

TESI DOCTORAL

**Estudi teòric i experimental de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a olefines. Modelització i síntesi de compostos ciclohexànics amb activitat ibercolostàtica**

**Joan Ramon Cucarull González**

## 1. Introducció i objectius

### 1.1. Ciclobutans

Els compostos que presenten en la seva estructura un anell de ciclobutà són importants en química.<sup>1</sup> La natura sintetitza una gran diversitat d'aquests compostos amb una important activitat biològica, alguns dels quals es mostren a la Figura 1. El (+)-grandisol, **1**, és el component majoritari de la feromona sintetitzada pel mascle del bequerut del cotoner *Anthonomus grandis*<sup>2</sup> i pels escarabats barrinadors de l'escorça *Pityophthorus pityographus*,<sup>3</sup> *Pityogenes quadridens* i *calcatarus*.<sup>4</sup> La (+)-lineatina, **2**, és un component de la feromona d'agregació de les femelles de l'escarabat de l'ambrosia *Trypodendron lineatum*,<sup>5</sup> que provoca plagues als boscos europeus i nord-americans. La feromona **3** es troba en les femelles del poll blanc *Aspidiotus nerii*.<sup>6</sup> Aquests tres compostos tenen una gran aplicabilitat en el control de plagues.<sup>7</sup> L'annotinina, **4**, és un alcaloide aïllat de la família de molses *Licopodium*.<sup>8</sup> Els  $\alpha$ - i  $\beta$ -bourbonens, **5** i **6**, són uns sesquiterpens aïllats de diferents plantes.<sup>9</sup> El cariofilè, **7**, és un component de l'oli essencial extret de diverses plantes.<sup>10</sup> La fomanosina, **8**, és un agent extret del fong *Fomes annosus* que ha resultat patògen davant arbres, algues i bacteries.<sup>11</sup> Finalment, l'stoechospermol, **9**, és un diterpè extret de l'alga *Stoechospermum marginatum*.<sup>12</sup>

<sup>1</sup> Una cerca a CAS retorna més de 100000 compostos ciclobutànics.

<sup>2</sup> Tumlinson, J. H.; Hardee, D. D.; Gueldner, R. C.; Thompson, A. C.; Hedin, P. A.; Mindyard, J. P. Sex Pheromones Produced by Male Boll Weevil: Isolation, Identification, and Synthesis. *Science* **1969**, *166*, 1010–1012.

<sup>3</sup> Francke, W.; Pan, M. L.; Koning, W. A.; Mori, K.; Puapoomchareon, P.; Heuer, H.; Vité, J. P. Identification of 'pityol' and 'grandisol' as pheromone components of the bark beetle, *Pityophthorus pityographus*. *Naturwissenschaften* **1987**, *74*, 343–345.

<sup>4</sup> Francke, W.; Bartels, J.; Baarder, E.; Krohn, S.; Tengo, J.; Schulz, S.; Shneider, D. Terpenoids from bark beetles, solitary bees and danaine butterflies. *Pure & Appl. Chem.* **1989**, *61*, 539–542.

<sup>5</sup> Macconnell, J. G.; Borden, J. H.; Silverstein, R. M.; Stokkink, E. Isolation and tentative identification of lineatin, a pheromone from the frass of *Trypodendron lineatum* (Coleoptera: Scolytidae). *J. Chem. Ecol.* **1977**, *3*, 549–561.

<sup>6</sup> Einhorn, J.; Guerrero, A.; Ducrot, P.-H.; Boyer, F.-D.; Gielselmann, M.; Roelofs, W. Sex pheromone of the oleander scale, *Aspidiotus nerii*: Structural characterization and absolute configuration of an unusual functionalized cyclobutane. *Proc. Nat. Acad. Sci.* **1998**, *95*, 9867–9872.

<sup>7</sup> a) Mori, K. Synthesis of optically active pheromones. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3233–3298 i referències citades. b) Silverstein, R. M. Pheromones: Background and Potential for Use in Insect Pest Control. *Science* **1981**, *213*, 1326–1332 i referències citades.

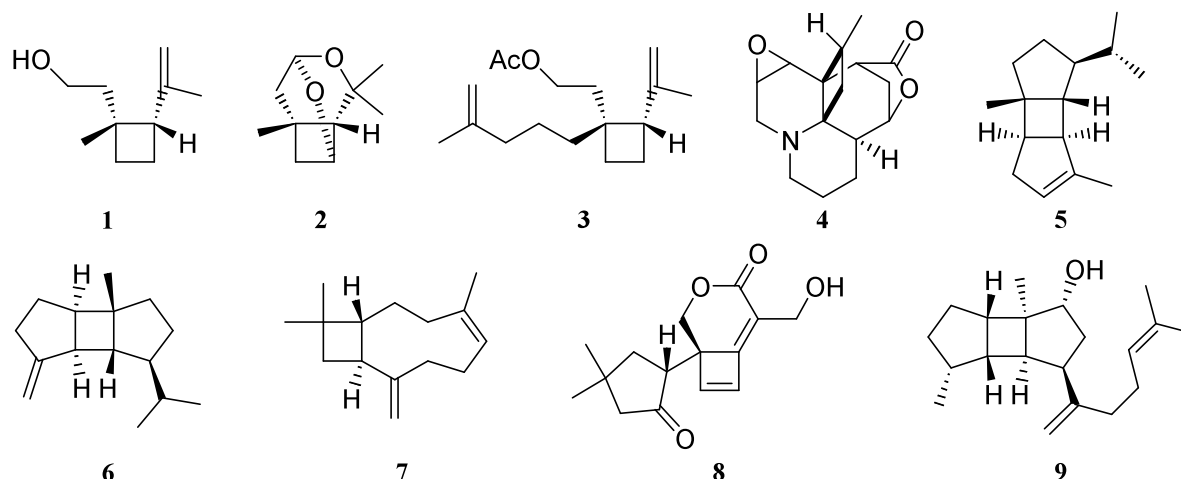
<sup>8</sup> Oficjalski, P. Toxicity of the alkaloids of lycopodia. *Bull. Sci. Pharm.* **1937**, *44*, 470–475 (citad de AN1938:9232).

<sup>9</sup> Krepinsky, J.; Samek, Z.; Sorm, F. Structure of  $\alpha$ - and  $\beta$ -bourbonene, sesquiterpenic hydrocarbons from the essential oil Geranium Bourbon. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 359–367.

<sup>10</sup> a) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. Total Synthesis of *d,l*-Caryophyllene and *d,l*-Isocaryophyllene. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485–492. b) Corey, E. J.; Nozoe, S. Total Synthesis of  $\alpha$ -Caryophyllene Alcohol. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1652–1653.

<sup>11</sup> Kepler, J. A.; Wall, M. E.; Mason, J. E.; Bassett, C.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. The Structure of Fomannosin, a Novel Sesquiterpene Metabolite of the Fungus *Fomes annosus*. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1260–1261.

<sup>12</sup> Solimabi; Fernandes, L.; Kamat, S. Y.; Paknikar, S. K. New diterpenoids of the brown seaweed *Stoechospermum marginatum*: structure of stoechospermol. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2249–2252.



**Figura 1:** Estructures d'alguns compostos ciclobutànics. **1:** (+)-Grandisol. **2:** (+)-Lineatina. **3:** Feromona de les femelles del poll blanc *Aspidiotus nerii*. **4:** Annotinina. **5 i 6:**  $\alpha$  i  $\beta$ -Bourbonè. **7:** Cariofilè. **8:** Fomanosina. **9:** Stoechospermol.

El mètode sintètic més utilitzat per a preparar derivats ciclobutànics és la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a una gran varietat de substàncies insaturades.<sup>13,14</sup> Així, aquesta metodologia ha estat utilitzada en la síntesi de l'annotinina, **4**,<sup>15</sup> l' $\alpha$ - i  $\beta$ -bourbonè, **5** i **6**,<sup>16</sup> el cariofilè, **7**,<sup>10</sup> la fomanosina, **8**,<sup>17</sup> la (+)-lineatina, **4**,<sup>18</sup> l'stoechospermol, **9**,<sup>19</sup> i el (+)-grandisol, **1**,<sup>20</sup> i també en la preparació d'intermedis ciclobutànics que, per posteriors transformacions químiques, condueixen a productes que no contenen l'estructura ciclobutànica.<sup>13</sup>

El nostre grup de recerca ve desenvolupant, d'ençà uns anys, una línia d'investigació dirigida a la síntesi de compostos ciclobutànics utilitzant com a pas clau la reacció de fotocicloaddició [2+2]

<sup>13</sup> a) Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*. The Royal Society of Chemistry; London; **1986**, pg. 163. b) Baldwin, S. W. *Organic Photochemistry*. Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker: New York, **1981**, pg 123. c) Demuth, M.; Mikhail, G. New developments in the field of photochemical syntheses. *Synthesis* **1989**, 145–162 i referències citades. d) Crimmins, M. T. *Comprehensive Organic Synthesis*. **1991**, Vol. 5, pg 123–150. e) Bach, T. Stereoselective intermolecular [2+2] photocycloaddition reactions and their application in synthesis. *Synthesis* **1998**, 683–703.

<sup>14</sup> a) Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. Enantiomerically Pure Cyclobutane Derivatives and Their Use in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483. b) Namyslo, J. C.; Kaufmann, D. The application of cyclobutane derivatives in organic synthesis. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1537. c) Iriondo-Alberdi, J.; Greaney M. F. Photocycloaddition in natural product synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *29*, 4801–4815.

<sup>15</sup> Wiesner, K.; Poon, L.; Jirkovsky, I.; Fishman, M. Total synthesis of optically active annotinine. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 433–444.

<sup>16</sup> a) White, J. D.; Gupta, D. N. The total synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Bourbonene. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6171–6177. b) Brown, M. Photolysis of some 1,6-dienes. Total synthesis of ( $\pm$ )- $\alpha$ -bourbonene. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 162–166. c) Yoshihara, K.; Ohta, Y.; Sakai, T.; Hirose, Y. Germacrene D, a key intermediate of cadinene group compounds and bourbonenes. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2263–2264.

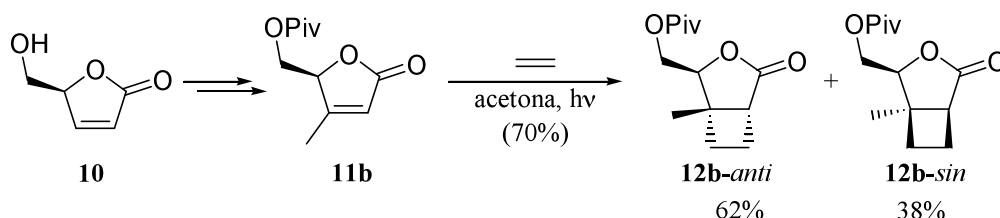
<sup>17</sup> a) Miyano, K.; Ohfune, Y.; Azuma, S.; Matsumoto, T. Synthetic approach to fomanosin. *Tetrahedron Lett.* **1974**, (16), 1545–1548. b) Paquette, L.A.; Peng, X.; Yang, J. Asymmetric synthesis of the phytopathogen (+)-fomanosin. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7817–7819.

<sup>18</sup> Mori, K.; Sasaki, M. Pheromone synthesis. XXXVII. Synthesis of racemic and optically active forms of lineatin, the unique tricyclic pheromone of *Trypodendron lineatum* (Olivier). *Tetrahedron* **1980**, *36*, 2197–2208.

<sup>19</sup> Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. Asymmetric total synthesis of stoechospermol using intramolecular [2 + 2] photocycloaddition reaction. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3035–3038.

<sup>20</sup> Webster, F. X.; Silverstein, R. M. Synthesis of optically pure enantiomers of grandisol. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5226–5231.

de lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades a olefines.<sup>21</sup> El primer exemple que es va portar a terme va ser la síntesi diastereoselectiva del (+)-grandisol, **1**,<sup>22</sup> utilitzant com a producte de partida la lactona enantiomèricament pura **10**. El pas clau de la seqüència és la formació de l'anell de ciclobutà mitjançant la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'etilè a la 4-metil-5(*S*)-pivaloïloximetil-2(5*H*)-furanona, **11b** (Esquema 1).<sup>23</sup>



**Esquema 1:** Esquema de la reacció de fotocicloaddició de la 2(5*H*)-furanona **11b** a etilè, Font i col·laboradors (1996).<sup>23</sup>

Així la irradiació de la 2(5*H*)-furanona **11b** en una solució d'acetona saturada d'etilè rendeix amb un 70% una barreja dels corresponents cicloadductes **12b-anti** i **12b-sin** fàcilment separables per cromatografia en columna, en una proporció de 62:38.

En aquest treball s'utilitza la nomenclatura *anti* i *sin* per designar la proquiralitat de les dues cares de les 2(5*H*)-furanones 5-substituïdes (Figura 2), l'aproximació en *sin* es produeix quan l'etilè s'apropa per la cara que està bloquejant el substituent en la posició 5 (cara  $\beta$ ). L'aproximació oposada, per la cara anterior al substituent (cara  $\alpha$ ), s'anomena aproximació *anti*.

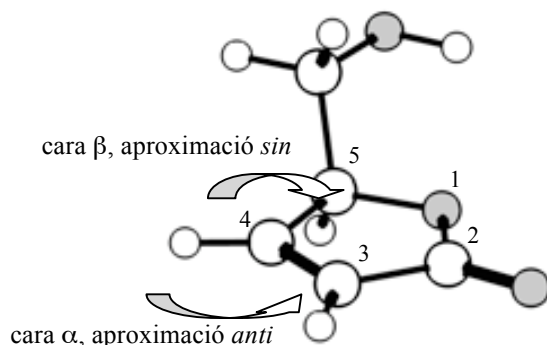
La selectivitat facial es mesura per la proporció dels dos diastereòmers *anti:sin* o per l'excés diastereomèric (e.d.), que es defineix com  $\% \text{ e.d.} = (\text{anti-sin}/\text{anti+sin}) \cdot 100$  on *anti* i *sin* són les

<sup>21</sup> a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. Stereoselective [2+2] photocycloaddition of chiral 2(5*H*)-furanones to alkenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1391–1402. b) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. Highly efficient approach to (+)-grandisol via a diastereoselective 2+2 Photocycloaddition to 2(5*H*)-furanones. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7455–7458. c) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. Diastereoselective and highly efficient radical approach to (1*S*,6*R*)- and (1*R*,6*S*)-2,2,6-trimethyl-3-oxabicyclo[4.2.0]octane, key intermediates in the synthesis of (+)- and (-)-grandisol. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2587–2588. d) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A. Diastereoselective [2+2] photocycloaddition of alkenes to 2(5*H*)-furanones. *J. Braz. Chem. Soc.* **1995**, 6, 119–121. e) Gregori A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. Highly diastereoselective [2+2] photocycloaddition of homochiral 2(5*H*)-furanones to vinylene carbonate. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6961–6962. f) Busque, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Margaretha, P.; Raya, J. Regioselectivity of the intramolecular photocycloaddition of  $\alpha,\beta$ -butenolides to a terminal alkene. *Synthesis* **2001**, 1143–1148. g) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M. Stereoselective [2+2] photocycloaddition of acetylene to chiral 2(5*H*)-furanones. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6695–6697. h) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Fu, X.; Racamonde, M.; Àlvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. Photochemical [2 + 2] cycloaddition of acetylene to chiral 2(5*H*)-furanones. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1283–1289. i) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Àlvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. C2-Symmetric enantiopure ethanotethered bis( $\alpha,\beta$ -butenolides) as templates for asymmetric synthesis. Application to the synthesis of (+)-grandisol. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2437–2447.

<sup>22</sup> Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. Highly efficient and diastereoselective approaches to (+)- and (-)-grandisol. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1279–1292.

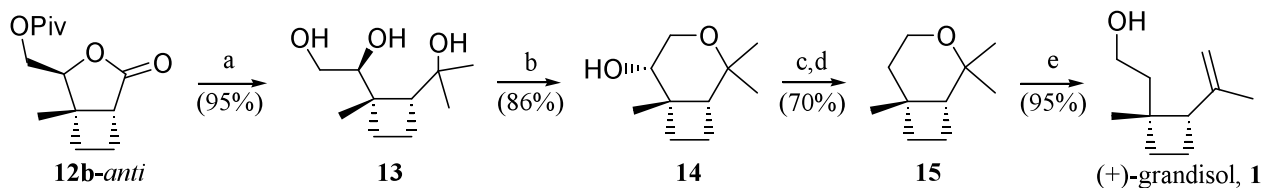
<sup>23</sup> Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A.; Parella, T. [2+2] Photocycloaddition of homochiral 2(5*H*)-furanones to alkenes. First step for an efficient and diastereoselective synthesis of (+)- and (-)-grandisol. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1267–1278.

fraccions molars dels diastereòmers *anti* i *sin* respectivament. En l'anterior cas l'excés diastereomèric és del 24%.



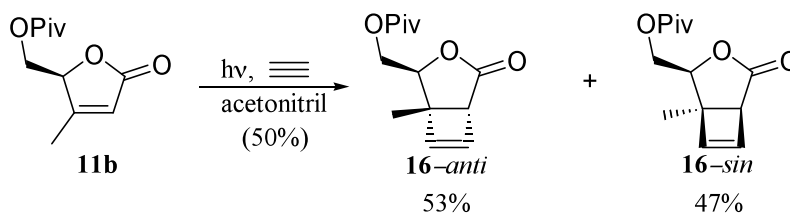
**Figura 2:** Diferents possibilitats d'aproximació de les olefines a l'anell d'una 2(5H)-furanona 5-substituïda.

La síntesi del (+)-grandisol continua amb el cicloadducte majoritari **12b-anti** que es tracta amb un excés de metil liti obtenint-se el corresponent triol **13**. La posterior formació de l'anell pirànic, reacció de desoxigenació via Barton-McCombie i obertura amb LDA dona el (+)-grandisol amb un 24% de rendiment des de la lactona **11b**. El moderat rendiment està determinat per la baixa selectivitat assolida en el pas fotoquímic.



**Esquema 2:** Esquema de la síntesi del (+)-grandisol, **1**, Font i col·laboradors (1996). a) MeLi, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; b) TsCl, DMAP, piridina,  $\Delta$ ; c) TCDI, THF,  $55\text{--}60\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; d)  $\text{HBu}_3\text{Sn}$ , AIBN, toluè  $80\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; e) LDA, hexà  $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ .<sup>22</sup>

La següent feromona sintetitzada en el nostre grup de recerca va ser la (+)-lineatina, **2**,<sup>24</sup> utilitzant com a pas clau la reacció fotoquímica de la mateixa 2(5H)-furanona **11b** amb d'acetilè (Esquema 3).

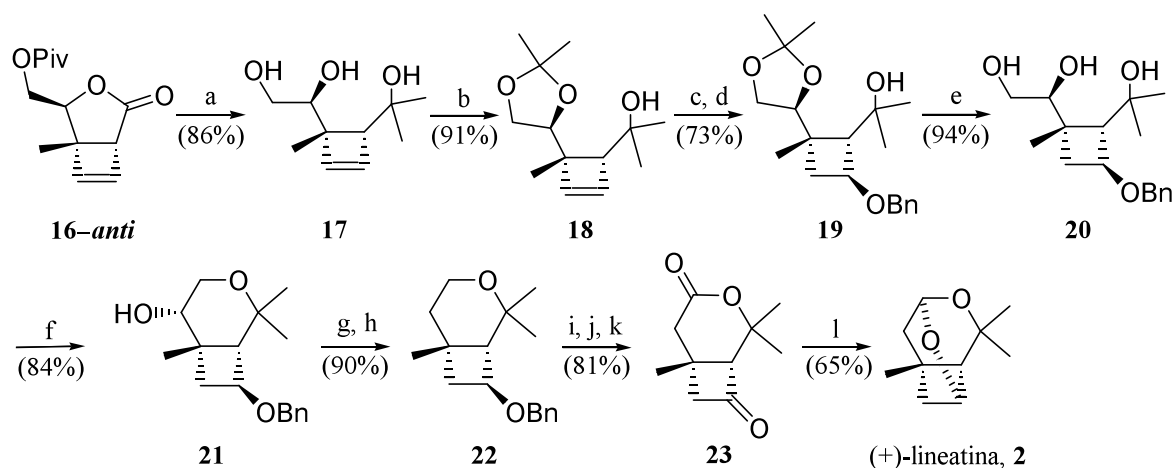


<sup>24</sup> a) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Parella, T. Highly efficient and diastereoselective synthesis of (+)-lineatin. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1449–1452. b) Racamonde, M.; Alibés, R.; Figueredo, M.; Font J.; de March, P. Photochemical cycloaddition of mono-, 1,1-, and 1,2-disubstituted olefins to a chiral 2(5H)-furanone. Diastereoselective synthesis of (+)-lineatin. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5944–5952.

**Esquema 3:** Esquema de la fotocicloaddició d'acetilè a la 2(5*H*)-furanona **11b**, Font i col·laboradors (2003).<sup>21h</sup>

La reacció dona els derivats ciclobutènics **16** amb un 50% de rendiment, i amb una pobre diastereoselectivitat facial 53:47 (6% e.d.). Malgrat això, el ciclobutè majoritari, **16-anti**, permet, després de diverses transformacions, obtenir la (+)-lineatina, **2**, amb un 21% de rendiment.

A partir del cicloadducte **16-anti** la síntesi de la (+)-lineatina continua amb el tractament de la lactona amb un excés de metil liti per obtenir el triol ciclobutènic **17** (Esquema 4). El sistema glicòlic de **17** es protegeix amb un grup dioxolanic per obtenir **18** i la funcionalització regioselectiva de l'anell ciclobutènic s'aconsegueix mitjançant una reacció d'oximercurització que dona el derivat ciclobutènic **19**. Seguint una seqüència similar a la utilitzada en la síntesi del (+)-grandisol s'arriba a l'èter bicíclic **22** que es transforma via desprotecció i oxidació en la cetolactona **23**. Finalment, reducció amb DIBAL-H i tractament amb àcid rendeix la (+)-lineatina.

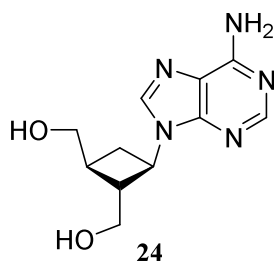


**Esquema 4:** Esquema de la síntesi del (+)-lineatina, **2**, Font i col·laboradors (2004). a) MeLi, THF,  $-78^{\circ}\text{C}$ . b) *p*-TsOH, acetona. c) i) Hg(OAc)<sub>2</sub>, THF/H<sub>2</sub>O ii) NaBH<sub>4</sub>, NaOH. d) NaH, BnBr, THF. e) TFA, MeOH/H<sub>2</sub>O. f) TsCl, DMAP, piridina, reflux. g) TCDI, THF,  $70^{\circ}\text{C}$ . h) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, toluè,  $100^{\circ}\text{C}$ . i) H<sub>2</sub>, Pd/C, AcOH, AcOEt. j) Dess-Martin Periodinà, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. k) RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>, CCl<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O. l) i) DIBAL-H, èter. ii) H<sup>+</sup>.<sup>24a</sup>

En el nostre grup de recerca també s'ha utilitzat la fotocicloaddició [2+2] com a pas clau per la síntesi d'anàlegs ciclobutànics de nucleòsids,<sup>25</sup> com el Ciclobut-A, **24**, anàleg carbocíclic de l'Oxetanocina A, que és un agent antiviral d'ampli espectre en front del VIH-1 i varis herpes virus.<sup>26</sup>

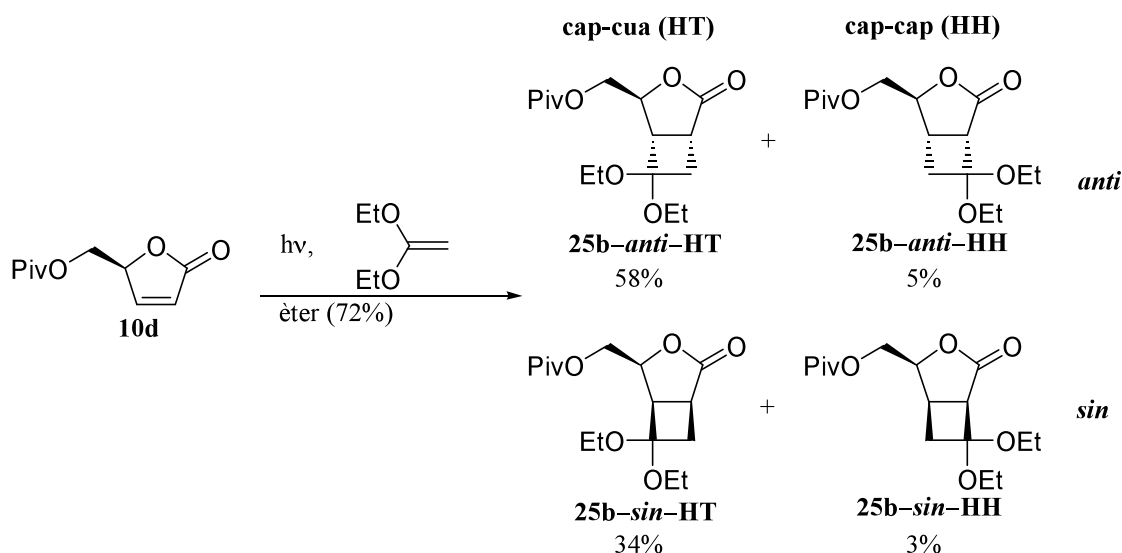
<sup>25</sup> Alibes, R.; Alvarez-Larena, A.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T.; Rustullet, A. Synthesis and conformational analysis of new cyclobutane-fused nucleosides. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 491-494.

<sup>26</sup> Norbeck, D. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J.; Swanson, R.; Shipkowitz, N.; Hardy, D.; Marsh, K.; Arnett, G.; Shannon, W.; Broder, S.; Mitsuya, H. Cyclobut-A and cyclobut-G: broad-spectrum antiviral agents with potential utility for the therapy of AIDS. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281-1285.



**Figura 3:** Estructura del Ciclobut-A, **24**.

En aquesta ocasió l'anell ciclobutànic altament funcionalitzat s'obté mitjançant la reacció fotoquímica de la 2(5*H*)-furanona **10d** amb 1,1-dietoxietilè. La reacció fotoquímica en èter (Esquema 5) produeix els quatre isòmers possibles de **25** amb un 72% de rendiment essent el producte desitjat, **25b-anti-HT**, majoritari però representant només un 58% dels cicloadductes obtinguts.<sup>27</sup>

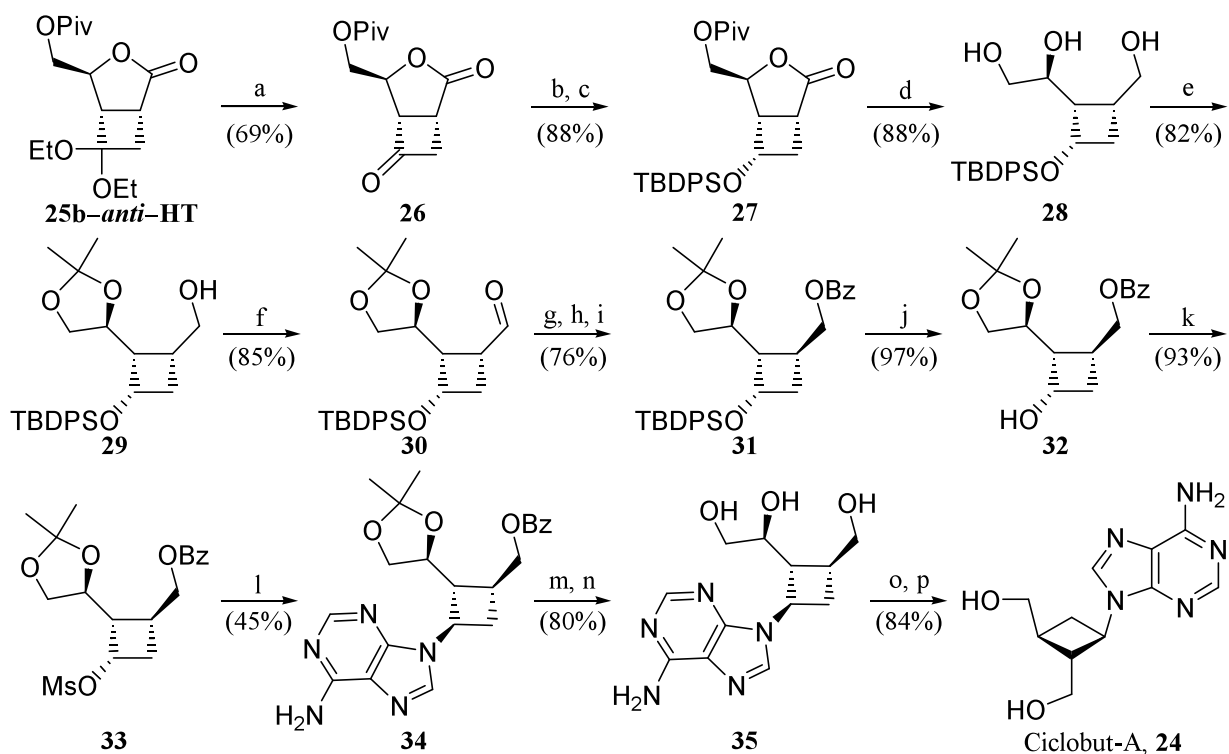


**Esquema 5:** Esquema de la reacció de fotocicloaddició de 1,1-dietoxietilè a la 2(5*H*)-furanona **10d**, Alibés i col·laboradors (2007).<sup>27</sup>

Modificacions sobre la substitució d'aquest ciclobutà van permetre introduir la base nitrogenada i l'obtenció del Ciclobut-A, **24**, (Esquema 6).<sup>27</sup>

<sup>27</sup> Rustullet A.; Alibes R.; de March P.; Figueredo M.; Font J. Stereoselective route to oxetanocin carbocyclic analogues based on a [2+2] photocycloaddition to a chiral 2(5*H*)-furanone. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827–2830.

## CICLOBUTANS



**Esquema 6:** Esquema de la síntesi del Ciclobut-A, **24**, Alibés i col·laboradors (2007). a) *p*-TsOH, acetona; b) L-Selectride, THF,  $-78$  °C; c) TBDPSCl, imidazole,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; d)  $\text{LiAlH}_4$ , THF,  $0$  °C; e) HCl cat.,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh.,  $\text{CuSO}_4$  anh., acetona; f) Dess-Martin,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH; h)  $\text{NaBH}_4$ ; i)  $\text{BzCl}$ , pir., DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; j) TBAF, THF; k)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; l) Adenina,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , 18-C-6, DMF; m)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , MeOH; n) TFA: $\text{H}_2\text{O}$  (8:1); o)  $\text{NaIO}_4$ , THF/ $\text{H}_2\text{O}$ ; p)  $\text{NaBH}_4$ .<sup>27</sup>

Concretament, a partir del cicloadducte **25-anti-HT**, la desprotecció de l'acetal amb catàlisi àcida dona la cetona **26** que es redueix estereoselectivament amb L-selectride. A continuació, protecció del grup hidroxil en forma d'èter silílic, reducció amb  $\text{LiAlH}_4$  i formació de l'acetal produeix l'intermedi **29**, en el que s'epimeritza la configuració d'un dels centres estereogènics del ciclobutà via l'aldehid **30**. La nucleobase s'introdueix mitjançant la reacció de substitució nucleòfila del mesilat **33**. Finalment, desprotecció de l'acetal, trencament oxidatiu de l'1,2-diol amb periodat i reducció amb  $\text{NaBH}_4$  dona el Ciclobut-A, **24**, amb un 7% des de **25**.

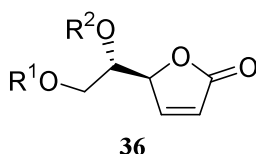
En tots els casos descrits, la diastereoselectivitat facial vers els cicloadductes *anti*, necessaris per a continuar les seqüències sintètiques, en la reacció fotoquímica de les 2(5*H*)-furanones amb els substrats insaturats és baixa (els excessos diastereomèrics oscil·len entre el 6 i el 26%), cal doncs millorar la selectivitat facial d'aquestes reaccions que limiten el seu valor sintètic.

La discriminació facial s'aconsegueix per la influència del substituent dels centre estereogènic de la lactona que genera un entorn diastereoselectiu. Per tal d'incrementar la selectivitat facial d'aquestes reaccions es va decidir d'introduir un altre substituent en la cadena lateral de la 2(5*H*)-furanona.



D'aquesta manera com a **primer objectiu** de la present tesi doctoral, es va plantejar l'obtenció de noves 2(5*H*)-furanones 5-substituïdes i l'estudi de la fotocicloaddició [2+2] d'aquestes furanones a etilè i a 1,1-dietoxietilè.

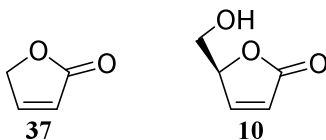
Uns bons candidats són els derivats de la (5*S*)-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]-2(5*H*)-furanona, **36**, (Figura 4), ja que es poden variar els substituents R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> per grups de diferent volum i, per tant, es pot trobar la millor combinació que bloquegi la cara β del doble enllaç.



**Figura 4:** Derivats de la (5*S*)-[(1*S*)-1,2-dihidroxietil]-2(5*H*)-furanona, **36**.

També ens varem plantejar d'aprofundir en el coneixement del camí de reacció d'aquestes fotocicloaddicions. Així doncs, el **segon objectiu** de la present tesi doctoral és l'estudi teòric de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5*H*)-furanones a alquens, emprant diferents metodologies computacionals per poder determinar quina és la més adequada per poder estudiar aquestes reaccions.

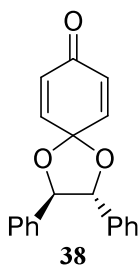
Es va decidir estudiar des d'un punt de vista teòric la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona, **37**, i de la (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, a etilè (Figura 5). A més, també es va estudiar la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona, **37**, a 1,1-dimetoxietilè.



**Figura 5:** 2(5*H*)-furanones emprades en l'estudi teòric de la reacció de fotocicloaddició [2+2] amb etilè.

## 1.2. Modelització de farmacòfors

En el nostre grup de recerca també s'està desenvolupant una línia de recerca encaminada a la síntesi de compostos ciclohexànics polioxigenats i la seva utilització en la preparació de diversos productes naturals.<sup>28</sup> Alguns dels compostos ciclohexànics sintetitzats presenten una certa activitat tuberculostàtica.<sup>29</sup> L'acetal quiral **38**, derivat de la *p*-benzoquinona (Figura 6),<sup>30</sup> és el producte sintetitzat en els nostres laboratoris que ha mostrat més activitat tuberculostàtica (MIC= 0.78 µg/mL).



**Figura 6:** Acetal de la *p*-benzoquinona amb activitat tuberculostàtica.<sup>30</sup>

El disseny i desenvolupament de nous productes amb activitat tuberculostàtica és un àrea en què en els darrers anys s'ha mostrat un gran interès.<sup>31</sup> Una de les eines de disseny de fàrmacs és la modelització mitjançant estudis d'estructura-activitat (SAR). Aquestes eines permeten d'orientar les modificacions que cal fer sobre compostos coneguts per millorar la seva activitat biològica.

Com a **tercer objectiu** de la present tesi doctoral es va decidir estudiar el mecanisme d'acció pel qual els productes que s'havien preparat en els nostres laboratoris inhibeixen el creixement de *Mycobacterium tuberculosis*. Es va decidir estudiar diversos compostos del tipus **38**, que presenten activitat tuberculostàtica mitjançant el programari CATALYST i fer cerques en bases de dades i per analogia amb el mecanisme d'acció de productes coneguts determinar el mecanisme d'acció dels nostres compostos. Es va plantejar utilitzar aquest estudi per dissenyar modificacions estructurals en els derivats ciclohexànics que permetin millorar la seva activitat.

<sup>28</sup> Busqué, F.; Cantó, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. From *p*-benzoquinone to cyclohexane chirons: first asymmetric synthesis of (+)-rengyolone and (+)- and (-)-menisdaurilide. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2021–2032.

<sup>29</sup> El nostre grup de recerca col·labora amb el programa de descoberta de nous fàrmacs antituberculosos del TAACF: *Tuberculosis Antimicrobial Acquisition Coordinating Facility*, [www.taacf.org](http://www.taacf.org) (darrer accés març 2009).

<sup>30</sup> de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. First preparation of optically pure ketals of *p*-benzoquinone. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3895–3897.

<sup>31</sup> Janin, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2479–2513.



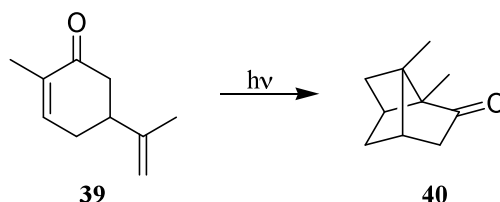
## 2. Fotocicloaddicions [2+2] de lactones $\alpha,\beta$ -insaturades a alquens

### 2.1. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a alquens, resultats experimentals

#### 2.1.1. Precedents

Les primeres reaccions fotoquímiques van ser descrites a finals del segle XIX,<sup>32</sup> però no va ser fins a principis del segle XX que es van realitzar estudis per determinar-ne les bases de la seva aplicació.

A partir de l'any 1900<sup>33</sup> un grup italià de recerca dirigit pel Professor Ciamician va publicar una sèrie de treballs on descrivien les transformacions de diversos compostos orgànics mitjançant l'acció de la llum solar. De fet, van observar i estudiar reaccions de grups carbonils, fotoreduccions, fotopinacolitzacions, cicloaddicions intramoleculars (com la de la carvona, **39**,<sup>33b</sup> però no van poder establir inequívocament l'estructura del fotoproducte, Esquema 7) i  $\alpha,\beta$ -trencaments.



Esquema 7: Fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la carvona, **39**.

A la mateixa època, un altre grup italià de recerca estudiava reaccions amb aplicació sintètica mitjançant l'acció de la llum. Concretament, Paternò i Chieffi<sup>34</sup> van observar la primera reacció de fotocicloaddició de compostos carbonílics a olefines, transformació coneguda com a Paternò-Büchi que no es va reconèixer com una reacció important en síntesi fins a mitjans de la dècada dels 50 amb els treballs de Büchi.<sup>35</sup>

A finals de la dècada dels 50 el mateix Büchi<sup>36</sup> va descriure una cicloaddició intramolecular [2+2] entre una olefina i un compost carbonílic  $\alpha,\beta$ -insaturat mitjançant una reacció fotoquímica.

<sup>32</sup> Roth H. D. Twentieth century developments in photochemistry. Brief historical sketches. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 395–403.

<sup>33</sup> a) Ciamician, G.; Silber, P. Chemische Lichtwirkungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1900**, *33*, 2911–2913 (citad de AN1906:3959). b) Ciamician, G.; Silber, P. Chemische Lichtwirkungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 1928–1935 (citad de referència 32). c) Ciamician, G. The Fotochemistry of the Future. *Science* **1912**, *36*, 385–394.

<sup>34</sup> Paternò, E.; Chieffi, G. Sintesi in chimica organica per mezzo della luce. Nota II. Composti degli idrocarburi non saturi con aldeidi e chetoni. *Gazz. Chim. Ital.* **1909**, *39*, 341–361 (citad de referència 35).

<sup>35</sup> Büchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. Light-catalyzed Organic Reactions. I. The Reaction of Carbonyl Compounds with 2-Methyl-2-butene in the Presence of Ultraviolet Light. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4327–4331.

<sup>36</sup> Büchi, G.; Goldman, I. M. Photochemical reactions. VII. The intramolecular cyclization of carvone to carvonecamphor. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4741–4748.

També va observar que l'exposició de la carvona, **39**, a la llum solar (Esquema 7), prèviament descrita per Ciamician,<sup>33b</sup> proporciona un producte que va assignar com la fotocarvona, **40**.

A principis dels anys 60 van aparèixer successives publicacions d'autors com Eaton,<sup>37</sup> de Mayo<sup>38</sup> i Corey<sup>39</sup> tractant la fotocicloaddició d'enones cíclics a alquens, essent l'inici de l'interès suscitat per aquest tipus de reacció des del punt de vista teòric, mecanístic i de les seves aplicacions sintètiques. Després d'aquests treballs, nombrosos investigadors van reconèixer la facilitat amb què arquitectures moleculars complexes podien ser construïdes amb aquesta reacció.

Així mateix, s'han publicat diferents estudis sobre la inducció d'asimetria en aquests sistemes que s'han aprofitat per fer síntesis estereoselectives.<sup>40</sup> L'estereodiferenciació pot ser deguda a un centre estereogènic present en l'enona cíclica o bé a auxiliars quirals ancorats en aquesta. La rigidesa de l'anell limita la llibertat conformacional i la diastereoselectivitat facial és més o menys bona depenent de la posició que ocupi el centre estereogènic, de la grandària dels grups situats en ell, així com de la presència d'altres substituents.

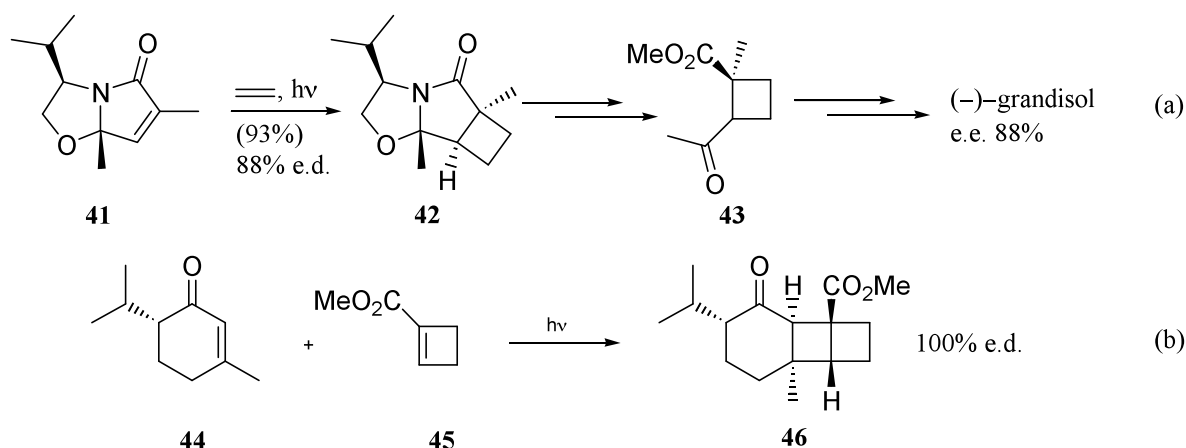
En l'exemple (a) de l'Esquema 8, es descriu la fotocicloaddició [2+2] de la lactama bicíclica, **41**, a etilè, on el cromòfor tipus enona està unit al (*S*)-valinol, que actua com a auxiliar quiral.<sup>40f</sup> La posterior eliminació d'aquest grup de **42** permet obtenir el derivat ciclobutànic **43** amb un alt excés enantiomèric (88%), que es transforma posteriorment fins assolir la síntesi del (-)-grandisol. A l'exemple (b)<sup>40d</sup> la irradiació de la (-)-piperitona, **44**, que presenta un centre estereogènic en la posició  $\alpha$  carbonílica, en presència del ciclobutè **45** rendeix el producte tricíclic **46** com a únic diastereòmer.

<sup>37</sup> a) Eaton, P. E. The Tricyclo[5.3.0.0<sup>2,6</sup>]decane System. The Photodimers of Cyclopentenone. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2344–2348. b) Eaton, P. E. Photocondensation reactions of unsaturated ketones. *Tetrahedron Lett.* **1964**, *5*, 3695–3698. c) Eaton, P. E. Photochemical reactions of simple alicyclic enones. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 50–57.

<sup>38</sup> de Mayo, P.; Reid, S. T.; Yip, R. W. Photochemical syntheses. X. Addition of maleic ester to cycloalkenes: the products. *Can. J. Chem.* **1964**, *42*, 2828–2835.

<sup>39</sup> Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. A Study of the Photochemical Reactions of 2-Cyclohexenones with Substituted Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5570–5583.

<sup>40</sup> a) Wiesner, K. Stereochemistry of photoaddition between  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and olefins. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655–1658. b) Marini-Bettolo, G.; Sahoo, S. P.; Poulton, G. A.; Tsay, T. Y. R.; Wiesner, K. On the stereochemistry of photoaddition between  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and olefins. II. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 719–721. c) Blount, J. F.; Gray, G. D.; Atwal, K. S.; Tsay, T. Y. R.; Wiesner, K. On the stereochemistry of photoaddition between  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and olefins. III. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4413–4416. d) Williams, J. R.; Callahan, J. F. Stereocontrolled synthesis of (+)-isocalamendiol via photocycloaddition. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4479–4483. e) Salomon, R. G.; Sachinvala, N. D.; Raychaudhuri, S. R.; Miller, D. B. Stereocontrol of Michael hydride reduction by a remote hydroxyl group. A strategy for stereorational total synthesis of spatane diterpenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2211–2213. f) Meyers, A. I.; Fleming, S. A. Efficient asymmetric [2+2] photocycloaddition leading to chiral cyclobutanes. Application to the total synthesis of (-)-grandisol. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 306–307. g) Demuth, M.; Palomer, A.; Sluma, H.-D.; Dey, A. K.; Kruger, C.; Tsay, Y.-H. Asymmetric Photocycloadditions with Optically Pure, Spirocyclic Enones. Simple Synthesis of (+)- and (-)-Grandisol. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1117–1119. h) Lange, G. L.; Organ, M. G. Asymmetric induction in cuprate and photoadditions to 2-*tert*-butyl-2,6-dimethyl-1,3-dioxin-4-one. Absolute but opposite face selectivities. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1425–1428.

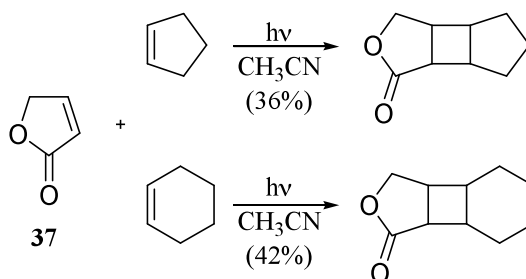


Esquema 8: Exemples d'inducció d'estereoselectivitat.

### 2.1.1.1. Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5H)-furanones a olefines

Malgrat que la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cíclics a alguns ha estat àmpliament estudiada, la utilització de lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades en reaccions de fotocicloaddició [2+2] ha estat molt reduïda.<sup>13c,41</sup> Existeixen pocs estudis sobre el comportament fotoquímic, la diastereoselectivitat facial i la inducció d'asimetria en les fotocicloaddició [2+2] d'aquestes lactones.

El primer treball que estudia el comportament de les 2(5H)-furanones amb olefines va ser publicat l'any 1972 per Tada *et al.*<sup>42</sup> Descriuen que la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5H)-furanona **37** a ciclopentè i ciclohexè transcorre amb un 36 i 42% de rendiment, respectivament (Esquema 9). També suggereixen que la fotocicloaddició de **37** a olefines té lloc via l'estat excitat triplet de la lactona.

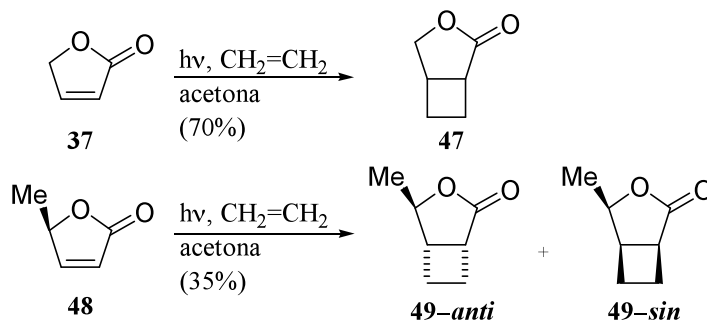


Esquema 9: Fotocicloaddició [2+2] de **37** a ciclopentè i ciclohexè, Tada *et al.* (1972).

<sup>41</sup> Fillol, L.; Miranda, M. A.; Morera, I. M.; Sheikh, H. Photochemistry of 2(3H)- and 2(5H)-furanones. *Heterocycles* **1990**, *31*, 751-782.

<sup>42</sup> Tada, M.; Kokubo, T.; Sato, T. Photocycloaddition of  $\Delta^{\alpha,\beta}$ - $\gamma$ -butyrolactone with olefins and its quenching by dimethoxyethylene. *Tetrahedron* **1972**, *28*, 2121-2125.

Kosugi<sup>43</sup> *et al.* publiquen l'any 1976 el primer treball que utilitza 2(5H)-furanones en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a etilè, acetilè i 1,1-dimetoxietilè, i que s'ha convertit en un punt de referència per a l'estudi de les reaccions de cicloaddició [2+2] fotoquímica de les 2(5H)-furanones a alquens (Esquema 10).



**Esquema 10:** Estudi de la cicloaddició [2+2] fotoquímica de 2(5H)-furanones a etilè, Kosugi *et al.* (1976).

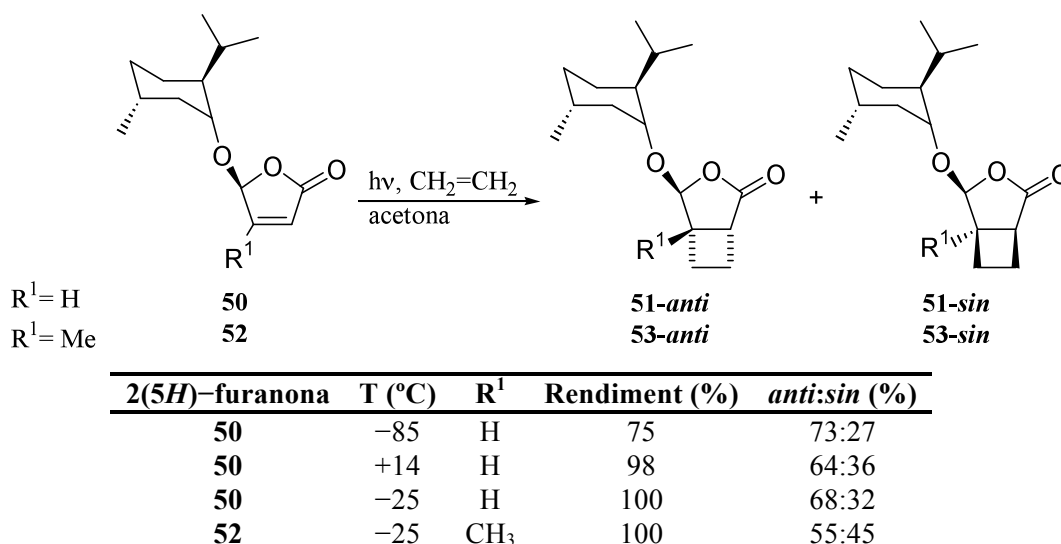
En aquest treball es clarifiquen i generalitzen les condicions de reacció i els efectes dels substituents a la lactona i l'olefina. Entre d'altres, estudien la reacció de cicloaddició [2+2] fotoquímica de les 2(5H)-furanones **37** i **48** a etilè usant acetona com a dissolvent, que és el que dóna millors resultats i, a més, sembla jugar un paper de sensibilitzador.

La reacció de la 2(5H)-furanona, **37**, dóna, amb un 70% de rendiment, el corresponent cicloadducte **47**. En la reacció de la 5-metil-2(5H)-furanona racèmica ( $\beta$ -angèlica lactona, **48**) amb etilè s'obté, amb un baix rendiment (35%), una mescla de diastereòmers **49** amb una proporció *anti:sin* 60:40.

Els primers treballs utilitzant 2(5H)-furanones enantiomèricament pures en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a etilè no es van publicar fins l'any 1989, quan Scharf i col·laboradors<sup>44</sup> descriuen la síntesi dels derivats ciclobutànics quirals de la (+)-(5*S*)-mentiloxi-2(5H)-furanona, **50**, (Esquema 11).

<sup>43</sup> Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. Photochemical cycloaddition reactions of  $\alpha,\beta$ -unsaturated lactones with olefins, and application to synthesis of natural products. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 520–528.

<sup>44</sup> a) Hoffman, N.; Scharf, H.-D.; Runsink, J. Chiral induction in photochemical reactions. XII. Synthesis of chiral cyclobutane derivatives from (+)-5-menthyloxy-2(5H)-furanone and ethylene. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2637–2638. b) Hoffman, N.; Scharf, H.-D. Efficient and diastereoselective synthesis of (+)- and (-)-grandisol and 2-[(1*R*,2*S*)-2-isopropenylcyclobutyl]ethanol (demethylgrandisol) in high purity. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 1273–1277.



**Esquema 11:** Reacció de fotocicloaddició [2+2] fotoquímica de les 2(5H)-furanones **50** i **52** a etilè, Scharf i col·laboradors (1989, 1991).

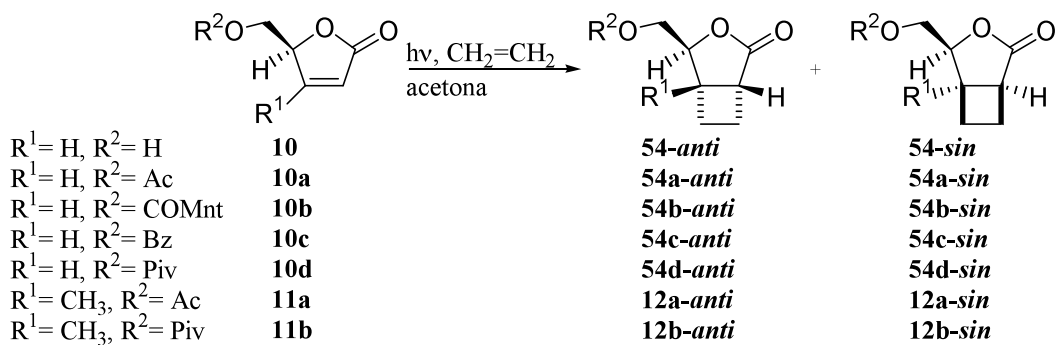
Troben que en disminuir la temperatura augmenta la diastereoselectivitat facial, però a la vegada disminueix el rendiment de la reacció i que la presència d'un grup metil en la posició 4 de l'anell disminueix la selectivitat facial.

Un treball publicat l'any 1991 és el primer d'una sèrie d'estudis realitzats en el nostre grup d'investigació sobre la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'alquens a 2(5H)-furanones enantiomèricament pures.<sup>21a</sup> Aquests estudis tenen com a objectiu principal determinar els factors que afecten la diastereoselectivitat facial en aquest tipus de reacció. Per això s'han estudiat variables com els substituents R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> de la 2(5H)-furanona, la temperatura, el dissolvent i el filtre utilitzat (Esquema 12).

En l'Esquema 12 es mostren els resultats obtinguts en la reacció fotoquímica de diferents 2(5H)-furanones amb etilè. Les dades indiquen que la diferenciació diastereofacial està d'acord amb l'aproximació de l'etilè per la cara menys impedida de la lactona, donant el cicloadducte *anti* com a producte majoritari. No obstant, els valors de selectivitat facial aconseguits són moderats. El millor resultat es va aconseguir amb la 2(5H)-furanona, **10d**, protegida amb un grup pivaloïl.

Així, la selectivitat facial que per la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, **10**, és de 66:34 (32% e.d.) s'incrementa fins a 78:22 (56% e.d.) quan el substituent R<sup>2</sup> és un grup pivaloïl, **10d**. No obstant, la diferència de diastereoselectivitat entre els diferents derivats O-acilats no és tan gran com es preveu per la diferència de grandària dels substituents. S'ha suggerit que a part dels efectes estèrics també existeixen efectes estereoelectrònics entre l'oxigen de la cadena en C-5 i el carbonil que provoquen el bloqueig de la cara β de la 2(5H)-furanona i indueixen que l'alquè ataqüi per la cara menys impedida de la lactona.<sup>21a</sup>





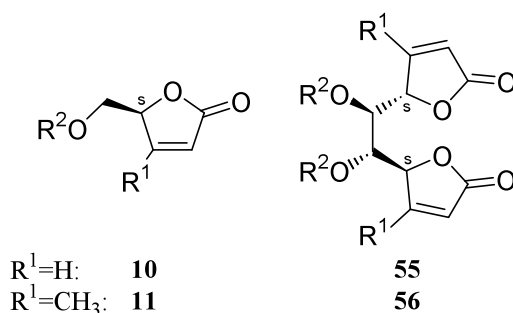
Exp.	2(5 <i>H</i> )-furanona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rendiment (%)	anti:sin (%)	e.d.(%)
1	<b>10</b>	H	H	66	66:34	32 <sup>25</sup>
2	<b>10a</b>	H	COCH <sub>3</sub>	47	74:26	48
3	<b>10b</b>	H	COMnt	70	74:26	48
4	<b>10c</b>	H	COPh	82	76:24	52
5	<b>10d</b>	H	Piv	49	78:22	56
6	<b>11a</b>	CH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	65	54:46	8
7	<b>11b</b>	CH <sub>3</sub>	Piv	70	62:38	24

**Esquema 12:** Estudi de la diastereoselectivitat facial en la fotocicloaddició [2+2] d'etilè a 2(5*H*)-furanones (**10**, **10a–d**, **11a–b**), Font i col·laboradors.

El rendiment de les fotocicloaddicions varia del 47% (Exp. 2) al 82% (Exp. 4) en funció del substituent. De fet, el cas que presenta una millor diastereoselectivitat facial presenta un dels rendiments més baixos, només un 49% de rendiment (Exp. 5). També s'ha observat que la presència d'un grup metil en la posició 4 de la 2(5*H*)-furanona (**11a** i **11b**) disminueix substancialment la diastereoselectivitat facial. La temperatura no influeix en gran mesura en la proporció dels cicloadductes, però els rendiments augmenten en disminuir-la. L'elecció del filtre i del dissolvent són els factors que més influeixen en el rendiment. Així, les cicloaddicions transcorren convenientment en acetona com a dissolvent i utilitzant Pyrex com a filtre.

El baix nivell de diastereoselectivitat assolit en les reaccions de fotocicloaddició [2+2] de les diferents 2(5*H*)-furanones a alquens ens va portar a buscar estratègies alternatives per tal de millorar la selectivitat.

Les bis-2(5*H*)-furanones (**55** i **56**), compostos amb simetria C<sub>2</sub> i equivalents sintètics de les 2(5*H*)-furanones (**10** i **11**) (Figura 7), es van considerar productes idonis per aconseguir aquest objectiu.



**Figura 7:** bis-2(5H)-furanones **55** i **56** amb simetria  $C_2$  equivalents sintètics de **10** i **11**.

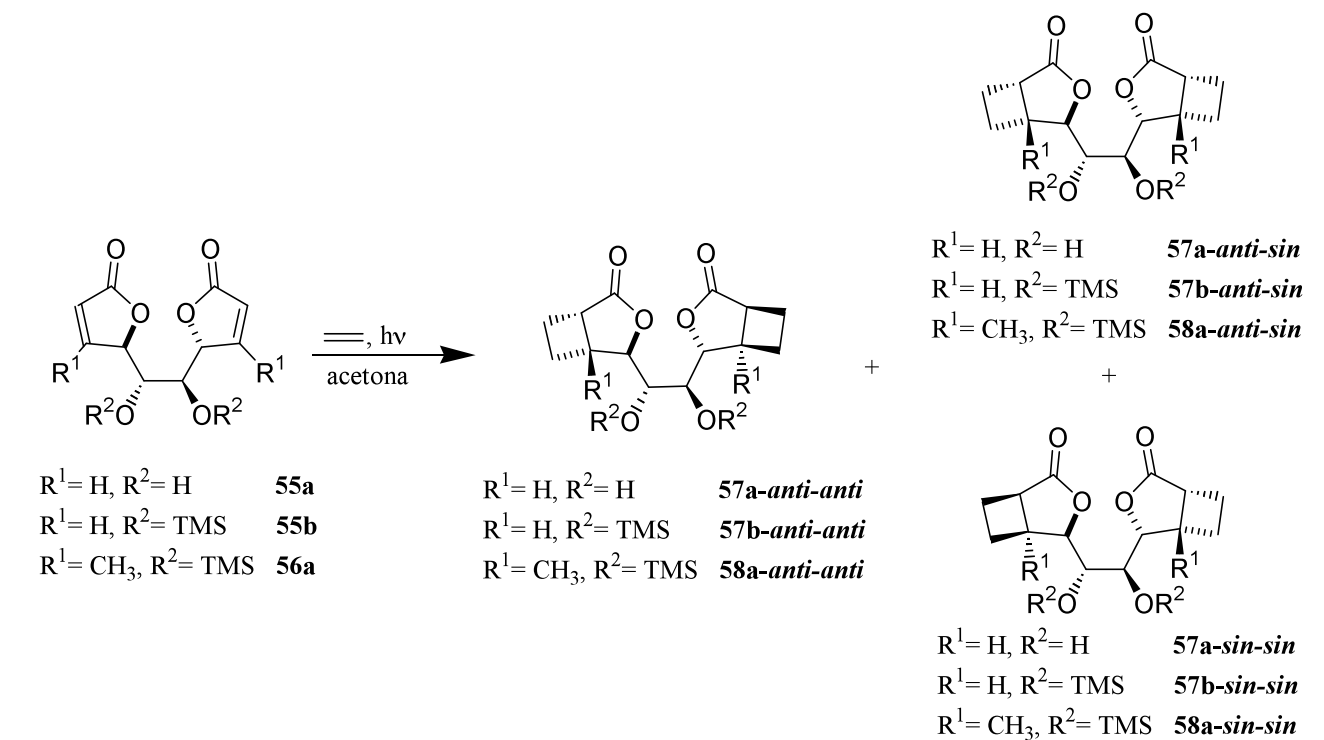
En els darrers anys el nostre grup de recerca ha publicat una sèrie de treballs on s'ha estudiat la utilització d'aquestes bis-lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades en reaccions fotoquímiques amb etilè.<sup>45</sup> La presència en aquests sistemes de dos substituents, els grups  $OR^2$  i l'altra part simètrica de la molècula, accentua el bloqueig de la cara  $\beta$  (aproximació *sin*) del doble enllaç de la 2(5H)-furanona fent augmentar la diastereoselectivitat facial. Els resultats d'aquests estudis es mostren a l'Esquema 13.

En tots els casos l'aproximació *anti* de l'etilè a l'anell de furanona és majoritària i només es va detectar l'adducte *sin:sin* en la reacció de **55a** que no presenta substituents. L'eficiència de la diastereoselectivitat facial sembla correlacionar amb el volum dels grups protectors de la funció diol central ( $R^2$ ) de la bis-2(5H)-furanona i s'arriba a aconseguir una diastereoselectivitat gairebé total quan el grup protector és el trimetilsilil (TMS).

A diferència del que succeïa en les mono-2(5H)-furanones, la presència d'un grup metil en l'anell de la lactona no afecta l'excés diastereomèric, però sí el rendiment de la reacció. Malgrat això, aquestes bis-2(5H)-furanones no són fàcils de preparar,<sup>46</sup> fet que en limita la seva utilitat sintètica.

<sup>45</sup> a) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.  $C_2$ -Symmetric enantiopure bis- $\alpha,\beta$ -butenolides as diastereoselective substrates in ethylene photocycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2205–2208. b) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. Highly efficient, enantioselective synthesis of (+)-grandisol from a  $C_2$ -symmetric bis( $\alpha,\beta$ -butenolide). *Org. Lett.* **2000**, *2*, 163–165. c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J.; Àlvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. Solid state and theoretical conformational analysis of enantiopure  $C_2$  symmetric bis( $\alpha,\beta$ -butenolides). *J. Mol. Struct.* **2003**, *648*, 69–74.

<sup>46</sup> a) Raya, J. Tesis Doctoral, UAB, **2000**. b) Peris, E. Treball de Recerca, UAB, **2002**.



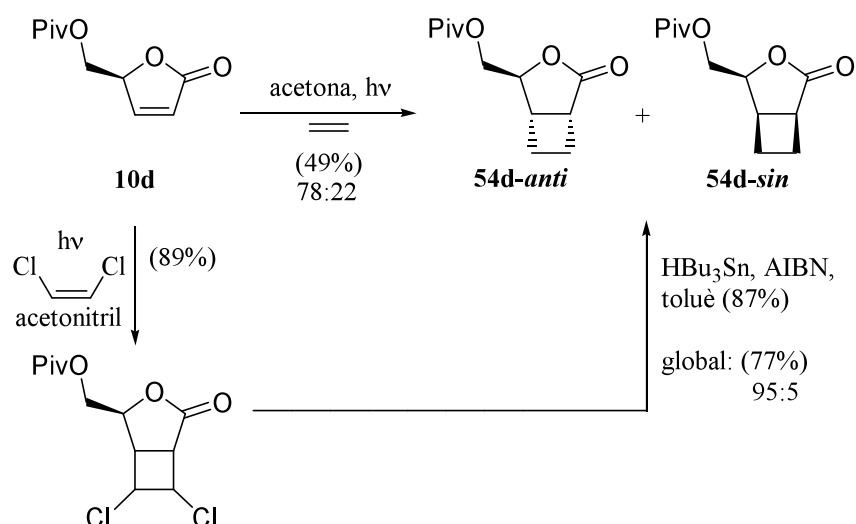
2(5 <i>H</i> )-furanona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rend. (%)	cicloadductes			Selectivitat anti:sin (%)
				anti:anti (%)	anti:sin (%)	sin:sin (%)	
<b>55a</b>	H	H	90	44	38	8	70:30
<b>55b</b>	H	TMS	87	>97	—	—	>99:<1
<b>56a</b>	CH <sub>3</sub>	TMS	65	>97	—	—	>99:<1

**Esquema 13:** Estudi de la diastereoselectivitat facial de bis-2(5*H*)-furanones **55** i **56**.

Una altre aproximació<sup>47</sup> per preparar diastereoselectivament compostos ciclobutànics que s'ha posat a punt en el nostre grup de recerca és la reacció fotoquímica de lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades amb (*Z*)-1,2-dicloroetilè i posterior reacció de dihidrodeshalogenació (Esquema 14).

S'observa que malgrat fer la reacció en dos passos tant el rendiment (77%) com la diastereoselectivitat facial (95:5) és bona. Per tant, aquesta metodologia s'ha mostrat molt eficient a l'hora de preparar els derivats ciclobutànics de la 2(5*H*)-furanona **10d**.

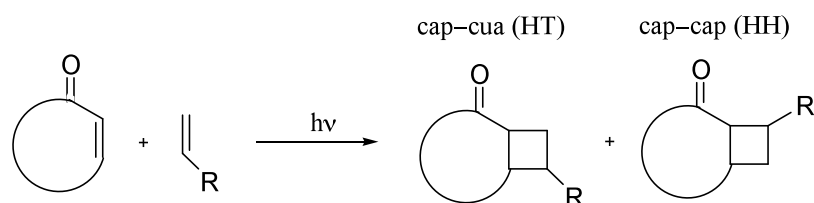
<sup>47</sup> Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M.; Rustullet, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Parella, T. Photocycloaddition of (*Z*)-1,2-dichloroethylene to enantiopure 2(5*H*)-furanones: an efficient strategy for the diastereoselective synthesis of cyclobutane and cyclobutene derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 69–71.



**Esquema 14:** Resum la preparació de ciclobutans amb preparació directa mitjançant reacció amb etilè o via reacció amb (Z)-1,2-dicloroetilè.

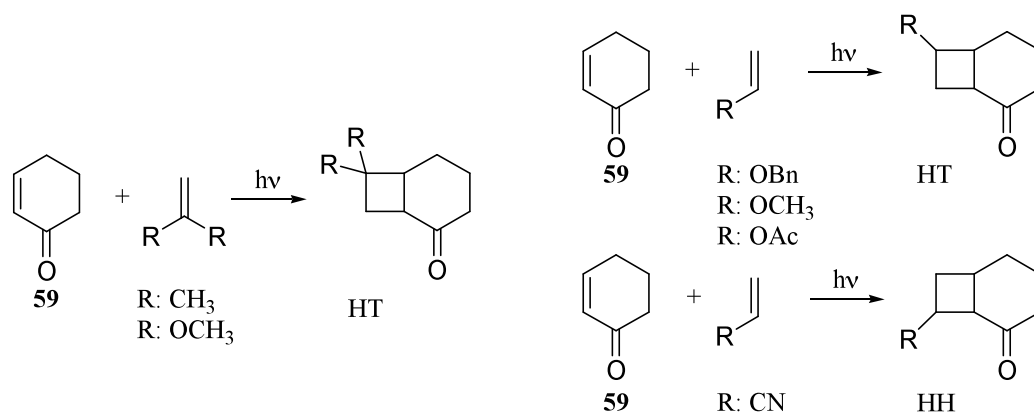
### 2.1.1.2. Fotocicloaddicions [2+2] d'enones cícliques a olefines no simètriques

En la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones cícliques a olefines no simètriques, mono o 1,1-disubstituïdes, s'utilitza la terminologia cap-cap (HH) i cap-cua (HT) per indicar la regioquímica dels fotocicloadductes formats (Esquema 15). Aquesta nomenclatura utilitza el carbonil de l'enona com a referència (cap, *Head*). Si els substituents del ciclobutà estan en el mateix costat que el carbonil s'anomena cap-cap (*Head-to-Head*, HH). Si estan en el costat oposat s'anomena cap-cua (*Head-to-Tail*, HT).



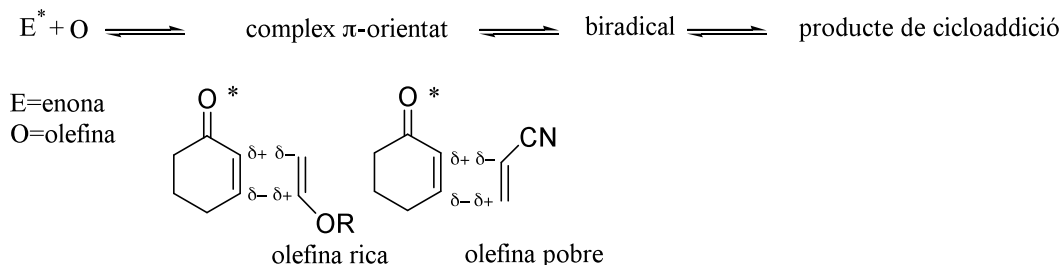
**Esquema 15:** Regioquímica possible en la fotocicloaddició [2+2] a enones d'alquens no simètrics.

El primer exemple de fotocicloaddició [2+2] a enones cícliques de substrats insaturats substituïts de forma no simètrica va ser publicat pel grup de Corey l'any 1964 on s'estudia la reacció de la 2-ciclohexenona, **59**, a isobutè.<sup>10a</sup> Posteriorment, el mateix Corey amplia l'estudi de la reacció fotoquímica de **59** amb diferents alquens mono i disubstituïts, establint moltes de les característiques d'aquest tipus de reacció i suggerint una hipòtesi per explicar els resultats obtinguts.<sup>39</sup> A l'Esquema 16 es representen els productes majoritaris obtinguts en les reaccions d'aquests dos treballs d'en Corey.



**Esquema 16:** Reaccions de fotocicloaddició de la 2-ciclohexenona, **59**, a diferents alquens, Corey i col. (1964).

A partir de l'observació que les olefines riques en electrons mostraven una preferència per la formació del regioisòmer cap-cua (HT), mentre que les olefines pobres en electrons proporcionaven majoritàriament el regioisòmer cap-cap (HH), Corey postulà en el mateix treball un mecanisme per la reacció de fotocicloaddició [2+2] a enones cícliques d'alquens no simètrics que permetia predir la regioquímica resultant i que va ser acceptat durant molt de temps. Inicialment, la hipòtesi mecanística de Corey suggeria que la reacció de fotocicloaddició transcorria exclusivament a través de l'estat triplet ( $n-\pi^*$ ) de l'enona. A continuació es proposava la formació d'un complex  $\pi$ -orientat entre l'espècie excitada i l'alquè, en estat fonamental, anomenat exciplex. La formació d'aquest exciplex, segons aquest mateix mecanisme, ve governada per les atraccions electrostàtiques entre les càrregues parcials de l'enona en l'estat excitat ( $n-\pi^*$ ) (que presenta una polarització contrària a l'estat fonamental) i l'alquè amb la polarització pròpia de l'estat fonamental. Segons Corey, l'exciplex format evoluciona cap a la formació d'un enllaç carboni-carboni per a donar un intermedi 1,4-biradicalari. Aquest intermedi condueix cap als fotocicloadductes amb la mateixa regioquímica que l'exciplex inicial (Esquema 17).



**Esquema 17:** Esquema mecanístic inicialment proposat per Corey.

Aquesta interpretació electrostàtica de Corey, més tard àmpliament recolzada per de Mayo,<sup>48</sup> és una eina de predicció molt útil. Malgrat tot, amb el pas del temps han sorgit resultats contraris als pronòstics d'aquest model, especialment quan l'alquè està substituït amb un grup electroatraient. Ben aviat, Bauslaugh<sup>49</sup> va proposar una explicació alternativa on reconeix que per cada parella d'enona–alquè es poden formar intermedis biradicalaris isomèrics però sense el requeriment d'un exciplex precursor. Suggereix que la regioselectivitat està governada per la proporció d'intermedis biradicalaris formats i la tendència de cadascun d'ells a fragmentar, per donar els productes de partida, o a ciclar per formar el cicloadducte.

Schuster i col.<sup>50</sup> van demostrar experimentalment que, per la majoria de casos estudiats, la reacció transcorre a través de l'estat ( $\pi-\pi^*$ ) de l'enona, estat amb una polarització diferent de la proposada en el mecanisme de Corey–de Mayo, i que estudis teòrics situen a menor energia que l'estat ( $n-\pi^*$ ).<sup>51</sup> A més, no s'ha trobat cap evidència experimental de la formació d'un exciplex. Weedon i col. van realitzar experiments de captura de radicals demostrant la formació d'intermedis 1,4–biradicalaris en similars proporcions per ambdues regioquímiques cap–cap i cap–cua.<sup>52</sup>

Així doncs, actualment s'accepta que no hi ha un exciplex que precedeixi la formació dels 1,4–biradicals. A la Figura 8 es mostra la representació d'aquest mecanisme anomenat de Bauslaugh–Schuster–Weedon.<sup>53</sup>

<sup>48</sup> a) de Mayo, P. Photochemical syntheses. 37. Enone photoannulation. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 41–47. b) Loutfy, R. O.; de Mayo, P. Photochemical synthesis. 67. Mechanism of enone photoannulation: activation energies and the role of exciplexes. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3559–3565.

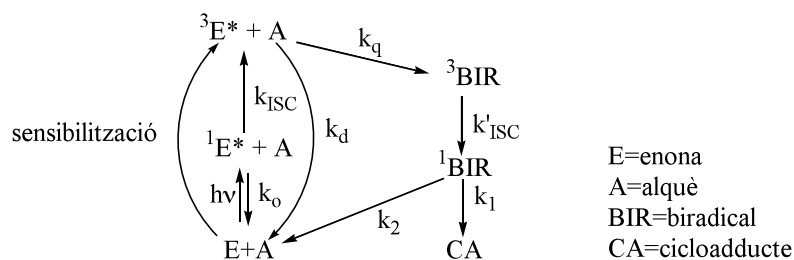
<sup>49</sup> Bauslaugh, P. G. Photochemical cycloaddition reactions of enones to alkenes; synthetic applications. *Synthesis* **1970**, 287–300.

<sup>50</sup> a) Schuster, D. I.; Heibel, G. E.; Caldwell, R. A.; Tang, W. Determination of triplet excitation energies of cyclic enones by time-resolved photoacoustic calorimetry. *Photochem. Photobiol.* **1990**, *52*, 645–648. b) Schuster, D. I.; Dunn, D. A.; Heibel, G. E.; Brown, P. B.; Rao, J. M.; Woning, J.; Bonneau, R. Enone photochemistry. Dynamic properties of triplet excited states of cyclic conjugated enones as revealed by transient absorption spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6245–6255. c) Kaprinidis, N. A.; Lem, G.; Courtney, S. H.; Schuster, D. I. Determination of the energies and lifetimes of triplet 1,4–biradicals involved in [2+2] photocycloaddition reactions of enones with alkenes using photoacoustic calorimetry. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3324–3325.

<sup>51</sup> Wilsey, S.; González, L.; Robb, M. A.; Houk, K. N. Ground- and Excited-State Surfaces for the [2+2]–Photocycloaddition of  $\alpha,\beta$ –Enones to Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5866–5876.

<sup>52</sup> a) Hastings, D. J.; Weedon, A. C. Origin of the regioselectivity in the photochemical cycloaddition reactions of cyclic enones with alkenes: chemical trapping evidence for the structures, mechanism or formation and fates of 1,4–biradical intermediates. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8525–8527. b) Andrew, D.; Hastings, D. J.; Oldroyd, D. L.; Rudolph, A.; Weedon, A. C.; Wong, D. F.; Zhang, B. Triplet 1,4–biradical intermediates in the photocycloaddition reactions of enones and N–acylindoles with alkenes. *Pure & Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1327–1334. c) Andrew, D.; Weedon, A. C. Determination of the relative rates of formation, fates, and structures of triplet 1,4–biradicals generated in the photochemical cycloaddition reactions of 2–cyclopentenones with 2–methylpropene. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647–5663.

<sup>53</sup> Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. New insights into an old mechanism: [2+2] photocycloaddition of enones to alkenes. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 3–22.

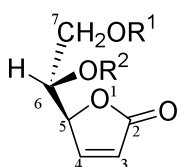


**Figura 8:** Esquema mecanístic proposat per Bauslaugh-Schuster-Weedon.

Els compostos carbonílics  $\alpha,\beta$ -insaturats arriben a l'estat excitat singlet  $^1E^*$  mitjançant una excitació del tipus ( $n-\pi^*$ ) o ( $\pi-\pi^*$ ). L'entrecreuament entre sistemes és ràpid i la formació del cicloadducte es porta a terme a partir de l'estat mínim triplet ( $^3E$ ) *via* intermedis 1,4-biradicalaris. També és possible promocionar una enona directament al seu estat triplet mitjançant una reacció sensibilitzada, si l'energia del triplet de l'enona és inferior a l'energia de triplet del sensibilitzador. Una vegada formats els biradicals, aquests poden experimentar la inversió de l'espín donant els biradicals singlets que poden evolucionar formant el cicloadducte o bé regenerar els productes de partida.

### 2.1.2. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè, estudi experimental

Com s'ha comentat prèviament, es va decidir estudiar la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'etilè a derivats de la (5S)-[(1S)-1,2-dihidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a-d** i **61a-c**, (Figura 9) que presenten diferents substituents R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup>.

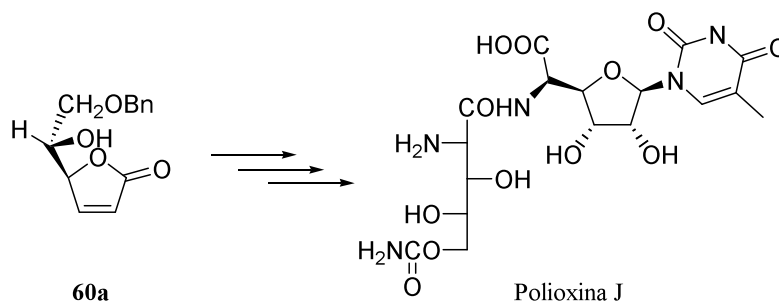


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	2(5H)-furanona
Bn	H	<b>60a</b>
Bn	Piv	<b>60b</b>
Bn	Bz	<b>60c</b>
Bn	TBDMS	<b>60d</b>
Piv	H	<b>61a</b>
Piv	Piv	<b>61b</b>
Piv	COi-Bu	<b>61c</b>

Figura 9: 2(5H)-furanones preparades.

#### 2.1.2.1. Síntesi de les 2(5H)-furanones **60a-d** i **61a-c**

Mukaiyama va ser el primer que va preparar un derivat d'aquests tipus,<sup>54</sup> concretament la (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**, que va utilitzar per a la preparació de la Polioxina J (Esquema 18). Posteriorment aquesta 2(5H)-furanona ha estat utilitzada per a la síntesi de diferents productes naturals.<sup>55,56</sup>



Esquema 18: Síntesi de la Polioxina J per Mukaiyama (1984) utilitzant la 2(5H)-furanona **60a**.

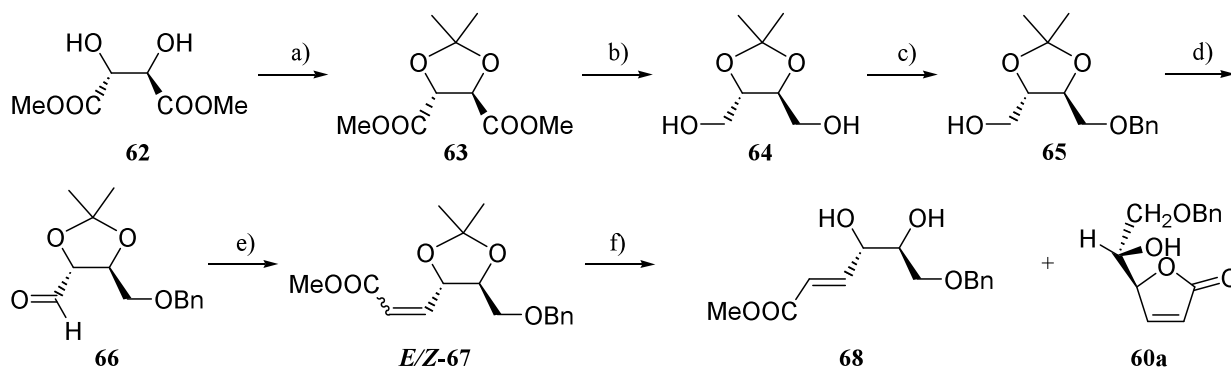
<sup>54</sup> a) Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T. 4-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidene-L-threose. A new and useful building block for the syntheses of L-sugars. *Chem. Lett.* **1982**, 929-932. b) Tabusa, F.; Yamada, T.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. A formal total synthesis of Polyoxin J using 4-O-benzyl-2,3-O-isopropylidene-L-threose as a common chiral building block. *Chem. Lett.* **1984**, 405-408.

<sup>55</sup> Ahmed, Md. M.; Akhmedov, N. G.; Cui, H.; Friedrich, D.; O'Doherty, G. A. A de novo asymmetric approach to achiral deoxy-melodorinol analogs. *Heterocycles* **2006**, 70, 223-233.

<sup>56</sup> a) Vekemans, J. A. J. M.; Franken, G. A. M.; Dapperens, C. W. M.; Godefroi, E. F.; Chittenden G. J. F. Vitamin C and isovitamin C derived chemistry. 3. Chiral butenolides via efficient 2,3-didehydroxylations of L-gulono-, D-mannono-, and D-ribono-1,4-lactones. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 627-633. b) Mukaiyama, T.; Suzuki, K.; Yamada, T.; Tabusa, F. 4-O-Benzyl-2,3-O-isopropylidene-L-threose: a useful building block for stereoselective synthesis of monosaccharides. *Tetrahedron* **1990**, 46, 265-276. c) Ahmed, Md. M.; O'Doherty, G. A. De Novo Asymmetric Syntheses of D- and L-Talose via an Iterative Dihydroxylation of Dienoates. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10576-10578.



En aquest treball hem seguit la metodologia descrita per Mukaiyama<sup>54</sup> per preparar la 2(5H)-furanona **60a** precursora de **60b-d** (Esquema 19). Aquesta seqüència parteix del 2,3-O-isopropiliden-L-treitol, **64** que es pot preparar utilitzant el L-tartrat de dimetil, **62**, producte comercialment assequible, per tractament d'aquest amb 2,2-dimetoxipropà en acetona i medi àcid. Seguidament els dos grups esters es redueixen amb hidrur d'alumini i liti a reflux durant 3 hores en el si de THF anhidre obtenint-se el diol **64**. Per eliminar les restes d'hydrur que queden s'han provat dos mètodes, un amb aigua i hidròxid sòdic i un altre amb sulfat magnèsic decahidratat. El primer mètode produeix un fang amb les sals de liti que dificulta enormement l'extracció del producte orgànic. Per extreure'l cal posar les sals en un soxhlet i fer-hi passar CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant tres dies. El segon mètode, descrit per Bundle i col·laboradors,<sup>57</sup> utilitza sulfat sòdic decahidratat i té un tractament molt més simple. Un cop s'ha acabat la reacció es va afegint a poc a poc el sulfat sòdic decahidratat, es deixa agitant tota la nit i el producte simplement es filtra. Finalment s'obté el producte desitjat amb un 77% de rendiment pels dos passos. D'aquesta manera s'ha portat a terme la reacció en una escala de 70 g del producte de partida i amb bon rendiment, superior al descrit en un treball publicat recentment.<sup>58</sup>



**Esquema 19:** Preparació de la 2(5H)-furanona, **60a**, reactius: a) 2,2-dimetoxipropà, HCl, acetona; b) LiAlH<sub>4</sub>, THF, a)– b) 77% de **64**. c) NaH, BrBn, DMF, 81%. d) ClCOCOCl, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) Ph<sub>3</sub>P=CHCOOMe, MeOH; f) HCl (3M), MeOH. d)– f) 52% de **60a** i 8 % de **68**.

El següent pas consisteix en la benzilació selectiva del diol **64**, que presenta simetria C<sub>2</sub>. El tractament de **64** amb NaH en DMF dóna el monoalcohol insoluble,<sup>59</sup> que reacciona selectivament

<sup>57</sup> Probert, M. A.; Zhang, J.; Bundle, D. R. Synthesis of alpha- and beta-linked tyvelose epitopes of the *Trichinella spiralis* glycan: 2-acetamido-2-deoxy-3-O-(3,6-dideoxy-D-arabino-hexopyranosyl)-β-D-galactopyranosides. *Carbohydr. Res.* **1996**, *296*, 149–170.

<sup>58</sup> Felzmann, W.; Castagnolo, D.; Rosenbeiger, D.; Mulzer, J. Crotylation versus propargylation: two routes for the synthesis of the C13–C18 fragment of the antibiotic branimycin. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2182–2186.

<sup>59</sup> Hungerbühler, E.; Seebach, D. Chirale elektrophile Synthesebausteine mit vier verschiedenen funktionellen Gruppen aus Weinsäure, 2, 3- und 3, 4-Epoxy-butandiol-derivate in allen vier stereoisomeren Formen. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 687–702.

amb bromur de benzil donant el producte monobenzilat **65** amb un bon rendiment (81%). També s'aïlla un 8% del producte dibenzilat.

A continuació l'alcohol de **65** s'oxida a l'aldehid **66**, mitjançant una reacció tipus Swern amb clorur d'oxalil i dimetilsulfòxid, que es fa reaccionar amb l'ilur de fòsfor estabilitzat (metoxicarbonilmetilen)trifenilfosforà en metanol per a obtenir una mescla de les olefines *E/Z*-**67**.<sup>54b</sup> Mukaiyama descriu una proporció d'olefines de 1:4,<sup>54b</sup> mentre que en el nostre cas la proporció d'olefines *E:Z* obtinguda de **67** és de 1:6, establerta per la integració dels senyals olefinics en l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN del cru de la reacció. El tractament de la mescla d'olefines en medi àcid a 0 °C permet d'obtenir la 2(5H)-furanona **60a** objectiu i l'olefina *E*-**68**. Aquests dos productes es poden separar fàcilment per cromatografia en columna. El rendiment global de **60a** des del L-tartrat de dimetil és del 26%.

Per preparar la (5*S*)-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **61a**, precursora de **61b** i **61c**, també s'ha utilitzat com a producte de partida el diol **64**.

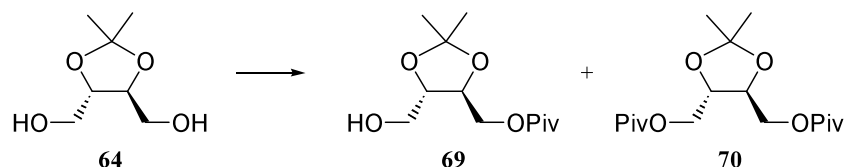
En aquest cas, la seqüència sintètica s'inicia amb la protecció selectiva del diol **64** amb un grup pivaloïl. Per aquesta transformació s'han assajat diverses condicions (Esquema 20). La primera aproximació va ser provar les mateixes condicions que havíem utilitzat per la síntesi del producte **65** (Exp. 1), malgrat que aquestes no són les condicions habituals en la preparació d'esters. Els baixos rendiments obtinguts i el fet que no es recuperava el producte de partida en fer la cromatografia en columna van portar a abandonar aquesta via. La següent aproximació va ser la preparació típica d'un ester (Exp. 2) amb piridina com a base i DMAP com a catalitzador de transferència de d'acil. Aquesta via dóna una distribució quasi estadística de productes, obtenint-se el producte desitjat amb un 35% de rendiment (41% considerant el diol de partida recuperat).

La següent aproximació que es va portar a terme va ser utilitzar la reacció en heterofase (Exp. 3-5) adsorbint el producte sobre una fase sòlida (gel de sílice) i fent la reacció en hexà, on tant el producte de partida com el producte final són insolubles. Aquest darrer mètode descrit de forma similar per monoacetilacions per Ogawa<sup>60</sup> millora la selectivitat perquè el diol s'adsorbeix a la superfície del gel de sílice, i un dels dos alcohols queda emmascarat.

Els resultats de tots els experiments mostren que la millor selectivitat es troba en el cas de posar 1 gram de gel de sílice per gram de diol **64** (Esquema 20), donant el producte desitjat **69** amb un 41% de rendiment (61% si es considera el producte de partida recuperat).

---

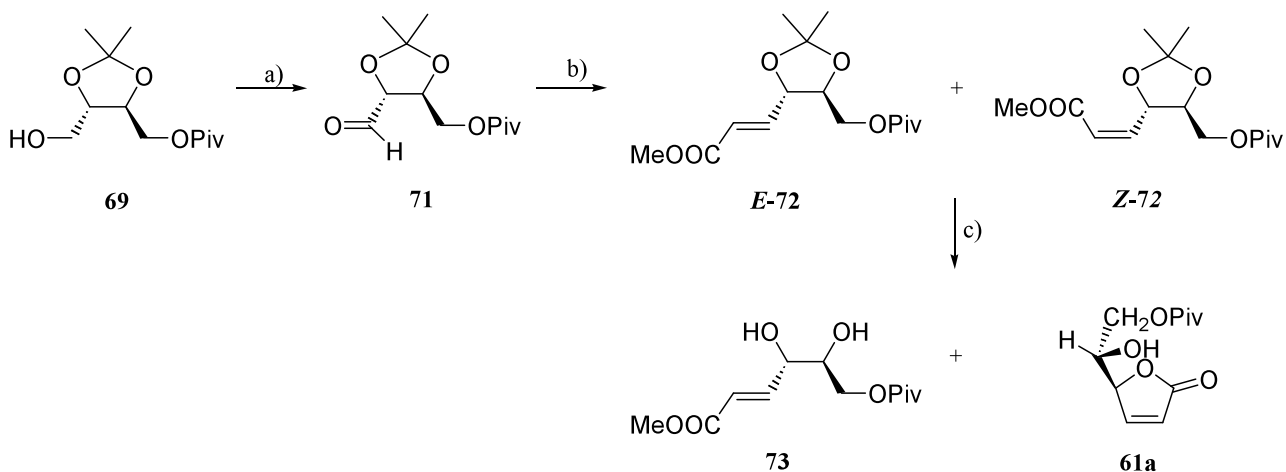
<sup>60</sup> Ogawa, H.; Amano, M.; Chihara, T. Facile and highly selective monoacylation of symmetric diols adsorbed on silica gel with acetyl chloride. *Chem. Commun.* **1998**, 495-496.



Exp.	Condicions	64 (%) <sup>a</sup>	69 (%) <sup>a</sup>	70 (%) <sup>a</sup>	Rend. 69 <sup>b</sup>
1	NaH, PivCl, DMF	—	63	37	46%
2	2 eq. Piridina, 0.2 eq. DMAP, CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	22	56	22	35% (41%)
3	2g gel de sílice/g 64, 2 eq. Piridina, 0.2 eq. DMAP, PivCl, hexà	21	56	23	40% (45%)
4	5g gel de sílice/g 64, 2 eq. Piridina, 0.2 eq. DMAP, PivCl, hexà	18	53	29	25% (27%)
5	1g gel de sílice/g 64, 2 eq. Piridina, PivCl, hexà	38	50	12	41% (61%)

**Esquema 20:** Recull de condicions de preparació de **69**. <sup>a</sup> proporcions de producte aïllat després de cromatografia en columna. <sup>b</sup> entre parèntesi rendiment considerant el diol **64** recuperat.

La preparació de la 2(5*H*)-furanona **61a** es realitza seguint una seqüència sintètica similar a l'emprada per obtenir la furanona **60a** (Esquema 21).

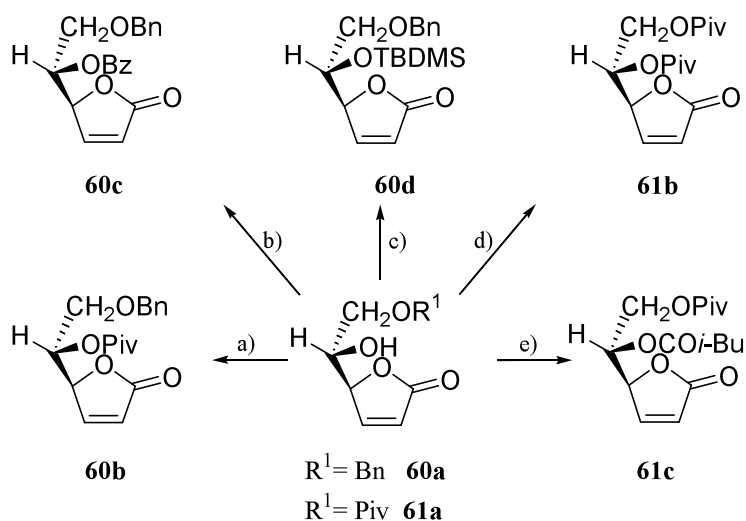


**Esquema 21:** Preparació de la 2(5*H*)-furanona **61a**. Reactius: a) ClCOC(=O)Cl, DMSO, NEt<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) Ph<sub>3</sub>P=CHCOOMe, MeOH; c) HCl (3M), MeOH. Rendiment a)– c) 51% de **61a** i 7% de **73**.

L'oxidació de l'alcohol de **69** a aldehyd i posterior reacció amb l'ilur de fòsfor estabilitzat (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforà en el si de metanol dona una barreja *E/Z* de les olefines **72** en un proporció 1:6.5 determinada per la integració dels senyals olefínics en l'espectre de <sup>1</sup>H RMN del cru de la reacció. El tractament en medi àcid de la barreja d'olefines dona la 2(5*H*)-furanona **61a** juntament amb una petita quantitat de l'olefina **73**. Aquests dos productes es poden separar per cromatografia en columna. El rendiment global de **61a** des de *L*-tartrat de dimetil és del 12%.

Un cop s'han obtingut les dues 2(5*H*)-furanones base (**60a** R<sup>1</sup> = Bn, R<sup>2</sup> = H i **61a** R<sup>1</sup> = Piv, R<sup>2</sup> = H) el següent estadi és la protecció de l'hidroxil secundari. Els grups protectors escollits són el

pivaloïl, el benzil, el benzoïl, l'isovaleroïl i el *tert*-butildimetilsilil que ens permetran estudiar la influència del volum d'aquests en el curs estereoquímic de la reacció fotoquímica (Esquema 22).



**Esquema 22:** Preparació de les 2(5H)-furanones disubstituídes **60b-d** i **61b-c**. a) PivCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, piridina, 86%. b) BzCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, piridina, 92%. c) TBDMSCl, imidazole, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 95%. d) PivCl, piridina, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 77%. e) *i*-BuCOCl, piridina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 77%.

La (5*S*)-[(1*S*)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60b**, s'ha obtingut amb un 86% de rendiment, per reacció de la 2(5H)-furanona **60a** amb clorur de pivaloïl en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i piridina,  $[\alpha]_D^{25}$ : -74.0 (*c* 2.8, CHCl<sub>3</sub>).

Per preparar la (5*S*)-[(1*S*)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5H)-furanona, **60c**, la 2(5H)-furanona **60a** es fa reaccionar amb clorur de benzoïl en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre i piridina, obtenint-se el producte desitjat amb un 92 % de rendiment,  $[\alpha]_D^{25}$ : -58.0 (*c* 2.8, CHCl<sub>3</sub>).

La (5*S*)-[(1*S*)-2-*tert*-butildimetilsililoxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60d**, es prepara fent reaccionar en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre la 2(5H)-furanona **60a** amb clorur de *tert*-butildimetilsilil amb imidazole com a base. S'obté **60d** amb un 95% de rendiment,  $[\alpha]_D^{25}$ : -58.5 (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

La (5*S*)-[(1*S*)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **61b**, es prepara a partir de la 2(5H)-furanona **61a** per reacció amb clorur de pivaloïl en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> utilitzant piridina com a base i DMAP com a catalitzador. S'obté el producte desitjat amb un 77% de rendiment,  $[\alpha]_D^{25}$ : -147.3 (*c* 1.1 CHCl<sub>3</sub>), p.f.: 94-95 °C (Et<sub>2</sub>O/hexà).

La (5*S*)-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-2(5H)-furanona, **61c**, també s'obté de la 2(5H)-furanona **61a**. En aquest cas per reacció amb clorur de isovaleroïl en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> utilitzant piridina com a base. S'obté **61c** amb un 77% de rendiment, p.f.: 71-72 °C (èter dietílic/hexà). Aquest producte es degrada lentament.

Cal mencionar que en totes aquestes 2(5H)-furanones doblement protegides en la cadena lateral, s'ha aconseguit introduir un grup voluminós en un alcohol secundari bastant congestionat estèricament amb un bon rendiment

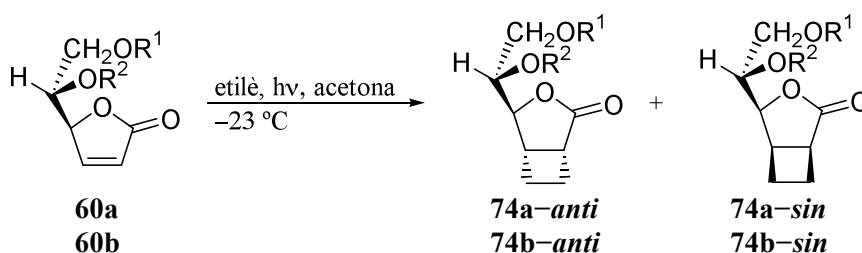
### 2.1.2.2. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones **60a-d** i **61a-c** a etilè

Totes les fotocicloaddicions explicades en aquest apartat s'han realitzat amb una làmpada de vapor de mercuri d'alta pressió de 125W, situant el matràs de reacció en un bany a  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  ( $\text{CCl}_4/\text{CO}_2$ ). La camisa es refrigera amb metanol a  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . L'etilè s'introdueix a la dissolució fent passar un corrent de gas durant 5 minuts per saturar-la. Durant la irradiació el reactor es manté connectat a una bureta de gasos amb etilè.

Tots els experiments s'han fet amb acetona com a dissolvent i irradiant a través d'un filtre de Pyrex. Les reaccions i les proporcions de diastereòmers es controlen mitjançant cromatografia de gasos en les condicions que es descriuen a la part experimental. En tots els casos la reacció de fotocicloaddició es va portar a terme amb 100–150 mg de la lactona inicial en un reactor fotoquímic de 70 mL. A més, els Exp. 1, 5 i 6 també es van portar a terme amb aproximadament 500 mg de la lactona inicial en un reactor fotoquímic de 300 mL. Els resultats obtinguts es mostren en l'Esquema 23.

La irradiació de les lactones **60a-d** i **61a-c** en les condicions abans descrites transcorren amb bons rendiments (58–87%). El millor rendiment s'obté amb la lactona **61a** (87%). La 2(5H)-furanona **60d**, que presenta un grup *tert*-butildimetilsilil en l'hidroxil secundari, té un rendiment més baix (58%) degut a la descomposició del producte en les condicions de reacció, aquest fet havia estat observat prèviament en el nostre grup de recerca.<sup>21h</sup>

Es pot observar que les 2(5H)-furanones **61**, amb un grup pivaloïl en el carboni C2 de la cadena lateral, tenen un rendiment lleugerament superior a les 2(5H)-furanones **60**, amb un grup benzil en el carboni C2 de la cadena lateral. Els rendiments d'aquestes reaccions fotoquímiques són lleugerament superiors als que s'aconsegueixen amb els derivats de la (5S)-5-hidroximetil-2(5H)-furanona, **10**, que variaven des del 47% al 82%.



$\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{H}$   
 $\text{R}^1 = \text{Bn}, \text{R}^2 = \text{Piv}$

## EXPERIMENTAL

R <sup>1</sup> =Bn, R <sup>2</sup> =Bz	<b>60c</b>	<b>74c-anti</b>	<b>74c-sin</b>
R <sup>1</sup> =Bn, R <sup>2</sup> =TBDMS	<b>60d</b>	<b>74d-anti</b>	<b>74d-sin</b>
R <sup>1</sup> =Piv, R <sup>2</sup> =H	<b>61a</b>	<b>75a-anti</b>	<b>75a-sin</b>
R <sup>1</sup> =Piv, R <sup>2</sup> =Piv	<b>61b</b>	<b>75b-anti</b>	<b>75b-sin</b>
R <sup>1</sup> =Piv, R <sup>2</sup> =COi-Bu	<b>61c</b>	<b>75c-anti</b>	<b>75c-sin</b>

Exp.	2(5H)-furanona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	t	Rend. (%)	anti/sin (%)	e.d. (%)
1	<b>60a</b>	Bn	H	2h 10'	78%	89:11	78%
2	<b>60b</b>	Bn	Piv	5h 20'	74%	90:10	80%
3	<b>60c</b>	Bn	Bz	1h 35'	70%	80:20	60%
4	<b>60d</b>	Bn	TBDMS	3h 30'	58%	100:0	100%
5	<b>61a</b>	Piv	H	7h 15'	87%	86:14	72%
6	<b>61b</b>	Piv	Piv	6h 40'	77%	90:10	80%
7	<b>61c</b>	Piv	COi-Bu	5h	83%	90:10	80%

**Esquema 23:** Resum de les condicions i resultats de les fotocicloaddicions [2+2] de les 2(5H)-furanones **60a-d** i **61a-c** a etilè.

Les mescles de diastereòmers obtingudes es van poder separar o enriquir mitjançant successives cromatografies en columna, utilitzant mescles d'acetat d'etil en hexà, que va permetre la seva caracterització. En tots els casos les fotocicloaddicions [2+2] van mostrar una bona diastereoselectivitat facial, aconseguint-se excessos diastereomèrics que oscil·len entre el 60% (Exp. 3) i el 100% (Exp. 4), mentre que per la 2(5H)-furanona **10** i els seus derivats *O*-acil només s'havien trobat excessos diastereomèrics d'entre el 32% i el 56%.

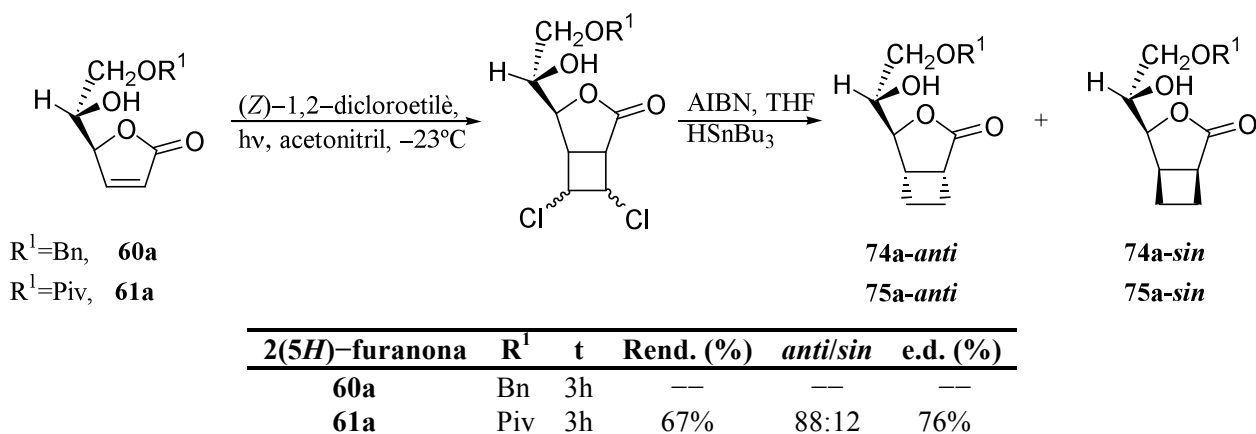
En la majoria dels casos la diastereoselectivitat facial es va establir al voltant del 80%, només es va millorar en utilitzar el *tert*-butildimetilsilil com a grup protector en l'hidroxil secundari on es va arribar a un 100%, però amb un baix rendiment. D'altra banda, en tenir un grup benzoil a l'hidroxil secundari, la diastereoselectivitat facial disminueix fins al 60%.

En general, s'observa poca influència de la naturalesa dels dos grups de la cadena lateral en la diastereoselectivitat facial. De fet, si es comparen les 2(5H)-furanones **60a** i **61a**, ambdues sense grup protector a l'hidroxil secundari, es troba que presenten un 78% i un 72% d'e.d., mentre que les 2(5H)-furanones **60b** i **61b**, ambdues amb un grup pivaloïl en l'hidroxil secundari, presenten una selectivitat del 80%. És a dir, que tant la variació del grup del carboni C2 de la cadena lateral (**60** vs. **61**) com la variació del grup del carboni C1 de la cadena lateral (**a** vs. **b**) modifiquen només lleugerament la diastereoselectivitat facial (72% de **61a** al 80% de **60b** o **61b**). La presència del grup benzoïl en aquesta posició secundària pot, fins i tot, disminuir la diastereoselectivitat facial, mentre que l'isovaleroïl manté una diastereoselectivitat facial del 80%. Podem dir, per tant, que la presència del grup protector en l'hidroxil secundari no és un factor molt rellevant en la selectivitat facial.

En global tant els rendiments com la discriminació facial obtinguda en aquest treball són notablement superiors als resultats prèviament descrits pel nostre grup en les reaccions fotoquímiques d'etilè amb els derivats de la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, **10**, on la millor selectivitat facial s'aconseguia amb la (5S)-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona, **10d**, (e.d. 56%).

### 2.1.2.3. Reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones **60a** i **61a** a (Z)-1,2-dicloroetilè

Considerant els bons resultats obtinguts en el nostre grup de recerca<sup>47</sup> en la preparació diastereoselectiva de compostos ciclobutànics utilitzant la reacció de fotocicloaddició [2+2] de derivats de la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, **10**, a (Z)-1,2-dicloroetilè i posterior reacció de dihidrodeshalogenació es va decidir assajar aquesta estratègia amb les 2(5H)-furanones **60a** i **61a** (Esquema 24) utilitzant acetonitril com a dissolvent i quars com a filtre. Es van seleccionar aquestes dues lactones ja que en les seves reaccions amb etilè donaven bons rendiments i bones selectivitat facials.



Esquema 24: Fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones **60a** i **61a** a (Z)-1,2-dicloroetilè.

Així, la reacció fotoquímica de la lactona **61a** amb (Z)-1,2-dicloroetilè i posterior tractament amb hidrur de tributilestany en el si de THF dona una barreja 88:12 dels dos diastereòmers **75a-anti** i **75a-sin** amb un 67% de rendiment global.

Malauradament, l'aplicació d'aquesta metodologia en la lactona **60a** no va donar els cicloadductes esperats, només productes de descomposició que no es van poder identificar per tècniques espectroscòpiques.

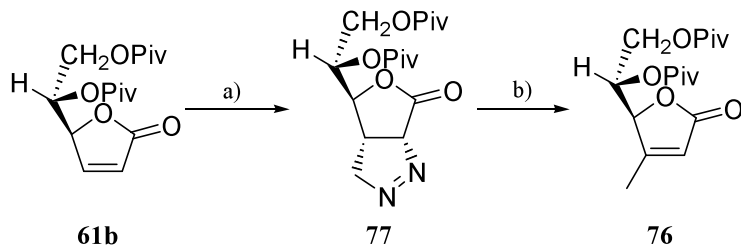
En comparar aquests resultats amb els de la reacció entre **61a** i etilè s'observa que la diastereoselectivitat facial ha augmentat lleugerament, del 72% al 76%, mentre que el rendiment ha

disminuït, del 87% al 67%. Per tant, es pot concloure que en aquestes 2(5H)-furanones la metodologia basada en dos etapes no comporta una millora substancial.

#### 2.1.2.4. Fotocicloaddició de la (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5H)-furanona, **76**, a etilè

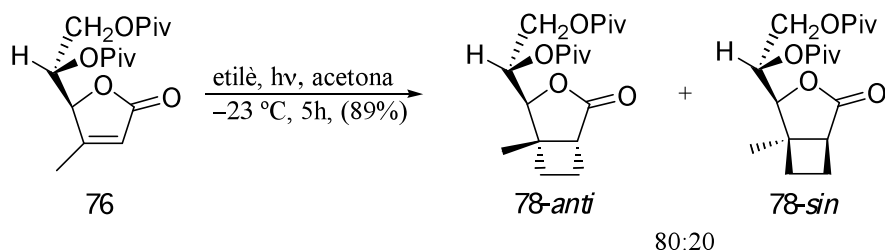
Com s'ha comentat en la introducció, en la síntesi del (+)-grandisol, **1**, portada a terme pel nostre grup, el pas clau és la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (5S)-4-metil-5-pivaloïloximetil-2(5H)-furanona, **11b**, a etilè. La presència d'un grup metil en la posició 4 de la 2(5H)-furanona disminueix considerablement la diastereoselectivitat facial de la reacció fotoquímica (del 56% per **10d** al 24% per **11b**).

És per això que es va decidir estudiar el comportament fotoquímic del derivat (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5H)-furanona, **76**, avaluant la influència del grup metil en el curs estereoquímic de la reacció. Per preparar **76**, la 2(5H)-furanona **61b** es tracta amb diazometà, preparat a partir de Diazald®, donant la pirazolina **77** que es pirolitza en dioxà a reflux per obtenir la 4-metil-2(5H)-furanona desitjada amb un 61% de rendiment pels dos passos (Esquema 25).



**Esquema 25:** Preparació de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5H)-furanona, **76** Reactius: a) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, THF. b) dioxà, reflux, 61% del dos passos.

La irradiació de la furanona **76** i etilè en acetona en les condicions abans esmentades (Esquema 26) dóna una mescla de diastereòmers de **78** amb un 89% de rendiment i un 60% d'excés diastereomèric. Aquests productes es van poder separar mitjançant repetides cromatografies de gel de sílice en columna i van ser caracteritzats.





**Esquema 26:** Fotocicloaddició [2+2] de la (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5H)-furanona, **76**, a etilè.

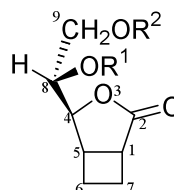
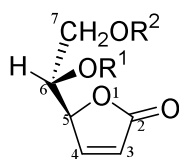
Quan aquests resultats es comparen amb els obtinguts amb els derivats de la 2(5H)-furanona **11b** es troba que suposen una important millora tant en el rendiment (70%) com en la diastereoselectivitat facial (24% e.d.).

Així doncs, la presència d'una cadena lateral més voluminosa porta a una menor influència del metil en la posició 4 de la lactona, tant en el rendiment, com en la diastereoselectivitat facial, tal com s'havia trobat en les bis-2(5H)-furanones.

#### 2.1.2.5. Elucidació estructural

L'elucidació estructural de les 2(5H)-furanones de partida i dels cicloadductes obtinguts en aquest treball s'ha realitzat mitjançant tècniques de Ressonància Magnètica Nuclear (RMN) de protó i carboni ( $^1\text{H}$ -RMN i  $^{13}\text{C}$ -RMN, respectivament). En alguns casos ens hem ajudat d'experiments bidimensionals COSY i en gairebé tots els casos d'experiments DEPT i n.O.e.

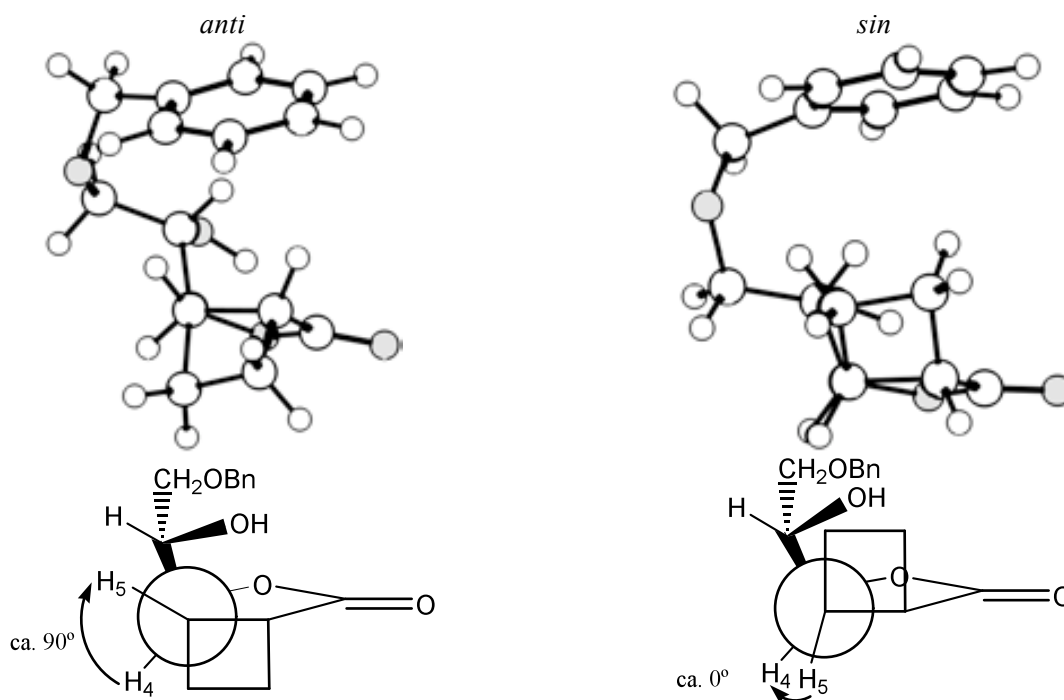
En les 2(5H)-furanones i els cicloadductes obtinguts s'ha utilitzat la següent numeració:



Per determinar l'estereoquímica dels cicloadductes obtinguts s'ha utilitzat l'equació de Karplus<sup>61</sup> que descriu la dependència dels valors de les constants d'acoblament ( $J$ ) respecte de l'angle diedre que descriuen els quatre nuclis (H-C-C-H). Angles de  $90^\circ$  proporcionen constants d'acoblament baixes (0–1 Hz), mentre que angles de  $0^\circ$  o  $180^\circ$  proporcionen constants d'acoblament altes (9–15 Hz).

En els cicloadductes *anti* l'angle dels protons  $\text{H}_4$  i  $\text{H}_5$  és proper a  $90^\circ$  i, per tant, segons l'equació de Karplus cal esperar una constant d'acoblament petita. D'altra banda els  $\text{H}_4$  i  $\text{H}_5$  dels cicloadductes *sin* presenten un angle proper a  $0^\circ$ . Per tant, segons l'equació de Karplus cal esperar una constant gran, com exemple, en la Figura 10 es mostra l'angle diedre entre els protons  $\text{H}_4$  i  $\text{H}_5$  dels cicloadductes **74a-anti** i **74a-sin**.

<sup>61</sup> Karplus, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870–2871. L'equació de Karplus es defineix com  $J \approx 8.5 \cos^2 \alpha$   $0^\circ \leq \alpha \leq 90^\circ$  i  $J \approx 9.5 \cos^2 \alpha$   $90^\circ \leq \alpha \leq 180^\circ$ .

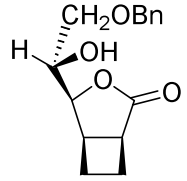
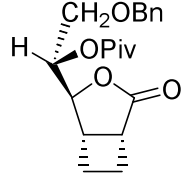
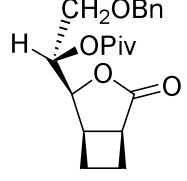
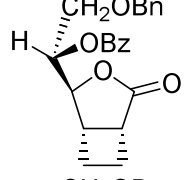
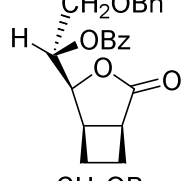
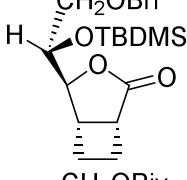
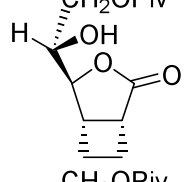
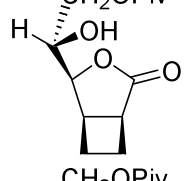
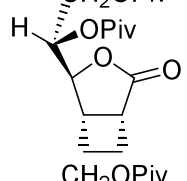
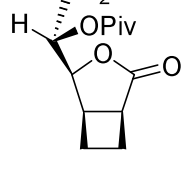


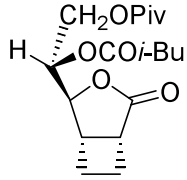
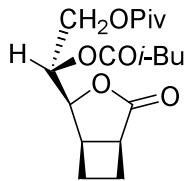
**Figura 10:** Angle diedre que formen els protons  $H_4$  i  $H_5$  en els cicloadductes **74a-anti** i **74a-sin**.

A la Taula 1 es troben les dades espectroscòpiques més importants per poder decidir l'estereoquímica de cada diastereòmer. Concretament, s'observa que tots els cicloadductes assignats com a diastereoisòmers *anti* tenen una constant d'acoblament baixa entre els protons 4 i 5 en un ventall de valors que van des de 0 Hz fins a 2.3 Hz. Però per als cicloadductes assignats com a diastereoisòmers *sin* tenen una constant d'acoblament entre els protons 4 i 5 entre 5.2 Hz i 5.7 Hz.

**Taula 1:** Resum de les dades espectroscòpiques més importants per assignar l'estereoquímica dels cicloadductes **74a-d** i **75a-c** provinents de la reacció entre les 2(5H)-furanones **60a-d** i **61a-c** amb l'etilè.

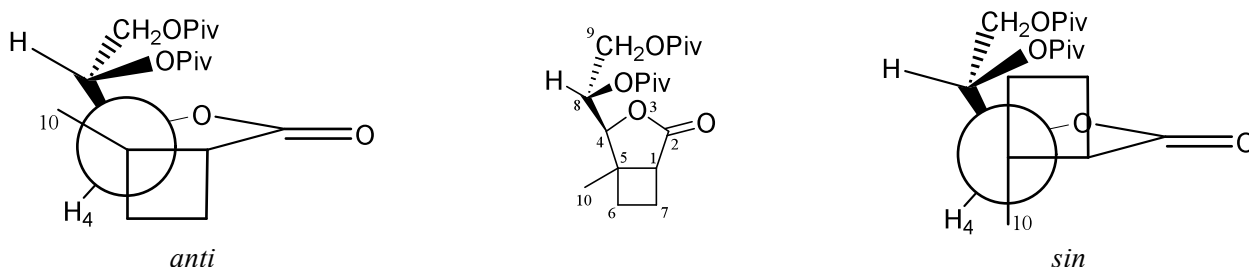
	$\delta$ H-4	$\delta$ H-8	$\delta$ C-4	$\delta$ C-8
<b>74a-anti</b> 	4.38 d $J_{4,5}=2.3$ Hz	3.81 m	84.4	72.8

<b>74a-<i>sin</i></b>		4.47 dd $J_{4,5}=5.2$ Hz $J_{4,8}=7.7$ Hz	4.07 m	83.0	70.3
<b>74b-<i>anti</i></b>		4.70 dd $J_{4,5}=1.1$ Hz $J_{4,8}=2.0$ Hz	5.09 ddd $J_{4,8}=2.0$ Hz $J_{8,9'}=6.2$ Hz $J_{8,9''}=7.0$ Hz	83.7	73.1
<b>74b-<i>sin</i></b>		4.72 dd $J_{4,5}=5.3$ Hz $J_{4,8}=8.6$ Hz	5.2–5.2	83.0	71.6
<b>74c-<i>anti</i></b>		4.80 d $J_{4,5}=0.8$ Hz	5.42 m	82.7	73.2
<b>74c-<i>sin</i></b>		4.88 dd $J_{4,5}=5.6$ Hz $J_{4,8}=8.4$ Hz	5.51	82.7	73.8
<b>74d-<i>anti</i></b>		4.58–4.50 m	3.78 ddd $J_{4,8}=1.6$ Hz $J_{8,9'}=7.5$ Hz $J_{8,9''}=5.3$ Hz	85.1	73.2
<b>75a-<i>anti</i></b>		4.80 d $J_{4,8}=2.2$ Hz	3.83 m	84.7	71.8
<b>75a-<i>sin</i></b>		4.44 dd $J_{4,5}=5.4$ Hz $J_{4,8}=7.5$ Hz	4.24–4.11 m	82.4	69.5
<b>75b-<i>anti</i></b>		4.58 dd $J_{4,5}=1.0$ Hz $J_{4,8}=2.2$ Hz	5.20 ddd $J_{4,8}=2.2$ Hz $J_{8,9'}=4.5$ Hz $J_{8,9''}=7.7$ Hz	83.3	71.8
<b>75b-<i>sin</i></b>		4.58 dd $J_{4,5}=5.2$ Hz $J_{4,8}=8.8$ Hz	3.3–3.1 m	79.6	70.5

<b>75c-<i>anti</i></b>		4.58 d $J_{4,8}=2.3$ Hz	5.22 ddd $J_{4,8}=2.3$ Hz $J_{8,9'}=4.7$ Hz $J_{8,9''}=7.5$ Hz	82.9	71.6
<b>75c-<i>sin</i></b>		4.58 dd $J_{4,5}=5.7$ Hz $J_{4,8}=2.7$ Hz	5.39 ddd $J_{4,8}=2.7$ Hz $J_{8,9'}=4.7$ Hz $J_{8,9''}=7.5$ Hz	80.1	72.0

En els cicloadductes **78**, obtinguts de la 4-metil-2(5H)-furanona **76**, no es pot utilitzar aquesta metodologia ja que no hi ha un protó a la posició 4 de l'anell de furanona. L'estereoquímica d'aquests cicloadductes s'assigna mitjançant el desplaçament químic del carboni del metil angular ( $C_{10}$ ).

El desplaçament químic d'aquest carboni C-10 varia en funció de la compressió estèrica que suporta (efecte  $\gamma$ -*gauche*).<sup>62</sup> D'aquesta forma, tal com s'observa a la Figura 11 en els cicloadductes que provenen de l'aproximació *anti*, el carboni C-10 està sotmès a una interacció estèrica, deguda a la disposició de la cadena lateral, més elevada que en els cicloadductes derivats d'una aproximació *sin*. En conseqüència, el carboni del metil angular C-10 dels cicloadductes *anti* ha d'aparèixer a camps més alts que el carboni del metil angular C-10 dels cicloadductes *sin*.



**Figura 11:** Interaccions estèriques del metil angular, C-10, en els cicloadductes **78**.

Tal com s'observa a la Taula 2 el cicloadducte assignat amb l'estereoquímica *anti* el senyal del carboni C-10 apareix a 17.5 ppm, és a dir, a un camp més alt que en el cicloadducte *sin*, que apareix a 22.0 ppm.

**Taula 2:** Resum de les dades espectroscòpiques més importants per assignar l'estereoquímica dels cicloadductes **78** provinents de la reacció entre la 4-metil-2(5H)-furanona **76** i l'etilè.

	$\delta$ H-4	$\delta$ H-8	$\delta$ C-4	$\delta$ C-8	$\delta$ C-10
--	--------------	--------------	--------------	--------------	---------------

<sup>62</sup> Breitmeier, E.; Voelter, W. Carbon-13 NMR Spectroscopy. High Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry. VCH Weinheim, **1987**, pg 115-185.



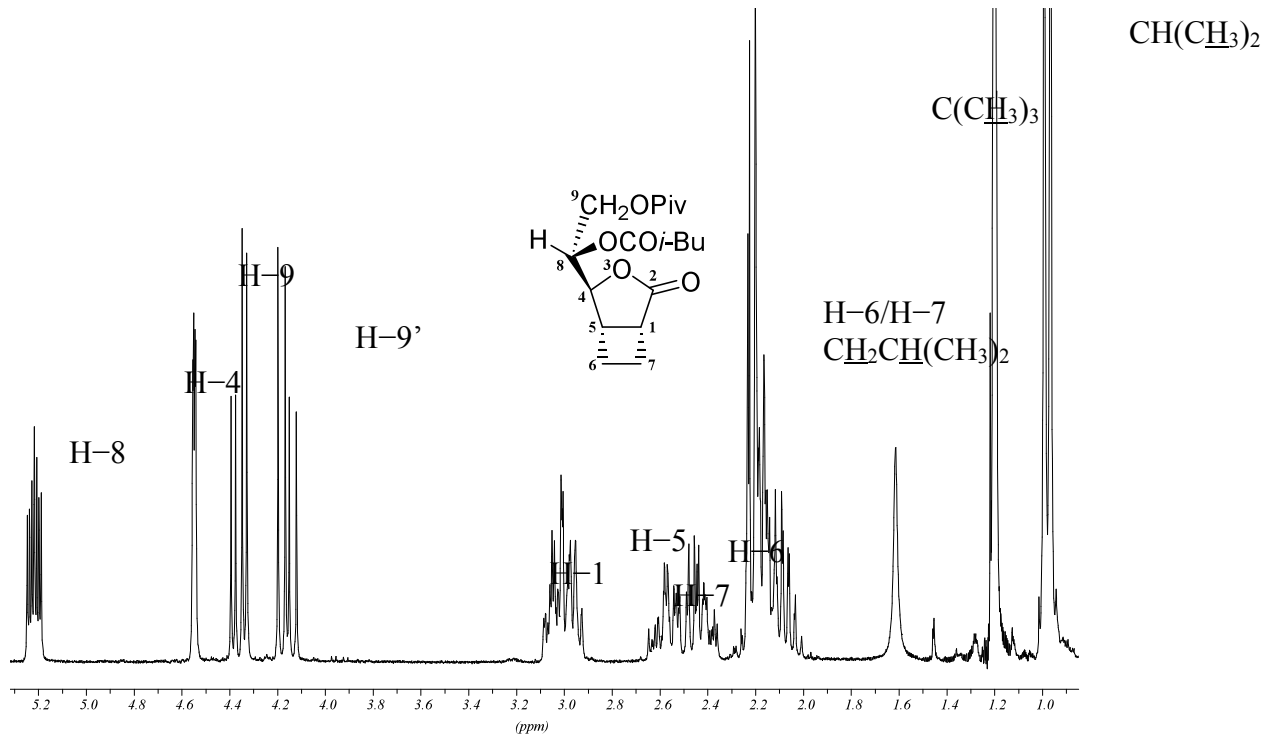


Figura 12:  $^1\text{H}$ -RMN 250 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **75c-anti**.

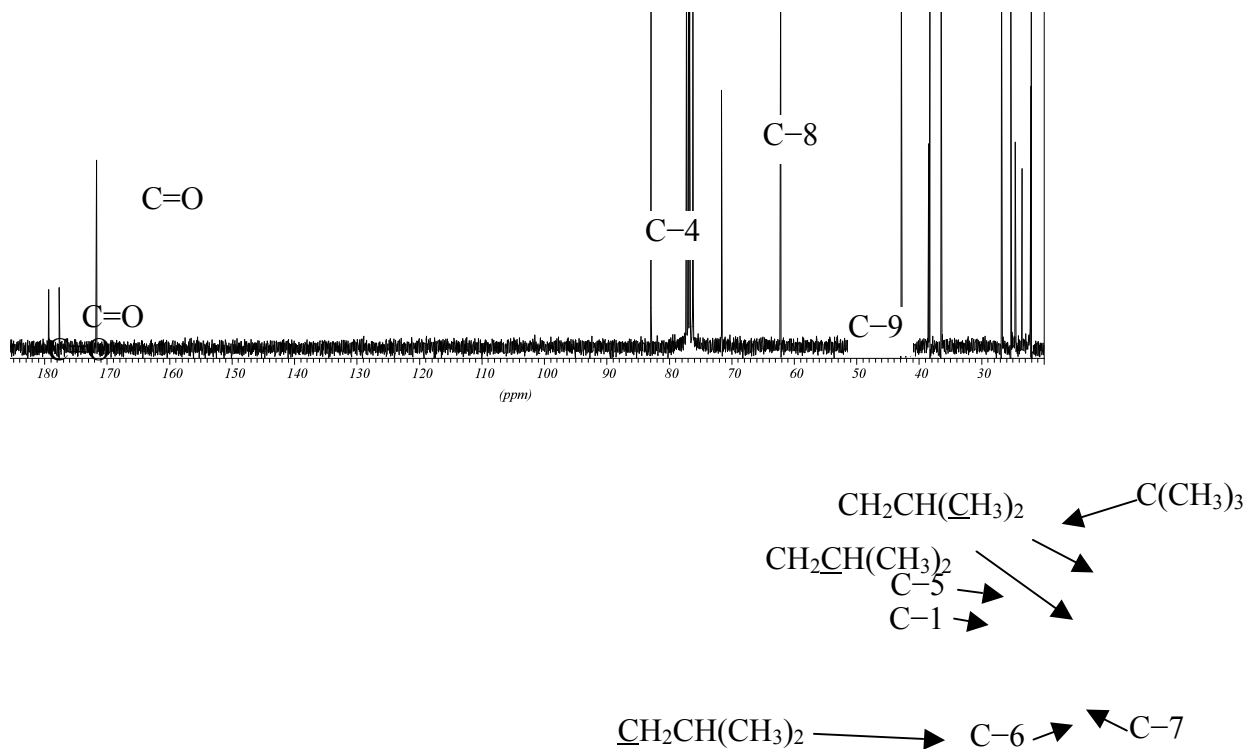


Figura 13:  $^{13}\text{C}$ -RMN 250 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de **75c-anti**.

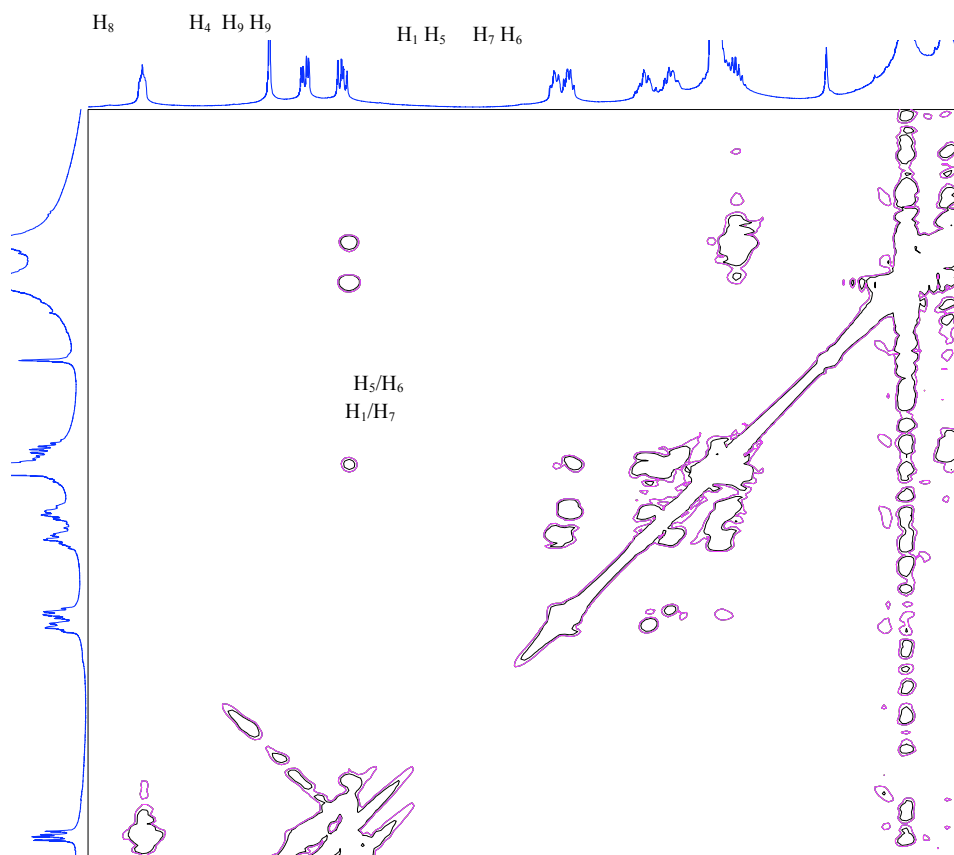


Figura 14: Espectre COSY 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de 75c-anti.

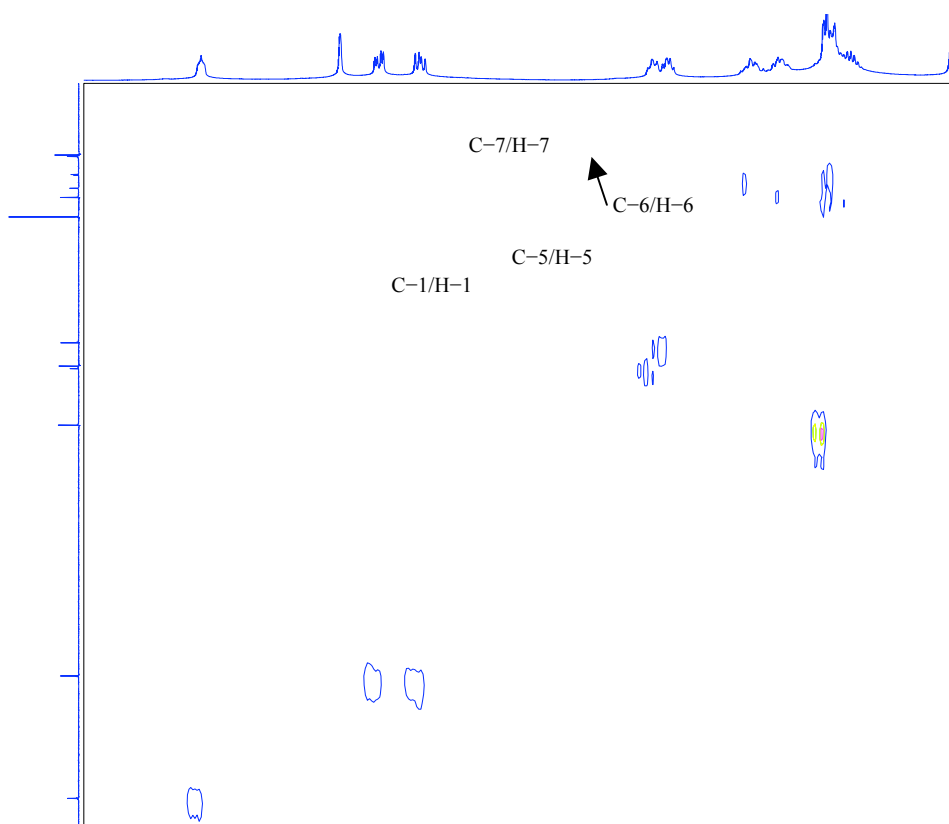


Figura 15: Espectre HMBC 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de 75c-anti.

[2+2]

## 2.2. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè, resultats teòrics

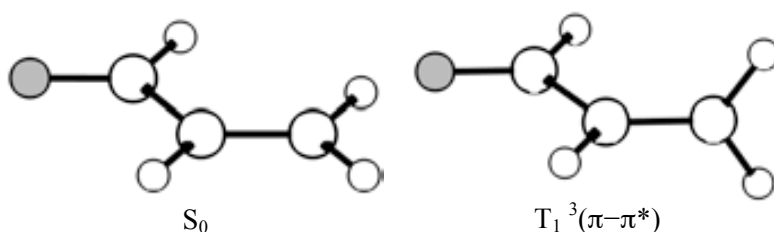
Per tal d'aprofundir en el coneixement de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè, es va decidir realitzar un estudi del camí de la reacció mitjançant mètodes teòrics. Es va plantejar la necessitat de determinar la metodologia adequada i la localització dels punts estacionaris i dels estats de transició més importants. A la part experimental es troba un resum de les característiques dels mètodes computacionals que s'han utilitzat en aquest estudi.

### 2.2.1. Precedents teòrics de la fotocicloaddició [2+2] d'enones amb olefines

#### 2.2.1.1. Precedents de la fotocicloaddició [2+2] d'etilè a enones $\alpha,\beta$ -insaturades

L'any 1994 Robb i col·laboradors publiquen un treball<sup>63</sup> on, per tal d'entendre la fotofísica i fotoquímica de les enones  $\alpha,\beta$ -insaturades, estudien la interacció de l'estat fonamental ( $S_0$ ) i dels tres estats excitats de més baixa energia de l'acroleïna, a nivell CASSCF(6,5)/6-31G(d), mètode adequat per estudiar sistemes de capes obertes. Per això, estudien l'excitació de la acroleïna i els diversos camins de decaïment d'aquests estats. També comparen l'acroleïna amb compostos cíclics (com la 2-ciclopentenona, 2-ciclohexenona i 2-cicloheptenona) i conclouen que el triplet de mínima energia ( $T_1$ ) és el  $^3(\pi-\pi^*)$ , de temps de vida molt curt i geometria ortogonal (Figura 16).

Els autors observen que el temps de vida del triplet de mínima energia ( $T_1$ ) i la diferència d'energia entre el triplet de mínima energia ( $T_1$ ) i el punt de creuament entre sistemes  $T_1/S_0$  (*Inter System Crossing*,  $ISC(T_1/S_0)$ ) augmenta amb la rigidesa de l'anell. També estudien la isomerització *cis/trans* de l'enllaç  $C_1-C_2$  de l'acroleïna. Aquest treball estudia, doncs, les primeres etapes de les reaccions fotoquímiques.



**Figura 16:** Geometries de l'estat fonamental ( $S_0$ ) i del triplet de mínima energia ( $T_1$ ) de l'acroleïna.

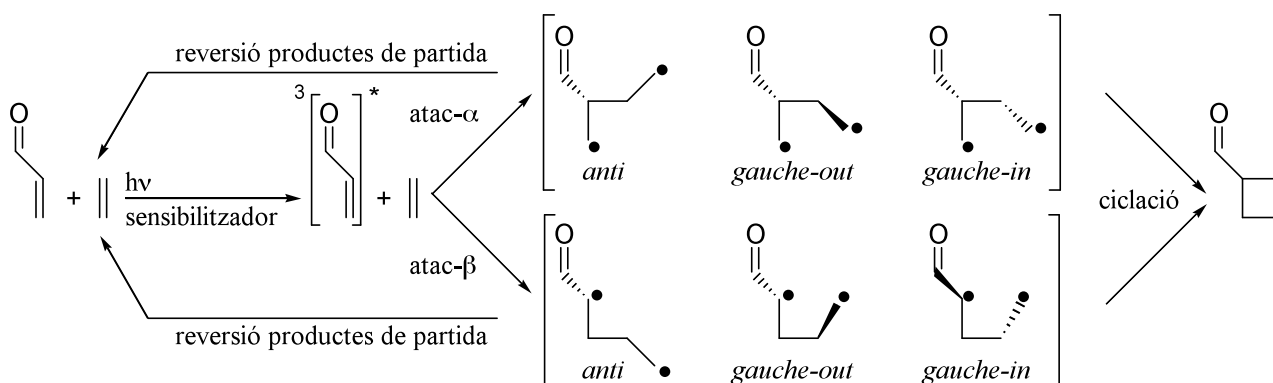
L'any 2000 Robb, Houk i col·laboradors<sup>64</sup> estudien el camí de la fotocicloaddició [2+2] d'etilè a acroleïna utilitzant també CASSCF(6,6)/6-31G(d) com a mètode de càlcul. En aquest treball

<sup>63</sup> Reguero, M.; Olivucci, M.; Bernardi, F.; Robb, M. A. Excited-state potential surface crossings in acrolein: A model for understanding the photochemistry and photophysics of  $\alpha,\beta$ -enones. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2103–2114.

<sup>64</sup> Wilsey, S.; González, L.; Robb, M. A.; Houk, K. N. Ground- and excited-state surfaces for the [2+2]-photocycloaddition of  $\alpha,\beta$ -enones to alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5866–5876.



investiguen els diferents atacs de l'etilè als carbonis  $\alpha$  i  $\beta$  carbonílics de l'enona, els diferents confòrmers que en resulten i la capacitat de cada un per ciclar cap a productes finals o revertir cap a productes de partida. Determinen els estats de transició per formar els 1,4-biradicals triplet, i els estats de transició dels 1,4-biradicals singlet per ciclar i per revertir a productes de partida. A l'Esquema 27 s'indiquen els dos atacs ( $\alpha$  i  $\beta$ -carbonílics), els tres confòrmers (*anti*, *gauche-out* i *gauche-in*) dels intermedis 1,4-biradicalaris de cada atac i les possibles evolucions d'aquests, ciclació per donar el producte ciclobutànic o reversió a productes de partida.



**Esquema 27:** Resum dels possibles camins i confòrmers de la reacció de l'acroleïna amb etilè, Robb i Houk (2000).

Troben que l'atac al carboni  $\beta$ -carbonílic és més favorable que l'atac al carboni  $\alpha$ -carbonílic, degut a que en aquest atac es perd la deslocalització del radical amb el grup carbonil que aporta una gran estabilització. També descriuen que el triplet  $^3(n-\pi^*)$  no intervé en la reacció, però que l'atac en  $\beta$  al triplet  $^3(n-\pi^*)$  de l'acroleïna està només unes 6 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de l'atac al carboni  $\beta$  de la superfície triplet  $^3(\pi-\pi^*)$  i postulen que en un anell més tensionat aquest estat triplet podria ser important en la reacció.

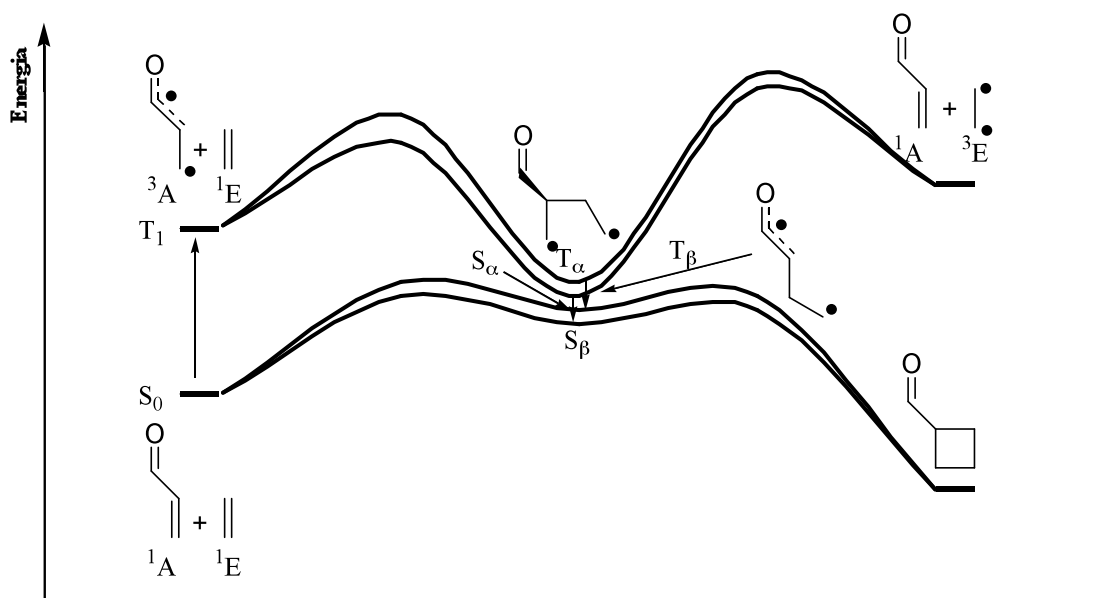
Respecte de la interconversió de l'1,4-biradical triplet a 1,4-biradical singlet troben que aquesta és possible en qualsevol dels confòrmers i que, malgrat que l'acoblament espín-òrbita no és massa eficient, la interconversió es veu afavorida pel fet que ambdues espècies (triplet i singlet de capes obertes) són mínims amb geometria similar. Finalment, conclouen que els intermedis 1,4-biradicalaris amb una conformació *anti* tenen tendència a revertir cap a productes de partida, mentre que els confòrmers *gauche-in* i *gauche-out* tenen tendència a ciclar cap al corresponent ciclobutà.

L'any 2001, Humbel i col·laboradors també estudien la fotocicloaddició [2+2] de l'etilè a l'acroleïna utilitzant mètodes semiempírics, *ab initio* (HF, MP2, CCSD(T) i CAS(2,2)) i DFT

[2+2]

(B3LYP) tant en l'estat triplet com en l'estat singlet.<sup>65</sup> Conclouen que en l'estat triplet la reacció és pot descriure correctament amb pràcticament qualsevol mètode monodeterminamental, concretament B3LYP dóna resultats comparables a CCSD(T), mètode post-Hartree Fock altament correlacionat. B3LYP també dóna una diferència d'energia singlet/triplet dels productes de partida acurada, mentre que HF, i en conseqüència MP2, presenten de contaminació d'espín. L'estat singlet de capes obertes de la reacció es descriu correctament amb CAS(2,2), mentre que UHF sobreestima les energies dels estats de transició i els càlculs uCCSD donen resultats similars a CAS(2,2). B3LYP no va resultar apropiat per l'estat singlet de capes obertes perquè afavoreix estructures de capes tancades, ja que utilitza l'aproximació *broken symmetry* la qual presenta limitacions ja que amb un sol determinant no es pot descriure un estat de singlet de capes obertes pur.

En aquest estudi també es considera la possibilitat que l'1,4-biradical triplet reverteixi a productes de partida i, fins i tot, que al final d'aquesta reversió hi hagi una transferència d'espín de l'enona a l'etilè i que els productes obtinguts siguin l'etilè triplet i l'enona en el seu estat fonamental  $S_0$  (Esquema 28). L'energia d'aquest sistema ( $^1A + ^3E$ ) s'ha estimat en  $6.3 \text{ kcal mol}^{-1}$  a nivell B3LYP/6-311+G(2d,p)//B3LYP/6-31G(d) i  $5.8 \text{ kcal mol}^{-1}$  a nivell CCSD/6-31G(d)//B3LYP/6-31G(d) per sobre de l'estat inicial de la reacció ( $^3A + ^1E$ ). No obstant, la barrera de trencament és tant alta que aquest fet no es considera important per l'evolució de la reacció.

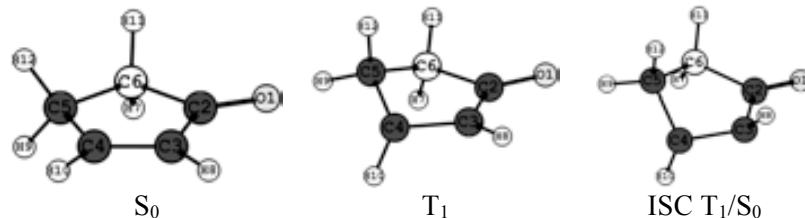


**Esquema 28:** Resum dels possibles camins de la reacció de l'acroleïna amb etilè, Humbel (2000).  $^1A$ :  $S_0$  acroleïna;  $^3A$ :  $T_1$   $^3(\pi-\pi^*)$  acroleïna;  $^1E$ :  $S_0$  etilè;  $^3E$ :  $T_1$   $^3(\pi-\pi^*)$  etilè.

<sup>65</sup> Bertrand, C.; Bouquant, J.; Pete, J. P.; Humbel, S. Theoretical description of [2+2] photocycloadditions: enone and ethylene as a model of the reactivity of cycloenones. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **2001**, 538, 165–177.

El mateix any 2001, Robb i col·laboradors publiquen<sup>66</sup> un treball on estudien els camins d'excitació fotoquímica, de relaxació i la desactivació final a l'estat fonamental de diferents cetones cícliques a nivell CASSCF(6,5)/6-31G(d) i realitzen càlculs puntuals de l'energia a nivells DFT (B3LYP) i CCSD(T) per introduir correlació dinàmica. Finalment comparen aquests resultats amb dades de diferents espècies acícliques ja publicades.

Van trobar que l'angle de torsió que formen els carbonis del doble enllaç i adjacents (C2-C3=C4-C5) en el mínim triplet (Figura 17) depèn fortament de la rigidesa del sistema i es mou en un rang de  $-40^\circ$  per la 2-ciclopentenona fins  $-66^\circ$  per la 2-cicloheptenona. La dependència d'angle de torsió dels punts de creuament entre sistemes és encara més gran i va de  $-23^\circ$  a  $-64^\circ$  per als mateixos compostos, és a dir, quant més rígid és l'anell més diferència hi ha entre els angles de torsió del mínim triplet i del punt de creuament entre sistemes. Per això conclouen que en augmentar la rigidesa del sistema l'energia del punt de creuament entre sistemes és més elevada respecte del mínim triplet i, per tant, augmenta la vida mitjana d'aquestes espècies. Per les espècies de cadena oberta troben que l'energia del punt de creuament entre sistemes respecte del mínim triplet és molt petita, a l'igual que per la 2-cicloheptenona, però augmenta per la 2-ciclohexenona i més encara per la 2-ciclopentenona.



**Figura 17:** Geometries del singlet fonamental ( $S_0$ ), el mínim triplet ( $T_1$ ) i del punt de creuament entre sistemes (ISC  $T_1/S_0$ ) per la ciclopentenona, Robb 2001.

L'any 2002, Branchadell i col·laboradors publiquen un treball<sup>67</sup> on estudien la fotocicloaddició [2+2] del crotonat de metil i de l'acrilat de metil a etilè considerant només l'atac de l'etilè al carboni  $\beta$ -carbonílic, ja que, com s'ha observat en treballs anteriors, aquest és l'atac preferit, i obtenen resultats similars utilitzant els mètodes B3LYP/6-31G(d) i CASSCF(6,6)/6-31G(d).

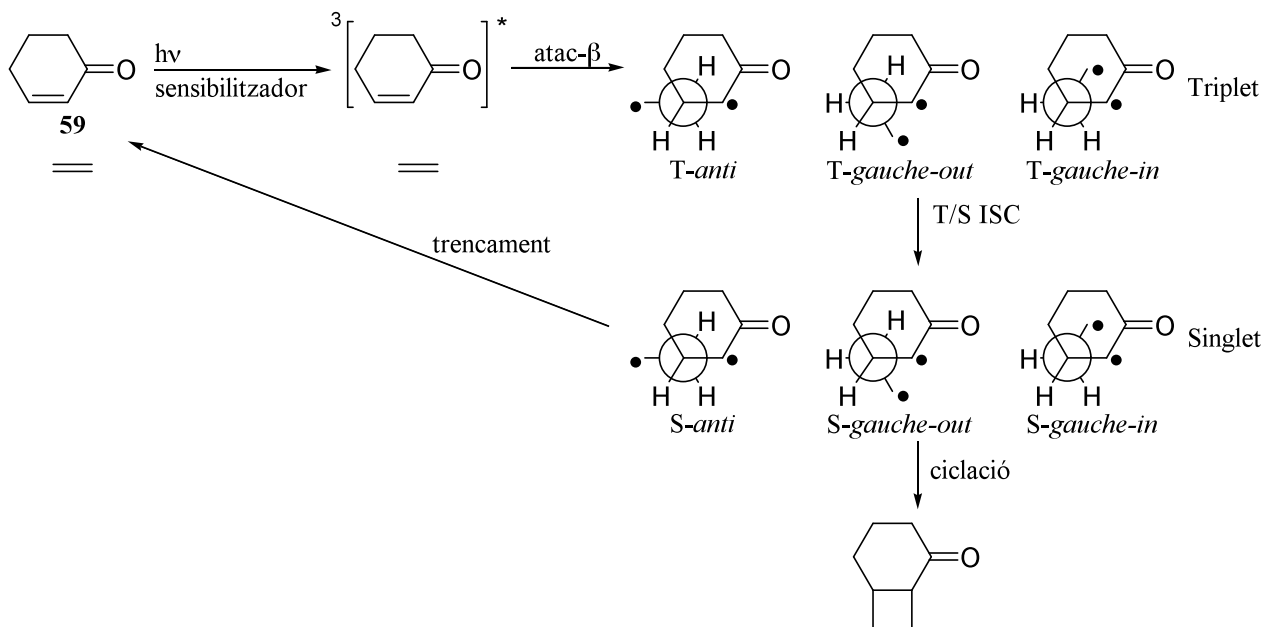
En aquest treball també s'estudia la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'etilè a la 2-ciclohexenona, **59**. De la mateixa forma que pels sistemes acíclics, s'avalua només l'atac de

<sup>66</sup> García-Expósito, E.; Bearpark, M. J.; Ortuño, R. M.; Branchadell, V.; Robb, M. A.; Wilsey, S. The  $T_1$   $^3(\pi-\pi^*)/S_0$  intersections and triplet lifetimes of cyclic  $\alpha,\beta$ -enones. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8811-8814.

<sup>67</sup> García-Expósito, E.; Bearpark, M. J.; Ortuño, R. M.; Robb, M. A.; Branchadell, V. Theoretical study of the photochemical [2 + 2]-cycloadditions of cyclic and acyclic  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds to ethylene. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6070-6077.

[2+2]

l'etilè singlet al carboni  $\beta$ -carbonílic de la 2-ciclohexenona triplet ( $T_1$ ) (Esquema 29). També estudien els confòrmers al voltant del nou enllaç obtenint uns confòrmers equivalents als que s'han mostrat a l'Esquema 27.



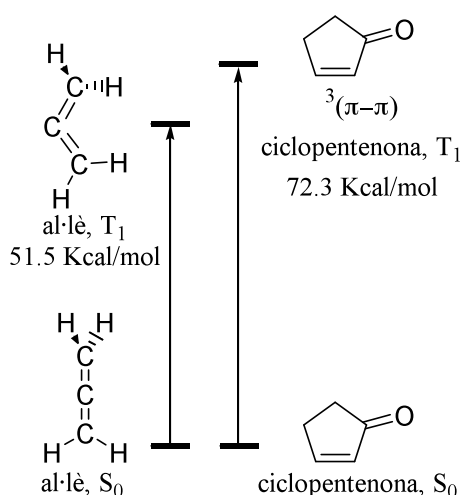
**Esquema 29:** Resum dels possibles camins i confòrmers de la reacció de la 2-ciclohexenona, 59, amb etilè

De la mateixa forma que en les espècies acícliques, s'espera que la conversió d'aquests biradicals triplet, formats en primer lloc, en biradicals singlet sigui favorable. Un cop s'han format els biradicals singlet aquests poden revertir a productes de partida o poden ciclar per donar el ciclobutà. Conclouen que els únics confòrmers que poden ciclar són els *gauche* respecte del carboni  $\alpha$ -carbonílic i en aquests casos la ciclació és més ràpida que la conversió cap al confòrmer *anti* o el trencament per donar productes de partida. A més, la formació d'aquests confòrmers està més afavorida que la formació del confòrmer *anti*. D'altra banda, el confòrmer *anti* no pot ciclar i les seves possibles evolucions són el trencament per donar les espècies de partida i la conversió en un confòrmer *gauche*.

També indiquen que la diferència experimental entre sistemes acíclics, que no reaccionen fotoquímicament amb etilè, i els cíclics, que sí reaccionen, s'explica per la baixa energia de desactivació del triplet de l'enona acíclica i la major energia de desactivació del sistema cíclic que s'ha trobat de forma teòrica.

2.2.1.2. Fotocicloaddició [2+2] d'al·lè a ciclopentenona

L'any 1996 Goddard i col·laboradors publicaren<sup>68</sup> un treball on estudien la fotocicloaddició [2+2] d'al·lè a 2-ciclopentenona, **79**, des d'un punt de vista teòric a nivell UHF, UMP2 i UMP3. En aquest cas van trobar que l'entalpia (MP3/6-31G\*\*/SCF/6-31G\* +  $\Delta$ ZPVE) del triplet de l'al·lè es troba 51.5 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de la de l'estat fonamental, mentre que la dels triplet <sup>3</sup>( $\pi$ - $\pi^*$ ) i <sup>3</sup>( $n$ - $\pi^*$ ) es troben 72.3 kcal mol<sup>-1</sup> i 74.3 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivament, per sobre de la del seu l'estat fonamental (Figura 18). Per tant, assumeixen que la reacció es porta a terme via el triplet de l'al·lè i l'estat fonamental de la ciclopentenona, contràriament al que s'ha considerat en tots els treballs exposats anteriorment.



**Figura 18:** Estats excitats de l'al·lè i de la ciclopentenona.

Es menciona, a més, que tenen evidències teòriques que el triplet de moltes olefines és inferior al que està descrit, per això fan referència a una publicació seva en redacció que no s'ha pogut localitzar.

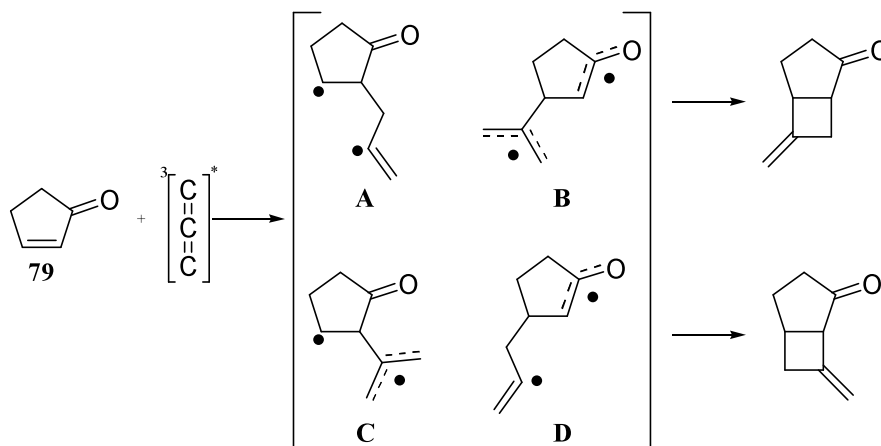
Aquests autors van estudiar tots els possibles intermedis 1,4-biradicalaris (Figura 19) i van trobar que aquells que presenten un radical al·lil (**B** i **C**) tenen una energia significativament menor que els intermedis **A** i **D**, essent el biradical que prové de l'atac al carboni  $\beta$ -carbonílic (**B**) el que té la menor energia de tots.

Els estats de transició d'atac de l'al·lè triplet a la ciclopentenona singlet fonamental que porten cap a les espècies biradicalàries tenen unes energies relatives similars als biradicals on van a parar.

<sup>68</sup> Froese, R. D. J.; Lange, G. L.; Goddard, J. D. Theoretical studies of the regioselectivity in the photochemical cycloaddition of allene to cyclopentenone. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 952-961.

[2+2]

Estudis d'atrapament de radicals en aquesta reacció<sup>69</sup> mostren, però, que els dos atacs al carboni  $\alpha$  són molt més afavorits que els atacs al carboni  $\beta$ . És a dir, que aquest estudi computacional no obté els mateixos resultats que s'han obtingut experimentalment.



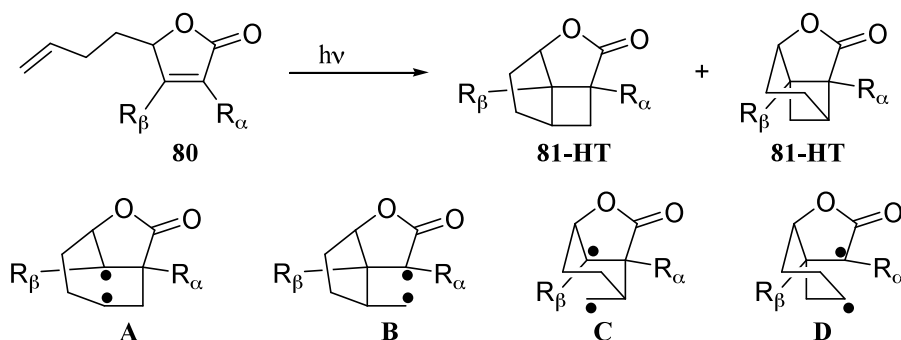
**Figura 19:** Possibles biradicals i productes finals obtinguts de la fotocicloaddició [2+2] entre la ciclopentenona i l'al·lè.

També van portar a terme un estudi conformacional dels intermedis 1,4–biradicalaris i dels estats de transició entre ells. Les barreres de gir per tots els possibles biradicals es troben entre 1.8 i 7.0 kcal mol<sup>-1</sup>. En aquest mateix treball de Goddard, una estimació de la capacitat de ciclació dels biradicals formats a partir de les distàncies interradsicalàries, la població de cada radical, l'acoblament espín–orbita, les diferències d'energia Singlet–Triplet, i la barrera de retorn a productes de partida els porta a establir una proporció de regioisòmers finals amb la mateixa tendència que la que s'obté experimentalment.<sup>68</sup>

### 2.2.1.3. Fotocicloaddició [2+2] d'olefines a 2(5H)–furanones

En el nostre grup de recerca s'ha publicat un treball on també s'ha intentat estudiar des d'un punt de vista teòric la fotocicloaddició de 2(5H)–furanones a olefines. En particular, l'any 2001 es va publicar un treball<sup>21a</sup> on s'intentava racionalitzar la regioselectivitat de la fotocicloaddició [2+2] intramolecular de la 2(5H)–furanona **80**.

<sup>69</sup> Maradyn, D. J.; Sydnes L. K.; Weedon, A. C. Origin of the regiochemistry in the photochemical cycloaddition reaction of 2-cyclopentenone with allene: Trapping of triplet 1,4–biradical intermediates with hydrogen selenide. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2413–2416.



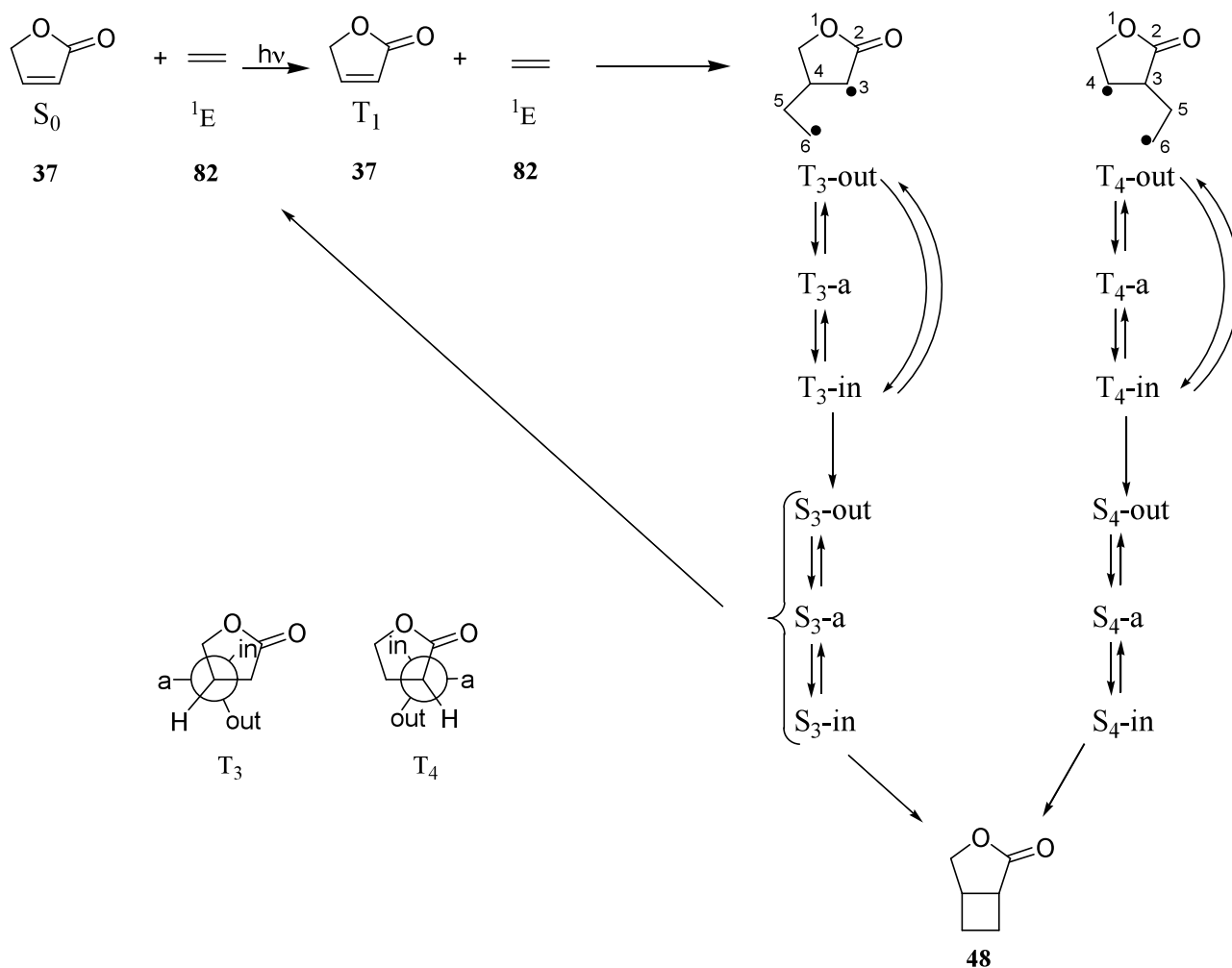
**Figura 20:** Els dos productes (**81**) de la reacció fotoquímica intramolecular de **80** i els possibles intermedis 1,4-biradicalaris (**A-D**).

Per realitzar l'estudi, es va calcular l'espai conformacional de les espècies (**A-D**), que es mostren a la Figura 20, amb mecànica molecular. Els confòrmers més estables de cada espècie 1,4-biradicalària es van optimitzar a nivell semiempíric (AM1) per tal de determinar-ne l'estabilitat relativa de cadascun. Malgrat utilitzar un nivell de càlcul molt simple es va aconseguir racionalitzar de forma qualitativa la proporció de productes **81** comparant l'energia dels diferents biradicals i les distàncies interradsicalàries.

En aquest treball sobre les 2(5H)-furanones no es van tenir en compte els estats de transició de formació dels biradicals, els de ciclació per donar els cicloadductes o els de trencament per revertir a productes de partida. Tampoc es va considerar l'estabilitat relativa i de les barreres d'interconversió entre els confòrmers de cada intermedi 1,4-biradicalari. A més es va utilitzat un mètode semiempíric que no és adequat per estudiar espècies radicalàries. Es per això que s'ha decidit portar a terme un estudi més complet per determinar la metodologia adequada d'avaluació aquests sistemes i quins són els punts estacionaris importants per a l'evolució de la reacció.

## 2.2.2. Estudi teòric de la fotocicloaddició [2+2] de la 2(5H)-furanona, 37, a etilè

Inicialment, per estudiar la reacció de fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona, 37, a etilè, des d'un punt de vista teòric, es va partir del perfil de reacció que es resumeix en l'Esquema 30. Aquest esquema és equivalent al que s'ha utilitzat a la bibliografia per l'estudi de la 2-ciclohexenona,<sup>67</sup> però incloent-hi l'atac al carboni  $\alpha$ -carbonílic que no hi havia estat considerat.



**Esquema 30:** Perfil de reacció de la fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona, 37, a etilè.  $S_0$ : singlet fonamental de 37.  $^1E$ : singlet fonamental de l'etilè.  $T_1$ : triplet de més baixa energia de 37.  $T_3$ : 1,4-biradicals triplet fruit de l'atac de l'etilè a la posició  $\beta$ -carbonílica.  $T_4$ : 1,4-biradicals triplet fruit de l'atac de l'etilè a la posició  $\alpha$ -carbonílica.  $S_3$  i  $S_4$ : 1,4-biradicals singlets equivalents als corresponents triplets. 48: ciclobutà producte de la reacció.

En aquest esquema només es mostren els mínims ( $S_0$ ,  $^1E$ ,  $T_1$ ,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $S_3$  i  $S_4$ ) però cap dels estats de transició involucrats: *i*) atac de l'etilè a la 2(5H)-furanona (ET- $T_x$ -orientació), *ii*) gir dels 1,4-biradicals triplets i singlets ( $T_x$ -ET-orientació1-orientació2), *iii*) trencament dels 1,4-biradicals singlets de capes obertes per revertir a productes de partida en estat fonamental



(S<sub>x</sub>-orientació-ET-PP) i iv) ciclació dels 1,4-biradicals singlets de capes obertes per donar el ciclobutà en estat fonamental (S<sub>x</sub>-orientació-ET-PF).

Els 1,4-biradicals se'ls ha anomenat T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, S<sub>3</sub> i S<sub>4</sub> en funció del carboni C3 o C4 de la 2(5H)-furanona que suporta el radical. A més, quan es parla d'orientació ens referim a la disposició que adopta la part de l'1,4-biradical que prové de l'etilè.

Un primer càlcul dels estats de transició que porten als triplets T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> (ET-T<sub>3</sub> i ET-T<sub>4</sub>) ens mostrava estats de transició amb una energia per sota de l'energia dels reactius (de la 2(5H)-furanona triplet, T<sub>1</sub>, i singlet fonamental de l'etilè, S<sub>0</sub>). Així mateix, la geometria obtinguda per aquests estats de transició mostrava un etilè amb els grups CH<sub>2</sub> ortogonals i una 2(5H)-furanona pràcticament plana indicant que l'etilè suporta el triplet i la 2(5H)-furanona es troba en el singlet fonamental. Això ens va portar a estudiar els estats triplets de l'etilè i de la 2(5H)-furanona. Un estudi més detallat d'aquests sistemes es troba als apartats 2.2.4.1.1 (pàgina 68) i 2.2.4.2.1 (pàgina 74) respectivament.

A la Taula 3 es troba recollit un resum de les diferents energies dels triplets de l'etilè i de la 2(5H)-furanona, i on s'observa que el triplet <sup>3</sup>(π-π\*) de l'etilè està unes 11 kcal mol<sup>-1</sup> per sota del mínim triplet, T<sub>1</sub>, de la 2(5H)-furanona.

**Taula 3:** Energia adiabàtica (ΔE(ΔG), kcal mol<sup>-1</sup>) d'excitació singlet-triplet de la 2(5H)-furanona, **37**, i de l'etilè a diferents nivells de càlcul.

mètode		etilè <sup>a</sup>	2(5H)-furanona <sup>a</sup>	Δ(ΔE)(Δ(ΔG)) <sup>a,b</sup>
<b>B3LYP</b>	6-31G(d)	63.9 (59.5)	74.2 (70.8)	10,3 (11,3)
	6-31++G(d,p)	63.4 (59.2)	73.9 (70.5)	10,5 (11,3)
	6-311++G(2dp,2df)	64.5 (60.2)	75.5 (72.0)	11,0 (11,8)
<b>MPWB1K</b>	6-31G(d)	65.6 (61.0)	76.8 (73.4)	11,2 (12,4)
	6-31++G(d,p)	65.0 (60.5)	76.5 (73.1)	11,5 (12,6)
<b>publicat</b>	MP4(SDTQ)/6-311G**	67.3 <sup>70</sup>		
	Full-CI	63.8 <sup>71</sup>		
	Experimental	(52) <sup>72</sup>		
	Experimental	(58±3) <sup>73</sup>		
	Experimental		(75-80) <sup>74</sup>	

<sup>a</sup> kcal mol<sup>-1</sup>. <sup>b</sup> Diferència d'energia d'excitació adiabàtica dels triplets de l'etilè i de **37**.

<sup>70</sup> El-Taher, S.; Hilal, R. H.; Albright, T. A. An *ab initio* Study of the structures and energetics of the planar ground and 90°-twisted excited states of substituted ethylenes. *Int. J. Quantum Chem* **2001**, *82*, 242-254.

<sup>71</sup> Gemein, B.; Peyerimhoff, S.D. Radiationless transitions between the first excited triplet estate and the singlet ground state in ethylene: A theoretical study. *J. Phys Chem.* **1996**, *100*, 19257-19267.

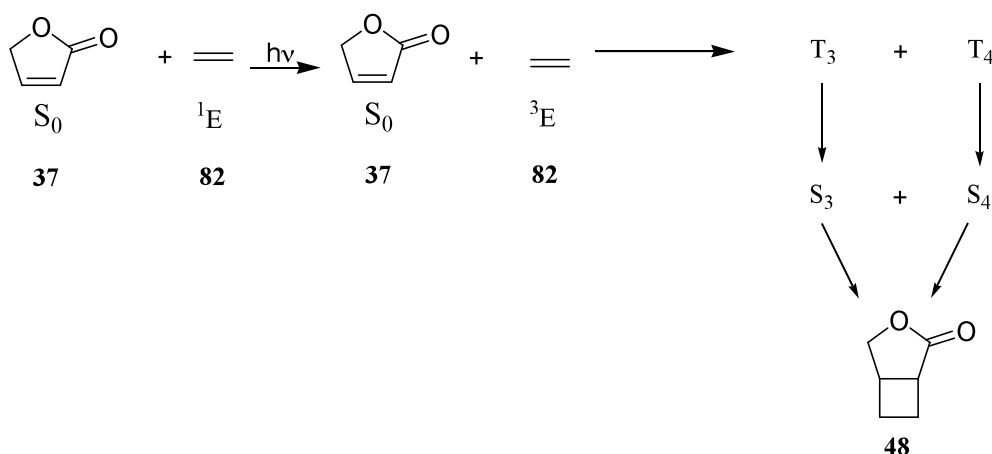
<sup>72</sup> Douglas, J. E.; Rabinovitch, B. S.; Looney, F. S. Kinetics of the thermal *cis-trans* isomerization of dideuteroethylene. *J. Chem Phys.* **1955**, *23*, 315-323.

<sup>73</sup> Qi, F.; Sorkhabi, O.; Suits, A. G. Evidence of triplet ethylene produced from photodissociation of ethylene sulfide. *J. Chem Phys.* **2000**, *112*, 10707-10710.

<sup>74</sup> Flechtner, T. W. Photochemical solvent addition to 2(5H)-furanone. Hydrocarbon solvents. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 901-903.

A la Taula 3 s'hi ha afegit dades experimentals i teòriques que s'han trobat a la bibliografia de l'energia del triplet de mínima energia de l'etilè i una estimació de les energies del triplet de la 2(5H)-furanona, 37. La primera energia d'excitació experimental de l'etilè<sup>72</sup> és una estimació i difereix considerablement del resultat computacional, mentre que la segona<sup>73</sup> es tracta de l'estudi de la dissociació de sulfur d'etilè amb llum de sincrotró. Les energies d'excitació obtingudes a nivell teòric en el present treball es troben dins del marge d'error de la mesura de l'energia d'excitació obtinguda en aquest segon treball experimental.<sup>73</sup> L'estimació del triplet de la 2(5H)-furanona<sup>74</sup> s'ha obtingut mitjançant les fites superior i inferior dels sensibilitzadors que són capaços de sensibilitzar la 2(5H)-furanona per donar el seu triplet i, per tant, dona el rang on es pot trobar el triplet de l'espècie.

Per tant, per continuar l'estudi teòric es va establir, com a primer pas, la reacció entre l'etilè triplet i la 2(5H)-furanona singlet. L'Esquema 30 s'ha de modificar d'acord amb aquest canvi, tal com es mostra a l'Esquema 31.



**Esquema 31:** Excitació inicial de la reacció de fotocicloaddició de 37 singlet a etilè triplet segons els resultats computacionals.

Per realitzar aquest estudi s'han seleccionat quatre mètodes de càlcul diferents: dos funcionals DFT, CASSCF i el càlcul puntual de l'energia a nivell CASPT2 sobre la geometria CASSCF. Els funcionals DFT es van escollir degut a la seva àmplia acceptació, versatilitat i relativa rapidesa de càlcul. El funcional B3LYP es va seleccionar per tractar-se del funcional més utilitzat i que ja s'havia utilitzat en sistemes similars.<sup>65,67</sup> Mentre que el funcional MPWB1K,<sup>75</sup> recentment desenvolupat, es va seleccionar pels seus bons resultats en cinètica. Aquest funcional conté un

<sup>75</sup> Zhao, Y.; and Truhlar, D. G. Hybrid meta density functional Theory methods for thermochemistry, thermochemical kinetics, and noncovalent interactions: The MPW1B95 and MPWB1K models and comparative assessments for hydrogen bonding and van der Waals interactions. *J. Phys. Chem. A.* **2004**, *108*, 6908–6918.

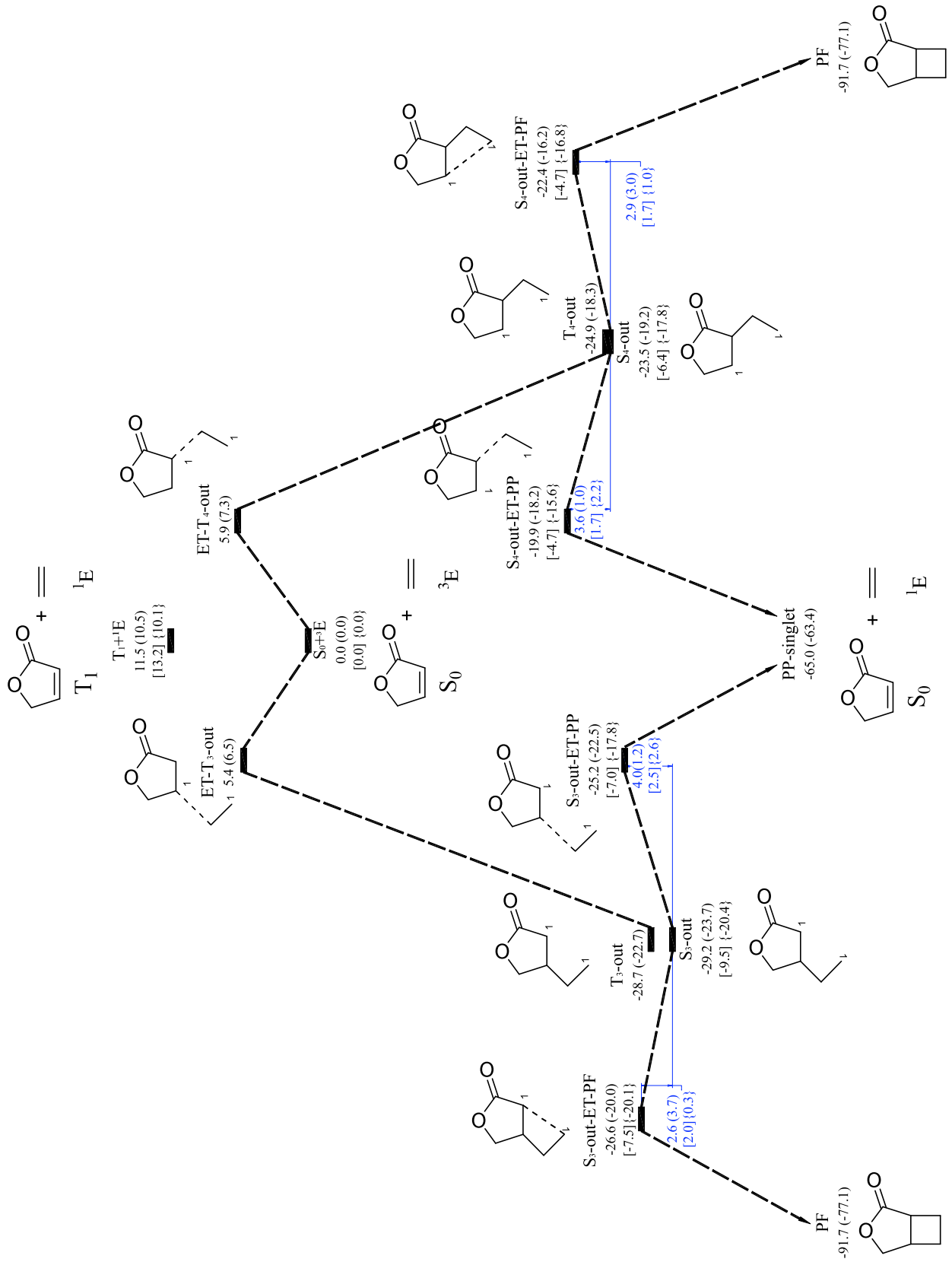
percentatge major d'intercanvi exacte Hartree–Fock que B3LYP, el que li permet arribar a unes barreres de reacció més properes a la realitat i representar millor els biradicals de capes obertes.

Com es comenta a les observacions de la part experimental, degut a que els mètodes DFT són monoreferencials i no incorporen correlació no dinàmica, cal corregir l'energia dels biradicals singlet calculats a aquest nivell de càlcul, ja que no poden representar correctament un biradical singlet de capes obertes ja que la solució no restringida amb simetria trencada (*unrestricted broken symmetry*) no correspon a l'estat singlet pur, sinó a una barreja singlet–triplet i, per tant, cal aplicar correccions per tal de projectar l'energia i obtenir una aproximació a l'energia de l'estat singlet de capes obertes.

El mètode CASSCF es va seleccionar en tractar-se del mètode més utilitzat que és multireferencial i inclou correlació no dinàmica. La incorporació de correlació no dinàmica és molt important a l'hora de descriure correctament els biradicals singlet, que són espècies de capes obertes. L'espai actiu seleccionat a nivell CASSCF inclou sis orbitals i sis electrons. Els sis orbitals inclouen els  $\pi$  i  $\pi^*$  C=O, els  $\pi$  i  $\pi^*$  C=C que provenen de la 2(5H)-furanona i el  $\pi$  i  $\pi^*$  C=C que prové de l'etilè. Finalment, el mètode CASPT2 que aplica la teoria de les pertorbacions sobre la funció CASSCF multireferencial i a més inclou correlació dinàmica. Per tant, els mètodes CASSCF i CASPT2 són idonis per estudiar els estats singlet de capes obertes de la reacció. A més, per comparació amb els mètodes CASSCF i CASPT2 s'intentarà determinar si és possible descriure correctament els estats biradical singlet de la reacció amb un mètode DFT. A la part experimental es troben descrits detalls de tots aquest mètodes i de la metodologia computacional que s'ha utilitzat.

A l'Esquema 32 es mostra el perfil energètic de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5H)-furanona a etilè. Malgrat que els 1,4-biradicals triplet i singlet tenen cada un d'ells tres confòrmers (Esquema 30), per tal de simplificar l'estructura de l'explicació dels resultats obtinguts en el perfil energètic només s'hi ha inclòs el confòrmer *gauche-out*. A l'esquema es mostren les energies calculades a nivell MPWB1K, entre (parèntesi) les energies calculades a nivell B3LYP, entre [claudàtors] les energies obtingudes a nivell CASSCF(6,6) i entre {claus} l'energia calculada a nivell CASPT2(6,6) sobre la geometria CASSCF(6,6) totes calculades amb la mateixa base 6-31++G(d,p)

L'estat triplet de la reacció s'ha calculat només amb els mètodes DFT (B3LYP i MPWB1K) que s'ha demostrat que el descriuen correctament. L'estat singlet de capes obertes s'ha calculat utilitzant els mètodes CASSCF(6,6) i CASPT2(6,6) que són aptes per descriure aquests tipus de sistemes.



**Esquema 32:** Perfil d'energies relatives de la fotocicloaddició [2+2] d'etilè a la 2(5H)-furanona, **37**. Dades a diferents nivells de càlcul: MPWB1K, (B3LYP), [CAS(6,6)] i {CASPT2(6,6)}, amb la base 6-31++G(d,p).

L'estat singlet també s'ha calculat amb els mètodes DFT (B3LYP i MPWB1K) malgrat que aquests mètodes monoreferencials no són adequats per calcular sistemes de capes obertes. De la comparació dels quatre mètodes emprats en l'estat singlet de la reacció s'intentarà determinar si és possible utilitzar algun mètode DFT per descriure l'estat singlet de la reacció.

El primer pas de la fotocicloaddició és l'excitació d'una espècie al seu estat triplet. En el cas estudiat, l'energia relativa de la combinació etilè singlet i 2(5H)-furanona triplet es troba 11.5 kcal mol<sup>-1</sup> i 10.5 kcal mol<sup>-1</sup>, a nivell MPWB1K i B3LYP respectivament, per sobre de la combinació que es considera que està implicada en la reacció: etilè triplet i furanona singlet.

La diferència d'energia (Taula 4) dels estats de transició de l'atac de l'etilè triplet (<sup>3</sup>E) a la 2(5H)-furanona singlet (S<sub>0</sub>) en els dos nivells de càlcul estudiats, MPWB1K i B3LYP, és d'1.1 kcal mol<sup>-1</sup> (ET-T<sub>3</sub>-out) i 1.4 kcal mol<sup>-1</sup> (ET-T<sub>4</sub>-out). En ambdós mètodes l'atac al carboni β-carbonílic està lleugerament afavorit vers l'atac al carboni α-carbonílic. Aquesta diferència és més marcada a nivell B3LYP (0.8 kcal mol<sup>-1</sup>) que a nivell MPWB1K (0.5 kcal mol<sup>-1</sup>). Aquestes diferències són menors que les que es trobaven en el cas de l'acroleïna,<sup>65</sup> on la diferència de l'atac α i β era de 2.5 kcal mol<sup>-1</sup> a nivell B3LYP/6-31G(d).

**Taula 4:** Energies relatives (ΔE, kcal mol<sup>-1</sup>) dels punts estacionaris de la reacció fotoquímica [2+2] d'etilè triplet (<sup>3</sup>E) amb la 2(5H)-furanona, **37**, singlet (S<sub>0</sub>) respecte d'aquests reactius.

	MPWB1K <sup>a</sup>			B3LYP <sup>b</sup>		
	atac β <sup>c</sup>	atac α <sup>d</sup>	ΔE(α-β) <sup>e</sup>	atac β <sup>c</sup>	atac α <sup>d</sup>	ΔE(α-β) <sup>e</sup>
S <sub>0</sub> + <sup>3</sup> E	0.0	0.0		0.0	0.0	
ET-T	5.4	5.9	0.5	6.5	7.3	0.8
Triplet	-28.7	-24.9	3.8	-22.7	-18.3	4.4
Singlet <sup>#</sup>	-29.2	-25.3	3.9	-23.7	-19.2	4.5

<sup>a</sup> uMPWB1K/6-31++G(d,p). <sup>b</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p). <sup>c</sup> atac β, biradicals T<sub>3</sub> i S<sub>3</sub>. <sup>d</sup> atac α, biradicals T<sub>4</sub> i S<sub>4</sub>. <sup>e</sup> Diferència d'energia entre l'atac α i l'atac β. <sup>#</sup> energies sense corregir.

La diferència energètica entre els biradicals triplet T<sub>3</sub>-out i T<sub>4</sub>-out és superior a la dels estats de transició que porten cap a ells. El biradical T<sub>3</sub>-out és el més estable, concretament en 3.8 i 4.4 kcal mol<sup>-1</sup> a nivell MPWB1K i B3LYP, respectivament.

Un cop s'ha format el biradical triplet, aquest pot interconvertir-se en els diferents confòrmers al voltant de l'enllaç que s'ha format o pot invertir l'espín d'un dels electrons del biradical i donar un biradical singlet de capes obertes S<sub>3</sub>-out i S<sub>4</sub>-out, respectivament. Les energies relatives dels estats de transició de gir dels diferents confòrmers són molt similars. Els valors de les barreres energètiques de gir són inferiors a 6 kcal mol<sup>-1</sup>.

Els biradicals singlet presenten unes energies molt similars als biradicals triplet (Taula 5). Com s'ha considerat en d'altres treballs,<sup>65,67</sup> l'1,4-biradical triplet es transformarà en 1,4-biradical singlet, malgrat que la inversió d'espín no està permesa per les regles de selecció.

**Taula 5:** Diferència d'energia relativa ( $\Delta E$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels mínims triplet i singlet, l'energia del singlet ha estat corregida.

	$E(S_3\text{-out})-E(T_3\text{-out})$	$E(S_4\text{-out})-E(T_4\text{-out})$
<b>B3LYP</b>	-1.9	-1.5
<b>MPWB1K</b>	-1.3	-0.8

Un cop s'ha format l'1,4-biradical singlet, aquest pot ciclar i donar productes finals o bé es pot trencar l'enllaç que s'ha format i retornar cap a productes de partida en el seu estat fonamental.

Quan es comparen les energies dels estats de transició de ciclació i trencament i el percentatge d'espècies que ciclen a nivell CASSCF i CASPT2 (Taula 6) s'observa que la ciclació és més favorable que el trencament. Aquest fet està d'acord amb els resultats experimentals, ja que la reacció evoluciona cap al ciclobutà.<sup>43</sup> D'altra banda, quan es considera l'energia obtinguda a nivell B3LYP es troba que el trencament és més favorable que la ciclació en 2.0–2.5 kcal mol<sup>-1</sup> ( $S_4-S_3$ ) el que representa que cicla entre un 1.4% i un 3.3%, de les espècies, fet que demostra que B3LYP no descriu correctament aquesta part de la reacció. No obstant, el funcional MPWB1K mostra la mateixa tendència que CASSCF i CASPT2, ciclació més afavorida que el trencament i, per tant, es considera que malgrat ser un mètode DFT descriu correctament la superfície singlet de la reacció.

**Taula 6:** Diferència d'energia relativa ( $\Delta E$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels estats de transició de trencament respecte dels de ciclació ( $E(ET\text{-}PP)-E(ET\text{-}PF)$ ), l'energia no ha estat corregida i entre parèntesi percentatge de l'espècie singlet que cicla.

	<b>MPWB1K</b>	<b>B3LYP</b>	<b>CASSCF(6,6)</b>	<b>CASPT2(6,6)</b>
<b>S<sub>3</sub></b>	1.4 (91.4)	-2.5 (1.4)	0.5 (69.3)	2.3 (98.0)
<b>S<sub>4</sub></b>	0.7 (76.5)	-2.0 (3.3)	0.0 (50.0)	1.2 (88.3)

Cal remarcar que, tant en MPWB1K com en B3LYP, en corregir les energies dels biradicals singlet i dels dos estats de transició (trencament i ciclació) s'obtenen energies dels estats de transició per sota de la del corresponent 1,4-biradical singlet. Aquest fet és degut a que el biradical i els estats de transició es troben molt propers en energia i la correcció és aproximada i altera l'ordre relatiu de l'energia de les espècies, per tant, la correcció només s'aplica per comparar l'energia del 1,4-biradical singlet amb l'1,4-biradical triplet, però no per determinar les barreres de reacció.

Aquesta diferència en la descripció de la superfície singlet entre B3LYP i MPWB1K, es deu al fet que, en general, utilitzant MPWB1K s'obté un espín per les espècies biradical singlet molt

proper a 1.0, que és el valor esperat per aquest sistema utilitzant una funció monoreferencial, mentre que per B3LYP, normalment s'obté un valor més baix. Aquest fet s'accentua més en el cas de l'estat de transició de trencament.

Quan ens fixem en les geometries obtingudes de tots els punts a diferents nivells de càlcul trobem que les diferències geomètriques (Figura 21) dels estats de transició d'atac (ET-T<sub>x</sub>-out) són petites. La diferència més gran es troba en l'atac ET-T<sub>3</sub>, on la distància de l'enllaç que s'està formant és de 0.06 Å més curta a nivell MPWB1K que B3LYP. En ambdós casos s'observa que la part de la molècula que prové de l'etilè, presenta els dos grups CH<sub>2</sub> ortogonals i, per tant, suporta la major part del triplet, mentre que la part que deriva de la 2(5H)-furanona es troba pràcticament plana, indicant que prové de l'estat singlet.

En ambdós mètodes de càlcul, la comparació de les geometries dels dos atacs ens mostra que l'estat de transició de l'atac ET-T<sub>4</sub> està lleugerament més avançat que el del ET-T<sub>3</sub>. Això està d'acord amb una major energia de l'estat de transició ET-T<sub>4</sub> respecte del ET-T<sub>3</sub>.

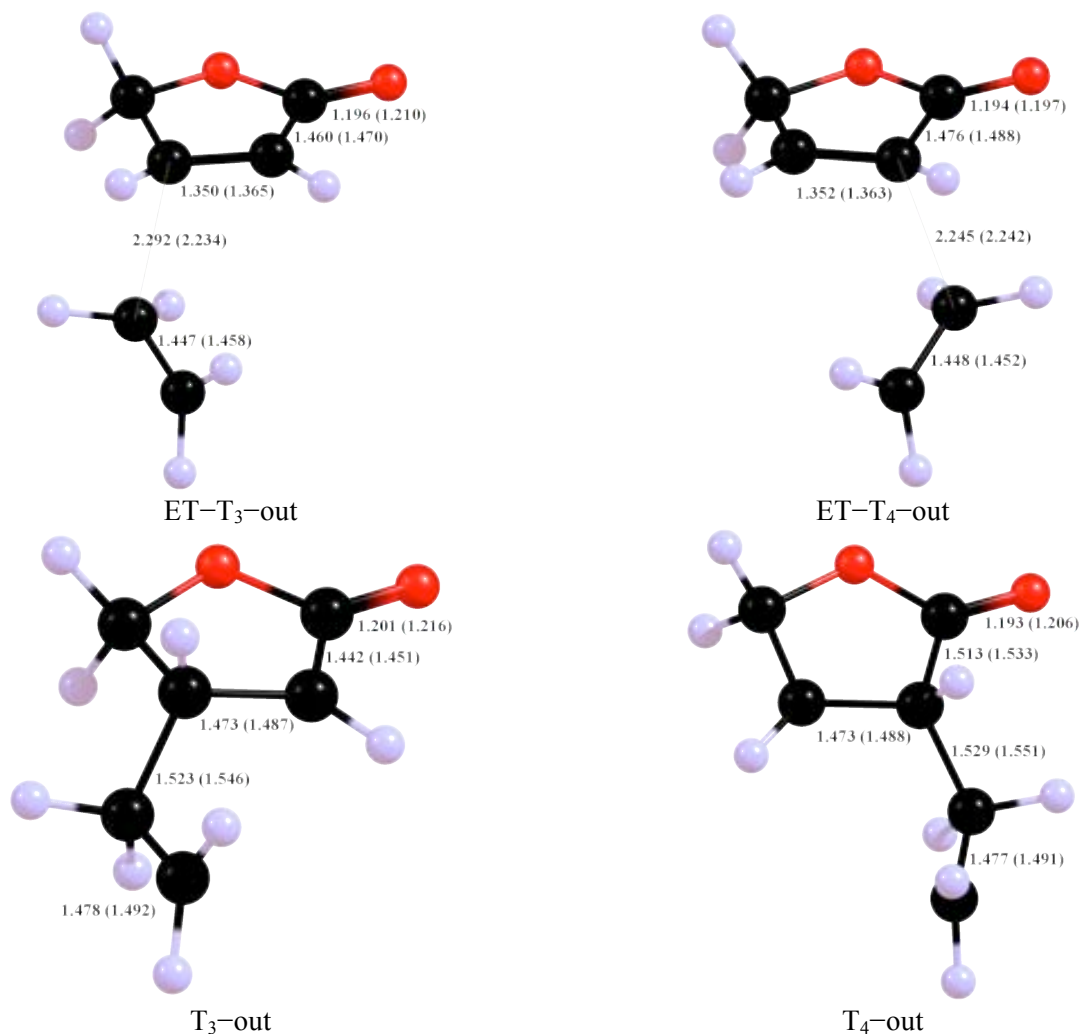
Els biradicals triplet T<sub>3</sub>-out i T<sub>4</sub>-out (Figura 21) presenten unes característiques similars als estats de transició que porten cap a ells. La part de la molècula que prové de l'etilè presenta els dos grups CH<sub>2</sub> en forma *pseudo*-ortogonal. Les geometries obtingudes amb els dos nivells de càlcul són molt similars, amb diferències sempre inferiors a 0.023 Å, essent, en general, les distàncies d'enllaç obtingudes amb B3LYP més grans que les obtingudes a nivell MPWB1K.

Els biradicals singlet mostren unes geometries (Figura 22) similars als seus corresponents biradicals triplet, però amb el CH<sub>2</sub> que prové de l'etilè en conformació *pseudo*-plana. En el cas dels biradicals singlet, també s'ha optimitzat la geometria a nivell CASSCF(6,6), no presentant una gran diferència respecte de les obtingudes amb els dos mètodes DFT.

Les geometries dels estats de transició de ciclació (S<sub>x</sub>-ET-PF) dels dos intermedis 1,4-biradicalaris són molt similars. En ambdós casos, S<sub>3</sub>-ET-PF i S<sub>4</sub>-ET-PF, els carbonis que suporten els radicals es troben separats en 2.6–2.8 Å depenent del mètode utilitzat.

En comparar els diferents mètodes, es troba que tant B3LYP com MPWB1K presenten un estat de transició amb un avenç similar, mentre que utilitzant CASSCF dona un estat de transició més endarrerit. Aquest és el motiu pel qual les energies calculades a nivell CASSCF i CASPT2 són més baixes que les calculades a nivell DFT (B3LYP i MPWB1K).

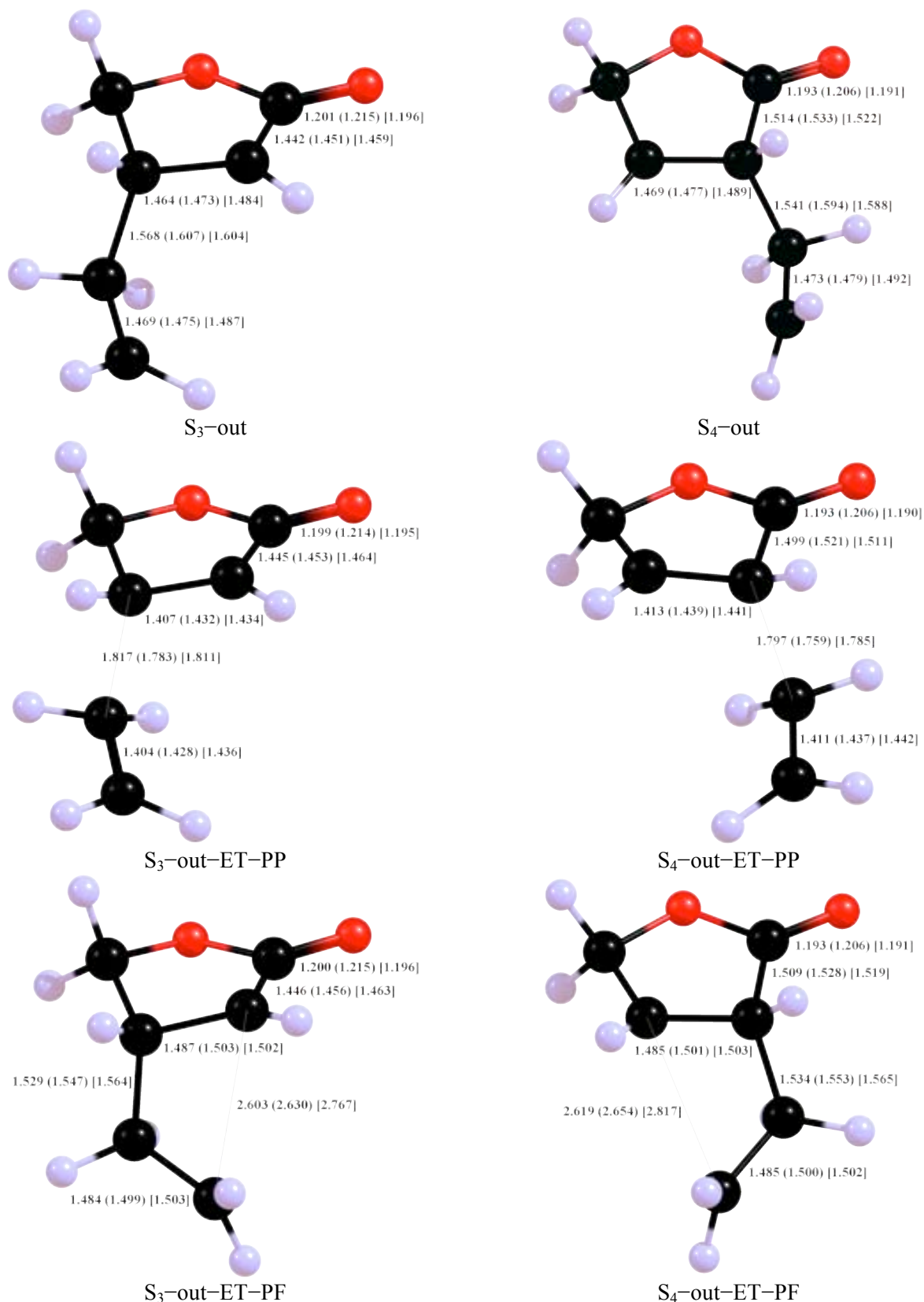
Els estats de transició de trencament, S<sub>3</sub>-ET-PP i S<sub>4</sub>-ET-PP, també presenten una geometria similar independentment del biradical singlet que es consideri. En tots dos casos l'enllaç que es trenca presenta un avenç similar, al voltant d'1.8 Å.



**Figura 21:** Geometries de les espècies triplet de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona, 37, a etilè amb dades a diferents nivells de càlcul: MPWB1K i (B3LYP) tots dos amb la base 6-31++G(d,p).

Com a resum cal dir que s'ha determinat que el funcional MPWB1K, malgrat ser un mètode monoreferencial, descriu correctament tota la reacció, tant l'estat triplet, com l'estat singlet de capes obertes. És per això que la resta de sistemes s'estudiaran només amb el funcional MPWB1K. CASSCF també seria una bona aproximació per a l'estat singlet, però la seva manca de correlació dinàmica no el fa recomanable per les espècies triplet. Per compensar la manca de correlació dinàmica de CASSCF caldria calcular l'energia CASPT2 sobre la geometria CASSCF. En general es considera que MPWB1K és més ràpid i versàtil que CASPT2//CASSCF i, per tant, s'ha decidit realitzar tots els altres estudis únicament amb aquest funcional DFT.





**Figura 22:** Geometries de les espècies singlet de la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona, **37**, amb etilè amb dades a diferents nivells de càlcul: MPWB1K, (B3LYP), [CAS(6,6)] amb la base 6-31++G(d,p).

Cal mencionar també que segons els càlculs teòrics realitzats, la reacció s'inicia mitjançant el triplet de l'etilè i no de la 2(5H)-furanona, com s'havia postulat fins al moment. Aquest fet provoca que la diferència d'energia entre els atacs als carbonis  $\alpha$  i  $\beta$  carbonílics sigui molt petita i, per tant, contràriament al que majoritàriament s'havia considerat fins al moment, la reacció pugui evolucionar mitjançant els dos atacs, als carbonis  $\alpha$  i al  $\beta$ -carbonílics. Aquest fet pot tenir més importància en una l'olefina no simètrica. A més, s'han localitzat tots els mínims i estats de transició involucrats en la reacció, i s'ha trobat que el camí que porta cap als productes de la reacció és el més afavorit.

Aquest primer estudi d'un model de la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'etilè a 2(5H)-furanona ens ha permès d'establir unes bases metodològiques per tal de poder estudiar altres sistemes més complexos.

### 2.2.3. Estudi de fotòlisi de flaix del camí del triplet de l'etilè, l'1,1-dimetoxietilè i la 2(5H)-furanona, 37

Per tal de determinar experimentalment si l'etilè triplet és l'espècie excitada que intervé en la reacció de fotocicloaddició [2+2] es va portar a terme un estudi d'absorció d'espècies transitòries mitjançant un espectròmetre de fotòlisi de flaix (LKS60, Applied Photophysics). En aquest dispositiu s'utilitza un pols làser per excitar la mostra i fotoinduir la formació de l'estat triplet de l'espècie d'interès (transitori). A continuació, la mostra s'irradia amb un pols de llum blanca, el que permet mesurar l'absorció de l'estat triplet generat. Aquesta absorció pot ser resolta tant espectralment com temporalment.

La resolució espectral del transitori ens permet determinar el seu espectre d'absorció. I per tant, si en una mateixa mostra tenim dos cromòfors i els seus transitoris tenen màxims d'absorció a diferents longituds d'ona, es poden observar independentment.

La resolució temporal de l'absorció del transitori ens permet registrar el decaïment o desaparició d'aquestes espècies i calcular el seu temps de vida ( $\tau$ ). Si en el medi es troben espècies que poden desactivar aquest transitori el seu temps de vida disminuirà. Com millor sigui l'espècie desactivadora, més ràpid serà el decaïment del transitori. El decaïment també serà més ràpid quan més gran sigui la concentració de l'espècie desactivadora.

Si a aquesta desactivació apliquem un model cinètic d'un únic pas, trobem que el decaïment es pot ajustar mitjançant una equació exponencial (Equació 1):

$$c = e^{-t/\tau_{obs}} \quad \text{Equació 1}$$

on  $c$  és la concentració de l'espècie desactivant,  $t$  el temps i  $\tau_{obs}$  el temps de vida observat del transitori.

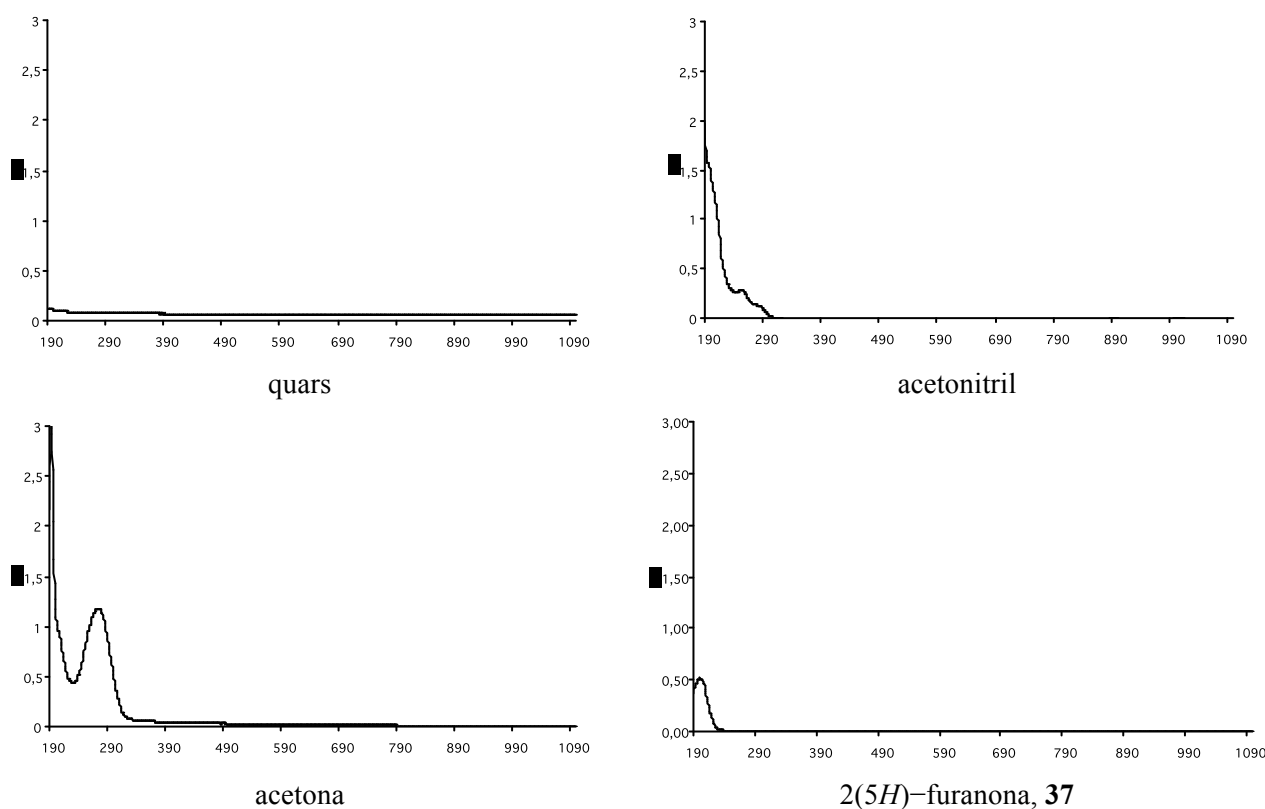
L'equació d'Stern–Volmer<sup>76</sup> (Equació 2) representa linealment la inversa del temps de vida observat ( $\tau_{obs}$ ) en funció de la concentració de desactivant ( $[Q]$ ). L'ajust lineal de les dades ens permet obtenir tant el temps de vida de l'espècie ( $\tau$ ) com la constant de velocitat de desactivació ( $k_q$ ) de l'espècie desactivadora sobre el transitori.

$$\frac{1}{\tau_{obs}} = k_q [Q] + \frac{1}{\tau} \quad \text{Equació 2}$$

<sup>76</sup> Stern, O.; Volmer, M. Über die Abklingzeit der Fluoreszenz. *Physik. Z.* **1919**, *20*, 183–188.

Si s'estudien diferents espècies desactivadores sobre un mateix cromòfor, la comparació de les seves constants de velocitat de desactivació ens permetrà establir quines espècies són millors desactivadores.

Per intentar determinar quina és l'espècie excitada activa en la reacció fotocicloaddició de 2(5H)-furanones a olefines, es va estudiar el decaïment de l'acetona causat per la 2(5H)-furanona, **37**, l'1,1-dietoxietilè i l'etilè i el decaïment de la 2(5H)-furanona, **37**, per part de l'etilè. Amb aquests experiments es cobreix pràcticament tot el rang de condicions de reacció que usem habitualment, com són la sensibilització mitjançant l'ús d'acetona com a dissolvent i la irradiació directa de la lactona en emprar tant un dissolvent (acetonitril) com un filtre (quars) transparents a la llum ultraviolada (els seus espectres UV-vis es troben recollits a la Figura 23). En aquest darrer cas cal determinar si l'espècie activa serà la lactona o aquesta sensibilitzarà l'olefina per tal que sigui l'olefina l'espècie excitada que reaccionarà.



**Figura 23:** Espectres d'UV-vis de quars (cubeta usada), acetonitril (com a dissolvent, 10 mm), acetona (0.1M en acetonitril) i 2(5H)-furanona, **37**, (0.1M en acetonitril).

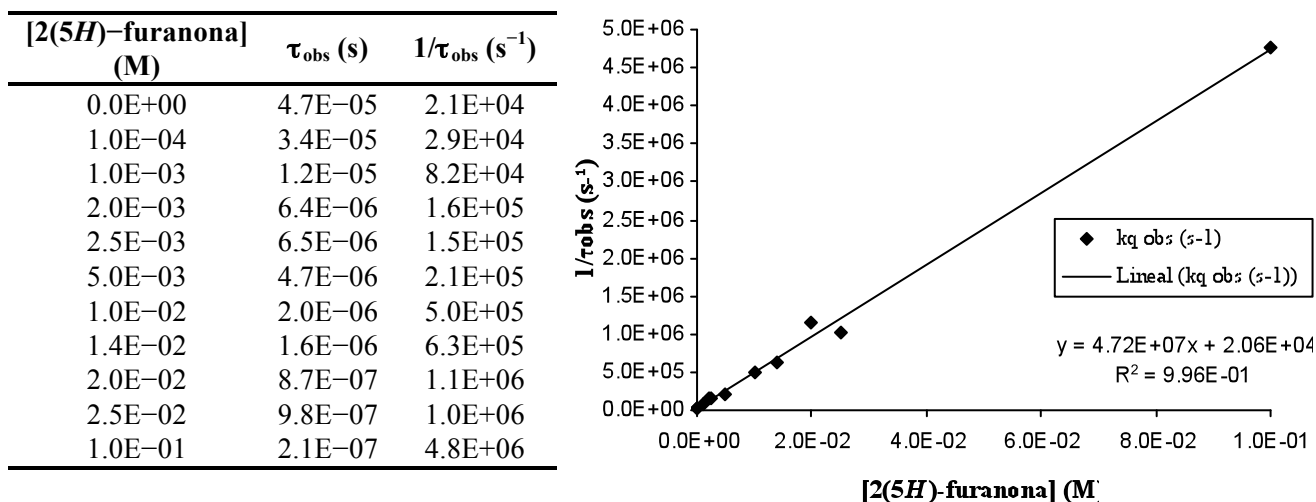
Per realitzar aquest estudi no es podien mantenir les condicions de reacció, acetona com a dissolvent, degut al fet que aquesta absorbeix fortament a les longituds d'ona emprades (Figura 23). Per això es va utilitzar acetonitril com a dissolvent. Es va determinar que una concentració

d'acetona de 0.1 M permetria realitzar els experiments en òptimes condicions de quantitat de senyal amb poca autodesactivació.

En tots els casos s'han preparat les dissolucions usant acetonitril qualitat HPLC, acetona acabada de destil·lar i la resta de productes comercials sense més purificació. Les mostres han estat desoxigenades mitjançant un corrent de nitrogen durant 15 minuts, excepte les mostres amb etilè que s'han desoxigenat amb el mateix etilè durant 15 minuts.

Per irradiar es va utilitzar un làser de longitud d'ona de 266 nm, amb una energia de 2 mJ per pols i un pols de 6 ns. Les mesures del decaïment es van fer en el màxim d'absorció del transitori de l'acetona ( $\lambda=302$  nm).<sup>77</sup> El primer cas que es va estudiar va ser la desactivació de l'acetona (0.1 M) per part de la 2(5H)-furanona en acetonitril.

A la Figura 24 es pot observar que la 2(5H)-furanona desactiva eficientment l'acetona. A partir de les dades de l'equació de regressió s'obté que el temps de vida del transitori de l'acetona és de 49  $\mu$ s, similar al temps de vida publicat a la bibliografia ( $47 \pm 6$   $\mu$ s)<sup>77</sup> i que la constant de velocitat de desactivació ( $k_q$ ) és de  $4.7 \cdot 10^7$  s<sup>-1</sup>.

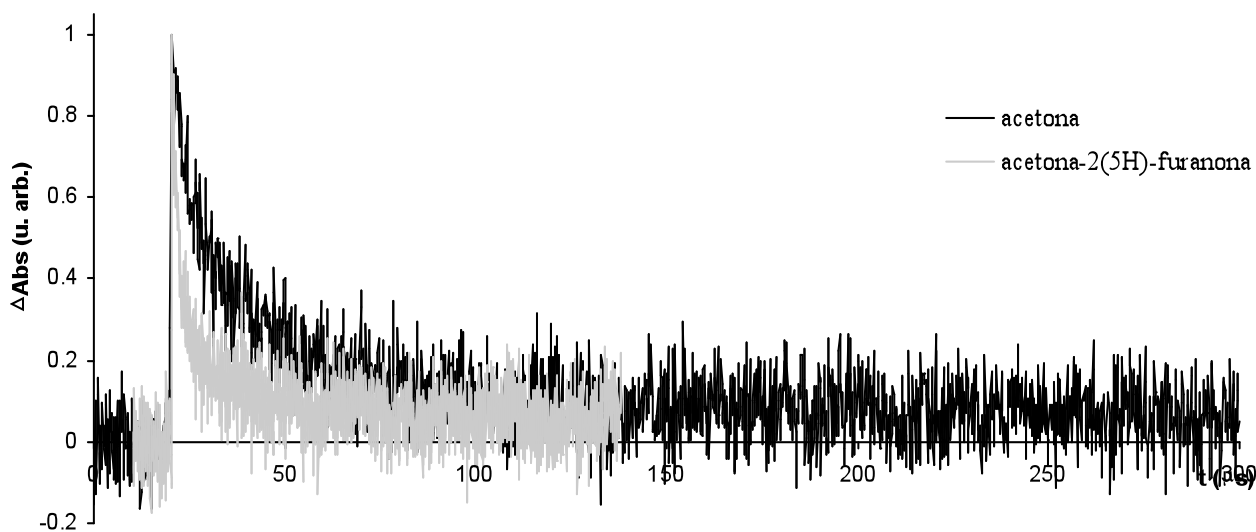


**Figura 24:** Diagrama d'Stern-Volmer i dades experimentals de la velocitat de decaïment de l'acetona a diferents concentracions de 2(5H)-furanona, 37.

La Figura 25 mostra els decaïments de l'acetona sola i en presència de 2(5H)-furanona. En aquest darrer cas, per millorar la resolució temporal s'ha usat una finestra temporal menor mantenint la mateixa quantitat de punts i d'aquesta manera augmentant la resolució en la part del

<sup>77</sup> Porter, G.; Yip, R.W.; Dunston, J.M.; Cessna, A.J.; Sugamori, S.E. Detection and lifetime of the triplet state of acetone in solution. *Trans. Faraday Soc.* **1971**, 67, 3149–3154.

decaïment. S'observa que en presència de la 2(5H)-furanona l'acetona deixa d'absorbir més ràpidament.



**Figura 25:** Decaïment de l'acetona sola (0.1M, negre) i de la l'acetona (0.1M, gris clar) en presència de 2(5H)-furanona (0.01M).

Per tal de determinar la constant de velocitat de desactivació del triplet de l'acetona per part de l'etilè es van realitzar només dues mesures ja que degut a la dificultat de preparar mostres de gasos de concentració coneguda. La primera mostra que es va preparar va ser una dissolució saturada d'etilè, i la segona en absència d'etilè.

A la bibliografia no es va trobar la solubilitat de l'etilè en acetonitril. Només es va trobar la solubilitat a altes pressions<sup>78</sup> i un model predictiu de solubilitats en dissolvents apolars i modificat per dissolvents polars.<sup>79</sup> Aquest mètode no es va poder aplicar sobre la combinació etilè-acetonitril per falta de dades experimentals. De manera aproximada, mitjançant la integració d'un espectre de <sup>1</sup>H-RMN amb un patró intern (1,4-ciclohexandiona) es va poder determinar la concentració d'etilè en acetonitril en la mostra usada com de 0.029 M.<sup>80</sup>

<sup>78</sup> Elgin, J. C.; Weinstock, J. J. Phase equilibrium at elevated pressures in ternary systems of ethylene and water with organic liquids. Salting out with a supercritical gas. *J. Chem. Eng. Data* **1959**, *4*, 3–12.

<sup>79</sup> Prausnitz, J. M.; Shair, F.H. A Thermodynamic Correlation of Gas Solubilities. *A. I. Ch. E. J.* **1961**, *7*, 682–687.

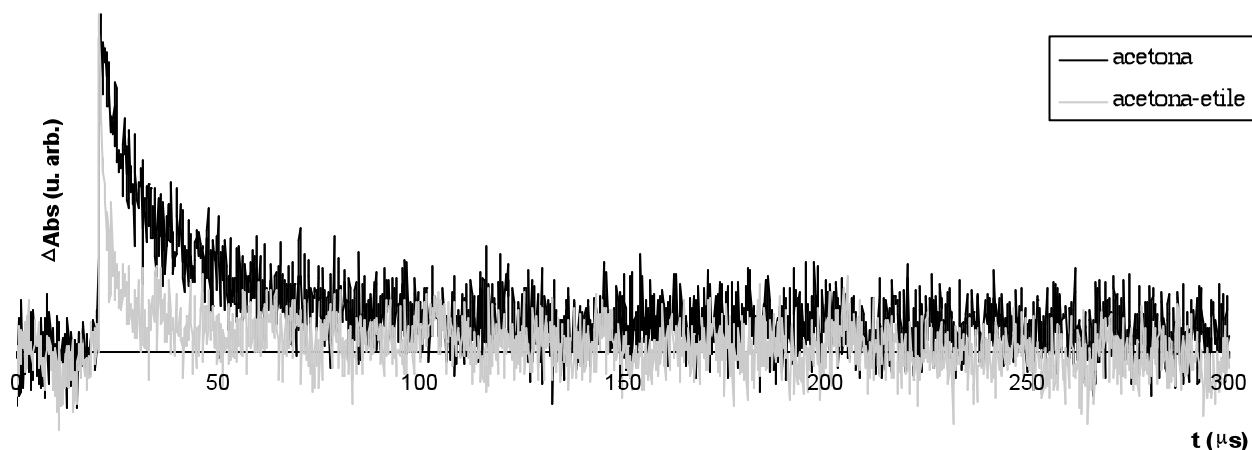
<sup>80</sup> Per determinar experimentalment la concentració d'etilè en acetonitril es va dissoldre en 1.0 mL d'acetonitril deuterat 13.1 mg d'1,4-ciclohexandiona, com a patró intern, i es va bombollear etilè durant 15 minuts, es va enregistrar un espectre de <sup>1</sup>H-RMN i de la integració dels senyals es va determinar que la concentració d'etilè en acetonitril és de 0.029 M. També es va dissoldre 11.4 mg d'1,4-ciclohexandiona en 1.0 mL d'acetona deuterada i en aplicar el mateix procediment de la integració dels senyals de <sup>1</sup>H-RMN es va determinar una concentració d'etilè de 0.050 M.

**Taula 7:** Dades experimentals de la velocitat de decaïment de l'acetona en absència i presència d'etilè.

[etilè] (M)	$\tau_{\text{obs}}$ (s)	$1/\tau_{\text{obs}}$ ( $\text{s}^{-1}$ )
0.0E+00	4.7E-05	2.1E+04
2.9E-02	2.1E-06	4.8E+05

A partir de les dades de la Taula 7 es pot estimar la constant de velocitat de desactivació ( $k_q$ ) del triplet de l'acetona per part de l'etilè que és de  $2 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ . Degut a les poques dades disponibles, d'aquest valor només és significatiu l'ordre de magnitud. Si es compara amb la  $k_q$  de la 2(5H)-furanona sobre l'acetona ( $4.7 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$ ) s'observa que ambdues constants són del mateix ordre de magnitud. Per tant, ambdós productes són igual de bons desactivadors de l'acetona.

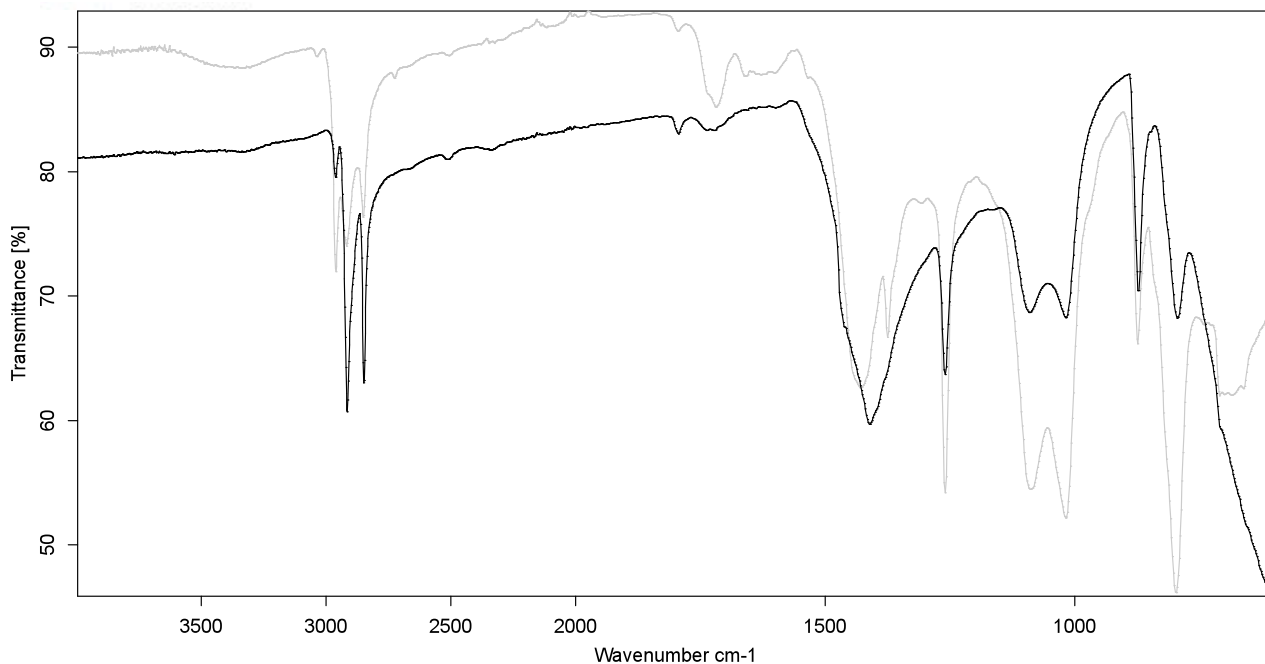
A la Figura 26 s'observen els decaïments de l'acetona quan es troba sola, i en una dissolució d'acetonitril saturada d'etilè. En aquest cas la diferència de velocitat de decaïment és major que la que s'observa en presència de la 2(5H)-furanona per l'alta concentració d'etilè.

**Figura 26:** Gràfic del decaïment de l'acetona sola (0.1M) i de la l'acetona (0.1M) en presència d'etilè, solució d'acetonitril saturada en etilè (0.029M).

Cal tenir en compte que en les condicions típiques de reacció, acetona com a dissolvent i amb una concentració de 2(5H)-furanona al voltant de  $6 \cdot 10^{-3} \text{ M}$ , i una concentració d'etilè en dissolució d'acetona de  $5 \cdot 10^{-2} \text{ M}^{80}$  suposa una quantitat d'etilè d'un ordre de magnitud per sobre de la 2(5H)-furanona. Es pot considerar, doncs que en aquestes condicions la major part de l'energia del triplet de l'acetona es transfereix a l'etilè.

Una altra dada que dona suport al fet que l'etilè pot desactivar l'acetona és l'aparició al final d'una reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones emprades en aquest treball, **60a-d** i

**61a-c**, amb etilè d'un sòlid blanc que mitjançant IR (Figura 27) s'ha identificat com polietilè de baixa densitat. Quan es va fer un blanc en el qual es va irradiar etilè dissolt en acetona sense cap lactona, també es va detectar polietilè, per tant no és necessària la presència de la lactona per excitar l'etilè.



**Figura 27:** Espectres d'IR d'un polietilè de baixa densitat (negre) i del polietilè obtingut fotoquímicament (gris clar).

Finalment es va estudiar la desactivació del triplet de l'acetona per part de l'1,1-dietoxietilè. A la Figura 28 es troba un resum de les dades experimentals i una representació gràfica d'Stern-Volmer.

A partir de les dades de la Figura 28 s'observa que l'1,1-dietoxietilè és millor desactivador de l'acetona que la 2(5H)-furanona o l'etilè, amb una  $k_q$  de  $1.1 \cdot 10^8$ . A la Figura 29 es representa el decaïment de l'acetona sola i en presència d'1,1-dietoxietilè 0.01 M.

Mentre que la constant de decaïment ( $k_q$ ) de l'acetona en presència d'acetona o etilè és de l'ordre de  $10^7$ , en presència de l'1,1-dietoxietilè l'acetona té una  $k_q$  de l'ordre de  $10^8$ . Per tant, l'1,1-dietoxietilè desactiva 10 vegades més ràpid l'acetona que els altres compostos estudiats. Si considerem que en les condicions habituals de reacció la concentració de l'1,1-dietoxietilè és 10 vegades més alta que la de la 2(5H)-furanona, la transferència d'energia des del triplet de l'acetona a l'1,1-dietoxietilè és unes 100 vegades més efectiva que la transferència a la 2(5H)-furanona.



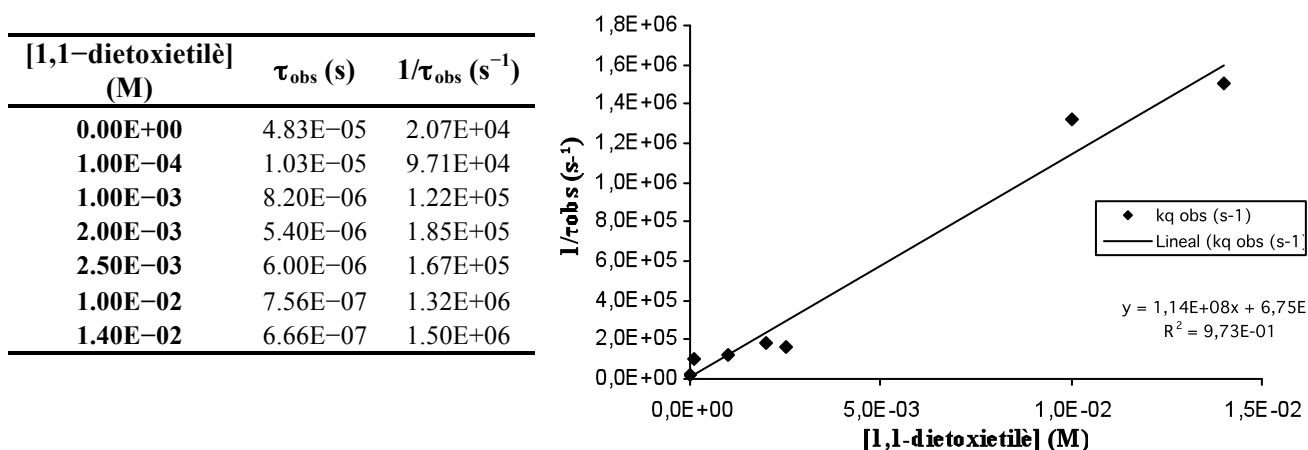


Figura 28: Dades experimentals i regressió de la velocitat de decaïment de l'acetona en presència de diferents concentracions d'1,1-dietoxietilè.

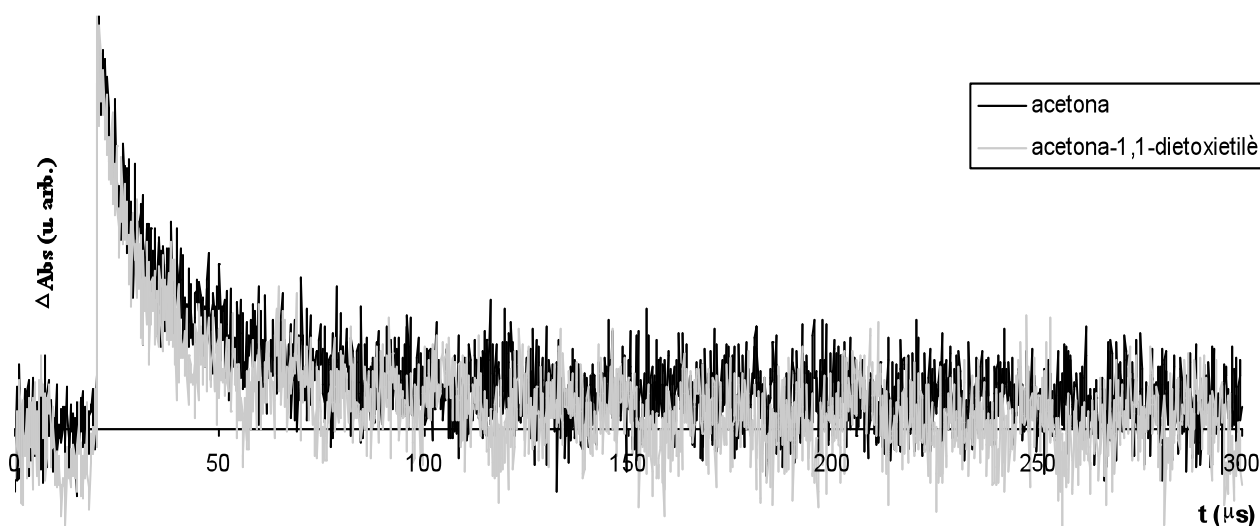
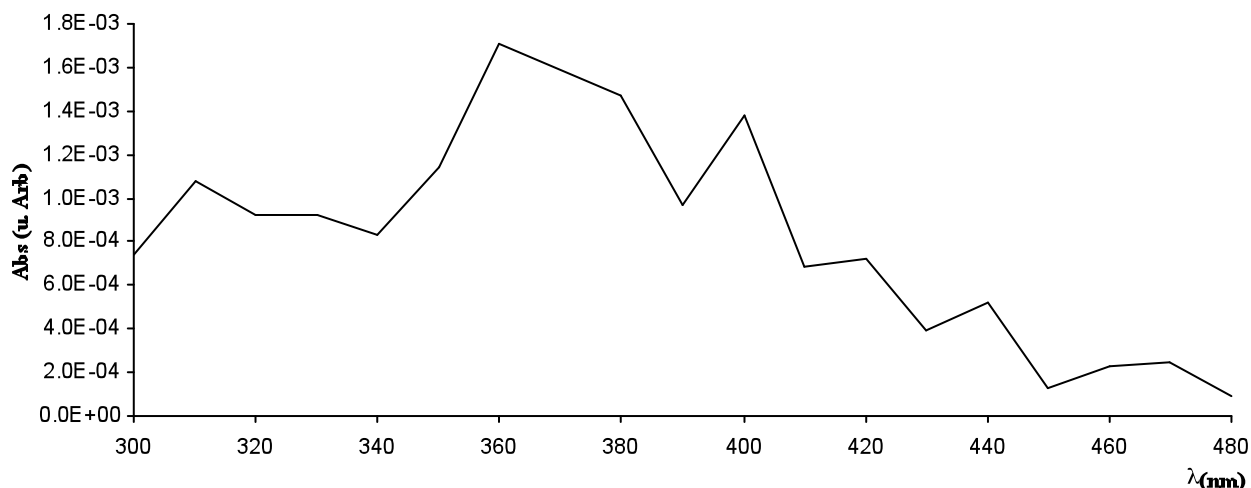


Figura 29: Gràfic del decaïment de l'acetona (0.1M) en acetonitril i de la l'acetona (0.1M) en presència d'1,1-dietoxietilè en acetonitril (0.01M).

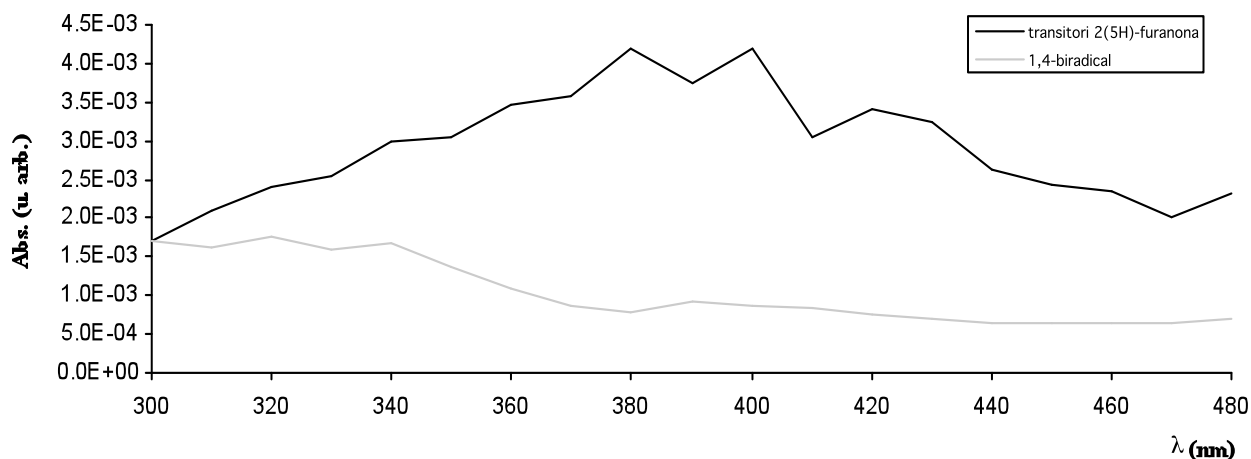
Per estudiar el camí de l'energia a l'inici de la reacció quan treballem amb irradiació directa de la 2(5H)-furanona, també es va estudiar el decaïment d'aquesta en presència d'etilè. Primer es va enregistrar un espectre d'absorció del transitori de la 2(5H)-furanona.

Per enregistrar un espectre d'absorció del transitori cal enregistrar el seu decaïment a diferents longituds d'ona. Una vegada enregistrats tots els espectres, cal ajustar el decaïment per a totes les longituds d'ona. A més, cal tenir en compte que el temps de vida és independent de la longitud d'ona. Per tant, cal ajustar a tots els decaïments de les diferents longitud d'ona el mateix model. A la Figura 30 es troba l'espectre del transitori de la 2(5H)-furanona, on s'observa que el màxim d'absorció es troba entre 360 i 380 nm.



**Figura 30:** Espectre del transitori de la 2(5H)-furanona, **37**, enregistrat de 300 a 480 nm en intervals de 10 nm.

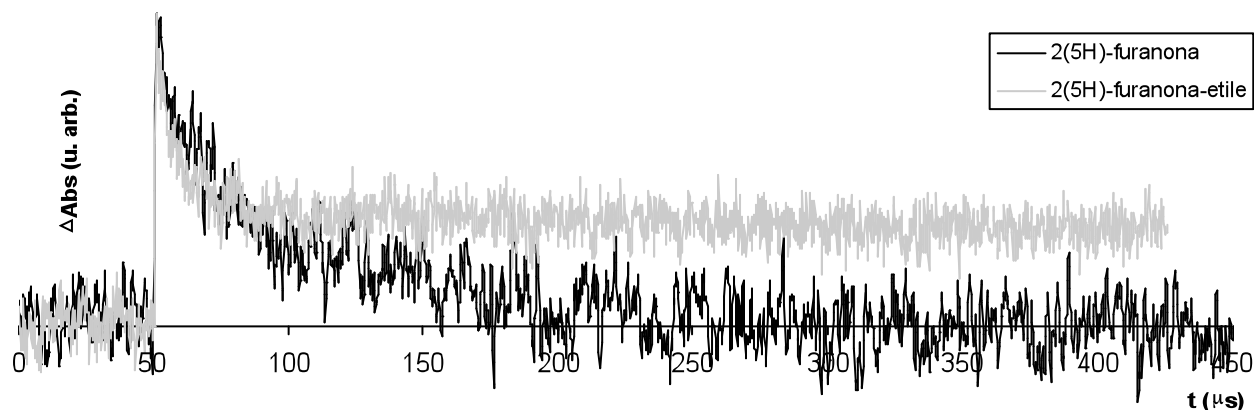
Per una altra banda també es va dur a terme un estudi espectral de les espècies transitòries de la mescla de 2(5H)-furanona, **37**, i etilè. En aquest cas, els decaïments obtinguts van ser ajustats amb una funció bi-exponencial, la qual cosa va permetre obtenir els espectres de dos transitòris diferents (Figura 31). El primer d'ells té un màxim d'absorció al voltant de 360–380 nm i s'assigna al transitori de la 2(5H)-furanona. El segon espectre, amb una màxim d'absorció al voltant de 320 nm s'assigna a l'1,4-biradical.



**Figura 31:** Espectre del transitori de la 2(5H)-furanona, **37**, en presència d'etilè (0.029 M), enregistrat de 300 a 480 nm en intervals de 10 nm.

Considerant els espectres d'absorció es va decidir registrar els decaïments a 360 nm, un màxim per al transitori de la 2(5H)-furanona, i una de les zones de més baixa absorció de l'1,4-biradical (Figura 32).

El primer que s'observa és que no s'acaba recuperant la línia base degut a l'alta reactivitat de la 2(5H)-furanona en ser irradiada. Un cop excitada la 2(5H)-furanona, si no hi ha cap espècie amb la que pugui reaccionar, pot dimeritzar. Quan es troba en presència d'etilè pot transferir-li l'energia a aquest o pot ser la 2(5H)-furanona qui reacciona com a triplet. En ambdós casos la concentració final de 2(5H)-furanona en la zona d'estudi disminueix i, consegüentment, no es recupera la línia base.



**Figura 32:** Gràfic del decaïment de la 2(5H)-furanona, **37**, sola (0.1M, negre) i de la 2(5H)-furanona, **37**, (0.1M, gris clar) en presència d'etilè saturat en acetonitril (0.029M).

A la Taula 8 es troben les dades de velocitat de decaïment de la 2(5H)-furanona a dues concentracions d'etilè. A partir d'aquestes dades es troba una  $k_q$  de  $1.3 \cdot 10^6$  i un temps de vida de la 2(5H)-furanona de 15.8  $\mu$ s. En aquest cas l'etilè sembla no ser tant bon desactivador de la 2(5H)-furanona com ho era de l'acetona.

**Taula 8:** Dades experimentals de la velocitat de decaïment de la 2(5H)-furanona, **37**, en absència i presència d'etilè.

[etilè] (M)	$\tau_{\text{obs}}$ (s)	$1/\tau_{\text{obs}}$ ( $\text{s}^{-1}$ )
<b>0.0E+00</b>	15.8E-06	6.33E+04
<b>2.9E-02</b>	9.6E-08	1.02E+05

Mitjançant els estudis del decaïment del transitori de l'acetona s'ha trobat que l'etilè és tant bon desactivador de l'acetona com ho és la 2(5H)-furanona i que el 1,1-dietoxietilè és unes 10 vegades millor desactivador. Quan aquestes dades es posen en el context de la reacció, on s'utilitza unes 10 vegades més olefina (etilè o 1,1-dietoxietilè), es pot considerar que la major part de l'energia es transfereix de l'acetona cap a l'olefina i no cap a l'enona, com s'havia considerat prèviament. A més també s'ha trobat que l'etilè també és capaç de desactivar la 2(5H)-furanona, per tant, encara

que en la reacció no s'utilitzi un sensibilitzador com l'acetona part de l'energia pot anar a parar a l'olefina. Per tant, aquests experiments donen suport a la troballa teòrica que la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè i 1,1-dietoxietilè pot evolucionar via el triplet de l'olefina i no només via el triplet de la lactona.

#### 2.2.4. Energia d'excitació d'olefines i enones d'interès sintètic

Com a conseqüència de la troballa que l'etilè té un triplet d'energia més baixa que el triplet de la 2(5H)-furanona, es va decidir estudiar la situació relativa de l'energia dels triplets de diferents olefines i enones cícliques per poder predir, en cada cas, quina serà l'espècie triplet que es veurà implicada en la reacció.

Com a olefines es van seleccionar l'etilè, **82**, l'1,1-dimetoxietilè, **83**, l'acetilè, **84**, i l'1,4-diclorobutè, **85**. I com a enones: la 2(5H)-furanona, **37**, la 2-ciclopentenona, **79**, la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**, la 2-ciclohexenona, **59**, la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, **10**, i la (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**.

##### 2.2.4.1. Energia d'excitació d'olefines d'interès sintètic

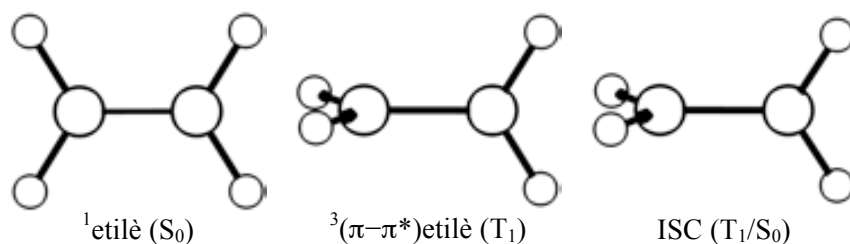
###### 2.2.4.1.1. Estudi de l'excitació de l'etilè, 82

L'energia experimental de l'excitació de l'etilè s'ha mesurat en 52 i  $58 \pm 3$  kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>72,73</sup> Les energies experimentals no es poden comparar amb l'energia potencial obtinguda en el càlcul, sinó que cal comparar-les amb l'energia lliure de Gibbs ( $\Delta G$ ) obtinguda en calcular les freqüències de l'espècie si les dades experimentals provenen d'experiments de termoquímica o amb l'Energia Vibracional de Punt Zero (ZPVE) si les dades experimentals són espectroscòpiques. A la Taula 9 es troben recollides les dades d'energia potencial ( $\Delta E$ ), energia lliure ( $\Delta G$ ) i alguns paràmetres geomètrics a diferents nivells de càlcul: DFT (B3LYP i MPWB1K), CASSCF(6,6) i de l'energia per als mètodes CCSD(T) i CASPT2.

En tots els casos s'observa que la diferència d'energia lliure de Gibbs adiabàtica entre el singlet i el triplet es troba en el rang de l'energia experimentalment mesurada amb el mètode de descomposició de sulfur d'etilè:  $58 \pm 3$  kcal mol<sup>-1</sup>.<sup>73</sup>

L'etilè singlet ( $S_0$ ) presenta una geometria plana (Figura 33) amb simetria  $^1A_1$ , mentre que el triplet ( $T_1$ ) presenta la distància C=C més allargada (0.12–0.13 Å segons el mètode de càlcul), els dos grups CH<sub>2</sub> ortogonals i simetria  $^3B_1$ . La geometria de creuament entre sistemes és molt similar a la del triplet, però lleugerament deformada.

La geometria del punt de creuament entre sistemes ha estat calculada mitjançant el mètode CASSCF, que és l'únic que permet optimitzar punts de creuament entre sistemes. Per la resta de mètodes s'ha calculat l'energia d'aquesta geometria obtinguda amb CASSCF en l'estat triplet.



**Figura 33:** Geometria del singlet, el triplet i la geometria del punt de creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) de l'etilè.

**Taula 9:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet–triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ ), diferència d'energia entre el triplet i el creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per l'etilè i dades de la bibliografia.

	$\Delta E(\Delta G)$ (S <sub>0</sub> -T <sub>1</sub> ) <sup>k</sup>	$\Delta E$ (T <sub>1</sub> -ISC) <sup>k</sup>	$d(\text{C}=\text{C})$ <sup>l</sup>			$\Phi(\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H})$ <sup>m</sup>		
			S <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	ISC	S <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	ISC
<b>B3LYP-Gd</b> <sup>a</sup>	63.9 (59.5)	0.6	1.331	1.451	---	0.0	90.0	---
<b>B3LYP-Gd-acetona</b> <sup>b,#</sup>	65.9	0.5	---	---	---	---	---	---
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>c</sup>	63.4 (59.2)	0.6	1.334	1.451	---	0.0	90.0	---
<b>B3LYP-6311</b> <sup>d</sup>	64.5 (60.2)	0.5	1.325	1.443	---	0.0	90.0	---
<b>mpw-Gd</b> <sup>e</sup>	65.6 (61.0)	0.5	1.320	1.441	---	0.0	90.0	---
<b>mpw-Gd-acetona</b> <sup>f</sup>	65.9	0.5	---	---	---	---	---	---
<b>mpw-Gdp</b> <sup>g</sup>	65.0 (60.5)	0.5	1.323	1.441	---	0.0	90.0	---
<b>CCSD(T)</b> <sup>h</sup>	66.3	0.1	---	---	---	---	---	---
<b>CASSCF</b> <sup>i</sup>	60.0 (55.5)	4.1	1.341	1.469	1.467	0.0	90.0	96.3
<b>CASPT2</b> <sup>j</sup>	63.6	0.2	---	---	---	---	---	---
<b>B3LYP-6311Gd</b> <sup>65</sup>	64.3	---	---	---	---	---	---	---
<b>CCSD</b> <sup>65</sup>	64.5	---	---	---	---	---	---	---
<b>MP4(SDTQ)/6-311G**</b> <sup>70</sup>	67.3	---	---	---	---	---	---	---
<b>Full-CI</b> <sup>71</sup>	63.8	---	---	---	---	---	---	---
<b>Experimental</b> <sup>72</sup>	(52)	---	---	---	---	---	---	---
<b>Experimental</b> <sup>73</sup>	(58±3)	---	---	---	---	---	---	---

<sup>a</sup> uB3LYP/6-31G(d); <sup>b</sup> PCM(acetona)uB3LYP/6-31G(d)//uB3LYP/6-31G(d); <sup>c</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>d</sup> uB3LYP/6-311++G(2dp,2df); <sup>e</sup> umpw95/6-31G(d); <sup>f</sup> PCM(acetona)umpw95/6-31G(d)//umpw95/6-31G(d); <sup>g</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>h</sup> CCSD(T)/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p); <sup>i</sup> CASSCF(2,2)/6-31++G(d,p); <sup>j</sup> CASPT2(2,2)/6-31++G(d,p)//CASSCF(2,2)/6-31++G(d,p); <sup>k</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>l</sup> Å; <sup>m</sup> graus.

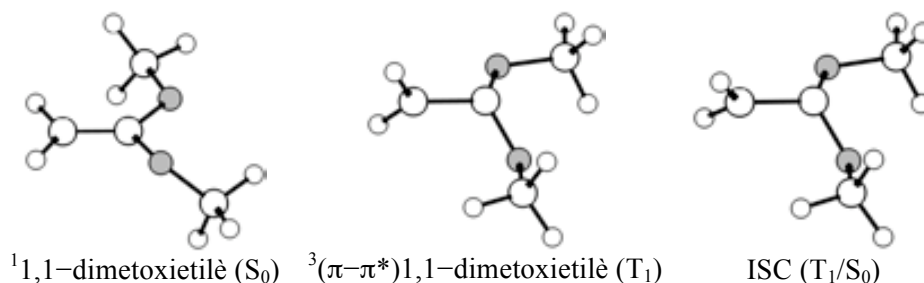
En tots els casos la diferència d'energia entre el triplet i l'energia de la geometria del punt de creuament de sistemes és molt baixa, molt més baixa que l'energia d'atac de l'etilè a la 2(5H)-furanona (Esquema 32, pàgina 52) que és de 5.4 kcal mol<sup>-1</sup> a nivell MPWB1K amb la base 6-31G++(d,p). Si només tenim en compte aquest valor, la reacció de fotocicloaddició no estaria afavorida ja que l'etilè es desactivaria molt més ràpidament del que reaccionaria, però cal tenir en compte que la interconversió entre sistemes no només està influïda per l'energia del punt de creuament entre sistemes sinó també l'acoblament espín-òrbita, que no s'ha calculat en aquest treball, però es considera que l'etilè tindrà un temps de vida prou llarg com per poder reaccionar abans que no es desactivi.

El PCM (*Polarized Continuum Method*) és un model continu de dissolvent que estima els efectes del dissolvent mitjançant la constant dielèctrica del dissolvent i altres paràmetres com la formació de la cavitat on es troben les espècies estudiades. L'energia del triplet i del punt de creuament entre sistemes, estan poc afectades per l'efecte d'aquest model tant a nivell B3LYP com MPWB1K.

Cal mencionar que en els mètodes en què no s'ha optimitzat la geometria, no s'han calculat les freqüències i, per tant, no s'ha obtingut l'energia lliure de Gibbs ( $\Delta G$ ).

#### 2.2.4.1.2. Estudi de l'excitació de l'1,1-dimetoxietilè, 83

La geometria del singlet fonamental de l'1,1-dimetoxietilè (Figura 34) és molt similar a la de l'etilè, però els àtoms al voltant del doble enllaç no se situen completament en el mateix pla degut a la interacció estèrica dels grups metiloxi. D'altra banda, el triplet presenta una geometria deformada respecte de la del triplet de l'etilè. La major deformació es troba en el carboni on estan enllaçats els dos oxígens ja que un d'aquests oxígens es col·loca allunyat del pla que formen els dos carbonis i l'altre oxigen. La distància C=C (0.13–0.15 Å) també és més allargada (Taula 10). En general, no hi ha grans diferències entre les geometries dels diferents estats calculades a diferents nivells de càlcul.



**Figura 34:** Geometria del singlet, el triplet i la geometria del punt de creuament entre sistemes (ISC ( $T_1/S_0$ )) de l'1,1-dimetoxietilè.

L'energia adiabàtica d'excitació del triplet de l'1,1-dimetoxietilè és molt similar a la de l'etilè, i varia depenent de mètode emprat. En particular, el mètode CASSCF mostra una energia adiabàtica d'excitació del triplet lleugerament més baixa que la resta de mètodes. De la mateixa forma que l'etilè, la diferència d'energia en la geometria del punt de creuament entre sistemes i l'espècie triplet ( $\Delta E (T_1-ISC)$ ) és molt baixa.

**Taula 10:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet–triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ , kcal mol<sup>-1</sup>), diferència d'energia entre el triplet ( $T_1$ ) i el punt de creuament entre sistemes (ISC ( $T_1/S_0$ ), kcal mol<sup>-1</sup>) i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per l'1,1-dimetoxietilè.

	$\Delta E(\Delta G)$ ( $S_0-T_1$ ) <sup>h</sup>	$\Delta E(T_1-ISC)$ <sup>h</sup>	$d(C=C)$ <sup>i</sup>			$\Phi(H-C=C-O)$ <sup>j</sup>		
			$S_0$	$T_1$	ISC	$S_0$	$T_1$	ISC
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>a</sup>	63.2 (59.5)	1.5	1.343	1.474	—	-4.0	-71.9	—
<b>mpw-Gd</b> <sup>b</sup>	67.3 (63.2)	0.8	1.329	1.464	—	-2.6	-70.3	—
<b>mpw-Gdp</b> <sup>c</sup>	66.1 (62.2)	0.6	1.331	1.464	—	-3.2	-70.6	—
<b>mpw-Gdp-acetonitril</b> <sup>d</sup>	66.1	0.6	—	—	—	—	—	—
<b>mpw-Gdp-heptà</b> <sup>e</sup>	66.1	0.6	—	—	—	—	—	—
<b>CCSD(T)</b> <sup>f</sup>	63.8	0.3	—	—	—	—	—	—
<b>CASSCF</b> <sup>g</sup>	57.8 (54.5)	4.5	1.338	1.484	1.481	-2.9	-69.4	-81.0

<sup>a</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>b</sup> umpw95/6-31G(d); <sup>c</sup> umpw95/6-31G++(d,p);

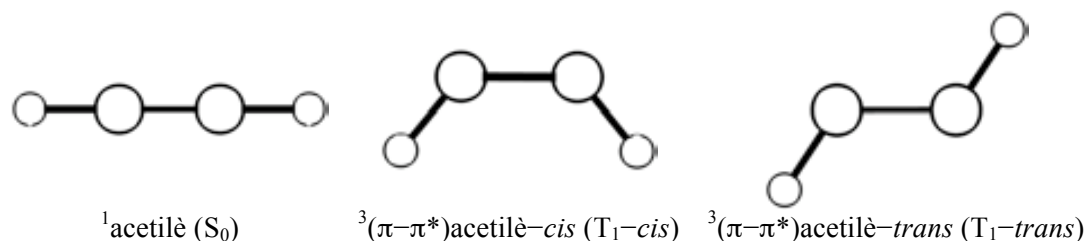
<sup>d</sup> PCM(acetonitril)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>e</sup> PCM(heptà)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p); <sup>f</sup> CCSD(T)/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>g</sup> CASSCF(6,6)/6-31++G(d,p); <sup>h</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>i</sup> Å; <sup>j</sup> graus.

### 2.2.4.1.3. Estudi de l'excitació de l'acetilè, 84

L'acetilè presenta un triple enllaç amb una geometria lineal en el seu estat fonamental ( $S_0$ ) (Figura 35). En l'estat triplet de mínima energia ( $T_1$ ) presenta una geometria plana, ja que el triplet de l'acetilè es pot assimilar a un alquè. És per això que el triplet  $T_1$  de l'acetilè té isomeria *cis/trans* i, per tant, dos espècies triplet diastereomèriques ( $T_1$ -*cis* i  $T_1$ -*trans*).



**Figura 35:** Geometria del singlet i dels triplets *cis* i *trans* de l'acetilè.

Per descriure correctament l'acetilè a nivell CASSCF s'ha utilitzat un espai de 10 electrons i 10 orbitals que inclouen els dos  $\pi$  i  $\pi^*$  i el  $\sigma$  i  $\sigma^*$  del  $C\equiv C$ , i els dos  $\sigma$  i  $\sigma^*$  dels  $C-H$ .

Tal com s'observa a la Taula 11 la distància  $C\equiv C$  dels triplets s'ha allargat respecte del singlet assolint la distància típica d'un doble enllaç. Cal remarcar, però, que a tots els nivells de càlcul l'angle  $H-C\equiv C$  del *cis* és més obert que el del *trans*, i que la distància  $C\equiv C$  del triplet *trans* és considerablement més llarga que la del triplet *cis*.

En aquest cas no s'ha pogut obtenir una bona geometria de creuament entre sistemes. De fet, aquest punt només es va poder localitzar a nivell CASSCF(2,2). Malgrat això, els orbitals que



entraven en l'espai actiu no eren els desitjats. Utilitzant CASSCF(4,4) i CASSCF(10,10) no es va arribar mai a convergir la geometria. Aquestes dades no han estat recollides a la Taula 11.

**Taula 11:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet–triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ , kcal mol<sup>-1</sup>), diferència d'energia entre el triplet i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per l'acetilè.

		$\Delta E(\Delta G)$ ( $S_0-T_1$ ) <sup>f</sup>	$d(C\equiv C)$ <sup>g</sup>		$\alpha(H-C\equiv C)$ <sup>h</sup>	
			$S_0$	$T_1$	$S_0$	$T_1$
<b>B3LYP–Gdp</b> <sup>a</sup>	<i>cis</i>	83.9 (80.3)	1.208	1.333	180.0	128.8
	<i>trans</i>	95.2 (91.4)		1.379		121.6
<b>mpw–Gd</b> <sup>b</sup>	<i>cis</i>	85.7 (82.1)	1.196	1.320	180.0	127.9
	<i>trans</i>	99.0 (95.1)		1.365		122.1
<b>mpw–Gdp</b> <sup>c</sup>	<i>cis</i>	86.2 (82.5)	1.198	1.321	180.0	128.4
	<i>trans</i>	98.5 (94.5)		1.365		122.1
<b>CCSD(T)</b> <sup>d</sup>	<i>cis</i>	84.0	—	—	—	—
	<i>trans</i>	99.5				
<b>CASSCF(10,10)</b> <sup>e</sup>	<i>cis</i>	87.4 (83.9)	1.225	1.359	180.0	128.2
	<i>trans</i>	94.1 (90.8)		1.368		130.8
<b>experimental</b> <sup>81</sup>		(82.6)				
<b>CCSD(T)/QZ(3df,3pd)//CISD/DZP</b> <sup>82</sup>		88.0 (86.6)				

<sup>a</sup> uB3LYP/6–31++G(d,p); <sup>b</sup> umpw95/6–31G(d); <sup>c</sup> umpw95/6–31G++(d,p);

<sup>d</sup> CCSD(T)/6–31G++(d,p)//umpw95/6–31G++(d,p); <sup>e</sup> CASSCF(10,10)/6–31++G(d,p); <sup>f</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>g</sup> Å; <sup>h</sup> graus.

L'energia d'excitació de l'acetilè ha estat determinada de forma experimental en la fotodissociació del radical vinil utilitzant la tècnica de *Velocity Map Imaging* (VELMI),<sup>81</sup> essent l'energia del triplet de l'acetilè amb simetria <sup>3</sup>B<sub>2</sub> (*cis*) de 28900 cm<sup>-1</sup> (82.6 kcal mol<sup>-1</sup>).

En uns altres dos treballs l'energia del triplet de l'acetilè s'ha determinat de forma teòrica. En el primer,<sup>82</sup> utilitzant *Couplet Cluster* sobre la geometria de Interacció de Configuracions (CCSD(T)/QZ(3df,3pd)//CISD/DZP), es va obtenir una energia d'excitació de 88.0 kcal mol<sup>-1</sup>. Considerant l'energia vibracional, el valor de l'energia d'excitació és de 86.6 kcal mol<sup>-1</sup>.

En un segon treball teòric<sup>83</sup> es va determinar l'energia de l'excitació de l'acetilè a nivells CCSD(T), CASSCF(6,6) i CASPT2(6,6) i es van trobar valors, incloent l'energia vibracional de punt zero, entre 28439 i 30774 cm<sup>-1</sup> (81.3 i 88.0 kcal mol<sup>-1</sup>) en funció del mètode i de les diferents bases utilitzades (dades no incloses a la Taula 11).

En tots els casos el T<sub>1</sub>–*cis* és més estable que el T<sub>1</sub>–*trans* (6–16 kcal mol<sup>-1</sup>). L'acetilè té, doncs, una energia d'excitació adiabàtica singlet–triplet–*cis* per sobre de 80 kcal mol<sup>-1</sup>, al voltant de

<sup>81</sup> Ahmed, M.; Peterka, D. S.; Suits, A. G. The photodissociation of the vinyl radical (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>) at 243 nm studied by velocity map imaging. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 4248–4253.

<sup>82</sup> Yamaguchi, Y.; Vacek, G.; Schaefer, H. F. III. Low-lying triplet electronic states of acetylene: *cis* <sup>3</sup>B<sub>2</sub> and <sup>3</sup>A<sub>2</sub>, and *trans* <sup>3</sup>B<sub>u</sub> and <sup>3</sup>A<sub>u</sub>. *Theor. Chim. Acta.* **1993**, *86*, 97–113.

<sup>83</sup> Le, T. L.; Flock, M.; Nguyen, M. T. On the triplet–singlet energy gap of acetylene. *J. Chem. Phys.* **2000**, *112*, 7008–7010.

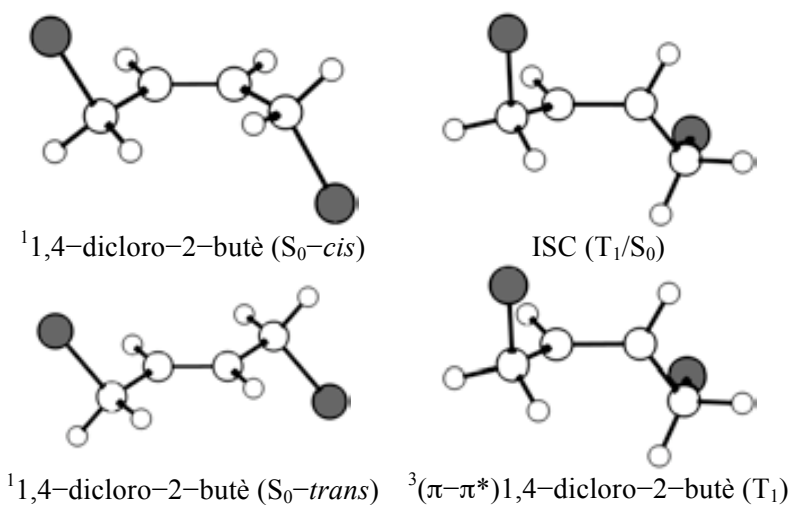
20 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de la de l'etilè. En la majoria del mètodes (DFT, CCSD(T) i CASSCF(6,6)), l'energia lliure de Gibbs ( $\Delta G$ ) calculada es troba molt propera a l'energia experimental.

Tenint en compte aquests resultats, l'acetilè presenta un triplet d'energia més alta que la 2(5*H*)-furanona (70–80 kcal mol<sup>-1</sup>), i per tant la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'acetilè a la 2(5*H*)-furanona evolucionarà via el triplet de l'enona.

#### 2.2.4.1.4. Estudi de l'excitació de l'1,4-dicloro-2-butè, 85

L'1,4-dicloro-2-butè en l'estat fonamental S<sub>0</sub> presenta isomeria geomètrica *cis-trans* (Figura 36), i en tots els mètodes de càlcul es troba que el diastereòmer *trans* és el més estable en 1.5–2.1 kcal mol<sup>-1</sup> segons el mètode emprat.

La geometria de l'estat fonamental és plana per la presència del doble enllaç, però els clors es disposen un cap a cada cara del doble enllaç. El triplet presenta una geometria ortogonal al voltant del doble enllaç, com l'etilè, i amb la distància C=C més allargada, la geometria del punt de creuament entre sistemes és similar a la del triplet, però lleugerament distorsionada.



**Figura 36:** Geometries dels singlets, el triplet i la geometria del punt de creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) de l'1,4-dicloro-2-butè.

L'energia d'excitació, tant de l'isòmer *cis* com del *trans*, és lleugerament menor que la de l'etilè i amb mínimes variacions degudes als diferents mètodes utilitzats. L'energia de la geometria del punt de creuament entre sistemes també és lleugerament superior a la de l'etilè (Taula 12).

**Taula 12:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet-triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ , kcal mol<sup>-1</sup>), paràmetres geomètrics importants i diferència d'energia entre el triplet ( $T_1$ ) i el creuament entre sistemes (ISC ( $T_1/S_0$ )), obtinguts a diferents nivells de càlcul per a l'alquè **85**.

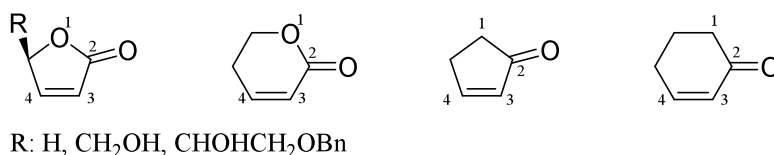
		$\Delta E(\Delta G)$ ( $S_0-T_1$ ) <sup>e</sup>	$\Delta E$ ( $T_1-ISC$ ) <sup>f</sup>	$d(C=C)$ <sup>g</sup>			$\Phi(CH_2Cl-C=C-CH_2Cl)$ <sup>h</sup>		
				$S_0$	$T_1$	ISC	$S_0$	$T_1$	ISC
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>a</sup>	<i>trans</i>	59.1 (55.3)	1.9	1.339	1.461	---	180.0	-104.9	---
	<i>cis</i>	57.2 (53.4)		1.342			-2.8		
<b>mpw-Gdp</b> <sup>b</sup>	<i>trans</i>	62.0 (58.1)	0.9	1.326	1.451	---	180.0	-107.2	---
	<i>cis</i>	60.3 (56.6)		1.328			-2.7		
<b>CCSD(T)</b> <sup>c</sup>	<i>trans</i>	63.6	0.0	---	---	---	---	---	---
	<i>cis</i>	61.9		---			---		
<b>CASSCF(2,2)</b> <sup>d</sup>	<i>trans</i>	57.9 (54.6)	4.7	1.340	1.476	1.475	180.0	-111.5	-118.7
	<i>cis</i>	55.8 (52.7)		1.343			-2.7		

<sup>a</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>b</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>c</sup> CCSD(T)/6-31G++(d,p)/umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>d</sup> CASSCF(2,2)/6-31++G(d,p); <sup>e</sup> en kcal mol<sup>-1</sup>, singlet *trans* o singlet *cis* a triplet ortogonal; <sup>f</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>g</sup> Å; <sup>h</sup> graus.

#### 2.2.4.2. Energia d'excitació de diferents enones d'interès sintètic

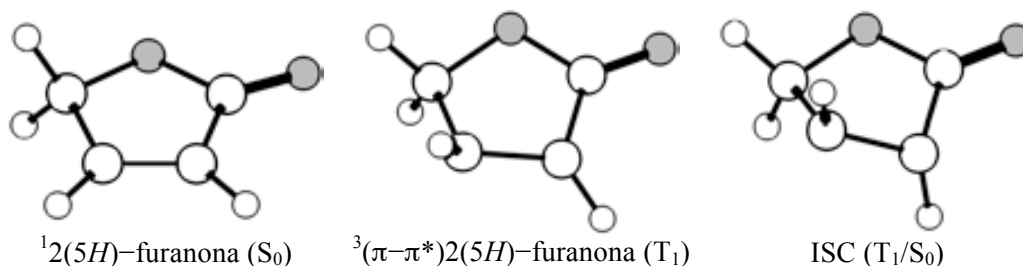
En aquest apartat, per tal de simplificar la comparació entre diferents compostos, s'utilitzarà la numeració dels anells indicada en la Figura 37. Malgrat això, quan s'ha anomenat un compost s'ha utilitzat sempre la numeració sistemàtica.



**Figura 37:** Numeració emprada en aquest treball de les enones estudiades.

##### 2.2.4.2.1. Energia del triplet de la 2(5H)-furanona, **37**

El singlet fonamental de la 2(5H)-furanona és un anell pla a tots els nivells de càlcul (Figura 38). D'altra banda, el triplet de mínima energia ( $T_1$ ,  $^3(\pi-\pi^*)$ ) mostra el carboni  $\beta$ -carbonílic piramidalitzat (hibridació  $sp^3$ ) i el carboni  $\alpha$ -carbonílic amb una hibridació  $sp^2$  pràcticament pla amb el grup carbonil. Això, juntament amb la disminució de la distància C2-C3 i a l'allargament de C=O (Taula 13), indica que el radical  $\alpha$ -carbonílic està deslocalitzat amb el sistema  $\pi$ -carbonílic. Per tant, el radical  $\alpha$ -carbonílic es comporta com un radical acil deslocalitzat mentre que el radical  $\beta$ -carbonílic es comporta com un radical alquílic.



**Figura 38:** Geometria del singlet, del triplet i del creuament entre sistemes (ISC ( $T_1/S_0$ )) de la 2(5H)-furanona, **37**.

La geometria del punt de creuament entre sistemes, ISC ( $T_1/S_0$ ), és similar a la del triplet, però més deformada i el carboni  $\alpha$ -carbonílic piramidalitzat, a la vegada que s'allarga la distància C2-C3 i s'escurcen les distàncies C=O i C3-C4. Les distàncies en la geometria de creuament entre sistemes s'apropen més cap al singlet fonamental,  $S_0$ , malgrat que els angles s'allunyin.

Les energies adiabàtiques d'excitació  $S_0-T_1$ , recollides a la Taula 13 varien de 73.9 kcal mol<sup>-1</sup> (B3LYP-Gdp) a 77.3 kcal mol<sup>-1</sup> (MPWB1K-PCM(acetonitril)). Les energies lliures de Gibbs calculades ( $\Delta G$ ) es troben entre 70.5 i 73.3 kcal mol<sup>-1</sup> lleugerament per sota del valor de 75-80 kcal mol<sup>-1</sup>, que s'ha estimat experimentalment.<sup>74</sup>

L'energia  $S_0$ -spe-t mesura l'energia del triplet en la geometria del singlet fonamental, és a dir, l'excitació vertical. Aquesta energia es troba entre 97.1 i 103.9 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre del singlet fonamental ( $S_0$ ) segons el nivell de càlcul utilitzat.

La diferència entre aquesta energia i la del triplet és l'energia de relaxament en deformar-se la geometria i arribar al mínim triplet,  $T_1$  i varia de 22.0 a 28.6 kcal mol<sup>-1</sup>. Aquesta energia només s'ha calculat en alguns nivells de càlcul (mpw-Gdp, mpw-Gdp-heptà, mpw-Gdp-acetonitril, CCSD(T), CASSCF(6,6) i CASPT2(6,5)).

L'energia de la geometria del punt de creuament entre sistemes es troba entre 7.8 i 4.4 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre del triplet a nivell B3LYP-Gdp i CASSCF(6,5), respectivament.

**Taula 13:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet–triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ , kcal mol<sup>-1</sup>), diferència d'energia entre el triplet, el creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) i excitació vertical (S<sub>0</sub>–spe–t) i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per la 2(5H)-furanona, **37**.

		$\Delta E(\Delta G)$ (S <sub>0</sub> -T <sub>1</sub> ) <sup>k</sup>	$\Phi(\text{H-C=C-H})$ <sup>l</sup>	C=O <sup>m</sup>	C2-C3 <sup>m</sup>	C3-C4 <sup>m</sup>
<b>B3LYP-Gd</b> <sup>a</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.204	1.485	1.334
	T <sub>1</sub>	74.2 (70.8)	79.7	1.212	1.460	1.486
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	7.5	—	—	—	—
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>b</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.206	1.484	1.336
	T <sub>1</sub>	73.9 (70.5)	79.4	1.215	1.459	1.486
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	7.8	—	—	—	—
<b>B3LYP-6311</b> <sup>c</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.197	1.480	1.328
	T <sub>1</sub>	75.5 (72.0)	78.9	1.205	1.455	1.480
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	7.3	—	—	—	—
<b>mpw-Gd</b> <sup>d</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.191	1.473	1.322
	T <sub>1</sub>	76.8 (73.3)	82.9	1.198	1.450	1.473
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	6.1	—	—	—	—
<b>mpw-Gdp</b> <sup>e</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.193	1.472	1.324
	T <sub>1</sub>	76.5 (73.1)	82.4	1.200	1.450	1.473
	S <sub>0</sub> –spe–t	98.9	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	6.3	—	—	—	—
<b>mpw-Gdp-heptà</b> <sup>f</sup>	T <sub>1</sub>	76.8	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> –spe–t	99.1	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	6.5	—	—	—	—
<b>mpw-Gdp-acetonitril</b> <sup>g</sup>	T <sub>1</sub>	77.3	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> –spe–t	99.3	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	6.8	—	—	—	—
<b>CCSD(T)</b> <sup>h</sup>	T <sub>1</sub>	76.3	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> –spe–t	103.0	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	4.9	—	—	—	—
<b>CASSCF(6,5)</b> <sup>i</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.190	1.484	1.337
	T <sub>1</sub>	74.0 (70.8)	87.8	1.195	1.468	1.495
	S <sub>0</sub> –spe–t	97.1	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	4.4	145.2	1.188	1.501	1.482
<b>CASPT2(6,5)</b> <sup>j</sup>	T <sub>1</sub>	70.7	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> –spe–t	99.3	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	0.4	—	—	—	—
<b>Experimental</b> <sup>74</sup>	T <sub>1</sub>	(75–80)	—	—	—	—

<sup>a</sup> uB3LYP/6-31G(d); <sup>b</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>c</sup> uB3LYP/6-311++G(2dp,2df); <sup>d</sup> umpw95/6-31G(d);

<sup>e</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>f</sup> PCM(heptà)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

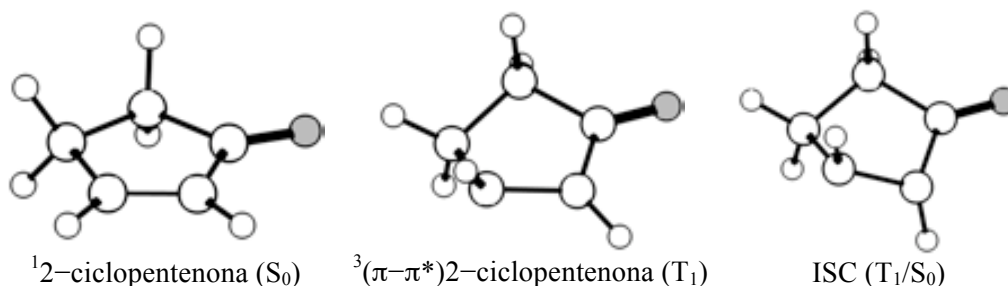
<sup>g</sup> PCM(acetonitril)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>h</sup> CCSD(T)/6-31++G(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p); <sup>i</sup> CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p), orbitals  $\pi$  i  $\pi^*$  C=C i C=O i un orbital  $n$  de l'oxigen; <sup>j</sup> CASPT2(6,5)/6-31++G(d,p)//CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p); <sup>k</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>l</sup> graus; <sup>m</sup> Å.

### 2.2.4.2.2. Energia del triplet de la 2-ciclopentenona, 79

La 2-ciclopentenona, **79**, té un singlet fonamental,  $S_0$ , amb l'anell pla independentment del mètode emprat (Figura 39). El triplet i la geometria del punt de creuament entre sistemes presenten unes geometries molt similars a les de la 2(5*H*)-furanona.

Tant la geometria del triplet  $T_1$  com la de la geometria del punt de creuament entre sistemes són anàlegs a les que s'han publicat prèviament.<sup>66</sup>



**Figura 39:** Geometria del singlet, del triplet i del creuament entre sistemes (ISC( $T_1/S_0$ )) de la 2-ciclopentenona, **79**.

Les energies d'excitacions adiabàtiques  $S_0-T_1$  de la 2-ciclopentenona als diferents nivells de càlcul es troben entre 69.9 i 72.9 kcal mol<sup>-1</sup> (Taula 14), lleugerament inferiors que les de la 2(5*H*)-furanona (70.7–73.9 kcal mol<sup>-1</sup>). Aquesta diferència es deu al fet que les distàncies  $C_5-O_1-C_2$  de la 2(5*H*)-furanona són més curtes que les distàncies  $C_5-C_1-C_2$  de la 2-ciclopentenona i, per tant, el triplet de la 2(5*H*)-furanona està més congestionat estèricament que el de la 2-ciclopentenona.

Aquesta diferència també s'observa entre  $S_0$  i el triplet en la geometria del singlet fonamental ( $S_0$ -spe-t) que també presenta una energia menor (80.1 i 95.5 kcal mol<sup>-1</sup>) en comparació amb la 2(5*H*)-furanona (97.1 i 103.9 kcal mol<sup>-1</sup>). De la mateixa forma, l'energia de relaxació d'aquest triplet és troba entre 8.1–24 kcal mol<sup>-1</sup>, mentre que per la 2(5*H*)-furanona és troba entre 22 i 28.6 kcal mol<sup>-1</sup>.

L'energia del punt de creuament entre sistemes està situat entre 5.5 i 9.4 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de l'energia del triplet, que és una energia lleugerament superior a la de la 2(5*H*)-furanona i, per tant, pot tenir un temps de vida més llarg que aquesta.

Anteriorment,<sup>66</sup> s'havia obtingut un valor de l'energia del punt de creuament entre sistemes per sobre del triplet de 8.79 kcal mol<sup>-1</sup> calculat a nivell CASSCF(6,5)/6-31G(d), mentre que en aquest treball, a nivell CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p), s'ha obtingut un valor de 5.5 kcal mol<sup>-1</sup>.

Així doncs, l'energia adiabàtica d'excitació del triplet de la 2-ciclopentenona és 2.8–4.0 kcal mol<sup>-1</sup> més baixa que l'energia de la 2(5*H*)-furanona, degut al fet que, malgrat

presentar un anell de la mateixa mida, els enllaços C–C són més llargs que el C–O i aporten més flexibilitat a l'anell i per tant el triplet no està tant tensionat.

**Taula 14:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet–triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ , kcal mol<sup>-1</sup>), diferència d'energia entre el triplet (T<sub>1</sub>) i el creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per la 2-ciclopentenona, **79**.

		$\Delta E(\Delta G)$ (S <sub>0</sub> -T <sub>1</sub> ) <sup>e</sup>	$\Phi$ (H-C=C-H) <sup>f</sup>	C=O <sup>g</sup>	C2-C3 <sup>g</sup>	C3-C4 <sup>g</sup>
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>a</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.220	1.481	1.344
	T <sub>1</sub>	69.9 (66.8)	72.1	1.241	1.441	1.488
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	9.4	—	—	—	—
<b>mpw-Gdp</b> <sup>b</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.205	1.469	1.331
	T <sub>1</sub>	72.0 (68.9)	76.4	1.224	1.429	1.478
	S <sub>0</sub> -spe-t	80.1	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	8.7	—	—	—	—
<b>CCSD(T)</b> <sup>c</sup>	T <sub>1</sub>	72.9	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> -spe-t	87.4	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	6.5	—	—	—	—
<b>CASSCF(6,5)</b> <sup>d</sup>	S <sub>0</sub>	—	0.0	1.206	1.482	1.343
	T <sub>1</sub>	71.2 (68.6)	76.9	1.218	1.451	1.501
	S <sub>0</sub> -spe-t	93.4	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	5.5	144.2	1.204	1.502	1.484

<sup>a</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>b</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>c</sup> CCSD(T)/6-31++G(d,p)/umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>d</sup> CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p), s'han inclòs els orbitals  $\pi$  i  $\pi^*$  C=C i C=O i un orbital  $n$  de l'oxigen; <sup>e</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>f</sup> graus; <sup>g</sup> Å.

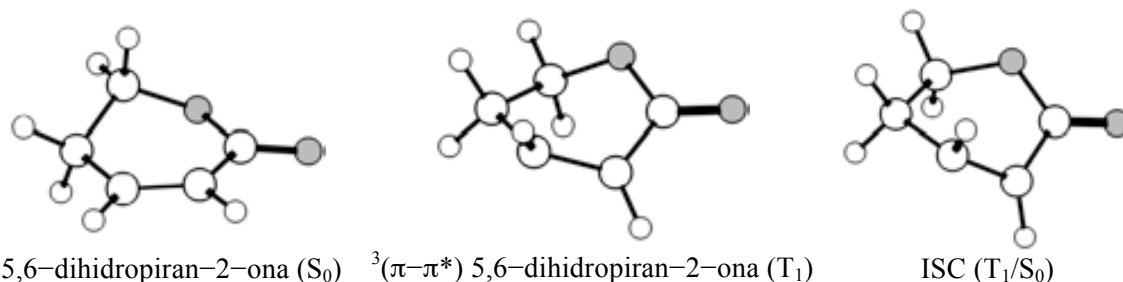
#### 2.2.4.2.3. Energia del triplet de la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**

El S<sub>0</sub> de la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**, no presenta un anell pla com els anells de cinc membres, sinó que presenta els quatre carbonis al voltant del doble enllaç i els dos oxígens en un mateix pla, mentre que el carboni C6 de l'anell es troba fora del pla (Figura 40). Tant el triplet com la geometria de creuament entre sistemes presenten una geometria deformada en conformació de nau i, com en els casos anteriors, la geometria del punt de creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) presenta un angle diedre H–C=C–H major que en el triplet.

L'energia d'excitació adiabàtica S<sub>0</sub>-T<sub>1</sub> es troba entre 65.3 i 70.0 kcal mol<sup>-1</sup>, menor que la de la 2(5H)-furanona (70.7–76.8 kcal mol<sup>-1</sup>). Aquesta disminució s'atribueix a la major flexibilitat de l'anell de sis membres.<sup>66</sup>

L'energia d'excitació vertical es troba entre 92.2 i 97.2 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de S<sub>0</sub>, força més baixa que la 2(5H)-furanona. D'altra banda la relaxació que experimenta aquesta excitació vertical per donar el T<sub>1</sub> oscil·la entre 15.8 i 22 kcal mol<sup>-1</sup>, similar a l'energia de relaxació que experimenta la 2(5H)-furanona (22–22.8 kcal mol<sup>-1</sup>).

L'energia del punt de creuament entre sistemes es troba entre 1.5 i 6.1 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre del triplet T<sub>1</sub>, inferior al de la 2(5*H*)-furanona (4.4 i 7.8 kcal mol<sup>-1</sup>).



**Figura 40:** Geometria del singlet, del triplet i del creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) de la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**.

**Taula 15:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet-triplet ((ΔE (ΔG), kcal mol<sup>-1</sup>), diferència d'energia entre el triplet (T<sub>1</sub>) i el creuament entre sistemes (ISC (T<sub>1</sub>/S<sub>0</sub>)) i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**.

		ΔE(ΔG) (S <sub>0</sub> -T <sub>1</sub> ) <sup>e</sup>	Φ(H-C=C-H) <sup>f</sup>	C=O <sup>g</sup>	C2-C3 <sup>g</sup>	C3-C4 <sup>g</sup>
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>a</sup>	S <sub>0</sub>	—	-0.6	1.213	1.484	1.341
	T <sub>1</sub>	65.3 (61.9)	85.9	1.221	1.549	1.459
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	6.1	—	—	—	—
<b>mpw-Gdp</b> <sup>b</sup>	S <sub>0</sub>	—	-0.5	1.198	1.473	1.329
	T <sub>1</sub>	67.4 (63.9)	88.5	1.206	1.447	1.456
	S <sub>0</sub> -spe-t	92.6	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	4.8	—	—	—	—
<b>CCSD(T)</b> <sup>c</sup>	T <sub>1</sub>	69.2	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> -spe-t	97.2	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	3.5	—	—	—	—
<b>CASSCF(6,5)</b> <sup>d</sup>	S <sub>0</sub>	—	-0.6	1.196	1.484	1.342
	T <sub>1</sub>	70.0 (66.6)	85.8	1.199	1.465	1,484
	S <sub>0</sub> -spe-t	92.2	—	—	—	—
	ISC (T <sub>1</sub> /S <sub>0</sub> )	1.7	119.5	1.196	1.475	1.476

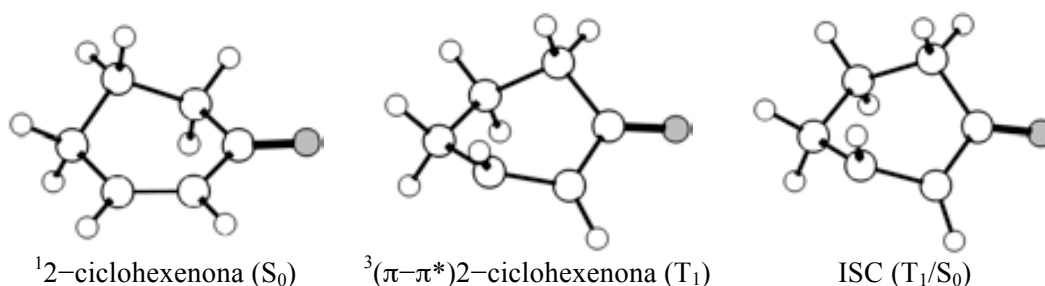
<sup>a</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>b</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>c</sup> CCSD(T)/6-31++G(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>d</sup> CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p), s'han inclòs els orbitals π i π\* C=C i C=O i un orbital n de l'oxigen; <sup>e</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>f</sup> graus; <sup>g</sup> Å.

#### 2.2.4.2.4. Energia del triplet de la 2-ciclohexenona, **59**

Les geometries S<sub>0</sub>, T<sub>1</sub> i la geometria de creuament entre sistemes de la 2-ciclohexenona, **59**, són similars a les que s'han obtingut amb la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**, i a les publicades prèviament<sup>66</sup> (Figura 41).




**Figura 41:** Geometria del singlet, del triplet i del creuament entre sistemes (ISC ( $T_1/S_0$ )) de la 2-ciclohexenona, **59**.

L'energia d'excitació adiabàtica, recollida en la Taula 16, per tots els nivells de càlcul utilitzats, es troba entre 63.7 i 68.3 kcal mol<sup>-1</sup>. Aquests valors són inferiors als que s'han obtingut per a la 5,6-dihidropiran-2-ona (65.3–70.0 kcal mol<sup>-1</sup>) probablement per la menor distància C<sub>6</sub>-O<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> respecte C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, que fa disminuir la congestió estèrica.

**Taula 16:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet-triplet (( $\Delta E$  ( $\Delta G$ ), kcal mol<sup>-1</sup>), diferència d'energia entre el triplet ( $T_1$ ) i el creuament entre sistemes (ISC ( $T_1/S_0$ )) i paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul per la 2-ciclohexenona, **59**.

		$\Delta E(\Delta G)$ ( $S_0-T_1$ ) <sup>e</sup>	$\Phi(H-C=C-H)$ <sup>f</sup>	C=O <sup>g</sup>	C2-C3 <sup>g</sup>	C3-C4 <sup>g</sup>
<b>B3LYP-Gdp</b> <sup>a</sup>	S <sub>0</sub>	—	-1.4	1.226	1.480	1.346
	T <sub>1</sub>	63.7 (60.5)	75.9	1.245	1.441	1.470
	ISC ( $T_1/S_0$ )	3.7				
<b>Mpw-Gdp</b> <sup>b</sup>	S <sub>0</sub>	—	-1.4	1.210	1.469	1.333
	T <sub>1</sub>	65.7 (62.4)	79.8	1.229	1.428	1.460
	S <sub>0</sub> -spe-t	75.8	—	—	—	—
	ISC ( $T_1/S_0$ )	2.9	—	—	—	—
<b>CCSD(T)</b> <sup>c</sup>	T <sub>1</sub>	67.9	—	—	—	—
	S <sub>0</sub> -spe-t	83.8	—	—	—	—
	ISC ( $T_1/S_0$ )	1.7	—	—	—	—
<b>CAS(6,5)</b> <sup>d</sup>	S <sub>0</sub>	—	-1.5	1.212	1.483	1.346
	T <sub>1</sub>	68.3 (65.1)	88.8	1.220	1.455	1.482
	S <sub>0</sub> -spe-t	90.8	—	—	—	—
	ISC ( $T_1/S_0$ )	1.3	115.3	1.217	1.463	1.478

<sup>a</sup> uB3LYP/6-31++G(d,p); <sup>b</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>c</sup> CCSD(T)/6-31++G(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

<sup>d</sup> CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p), s'han inclòs els orbitals  $\pi$  i  $\pi^*$  de C=C i de C=O i un orbital  $n$  de l'oxigen; <sup>e</sup> kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>f</sup> graus; <sup>g</sup> Å.

L'energia d'excitació vertical es troba entre 75.8 i 90.8 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de l'estat fonamental S<sub>0</sub>, i ha de relaxar entre 9.8 i 22.5 kcal mol<sup>-1</sup> per arribar al triplet T<sub>1</sub>. L'energia d'excitació vertical és inferior a la de la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**, mentre que la relaxació per donar el triplet T<sub>1</sub> és similar.

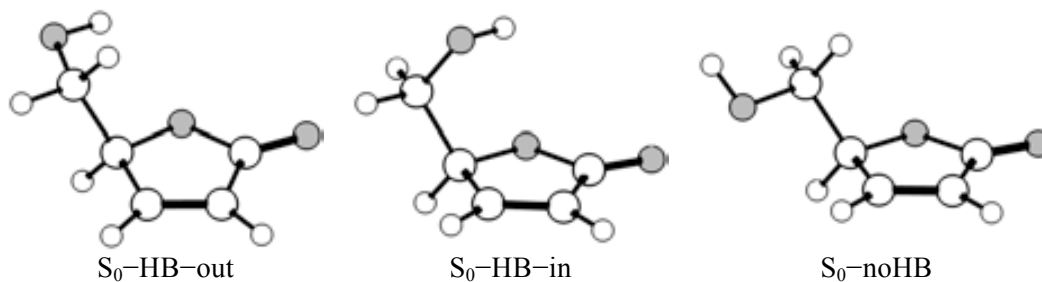
L'energia del punt de creuament entre sistemes es troba entre 1.3 i 3.7 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre de l'energia del triplet i és inferior a la de la 5,6-dihidropiran-2-ona (1.5 i 6.1 kcal mol<sup>-1</sup>) i a la de la 2(5*H*)-furanona (4.4 i 7.8 kcal mol<sup>-1</sup>).

Anteriorment,<sup>66</sup> s'havia obtingut un valor de l'energia del punt de creuament entre sistemes de 8.31 kcal mol<sup>-1</sup> calculat a nivell CASSCF(6,5)/6-31G(d), mentre que en aquest treball, a nivell CASSCF(6,5)/6-31++G(d,p), s'ha obtingut un valor molt diferent de 1.3 kcal mol<sup>-1</sup>.

#### 2.2.4.2.5. Energia del triplet de (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**

La (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, s'ha calculat a nivell DFT utilitzant el funcional MPWB1K amb dues bases, també s'ha calculat l'energia utilitzat el model de polarització continu (PCM) d'acetona sobre la geometria en el buit. En augmentar la dimensió i la complexitat del sistema es va decidir no realitzar els càlculs a nivell CASSCF i, per tant, no s'ha pogut obtenir la geometria del punt de creuament entre sistemes.

La major particularitat que presenta aquest compost és el fet que el grup hidroxil de la cadena lateral es pot col·locar de tres formes diferents depenent de l'enllaç d'hidrogen que pot, o no, fer amb l'oxigen de la lactona. Així, quan hi ha enllaç d'hidrogen el grup hidroxil es pot orientar cap a fora de l'anell (HB-out), a sobre de l'anell (HB-in) o pot no formar l'enllaç d'hidrogen (noHB) essent en tots els casos l'anell de furanona totalment pla en el singlet fonamental, S<sub>0</sub> (Figura 42).

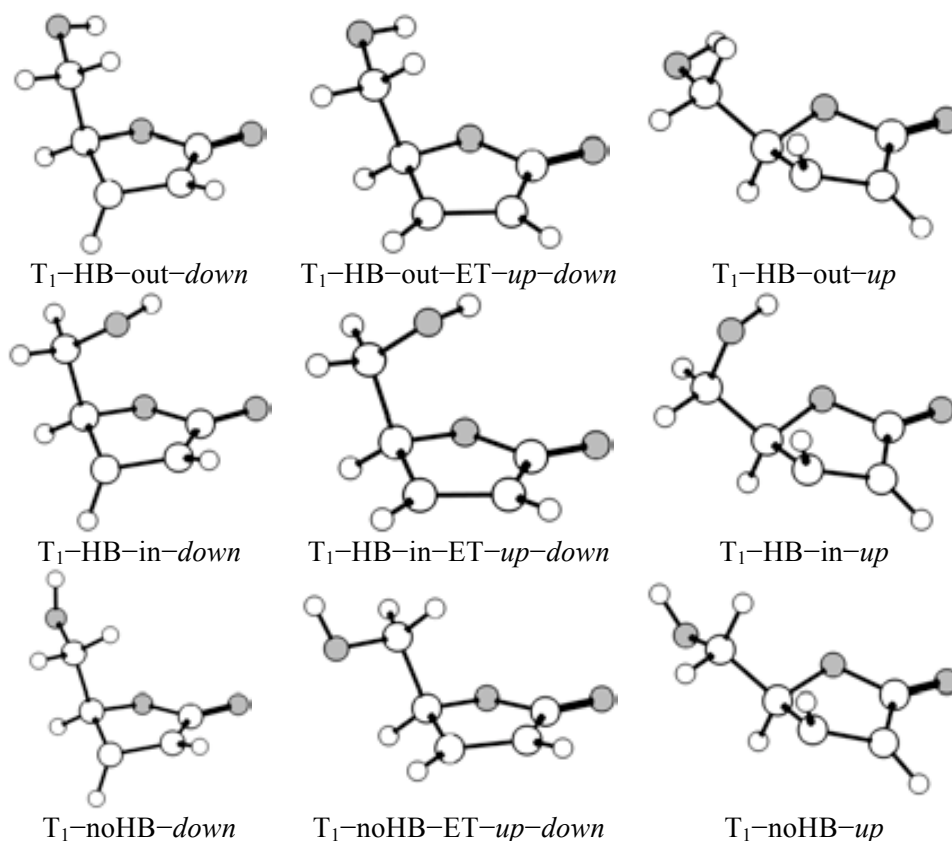


**Figura 42:** Geometries dels singlets amb enllaç d'hidrogen intramolecular a sobre del pla de l'anell (HB-in), a la banda de fora de l'anell (HB-out) i sense enllaç d'hidrogen (noHB) de la (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**.

Quan es consideren els triplets, a més de la posició de l'hidroxil de la cadena lateral, cal tenir en compte que en tractar-se d'una espècie quiral hi hauran dos triplets diastereomèrics, un d'ells és aquell on l'hidrogen del carboni C4 es desplaça cap a la mateixa cara del substituent de la lactona (*up*) i l'altre és aquell on es desplaça cap a la cara contrària (*down*) (Figura 43). Aquest fet és important, ja que quan sigui la 2(5*H*)-furanona **10** qui porti el triplet, el diastereòmer *up* portarà cap a biradicals *anti*, mentre que el *down* portarà cap a biradicals *sin*. En aquest cas, també s'han localitzat els estats de transició d'interconversió entre aquestes espècies diastereomèriques

(ET-up-down) on s'observa que l'anell de furanona és pràcticament pla i la distància C3-C4 s'ha allargat lleugerament (Figura 43 i Taula 17).

En general, tant els singlets fonamentals  $S_0$ , com dels triplets de mínima energia  $T_1$ , són equivalents a la de la 2(5H)-furanona amb la particularitat que li confereix la cadena lateral.



**Figura 43:** Geometries de triplet  ${}^3(\pi-\pi^*)$  (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona amb enllaç d'hidrogen intramolecular a sobre del pla de l'anell (HB-in), a la banda de fora de l'anell (HB-out) i sense enllaç d'hidrogen (noHB) i amb l'hidrogen piramidalitzat cap a la cara  $\beta$  (up) o cap a la cara  $\alpha$  (down) i els estats de transició entre ells.

En el text del present treball es comenten les energies obtingudes a nivell MPWB1K amb la base 6-31G(d) i entre parèntesi la base 6-31G++(d,p). Tal com s'observa a la Taula 17 l'energia dels singlets fonamentals formant l'enllaç d'hidrogen en qualsevol de les dues possibilitats és molt similar, només es diferencien en 0.2 (0.1) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)) sent el confòrmer HB-out el més estable. El confòrmer que no forma enllaç d'hidrogen es troba 1.6 (1.2) kcal mol<sup>-1</sup> per sobre del confòrmer de mínima energia.

**Taula 17:** Energia relativa de les espècies singlet i triplet ( $\Delta E$  ( $\Delta G$ ), kcal mol<sup>-1</sup>) respecte del confòrmer singlet de mínima energia, paràmetres geomètrics importants obtinguts a diferents nivells de càlcul i poblacions relatives les espècies en equilibri per la (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, a nivell mpw-Gd, mpw-Gdp i el model PCM d'acetona per a mpw-Gd entre [claudàtors].

	$\Delta E$ ( $\Delta G$ ) [ $\Delta E + \Delta G_{\text{solv}}$ ] <sup>c</sup>	% <sup>d</sup>	$\Phi(\text{H-C=C-H})$ <sup>e</sup>	C=O <sup>f</sup>	C2-C3 <sup>f</sup>	C3-C4 <sup>f</sup>
<b>mpw-Gd<sup>a</sup></b>						
<b>S<sub>0</sub>-HB-out</b>	0.0 (0.0) [0.1]	55.5 (49.5) [39.5]	-0.1	1.190	1.472	1.323
<b>S<sub>0</sub>-HB-in</b>	0.2 (0.1) [0.0]	40.7 (44.1) [45.6]	0.0	1.190	1.470	1.322
<b>S<sub>0</sub>-noHB</b>	1.6 (1.2) [0.7]	3.8 (6.4) [14.9]	0.5	1.191	1.472	1.323
<b>T<sub>1</sub>-HB-out</b>						
<b>down</b>	76.5 (73.2) [77.5]	11.8 (12.0) [7.2]	-81.2	1.198	1.446	1.474
<b>ET-down-up</b>	80.7 (75.6) [81.4]		-3.4	1.207	1.423	1.505
<b>up</b>	76.8 (73.0) [77.6]	7.6 (15.2) [6.1]	83.7	1.197	1.449	1.472
<b>T<sub>1</sub>-HB-in</b>						
<b>down</b>	76.3 (73.1) [76.3]	16.5 (12.6) [51.5]	-87.3	1.198	1.446	1.469
<b>ET-down-up</b>	80.8 (76.1) [80.8]		-13.6	1.205	1.427	1.503
<b>up</b>	75.5 (72.2) [76.6]	64.0 (60.1) [32.3]	85.7	1.197	1.447	1.470
<b>T<sub>1</sub>-noHB</b>						
<b>down</b>	80.7 (76.4) [78.6]	0.0 (0.0) [1.2]	-82.6	1.198	1.449	1.473
<b>ET-down-up</b>	83.1 (77.3) [82.3]		-12.5	1.206	1.427	1.504
<b>up</b>	80.4 (76.0) [78.4]	0.0 (0.1) [1.6]	83.7	1.198	1.450	1.471
<b>mpw-Gdp<sup>b</sup></b>						
<b>S<sub>0</sub>-HB-out</b>	0.0 (0.0)	49.0 (42.8)	-0.1	1.192	1.472	1.324
<b>S<sub>0</sub>-HB-in</b>	0.1 (0.0)	44.5 (45.0)	0.1	1.193	1.470	1.323
<b>S<sub>0</sub>-noHB</b>	1.2 (0.7)	6.5 (12.2)	0.5	1.193	1.471	1.325
<b>T<sub>1</sub>-HB-out</b>						
<b>down</b>	76.3 (72.8)	11.5 (14.5)	-80.9	1.200	1.446	1.474
<b>ET-down-up</b>	80.3 (75.0)		-0.4	1.209	1.423	1.505
<b>up</b>	76.3 (72.7)	11.8 (16.9)	83.4	1.199	1.449	1.472
<b>T<sub>1</sub>-HB-in</b>						
<b>down</b>	76.3 (73.0)	11.7 (9.4)	-86.4	1.200	1.446	1.470
<b>ET-down-up</b>	80.4 (75.5)		-10.2	1.208	1.425	1.503
<b>up</b>	75.3 (71.9)	65.0 (58.6)	84.4	1.199	1.447	1.471
<b>T<sub>1</sub>-noHB</b>						
<b>down</b>	79.9 (75.5)	0.0 (0.1)	-82.1	1.200	1.449	1.473
<b>ET-down-up</b>	82.1 (76.5)		-10.1	1.208	1.427	1.504
<b>up</b>	79.4 (74.9)	0.1 (0.4)	83.5	1.200	1.450	1.471

<sup>a</sup> umpw95/6-31G (d); <sup>b</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>c</sup> kcal mol<sup>-1</sup> respecte confòrmer S<sub>0</sub> de mínima energia: S<sub>0</sub>-HB-out (S<sub>0</sub>-HB-out) [S<sub>0</sub>-HB-in]; <sup>d</sup> població de cada espècie relativa a la seva energia potencial, (energia lliure de Gibbs) i [model PCM d'acetona]; <sup>e</sup> graus; <sup>f</sup> Å.

En les energies obtingudes amb el model de polarització continu (PCM) aquestes diferències es redueixen i el confòrmer noHB passa a trobar-se només 0.7 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre del de mínima energia degut a la polaritat del dissolvent que estabilitza el grup hidroxil sense l'enllaç d'hidrogen.

Quan les energies lliures de Gibbs dels singlets fonamentals es transformen en poblacions relatives, s'observa que en els dos nivells de càlcul en el buit, els dos confòrmer amb enllaç

d'hidrogen són majoritaris, mentre que el confòrmer sense enllaç d'hidrogen es troba molt menys representat, només un 6.4 (12.2) % (mpw-Gd (mpw-Gdp)). En introduir el mètode de polarització en continu (PCM) d'acetona aquestes diferències energètiques disminueixen i el confòrmer noHB arriba a representar un 14.9 %.

La mínima energia d'excitació és l'excitació de  $S_0$ -HB-in fins a  $T_1$ -HB-in-up, que implica 75.3 (75.4) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)), es troba per sota de l'excitació de la 2(5H)-furanona, 76.8 (76.5) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)). Quan s'aplica el model PCM d'acetona, l'excitació de mínima energia passa a ser la  $S_0$ -HB-in fins a  $T_1$ -HB-in-down amb 76.3 kcal mol<sup>-1</sup>.

En transformar les energies dels triplets de mínima energia en percentatges de població, s'observa, en tots els casos, que més del 70% es troba en el confòrmer HB-in.

Les diferències entre els diastereòmers *up* i *down* són petites 0.3–0.8 (0.0–1.0) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)) i 0.1–0.3 kcal mol<sup>-1</sup> en el càlcul PCM. El diastereòmer *up* és el més estable en el HB-in i en el no-HB.

Independentment de la base, quan es mesura l'energia lliure de Gibbs relativa ( $\Delta G$ ), els triplets es troben en una proporció aproximada de 3:1 *up:down*. Mentre que quan s'introdueix el model PCM d'acetona aquesta proporció es redueix fins a 3:2 *up:down*. La proporció d'espècies *up* i *down* és un paràmetre important quan la reacció fotoquímica evoluciona via el triplet de l'enona ja que per determinar la proporció de productes *anti* i *sin* que es formen influeixen tant la barrera de la reacció com la proporció d'aquestes espècies *up* i *down*.

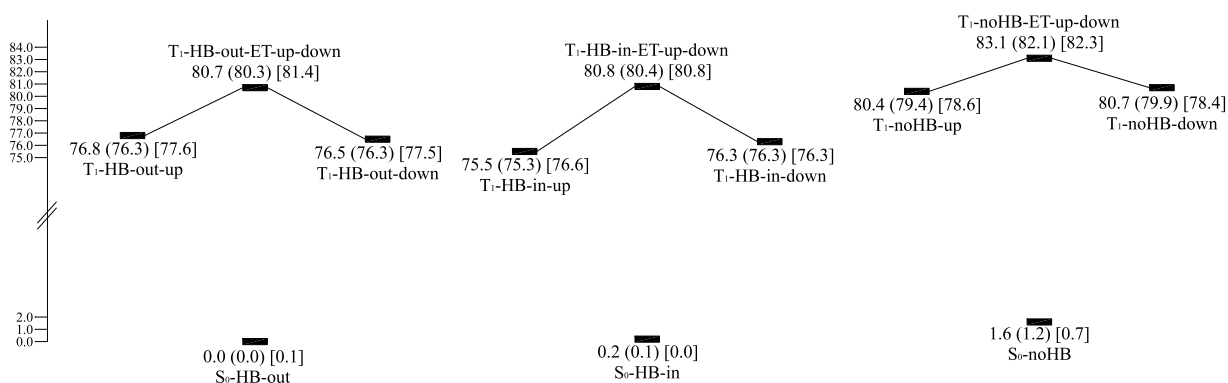
L'energia d'interconversió *up-down* és força baixa (Taula 18), la barrera més alta és la HB-in *up* → *down* amb 5.3 (5.1) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)). És interessant observar com el confòrmer sense l'enllaç d'hidrogen presenta les barreres d'interconversió de més baixa energia. Això pot ser degut al fet que l'enllaç d'hidrogen que presenten els altres dos confòrmers bloqueja la conformació de l'anell i limita la seva flexibilitat. En canvi el confòrmer sense aquest enllaç d'hidrogen no presenta aquesta congestió i, per tant, és més flexible.

La Figura 44 mostra gràficament l'energia relativa de totes aquestes espècies i dels estats de transició d'interconversió amb les energies de tots els mètodes que s'han utilitzat en aquest treball.

**Taula 18:** Energia relativa adiabàtica ( $\text{kcal mol}^{-1}$ ) d'interconversió *up-down* ( $\Delta E$ ) per la (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, calculades a nivell DFT MPWB1K 6-31G(d) i 6-31++G(d,p), respectivament.

	$\Delta E$ mpw-Gd <sup>a</sup>	$\Delta E$ PCM(acetona)mpw-Gd <sup>b</sup>	$\Delta E$ mpw-Gdp <sup>c</sup>
<b>T<sub>1</sub>-HB-out</b>			
<i>down</i>	-4.2	-3.9	-4.0
<b>ET-down-up</b>	0.0	0.0	0.0
<i>up</i>	-3.9	-3.8	-4.0
<b>T<sub>1</sub>-HB-in</b>			
<i>down</i>	-4.5	-4.5	-4.1
<b>ET-down-up</b>	0.0	0.0	0.0
<i>up</i>	-5.3	-4.2	-5.1
<b>T<sub>1</sub>-noHB</b>			
<i>down</i>	-2.4	-3.9	-2.2
<b>ET-down-up</b>	0.0	0.0	0.0
<i>up</i>	-2.7	-3.7	-2.7

<sup>a</sup> umpw95/6-31G (d); <sup>b</sup> PCM(acetona)umpw95/6-31G (d)/umpw95/6-31G (d); <sup>c</sup>umpw95/6-31G++(d,p)

**Figura 44:** Esquema de les energies relatives de totes les espècies implicades en la (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona, **10**, relatives al singlet  $S_0$  de mínima energia en cada mètode. Energies calculades a nivell DFT MPWB1K/6-31G(d), entre (parèntesi) MPWB1K/6-31++G(d,p) i entre [claudàtors] PCM(acetona) MPWB1K/6-31G(d)//MPWB1K/6-31G(d).

#### 2.2.4.2.6. Energia del triplet de (5*S*)-[(1*S*)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-2(5*H*)-furanona,

##### 60a

La (5*S*)-[(1*S*)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-2(5*H*)-furanona, **60a**, s'ha calculat a nivell DFT utilitzant el funcional MPWB1K amb dues bases i el mètode de polarització en continu (PCM) d'acetona. Degut a la complexitat del sistema no s'han realitzat càlculs a nivell CASSCF i, per tant, no s'ha pogut obtenir la geometria del punt de creuament entre sistemes.

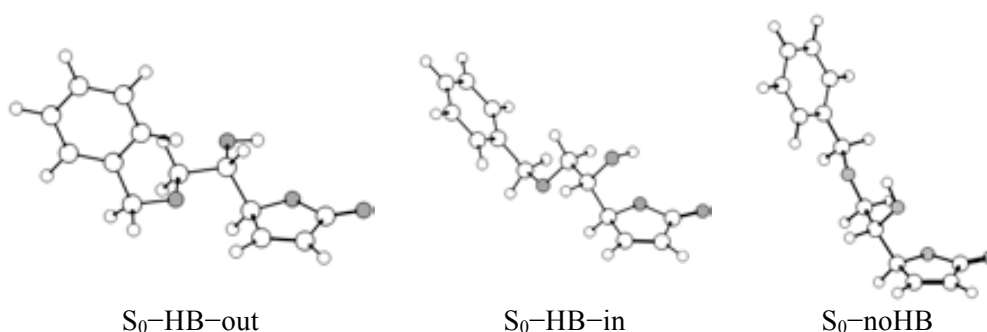
Els singlets en l'estat fonamental són plans i presenten els tres possibles confòrmers depenent de la formació de l'enllaç d'hidrogen entre el grup hidroxil de la cadena lateral i l'oxigen de la lactona (Figura 45).

Els dos confòrmers que presenten l'enllaç d'hidrogen amb l'oxigen de l'anell ( $S_0$ -HB-out i  $S_0$ -HB-in) són els de mínima energia (Taula 19). L'energia lliure de Gibbs d'aquests dos singlets fonamentals és molt similar, només difereixen en 0.4 (0.5) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)).

El confòrmer  $S_0$ -noHB pot fer un enllaç d'hidrogen entre el grup hidroxil i l'oxigen de la cadena lateral que li atorga una estabilització similar als altres dos confòrmers, trobant-se 0.7 (0.2) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)) per sobre del confòrmer de mínima energia.

D'altre banda, quan es consideren les energies obtingudes amb el model de polarització continu (PCM) aquestes diferències es redueixen i el confòrmer  $S_0$ -HB-in passa a ser el més estable, i els altres dos es troben 0.7 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre d'aquest. En tots els casos l'anell de furanona és pla.

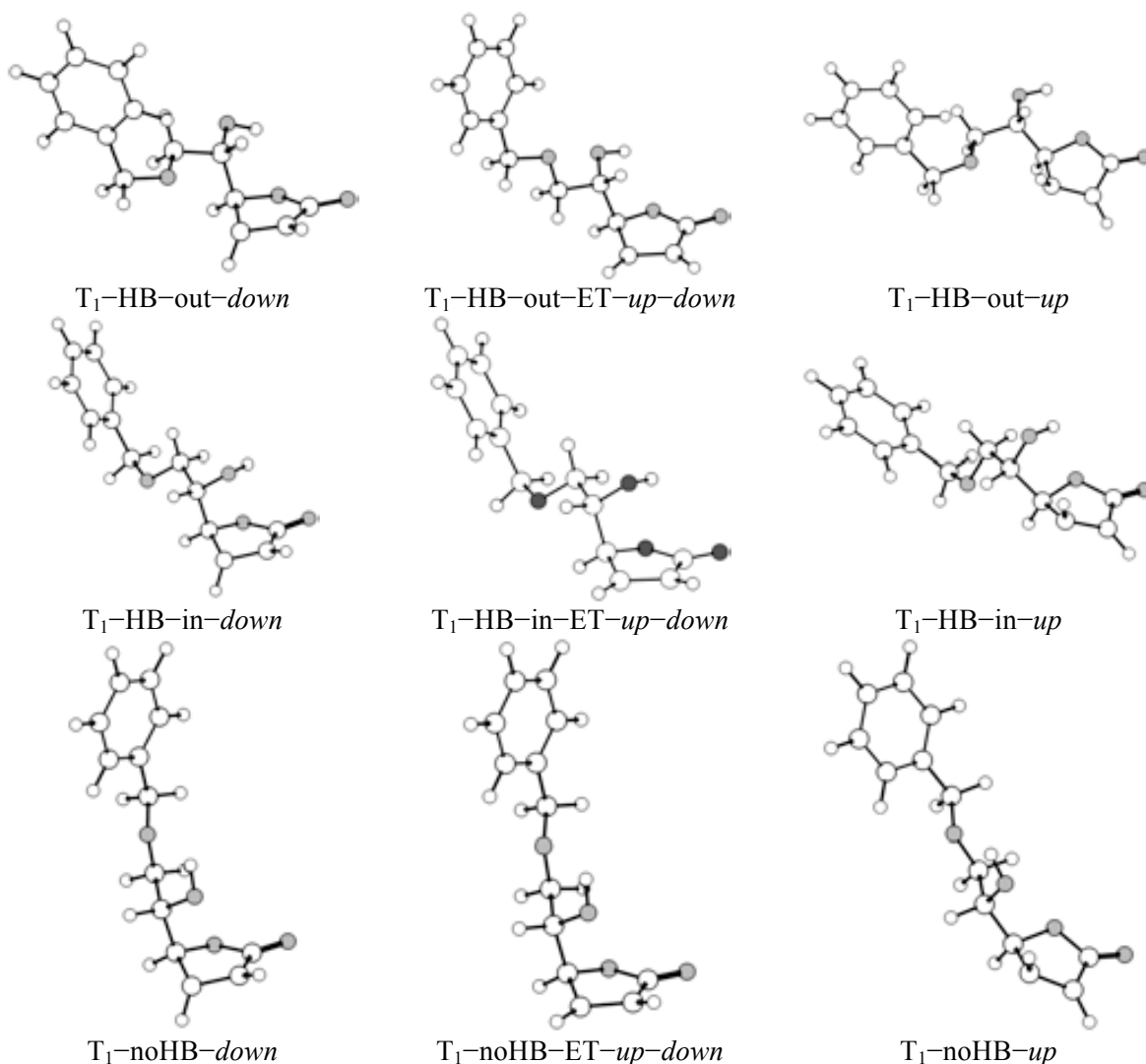
Respecte de la població de cada espècie, hi ha variació en funció del mètode que s'utilitzi. Si considerem l'energia potencial, tant en mpw-Gd com en mpw-Gdp, el confòrmer  $S_0$ -HB-out té una població més alta, mentre que en considerar l'energia lliure de Gibbs o el model PCM d'acetona el confòrmer més poblat és el  $S_0$ -HB-in.



**Figura 45:** Geometries dels singlets amb enllaç d'hidrogen intramolecular a sobre del pla de l'anell (HB-in), a la banda de fora de l'anell (HB-out) i sense enllaç d'hidrogen amb l'oxigen de la furanona (noHB) de la 2(5H)-furanona **60a**.

De la mateixa forma que la amb la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, **10**, degut a la presència dels substituents en C5, les diferents conformacions dels triplets poden presentar dues espècies diastereomèriques depenent de la posició de l'hidrogen H4 (*up* i *down*) (Figura 46). Els estats de transició d'interconversió dels dos triplets (*up* i *down*) presenten una anell pràcticament pla, allargant-se la distància entre els carbonis C3 i C4 (Taula 19).

La mínima energia adiabàtica d'excitació és de 74.9 (75.0) kcal mol<sup>-1</sup> (mpw-Gd (mpw-Gdp)) entre el  $S_0$ -noHB i el  $T_1$ -noHB-down (Taula 19). En introduir el PCM el  $T_1$ -noHB-down segueix sent el triplet de mínima energia adiabàtica d'excitació (76.0 kcal mol<sup>-1</sup>). Globalment, però, el triplet amb mínima energia potencial relativa a nivell mpw-Gd, mpw-Gdp i PCM d'acetona és el  $T_1$ -HB-in-*up*, mentre que en considerar l'energia lliure de Gibbs el triplet de mínima energia resulta ser el  $T_1$ -noHB-*down* a nivells mpw-Gd i mpw-Gdp.



**Figura 46:** Geometries dels triplets  $^3(\pi-\pi^*)$  de la 2(5H)-furanona **60a** amb enllaç d'hidrogen intramolecular a sobre del pla de l'anell (HB-in), a la banda de fora de l'anell (HB-out) i sense enllaç d'hidrogen amb l'oxigen de l'anell (noHB) i amb l' hidrogen piramidalitzat cap a la cara *sin* (*up*) o cap a la cara *anti* (*down*) i els estats de transició entre ells.

Com ja s'ha comentat per la lactona **10**, la població de cada triplet *up* i *down* serà important en aquelles reaccions en que l'espècie excitada sigui la 2(5H)-furanona. Quan les energies es transformen en percentatges de població, es troba que considerant l'energia interna, la relació *up:down* és aproximadament de 60:40 per als dos nivells DFT mentre que considerant l'energia lliure de Gibbs la relació *up:down* és de 70:30 i 44:56 per mpw-Gd i mpw-Gdp, respectivament. En considerar el model PCM la relació *up:down* és pràcticament 50:50.



**Taula 19:** Energia relativa de les espècies singlet i triplet ( $\Delta E$  ( $\Delta G$ ), kcal mol<sup>-1</sup>) respecte del conformer singlet de mínima energia, paràmetres geomètrics importants obtinguts i poblacions relatives les espècies en equilibri per la 2(5H)-furanona, **60a**, a nivell mpw-Gd, mpw-Gdp i el model PCM d'acetona per a mpw-Gd.

	$\Delta E$ ( $\Delta G$ ) [ $\Delta E + \Delta G_{\text{solv}}$ ] <sup>c</sup>	% <sup>d</sup>	$\Phi(\text{H-C=C-H})$ <sup>e</sup>	C=O <sup>f</sup>	C2-C3 <sup>f</sup>	C3-C4 <sup>f</sup>
<b>mpw-Gd<sup>a</sup></b>						
<b>S<sub>0</sub>-HB-out</b>	0.0 (0.4) [0.7]	64.6 (27.7) [19.7]	-0.6	1.190	1.469	1.324
<b>S<sub>0</sub>-HB-in</b>	0.4 (0.0) [0.0]	30.4 (55.3) [61.1]	0.0	1.191	1.469	1.322
<b>S<sub>0</sub>-noHB</b>	1.5 (0.7) [0.7]	5.0 (17.0) [19.2]	0.4	1.190	1.471	1.321
<b>T<sub>1</sub>-HB-out</b>						
<b>down</b>	77.7 (74.4) [78.4]	2.8 (1.4) [2.0]	-79.7	1.198	1.444	1.472
<b>ET-down-up</b>	84.7 (78.6) [83.4]		-12.9	1.206	1.426	1.502
<b>up</b>	77.2 (74.0) [78.0]	6.3 (2.6) [3.7]	81.5	1.198	1.446	1.474
<b>T<sub>1</sub>-HB-in</b>						
<b>down</b>	76.9 (73.5) [77.1]	11.8 (6.1) [16.2]	-86.0	1.199	1.444	1.471
<b>ET-down-up</b>	81.1 (75.8) [81.0]		12.9	1.206	1.426	1.502
<b>up</b>	76.0 (72.9) [76.5]	50.7 (17.1) [43.9]	85.3	1.197	1.447	1.470
<b>T<sub>1</sub>-HB-noHB</b>						
<b>down</b>	76.4 (72.1) [76.7]	23.9 (64.0) [31.0]	-89.9	1.196	1.448	1.470
<b>ET-down-up</b>	80.7 (75.7) [80.8]		-22.3	1.200	1.436	1.502
<b>up</b>	77.4 (73.3) [78.1]	4.5 (8.7) [3.2]	84.1	1.198	1.447	1.471
<b>mpw-Gdp<sup>b</sup></b>						
<b>S<sub>0</sub>-HB-out</b>	0.0 (0.5)	51.4 (19.0)	-0.6	1.193	1.468	1.325
<b>S<sub>0</sub>-HB-in</b>	0.2 (0.0)	37.0 (46.7)	0.0	1.193	1.469	1.324
<b>S<sub>0</sub>-noHB</b>	0.9 (0.2)	11.6 (34.3)	0.5	1.193	1.470	1.322
<b>T<sub>1</sub>-HB-out</b>						
<b>down</b>	77.6 (73.6)	1.5 (3.2)	-81.1	1.200	1.445	1.473
<b>ET-down-up</b>	83.5 (77.5)		1.5	1.209	1.421	1.504
<b>up</b>	76.9 (73.5)	5.6 (4.0)	81.2	1.200	1.446	1.474
<b>T<sub>1</sub>-HB-in</b>						
<b>down</b>	76.8 (73.6)	5.8 (3.2)	-85.1	1.201	1.445	1.471
<b>ET-down-up</b>	80.6 (75.1)		7.7	1.209	1.422	1.502
<b>up</b>	75.7 (72.5)	44.1 (22.0)	84.4	1.199	1.447	1.471
<b>T<sub>1</sub>-HB-noHB</b>						
<b>down</b>	75.9 (72.0)	30.4 (49.7)	-88.5	1.198	1.447	1.471
<b>ET-down-up</b>	79.9 (75.1)		-16.9	1.204	1.433	1.503
<b>up</b>	76.4 (72.6)	12.5 (17.8)	83.4	1.200	1.447	1.471

<sup>a</sup> umpw95/6-31G (d); <sup>b</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>c</sup> kcal mol<sup>-1</sup> respecte conformer S<sub>0</sub> de mínima energia: S<sub>0</sub>-HB-out (S<sub>0</sub>-HB-in) [S<sub>0</sub>-HB-in] en cada cas; <sup>d</sup> població relativa de cada espècie: energia potencial, (energia lliure de Gibbs) i [model PCM d'acetona]; <sup>e</sup> graus; <sup>f</sup> Å.

En estudiar la interconversió dels diferents diastereòmers (*up* i *down*) que sorgeixen en els triplets de mínima energia, T<sub>1</sub>, de **60a** es troba que la seva barrera d'interconversió en el conformer HB-out és més alta que els altres dos conformers. Això, probablement és degut al fet que no s'ha pogut localitzar l'estat de transició amb la cadena lateral amb la mateixa conformació que presenten

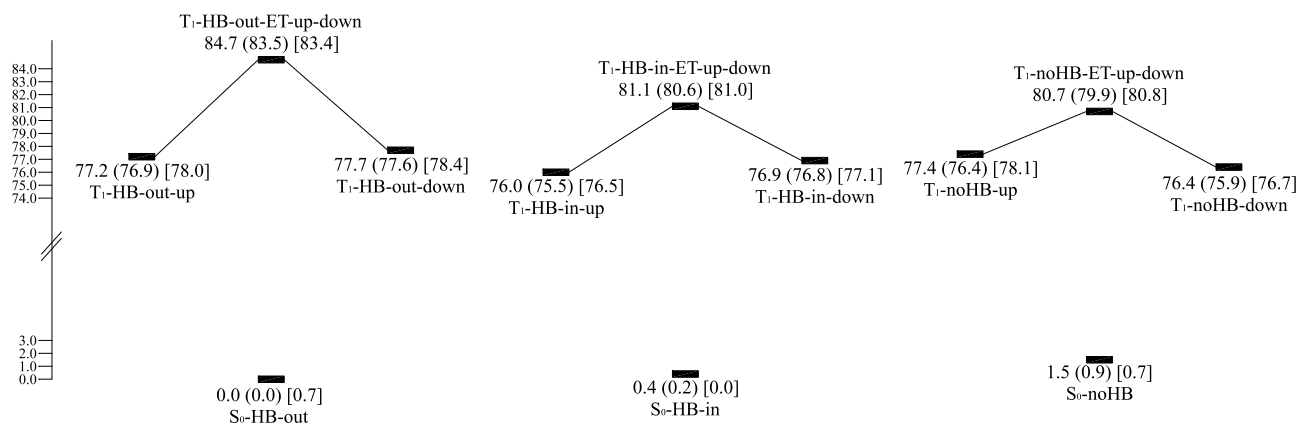
els dos mínims (HB-out-down i HB-out-up). A la Taula 20 es troben recollides les dades que s'han obtingut d'aquesta interconversió.

**Taula 20:** Energia relativa d'interconversió *up-down* ( $\Delta E$ ) de **60a** calculada a nivell DFT umpw95/6-31G(d), PCM(acetona)umpw95/6-31G (d)/umpw95/6-31G (d) i umpw95/6-31++G(d,p) respectivament.

	$\Delta E$ mpw-Gd <sup>a</sup>	$\Delta E$ PCM(acetona)mpw-Gd <sup>b</sup>	$\Delta E$ mpw-Gdp <sup>c</sup>
<b>T<sub>1</sub>-HB-out</b>			
<i>down</i>	-7.0	-5.0	-5.8
<b>ET-down-up</b>	0.0	0.0	0.0
<i>up</i>	-7.5	-5.4	-6.6
<b>T<sub>1</sub>-HB-in</b>			
<i>down</i>	-4.3	-3.9	-3.8
<b>ET-down-up</b>	0.0	0.0	0.0
<i>up</i>	-5.1	-4.5	-5.0
<b>T<sub>1</sub>-HB-noHB</b>			
<i>down</i>	-4.3	-4.1	-4.0
<b>ET-down-up</b>	0.0	0.0	0.0
<i>up</i>	-3.3	-2.8	-3.5

<sup>a</sup> umpw95/6-31G (d); <sup>b</sup> PCM(acetona)umpw95/6-31G (d)/umpw95/6-31G (d); <sup>c</sup>umpw95/6-31G++(d,p)

A la Figura 47 es mostra un resum gràfic de totes les espècies (singlets fonamentals, S<sub>0</sub>, triplets de mínima energia, T<sub>1</sub>, i estats de transició d'interconversió entre ells) de **60a**.



**Figura 47:** Esquema de les energies relatives de totes les espècies implicades en la 2(5H)-furanona **60a** relatives a S<sub>0</sub>-HB-out. Energies calculades a nivell DFT umpw95/6-31G (d), entre (parèntesi) umpw95/6-31++G(d,p) i entre [claudàtors] PCM(acetona)umpw95/6-31G (d)/umpw95/6-31G (d).

#### 2.2.4.2.7. Comparació lactones i cetones $\alpha,\beta$ -insaturades

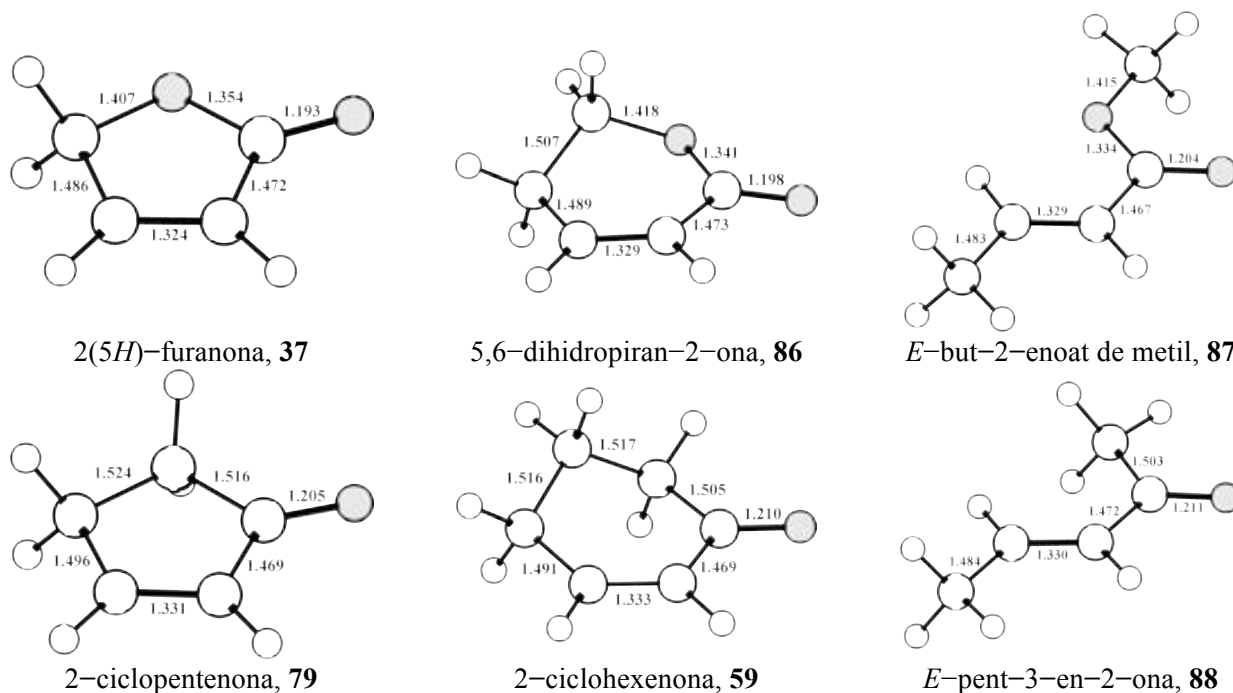
Com s'ha pogut observar anteriorment les lactones presenten un triplet de major energia que les enones amb la mateixa mida d'anell, i que, en ambdós casos, en disminuir la grandària de l'anell augmenta l'energia relativa del seu triplet.

Per determinar quins són els factors que influeixen aquesta tendència, en aquest apartat s'ha recollit les distàncies (Figura 48) i les càrregues naturals amb el hidrògens sumats (Taula 21) dels compostos **37**, **59**, **79**, **86**, **87** i **88** calculades a nivell mpw-Gdp.

**Taula 21:** Energia relativa adiabàtica relativa d'excitació singlet-triplet ( $\Delta E(\Delta G)$ , kcal mol<sup>-1</sup>) excitació vertical, diferències energètiques entre els orbitals HOMO i LUMO i càrregues naturals amb els hidrògens sumats dels singlets fonamentals dels compostos **37**, **59**, **79**, **86**, **87**, **88** i **82** calculades a nivell mpw-Gdp.

	$\Delta E(\Delta G)$ ( $S_0-T_1$ ) <sup>a</sup>	$S_0$ -spe-t <sup>a</sup>	$\Delta(\text{HOMO-LUMO})$ <sup>a</sup>	=O <sup>b</sup>	C2 <sup>b</sup>	C3 <sup>b</sup>	C4 <sup>b</sup>
2(5H)-furanona, <b>37</b>	76.5 (73.1)	98.9	196.9	-0.588	0.805	-0.073	0.066
2-ciclopentenona, <b>79</b>	72.0 (68.9)	80.1	176.0	-0.574	0.558	-0.080	0.114
5,6-dihidropiran-2-ona, <b>86</b>	67.4 (63.9)	92.6	190.1	-0.586	0.814	-0.095	0.098
2-ciclohexenona, <b>59</b>	65.7 (62.4)	75.8	173.0	-0.571	0.558	-0.087	0.105
<i>E</i> -but-2-enoat de metil, <b>87</b>	61.6 (57.7)	92.6	190.6	-0.625	0.817	-0.109	0.118
<i>E</i> -pent-3-en-2-ona, <b>88</b>	59.2 (54.5)	77.6	177.5	-0.569	0.554	-0.089	0.082
etilè, <b>82</b>	65.0 (60.5)	104.5	209.3				

<sup>a</sup> umpw95/6-31G++(d,p), kcal mol<sup>-1</sup>; <sup>b</sup> U.A.



**Figura 48:** Distàncies de diverses enones i lactones cícliques i de cadena oberta a nivell DFT MPWB1K 6-31++G(d,p).

De la comparació de les diferents espècies s'observa que la distància C=O s'allarga en augmentar la mida de l'anell i sempre és més gran en les cetones que no en les lactones o l'ester i això implica una major conjugació amb el doble com més llarga és la distància C=O. Així mateix s'observa que el doble enllaç C=C de les lactones (i en l'ester) és més curt que el de les

corresponents cetones. A més, l'enllaç oxigen-carboni carbonílic ( $\text{O}-\text{C}=\text{O}$ ) és més petit que l'altre enllaç C-O ( $\text{C}-\text{C}-\text{O}$ ). Per tant, la deslocalització de l'enllaç carbonílic en les lactones (i en l'ester) es desplaça parcialment cap a l'altre oxigen d'aquesta funció i perd part de la deslocalització amb el doble enllaç C=C.

Tot això fa que, en general, les lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades estiguin més tensionades i el doble enllaç C=C tingui un caràcter més pur (amb una distància molt propera als 1.323 Å del doble enllaç de l'etilè) que les cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades i, per tant, l'energia d'excitació  $\pi \rightarrow \pi^*$  sigui més gran i l'energia relativa del triplet de les lactones (i l'ester) sigui més alta.

Un fet similar s'observa en estudiar les càrregues naturals amb els hidrògens sumats del sistema  $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$  (Taula 21). En les lactones, el carboni carbonílic presenta una carrega positiva major que no les corresponents cetones degut a l'efecte electroattractiu dels dos oxígens.

A la Figura 49 es mostren els orbitals HOMO i LUMO de les espècies que s'han considerat. En comparar la diferència d'energia HOMO-LUMO (Taula 21), es troba que les lactones (i l'ester)  $\alpha,\beta$ -insaturades presenten una diferència d'energia HOMO-LUMO superior ( $190 \text{ kcal mol}^{-1}$ ) a les corresponents cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades ( $173$  i  $178 \text{ kcal mol}^{-1}$ ).

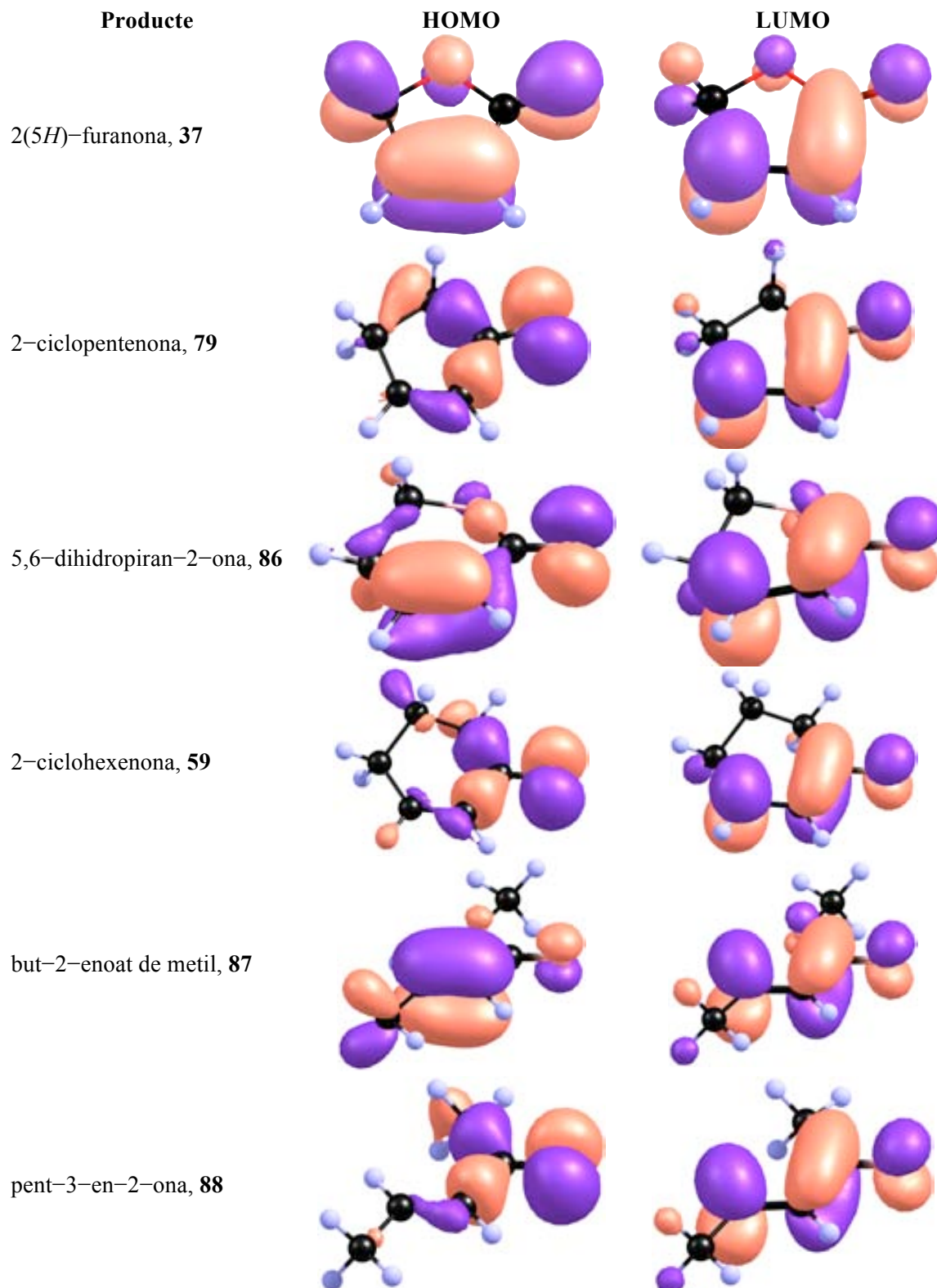
Quan es consideren els orbitals HOMO i LUMO s'observa que en tots els casos, el LUMO és un orbital provinent de la combinació dels orbitals  $\pi$  C=C i  $\pi$  C=O. Per les lactones (i l'ester)  $\alpha,\beta$ -insaturades l'orbital HOMO és diferent en cada cas. Per la 2(5H)-furanona, **37**, es tracta de l'enllaç  $\pi$  C=C amb una petita combinació amb el  $\pi$  C=O. Per la 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**, l'orbital HOMO és l'orbital  $\pi$  C=C enllaçant amb una certa combinació amb un orbital no enllaçant ( $n$ ) de l'oxigen. Per el *E*-but-2-enoat de metil, **87**, és anàleg la 2(5H)-furanona, **37**, però amb una contribució menor de l'orbital  $\pi$  C=O.

En totes les cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades estudiades l'orbital HOMO sempre és l'orbital no enllaçant ( $n$ ) de l'oxigen, possiblement degut a una major deslocalització del sistema C=C i C=O que fa disminuir l'energia d'aquests orbitals.

Quan es comparen les energies d'excitació vertical ( $S_0\text{-spe-t}$ ) es troba que aquestes sempre són superiors en les lactones (i en l'ester). També s'observa que aquestes energies són molt similars per els anells de sis membres i les espècies de cadena oberta, mentre que per l'anell de cinc membres és més alta. Tot això és paral·lel al que es troba en les diferències d'energia entre els orbitals HOMO i LUMO.

L'etilè, malgrat no tenir cap restricció estèrica, presenta una energia d'excitació vertical més alta que qualsevol de les altres espècies. L'energia d'excitació vertical de la 2(5H)-furanona, **37**, és

força similar a la de l'etilè i també és l'enona en que el doble enllaç presenta un caràcter més pur de doble enllaç.



**Figura 49:** Representació gràfica dels orbitals HOMO i LUMO de 2(5*H*)-furanona, **37**, 2-ciclopentenona, **79**, 5,6-dihidropiran-2-ona, **86**, 2-ciclohexenona, **59**, *E*-but-2-enoat de metil, **87** i *E*-pent-3-en-2-ona, **88**, en l'estat singlet fonamental,  $S_0$ .

En resum podem dir que les lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades presenten un triplet de major energia respecte de les cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades degut als diferents orbitals HOMO de les espècies, a les menors distàncies dels enllaços C–O i a la menor deslocalització de l'enllaç C=O en l'enllaç C=C.

#### 2.2.4.3. Parelles de reacció

D'aquest estudi, des del punt de vista metodològic, es pot concloure que CASSCF dóna uns resultats força diferents de la resta de mètodes i dels resultats experimentals disponibles. Per tant, no és el mètode d'elecció per calcular l'energia d'excitació adiabàtica d'olefines i enones. El CASSCF no és un bon mètode per realitzar aquests càlculs, ja que no introdueix correlació dinàmica. La resta de mètodes donen resultats similars entre ells, amb una energia lliure de Gibbs obtinguda ( $\Delta G$ ) que es troba dintre dels rangs de les energies experimentals publicades.

Quan es considera quina és l'espècie excitada que es troba involucrada en la reacció, primer cal tenir en compte quina és l'energia del triplet del sensibilitzador. En les reaccions fotoquímiques portades a terme en aquest treball s'ha utilitzat acetona com a sensibilitzador. O'Neil i Larson van publicar l'any 1969<sup>84</sup> que l'energia del triplet de l'acetona es trobava unes 80 kcal mol<sup>-1</sup> per sobre del seu singlet fonamental amb la correcció de punt zero.

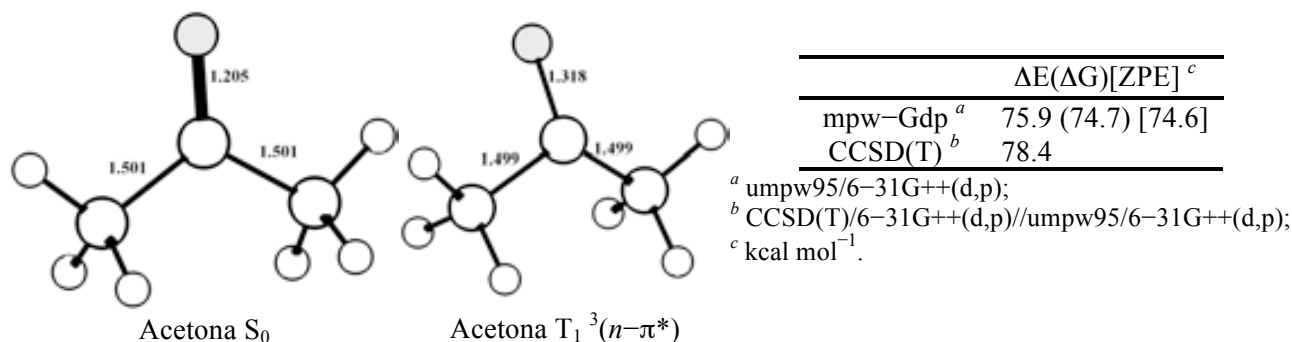
Si es té en compte que en el cas de la lactona **37** indica que el millor mètode per l'estudi complet de la reacció és MPWB1K i que l'estudi de les excitacions de les lactones i les olefines confirmem que MPWB1K i CCSD(T) són bons mètodes per avaluar l'excitació d'aquestes espècies es va decidir de calcular l'energia d'excitació de l'acetona en aquests nivells de càlcul per tal de determinar si aquesta és capaç de sensibilitzar la lactona i l'olefina com s'ha trobat experimentalment. Totes aquestes dades i les geometries de singlet fonamental,  $S_0$ , i del triplet de mínima energia,  $T_1$ , de l'acetona es troben recollides a la Figura 50.

Les geometries del singlet fonamental i del triplet de mínima energia mostra clarament que s'ha allargat l'enllaç C=O i s'ha apropat a la distància de l'enllaç C–O simple.

El resultat teòric de l'energia de punt de zero del triplet de l'acetona obtingut (74.6 kcal mol<sup>-1</sup>) és lleugerament inferior al resultat experimental. Malgrat això, aquest resultat experimental és aproximat i, per tant, el resultat teòric es considera correcte. Amb aquests valors, tant experimentals com teòrics, es troba que l'acetona és capaç d'excitar totes les espècies estudiades a excepció de l'acetilè, que té una energia del triplet superior a les 80 kcal mol<sup>-1</sup> (Figura 51).

---

<sup>84</sup> O'Neal, H. E.; Larson, C. W. Primary processes in the acetone photochemical system. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 1011–1022.



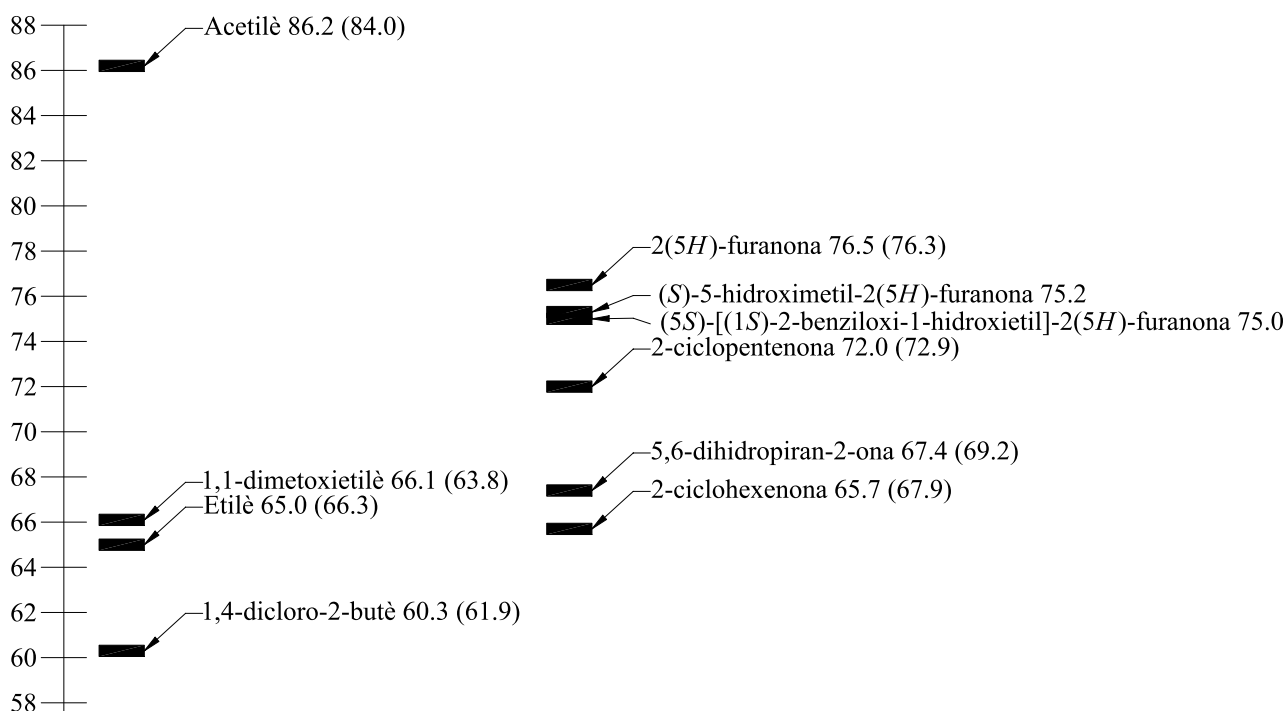
**Figura 50:** Energia relativa adiabàtica d'excitació singlet-triplet ( $\Delta E(\Delta G)[ZPE]$ , kcal mol<sup>-1</sup>) de l'acetona i geometria de l'acetona singlet fonamental, S<sub>0</sub>, i del triplet de mínima energia, T<sub>1</sub>. Distàncies interatòmiques (Å) més importants obtingudes de l'optimització de les geometries a nivell umpwb95/6-31++G(d,p).

Quan es comparen les energies de les olefines amb les de les enones estudiades (Figura 51) es troba que totes les olefines tenen un triplet per sota de totes les enones excepte de la 2-ciclohexenona, **59**, que té un triplet amb una energia inferior a l'1,1-dimetoxietilè, **83**, i només lleugerament superior a l'etilè. Per tant, podem dir que per enones cícliques de 5 membres, la reacció amb aquestes olefines pot evolucionar *via* el triplet de l'olefina que es troba per sota en energia de l'enona, per les de 6 membres és una via que caldrà considerar en cada cas.

Així mateix, les cetones cícliques  $\alpha,\beta$ -insaturades tenen un triplet amb energia inferior a les seves lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades homòlogues degut a que presenten una distància major dels enllaços C<sub>5/6</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> respecte dels C<sub>5/6</sub>-O<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, el que fa que els anells de les lactones estiguin més tensionats, i representa una disminució de la deslocalització del doble enllaç amb el carbonil.

Com s'ha comentat, en un treball anterior<sup>67</sup> s'havia estudiat la fotocicloaddició [2+2] de la 2-ciclohexenona a etilè. En aquest treball no es va considerar l'energia d'excitació de l'etilè, i es va realitzar l'estudi a partir del triplet T<sub>1</sub> de la 2-ciclohexenona i del singlet S<sub>0</sub> de l'etilè. Malgrat això, s'ha trobat que l'energia del triplet T<sub>1</sub> de l'etilè és lleugerament inferior a la de la 2-ciclohexenona i, per tant, seria possible que aquesta via fos important a l'hora de descriure el primer pas de la reacció. En aquesta altra via la selectivitat de l'atac  $\alpha/\beta$  no és tant pronunciada, com s'ha trobat en l'estudi de la lactona **37**, i la geometria dels estats de transició poden ser diferents en presentar els grups CH<sub>2</sub> que provenen de l'etilè una geometria ortogonal i no plana. A més, si la enona es troba en el seu estat singlet fonamental i, per tant, plana en els casos on hi pugui haver selectivitat facial no influirà el factor de la piramidalització del carboni 4 de l'anell. Per tant, el curs estereoquímic de la reacció pot variar en funció del camí que segueixi la reacció.

SINTÈTIC



**Figura 51:** Esquema de les energies relatives d'excitació adiabàtica  $S_0 \rightarrow T_1$  (mpw-Gdp<sup>a</sup> (CCSD(T)<sup>b</sup>) kcal mol<sup>-1</sup>) de les olefines i enones estudiades. <sup>a</sup> umpw95/6-31G++(d,p); <sup>b</sup> CCSD(T)/6-31++G(d,p)/umpw95/6-31G++(d,p).

En el nostre grup de recerca<sup>85</sup> s'havia observat que en irradiar en determinades condicions el *Z*-1,4-dicloro-2-butè, **Z-85**, s'isomeritzava a la corresponent olefina *E*-**85**, mentre que en irradiar l'olefina *E*-**85**, més estable, aquesta no s'isomeritzava (Taula 22). L'olefina **Z-85** no s'isomeritza quan s'irradia de forma directa (acetnitril i quars), mentre que si que hi ha isomerització quan hi ha acetona com a sensibilitzador (Pyrex).

**Taula 22:** Fotoisomerització de l'*E*- i *Z*-1,4-dicloro-2-butè, **85**, en presència i absència de sensibilitzador i diferents filtres.

ClC=CCl  
**E-85**

ClC/C=C/Cl  
**Z-85**

Alquè	Filtre	Dissolvent	Temps	<i>Z</i> : <i>E</i> <sup>a</sup>
<b>E-85</b>	Quars	Acetonitril	2 h	3:97
	Pyrex	Acetona	2 h	3:97
<b>Z-85</b>	Quars	Acetonitril	2 h	95:5
	Pyrex	Acetona	2 h	30:70

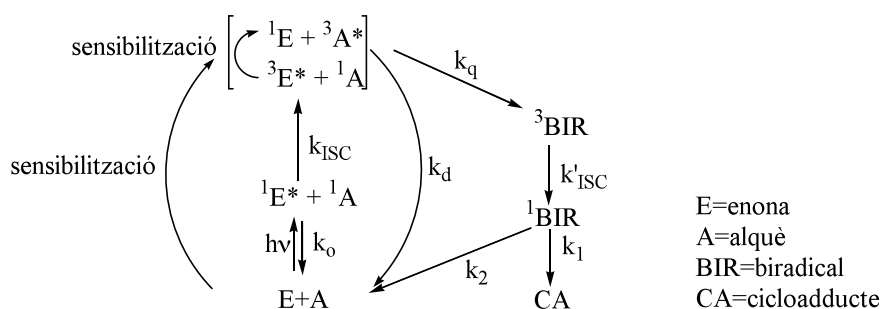
<sup>a</sup> Olefina comercial *E* impurificada amb un 3% de *Z*, i la olefina *Z* impurificada amb un 5% de l'olefina *E*.

<sup>85</sup> Parés, S., Treball de recerca, 2006, UAB.



Aquest exemple també demostra experimentalment que altres olefines, a part de l'etilè, són capaces d'absorbir l'energia d'un sensibilitzador per arribar al seu estat triplet.

Un cop es consideren els resultats teòrics obtinguts, l'esquema mecanístic proposat per Bauslaugh–Schuster–Weedon es pot modificar (Figura 52) introduint el fet que mitjançant sensibilització de l'alquè, aquest pugui arribar al seu triplet  $T_1$ . Aquesta sensibilització pot ser via un sensibilitzador present en el medi de reacció, o pot ser que l'enona, que s'ha excitat en absorbir la llum, sigui qui actuï com a sensibilitzador. Amb aquesta modificació aquest esquema inclou la possibilitat que l'enona o un altre sensibilitzador exciti l'alquè al seu estat triplet i sigui aquest qui iniciï la reacció. Per tant es consideren les dues possibilitats, que sigui l'enona o l'alquè l'espècie triplet involucrada en la reacció.

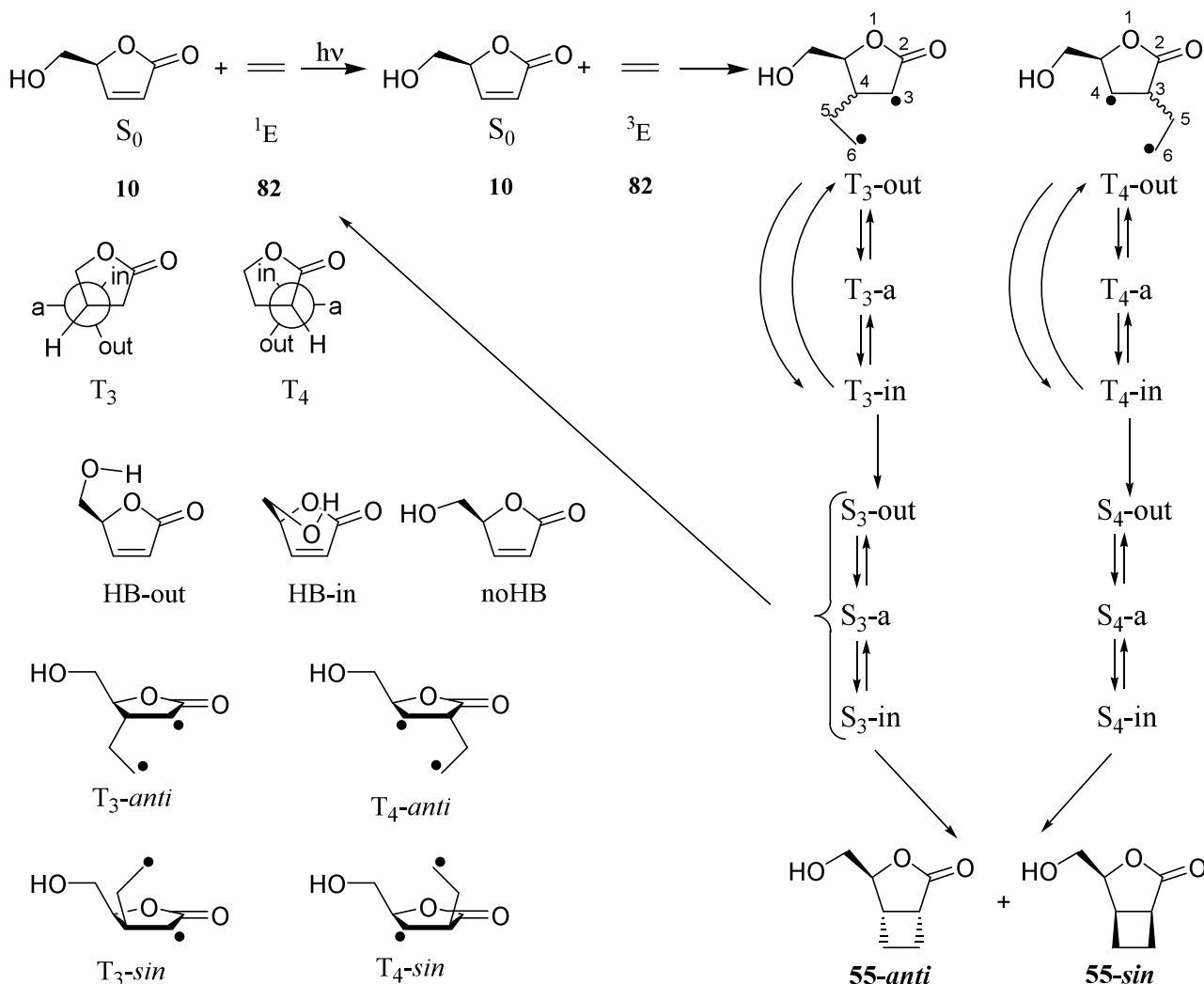


**Figura 52:** Modificació de l'esquema mecanístic proposat per Bauslaugh–Schuster–Weedon.

Caldrà, però, tenir en compte en quin cas es troba cada parella de reactius i decidir en funció de l'energia de cada triplet quina és la via que segueix la reacció. Depenent de la via que s'esculli els reactius tindran una geometria o una altra i aquest fet té una gran influència en el primer pas de la reacció.

### 2.2.5. Estudi teòric de la fotocicloaddició [2+2] de la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, 10, a etilè

Com s'ha comentat a l'apartat de l'estudi de les enones, la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, 10, pot presentar tres confòrmers: HB-in amb un enllaç d'hidrogen per sobre de l'anell, HB-out amb un enllaç d'hidrogen per fora de l'anell i noHB sense enllaç d'hidrogen (Esquema 33).



**Esquema 33:** Perfil de reacció de la fotocicloaddició [2+2] de la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, 10, a etilè. S<sub>0</sub>: singlet fonamental de 10. <sup>1</sup>E: singlet fonamental de l'etilè. <sup>3</sup>E: triplet de l'etilè. T<sub>3</sub>: biradical triplet fruit de l'atac de l'etilè a la posició β-carbonílica de 10. T<sub>4</sub>: biradical triplet fruit de l'atac de l'etilè a la posició α-carbonílica de 10. S<sub>3</sub> i S<sub>4</sub>: biradicals singlets equivalents als corresponents triplets. 54: ciclobutans producte de la reacció. *anti*: aproximació de l'etilè per la cara contrària del grup hidroximetil de 10. *sin*: aproximació de l'etilè per la mateixa cara del grup hidroximetil de 10.

La lactona 10 presenta un substituent en el carboni C5, per tant, l'atac de l'etilè triplet pot donar lloc a diferents intermedis 1,4-biradicalaris depenent de si l'aproximació es produeix per la mateixa cara on està col·locat el substituent (aproximació *sin*) o si ho fa per la cara oposada (aproximació *anti*). A l'esquema també es descriuen els diferents atacs T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub> i els confòrmers que aquests poden

adoptar (-a, -in, -out), que són equivalents als de la 2(5H)-furanona, **37**. En aquest apartat s'estudiarà només el confòrmer -out.

En aquest cas, també és l'etilè qui presenta un triplet de menor energia i es considera que la reacció transcorre a través del seu triplet. Com s'ha determinat anteriorment, el mètode DFT MPWB1K és adequat per estudiar tota la superfície de la reacció i, per tant, serà el que s'utilitzarà aquí. En tractar-se ara, però, d'un sistema més gran i complex es farà servir la base 6-31G(d). Així mateix, s'ha considerat interessant estudiar el sistema mitjançant un model de dissolvent, s'ha seleccionat un model simple de medi de polarització continua (PCM) i com a valor de l'energia d'aquest s'ha escollit l'energia interna més l'energia lliure de Gibbs de solvatació ( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ). Finalment, com a dissolvent s'ha escollit l'acetona que és el dissolvent més habitual per realitzar aquest tipus de reaccions i que el programari Gaussian considera que té una constant dielèctrica ( $\epsilon$ ) de 20.7. En aquest apartat doncs, només es consideraran les energies internes (E) i la correcció d'energia lliure de Gibbs de solvatació ( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ) del model PCM d'acetona.

A continuació es descriuen els perfils de reacció del confòrmer -out respecte del biradical separats en els tres confòrmers que genera l'enllaç d'hidrogen de l'hidroxil de la cadena lateral (HB-in, HB-out i noHB). Malgrat que el confòrmer noHB (Esquema 33) només representa un 4% tenint en compte l'energia interna a nivell  $\text{umpw95/6-31G(d)}$ , s'ha calculat, ja que en introduir el model PCM d'acetona aquest percentatge augmenta fins al 15 % (Taula 17, pàgina 82).

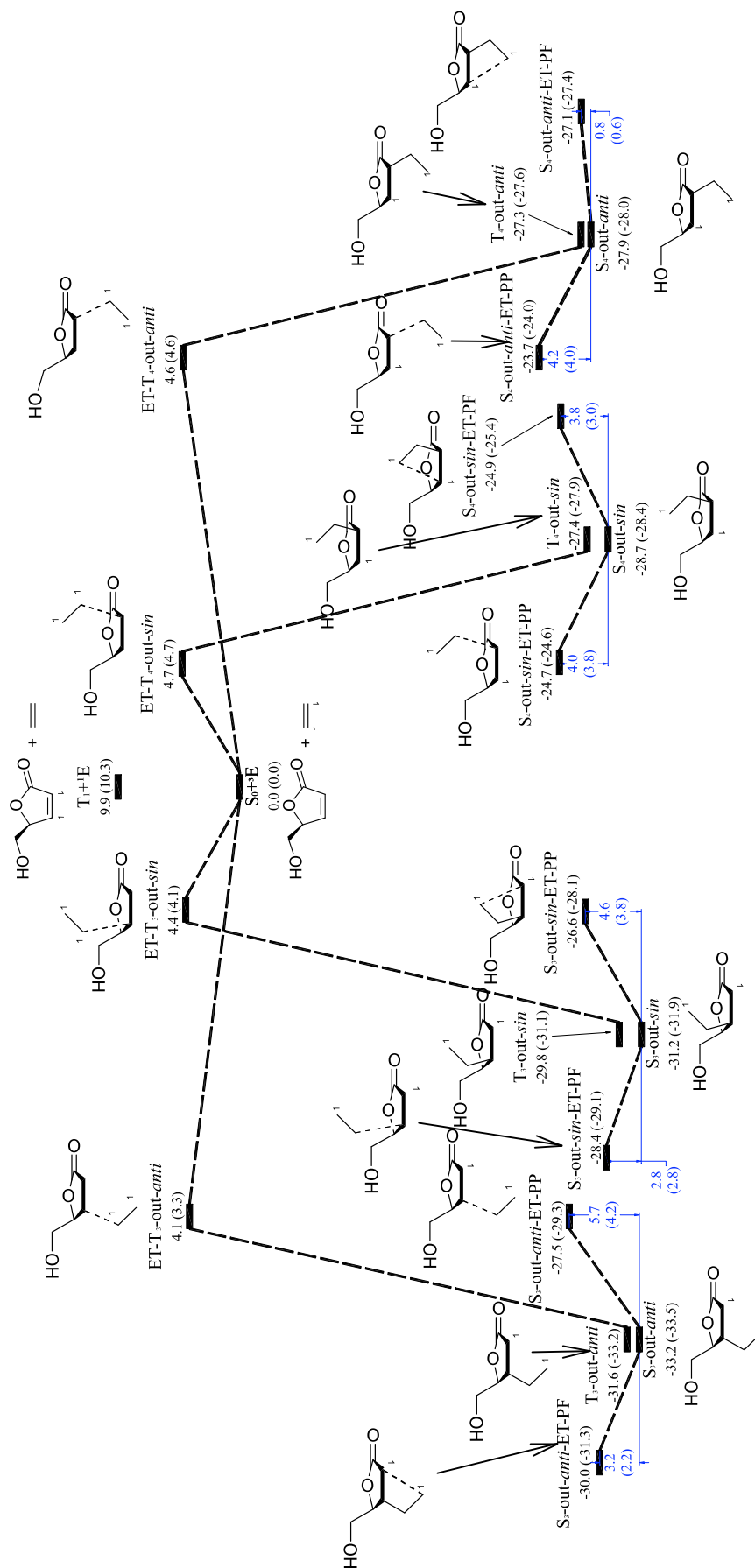
#### 2.2.5.1. Confòrmer HB-in

En l'Esquema 34 es troba recollit el perfil de reacció del confòrmer HB-in de **10**. On s'observa que hi ha una lleugera preferència per l'atac ET-T<sub>3</sub>, el mateix que succeïa en la 2(5H)-furanona, **37**, però aquesta diferència (menor de 0.5 kcal mol<sup>-1</sup>) és prou baixa per esperar que l'atac ET-T<sub>4</sub> pugui ser significatiu.

També s'observa que l'aproximació *anti* és més favorable que l'aproximació *sin*, però només en 0.1-0.3 kcal mol<sup>-1</sup>.

Quan es consideren les energies obtingudes amb el model PCM d'acetona es troba que l'atac ET-T<sub>3</sub>-out-*anti* segueix sent el més afavorit, però ara aquesta tendència s'ha accentuat i s'amplia el rang d'energies dels estats de transició a 1.4 kcal mol<sup>-1</sup>.

Quan aquestes energies es transformen en percentatges, es troba que considerant l'energia interna (E) un 61% de les aproximacions són *anti*, mentre que en aplicar el model PCM d'acetona aquest percentatge augmenta fins al 76%.



**Esquema 34:** Esquema reacció de la 2(5*H*)-furanona **10**, conformer HB-in, amb etilè. Paràmetres energètics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d), i entre parèntesi utilitzant el model PCM d'acetona ( $E+\Delta G_{solv}$ ), l'energia de les espècies singlet no ha estat corregida.

L'energia relativa dels biradicals triplets és gairebé sempre paral·lela a la dels estats de transició que porten cap a ells. L'únic cas on no es compleix és el HB-in-T<sub>4</sub>-out-sin, que és més estable que l'anti en només 0.1 kcal mol<sup>-1</sup>.

La inversió d'espín dels biradicals triplet dona els biradicals singlet que són entre 0.8 i 2.3 kcal mol<sup>-1</sup> més estables que els seus corresponents triplets (Taula 23). Aquí també el biradical singlet HB-in-S<sub>4</sub>-out-sin és més estable que el biradical HB-in-S<sub>4</sub>-out-anti en 1.0 kcal mol<sup>-1</sup>.

**Taula 23:** Diferència d'energia ( $\Delta E$ ,  $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels mínims triplet i singlet de la 2(5H)-furanona **10** en el confòrmer HB-in. L'energia del singlet ha estat corregida.

	<b>E(S<sub>3</sub>-out)-E(T<sub>3</sub>-out)</b>		<b>E(S<sub>4</sub>-out)-E(T<sub>4</sub>-out)</b>	
	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$
<b>HB-in-anti</b>	-1.0	-0.8	-0.8	-1.0
<b>HB-in-sin</b>	-0.8	-2.3	-1.7	-1.7

Els biradicals singlet poden evolucionar de dos maneres, tancant el cicle i donant el ciclobutà objectiu (ET-PF), o trencant l'enllaç que s'ha format i revertir cap als productes de partida en el seu estat fonamental (ET-PP).

En tots quatre casos (Esquema 34) s'observa que la ciclació cap al ciclobutà és més favorable que el trencament cap als productes de partida. La diferència entre els dos estats de transició depèn de l'atac que s'estigui estudiant i varia des de 0.2 kcal mol<sup>-1</sup> a 3.4 kcal mol<sup>-1</sup> (Taula 24).

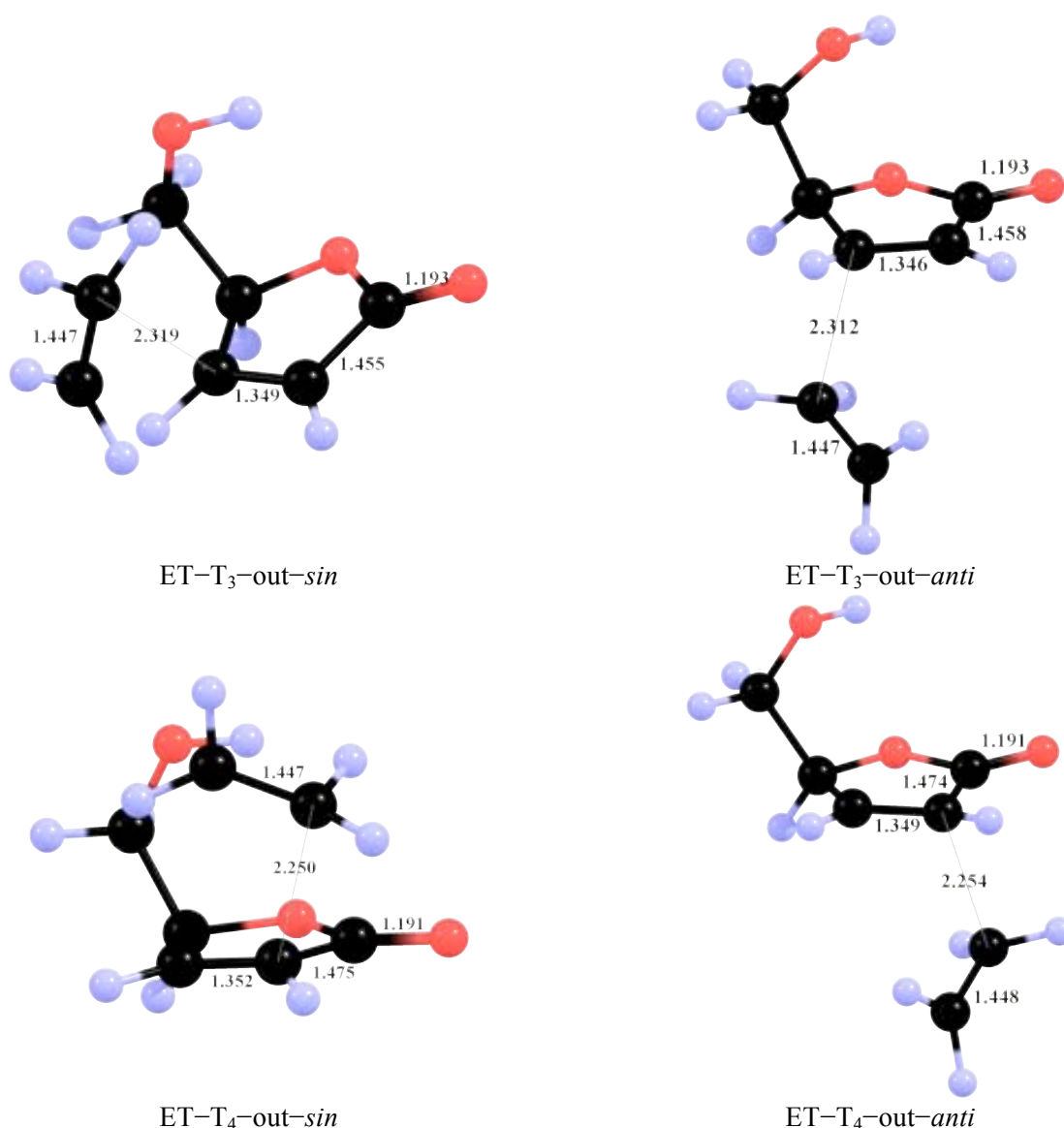
**Taula 24:** Energia ( $\Delta E$  i  $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels estats de ciclació (ET-PF) cap a productes finals i de trencament (ET-PP) cap a l'estat fonamentals dels productes de partida del confòrmer HB-in de la 2(5H)-furanona **10**. L'energia del singlet no ha estat corregida per comparar-la amb els estats de transició.

	$\Delta E(\text{ET-PF})$		$\Delta E(\text{ET-PP})$		$\Delta E(\text{ET-PF}) - \Delta E(\text{ET-PP})$	
	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$
<b>HB-in-S<sub>3</sub>-out-anti</b>	3.2	2.2	5.7	4.2	-2.5	-2.0
<b>HB-in-S<sub>3</sub>-out-sin</b>	2.8	2.8	4.6	3.8	-1.8	-1.0
<b>HB-in-S<sub>4</sub>-out-anti</b>	0.8	0.6	4.2	4.0	-3.4	-3.4
<b>HB-in-S<sub>4</sub>-out-sin</b>	3.8	3.0	4.0	3.8	-0.2	-0.8

Pel HB-in-S<sub>3</sub>-out l'aproximació *anti* presenta unes barreres dels dos estats de transició (ciclació i trencament) lleugerament més altes que l'aproximació *sin* (Taula 24) en energia interna. Malgrat això, en ambdós casos la ciclació és més favorable que el trencament. La diferència entre els dos estats de transició és de 2.5 kcal mol<sup>-1</sup> per a l'*anti* i de 1.8 kcal mol<sup>-1</sup> per la *sin*. En introduir el model PCM d'acetona ( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ), però, la barrera la barrera de ciclació de l'*anti* és inferior a la de

la *sin*, i la tendència a ciclar disminueix lleugerament fins a 1.9 kcal mol<sup>-1</sup> per a l'*anti* i 1.0 kcal mol<sup>-1</sup> per la *sin*.

Quan aquestes barreres energètiques es converteixen en percentatges d'intermedis formats s'observa que en considerar l'energia interna, el 99.1% dels *anti* i el 74.6% dels *sin* ciclen, mentre que en considerar el model PCM ho fan el 98.0% dels *anti* i el 82.6% dels *sin*. És a dir, que la ciclació de les espècies *anti* és més favorable que la ciclació de les *sin*, el que encara accentua més la proporció *anti:sin* final obtinguda en el primer pas de la reacció.

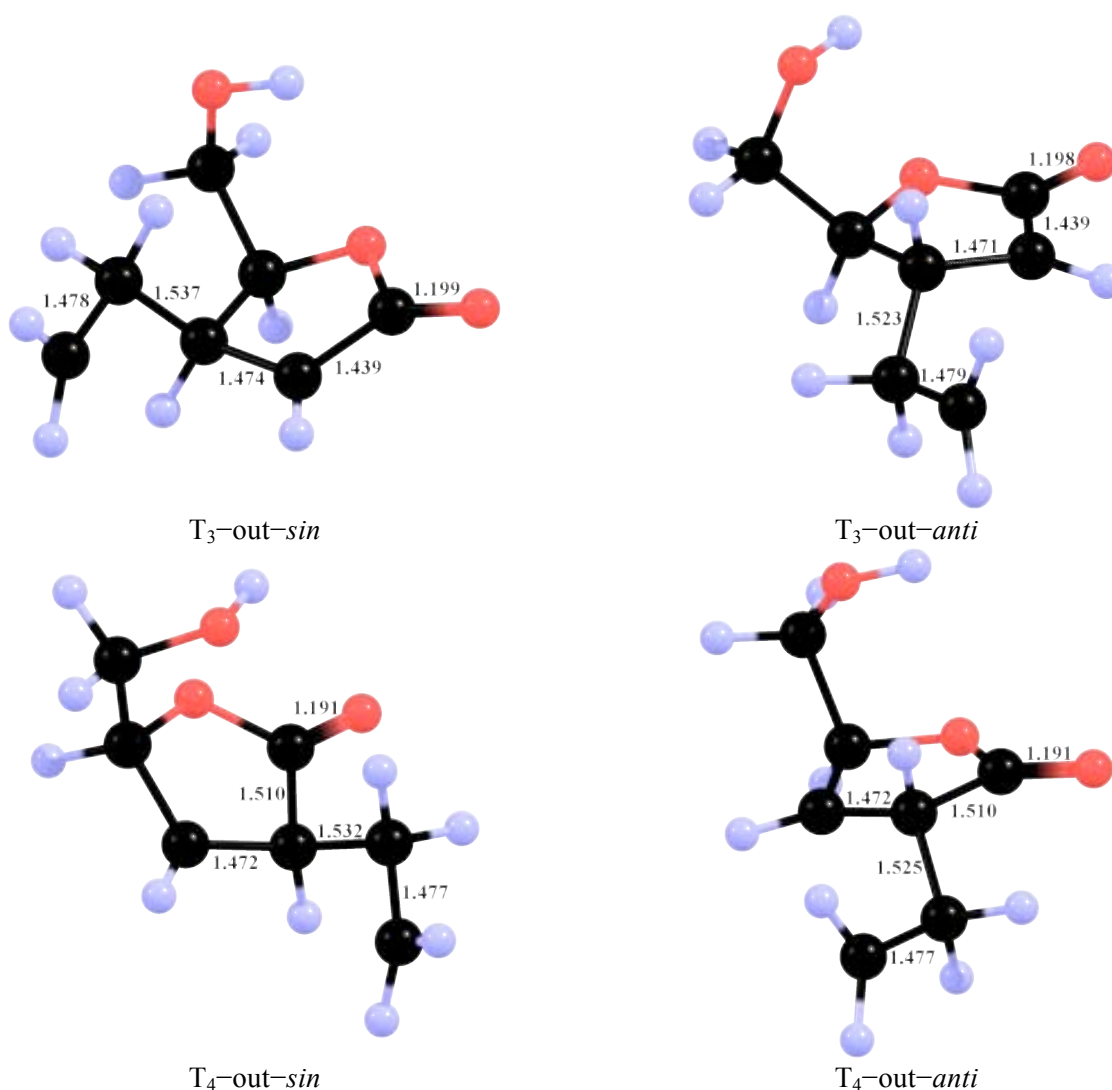


**Figura 53:** Geometries dels estats de transició d'atac de l'etilè a **10** en el conformat HB-in. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

Quan es considera la geometria dels estats de transició d'atac s'observa que són equivalents a les de la 2(5*H*)-furanona, **37**, i que en tots quatre estats de transició (Figura 53) hi ha poca diferència

en l'avenç de l'atac. En els atacs ET-T<sub>3</sub> la distància dels dos carbonis que s'enllacen es troba al voltant de 2.32 Å i la del ET-T<sub>4</sub> es troba al voltant 2.25 Å, per tant els atacs T<sub>4</sub> són lleugerament més avançats. En tots aquests estats de transició, la part que prové de l'etilè encara suporta el triplet i, per tant, els dos grups CH<sub>2</sub> es troben ortogonals.

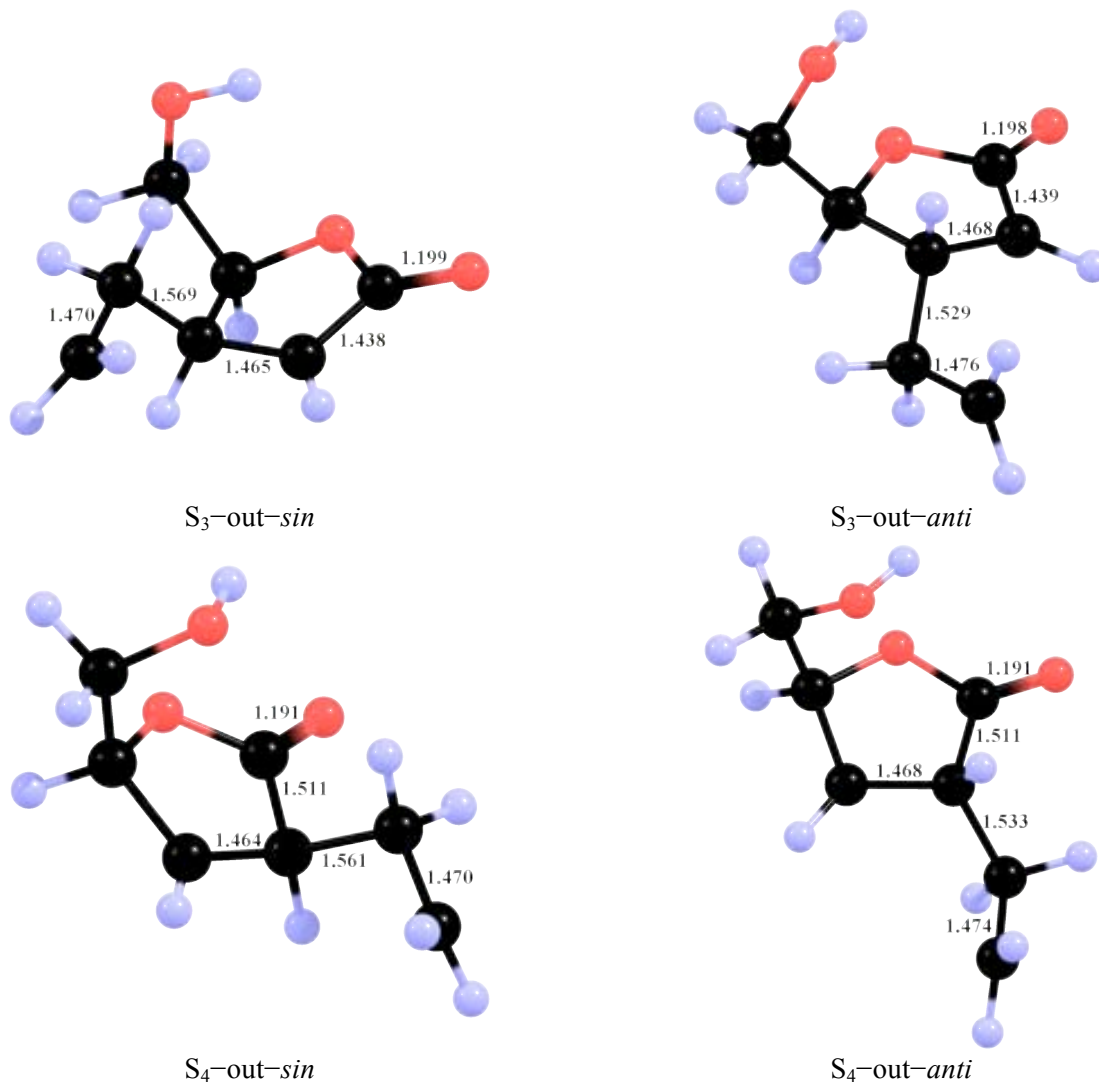
En els biradicals triplets (Figura 54) encara s'observa l'ortogonalitat dels grups CH<sub>2</sub>, tot i que sovint es deforma lleugerament, suposadament per encaixar millor en la conformació de la resta de la molècula.



**Figura 54:** Geometries dels 1,4-biradicals triplet provinents de l'atac de l'etilè a **10** en el conformer HB-in. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

Les geometries dels biradicals singlet (Figura 55) són molt similars a les dels corresponents biradicals triplet. La major diferència és la forma que adopten els CH<sub>2</sub> que provenen de l'etilè. En els singlets generalment aquests es col·loquen de forma *pseudo*-plana.

Respecte de les diferències de les distàncies entre les geometries dels singlets i dels triplets és remarcable que la distància de l'enllaç que s'ha format té una longitud lleugerament superior en tots els singlets respecte del seu corresponent triplet.

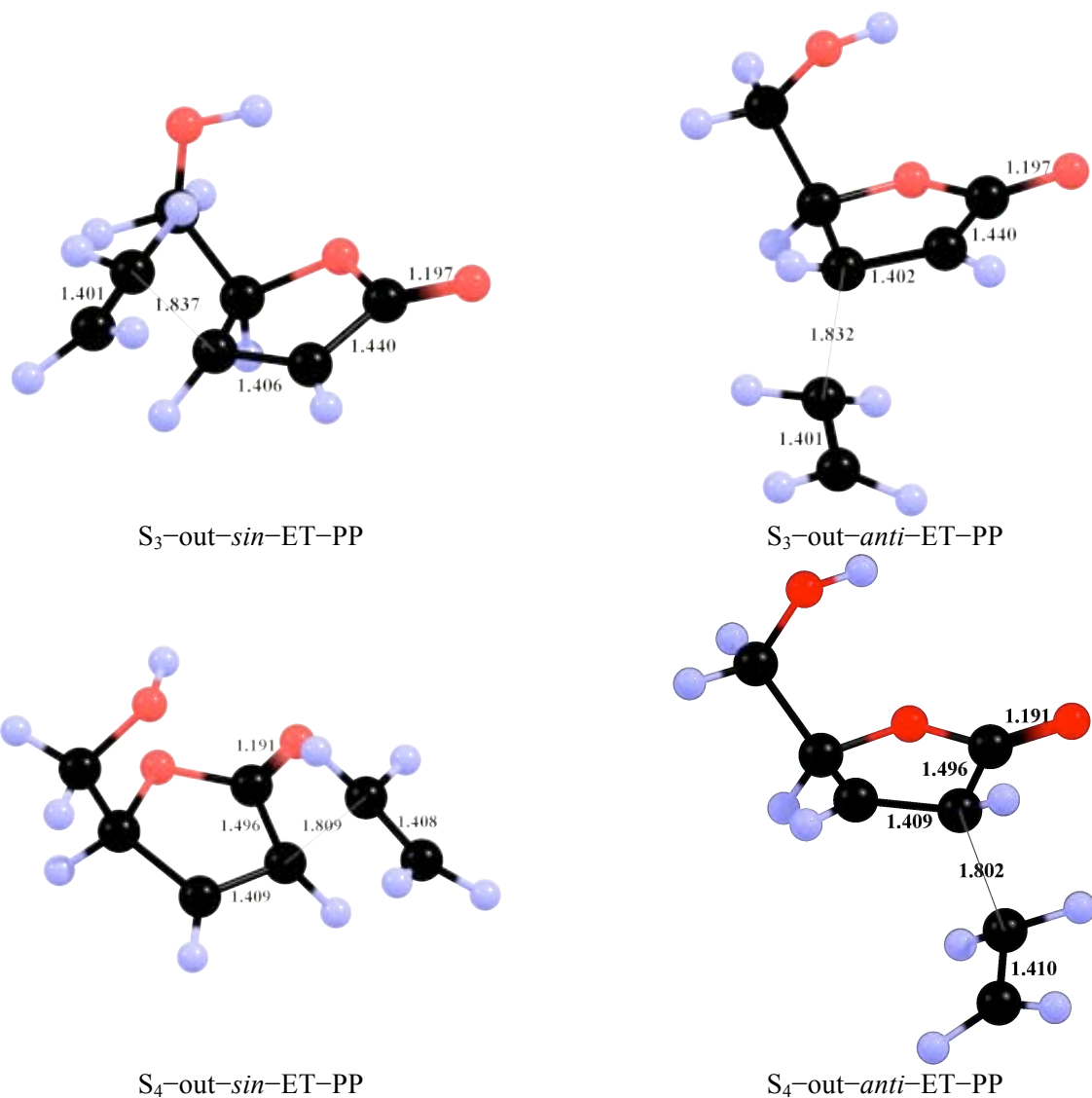


**Figura 55:** Geometries dels 1,4-biradicals singlet provinents de l'atac de l'etilè a **10** en el confòrmer HB-in. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

A les Figura 56 i Figura 57 es troben recollides les geometries dels estats de transició de trencament i ciclació dels 1,4-biradicals singlets de la reacció del confòrmer HB-in de **10**.

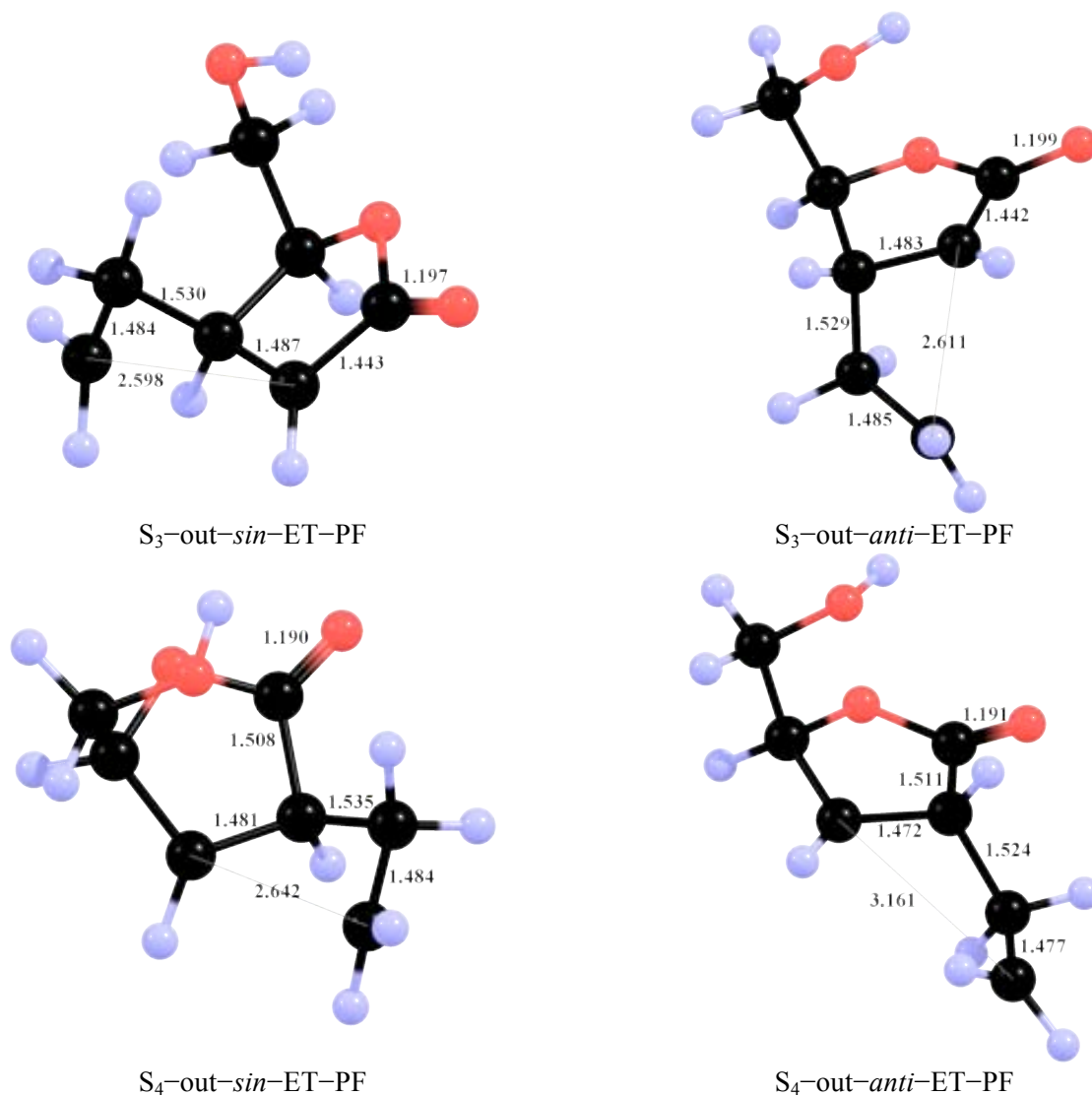
Els dos estats de transició de trencament (Figura 56) que provenen de les dues aproximacions HB-in-*S*<sub>4</sub>-out, *anti* i *sin*, són menys avançats en aproximadament 0.03 Å que els que provenen de HB-in-*S*<sub>3</sub>-out. En comparar l'avenç de les aproximacions *anti* i *sin* de cada atac ( $\alpha$  ó  $\beta$ ) s'observa molt poca diferència, només 0.005–0.007 Å.





**Figura 56:** Geometries dels estats de transició de trencament i reversió a productes de partida amb el conòrmer HB-in. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

Quan es comparen els estats de transició de ciclació (Figura 57), els que provenen de HB-in-S<sub>3</sub>-out presenten un avenç en la reacció molt similar, amb una diferència de longitud en l'enllaç que s'està formant de només 0.013 Å. Contràriament, en l'atac HB-in-S<sub>4</sub>-out hi ha una considerable diferència entre els estats de transició de ciclació que provenen de l'aproximació *sin* i dels que provenen de l'aproximació *anti*. Ara la diferència de longitud en l'enllaç que s'està formant és de 0.519 Å, possiblement per la interacció amb la cadena lateral.

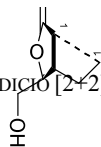


**Figura 57:** Geometries dels estats de transició de ciclació i conversió en producte final amb el confòrmer HB-in. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

#### 2.2.5.2. Confòrmer HB-out

A l'Esquema 35 es troba recollit el perfil de reacció del confòrmer HB-out. El comportament del confòrmer HB-out és lleugerament diferent del confòrmer HB-in. En l'atac ET-T<sub>3</sub> hi ha una major diferència entre l'aproximació *anti* i *sin* (1.4 kcal mol<sup>-1</sup>) mentre que l'atac ET-T<sub>4</sub> no presenta cap diferència d'energia entre l'aproximació *sin* i *anti*. La diferència d'atac ET-T<sub>3</sub> i ET-T<sub>4</sub> també és petita, d'entre 1.6 i 0.4 kcal mol<sup>-1</sup>. En aquest cas s'ha estimat una proporció dels intermedis 1,4-biradicalaris *anti:sin* de 72:28 considerant l'energia interna i de 70:30 considerant el model PCM d'acetona.





**Esquema 35:** Esquema reacció de la 2(5*H*)-furanona **10**, confòrmer HB-out, amb etilè. Paràmetres energètics obtinguts amb el mètode  $umpw95/6-31G(d)$ , i entre parèntesi utilitzant el model PCM d'acetona ( $E+\Delta G_{solv}$ ), l'energia de les espècies singlet no ha estat corregida.

En ambdós mètodes, cal remarcar que, l'atac ET-T<sub>3</sub> és més sensible que l'atac ET-T<sub>4</sub> a les aproximacions *anti* i *sin*. Això és així degut a la presència del substituent del carboni C5 més proper en l'espai.

L'energia dels 1,4-biradicals triplet és sempre paral·lela a la dels estats de transició que porten cap a ells. Ara l'única via d'evolució dels biradicals triplets torna a ser la interconversió en l'1,4-biradical singlet corresponent. En tots els casos els 1,4-biradicals singlet són 1.5–2.2 kcal mol<sup>-1</sup> més estables que els seus corresponents 1,4-biradicals triplet (Taula 25).

**Taula 25:** Diferència d'energia ( $\Delta E$  i  $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels mínims triplet i singlet de la 2(5H)-furanona **10** en el conformer HB-in. L'energia del singlet ha estat corregida.

	E(S <sub>3-out</sub> )-E(T <sub>3-out</sub> )		E(S <sub>4-out</sub> )-E(T <sub>4-out</sub> )	
	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$
<b>HB-out-<i>anti</i></b>	-1.9	-2.2	-1.8	-1.7
<b>HB-out-<i>sin</i></b>	-1.8	-2.1	-1.5	-1.5

Un cop s'han format els 1,4-biradicals singlet aquests poden ciclar per donar els ciclobutà final o trencar-se per retornar als productes de partida en el seu estat fonamental. A la Taula 26 es troben recollits totes les energies dels estats de transició de ciclació i de trencament.

**Taula 26:** Energia ( $\Delta E$  i  $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels estats de ciclació (ET-PF) cap a productes finals i de trencament (ET-PP) cap a l'estat fonamentals dels productes de partida del conformer HB-out de 2(5H)-furanona **10**. L'energia del singlet no ha estat corregida per comparar-la amb els estats de transició.

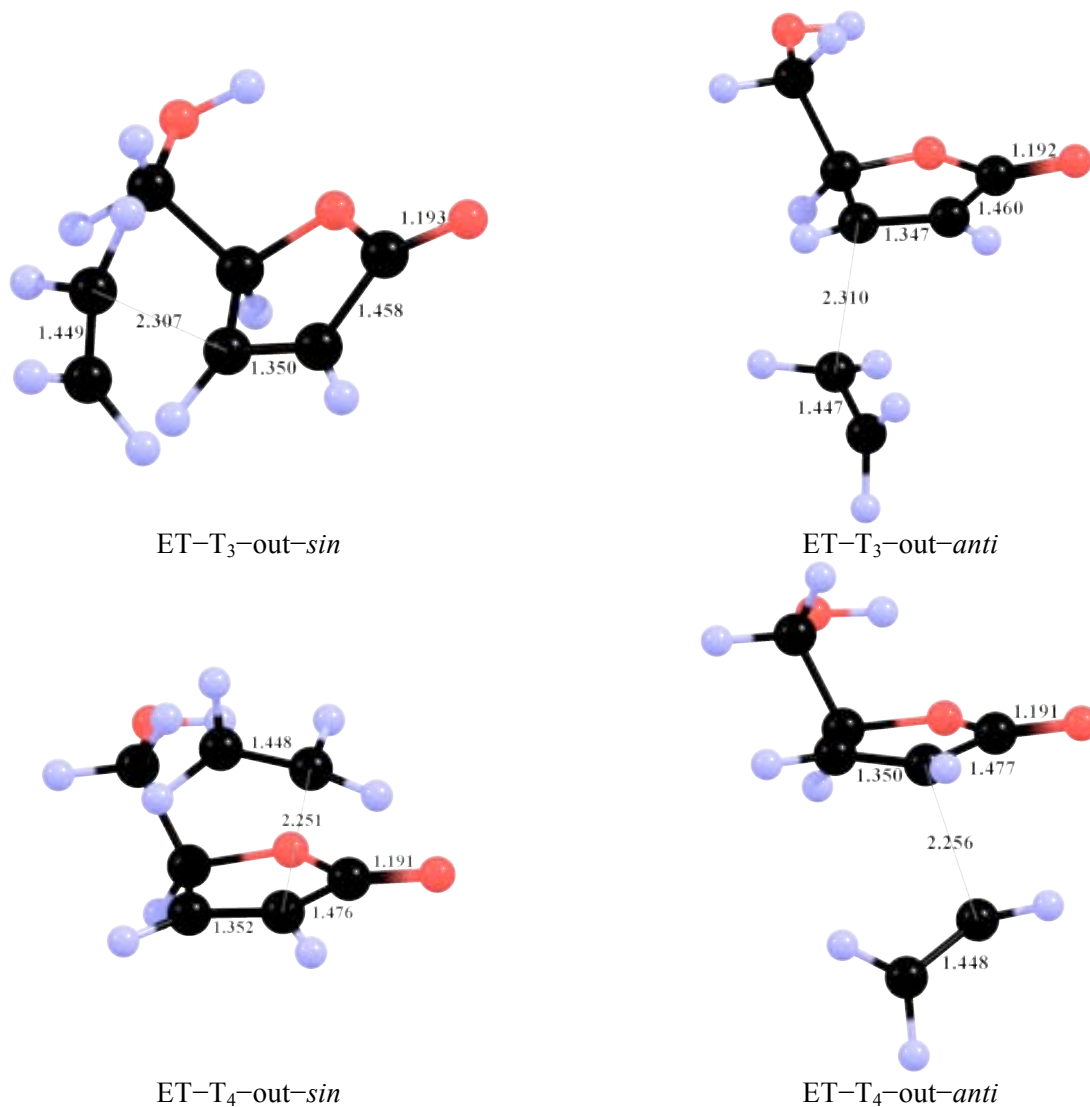
	$\Delta E(\text{ET-PF})$		$\Delta E(\text{ET-PP})$		$\Delta E(\text{ET-PF}) - \Delta E(\text{ET-PP})$	
	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$
<b>HB-out-S<sub>3-out</sub>-<i>anti</i></b>	1.0	1.1	4.4	3.5	-3.4	-2.5
<b>HB-out-S<sub>3-out</sub>-<i>sin</i></b>	0.9	1.0	4.8	3.3	-3.9	-2.3
<b>HB-out-S<sub>4-out</sub>-<i>anti</i></b>	1.0	0.8	3.6	3.6	-2.6	-2.6
<b>HB-out-S<sub>4-out</sub>-<i>sin</i></b>	3.0	2.4	4.1	3.9	-1.1	-1.5

En tots quatre casos s'observa que la ciclació cap al ciclobutà és més favorable que el trencament cap als productes de partida des d'1.1 kcal mol<sup>-1</sup> fins a 3.9 kcal mol<sup>-1</sup> i d'1.5 kcal mol<sup>-1</sup> a 2.6 kcal mol<sup>-1</sup> en introduir el model PCM d'acetona.

En l'atac HB-out-S<sub>3-out</sub>, tant en l'aproximació *anti* com en la *sin*, la ciclació és molt més favorable que el trencament en 3.4 kcal mol<sup>-1</sup> i 3.9 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivament. En introduir el model PCM d'acetona la diferència és de 2.5 kcal mol<sup>-1</sup> i 2.3 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivament.

En el HB-out-S<sub>4-out</sub>, en l'aproximació *anti* la ciclació és 2.6 kcal mol<sup>-1</sup> més favorable que el trencament, mentre que en l'aproximació *sin* aquesta diferència és d'1.1 kcal mol<sup>-1</sup>. En introduir el

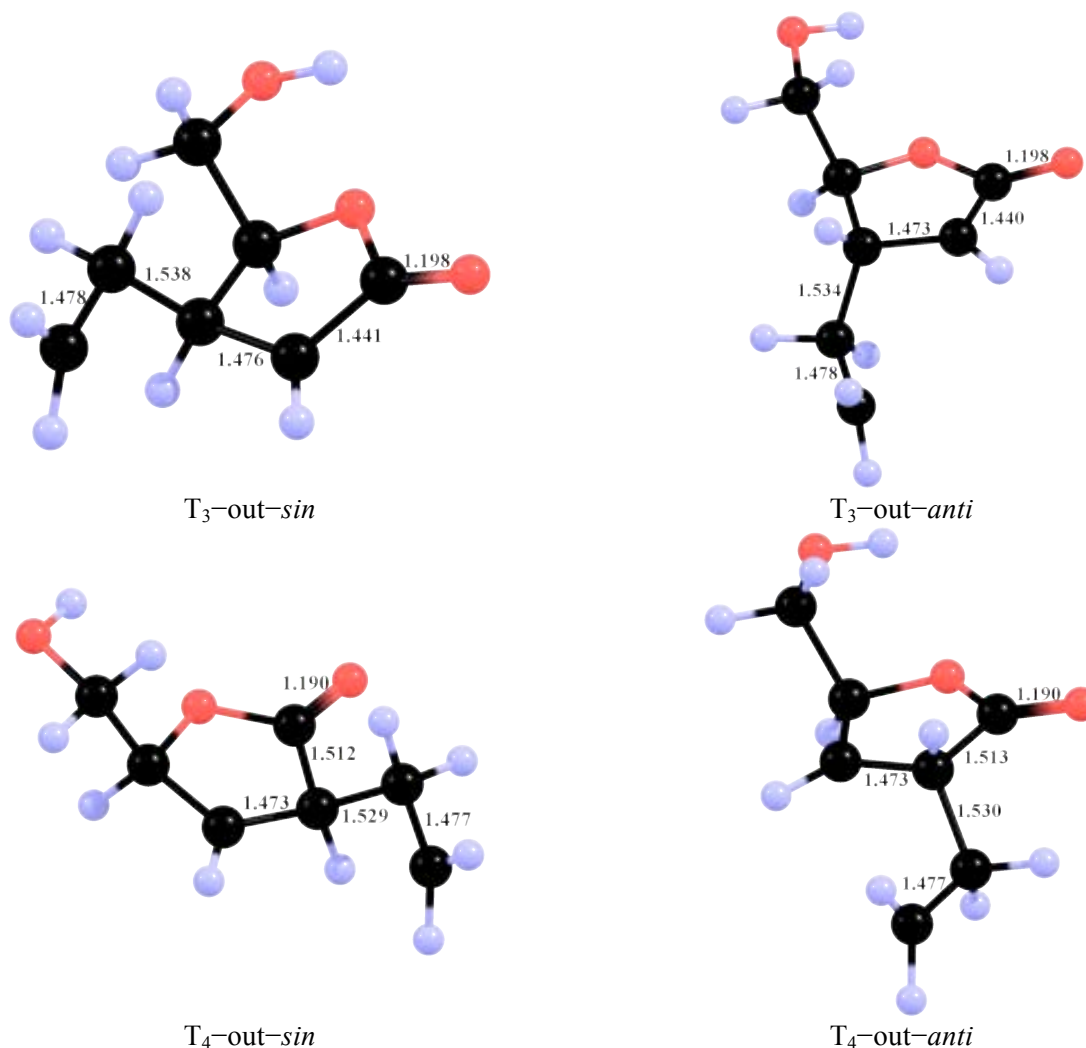
model PCM d'acetona la diferència és de 2.6 kcal mol<sup>-1</sup> i 1.5 kcal mol<sup>-1</sup>, respectivament. Per tant, en ambdós aproximacions (*anti* i *sin*) la ciclació està més afavorida, però en l'aproximació *anti* ho és molt més que en la *sin*.



**Figura 58:** Geometries dels estats de transició d'atac de l'etilè a **10** en el conòrmer HB-out. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

Quan els valors d'energia de les barreres de ciclació i trencament s'utilitzen per estimar el percentatge d'1,4-biradicals singlet que ciclen o reverteixen cap a productes de partida s'observa que un 99% dels 1,4-biradicals *anti* i un 82% dels *sin* ciclen. En introduir el model PCM d'acetona aquests valors són un 99% i un 92%, respectivament. Aquestes dades indiquen que pràcticament tots els 1,4-biradicals singlet ciclen, però els *anti* ho fan en major proporció i, per tant, tenen poca tendència a revertir, accentuant la diastereoselectivitat final.

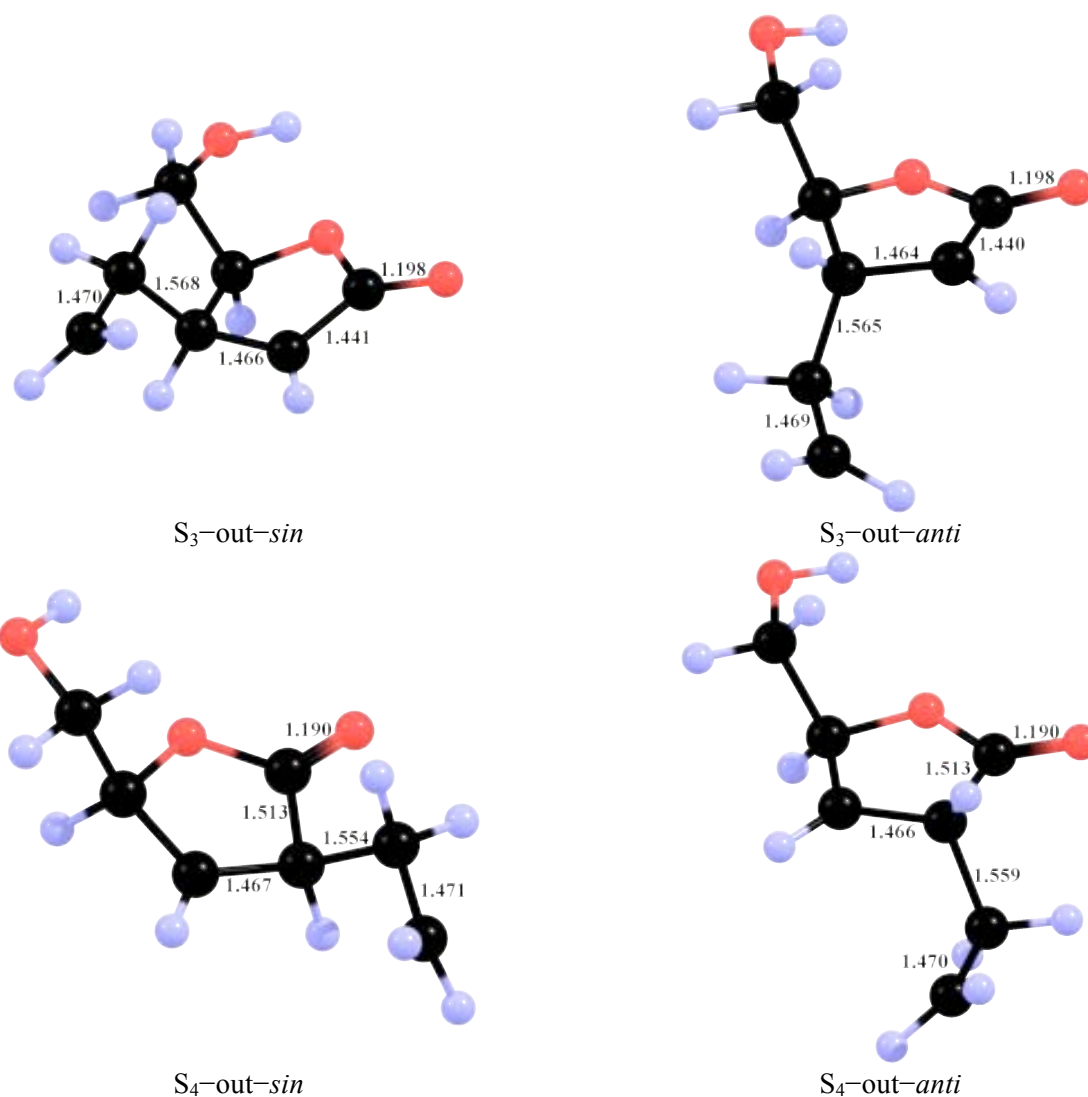
En considerar les geometries dels estats de transició d'atac (Figura 58) de l'etilè triplet a la 2(5H)-furanona **10** en el confòrmer HB-out es troba que les aproximacions *anti* i *sin* presenten una mínima diferència en l'avenç, inferior a 0.006 Å. En comparar els diferents atacs (T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>), es troba que els T<sub>4</sub> són 0.054–0.056 Å més avançats que els T<sub>3</sub>. En els estats de transició (ET-T<sub>x</sub>), la part de l'espècie que prové de l'etilè encara suporta el triplet i, per tant, els dos grups CH<sub>2</sub> es troben ortogonals.



**Figura 59:** Geometries dels 1,4-biradicals triplet provinents de l'atac de l'etilè a **10** en el confòrmer HB-out. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6–31G(d).

En els biradicals triplets (Figura 59), encara s'observa la posició ortogonal dels dos grups metilènics que provenen de l'etilè, tot i que sovint es deformen lleugerament, probablement per encaixar millor en la conformació de la resta de la molècula. Les geometries, tant dels estats de transició d'atac de l'etilè triplet a la furanona **10**, com dels biradicals triplets (Figura 59), són equivalents a les de la 2(5H)-furanona, **37**.

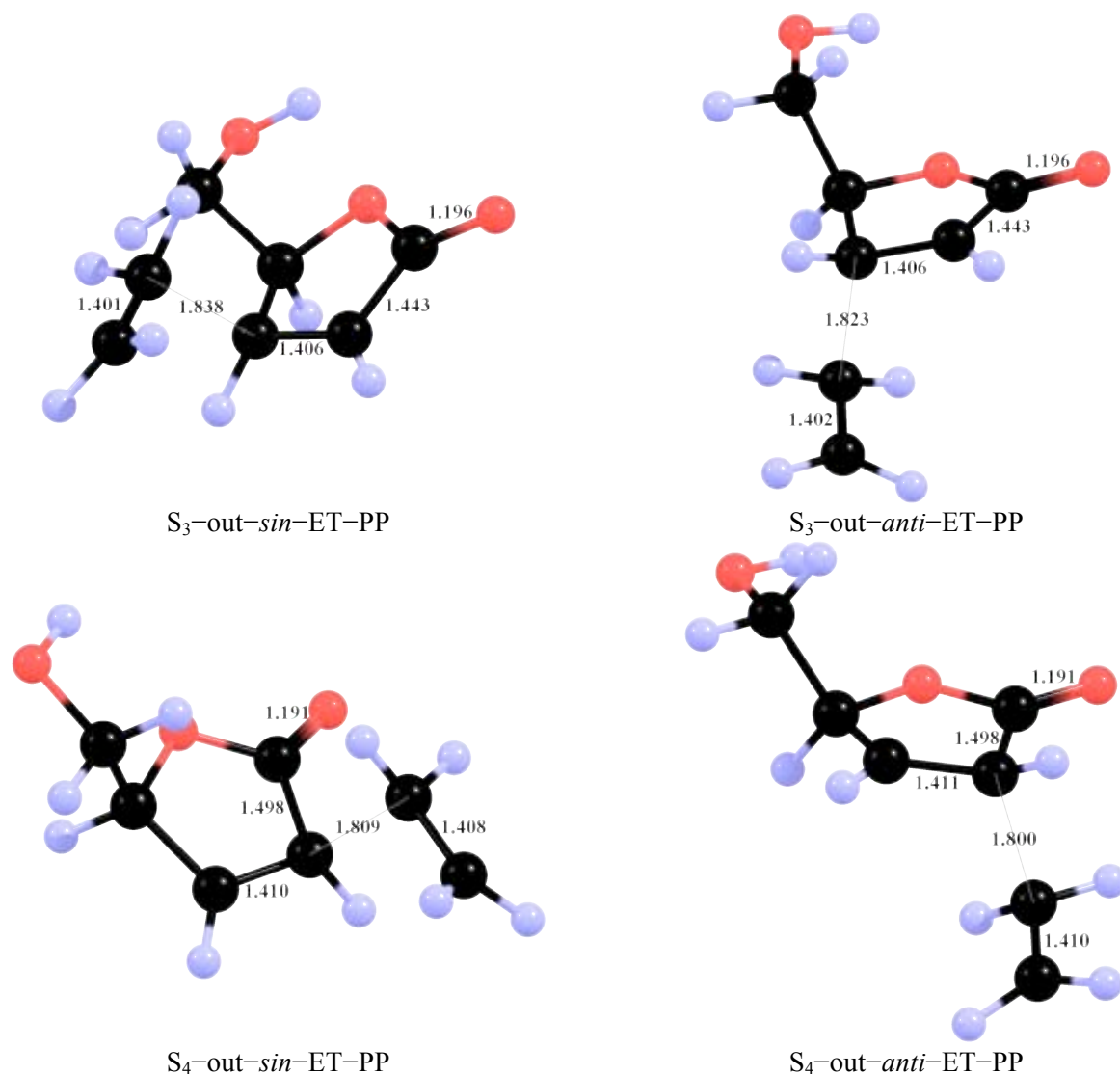
Les geometries dels biradicals singlet (Figura 60) són molt similars a les dels corresponents biradicals triplet. La major diferència és la forma que adopten els grups metilènics que provenen de l'etilè. En els 1,4-biradical singlets aquests es col·loquen de forma *pseudo*-plana i s'allarga lleugerament la distància de l'enllaç que s'acaba de formar.



**Figura 60:** Geometries dels 1,4-biradicals singlet provinents de l'atac de l'etilè a **10** en el conformer HB-out. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

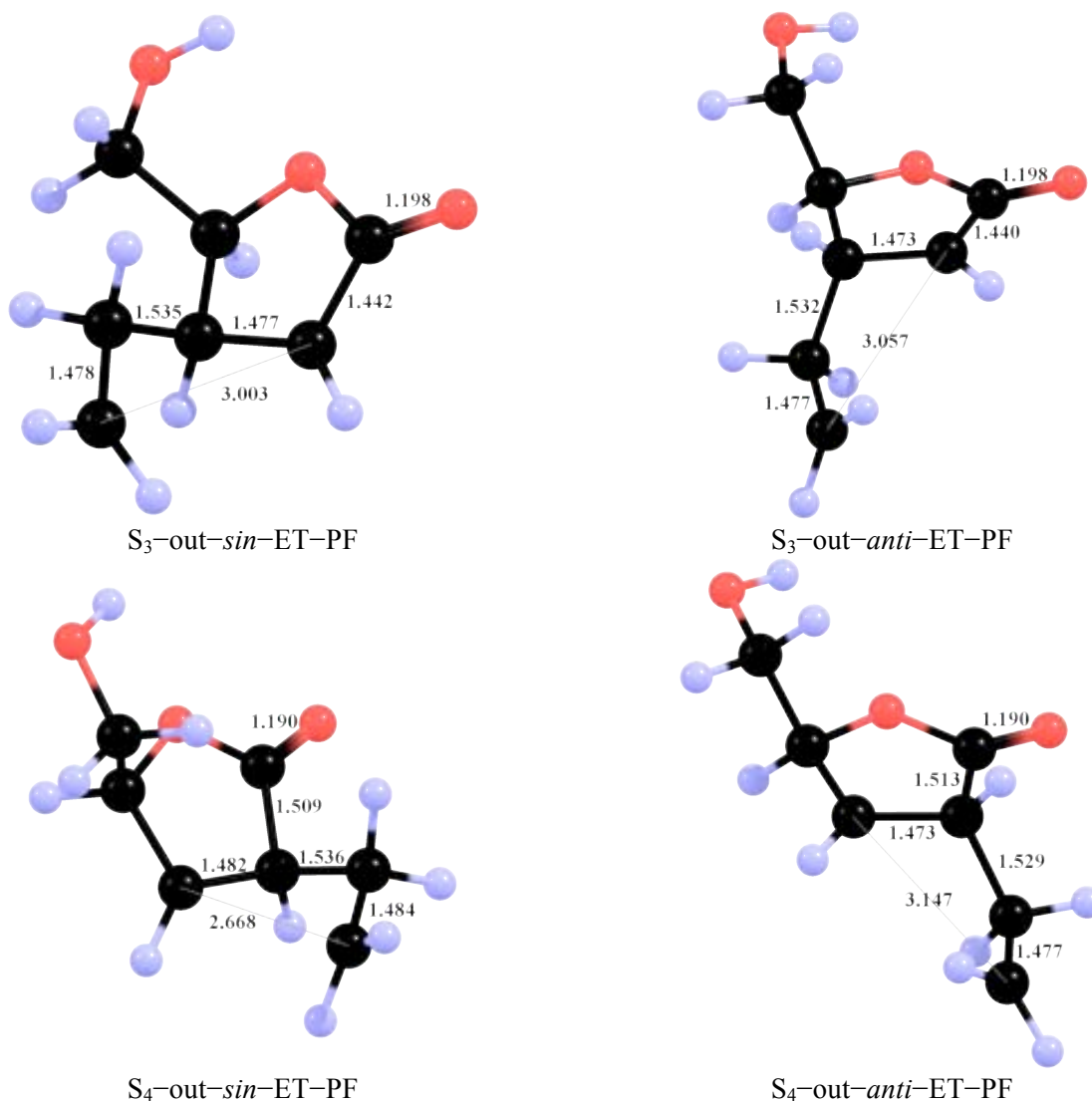
De la mateixa forma que en el cas de HB-in, els estats de transició de trencament (ET-PP) presenten un avenç similar, amb diferències entre ells menors de 0.029 Å i amb molt poca variació entre les aproximacions *anti* i *sin* de cada atac.





**Figura 61:** Geometries dels estats de transició de tancament i reversió a productes de partida amb el confòrmer HB-out. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

D'altra banda en els estats de transició de ciclació (ET-PF) de HB-out presenten més variació. Concretament, en els estats de transició de ciclació de l'atac S<sub>3</sub>, el de l'aproximació *sin* es troba 0.054 Å més avançat que el de l'*anti*. Mentre que per al S<sub>4</sub>, l'aproximació *sin* es troba 0.479 Å més avançada que l'*anti*. Aquesta diferència és deguda a la presència de la cadena lateral, molt més propera en el tancament de S<sub>4</sub> que de S<sub>3</sub>.

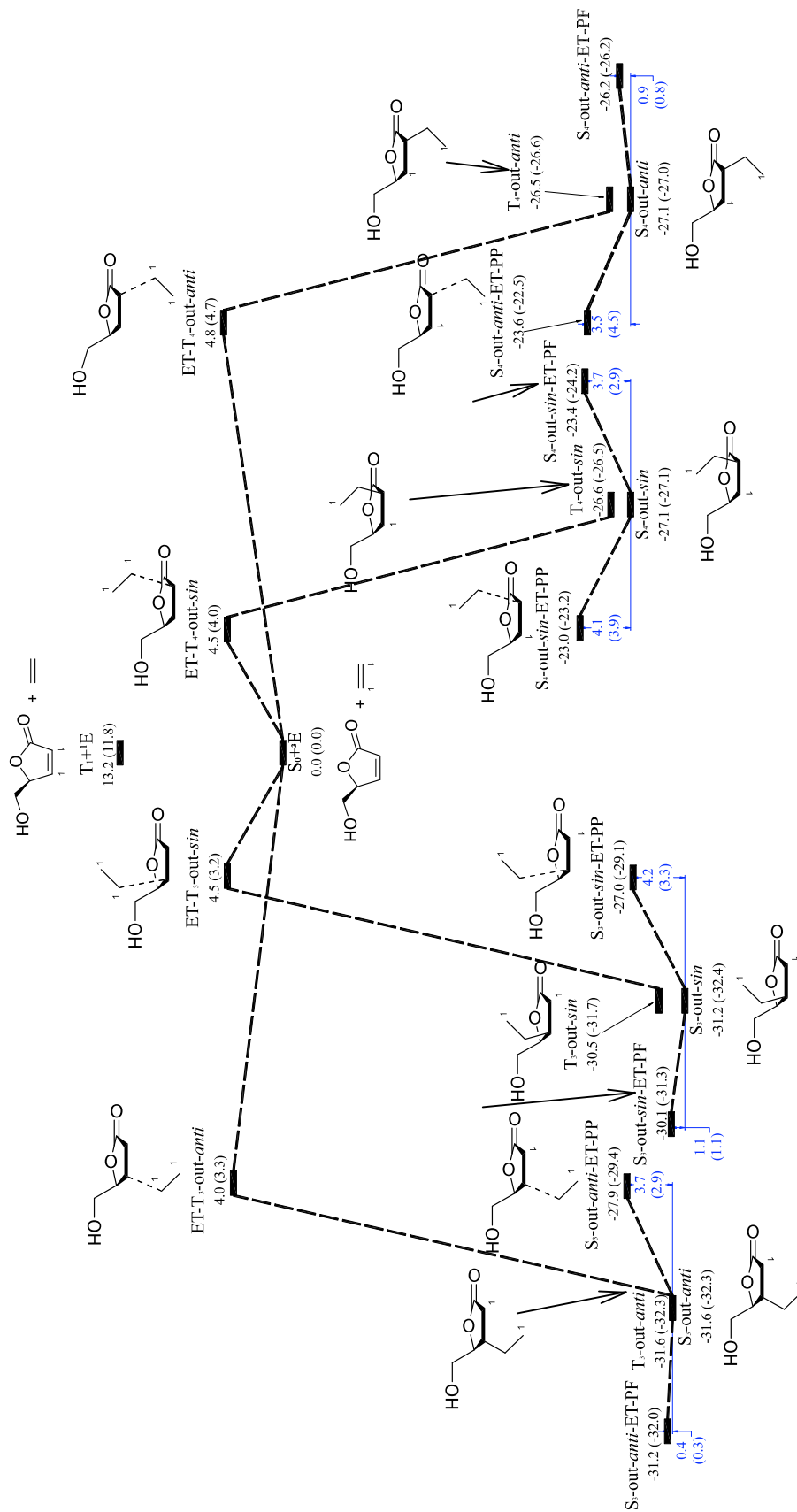


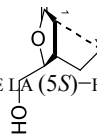
**Figura 62:** Geometries dels estats de transició de ciclació i conversió en producte final amb el confòrmer HB-out. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

### 2.2.5.3. Confòrmer noHB

A l'Esquema 36 es mostra el perfil energètic de la reacció per al confòrmer noHB que també presenta una lleugera preferència per l'atac T<sub>3</sub> en 0.8 kcal mol<sup>-1</sup> per les aproximacions *anti* i nul·la per les aproximacions *sin*. En introduir el model PCM d'acetona la diferència és d'1.4 kcal mol<sup>-1</sup> per les aproximacions *anti* i de 0.8 kcal mol<sup>-1</sup> en les aproximacions *sin*.

En parlar de la selectivitat *anti:sin* ens trobem que hi ha una preferència per l'aproximació *anti* vers l'aproximació *sin* de 0.5 kcal mol<sup>-1</sup> en l'atac T<sub>3</sub>, mentre que en l'atac T<sub>4</sub> hi ha una preferència per l'aproximació *sin* vers l'aproximació *anti* de 0.3 kcal mol<sup>-1</sup>. En introduir el model PCM d'acetona, sempre és més afavorida l'aproximació *sin* que l'aproximació *anti* en 0.1 kcal mol<sup>-1</sup> per l'atac T<sub>3</sub> i en 0.7 kcal mol<sup>-1</sup> per l'atac T<sub>4</sub>.





**Esquema 36:** Esquema reacció de la 2(5*H*)-furanona **10**, conformer noHB, amb etilè. Paràmetres energètics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d), i entre parèntesi utilitzant el model PCM d'acetona ( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ), l'energia de les espècies singlet no ha estat corregida.

Amb aquestes barreres energètiques s'estima que la proporció de les dues aproximacions dels biradicals triplet (*anti:sin*) a partir de la 2(5H)-furanona **10** en la conformació noHB és de 60:40 considerant l'energia interna i de 43:57 considerant el model PCM d'acetona.

En general, l'energia dels 1,4-biradicals triplet és comparable a la dels estats de transició que porten cap a ells, però en introduir el model PCM, contràriament al que passava en els estats de transició, els 1,4-biradicals *anti* són més estables que els *sin*.

Els 1,4-biradicals triplet només es poden convertir en els seus corresponents 1,4-biradicals singlet, que són unes 2.3 kcal mol<sup>-1</sup> més estables que els 1,4-biradicals triplet (Taula 27). Aquí cal mencionar que el confòrmer S<sub>3</sub>-out-*anti* no s'ha pogut optimitzar i s'ha calculat l'energia de l'1,4-biradical singlet en la geometria de l'1,4-biradical triplet. S'observa que la diferència de d'energia singlet triplet a nivell d'energia interna ( $\Delta E$ ) i amb el model PCM d'acetona ( $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$ ) és molt baixa.

**Taula 27:** Diferència d'energia ( $\Delta E$  i  $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$ , kcal mol<sup>-1</sup>) dels mínims triplet i singlet de la 2(5H)-furanona **10** en el confòrmer noHB. L'energia del singlet ha estat corregida.

	<b>E(S<sub>3</sub>-out)-E(T<sub>3</sub>-out)</b>		<b>E(S<sub>4</sub>-out)-E(T<sub>4</sub>-out)</b>	
	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$
<b>noHB-<i>anti</i></b>	0.0	-0.1	-1.7	-1.6
<b>noHB-<i>sin</i></b>	-2.1	-2.3	-1.6	-1.5

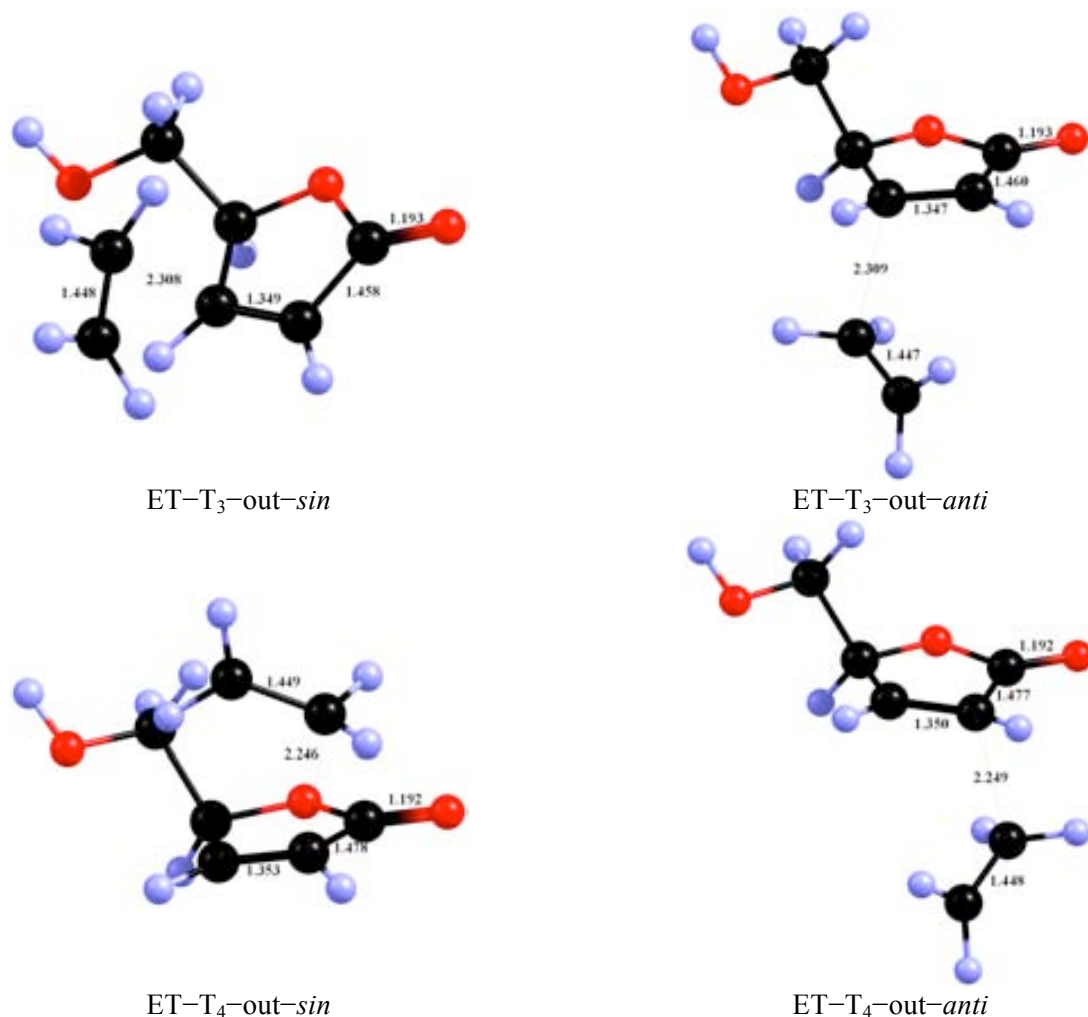
El següent pas, un cop s'ha format el 1,4-biradical singlet, és estudiar la competència entre la ciclació i el trencament de l'enllaç que s'ha format. A la Taula 28 es troben recollides les barreres de ciclació i de trencament per al confòrmer noHB de la 2(5H)-furanona **10**, on s'observa que a tots dos nivells de càlcul la ciclació presenta unes barreres molt baixes excepte en el cas de noHB -S<sub>4</sub>-out-*sin* i és més favorable que el trencament. D'aquestes dades també s'extreu que la ciclació està més afavorida en les aproximacions *anti*, fet que accentua la proporció *anti:sin* dels productes finals.

**Taula 28:** Energia ( $\Delta E$  i  $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$  kcal mol<sup>-1</sup>) dels estats de ciclació (ET-PF) cap a productes finals i de trencament (ET-PP) cap a l'estat fonamentals dels productes de partida del confòrmer noHB de la 2(5H)-furanona **10**. L'energia del singlet no ha estat corregida per comparar-la amb els estats de transició.

	<b><math>\Delta E(\text{ET-PF})</math></b>		<b><math>\Delta E(\text{ET-PP})</math></b>		<b><math>\Delta E(\text{ET-PF}) - \Delta E(\text{ET-PP})</math></b>	
	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$	$\Delta E$	$\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$
<b>noHB -S<sub>3</sub>-out-<i>anti</i></b>	0.4	0.3	3.7	2.9	-3.3	-2.6
<b>noHB -S<sub>3</sub>-out-<i>sin</i></b>	1.1	1.1	4.2	3.3	-3.1	-2.2
<b>noHB -S<sub>4</sub>-out-<i>anti</i></b>	0.9	0.8	3.5	4.5	-2.6	-3.7
<b>noHB -S<sub>4</sub>-out-<i>sin</i></b>	3.7	2.9	4.1	3.9	-0.4	-1.1

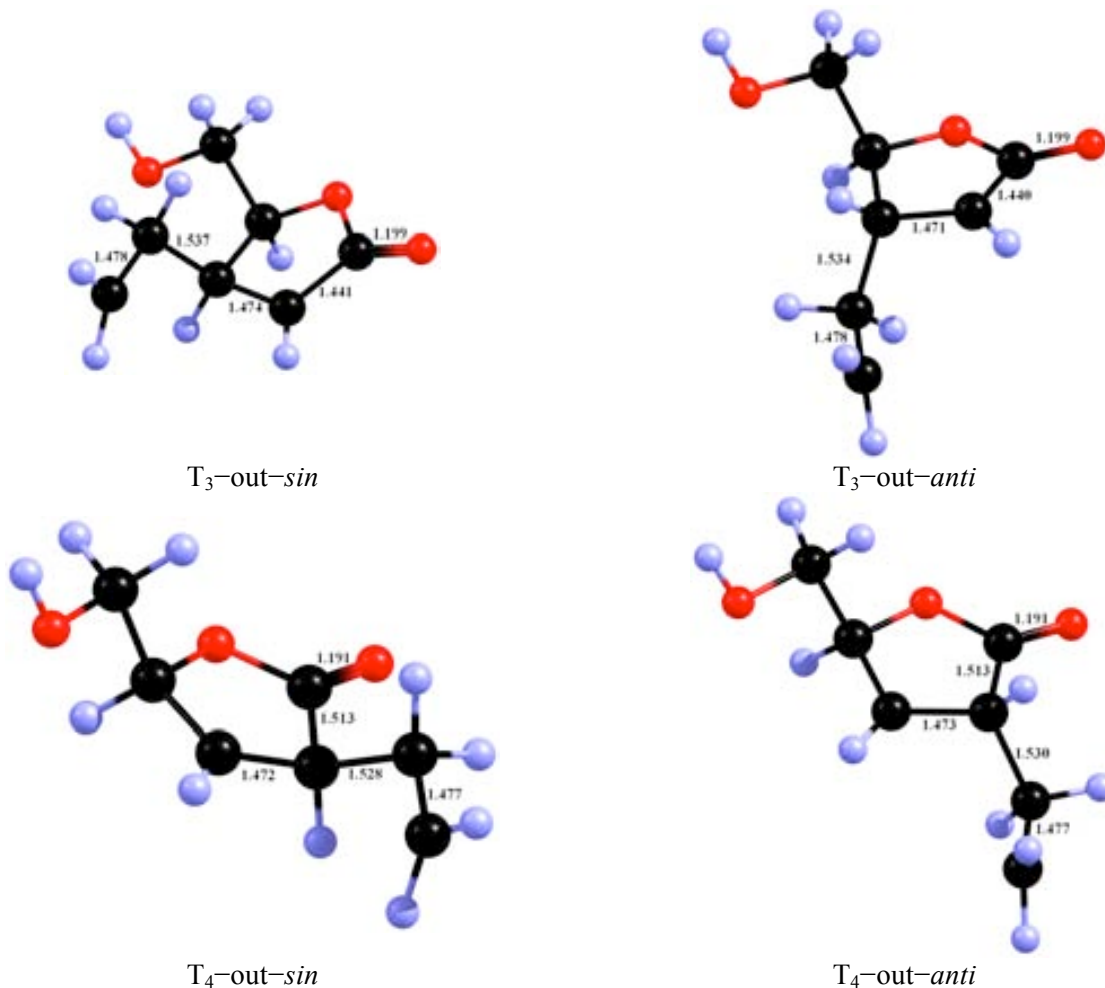
Quan aquestes diferències energètiques es transformen en percentatges de ciclació es troba que el 99% de les espècies *anti* i el 89% de les *sin* ciclen, i quan s'aplica el model PCM d'acetona aquestes diferències oscil·len entre 99% de les *anti* i 92% de les *sin*. Un altre cop la major tendència de ciclar de les espècies *anti* accentua la proporció de cicloadductes *anti* en el producte final.

En considerar les geometria de les espècies implicades, es troba que els estats de transició d'atac (Figura 63) presenten poques diferències *anti-sin*. En comparar els estats de transició en parelles *anti-sin*, s'observa que la diferència en la distància d'enllaç que s'està formant és molt petita, menor de 0.003 Å, però si que s'observa diferència en comparar l'avenç de les espècies T<sub>3</sub> i T<sub>4</sub>, ja que les segones es troben 0.06 Å més avançades que les primeres. Aquestes diferències en l'avenç de la reacció és paral·lela a les diferències d'energia dels diferents atacs.



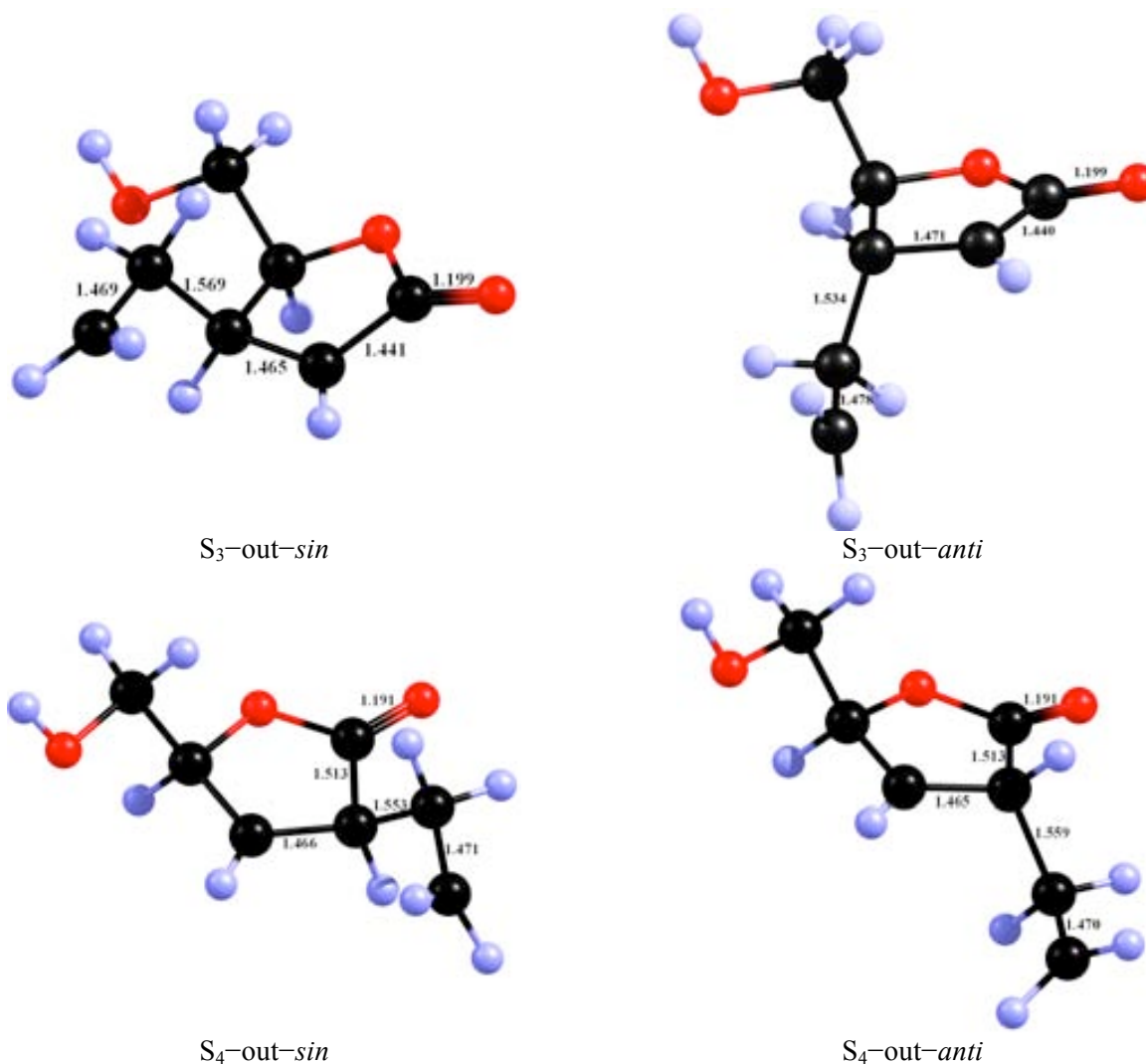
**Figura 63:** Geometries dels estats de transició d'atac de l'etilè a **10** en el confòrmer noHB. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode `umpw95/6-31G(d)`.

Els 1,4-biradicals triplets (Figura 64), no presenten cap diferència geomètrica significativa entre ells. Similarment al que s'ha trobat en els altres confòrmers, la part que prové de l'etilè presenta els grups metilènics de forma ortogonal.



**Figura 64:** Geometries dels 1,4-biradicals triplet provinents de l'atac de l'etilè a **10** en el confòrmer noHB. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

De la mateixa forma que en els altres confòrmers, els 1,4-biradicals singlets (Figura 65) que s'han pogut optimitzar, presenten l'enllaç que s'ha format lleugerament més allargat i els CH<sub>2</sub> de forma *pseudo*-plana, la resta de la geometria és molt similar a la dels 1,4-biradicals triplets.

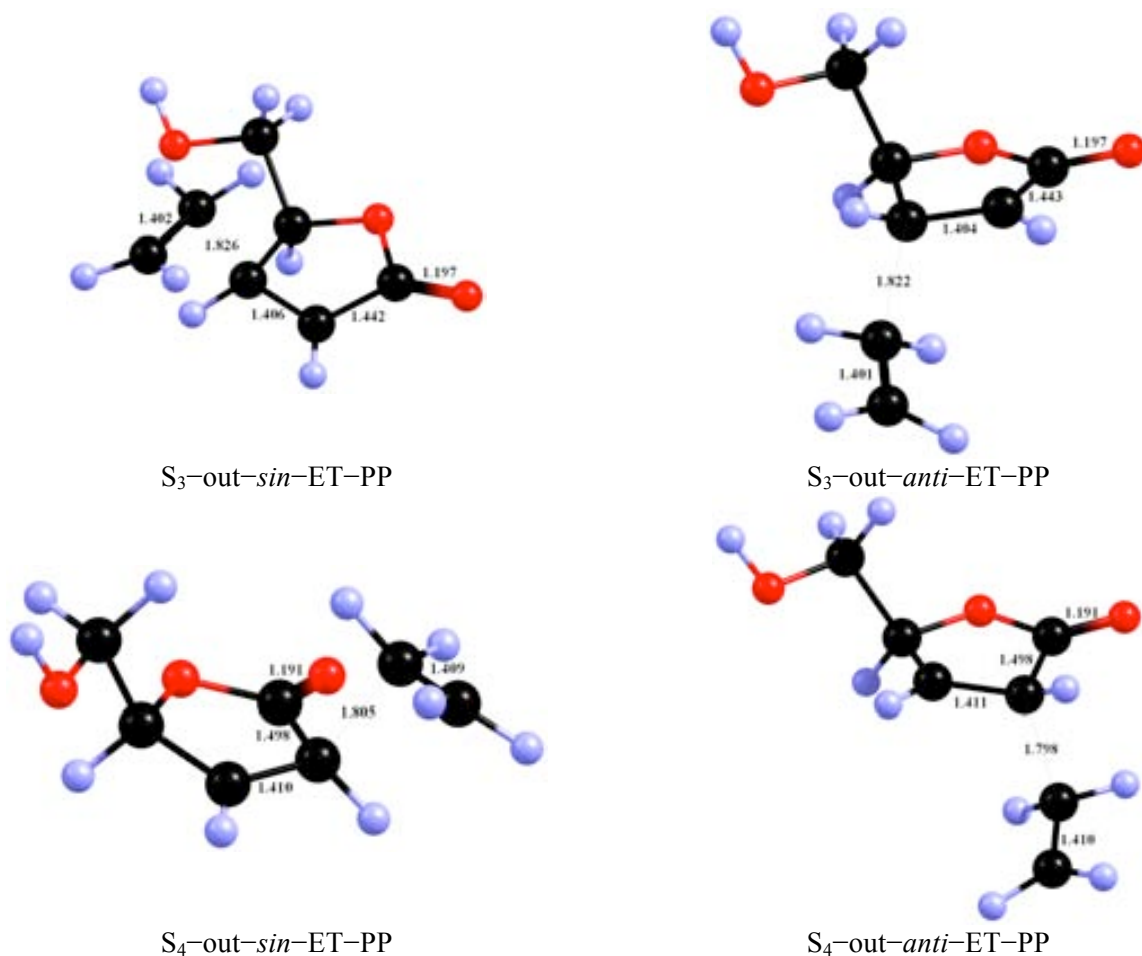


**Figura 65:** Geometries dels 1,4-biradicals singlet provinents de l'atac de l'etilè a **10** en el conòrmer noHB. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

Els estats de transició de tancament de l'enllaç format que porten cap als productes de partida en l'estat fonamental (Figura 66) són molt similars quan es comparen les aproximacions *anti* i *sin* dels mateixos atacs  $S_3$  ó  $S_4$ , amb diferències inferiors a 0.007 Å. Quan es comparen les diferències entre els atacs  $S_3$  ó  $S_4$ , s'observa que els  $S_4$  són més avançats que el  $S_3$  en uns 0.02 Å.

Els estats de transició de tancament per donar els productes finals (Figura 67), però presenten més dispersió. En els dos atacs  $S_3$  s'observa que l'estat de transició de tancament que prové de l'aproximació *sin* és 0.026 Å més avançat que deriva de l'aproximació *anti*. D'altre banda quan es comparen els atacs  $S_4$  es troba que l'estat de transició de tancament que prové de l'aproximació *sin* és 0.519 Å més avançat que el de l'*anti*. Aquest fet està d'acord amb que l'estat de transició de tancament que prové de l'aproximació *sin* presenta una energia més alta. Aquesta gran diferència es deguda a la interacció estèrica amb la cadena lateral.



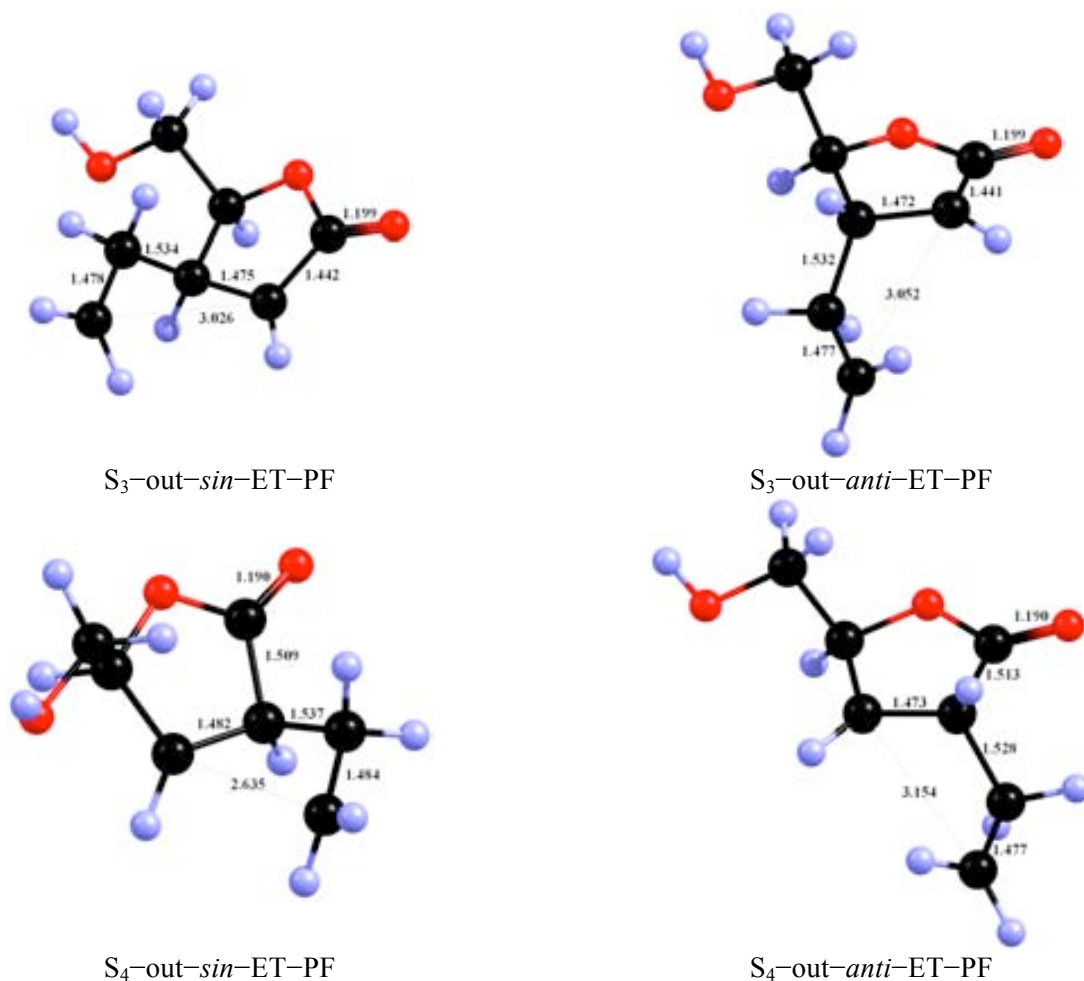


**Figura 66:** Geometries dels estats de transició de trencament i reversió a productes de partida amb el confòrmer noHB. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

#### 2.2.5.4. Resum

Tenint en compte el percentatge de cada un dels confòrmers, en funció de la seva energia relativa, es troba que un 67 % de les aproximacions de l'etilè triplet a la 2(5H)-furanona **10** són *anti*, 69 % en considerar el model PCM per l'acetona. Aquesta diferència de proporcions d'1,4-biradicals triplet formats està d'acord amb la diastereoselectivitat experimental observada (66:34).<sup>25</sup>

Un cop s'han format els 1,4-biradicals, aquests es poden equilibrar (Taula 29) modificant l'enllaç d'hidrogen i s'observa que malgrat que és més favorable la formació dels biradicals HB-out, en l'equilibri predominen els HB-in. En aplicar el model PCM els més formats són els HB-in, fet que s'accentua en l'equilibri.



**Figura 67:** Geometries dels estats de transició de ciclació i conversió en producte final amb el confòrmer noHB. Paràmetres geomètrics obtinguts amb el mètode umpw95/6-31G(d).

Es considera que els 1,4-biradicals tenen un temps de vida llarg, i per tant es poden equilibrar. Els 1,4-biradicals singlet tenen un temps de vida molt curt i, com a conseqüència, poc després de formar-se o bé ciclen o reverteixen al producte de partida. Malgrat això, hi ha molt poca diferència entre la població en equilibri dels 1,4-biradicals triplet i dels 1,4-biradicals singlet.

En considerar tots els factors, s'ha observat que tant si es té en compte l'equilibri dels 1,4-biradicals triplet com la relació d'1,4-biradicals triplet formats, la proporció de productes *anti:sin* és de 73:27 i 70:30, respectivament. En considerar els efectes del dissolvent utilitzant el model PCM d'acetona la proporció es manté en 70:30 tant si es considera o no l'equilibració dels triplets.

En general es pot afirmar que la major part de la diastereoselectivitat facial final de la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'etilè a la 2(5*H*)-furanona **10** la determina el primer pas de la reacció i que la tendència a ciclar o revertir només accentua lleugerament aquesta proporció obtinguda en el

primer pas, ja que la gran majoria dels 1,4-biradicals ciclen i la diferència de tendència a ciclar dels 1,4-biradicals *anti* i *sin* és petita.

Quan aquests resultats es comparen amb el resultat experimental es troba que els nostres càlculs concorden amb la diastereoselectivitat facial obtinguda experimentalment: 66:34.

**Taula 29:** Proporció relativa dels 1,4-biradicals triplet formats i un cop s'han equilibrat calculades utilitzant l'energia potencial ( $\Delta E$ ) i la correcció de l'energia lliure de Gibbs de solvatació ( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ) de la 2(5H)-furanona **10**.

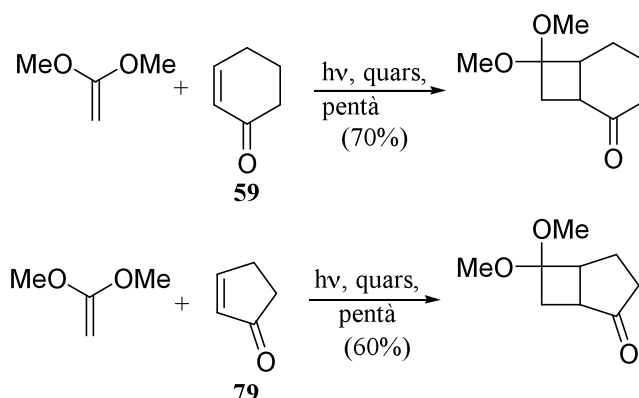
	Format		Equilibri	
	( $\Delta E$ ) <sup>a</sup>	( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ) <sup>a</sup>	( $\Delta E$ ) <sup>b</sup>	( $E+\Delta G_{\text{solv}}$ ) <sup>b</sup>
<b>HB-in</b>				
<b>T<sub>3</sub>-<i>anti</i></b>	17.1	31.3	40.0	48.3
<b>T<sub>3</sub>-<i>sin</i></b>	10.1	8.2	10.5	9.1
<b>T<sub>4</sub>-<i>anti</i></b>	7.6	3.3	12.4	5.1
<b>T<sub>4</sub>-<i>sin</i></b>	6.0	2.8	14.7	7.2
<b>HB-out</b>				
<b>T<sub>3</sub>-<i>anti</i></b>	26.7	23.8	5.3	9.1
<b>T<sub>3</sub>-<i>sin</i></b>	2.5	6.2	2.3	4.8
<b>T<sub>4</sub>-<i>anti</i></b>	13.2	4.0	8.7	1.9
<b>T<sub>4</sub>-<i>sin</i></b>	13.1	5.6	5.0	1.8
<b>noHB</b>				
<b>T<sub>3</sub>-<i>anti</i></b>	1.8	5.8	0.4	3.5
<b>T<sub>3</sub>-<i>sin</i></b>	0.7	6.9	0.5	7.4
<b>T<sub>4</sub>-<i>anti</i></b>	0.5	0.5	0.2	0.8
<b>T<sub>4</sub>-<i>sin</i></b>	0.8	1.6	0.1	1.0

<sup>a</sup> Proporció dels diferents confòrmers formats. <sup>b</sup> Proporció de confòrmers un cop han arribat a l'equilibri.

### 2.3. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a 1,1-dialcoxiètilens, resultats experimentals

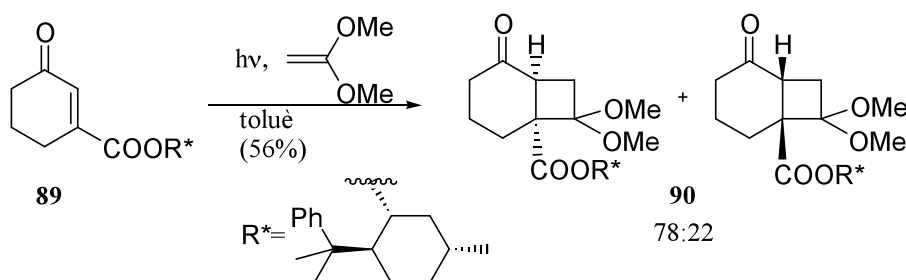
#### 2.3.1. Precedents sintètics de la reacció fotocicloaddició [2+2] d'enones a 1,1-dialcoxiètilens

Els 1,1-dialcoxiètilens són reactius que han estat àmpliament utilitzats en la síntesi de ciclobutans funcionalitzats degut a que porten emmascarada una funció cetona. El primer exemple de fotocicloaddició [2+2] d'un 1,1-dialcoxiètilè a enones cícliques va ser publicat pel grup de Corey l'any 1964.<sup>39</sup> Observen que en la reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2-ciclohexenona, **59**, i 2-ciclopentenona, **79**, a 1,1-dimetoxietilè només s'obtenen els regioisòmers cap-cua amb rendiments moderats (Esquema 37).



**Esquema 37:** Primeres fotocicloaddicions [2+2] d'enones cícliques a 1,1-dimetoxietilè, Corey (1964).

També ha estat assajada la inducció d'asimetria en aquests tipus de reaccions mitjançant l'ancoratge d'auxiliars quirals a l'enona o a l'acetal.<sup>86</sup> En aquesta línia, Scharf i col. publiquen l'any 1986 un estudi on s'aconsegueix una relació diastereomèrica moderada (78:22) de **90** en irradiar **89** que porta el fenilmentol com auxiliar quiral (Esquema 38).<sup>87</sup>

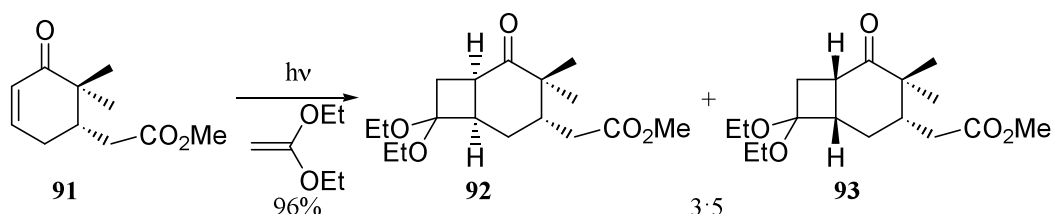


**Esquema 38:** Inducció d'asimetria en la reacció fotoquímica d'enones a 1,1-dimetoxietilè, Scharf i col. (1986).

<sup>86</sup> Herzog, H.; Koch, H.; Scharf, H.-D.; Runsink, J. Chirale Induktion bei photochemischen reaktionen, VII. doppelte stereodifferenzierung bei der [2 + 2]-photocycloaddition. *Chem. Ber.* **1987**, *120*, 1737–1740.

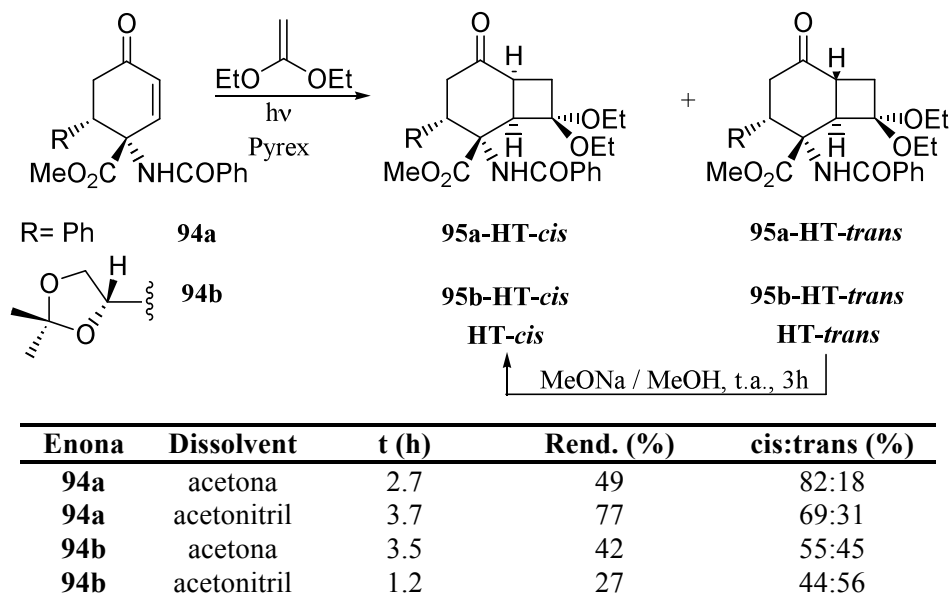
<sup>87</sup> Herzog, H.; Koch, H.; Scharf, H.-D.; Runsink, J. Chiral induction in photochemical reactions. V. Regio- and diastereoselectivity in the photochemical [2 + 2] cycloaddition of chiral cyclohexenone-3-carboxylates with 1,1'-diethoxyethene. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3547–3558.

Si bé es preveu que l'estereoquímica del producte majoritari de la fotocicloaddició a l'1,1-dialcoxiètilè vindrà governada per un control estèric, hi ha exemples on la proporció de productes finals és difícilment previsible. Aquest és el cas publicat per Liu i Chan l'any 1982, on l'estereoquímica de l'ester **91** contrasta amb la del producte final majoritari **93**, que deriva d'una aproximació de l'alquè a l'enona per la mateixa cara del substituent més voluminós (Esquema 39).<sup>88</sup>



**Esquema 39:** Inducció estereoselectiva en la fotocicloaddició [2+2] d'1,1-dietoxietilè, Liu i Chan (1982).

Més recentment, l'any 2004, Ortuño i col. publiquen un estudi de fotocicloaddició [2+2] d'1,1-dietoxietilè a les 2-ciclohexenones enantiomèricament pures (**94a** i **94b**) en acetona i acetonitril (Esquema 40).<sup>89</sup>



**Esquema 40:** Estudi fotoquímic de la fotocicloaddició [2+2] de ciclohexenones quirals a 1,1-dietoxietilè, Ortuño i col. (2004).

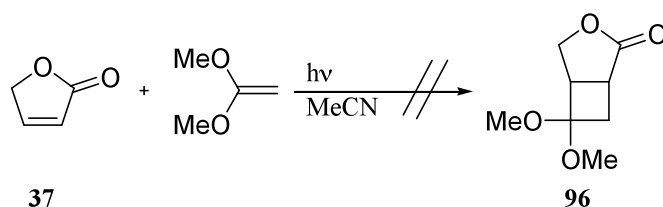
<sup>88</sup> Liu, H.-J.; Chan, W. H. Total synthesis of zizaane sesquiterpenes: (-)-khusimone, (+)-zizanoic acid, and (-)-epizizanoic acid. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1081–1091.

<sup>89</sup> García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. [2 + 2]-Photocycloaddition of 1,1-dithoxyethylene to chiral polyfunctional 2-cyclohexenones. Regioselectivity and  $\pi$ -facial discrimination. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1120–1125.

Estudien tant la regio- com la diastereoselectivitat facial de la reacció. Obtenen una regioselectivitat HT total i unes relacions *cis/trans* de moderades a bones. A més, realitzen càlculs teòrics per tal de racionalitzar els resultats obtinguts. D'aquesta manera arriben a la conclusió que la regioquímica de la fotocicloaddició ve determinada per la velocitat amb la qual es formen els diferents 1,4-biradicals intermedis i no per l'estabilitat relativa dels mateixos.

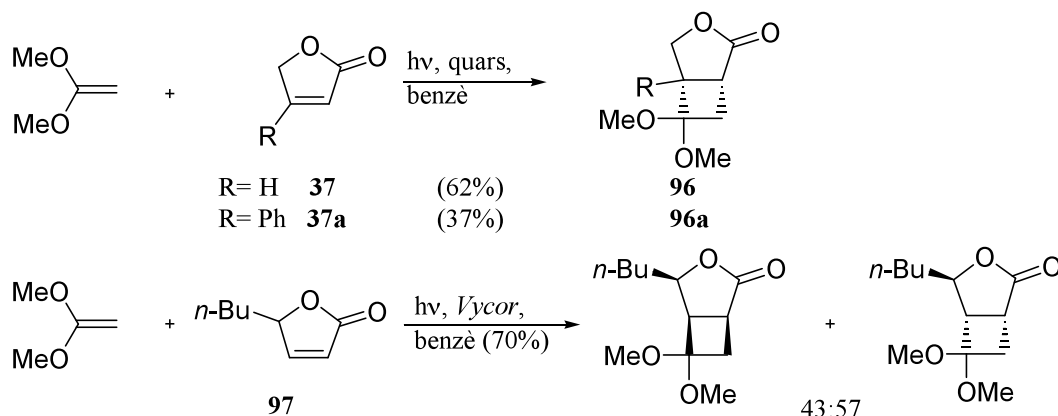
### 2.3.1.1. Fotocicloaddicions de 1,1-dialcoxietilens a 2(5H)-furanones

Tada *et al.*, en el treball comentat prèviament,<sup>42</sup> assagen la reacció de la 2(5H)-furanona, **37**, amb 1,1-dimetoxietilè en acetonitril irradiant amb una làmpada de vapor de mercuri de baixa pressió de 10W sense observar cap evolució de la reacció (Esquema 41).



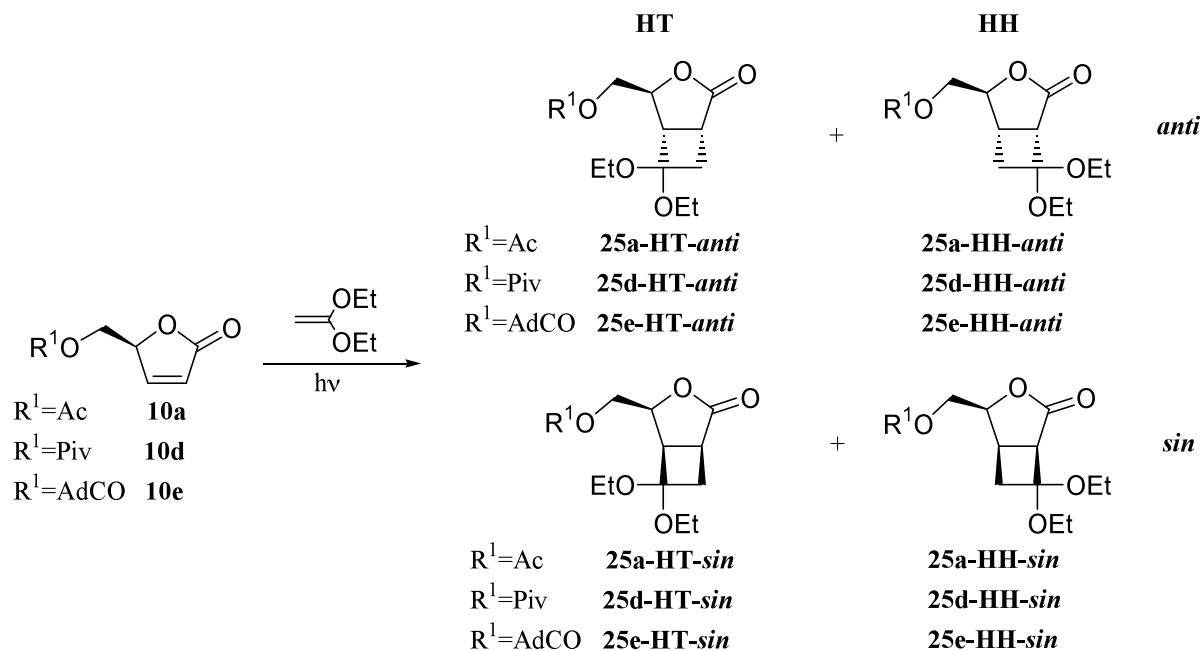
**Esquema 41:** Intent de reacció de fotocicloaddició [2+2] a la 2(5H)-furanona, **37**, d'1,1-dimetoxietilè, Tada *et al.* (1972).

Kosugi *et al.*,<sup>43</sup> en un altre estudi ja citat, realitzen l'estudi de diferents lactones  $\alpha,\beta$ -insaturades a 1,1-dimetoxietilè i, contràriament a l'observació de Tada, obtenen els adductes corresponents (**96** i **96a**) quan la irradiació es realitza en benzè (Esquema 42). En tots els casos la regioquímica assolida és únicament cap-cua. La diastereoselectivitat facial observada, en el mateix treball, per la 5-butil-2(5H)-furanona, **97**, és baixa (57% *anti*:43% *sin*). Descriuen que la reacció no es pot portar a terme en acetona degut a la formació de derivats oxetànics d'aquesta amb l'1,1-dimetoxietilè.



**Esquema 42:** Part de l'estudi fotoquímic de Kosugi *et al.* de 2(5H)-furanones amb 1,1-dimetoxietilè (1976).

En el nostre grup de recerca<sup>90</sup> també s'ha portat a terme un estudi de la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'1,1-dietoxietilè a 2(5H)-furanones enantiomèricament pures diferentment substituïdes (**10a,d,e**) utilitzant diferents dissolvents (acetonitril, hexà i èter). Per aquesta reacció es poden esperar quatre estereoisòmers, ja que cal tenir en compte dues regioquímiques possibles (HH i HT) i dues aproximacions facials (*anti* i *sin*) per cada regioquímica (Esquema 43).



2(5H)-Furanona	R <sup>1</sup>	dissolvent	Rend. (%)	t (h)	adductes (%) <sup>a</sup>	HT:HH (%)	<i>anti:sin</i> (%)
<b>10a</b>	Ac	acetonitril	75	3h 20'	47:31:15:7	78:22	62:38
		hexà	45	11h 15'	48:42:6:4	90:10	54:46
		èter	78	2h 15'	51:41:5:3	92:8	56:44
<b>10d</b>	Piv	acetonitril	61	2h	50:22:21:7	72:28	71:29
		hexà	79	2h 50'	52:39:5:3	91:9	58:42
		èter	72	2h 20'	58:34:5:3	92:8	63:37
<b>10e</b>	AdCO	acetonitril	77	1h 30'	50:21:22:7	71:29	72:28
		hexà	66	2h	57:36:7:–	93:7	64:36
		èter	50	2h 15'	52:39:9:–	90:10	61:39

<sup>a</sup> Les proporcions de cicloadductes són: HT-*anti*:HT-*sin*:HH-*anti*:HH-*sin*.

**Esquema 43:** Estereoisòmers possibles en la reacció de fotocicloaddició [2+2] a 2(5H)-furanones quirals, **10a**, **10d** i **10e** amb 1,1-dietoxietilè.

En general, s'observa que amb dissolvents poc polars s'afavoreix més el regioisòmer HT, mentre que en acetonitril aquesta preferència no és tant marcada. D'altre banda l'acetonitril afavoreix més el diastereòmer *anti* que els dissolvents menys polars.

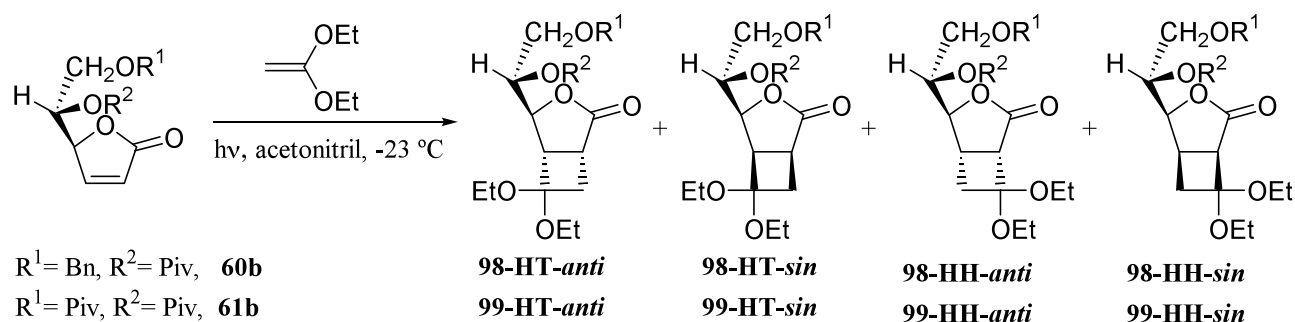
<sup>90</sup> a) Racamonde, M. Tesi doctoral, **2004**, UAB. b) Rustullet, A. Tesi Doctoral, **2006**, UAB. c) Rustullet, A.; Racamonde, M.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. Regio- and diastereoselectivity studies on the photocycloaddition of ketene diethyl acetal to chiral 2(5H)-furanones. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9442–9447.

Es aquest estudi es determina que la màxima selectivitat *anti:sin* s'aconsegueix utilitzant acetonitril com a dissolvent i la major regioselectivitat HH:HT s'aconsegueix utilitzant èter. També s'observa que en augmentar el volum del substituent R<sup>2</sup> (Ac < Piv < AdCO) s'augmenta la selectivitat *anti:sin*, mentre que la selectivitat HH:HT no sembla massa influenciada pel substituent.



### 2.3.2. Estudi experimental de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones **60b** i **61b** a 1,1-dietoxietilè

En aquest context, també es va voler estudiar el comportament de les 2(5H)-furanones preparades en aquest treball en la reacció fotoquímica amb 1,1-dietoxietilè. Considerant els resultats obtinguts en la reacció fotoquímica amb etilè es van seleccionar les lactones **60b** i **61b**. Les irradiacions es van portar a terme amb una làmpada de 125 W d'alta pressió de mercuri a  $-23^{\circ}\text{C}$  utilitzant un filtre de quars i diferents dissolvents (Esquema 44).



2(5H)-furanona	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	dissolvent	t (h)	Rend. (%)	adductes (%) <sup>a</sup>	anti:sin	HT:HH
<b>60b</b>	Bn	Piv	acetonitril	2h	54%	79:21:-:-	79:21	100:0
<b>60b</b>	Bn	Piv	èter	5h	44%	76:24:-:-	76:24	100:0
<b>60b</b>	Bn	Piv	hexà	2h	61%	79:21:-:-	79:21	100:0
<b>61b</b>	Piv	Piv	acetonitril	3h 30'	81%	64:16:20:-	84:16	80:20
<b>61b</b>	Piv	Piv	èter	2h 30'	41%	75:21:4:-	79:21	96:4
<b>61b</b>	Piv	Piv	hexà	4h 30'	74%	75:21:4:-	79:21	96:4

<sup>a</sup> proporció HT-*anti*:HT-*sin*:HH-*anti*:HH-*sin* obtinguda mitjançant cromatografia de gasos.

**Esquema 44:** Condicions i resultats obtinguts de la fotocicloaddició [2+2] de les furanones **60b** i **61b** a 1,1-dietoxietilè.

La irradiació de la 2(5H)-furanona **60b** amb 1,1-dietoxietilè transcorre en tots els dissolvents amb rendiments moderats (44–61%) i una regioselectivitat total a favor del regioisòmer cap-cua (HT). Mentre que la diastereoselectivitat facial és moderada, amb un excés diastereomèric que no supera el 57%. En la reacció amb etilè s'obtenia un 80% d'excés diastereomèric.

D'altra banda, la irradiació de la 2(5H)-furanona **61b** amb 1,1-dietoxietilè en acetonitril i hexà dona una barreja de tres isòmers **99-HT-anti**, **99-HT-sin** i **99-HH-anti** amb uns bons rendiments (81 i 74%, respectivament), mentre que en èter el rendiment és moderat (41%). En dissolvents apolars (èter i hexà) s'aconsegueix una regioselectivitat pràcticament total (96:4), mentre que quan s'utilitza un dissolvent més polar com l'acetonitril la regioselectivitat disminueix fins a 80:20. La diastereoselectivitat facial, però, es veu poc afectada per la polaritat del dissolvent.

En general aquestes diastereoselectivitats facials són lleugerament inferiors a les obtingudes amb etilè.

Quan es compara la influència dels diferents grups protectors de la 2(5H)-furanona en la reacció no s'observa una tendència clara ni en el rendiment ni en la diastereoselectivitat facial. La regioselectivitat HH:HT sí que es troba influenciada pel substrat de la reacció. Mentre que la utilització de **60b** en tots els dissolvents dóna sempre 100% dels regioisòmers HT, la utilització de **61b** dóna majoritàriament els regioisòmers HT, però sempre se'n troba dels HH. A més, la proporció depèn de la polaritat del dissolvent. La utilització de dissolvents apolars afavoreix una major selectivitat vers el regioisòmers cap-cua.

### 2.3.2.1. Dades espectroscòpiques dels cicloadductes obtinguts de la reacció de les 2(5H)-furanones **60b** i **61b** amb 1,1-dietoxietilè

A la Taula 30 es troben resumits els paràmetres espectroscòpics que permeten assignar l'estereoquímica i la connectivitat dels diferents cicloadductes.

Per assignar els cicloadductes provinents de la reacció amb 1,1-dietoxietilè, a més d'emprar la constant d'acoblament entre els protons 4 i 5 per determinar l'estereoquímica *anti* i *sin*, també es va comparar el desplaçament químic dels carbonis C-1 i C-5. Quan un d'aquests carbonis és vicinal de la funció acetal, es troba més desapantallat i, per tant, apareix a camps més baixos.

Per corroborar aquest fet es van enregistrar espectres HMBC (correlació  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  a dos i tres enllaços). Si s'observa pic creuat entre el carboni acetàlic i H-4 estem davant d'un regioisòmer cap-cua (HT), mentre que si no s'observa aquest pic creuat estem davant d'un regioisòmer cap-cap (HH).

A tall d'exemple, a la Figura 68 es mostra l'espectre de HMBC del cicloadducte **99-HH-anti**, on s'observa l'absència de pic creuat entre el protó H-4 i el carboni acetàlic. D'altra banda, a la Figura 69 es mostra l'espectre de HMBC del cicloadducte **99-HT-anti**, on s'observa la presència de pic creuat entre el protó H-4 i el carboni acetàlic.

Els cicloadductes **98** només presenten el regioisòmer cap-cua. No es va poder determinar l'acoblament dels protons 4 i 5 en el diastereòmer *anti*, però sí en el *sin*, el que ens permet d'assignar-los. Respecte dels cicloadductes **99-HT** tampoc es van poder determinar l'acoblament dels protons 4 i 5 en el diastereòmer *anti*, però sí en el *sin*.

**Taula 30:** Resum de les dades espectroscòpiques més importants per assignar l'estereoquímica dels cicloadductes **98** i **99** provinents de la reacció entre les 2(5*H*)-furanones **60b** i **61b** i l'1,1-dietoxietilè.

		$\delta$ H-4	$\delta$ H-8	$\delta$ C-1	$\delta$ C-4	$\delta$ C-5	$\delta$ C-6	$\delta$ C-7	$\delta$ C-8
<b>98-HT-anti</b>		5.17–5.10	5.17–5.10	30.9	76.7	46.8	99.0	36.7	72.7
<b>98-HT-sin</b>		4.88 ddd $J_{4,5}=6.6$ Hz $J_{4,8}=9.5$ Hz	5.90 ddd $J_{8,4}=9.5$ Hz $J_{8,9}=3.3$ Hz $J_{8,9''}=2.0$ Hz	32.2	80.8	45.7	101.4	36.6	72.4
<b>99-HH-anti</b>		4.56 m	5.20 ddd $J_{8,4}=2.1$ Hz $J_{8,9}=4.4$ Hz $J_{8,9''}=7.5$ Hz	45.6	78.3	23.8	33.9	94.2	66.9
<b>99-HT-anti</b>		5.03 m	5.22 ddd $J_{8,4}=2.1$ Hz $J_{8,9}=4.2$ Hz $J_{8,9''}=8.0$ Hz	30.4	77.3	46.3	98.4	36.5	71.7
<b>99-HT-sin</b>		5.70 dd $J_{4,5}=6.6$ Hz $J_{4,8}=9.5$ Hz	5.96 ddd $J_{8,4}=9.5$ Hz $J_{8,9}=2.8$ Hz	32.5	80.7	45.9	101.5	37.3	71.5

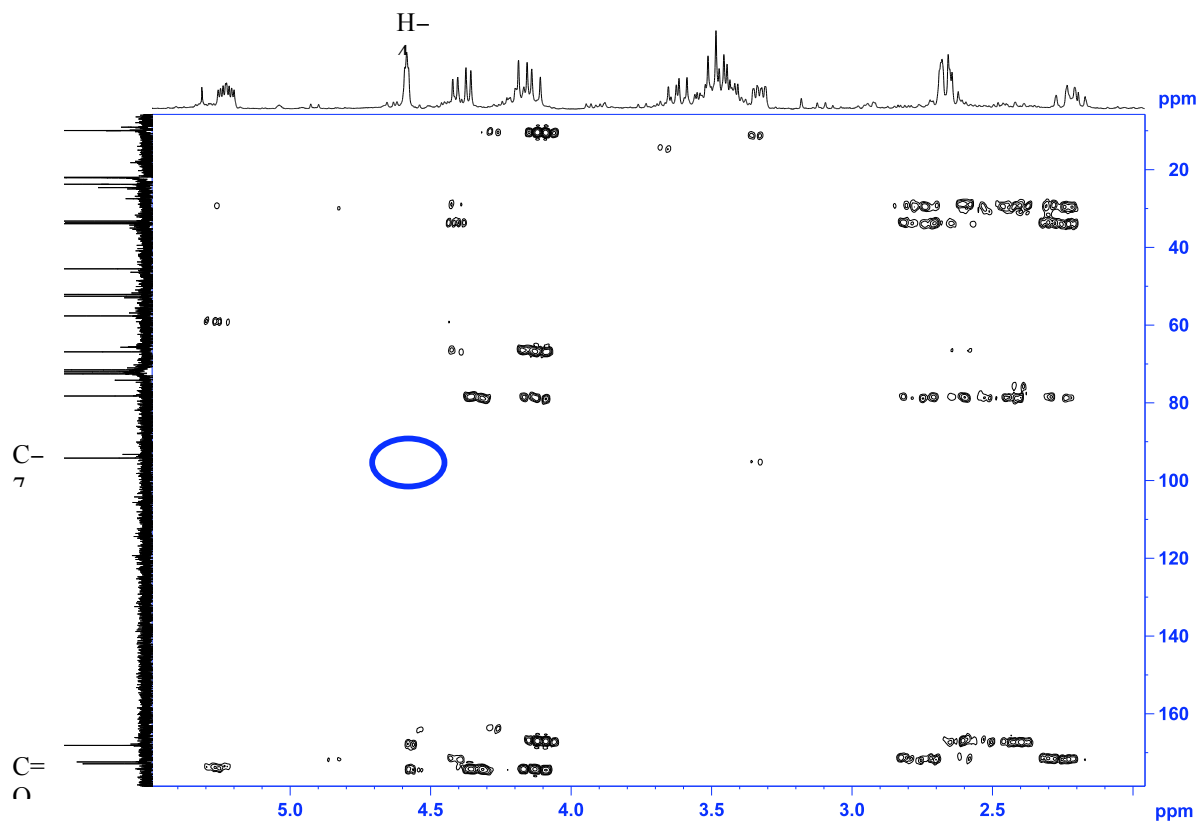


Figura 68: HMBC a 360 MHz en CDCl<sub>3</sub> de **99-HH-anti**.

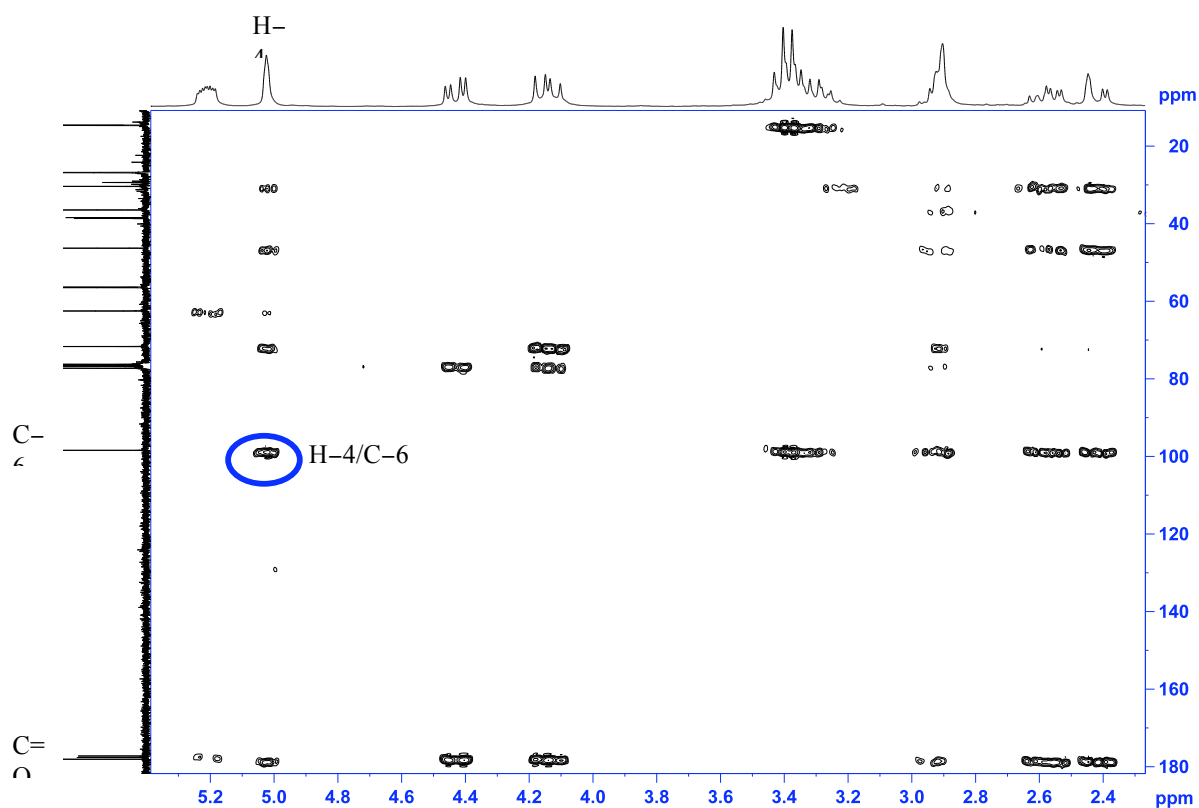


Figura 69: HMBC a 360 MHz en CDCl<sub>3</sub> de **99-HT-anti**.

