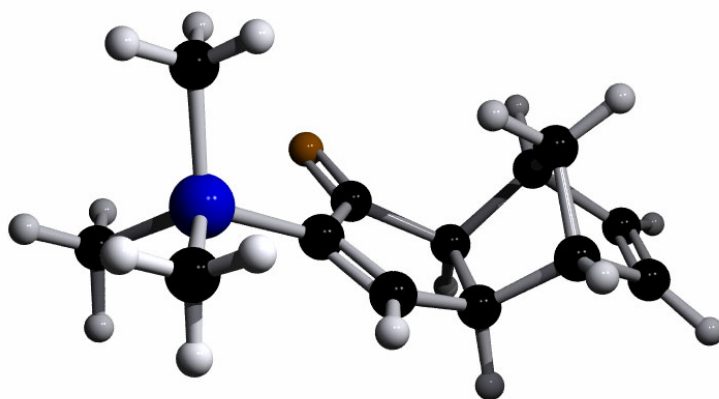


Tesi doctoral

Departament de Química Orgànica

**“Aplicacions sintètiques dels adductes de  
Pauson-Khand del norbornadiè. Aproximació a  
la síntesi de prostaglandines i fitoprostans.”**



**Agustí Lledó Ponsati**



UNIVERSITAT DE BARCELONA

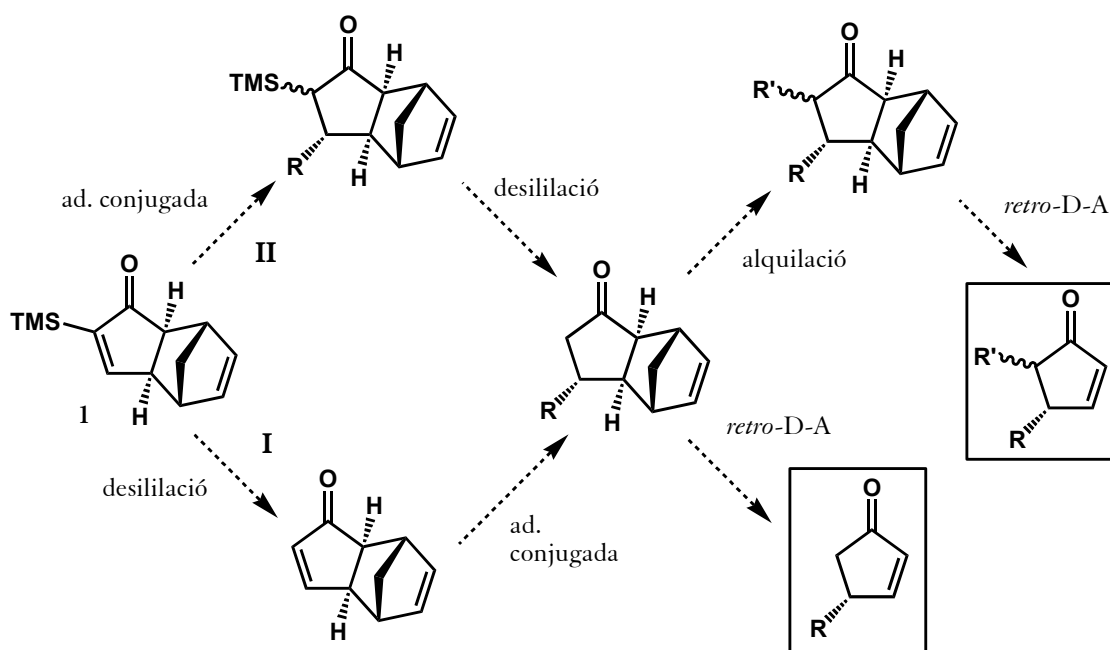


**4. Reaccions de desililació  
i addició conjugada.**



### 4.1 Introducció.

El segon dels objectius exposats a l'inici d'aquesta memòria era el d'explorar la reactivitat de l'adducte de PK entre el trimetilsililacetilè i el norbornadiè (1) obtingut anteriorment per tal de poder-ne valorar el potencial sintètic. La principal utilitat d'aquests adductes es troba en les seves reaccions d'addició conjugada que en principi haurien de ser estereoselectives per la cara *exo* de l'anell de ciclopentenona a causa de l'impediment estèric que presenta el CH<sub>2</sub> en cap de pont. Amb reaccions d'aquest tipus es podria arribar a productes com els descrits a la introducció de forma estereo- i enantioselectiva si partim de l'adducte 1 òpticament actiu. Això requereix, d'altra banda, una metodologia per poder eliminar eficaçment el grup TMS ja sigui *a priori* (seqüència I) o *a posteriori* (seqüència II) de l'addició conjugada. Aquests productes podrien conduir, després de la corresponent reacció de *retro*-Diels-Alder a anells de ciclopentenona amb diferents substituents amb una estereoquímica definida (esq. 4.1).

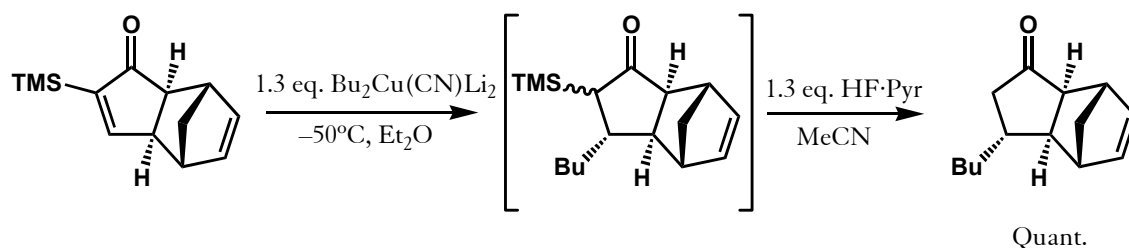


Esquema 4.1

En el nostre grup ja s'havia treballat sobre l'addició de reactius organometàl·lics sobre l'adducte 1. C. López<sup>1</sup> va assajar les addicions de Me<sub>2</sub>CuLi i Bu<sub>2</sub>CuLi sobre aquest substrat, reaccions que eren dificultoses i els productes de les quals eren força inestables. Només es van obtenir bons rendiments en el cas del butil quan el producte d'addició es sotmetia immediatament a una reacció de desililació, reacció que tenia lloc de forma molt ràpida

<sup>1</sup> López, C. Màster Experimental, Universitat de Barcelona 2001.

quan s'emprava HF en piridina (fig. 4.1). A més, els intents de desililar l'adducte **1** en primera instància per obtenir un millor acceptor de Michael van fracassar. Calia, doncs, revisar aquesta estratègia i també assajar la introducció d'altres nucleòfils de carboni.



*Figura 4.1*

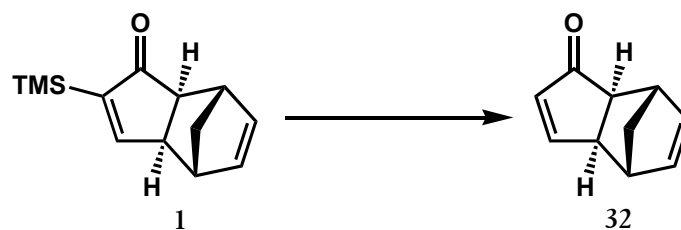
Pensant en una aplicació més concreta es va plantejar també la introducció d'un grup hidroximetil en aquest sistema  $\alpha,\beta$ -insaturat que podria conduir, a través de diverses transformacions senzilles, a diversos productes d'interès biològic. Aquesta estratègia es discutirà separatament en el capítol següent.

## 4.2 Seqüència I: desililació-addició.

Tot i que estan descrits diversos exemples de desililació en  $\alpha$ -silylketones<sup>2</sup> i en vinylsilans<sup>3</sup>, no es troba a la bibliografia cap exemple de desililació en cetones  $\alpha,\beta$ -insaturades amb grups silil en  $\alpha$ . Així es van provar diversos agents de desprotecció de grups silil i altres reactius menys específics com es descriu en la taula següent.

<sup>2</sup> Enders, D.; Poiesz, C.; Joseph, R. *Tetrahedron: Asymm.* **1998**, *9*, 3709-3716.

<sup>3</sup> Fuerstner, A.; Radkowski, K. *Chem. Commun.* **2002**, 2182-2183.



	Reactiu	Eq.	Dissolvent	T	Rdt.
1	<i>t</i> -BuOK	24	DMSO/H <sub>2</sub> O	ta	— <sup>a</sup>
2	<i>p</i> -TsOH	0.1	Acetona	56 °C	N.R.
3	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	2	CH <sub>3</sub> CN	ta	N.R.
4	HF aq.	16	CH <sub>3</sub> CN	ta	N.R.
5	HF·Pyr	10	CH <sub>3</sub> CN	50 °C	N.R.
6	TBAF <sup>b</sup>	1	THF/H <sub>2</sub> O	ta	40%
7	TBAF <sup>b</sup>	2	THF	66 °C	45%
8	TBAF <sup>b</sup>	2	THF	40 °C	53%
9	TBAF <sup>c</sup>	2	THF	ta	70%

a. Conversió total però s'obté una mescla complexa de productes no identificables. b. Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>·H<sub>2</sub>O. c. Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>, 1M en THF.

**Taula 4.1**

L'adducte **1** no va reaccionar amb la majoria d'agents de desililació ni tampoc en medi àcid. Sí que ho feia en medi bàsic, però emprant *tert*-butòxid de potassi s'obtenia una mescla de productes impossible de purificar. Per últim, amb fluorur de tetrabutilamoni, un reactiu específic de desprotecció de grups silil més agressiu, sí que es va obtenir el producte desitjat després de purificar-lo per cromatografia en columna, tot i que sempre anava acompanyat de quantitats no menyspreables d'un subproducte. En una ocasió (entrada 8) es va poder aïllar aquest compost que semblava un producte d'oxidació del producte de la reacció. Efectivament, es va comprovar que les dades espectroscòpiques coincidien amb les de l'epòxid **33**<sup>4</sup>, ja conegut i que es va obtenir fàcilment a partir de **32** per oxidació amb peròxid d'hidrogen en medi bàsic.

<sup>4</sup> Dols, P. P. M. A.; Arnouts, E. G.; Rohaan, J.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3473-90.

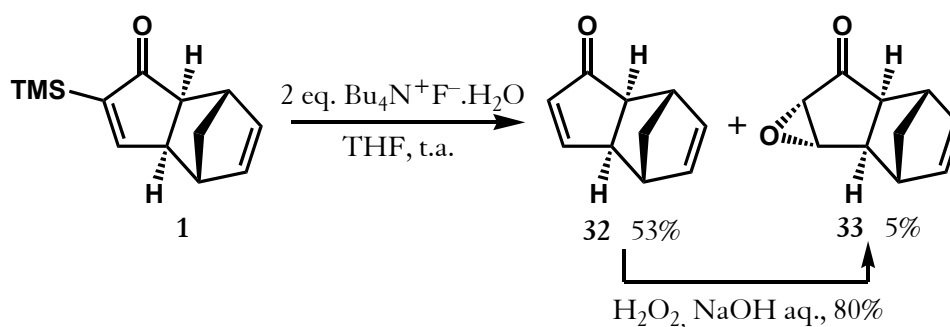


Figura 4.2

Els resultats que es van obtenir en la reacció de desililació, però, eren poc reproduïbles, segurament a causa de dos factors:

- El TBAF és molt higroscòpic, i semblava que la reacció evolucionava més ràpid i de forma més neta com menys aigua hi havia en el medi; si s'emprava el reactiu en dissolució comercial que contenia només un 5% d'aigua milloraven els resultats.
- El *work-up* de la reacció era molt important i d'ell depenia la formació de més o menys quantitats de l'epòxid **33**. Semblava que els subproductes que provenien del TBAF facilitaven l'oxidació del producte **32** en presència d'aire (totes les reaccions es van dur a terme en atmosfera d'argó).

A la vista dels resultats, es va intentar repetir la reacció en medi el més anhidre possible i purificar-ne immediatament el producte per cromatografia en columna. Així, es va assecar la dissolució comercial de TBAF (que conté aproximadament un 5% d'aigua) emprant tamís molecular i també es va introduir tamís molecular al medi de reacció. Després d'un *work-up* aquós amb una dissolució de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  i purificació immediata es va obtenir el producte esperat quantitativament emprant només un lleuger excés de TBAF. No obstant això, aquesta reacció va resultar ser poc reproduïble, motiu que ens va empènyer a fer un petit estudi mecanístic per tal de poder optimitzar-la.

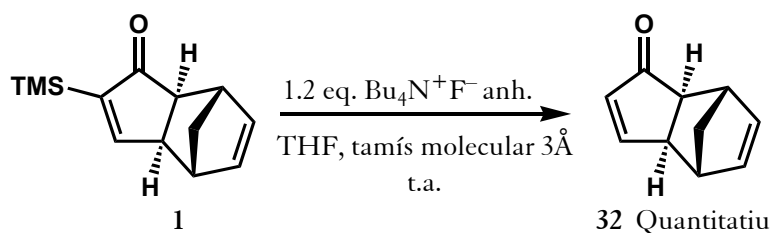
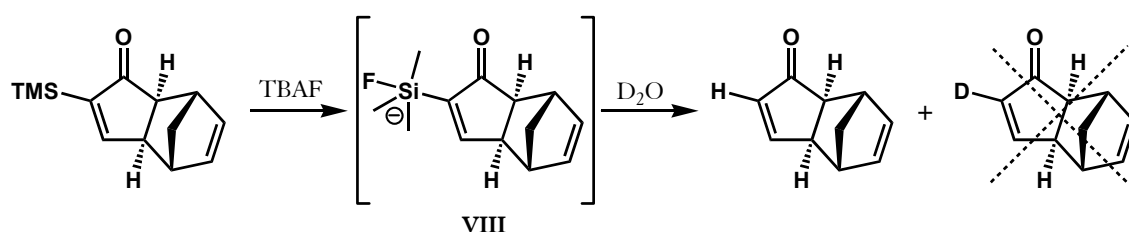


Figura 4.3

En les condicions emprades sembla difícil proposar un mecanisme per a la reacció, ja que en absència d'aigua no hi ha cap font de protons que ens proporcioni el que ha de substituir el grup TMS. Es va plantejar la hipòtesi que es formés una espècie aniònica pentacoordinada de silici, **VIII**, que evolucionaria donant la ciclopentenona **32** en fer el tractament aquós, incorporant així el protó necessari. Curiosament, en tractar el cru de reacció amb aigua deuterada no es va obtenir el producte deuterat en  $\alpha$  al carbonil, fet que indicava que aquest està completament format abans del tractament amb aigua. Aquest hipotètic anió tampoc es va poder capturar amb electròfils com iodur de metil o bromur d'al·lil, reacció que seria de gran vàlua per obtenir virtualment qualsevol adducte de PK en forma òpticament pura.



*Figura 4.4*

Un altre mecanisme possible consistiria en una transferència de protó des d'un metil unit al silici. Per tal d'estudiar aquesta possibilitat es va preparar el corresponent adducte de PK deuterat, **1-d<sub>9</sub>**. Es va tractar el clorur de trimetilsilil perdeuterat amb bromur d'etil magnesi (dissolució comercial en THF) per obtenir, després d'un tractament aquós i extractiu, una dissolució de trimetilsilil-d<sub>9</sub>-acetilè en THF/hexà que es va fer reaccionar directament amb dicobalt octacarbonil per donar el corresponent complex hexacarbonílic nonadeuterat, **7-d<sub>9</sub>**. Aquest es va aïllar i es va fer reaccionar amb norbornadiè en hexà a reflux per obtenir el corresponent adducte de PK deuterat. Malauradament no es va corroborar la hipòtesi formulada, ja que en tractar **1-d<sub>9</sub>** amb TBAF en THF només es va poder aïllar **32** sense observar-se la incorporació de deuteri per RMN (fig. 4.5).



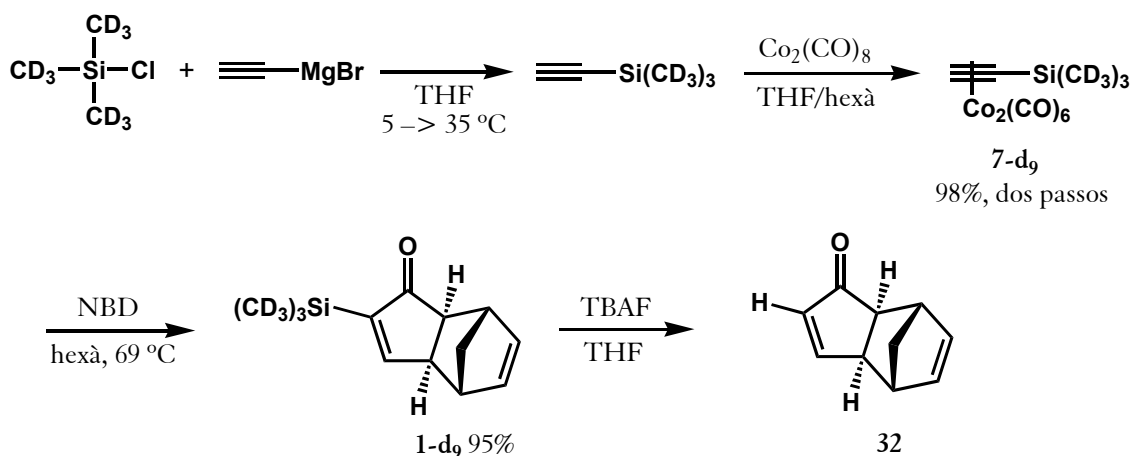


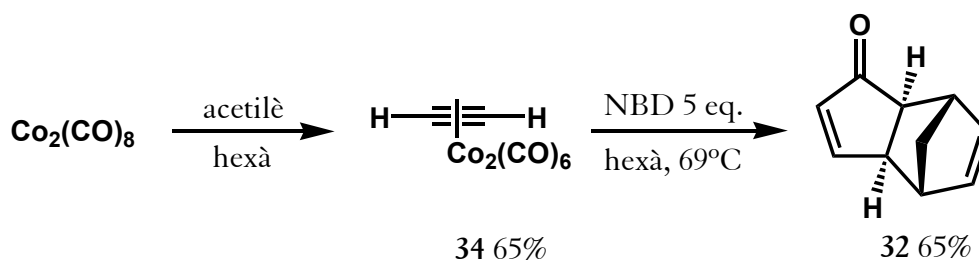
Figura 4.5

L'explicació més plausible és que la font de protons sigui el propi catió tetrabutylamoni, ja que està documentat que el TBAF "anhidre" (deshidratat parcialment per calefacció) descompon fàcilment via eliminació de Hoffman, fins i tot a temperatura ambient<sup>5</sup>. Molt recentment DiMagno i col·laboradors han descrit la preparació de solucions de TBAF realment anhidres a partir d'hexafluorobenzè on l'ió fluorur esdevé un nucleòfil excepcional per l'absència total d'aigua<sup>6</sup>. En aquest treball s'afirma que és improbable que s'hagi obtingut mai TBAF anhidre i pur per altres mètodes i que en tot cas aquest estaria impurificat amb quantitats considerables de tributillamina i l'anió bifluorur ( $\text{HF}_2^-$ ). Aquestes consideracions expliquen, doncs, la poca reproductibilitat de la nostra reacció.

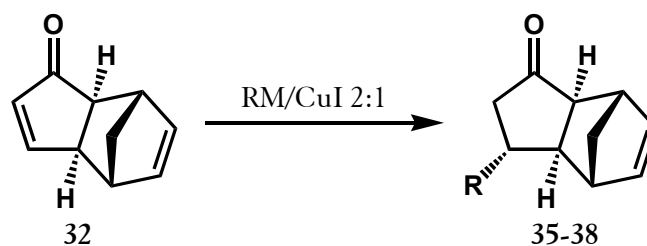
D'altra banda, cal esmentar que durant els assaigs de desililació es va preparar paral·lelament l'adducte **32** via reacció de PK del norbornadiè amb l'acetilè. Així vàrem poder disposar de **32** amb més facilitat i això ens va ajudar a trobar les condicions òptimes de desililació. Primer es va obtenir el complex hexacarbonílic fent bombollejar acetilè en una dissolució de  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  en hexà, complex que es va fer reaccionar en hexà a reflux amb norbornadiè en excés per obtenir l'adducte esperat. Els espectres de RMN d'aquest producte van permetre d'identificar-lo en els crús complexos que s'obtenien de les reaccions de desililació.

<sup>5</sup> a) Sharma, R. K.; Fry, J. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112-2114. b) Cox, D. P.; Terpinski, J.; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216-3219.

<sup>6</sup> Sun, H.; DiMagno, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050-2051.

**Figura 4.6**

Sobre la ciclopentenona **32** es van dur a terme diverses addicions emprant reactius organocúprics com es resumeix a la taula següent. Les reaccions es van realitzar amb 2 mols del reactiu organometàl·lic corresponent per mol de CuI, tant en el cas d'alquil litis com en el de reactius organomagnèsics. En tots els casos es va obtenir un sol producte (no es va observar mai cap altre isòmer per RMN de  $^1\text{H}$ ) i es va assumir que era el d'atac del reactiu organometàl·lic per la cara menys impedida.



Producte	R	Reactiu	Condicions	Rdt.
35	Me	MeLi	Et <sub>2</sub> O, -78°C	73%
36	Ph	PhLi	Et <sub>2</sub> O, -30°C	57%
37	vinil	CH <sub>2</sub> CHMgBr	THF, -78°C	72%
38	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -PrMgCl	THF, -78°C	69%

**Taula 4.2**

Sempre es van obtenir rendiments moderats, però cal destacar que es va obtenir el producte d'addició de metil de forma fàcil i amb millor rendiment que amb la seqüència d'addició-desililació descrita anteriorment. Cal remarcar també que es va arribar al producte d'addició de fenil, **36**, per primera vegada, el qual no s'havia pogut obtenir per addició de Ph<sub>2</sub>CuLi sobre **1**.

Seguidament es va repetir l'addició conjugada de fenil intentant atrapar l'enolat intermedi amb un electròfil (MeI), reacció que seria de gran interès per obtenir de forma

senzilla ciclopentenones 2,3 disubstituides, però només es va poder recuperar el producte d'addició simple.

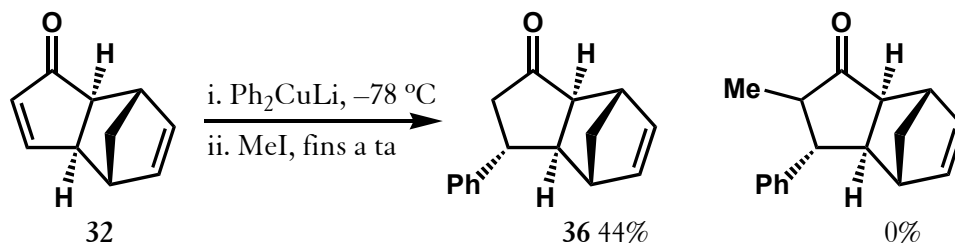


Figura 4.7

En definitiva s'ha demostrat que la ciclopentenona **32** és un bon substrat per dur a terme reaccions d'addició conjugada tot i que la seva obtenció a partir de **1** no és senzilla i és poc reproducible.

### 4.3 Seqüència II: addició-desililació.

Després d'assajar les reaccions conjugades sobre l'adducte de PK desililat **30** es va plantejar la possibilitat d'intentar noves addicions sobre l'adducte del trimetilsililacetilè pel fet que l'eliminació dels grups silil que en resulten (sobre un carboni  $\text{sp}^3$  enolitzable) és a priori més fàcil que sobre el propi adducte de PK. Com que ja sabíem que l'addició de dialquilcuprats de liti era difícil es va provar l'addició conjugada sobre **1** emprant els corresponents reactius de Grignard (comercials en dissolució) i quantitats catalítiques de  $\text{CuI}$  tal i com va descriure P. Evans en un article publicat poc després d'encetar aquesta recerca<sup>7</sup>.

L'addició amb clorur d'isopropilmagnesi dóna en aquestes condicions un sol producte (**39**) amb bon rendiment i de forma molt neta, ja que s'obté gairebé pur després del tractament aquós.

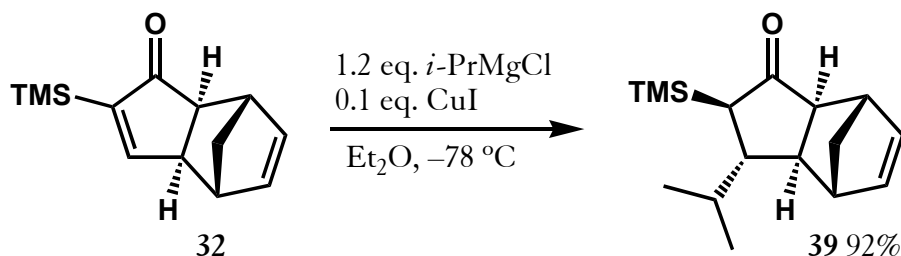
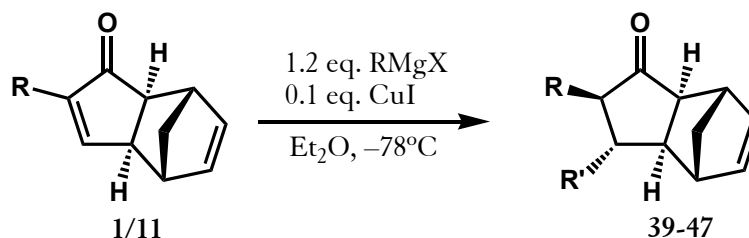


Figura 4.8

<sup>7</sup> Iqbal, M.; Evans, P. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 5741-5745.

Aquestes condicions es van aplicar als adductes de PK **1** i **11** amb un seguit de reactius de Grignard comercials per obtenir les corresponents  $\alpha$ -sililcetones amb molt bons rendiments i sense necessitat de purificació en la majoria de casos (taula 4.3). L'única particularitat es va trobar en l'addició de bromur de fenilmagnesi que s'ha d'addicionar lentament sobre **1** per tal d'evitar la formació del producte d'addició 1,2.

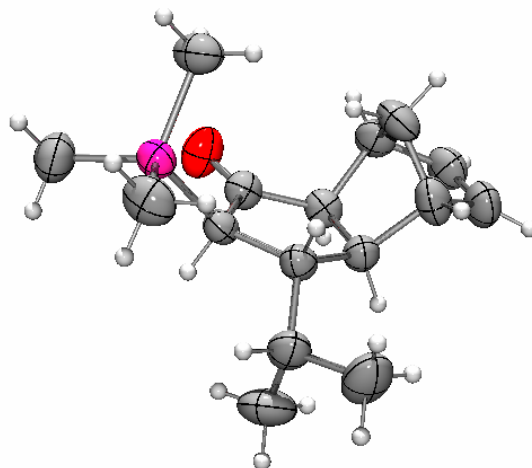


Producte	R	R'	RMgX	Rdt.
(+)- <b>39</b>	TMS	<i>i</i> -Pr	<i>i</i> -PrMgCl	92%
<b>40</b>	TMS	Me	MeMgBr	87%
<b>41</b>	TMS	Et	EtMgCl	94%
(+)- <b>42</b>	TMS	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -BuMgCl	91%
<b>43</b>	TMS	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -BuMgBr	90%
(+)- <b>44</b>	TMS	vinil	CH <sub>2</sub> CHMgBr	93%
(+)- <b>45</b>	TMS	Ph	PhMgBr	97%
<b>46</b>	TES	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -BuMgCl	93%
<b>47</b>	TES	<i>i</i> -Bu	<i>i</i> -BuMgBr	56% <sup>a</sup>

a. Es recupera un 30% de producte de partida

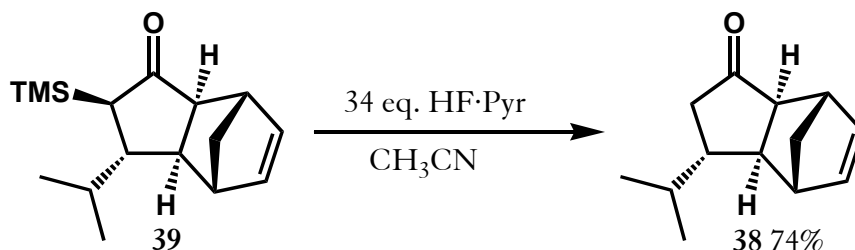
**Taula 4.3**

Cal remarcar que, a diferència del que s'havia observat anteriorment al nostre grup, aquestes condicions permeten aïllar sense problemes els productes **39-47**, estables a l'aire a temperatura ambient i molts dels quals són sòlids. Per tal d'esbrinar la seva estereoquímica es van dur a terme experiments de 2D-NOESY que van confirmar la disposició *trans* del fragment addicionat respecte del grup TMS, com seria d'esperar si l'enolat intermedi de la reacció captés un protó per la seva cara menys impedida. Aquest punt es va corroborar del tot quan es va poder caracteritzar per difracció de raigs X un monocristall del producte d'addició d'isopropil (**39**).



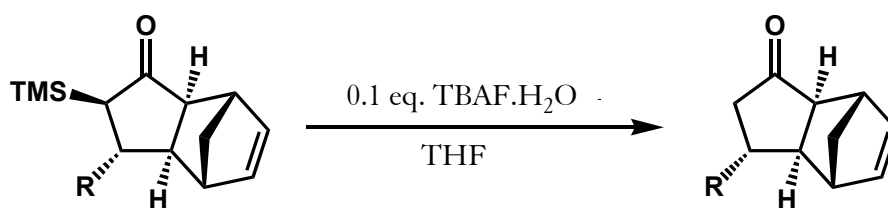
**Figura 4.9** Estructura ORTEP de **39** mostrant el·lipsoides al 50% de probabilitat.

A continuació es va dur a terme la desililació dels productes obtinguts. En un principi es van provar les condicions optimitzades per C. López en què emprava HF en piridina, aplicant-les al producte **39**. Va caldre, però, un gran excés de HF (34 eq.) per obtenir el producte desitjat. En fer reaccionar el producte **45** amb 10 equivalents de HF es va recuperar el producte de partida.



**Figura 4.10**

Contràriament es va constatar que quan s'emprava TBAF hidratat, fins i tot en quantitats catalítiques, s'obtenia ràpidament el producte de desililació de **44** amb bon rendiment i de forma neta. Les mateixes condicions es van aplicar a una sèrie de  $\alpha$ -sililcetones i en tots els casos es va obtenir, després d'una senzilla purificació per cromatografia en columna, el producte esperat de forma satisfactòria (taula 4.4).



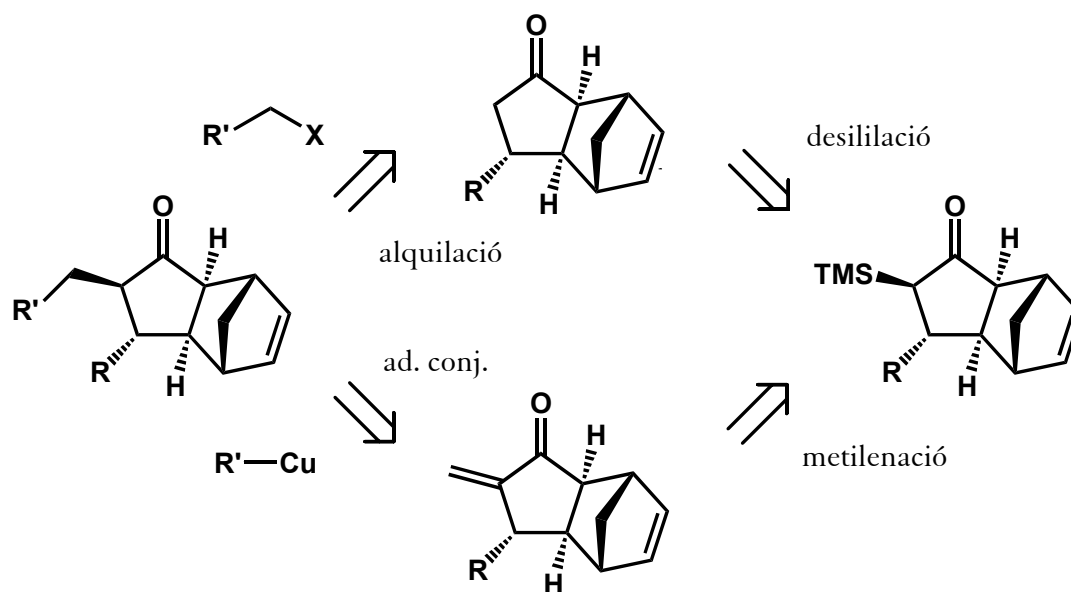
Producte	R	Rdt.
(+)-36	Ph	92%
(+)-38	<i>i</i> -Pr	92%
(+)-48	<i>n</i> -Bu	82%
(+)-37	vinil	85%

Taula 4.4

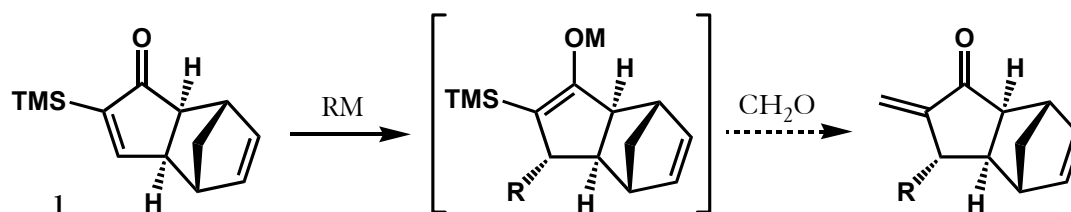
En resum, com que la reacció de *retro*-Diels-Alder en aquest tipus de substrats ha estat descrita, podríem concloure que l'addició conjugada de magnesiocuprats catalitzada per CuI i posterior desililació amb TBAF és una via plausible per accedir a les corresponents ciclopentenones  $\beta$ -substituïdes. A més la metodologia és operacionalment més pràctica, tant pel que respecta a l'addició conjugada com a la desililació, que les anteriorment descrites que fan servir dialquilcuprats de liti i àcid fluorhídric. Aquesta estratègia es va intentar estendre a organometàl·lics funcionalitats per accedir posteriorment a ciclopentenones més elaborades com es descriurà més endavant.

#### 4.4 Metilenació i addició conjugada.

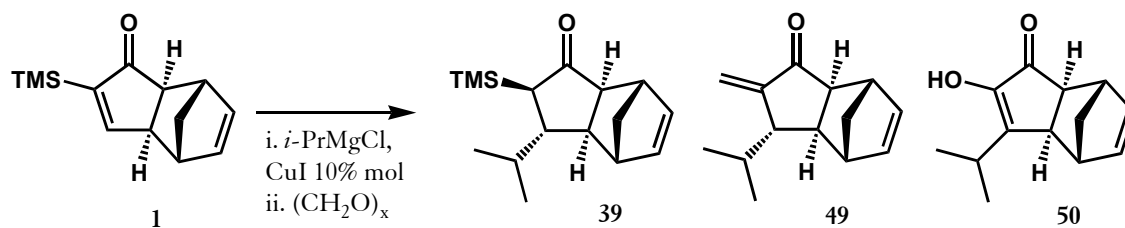
En el transcurs dels estudis sintètics vers la  $\text{PGA}_2$  que es descriuen en el capítol 6 es va poder comprovar que les ciclopentanones tricícliques obtingues a partir d'adductes de PK eren força difícils d'alquilar ja que els corresponents enolats eren molt poc reactius, fins i tot davant de iodurs al·lílics. Es va pensar que una possible alternativa a l'alquilació en  $\alpha$  a la cetona podria ser la introducció d'un metilè exocíclic i la posterior addició conjugada sobre l'enona resultant (esq. 4.2).



Inspirats pel treball d'Evans que va dur a terme la preparació de ciclopentenones amb el doble enllaç exocíclic mitjançant la seqüència d'addició conjugada/olefinació de Peterson sobre **1**, vam pensar d'assajar aquesta metodologia emprant formaldehid per obtenir la corresponent  $\alpha$ -metilenciclopentanona que ens permetria, per addició conjugada de l'organometàl·lic pertinent, la introducció en  $\alpha$  al carbonil de les cadenes desitjades (esq. 4.3).



Així es va assajar en primera instància l'addició de clorur d'isopropilmagnesi intentant atrapar l'enolat intermediari amb paraformaldehyd com a font de formaldehyd. Es van provar diverses condicions de reacció però en general només es recuperava el producte d'addició. Malauradament només en un cas es va detectar el producte esperat en molt poca quantitat i en emprar THF com a dissolvent es va aïllar de forma sorprenent el producte d'oxidació **50** (taula 4.5).

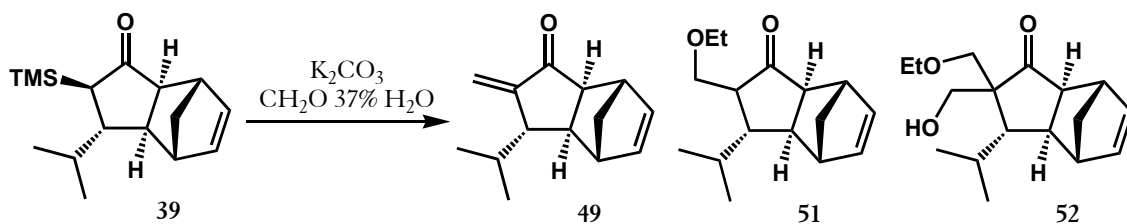


Dissolvent	Temperatura i/ii	Eq. (CH <sub>2</sub> O) <sub>x</sub>	Rendiment
Et <sub>2</sub> O	-78 °C → -20 °C -20 °C → ta	1.8	92% <b>39</b>
Et <sub>2</sub> O	-78 °C → -20 °C -20 °C → ta	5.0	89% <b>39</b>
Et <sub>2</sub> O	-78 °C → -20 °C -78 °C → ta	10	83% <b>39</b> , <4% <b>49</b>
THF	-78 °C → -20 °C -20 °C → ta	3.0	33% <b>50</b>

Taula 4.5

A la vista dels resultats es va creure oportú separar els dos passos aïllant primer les  $\alpha$ -sililcetones i tractant-les després amb una base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) en presència de formaldehid. Es van assajar per començar condicions no anhidres emprant formol en lloc de paraformaldehid, ja que es va postular que els baixos rendiments obtinguts fins aleshores eren deguts a la poca disponibilitat de formaldehid lliure en solució. Tot i que es va obtenir l'enona esperada amb una certa quantitat, la reacció no és gens selectiva en aquestes condicions. La presència dels subproductes **51** i **52** ens va fer sospitar que el mecanisme operant era principalment la pèrdua del grup TMS seguit de l'atac de l'enolat generat sobre formaldehid i la subsegüent deshidratació, més que no pas un mecanisme tipus Peterson.

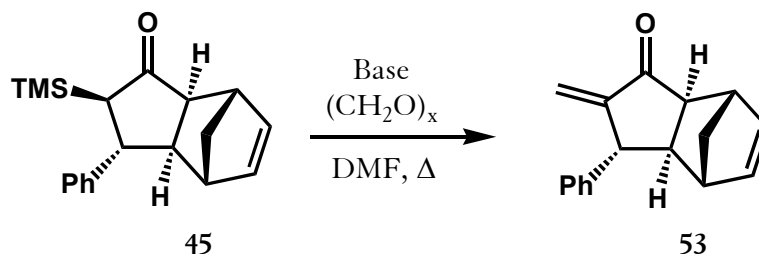




Dissolvent	Eq. K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Eq. CH <sub>2</sub> O	Rendiment
EtOH	0.20	3.0	20% 49, 18% 51, 52
<i>t</i> -BuOH	0.20	3.0	N.R.
DMF	0.20	3.0	42% 49

Taula 4.6

Veient que els millors resultats s'obtenien emprant DMF com a dissolvent ens vàrem plantejar de nou l'ús de paraformaldehyd i d'una base orgànica per evitar la presència de nucleòfils en el medi (OH<sup>-</sup>, EtO<sup>-</sup>, ...) causants segurament de la pèrdua del grup TMS. En aquest punt es va passar a emprar el producte d'addició conjugada de fenil per motius de disponibilitat, variació que esperàvem que no afectés substancialment la reacció. Les millors condicions consistien a tractar una dissolució 0.05 M en DMF del substrat amb 0.20 equivalents de DBU i 10 equivalents de paraformaldehyd a 50 °C (taula 4.7).



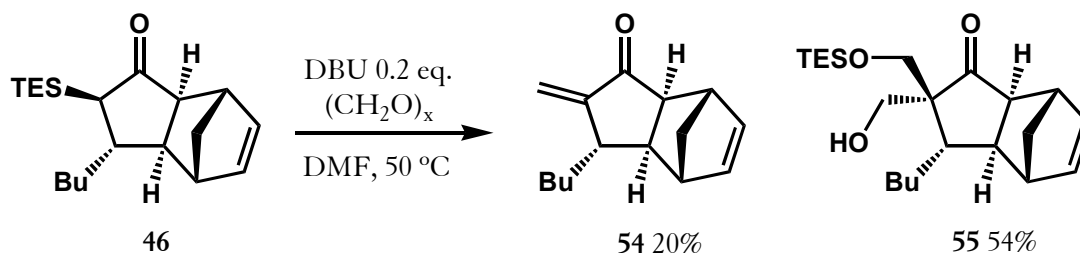
[44]	Base	Temp.	Eq. (CH <sub>2</sub> O) <sub>x</sub>	Rdt.
0.1 M	0.1 eq. DMAP	50 °C	5	N.R.
0.1 M	0.1 eq. imidazole	50 °C	5	N.R.
0.1 M	0.2 eq. DBU	50 °C	3	48%
0.1 M	0.2 eq. DBU	60 °C	5	51%
0.1 M	0.1 eq. DBU	60 °C	5	18%
0.05 M	0.2 eq. DBU	50 °C	10	80%

Taula 4.7

Dissortadament aquestes condicions no van proporcionar rendiments equiparables quan es va dur a terme la reacció de nou amb el substrat 39 que conté un grup isopropil en

lloc del grup fenil. Tampoc es van obtenir bons resultats aplicant aquestes condicions a la resta de substrats preparats per addició conjugada de reactius de Grignard sobre **1** (compostos **40-44**); en tots els casos s'obtenen mesclades complexes on predomina el producte de pèrdua del grup TMS.

En última instància es va intentar la reacció amb un substrat amb el grup trietilasilil en lloc del grup TMS. És ben conegut que afegint impediment estèric en un grup trialquilsilil es pot modular la labilitat d'aquests com a grups protectors. En el cas del trietilasilil s'estima que aquest és entre 10 i 100 vegades més estable que el trimetilsilil davant de nucleòfils<sup>8</sup>, fet que podria minimitzar la pèrdua del grup trialquilsilil prèvia a l'alquilació de l'enolat. Malgrat tot, el grup trietilasilil segueix sent força làbil, ja que en sotmetre **46** a les condicions optimitzades per a l'obtenció de **53** es va aïllar només un 20% del producte esperat i un 54% del producte de doble addició de formaldehid (fig. 4.11).



*Figura 4.11*

Veient, doncs, que la metilenciació d'aquests productes és una reacció que depèn força del substrat, es va deixar de banda la recerca d'una metodologia general per centrar esforços més endavant en els substrats més elaborats i interessants des del punt de vista sintètic.

Per últim es va poder comprovar que les metilencetones preparades eren excel·lents acceptors de Michael, donant així valor sintètic a aquests intermedis. En tractar el compost **53** amb un lleuger excés de dimetilcuprat de liti es va obtenir de forma neta un 75% del producte d'addició conjugada, després de purificar-lo per cromatografia en columna.

<sup>8</sup> Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> ed., John Wiley and Sons, Nova Cork 1999.

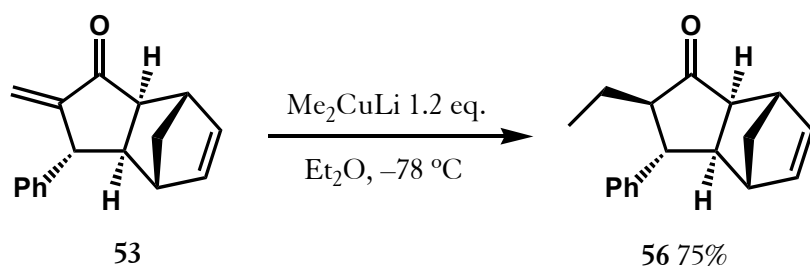


Figura 4.12

## 4.5 Conclusions

En resum, hem explorat la reactivitat de l'adducte de PK del trimetilsililacetilè i el norbornadiè (**1**) en una sèrie de transformacions senzilles com a model per a síntesis més elaborades:

- S'ha accedit a la triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-4,8-decadien-3-ona (**32**) per desililació directa de **1**, tot i que aquesta transformació no es gaire reproduïble.
- S'ha accedit a diverses 4-trialquilsilil-triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-8-decen-3-ones (**39-47**)  $\beta$ -substituïdes amb diferents radicals alquil per addició conjugada sobre **1** i **11** de reactius de Grignard en presència de Cu(I) en quantitats catalítiques.
- Les corresponents triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]-8-decen-3-ones  $\beta$ -substituïdes (**35-38**) s'han pogut obtenir per addició conjugada sobre **32** o, més convenientment, per desililació en condicions suaus de les  $\alpha$ -sililcetones abans esmentades.
- Per últim s'ha desenvolupat una seqüència alternativa a l'alquilació d'una cetona per introduir substituents en  $\alpha$  al carbonil en els productes d'addició conjugada derivats d'adductes de PK del norbornadiè, si bé l'eficiència global del procés depèn força del substrat. Les  $\alpha$ -metilencetones del tipus **53** són excel·lents substrats en reaccions d'addició conjugada tot i que la seva obtenció no és generalitzable i requereix unes condicions particulars per a cada un d'ells.

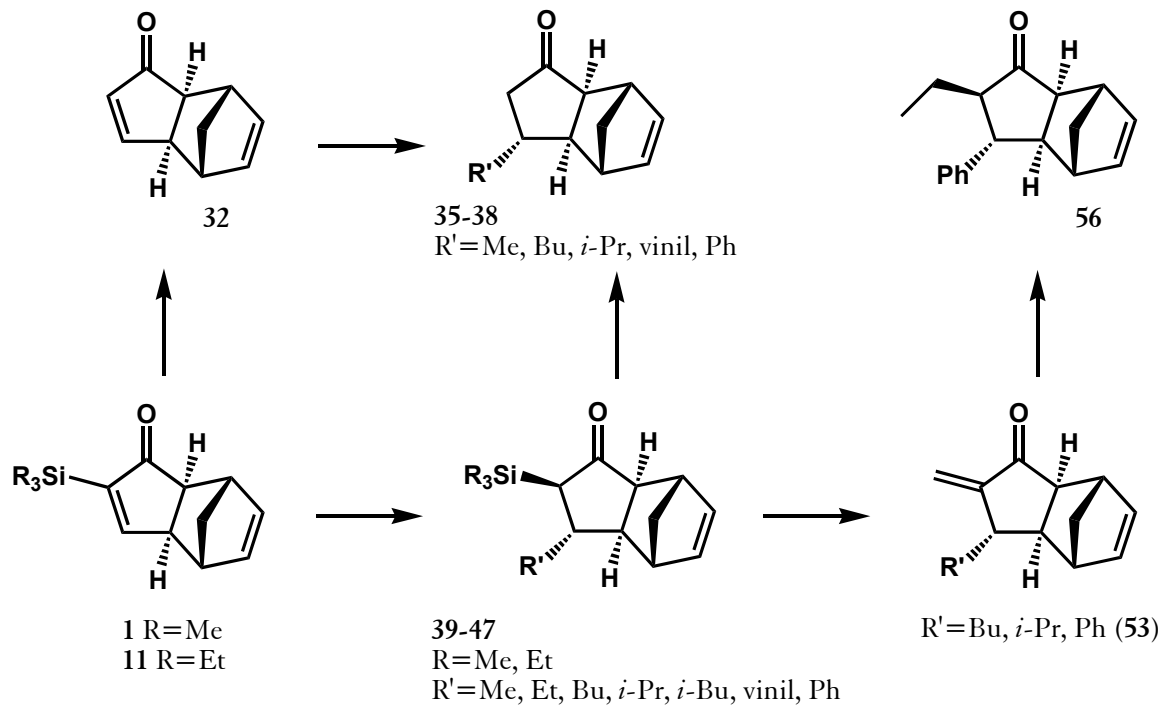


Figura 4.13

