dades significatives de RMN del diastereòmer minoritari (**208**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **207** / **208** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: −0,11 [s, 6H, Si(CH_3)$_2$], 0,79 [s, 9H, C(CH_3)$_3$], 1,02−1,11 (m, 1H, 17-H), 1,73 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 18-H_n), 1,78 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 16-H_x), 1,94 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 16-H_n), 2,07 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1H, 18-H_x), 2,44 (s, 3H, *N*-CH_3), 3,11 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 6,4 Hz, 1H) i 3,24 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 6,4 Hz, 1H) (CH_2O), 4,22 (s ampla, 1H, OH), 4,45 (s, 1H, 9-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: −5,56 [CH_3, Si(CH_3)$_2$], 18,1 [C, SiC(CH_3)$_3$], 24,3 (CH_3, *N*-CH_3), 25,7 [CH_3, SiC(CH_3)$_3$], 31,7 (CH_2, C18), 35,5 (CH_2, C16), 43,9 (CH, C17), 49,4 (CH, C9), 64,3 (C, C9a), 64,6 (CH_2, CH_2O), 64,8 (C, C3a), 79,1 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 122,4 (CH, C14), 124,3 (CH, C8), 125,3 (CH, C11), 126,8 (2CH, C8 i C12), 126,92 (2CH, C7 i C13), 137,9 (C, C10), 138,1 (C, C8a), 140,6 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 180,0 (C, C1), 181,3 (C, C3).

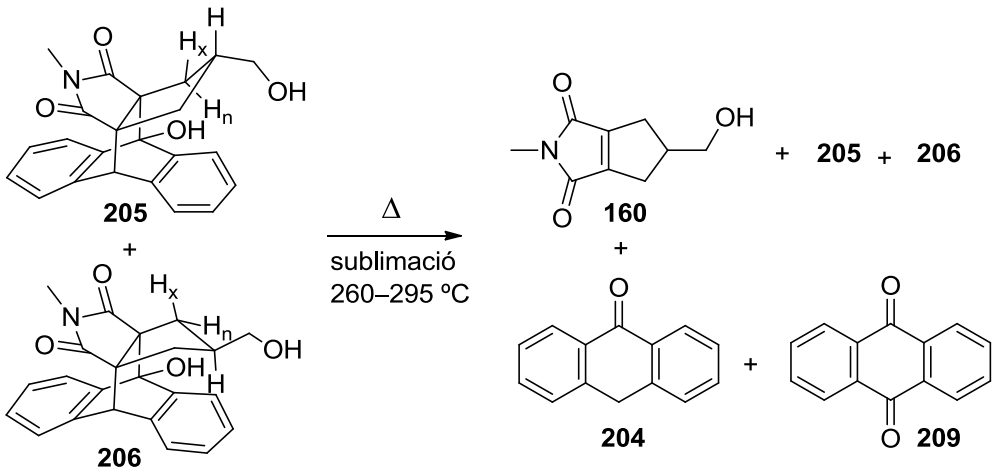
5-(Hidroximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 160.

*a) Per piròlisi de la mescla de **194** i **195**.*



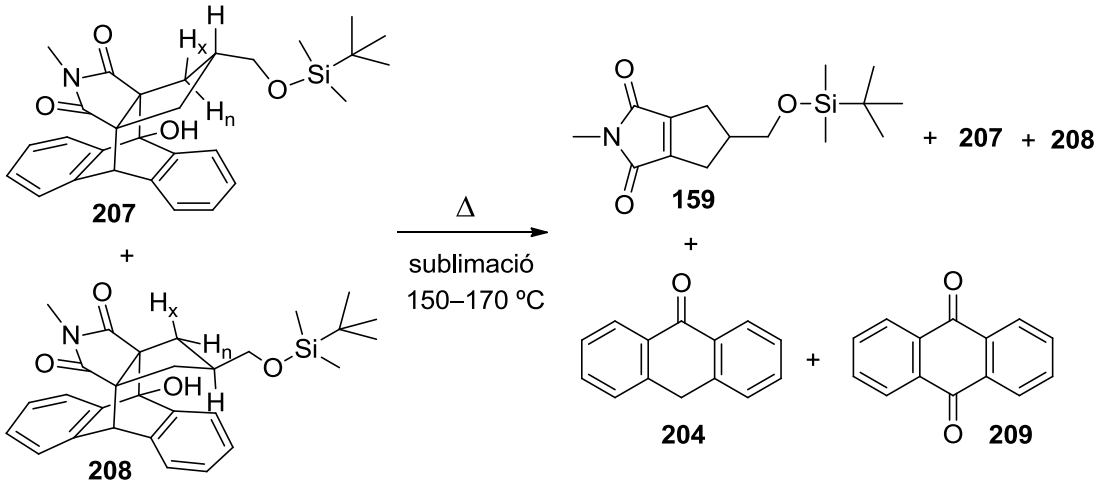
En un equip de sublimació obert a l'aire es va col·locar la mescla d'alcohols **194** i **195** (40 mg, 0,11 mmol) i es va escalfar a 270−280 ºC durant 36 h, recollint en el dit fred tres fraccions d'aspecte sòlid pastós groc, totes elles mescles d'antracè i **160**, com productes minoritaris, i mescla de partida, **194** i **195,** com a productes majoritaris (total 9 mg).
El residu de la sublimació (28 mg) va resultar ser producte de partida.
Donada la poca quantitat de producte obtingut no es va intentar aïllar el producte desitjat.

*b) Per piròlisi de la mescla de **205** i **206**.*



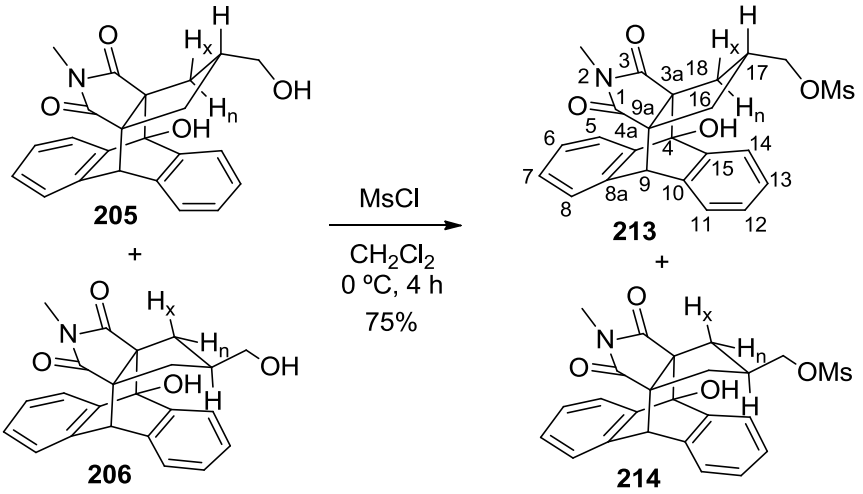
En un equip de sublimació obert a l'aire es va col·locar la mescla de diols **205** i **206** (41,7 mg, 116 µmol) i es va escalfar a 260–295 ºC, recollint en el dit fred un sòlid groc (27 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 1,5 g, 1 cm Ø; #1–10, 100 mL, hexà; #11–20, 100 mL, hexà / AcOEt 95:5; #21–23, 30 mL, hexà / AcOEt 90:10; #24–26, 25 mL, hexà / AcOEt 80:20; #27–28, 25 mL, hexà / AcOEt 70:30; #29–38, 100 mL, hexà / AcOEt 60:40; #39–41, 30 mL, hexà / AcOEt 50:50; #42–46, 50 mL, hexà / AcOEt 40:60), proporcionant una mescla d'antrona, **204**, i antraquinona, **209**, en una relació **204**:**209** (1:4) (#1–20, 20 mg) en forma de sòlid de color groc, i una mescla de **160** i productes de partida **205** i **206** en una relació aproximada **160** / **205**+**206** = 2:1 (#27–34, 11 mg) en forma de sòlid pastós groc clar (26% de rendiment en **160**). El residu de sublimació (11 mg) va resultar ser una mescla de productes de partida i productes de degradació (^{1}H-RMN) en forma de sòlid de color negre.

5-{[(*t*-Butildimetilsilil)oxi]metil}-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,4*H*)-diona, 159.



En un equip de sublimació obert a l'aire es va col·locar una mescla de **207** i **208** (24 mg, 53 µmol) i es va escalfar a 150–170 ºC durant 10 h, recollint un sòlid (28 mg) que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 2,8 g, 1 cm Ø; #1–15, 150 mL, hexà; #16–41, 300 mL, hexà / AcOEt 99:1; #42–67, 300 mL, hexà / AcOEt 98:2), proporcionant una mescla d'antrona, **204**, i antraquinona, **209**, en una relació **204**:**209** = 1:2,3 (#20–34, 10 mg) en forma de sòlid groc, el producte **159** (#40–49, 9 mg, 62% de rendiment) en forma d'oli groc, i una mescla de **159** i productes de partida **207** i **208** en una relació **159**:**207** / **208** = 1:8 (#50–67, 11 mg) en forma de sòlid groc clar.

Barreja de (3a*RS*,9a*RS*,17*SR)*-4-hidroxi-17-(mesiloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 213 i (3a*RS*,9a*RS*,17*RS)*-4-hidroxi-17-(mesiloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benzeno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindole-1,3(2*H*)-diona, 214.



En un matràs de dues boques de 10 mL equipat amb atmosfera inerta i agitació magnètica es va preparar una dissolució de la mescla **205** i **206** (74 mg, 197 µmol) i Et_3N anhidra (0,06 mL, 46 mg, 0,45 mmol) en CH_2Cl_2 anhidre (4 mL), es va refredar a 0 ºC amb un bany de gel / aigua i es va addicionar, gota a gota, el MsCl (0,02 mL, 27 mg, 0,24 mmol). La mescla de reacció es va agitar a 0 ºC durant 4 h. La dissolució resultant es va tractar amb una dissolució aquosa saturada de $NaHCO_3$ (1 mL) i es va diluir amb H_2O (4 mL). Es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). Els extractes orgànics reunits es van rentar successivament amb H_2O (1 x 7 mL) i amb salmorra (1 x 7 mL), i la fase orgànica resultant es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar, i es va evaporar a pressió reduïda per a donar un sòlid blanc (91,5 mg), que es va sotmetre a cromatografia en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 5 g, 1 cm Ø; #1–4, 50 mL, hexà; #5–9, 50 mL, hexà / AcOEt 95:5; #10–14, 50 mL, hexà / AcOEt 90:10; #15–19, 50 mL, hexà / AcOEt 85:15; #20–24, 50 mL, hexà / AcOEt 80:20; #25–29, 50 mL, hexà / AcOEt 75:25; #30–69, 300 mL, hexà / AcOEt 70:30), proporcionant la mescla de mesilats **213** i **214** (#33–59, 80,3 mg) en forma de sòlid de color marró clar.
Per digestió del sòlid anterior (80 mg) amb pentà (1 mL) es va obtenir la mostra analítica de **213** + **214** (67 mg, 75% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **213** i **214**:

R_f = 0,43 (gel de sílice, 10 cm, hexà / AcOEt 3:7).

Punt de fusió: 227–228 ºC; 166–167 ºC (pentà) (descomposa).

IR (ATR) ν: 3384 (w), 2930 (w), 1767 (w), 1682 (s), 1457 (m), 1436 (m), 1354 (s), 1307 (m), 1290 (m), 1236 (m), 1212 (m), 1172 (s), 1093 (w), 1073 (m), 1012 (m), 976 (s), 956 (s), 832 (m), 814 (s), 794 (m), 764 (s), 755 (s), 729 (m), 613 (m) cm^{-1}.

Anàlisi elemental:

Calculada per $C_{24}H_{23}NO_6S$ (453,51):	C: 63,56%; H: 5,11%; N: 3,09%; S: 7,07%
Trobada:	C: 63,54%; H: 5,10%; N: 2,87%; S: 6,69%

Massa exacta (ESI^+) *m/z*:

Calculada per $C_{24}H_{24}NO_6S$ $[M+H]^+$:	454,1319
Trobada:	454,1316

*Dades de RMN del diastereòmer majoritari (**213**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **213** / **214** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,12 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H_n), 1,23 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18-H_n), 2,09–2,21 (m, 1H, 17-H), 2,24 (ddd solapat, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,8 Hz, *J"* = 1,2 Hz, 1H, 18-H_x), 2,29 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,2 Hz, *J"* = 1,4 Hz, 1H, 16-H_x), 2,50 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,85 (s, 3H, CH_3SO_3), 3,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH_2O), 4,17 (s ampla, 1H, OH), 4,43 (s, 1H, 9-H), 7,11 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,18 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,19–7,24 (senyal complexa, 2H, 8-H i 12-H), 7.30 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 13-H), 7,34–7,36 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 11-H), 7,41–7,43 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 5-H), 7,69 (d ampla, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,7 (CH_3, *N*-CH_3), 33,1 (CH_2, C18), 35,1 (CH_2, C16), 37,4 (CH_3, CH_3SO_3), 39,2 (CH, C17), 48,0 (CH, C9), 63,6 (C, C9a), 63,9 (C, C3a), 69,4 (CH_2, CH_2O), 79,6 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 123,1 (CH, C14), 124,5 (CH, C8), 126,1 (CH, C11), 126,9 (CH, C12), 127,0 (2CH, C6 i C13), 127,1 (CH, C7), 137,6 (C, C10), 137,7 (C, C8a), 140,3 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 179,5 (C, C1), 180,9 (C, C3).

*Dades de RMN del diastereòmer minoritari (**214**) deduïdes dels espectres de la mescla (relació **213** / **214** ~2:1)*

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,12–1,22 (m, 1 H, 17-H), 1,68 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,4 Hz, 1H, 18-H_n), 1,89 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,4 Hz, 1H, 16-H_n), 1,96 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,4 Hz, 1H, 16-H_x), 2,20–2,32 (senyal solapada, 1H, 18-H_x), 2,46 (s, 3H, *N*-CH_3), 2,88 (s, 3H, CH_3SO_3), 3,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH_2O), 4,22 (s ampla, 1H, OH), 4,47 (s, 1H, 9-H).

^{13}C-RMN (100,6 MHz, $CDCl_3$) δ: 24,5 (CH_3, *N*-CH_3), 32,0 (CH_2, C18), 35,7 (CH_2, C16), 37,1 (CH_3, CH_3SO_3), 40,6 (CH, C17), 49,3 (CH, C9), 64,0 (C, C9a), 64,6 (C, C3a), 71,3 (CH_2, CH_2O), 79,0 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 122,5 (CH, C14), 124,4 (CH, C8), 125,3 (CH, C11), 127,0 (CH, C12), 127,07 (CH, C6), 127,13 (CH, C13), 127,2 (CH, C7), 137,5 (C, C10), 137,7 (C, C8a), 140,3 (C, C15), 141,0 (C, C4a), 179,1 (C, C1), 180,4 (C, C3).

CONCLUSIONS

Conclusions

1. S'ha dut a terme un estudi de la reacció de metàtesi creuada (CM) dels derivats metilenciclopentànics: (3*aR*,6*aS*)-2-metil-5-metilen-4,5,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrole-1,3(2*H*,3a*H*)-diona, **44**, (3*aR*,6*aS*)-8-metil-2,5-dimetilen-hexahidro-3a,6a-metanoiminometano)pentalen-7,9-diona, **35**, i (3*aR*,6*aS*)-8-metil-5-metilen-6,8-dihidro-3a,6a-metanoiminometano)pentalen-2,7,9(1*H*,3*H*,4*H*)-triona, **89**, fent servir preferentment el catalitzador d'Hoveyda-Grubbs de segona generació **57**. En aquestes reaccions s'han format amb bons rendiments alquens tetrasubstituïts, un tipus de transformació de la que existeix únicament un precedent bibliogràfic.

2. Els productes de metàtesi creuada de **35** i **89**, tenen configuració *anti*, i han estat caracteritzats completament per mètodes espectroscòpics [^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, correlacions ^{1}H/^{1}H (COSY, NOESY), correlacions ^{1}H/^{13}C (gHSQC, gHMBC), MS, IR] i químics (conversió en l'epòxid corresponent) i per difracció de raigs X en el cas del compost de doble CM de **35**.

3. S'ha preparat l'1-benzilciclopenta-2,4-diencarboxilat de metil, **114**, i s'ha estudiat la seva reacció de Diels-Alder amb diversos dienòfils (anhídrid maleic, *cis*-1,2-bis(fenilsulfonil)etilè **123** i triflat de (fenil)(2-iodoetinil)iodoni, **38**) i s'han dut a terme diferents transformacions dels adductes obtinguts, destacant la conversió de l'adducte de **114** i **38** en el (1*R*,4*S*,7*s*)-7-benzil-2,3-diiodobiciclo[2.2.1]hepta-2,5-dien-7-carboxilat de dimetil, **133**.

4. La reacció del triflat de (2-iodoetinil)feniliodoni **38**, amb 1,3-difenilisobenzofuran **7** a temperatura ambient dóna el corresponent adducte Diels-Alder, **144**, que no és massa estable i a l'escalfar-lo descompon. Si **144** s'escalfa en presència de 1,3-difenilisobenzofuran **7** o si la reacció de **38** amb excés de 1,3-difenilisobenzofuran **7** es dur a terme a 55 ºC, té lloc una reacció en que es forma un triflat naftalènic, **146**, i 1,2-fenilenbis(fenilmetanona), **145**.

5. L'estructura dels diferents compostos obtinguts s'ha establert per mètodes espectroscòpics [^{1}H-RMN, ^{13}C-RMN, correlacions ^{1}H/^{1}H (COSY, NOESY), correlacions ^{1}H/^{13}C (gHSQC, gHMBC), MS, IR] i en els casos del triflat **146** i del derivat diiodat **148**, obtingut a partir del triflat **144**, també per difracció de raigs X.

6. S'ha proposat un possible mecanisme per a la transformació de l'adducte inicial **144** en el derivat naftalènic **146** que implica la transferència de l'oxigen de **144** a l'1,3-difenilisobenzofuran **7** amb formació de 1,2-dibenzoïlbenzè, **145**.

7. S'ha desenvolupat una seqüència sintètica per a l'obtenció de derivats del 2,8-etanonoradamantà molt funcionalitzats, que té com a etapa clau una reacció Diels-Alder intramolecular. Durant la reducció d'una enona a alcohol al·lílic amb $NaBH_4$ / $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ (mètode de Luche), es va haver de protegir una funció maleimida transformant-la en una barreja diastereomèrica d'adductes amb furà, regenerant la maleimida després de la reducció de l'enona, per escalfament en el si de toluè a reflux durant 4 dies (reacció retro-Diels-Alder).

8. S'ha posat a punt un procediment alternatiu per preparar el 5-{[(t-butildimetilsilil)oxi]metil}-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrol-1,3(2*H*,4*H*)-diona **159**, a partir de la *N*-metilmaleimida **188** que transcorre amb un 22% de rendiment en sis etapes, front al desenvolupat inicialment que tenia lloc amb un 4,3% de rendiment en cinc etapes a partir de la *N*-metilsuccinimida **33**.

   Els punts claus de la nova seqüència sintètica consisteixen en: (1) la protecció del doble enllaç C=C de la maleimida en forma d'adducte Diels-Alder amb 9-benziloximetoxiantracè, 2) una reacció retro-Diels-Alder tèrmica de la mescla dels èters silílics **207** i **208** per regenerar el doble enllaç de la maleimida després de l'etapa d'anel·lació i de la elaboració dels diferents grups funcionales, i 3) encara que l'etapa d'hidroboració / oxidació de **201** dóna una mescla estereoisomèrica d'alcohols, no és necessària la seva separació, ja que els dos estereoisòmers donen el mateix producte després de la reacció retro-Diels-Alder.

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

1. Vázquez, S.; Camps, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147–5208.
2. a) Camps, P.; Iglesias, C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1831–1832. b) Camps, P.; Iglesias, C.; Rodríguez, M. J.; Grancha, M. D.; Gregori, M. E.; Lozano, R.; Miranda, M. A.; Figueredo, M. Linares, A. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 647–654.
3. a) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solans, X.; Vázquez, S. *Ang. Chem. Int. Ed. Eng.* **1995**, *34*, 912–914. b) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solà, Ll.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601–8604. c) Camps, P.; Luque, F. J.; Orozco, M.; Pérez, F.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605–8608.
4. Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1945–1948.
5. Camps, P.; Colet, G.; Delgado, S.; Muñoz, M. R.; Pericàs, M. A.; Solà, Ll.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4669–4679.
6. Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7645–7652.
7. Ayats, C.; Camps, P.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7436–7444.
8. Ayats, C.; Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S. *Chemistry Eur. J.* **2007**, *13*, 1522–1532.
9. a) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4225–4228. b) Camps, P.; Pujol, P.; Vázquez, S.; Pericàs, M. A.; Puigjaner, C.; Solà, Ll. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8511–8520.
10. Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4049–4051.
11. Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1051–1065.
12. Fu, X.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5121–5128.
13. Baldelli, S.; Mascal, M.; Bertran, J. C. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *427*, 72–75.
14. Bertz, S. H.; Kourouklis, G. A.; Jayaraman, A.; Lannoye, G.; Cook, J. M. *Can. J. Chem*. **1993**, *71*, 352–357.
15. Camps, P.; Fernández, J. A.; Rull, J.; Vázquez, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081–3087.
16. a) Grubbs, R. H. Handbook of metathesis; Wiley-VCH : Weinheim, 2003 ; Vols-1-3. b) Grubbs, R. H. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117–7140. c) Schrodi, Y.; Pederson, R. L. *Aldrichimica Acta* **2007**, *40*, 45–52. d) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243–251. e) Boeda, F.; Clavier, H.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2008**, 2726–2740. f) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746–1787. g) Nolan, S. P.; Clavier, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3305–3316. h) Kotha, S.; Dipak, M. K. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 397–421.
17. a) Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5109–5121.b) Netscher, T. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5155–5162. c) Collins, S. K. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 5122–5128. d) Hassan, H. M. A. *Chem. Commun*. **2010**, *46*, 9100–9106. e) Kotha, S.; Krishna, N. G.; Halder, S.; Misra, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5597–5624.
18. Calderon, N.; Chen, H, Y.; Scott, K, W. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3327–3329.

19. a) Hérisson, J. L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem*. **1971**, *141*, 161–167. b) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708–3742. c) Grubbs, R. H.; Burk, P. L.; Carr, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3265–3267.
20. Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, M.; O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875–3886.
21. a) Dias, E. L.; Nguyen, S. T.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3887–3897. b) Armstrong, S. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1998**, 371–388.
22. Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaie, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev*. **2000**, *100*, 39–91.
23. Arduengo, A. J. III; Harlow, R. L.; Kline, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361–363.
24. Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 953–956.
25. a) Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **1999**, *1*, 1751–1753. b) Chatterjee, A. K.; Morgan, J. P.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783–3784.
26. Garber, S. B.; Kingsbury, J. S.; Gray, B. L. ; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
27. a) Choi, T. L.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2001**, *40*, 1277–1279. b) Choi, T. L.; Lee, C. W.; Chatterjee, A. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2001**, *123*, 10417–10418. (c) Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Grubbs, R. H. *Synlett* **2001**, 1034–1037. d) Chatterjee, A. K.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2002**, *4*, 1939–1942.
28. Chatterjee, A. K.; Choi, T. L.; Sanders, D. P.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 11360–11370.
29. Bieniek, M.; Michrowska, A.; Usanov, D. J.; Grela, K. *Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 806–818.
30. Hong, S. H.; Sanders, P. D.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160–17161.
31. Vougioukalakis, G. C. *Chem. Eur. J*. **2012**, *18*, 8868–8880.
32. a) Stewart, I. C.; Douglas, C. J.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 441–444. b) Stewart, I. C.; Ung, T.; Pletnev, A. A.; Berlin, J. M.; Grubbs, R. H.; Schrodi, Y. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1589–1592. c) Berlin, J. M.; Campbell, K.; Ritter, T.; Funk, T. W.; Chlenov, A.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 1339–1342.
33. Chung, C. K.; Grubbs, R. H. *Org. Lett*. **2008**, *10*, 2693–2696.
34. a) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Pazio, A.; Makal, A.; Wózniak, K.; Poater, A.; Cavallo, L.; Wójcik, J.; Zdanowski, K.; Grela, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12981–12993. b) Rost, D. ; Porta, M. ; Gessler, S. ; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968–5971.
35. Paek, S-M. *Molecules*, **2012**, *17*, 3348–3358.
36. a) Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698–4745. b) Vorfalt, T.; Leuthaüsser, S.; Plenio, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191–5194. c) Kuhn, K. M.; Champagne, T. M.; Hong, S. H.; Wei, W. –H.; Nickel, A.; Lee, C. W.; Virgil, S. C.; Grubbs, R. H.; Pederson, R. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984–987. d) Stenne, B.; Timperio, J.; Savoie, J.;

Dudding, T.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2032–2035. e) Sashuk, V.; Peeck, L. H.; Plenio, H. *Chem.–Eur. J.* **2010**, *16*, 3983–3993.

37. Liang, Y.; Raju, R.; Le, T.; Taylor, C. D.; Howell, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1020–1022.
38. a) Khan, A.; Marson, C. M.; Porter, R. A. *Synth. Commun*. **2001**, *31*, 1753–1764. b) Ito, R.; Umezawa, N.; Higuchi, T. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *127*, 834–835.
39. Hong, S.H.; Day, M. W.; Grubbs, R.H. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 7414–7415.
40. Fukuyama, Y.; Yuasa, H.; Tonoi, Y.; Harada, K.; Wada, M.; Asakawa, Y.; Hashimoto, T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9299–9307.
41. a) Tully, D. C.; Chatterjee, A. K.; Vidal, A.; Petrassi, H. M. J.; Wang, Z.; Bursulaya, B.; Spraggon, G. WO 2007/137080A2. b) Brown, S. P.; Dransfield, P.; DU, X–h.; Fu, Z.; Houze, J.; Jiao, X. Y.; Lai, S.; Li, A–R.; Liu, J.; Ma, Z.; Medina, J. C.; Pattaropong, V.; Shen, W.; Ratana, M.; Wang, Y.; Wang, Z.; Yu, M.; Zhu, L. WO 2010/045258A2.
42. Deprés, J.P.; Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 928–931.
43. Murdock, K. C.; Angier, R. B. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 2395–2398.
44. Lizotte, K. E.; Marecki, P. E.; Mertes, M. P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3594–3597.
45. Wainwright, P.; Maddaford. A.; Bissel, R.; Fisher, R.; Leese, D.; Lund. A.; Runcie, K.; Dragovich, P. S.; Gonzalez, J.; Kung, P-P.; Middleton, D. S.; Pryde, D.C.; Stephenson, P. T.; Sutton, S. C. *Synlett*, **2005**, 765–768.
46. Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957–960.
47. Greene, A. E.; Luche, M. J.; Deprés, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2435–2439.
48. a) Klärner, F. G.; Adamsky, F. *Chem. Ber.* **1983**, *116*, 299–322 b) Müller, H.; Herberich, G. E. *Chem. Ber*, **1971**, *104*, 2772–2780.
49. Bruckner, R. *Organic Mechanism Reactions, stereochemistry and synthesis.* Springer-Verdag, Berlin Heidelberg, 2010, p. 31.
50. Teixeira, L. H. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Synth. Commun*. **1997**, *27*, 3241–3257.
51. Kato, K.; Suzuki, H.; Tanaka, H.; Miyasaka, T.; Baba, M.; Yamaguchi, K.; Akita, H. *Chem. Pharm. Bull*. **1999**, *47*, 1256–1264.
52. Kumamoto, H.; Haraguchi, K.; Tanaka, H.; Nitanda, T.; Baba, M.; Dutschman, G. E.; Cheng, Y-C.; Kato, K. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2005**, *24*, 73–83.
53. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2007**, p. 1337.
54. a) Kato, K.; Suzuki, H.; Tanaka, H.; Miyasaka, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 911–914. b) Galluci, R.; Going, R. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2532–2538.
55. Luche, J. L.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1979**, *101*, 5848–5849.
56. a) Crossland, R. K.; Servis, K. L. *J. Org. Chem*. **1970**, *35*, 3195–3196 b) Hellou, J.; Bérubé, G.; Newlands, M. J.; Fallis. A. G.; Gabe, E. J. *Can. J. Chem*. **1988**, *66*, 439–448.
57. Halterman, R. L.; McCarthy, B. A.; McEvoy, M. A.; *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 5585–5589.
58. Burger, U.; Erne-Zellweger, D.; Mayeri, C. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 587–592.

59. Grob, C. A.; Ohta, M.; Renk, E.; Weiss, A. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 1191–1197.
60. a) Parham, W. E.; Heberling, J. *J. Am. Chem. Soc*. **1955**, *77,* 1175–1177. b) De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Pasquato, L.; Modena, G. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 596–604.
61. a) Fromm, E.; Siebert, E. *Chem. Ber.* **1922**, *55B*, 1014–1030. b) Truce, W. E.; McManimie, R. J. *J. Am. Chem. Soc*. **1954**, *76*, 5745–5747. c) Cossu, S.; Battaggia, S.; De Lucchi, O. *J. Org. Chem*. **1997**, *62*, 4162–4163.
62. a) De Lucchi, O.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*. **1982**, 914–915 b) Paquette, L. A.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem*. **1987**, *52*, 3250–3253.
63. a) Afarinkia, K.; Mahmood, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1287–1290. b) De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Zamai, M.; Modena, G.; Valle, G. *Can. J. Chem*. **1984***, 62*, 2487–2497.
64. a) Kitamura, T.; Kotani, M.; Fujiwara, Y. *Synthesis*, **1998**, 1416–1418. b) Tanaka, K.; Takeishi, K. *Synthesis*, **2007**, 2920–2923.
65. Jahnke, E.; Weiss, J.; Neuhaus, S.; Hoheisel, T. N.; Frauenrath, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 388–404.
66. Williamson, B. L.; Stang, P. J.; Arif, A. M. *J. Am. Chem. Soc*. **1993**, *115*, 2590–2597.
67. Stang, P. J.; Zhdankin, V. V. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 4571–4576.
68. Ryan, J. H.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6162–6165.
69. Fraysse, S.; Coudret, C.; Launay, J. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2000**, 1581–1590.
70. Stang, P. J.; Schwarz, A.; Blume, T.; Zhdankin, V. V. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6759–6762.
71. Yang, F.; Jin, T.; Bao, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron,* **2011**, *67*, 10147–10155.
72. Johansson, E.; Skramstad, J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3752–3754.
73. Kitamura, T.; Kotani, M.; Yokoyama, T.; Fujiwara. Y.; Hori, K. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 680–681.
74. Godleski, S. A.; Schleyer, P. v. R.; Osawa, E.; Inamoto, Y.; Fujikura, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2596–2605.
75. Ipaktschi, J.; Herber, J.; Kalinowski, H. O.; Amme, M.; Boese, R. *Chem. Ber.* **1990**, *129*, 299–304.
76. Mehta, G.; Reddy, K. S.; Ravikumar, K. *Indian J. Chem. Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **1996**, *35B*, 524–527.
77. Reich, H. J.; Wollowitz, S. *Org. React.* **1993**, *44*, 1–296.
78. Durrant, M. L.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1984**, 901–904.
79. a) Taylor, E. C.; Davies, H. M. L. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 1537–1540. b) Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*, 5434–5447. c) Yamazaki, S.; Yamada, K.; Yamamoto, H. *Org. Biomol. Chem*. **2004**, *2*, 257–264. d) Bhattacharya, A, K.; Miller, B. *J. Org. Chem*. **1983**, *48*, 2412–2418. e) Barrett. A. G. M.; Broughton, H. B.; Attwood, S. V.; Gunatilaka, A. A. L. *J. Org. Chem*. **1986**, *51*, 495–503. f) Endo, A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2005**, *127*, 8298–8299.
80. Rull, J. Tesi Doctoral, Universitat de Barcelona, Barcelona, 2010.

81. Kofron, W. G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 1879–1880.
82. Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Arkivoc*, **2011**, (vii) 358–368.
83. a) Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. V.; Zee, S. –H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1582–1589. b) Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, *63*, 307–316.
84. a) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6190–6191. b) van de Coevering, R.; Kuil, M.; Alfers, A. P.; Visser, T.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Gebbink, R. J. M. K.; van Koten, G. *Organometallics*, **2005**, *24*, 6147–6158.
85. a) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edició, Wiley-Interscience, New York, **2007**, 189–211. b) Kaburagi, Y.; Kishi, Y. *Org. Lett*. **2007**, *9*, 723–726.
86. Liu, X. –L.; Liao, Y. –H.; Wu, Z. –J.; Cun, L. –F.; Zhang, X. –M.; Yuan, W. –C. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4872–4875.
87. a) Sekera, V. C.; Marvel, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 345–349. b) Kikuchi, H.; Okazaki, K.; Sekiya, M.; Uryu, Y.; Ueda, K.; Katou, Y.; Kurata, S.; Oshima, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1263–1273. c) Marchand, A. P.; Alihodzic, S.; Namboothiri, I. N. N.; Ganguly. B. *J. Org. Chem.* **1988**, *63*, 8390–8396. d) Li, J.; Jiang, Y.; Li, Q.; Xiao, Q.; Jia, Y.; Tu, P. *Tetrahedron letters*. **2010**, *51*, 1121–1123.
88. Pelletier, F.; Comte, V.; Massard, A.; Wenzel, M.; Toulot, S.; Richard, P.; Picquet, M.; Le Gendre, P.; Zava, O.; Edafe, F.; Casini, A.; Dyson, P. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6923–6933.
89. Camps, P.; Gómez, T. *Arkivoc* **2011**, *iii*, 128–139.
90. Singh, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3368–3369.
91. Polo, E.; Forlini, F.; Bertolasi, V.; Boccia, A. C.; Sacchi, M. C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1544–1556.
92. Ibrahim-Ouali, M.; Romero, E.; Bouleghlem, H. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3668–3676.
93. Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, D. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 2423–2426.
94. Angeles, A. R.; Waters, S. P.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13765–13770.
95. a) Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011–1013. b) Ito, Y.; Suginome, M. *In Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; Negishi, E.-I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; Vol. 2, pp 2873–2879. c) Harvey, M. J.; Banwell, M. G.; Lupton, D. W. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 4780–4783.
96. Luengo, J. I.; Rozamus, L. W.; Holt, D. A. *Tetrahedron Letters,* **1994**, *35*, 6469–6472.
97. Brenna, E.; Fuganti, C.; Fronza, G.; Gatti, F. G.; Sala F.; Serra, S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2351–2356.
98. Weimin L.; Virga, K. G.; Kim, K. H.; Zajicek, J.; Mendel, D.; Miller, M. J. *J. Org. Chem*. **2009**, *74*, 5941–5946.

99. Clevenger, R. C.; Turnbull, K. D. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1379–1388.

100. Margetic, D.; Butler, D. N.; Warrener, R. N.; Murata, Y. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1580–1588.

101. Margetic, D.; Warrener, R. N.; Sun, G.; Butler, D. N. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4338–4346.

102. Rickborn, B. *Org. React.* **1998**, *52*, 1–393.

103. Schumann, E. L.; Roberts, E. M.; Claxton, G. P. US 3123618, **1964**.
a) Johns, V. K; Shi, Z.; Dang, W.; McInnis, M. D.; Weng, Y.; Liao, Y. *J. Phys. Chem. A*. **2011**, *115*, 8093–8099. b) Alibert, S.; Santelli-Rouvier, C.; Castaing, M.; Berthelot, M.; Spengler, G.; Molnar, J.; Barbe, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 253–263.

104. a) Knapp, S.; Ornaf, R. M.; Rodriques, K. E. *J. Am. Chem. Soc*. **1983**, *105*, 5494–5495. b) Bunnage, M. E.; Nicolaou, K. C. *Angew. Int. Ed. Engl*. **1996**, *35*, 1110–1112. c) Bunnage, M. E.; Nicolaou, K. C. *Chem. Eur. J*. **1997**, *3*, 187–192. d) Burgess, K. L.; Corbett, M. S.; Eugenio, P.; Lajkiewicz, N. J.; Liu, X.; Sanyal, A.; Yan, W.; Yuan, Q.; Snyder, J. K. *Bioorg. Med. Chem*. **2005**, *13*, 5299–5309.

105. a) Zakarian, A.; Batch, A.; Holton, R. A. *J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 7822–7824. b) Keck, G. E.; Truong, A. P. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2153–2156.

106. Banwell, M. G.; Clark, G. R.; Hockless, D. C. R.; Pallich, S. *Aust. J. Chem*. **2001**, *54*, 691–704.

107. a) Haval, K. P.; Argade, N. P. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3557–3563. b) Lee, H. S.; Yu, J. S.; Lee, C. K.; *Bull. Korean. Chem. Soc*. **2009**, *30*, 2351–2354. c) Aitken, R. A.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Humphries eBuchan, C. M.; McLaughlin, L. M.; Wyse, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1,* **1999**, 605–614.