



Universitat de Girona

SÍNTESI DE 1-OXASPIRO [4.4]NONANS POLIFUNCIONALITZATS I (+-)-ANDIROLACTONA

Marta PLANAS i GRABULEDA

Dipòsit legal: Gi. 1868-2012

<http://hdl.handle.net/10803/96652>



Síntesi de 1-oxaspiro [4.4]nonans polifuncionalitzats i (+-)-andirolactona està subjecte a una llicència de [Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 3.0 No adaptada de Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)

© 1996, Marta Planas i Grabuleda



UdG

Universitat
de Girona

FACULTAT DE CIÈNCIES EXPERIMENTALS I DE LA SALUT

**SÍNTESI DE 1-OXASPIRO[4.4]NONANS
POLIFUNCIONALITZATS I (±)-ANDIROLACTONA**



Universitat de Girona
Biblioteca

Marta Planas i Grabuleda

**SÍNTESI DE 1-OXASPIRO[4.4]NONANS
POLIFUNCIONALITZATS I (±)-ANDIROLACTONA**

Memòria presentada per a
aspirar al grau de Doctor en
Ciències (Secció Química) per
Marta Planas i Grabuleda.

Vist-i-plau dels directors,

Dra. Rosa Ma. Ortuño Mingarro
Catedràtica de Química Orgànica
Universitat Autònoma de Barcelona

Dra. Montserrat Ventura Bargalló
Prof. Titular de Química Orgànica
Universitat de Girona

Girona, Març de 1996.

Als meus pares

Els treballs que han permès redactar aquesta Memòria han estat realitzats al Departament de Química (Àrea de Química Orgànica) de la Universitat de Girona sota la direcció de la Dra. Montserrat Ventura Bargalló de la Universitat de Girona i la Dra. Rosa Ma. Ortuño Mingarro de la Universitat Autònoma de Barcelona. A totes dues vull expressar el meu més sincer agraïment tant pels seus consells, ajuda i supervisió de la tasca realitzada, com pel recolzament i confiança que m'han donat en tot moment.

Vull estendre el meu agraïment al Dr. Teodor Parella del servei de RMN de la UAB per la seva valuosa col.laboració en l'elucidació estructural de les molècules indicades al Capítol 4 d'aquesta Memòria. Així com també, al Dr. Francesc Sánchez-Ferrando per l'enregistrament dels espectres de NOE diferencial. Tanmateix he d'agrair l'ajut que sempre m'han ofert els companys de la Unitat de Química Orgànica de la UAB.

De manera molt especial vull agraïr a l'Esther, la Montse i la Sara, així com a la resta de companys de l'Àrea de Química Orgànica de la UdG: Eduard, Farners, Gemma, Jordi, José Manuel, Lluís, Rosa i Xevi; la seva inestimable col.laboració, i principalment la seva amistat, que ha contribuït a crear un magnífic ambient de treball.

Vull fer extensiu el meu agraïment a la resta de membres del Departament de Química i d'Enginyeria Química, que no anomenaré per no oblidar-me a ningú, però que recordaré sempre.

No puc oblidar-me tampoc dels companys de Microbiologia que m'han facilitat la impressió d'aquesta Memòria, i han estat sempre disposats a solucionar-me qualsevol dubte en la utilització del Macintosh.

A tots ells, així com als amics i familiars que m'han recolzat durant aquests anys, vull agraïr i dedicar aquesta Tesi Doctoral.

Moltes gràcies a tots.

ABREVIATURES

AIBN	α,α' -azobisisobutironitril
CAN	nitrat de ceri (VI) i amoni
DMSO	dimetilsulfòxid
HMPA	hexametilfosforotriamida
LDA	diisopropilamidur de liti
PPA	àcid polifosfòric
TBTH	hidrur de tributil estany
THF	tetrahidrofuran
h	hores
p.eb.	punt d'ebullició
p.f.	punt de fusió
prod.	producte
Rdt.	rendiment
CG	cromatografia de gasos
EM	espectrometria de masses
IR	espectroscòpia d'infraroig
^{13}C-RMN	ressonància magnètica nuclear de carboni
^1H-RMN	ressonància magnètica nuclear de protó

COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
GROESY	<i>Gradient-enhanced Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Connectivity</i>
HMQC	<i>Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence</i>
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
ROE	<i>Rotating-frame Overhauser Effect</i>
ROESY	<i>Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy</i>

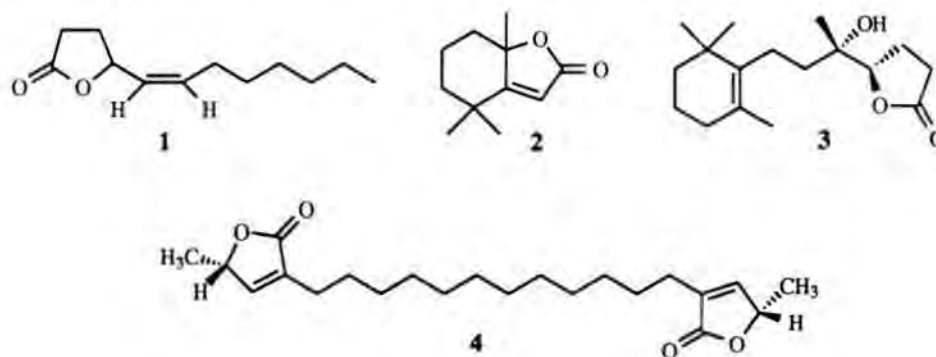
CONTINGUT

Introducció General.....	1
Objectius.....	13
Capítol 1: Obtenció de 2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranones-5,5-disubstituïdes i de 7-acetil-8-alcoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels adductes de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5 <i>H</i>)-furanona i diens clàssics de cadena oberta.....	19
Capítol 2: Obtenció de 6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels adductes de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5 <i>H</i>)-furanona i ciclopentadiè.....	65
Capítol 3: Síntesi de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona ((±)-andirolactona).	87
Capítol 4: Elucidació estructural dels oxaspiro[4.4]nonans obinguts al Capítol 1 emprant tècniques de RMN.	103
Annex Capítol 4.....	127
Resum i conclusions.....	147
Part Experimental.....	155
Bibliografia.....	255
Índex de fórmules.....	267
Índex general.	277

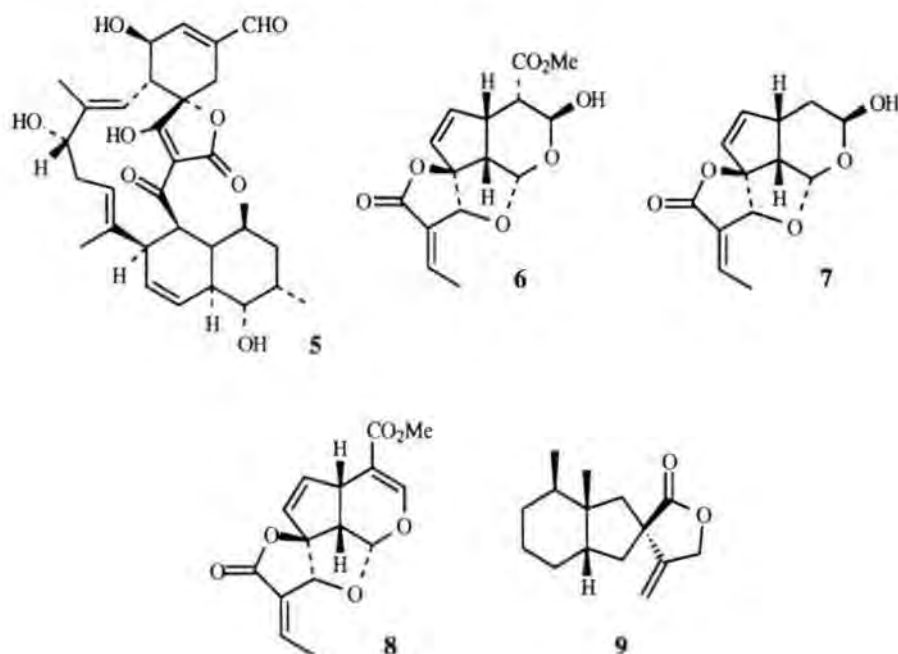
INTRODUCCIÓ GENERAL

La química de les γ -lactones diferentment substituïdes i, en particular, de les espiro- γ -lactones ha despertat un considerable interès principalment degut a què moltes molècules que posseeixen aquestes estructures presenten diverses i significatives activitats biològiques.

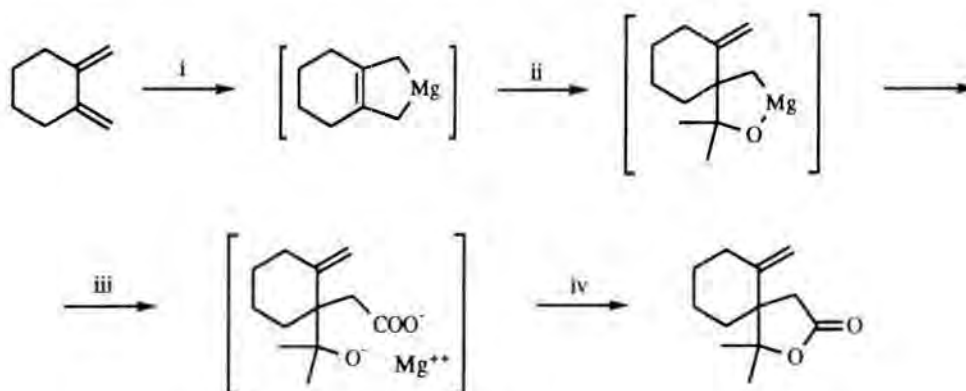
Així per exemple, dintre dels productes naturals amb estructura γ -lactònica, trobem la feromona de l'escarabat Japonès *Popilla japonica* **1**;¹ la dihidroactinidiolita **2**, una γ -lactona bicíclica aïllada de les fulles d'*Actinidia polygama*, és un potent inhibidor de la germinació i del creixement de l'arrel de les llavors;² la cavernosina **3**, terpenoid responsable, en part, de la toxicitat de l'esponja marina *Fasciospongia cavernosa*³ o l'ancepsenolida **4**, butenolida d'origen natural que pertany a la família de les acetogenines, les quals presenten activitats antimalàriques, immunosupressives i pesticides.⁴



D'altra banda, també es troben descrites a la bibliografia un gran nombre de molècules amb estructura d'espirolactona, com tetranolida **5**;⁵ algunes lactones iridoids⁶ com alamandina **6**,^{7a,b} alamcina **7**^{7a,b} i plumericina **8**⁷ importants per les seves propietats antibiòtiques, antifúngiques i antitumorals; o la bakkenolide **A 9**, espirolactona sesquiterpènica aïllada del peduncle de les flors de *Petasites japonicus*.⁸



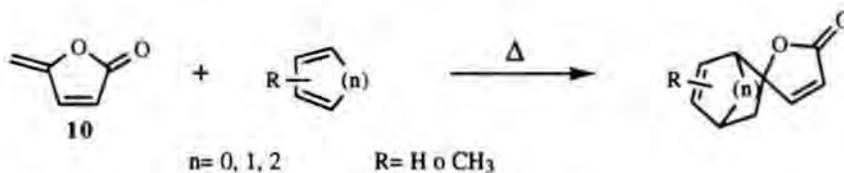
En els darrers anys, s'han fet esforços considerables per tal de desenvolupar vies sintètiques útils encaminades a l'obtenció d'espiro- γ -lactones.⁹⁻¹⁷ En moltes d'aquestes vies es requereixen reactius complexos i un gran nombre de passos per completar el procés. Com a exemple, es podrien citar els treballs publicats per P. Canonne^{9b} per a la preparació d'espirolactones a partir de l'atac d'un magnesià bidentat a un anhidrid. Més recentment, Rieke i col.laboradors^{9c,d} descriuen un mètode de síntesi d'espiro- γ -lactones a partir de diens conjugats utilitzant el magnesi Rieke. Aquesta tècnica inclou el tractament del complex diè-magnesi amb una cetona, seguit d'addició de diòxid de carboni (Esquema 1).



i. Mg^* , THF; ii. CH_3COCH_3 , THF, -78°C ; iii. CO_2 , 0°C a 25°C ; iv. H_3O^+

Esquema 1. Mètode sintètic emprat per R.D. Rieke per a la preparació d'espiro- γ -lactones.

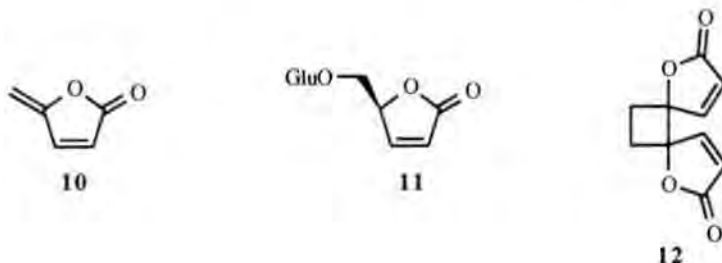
Dins el nostre grup de treball, concretament en les Tesis Doctorals de D. Alonso i S. Rafel, s'ha posat a punt un mètode eficient i versàtil de preparació d'espirolactones a partir de la reacció de cicloaddició de Diels-Alder entre protoanemonina (5-metilen-2(5*H*)-furanona) **10** i diferents diens (Esquema 2),¹⁸



Esquema 2. Reacció de Diels-Alder entre protoanemonina **10** i diferents diens.

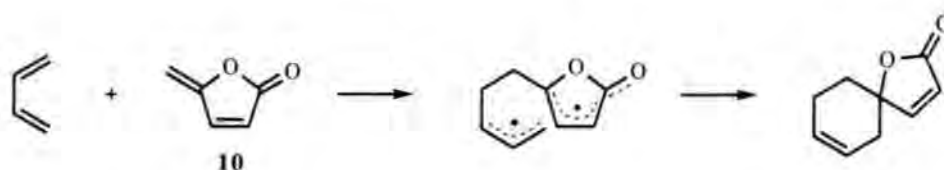
La protoanemonina **10** és l'anhidroaglicó del glucòsid ranunculina **11**, el qual es troba present en plantes de la família de les ranunculàcies, i es forma per hidròlisi enzimàtica d'aquest glucòsid.¹⁹ S'atribueix a les espècies que generen protoanemonina com a principi actiu, a més de caràcter vessicant, una

important activitat fungicida, bacteriostàtica i antibiòtica.²⁰ Ara bé, protoanemonina s'aïlla en forma del dímer anemonina **12**, generat a través d'una cicloadició [2+2] dels dobles enllaços exocíclics de **10** via un provable mecanisme birradicalari.²¹



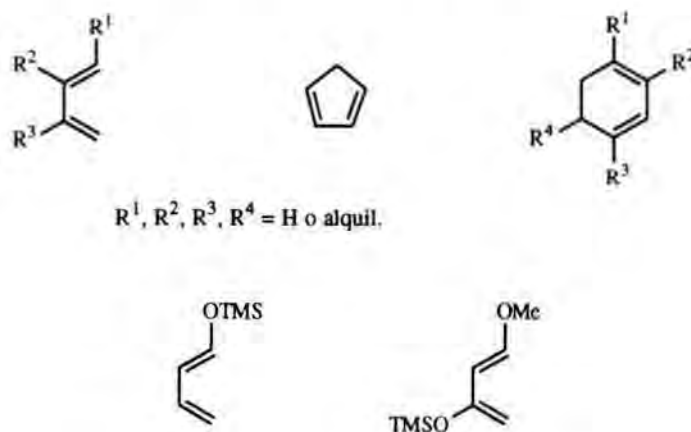
En quant a la reactivitat de protoanemonina **10** com a dienòfil en les cicloadicions de Diels-Alder, cal considerar que **10** té dos dobles enllaços amb un sistema complex d'activació, i donat que es tracta d'una lactona conjugada, però alhora és una lactona d'enol, la cicloadició [2+4] podria conduir, en principi, a la formació de diferents tipus de productes. Ara bé, experimentalment s'ha observat que les reaccions de protoanemonina amb diens rics en electrons tenen lloc amb una excel·lent selectivitat de posició,^{18,22} obtenint-se adductes de constitució espirànica com a conseqüència de l'atac específic del diè sobre el doble enllaç exocíclic de **10** (Esquema 2).

El mecanisme d'aquestes reaccions de cicloadició ha estat racionalitzat en col·laboració amb el grup del Dr. A. Oliva, del Departament de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, mitjançant estudis teòrics.²² Tot apunta cap a la possibilitat de, com a mínim, la coexistència d'un mecanisme radicalari (Esquema 3) juntament amb un mecanisme de reacció pericíclica. Recentment, dins del nostre grup s'han trobat evidències experimentals de formació de birradicals.²³



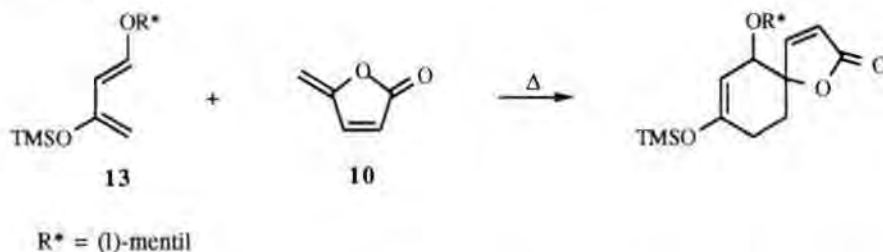
Esquema 3. Possible mecanisme birradicalari de la reacció de cicloaddició de Diels-Alder de protoanemonina **10** i butadiè.

S'han realitzat cicloaddicions de Diels-Alder de protoanemonina amb una gran varietat de diens hidrocarbonats i heterosubstituïts, representats de manera abreviada a l'Esquema 4, obtenint-se adductes espirànics amb excel·lents rendiments.¹⁸ Al mateix temps, s'ha investigat la regioselectivitat de les reaccions amb diens no simètrics^{22a} i la diastereoselectivitat *endo/exo*^{22b} amb diens cíclics i acíclics, essent tant la regioselectivitat com la diastereoselectivitat elevades, i conseqüència del control cinètic de la cicloaddició.



Esquema 4. Diens emprats en les cicloaddicions de Diels-Alder amb protoanemonina **10**.

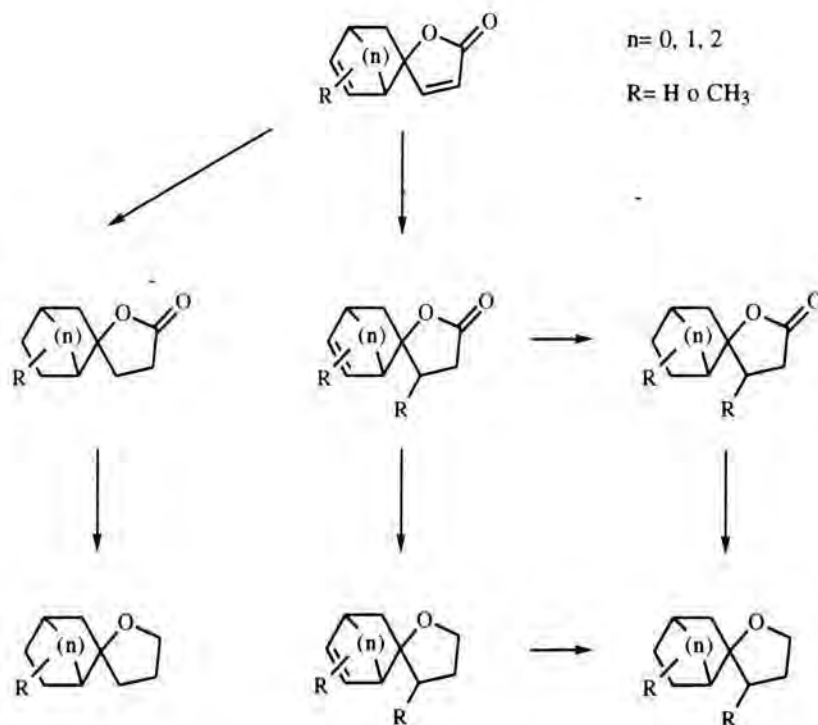
Així mateix, Sara Rafel en la seva Tesi Doctoral va portar a terme la reacció de Diels-Alder de **10** amb diens heterosubstituïts quirals amb l'objectiu de sintetitzar compostos espirànics enantiopurs. Concretament, en la cicloaddició amb el diè quiral **13** l'excés diastereoisomèric obtingut va ser del 46%. (Esquema 5).



Esquema 5. Reacció de protoanemonina **10** i 1-(1)-mentiloxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadiè **13**.

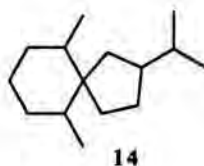
Les espirolactones insaturades bicícliques i tricícliques obtingudes en les reaccions de cicloaddició de protoanemonina amb diferents diens, són compostos d'una gran versatilitat, donat que la funcionalització que presenten els fa susceptibles d'ésser sotmesos a nombroses reaccions químiques. D. Alonso va realitzar sobre aquests adductes, les transformacions detallades a continuació i resumides a l'Esquema 6.

1. Hidrogenació total dels dobles enllaços C-C conjugats i/o aïllats existents en la molècula.
2. Hidrogenació selectiva d'un dels dobles enllaços C-C de la molècula.
3. Reducció selectiva d'un doble enllaç C-C conjugat mitjançant l'ús d'un hidrur.
4. Reacció de Michael sobre el doble enllaç C-C conjugat a la lactona.
5. Obertura reductiva de la lactona per tal d'obtenir un diol.
6. Formació d'un espiroèter a partir d'un diol.

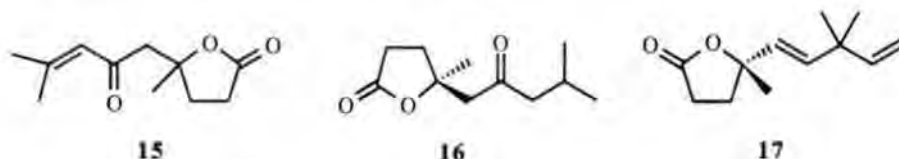


Esquema 6. Transformacions dels adductes de Diels-Alder entre protoanemonina **10** i diferents diens.

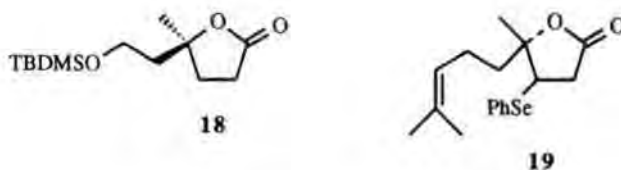
D'aquesta manera, va preparar tota una sèrie d'epirolactones i espiroèters estructuralment relacionats amb els espirovetivans **14** (components de l'oli de vetiver) de propietats olfactives molt interessants per a la indústria de la perfumeria. Fruit d'això, va ser la patent conjunta amb l'empresa LUCTA S.A.,²⁴ dedicada al camp de les fragàncies i els aromes.



D'altra banda, existeixen nombrosos exemples de productes naturals que presenten estructura de γ -butirolactona 5,5-disubstituïda, com ara, la pinnatolida **15** aïllada d'*Athanasia crithmifolia* i d'*Athanasia pinnata*,²⁵ la (+)-ipomolactona **16** producte de degradació de la (+)-ipomeamarona, furano-sesquiterpè produït pel moniato *Ipomea batatas* al ser infectat per fongs;²⁶ o també el norsesquiterpè **17** aïllat de *Calea prunifolia*.²⁷

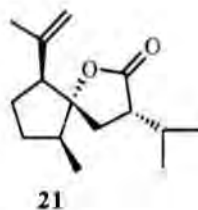
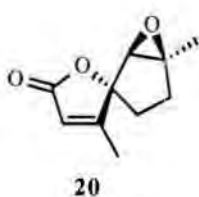


Així mateix, les γ -butirolactones 5,5-disubstituïdes amb cadenes laterals funcionalitzades poden ser emprades com a precursors en la preparació d'estructures mono- o policícliques més complexes. De fet, en la síntesi descrita per Ichichara et al. per (-)-betaenona C,²⁸ producte natural amb una potent activitat fitotòxica, intervé la γ -lactona **18**. La selenolactona **19** és utilitzada per Zamarlik i col.laboradors com a intermedi en la preparació de ($\pm$)-loliolida,²⁹ producte amb estructura bicíclica que conté un anell de γ -butenolida.

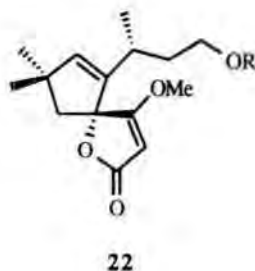


Similarment a les γ -butirolactones, els oxaspiro[4.4]nonans són interessants des de les dues mateixes vessants; d'una banda, nombrosos compostos d'origen natural presenten aquest tipus d'estructura espirànica i, de l'altra, són útils com

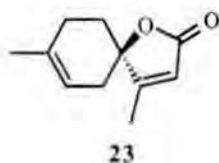
a precursors de molècules més complexes. Dintre dels oxaspiro[4.4]nonans d'origen natural trobem l'adriadisiolida **20**, monoterpènoide regular aïllat d'una esponja marina de l'espècie *Dysidea*;³⁰ o bé, la curcumalactona **21**, espirolactona aïllada de la *Curcuma Aromatica* i de la *Curcuma Wenyujin*.³¹



A més, el compost espirànic **22** intervé en l'esquema sintètic proposat per G. Pattenden³² per a la preparació de (±)-alliacolida, una γ -lactona tríclica amb una potent activitat antifúngica. També, segons el mètode sintètic proposat per Murthy i col.laboradors,³³ els oxaspiro[4.4]nonans poden ser usats com a precursors de poliquinans.



Tanmateix, cal destacar l'andirolactona **23**, sesquiterpenoide amb estructura d'espiro γ -butirolactona recentment aïllat del *Cedrus Libanotica*,³⁴ interessant per les seves propietats medicinals i biològiques potencials.

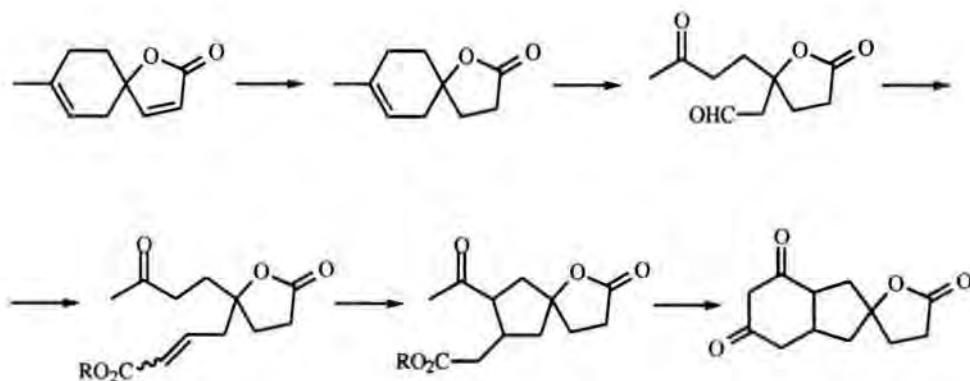


Aquests tipus d'estructures, tan mono- com bicíclics, podrien ésser preparades per transformacions convenients dels adductes de Diels-Alder a partir de protoanemonina. Aquestes transformacions químiques serien complementàries a les efectuades per D. Alonso en la seva Tesi Doctoral i donarien accés a tota una gamma de nous productes, tal com s'indicarà en el capítol d'objectius.

OBJECTIUS

Els objectius a assolir en aquesta Tesi Doctoral són de caire sintètic i es divideixen en dos apartats. D'una banda, s'investigaran noves rutes sintètiques cap a 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes i oxaspiro[4.4]nonans polifuncionalitzats. Amb aquesta finalitat, es procedirà a la ruptura oxidativa del doble enllaç C-C en l'anell de ciclohexè creat en la reacció de cicloaddició de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5*H*)-furanona i diens clàssics. La utilització d'un cicloadducte en la síntesi de (±)-andirolactona, producte natural recentment aïllat del *Cedrus Libanotica*, constitueix un altre objectiu d'aquest treball.

1. El primer punt d'aquests objectius es representa a l'Esquema 1, que fa referència a les transformacions a realitzar sobre els *adductes bicíclics* procedents de la cicloaddició de Diels-Alder entre protoanemonina i diens de cadena oberta.



Esquema 1. Transformacions a realitzar sobre els adductes bicíclics entre protoanemonina i diens de cadena oberta. (Es representa l'adducte provinent de la reacció amb isoprè).

Les etapes sintètiques són les següents:

1.1. Prèviament a la ruptura oxidativa es durà a terme la *reducció selectiva del doble enllaç conjugat* de la lactona de l'adducte de Diels-Alder corresponent.

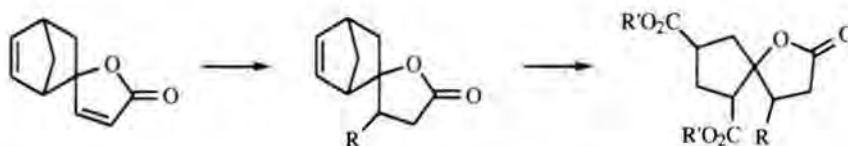
1.2. *Ruptura oxidativa* dels adductes bicíclics.

1.3. S'estudiarà la *condensació de Wittig quimioselectiva* de les 5-(3'-oxobutyl)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranones obtingudes, prestant atenció a l'esteroquímica del procés.

1.4. S'investigarà la ciclació de les noves 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes obtingudes en la condensació de Wittig de l'apartat anterior, mitjançant una *addició de Michael intramolecular*. La finalitat d'aquest objectiu és la síntesi d'oxaspiro[4.4]nonans.

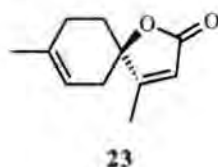
1.5. Per tal d'accedir a derivats tricíclics es portarà a terme un estudi via *condensació de Dieckmann* dels oxaspiro[4.4]nonans obtinguts.

2. Es posarà a punt la síntesi de 6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels *adductes tricíclics* obtinguts en la reacció de protoanemonina i ciclopentadiè (isòmers *endo* i *exo*), tal com s'indica a l'Esquema 2.



Esquema 2. Transformacions a realitzar sobre els adductes tricíclics (isòmers *endo* i *exo*) entre protoanemonina i ciclopentadiè.

3. Síntesi de ($\pm$)-andirolactona **23**.



Aquesta Memòria s'ha estructurat de la manera següent:

Primer capítol : Obtenció de 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes i de 7-acetil-8-alcoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels adductes de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5*H*)-furanona i diens clàssics de cadena oberta.

Segon capítol : Obtenció de 6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels adductes de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5*H*)-furanona i ciclopentadiè.

Tercer capítol : Síntesi de ($\pm$)-andirolactona, espirolactona d'origen natural estructuralment relacionada amb l'adducte de Diels-Alder entre isoprè i protoanemonina, de la qual es presenten dues noves síntesis.

Quart capítol : Elucidació estructural dels oxaspiro[4.4]nonans sintetitzats en el primer capítol, emprant tècniques de RMN.

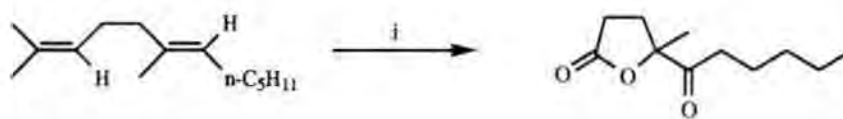
CAPÍTOL 1

OBTENCIÓ DE

**2(3*H*)-DIHIDROFURANONES-5,5-DISUBSTITUÏDES I DE
7-ACETIL-8-ALCOXICARBONILMETIL-1-
OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES A PARTIR DELS ADDUCTES
DE DIELS-ALDER ENTRE 5-METILEN-2(5*H*)-FURANONA I
DIENS CLÀSSICS DE CADENA OBERTA.**

1. INTRODUCCIÓ.

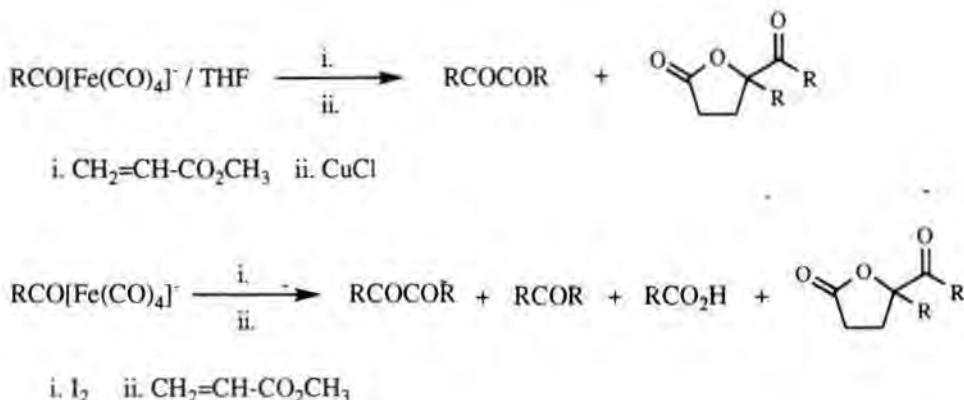
Encara que existeixen un gran nombre de mètodes sintètics⁹⁻¹⁷ que permeten obtenir tant γ -butirolactones simples com espiro- γ -butirolactones substituïdes amb cadenes alquíliques, fins aquest moment, no hi han procediments generals que portin a l'obtenció d'aquests compostos amb cadenes alquíliques funcionalitzades. A la bibliografia es troben descrits alguns treballs on obtenen aquests tipus d'estructures però que no constitueixen mètodes generals de síntesi. Per exemple, es podria citar la preparació de γ -butanolides 5-substituïdes, proposada per S. Baskaran et al.,^{10c} a partir de l'oxidació de 1,5-diens amb permanganat de potassi-sulfat de coure en diclorometà (Esquema 1).



i. $\text{KMnO}_4\text{-CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$, H_2O cat., CH_2Cl_2 .

Esquema 1. Oxidació de 1,5-diens amb permanganat-sulfat de coure en fase heterogènia (S. Baskaran *et al.* (1992)).

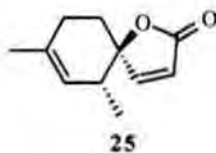
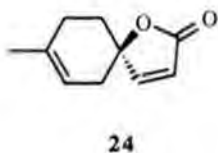
També es pot fer esment dels treballs efectuats per Periasamy et al.³⁵ els quals, a partir d'un estudi sintètic i mecanístic de formació de 1,2-dicetones per reacció de Na(RCO)Fe(CO)_4 amb CuCl o I_2 en presència d'acrilat de metil, obtenen acil-lactones (Esquema 2).



Esquema 2. Estudi sintètic i mecanístic de formació de 1,2-dicetones (Periasamy *et al.* (1993)).

El fet de no existir mètodes generals de preparació d'espiro- γ -butirolactones substituïdes amb cadenes alquílques funcionalitzades, ens va portar a estudiar la seva obtenció a partir de la ruptura oxidativa del doble enllaç de l'anell ciclohexènic dels adductes de Diels-Alder abans esmentats. Això conduiria a oxaspiro[4.4]nonans i derivats, a través de 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes. La síntesi d'aquests compostos resultava atractiva tant per la seva analogia amb productes naturals, com per l'elevada funcionalització que presentarien cosa que els faria útils com a sintons d'estructures més complexes.

Per assolir els objectius sintètics que es discutiran en aquest capítol, es prenen com a precursors els adductes de Diels-Alder **24** i **25** entre protoanemonina i isoprè i (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè, respectivament.



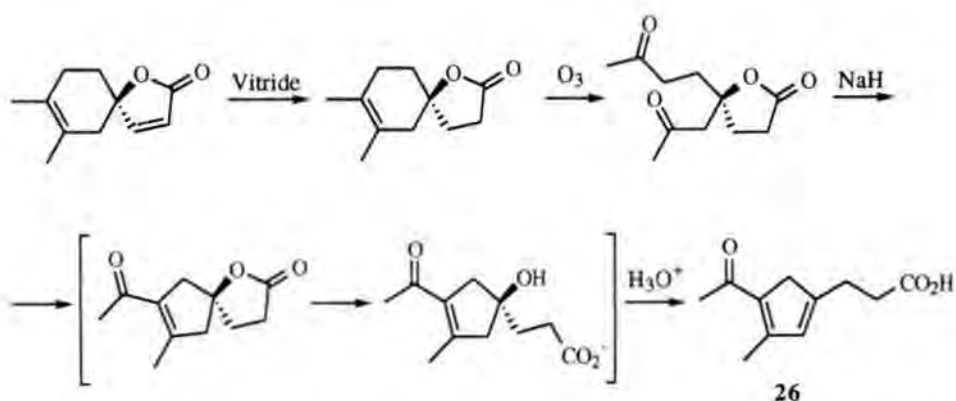
A partir d'aquests precursors es portaran a terme els següents processos:

1. Reducció selectiva del doble enllaç C-C conjugat a la lactona utilitzant un hidrur modificat o per addició conjugada d'un dialquil cuprat.
2. Ruptura oxidativa del doble enllaç C-C de l'anell ciclohexènic mitjançant una reacció d'ozonòlisi.
3. Condensació quimiosselectiva tipus-Wittig. Aquesta reacció permetrà allargar una de les cadenes introduint una funcionalització d'ester conjugat.
4. Reacció de Michael intramolecular per crear l'esquelet d'oxaspiro[4.4]nonà.
5. Intents de ciclació dels oxaspiro[4.4]nonans com a via d'accés a compostos espirànics tricíclics.

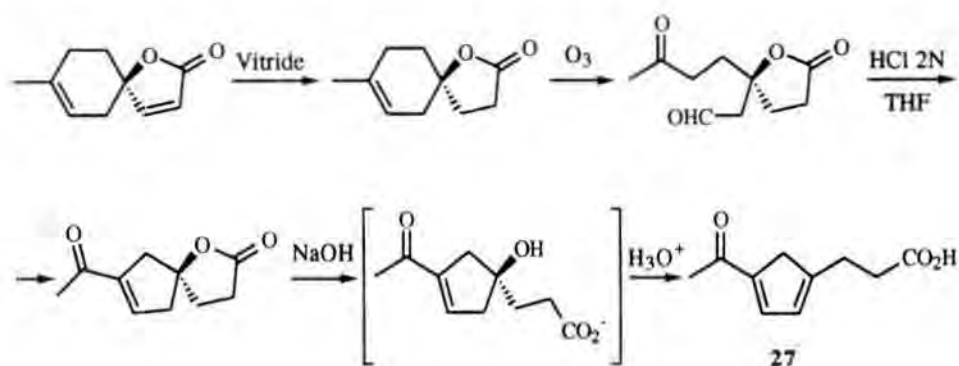
Aquestes reaccions es troben resumides per a l'adducte amb isoprè a l'Esquema 1 del capítol d'objectius.

Paral·lelament a aquest treball, dins el nostre grup³⁶ s'ha portat a terme la condensació aldòlica intramolecular dels compostos carbonílics obtinguts en l'etapa d'ozonòlisi, donant lloc a la síntesi dels derivats ciclopentadiènics **26** (Esquema 3) i **27** (Esquema 4).³⁷ Aquesta síntesi, tal com s'indica esquemàticament, implica:

- a) Reacció aldòlica intramolecular regioselectiva.
- b) Obertura de l'anell de lactona.
- c) Deshidratació de l'alcohol terciari resultant.



Esquema 3. Obtenció de l'àcid 3-(4-acetil-3-metil-1,3-ciclopentadienil)propanoic **26**.



Esquema 4. Obtenció de l'àcid 3-(4-acetil-1,3-ciclopentadienil)propanoic **27**.

Així doncs, veient les nombroses transformacions a què poden ésser sotmesos, es pot considerar que els derivats policarbonílics, productes de la reacció d'ozonòlisi i sintetitzats per primera vegada en el decurs d'aquest treball, són intermedis sintètics molt versàtils donat que permeten accedir fàcilment a un gran ventall de compostos: 2(3*H*)-dihidrofuranones- γ,γ -disubstituïdes, oxaspiro[4.4]nonans funcionalitzats i derivats ciclopentadiènics.

En els propers apartats es descriuen detalladament cadascun dels processos esmentats a partir dels adductes **24** i **25**.

2. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

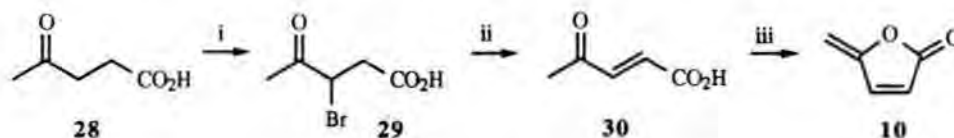
2.1. SÍNTESI DELS ADDUCTES DE DIELS-ALDER (**24**) I (**25**).

Els adductes de partida de l'estudi realitzat en aquest capítol són 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24** i (5*RS*,6*RS*)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **25**, provinents de les reaccions de Diels-Alder entre protoanemonina i isoprè, i protoanemonina i (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè, respectivament.

A continuació es comenta la síntesi de protoanemonina, així com les cicloaddicions portades a terme per tal d'obtenir **24** i **25**.

2.1.1. Síntesi de 5-metilen-2(5*H*)-furanona (**10**).

La ruta sintètica utilitzada per preparar protoanemonina **10** ha estat la proposada per Shaw i col.laboradors.³⁸ Aquesta síntesi té com intermedi clau l'àcid β-acetilacrílic **30**, el qual és un producte estable que es pot preparar en gran quantitat i transformar en **10** a mesura que sigui necessari.



i. Br₂, HCl, -4 °C; ii. AcONa, AcOH, 100 °C; iii. Ac₂O, H₂SO₄, 125 °C.

Esquema 5. Síntesi de protoanemonina **10**.

Aquesta síntesi, tal com queda reflectit a l'Esquema 5, consta de tres etapes:

La primera etapa consisteix en la bromació selectiva d'una de les posicions α respecte el carbonil de la cetona, concretament aquella que en medi àcid dona l'enol més substituït. La reacció es fa addicionant lentament brom durant 5h a -4°C sobre l'àcid levulínic **28** dissolt en àcid clorhídric concentrat. Posteriorment, es dilueix amb aigua i s'extreu amb èter etílic. D'aquesta manera, s'obté l'àcid β -bromolevulínic **29** amb rendiments que oscil·len entre el 85 i el 95%.

La segona etapa, una deshidrobromació, es realitza mesclant **29** amb acetat de sodi anhidre i àcid acètic a 100°C durant 30 minuts. La posterior dilució amb aigua i la corresponent extracció amb èter etílic, una vegada acidificada fins a $\text{pH}=1$, dona l'àcid β -acetilacrílic **30** amb rendiments que van del 78 al 88%.

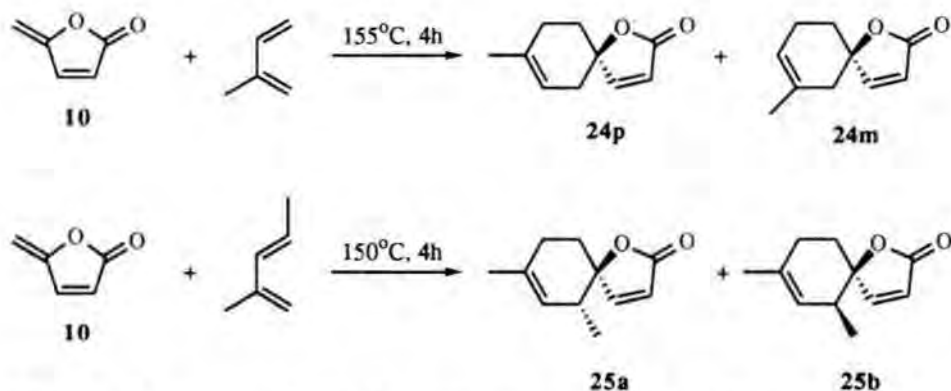
La tercera etapa, en la qual té lloc la ciclació de l'àcid β -acetilacrílic **30** per obtenir protoanemonina **10**, es realitza escalfant a 125°C durant una hora una solució de **30** amb anhídrid acètic i una quantitat catalítica d'àcid sulfúric concentrat. Després de la dilució i posterior neutralització amb bicarbonat de sodi, es realitzen extraccions amb diclorometà i, d'aquesta manera, s'obté protoanemonina **10** amb rendiments oscil·lants entre el 15 i 25%.

Dels rendiments obtinguts en les tres etapes es pot deduir que el pas limitant en la síntesi de protoanemonina, per aquesta via, és el de la ciclació. A més, cal tenir en compte que és un compost sensible a la llum i a les temperatures superiors a 30°C . Per aquesta raó, es prepara just en el moment de la seva utilització en les reaccions de Diels-Alder posteriors.

D'altra banda, per aquestes reaccions s'ha utilitzat directament el cru de protoanemonina obtingut, donat que s'ha comprovat que la purificació no porta a millorar el rendiment de les cicloaddicions.

2.1.2. Cicloaddició de Diels-Alder de 5-metilen-2(5*H*)-furanona (10) amb el diè corresponent.

Les reaccions de Diels-Alder entre protoanemonina **10**, com a dienòfil, i els diens hidrocarbonats de cadena oberta isoprè i (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè s'han portat a terme seguint el procediment general posat a punt dins el nostre grup de treball i estan representades a l'Esquema 6.



Esquema 6. Reaccions de Diels-Alder entre protoanemonina i isoprè, i protoanemonina i (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè.

En la cicloaddició de Diels-Alder entre protoanemonina i isoprè es formen dos regioisòmers **24p** i **24m**,^{22a} la proporció dels quals depèn de la temperatura, essent l'isòmer *para* **24p** el majoritari com a conseqüència del control cinètic del procés. Les condicions experimentals òptimes trobades per aquesta reacció són una temperatura de 155°C i un temps de 4h. La relació molar **24p/24m**

que s'obté és de 5.6 i el rendiment és del 75%. La separació dels dos regioisòmers **24p** i **24m** es realitza per cromatografia en columna a través de sílica-gel.

En quant a la reacció entre protoanemonina i (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè, les diferències entre les barreres energètiques de formació dels dos regioisòmers són més grans que en el cas de la reacció amb isoprè i això fa que en aquest cas es detecti un únic regioisòmer, que s'obté com una barreja de diastereoisòmers, essent el majoritari **25a**. La reacció es porta a terme a 150°C durant 4h obtenint-se una relació molar **25a/25b** de 4.0; la separació, igual que en el cas anterior, es realitza per cromatografia en columna i el rendiment de la cicloadició és del 78%.

2.2. REDUCCIÓ SELECTIVA DEL DOBLE ENLLAÇ CONJUGAT.

El pas previ a la ruptura oxidativa del doble enllaç de l'anell ciclohexènic dels adductes **24** i **25** és la reducció selectiva del doble enllaç conjugat al carbonil de la lactona. Aquesta reducció s'ha portat a terme seguint els següents procediments:

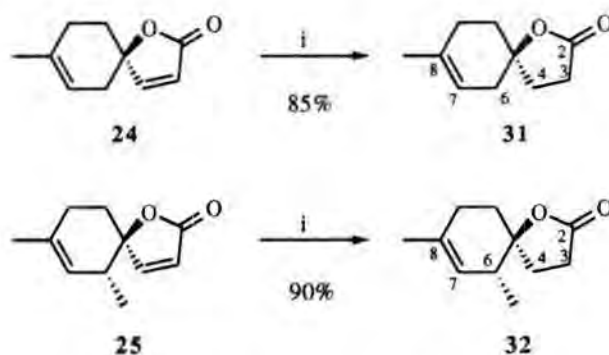
- a) Utilització d'un hidrur modificat.
- b) Addició conjugada d'un dialquil cuprat.

2.2.1. Reducció selectiva del doble enllaç conjugat utilitzant un hidrur modificat.

Treballs anteriors realitzats en el nostre grup³⁹ han demostrat que l'absorció d'un sol mol d'hidrogen pels adductes **24** i **25** condueix a barreges de

productes, degut a què les velocitats d'hidrogenació dels dobles enllaços aïllats trisubstituïts i la d'un doble enllaç conjugat al carbonil d'una lactona resulten ser molt semblants.

Així doncs, per aconseguir la reducció selectiva del doble enllaç C-C conjugat s'ha utilitzat el mètode proposat per Semmelhack i col.laboradors⁴⁰ per a la reducció de dobles enllaços conjugats a cetones i esters, i que ja havia estat emprat amb èxit per D. Alonso.¹⁸ Aquest mètode es basa en la utilització d'un "complex de sodi" format a partir de bromur cuprós i de bis(2-metoxietoxi)hidrur d'alumini i sodi (comercialment anomenat Vitride o bé Red-Al) (Esquema 7).



i. $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, CuBr , 2-butanol, THF.

Esquema 7. Reacció de reducció selectiva del doble enllaç conjugat dels adductes 24 i 25.

Cal esmentar que el "complex de sodi" és una mescla heterogènia en THF, però la seva composició s'ignora. Ara bé, s'ha comprovat que el poder reductor es troba en el sòlid de la suspensió formada i no en el líquid. Un altre aspecte important és la presència de 2-butanol en el medi de reacció, que evita

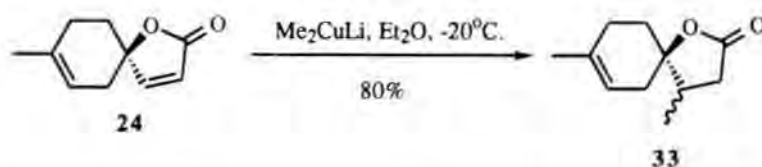
l'oligomerització i la dimerització, per presència d'aigua, del substrat a reduir.^{40a}

Aquest mètode de reducció selectiva consisteix doncs, en el tractament de 1 equivalent d'adducte amb 8 equivalents de bromur cuprós, 8 equivalents de Vitride i 18 equivalents de 2-butanol. D'aquesta manera, s'han preparat els compostos monoreduïts 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **31** i (5*SR*,6*RS*)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-ona **32**, dels quals el compost **32** no havia estat descrit prèviament i s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental.

En particular, l'espectre de ¹H-RMN del compost **32** mostra els senyals corresponents al protó olefínic H-7 com un singlet ample a δ 5.07 ppm, al 6'-Me com un doblet a δ 0.89 ppm (J=7.12 Hz) i al 8'-Me com un singlet ample a δ 1.59 ppm. Així mateix, en l'espectre de ¹³C-RMN s'observen els senyals corresponents als carbonis olefínics a δ 125.1 (C-7) i δ 133.6 (C-8); i al carboni carbonílic a δ 177.9 (C-2). En l'espectre d'IR cal ressenyar la banda a 1773 cm⁻¹, característica del grup carbonil de γ-lactona saturada.

2.2.2. Addició conjugada d'un dialquil cuprat sobre el doble enllaç C-C conjugat.

Un altre mètode emprat per reduir el doble enllaç C-C conjugat de l'adducte 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24** ha estat la introducció d'un grup metil en la posició β respecte el carbonil de la lactona, mitjançant l'addició conjugada de dimetilcuprat de liti (Esquema 8).¹⁸ D'aquesta manera, s'obté 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **33**, com una mescla de diastereoisòmers, amb un 80% de rendiment.



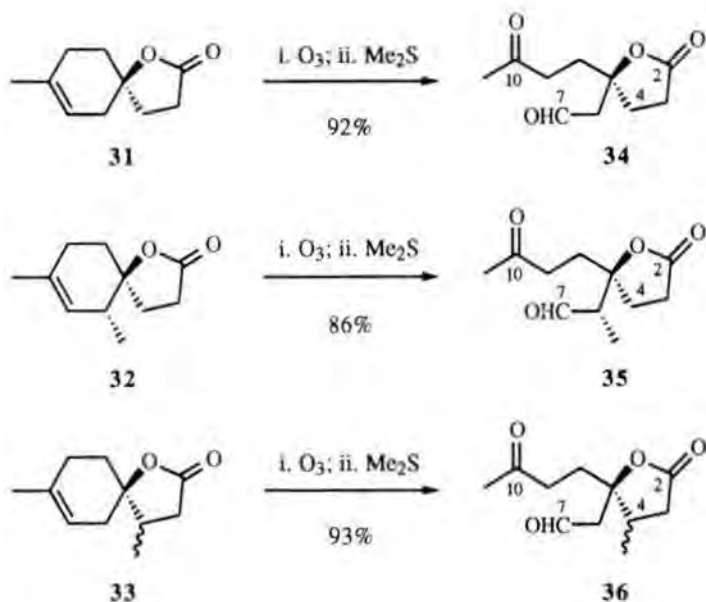
Esquema 8. Addició conjugada de dimetilcuprat de liti sobre l'adducte **24**.

2.3. REACCIONS D'OZONÒLISI.

El trencament oxidatiu del doble enllaç C-C de l'anell ciclohexènic de les 1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ones **31**, **32** i **33** s'ha realitzat mitjançant una ozonòlisi seguida de descomposició reductiva de l'ozonid format, utilitzant dimetilsulfur com a agent reductor (Esquema 9).

La utilització d'aquest reactiu és molt avantatjosa perquè a banda d'ésser molt selectiu, grups carbonil o nitro en altres punts de la molècula no es veuen afectats, la reacció es dona en condicions neutres. Tanmateix, el cru resultant és de fàcil purificació donat que el dimetilsulfòxid format s'elimina fent rentats amb aigua.

Aquesta reacció es porta a terme fent bombollear un corrent d'oxigen enriquit amb ozó a través d'una solució de l'espirolactona corresponent **31**, **32** o **33** en diclorometà a -78°C . Després de l'addició de dimetilsulfur, agitació a temperatura ambient durant 3h i de successives extraccions amb aigua s'obtenen els compostos carbonílics 5-(3'-oxobutí)-5-(2'-oxoetil)-2-(3H)-dihidrofuranona **34**, (1'SR,5SR)-5-(3'-oxobutí)-5-(1'-metil-2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona **35** i 4-metil-5-(3'-oxobutí)-5-(2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona (mescla de diastereoisòmers) **36** amb rendiments que van del 86 al 93% (Esquema 9).



Esquema 9. Reaccions d'ozonòlisi dels compostos **31**, **32** i **33**.

Aquestes γ -butirolactones substituïdes amb cadenes que contenen funcions carboníliques no havien estat descrites prèviament a la literatura i s'han caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques d'IR, ^1H -RMN i ^{13}C -RMN, les més significatives de les quals es troben detallades a la Taula 1. Ara bé, no ha estat possible obtenir una microanàlisi correcta d'aquests compostos degut a què el grup aldehid s'hidrata molt ràpidament.

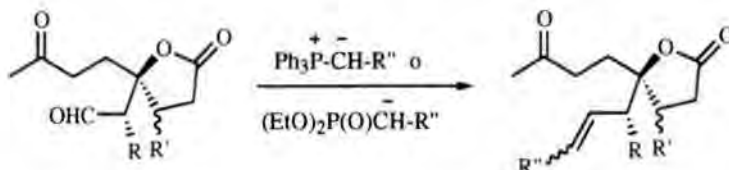
Taula 1. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **34**, **35** i **36**.

Compost	IR (cm ⁻¹)	¹ H-RMN (ppm)	¹³ C-RMN (ppm)
34	1718	2.19 (s) CH ₃ CO	175.7 (C-2)
	1772	9.76 (t, J=1.02 Hz) CHO	198.5 (CHO)
			206.6 (CH ₃ CO)
35	1719	1.07 (d, J=6.94 Hz) CH ₃	175.6 (C-2)
	1774	2.08 (s) CH ₃ CO	201.4 (CHO)
		9.68 (d, J=1.46 Hz) CHO	206.5 (CH ₃ CO)
36	1715	1.06 (d, J=6.60 Hz) i	174.4/174.8 (C-2)
	1775	1.15 (d, J=6.60 Hz) CH ₃	198.9/200.6 (CHO)
		2.18 (s) i 2.19 (s) CH ₃ CO	206.8/206.9
		9.79 (m) CHO	(CH ₃ CO)

2.4. SÍNTESI DE LES 2(3*H*)-DIHIDROFURANONES 5,5-DISUBSTITUÏDES (37)-(45) A PARTIR DE LES REACCIONS DE WITTIG I HORNER-WADSWORTH-EMMONS (HWE).

Les γ -lactones 5,5-disubstituïdes **34**, **35** i **36** obtingudes en l'etapa anterior d'ozonòlisi són compostos versàtils donat que, tal com s'ha comentat en la introducció, permeten accedir d'una banda a ciclopentadiens funcionalitzats a través d'una reacció aldòlica intramolecular i posterior obertura de la lactona i deshidratació de l'alcohol format, i de l'altra a noves γ -lactones 5,5-disubstituïdes a partir de la condensació quimioselectiva d'un ilur de fòsfor

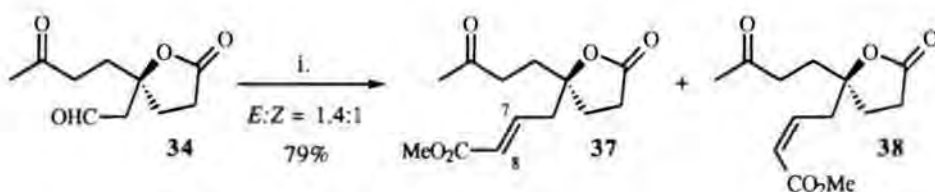
(reacció de Wittig)⁴¹ o d'un carbaníó derivat d'un fosfonat (reacció de Horner-Wadsworth-Emmons)⁴² amb el carbonil aldehydic (Esquema 10).



Esquema 10. Formació de noves γ -butirolactones 5,5-disubstituïdes per condensació quimiosselectiva d'un ilur de fòsfor o un carbaníó derivat d'un fosfonat.

En primer lloc, es realitza la reacció de Wittig sobre 5-(3'-oxobutyl)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **34** utilitzant un ilur de fòsfor estabilitzat, donat que aquest tipus de fosforans reaccionen ràpidament amb aldehids i, en canvi, no reaccionen o ho fan lentament amb cetones. S'obtingran γ -butirolactones 5,5-disubstituïdes que seran precursors d'oxaspiro[4.4]nonans ja que en una cadena lateral presentaran un grup metil cetona i en l'altra un ester α,β -insaturat, bon acceptor de Michael.

Així doncs, el tractament de 1 equivalent de **34** amb 1 equivalent de (carbometoximetil)trifenilfosforà en metanol a 0°C durant 1 hora dona 5-(3'-(metoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutyl)-2(3*H*)-dihidrofuranona com una mescla d'isòmers *E:Z* (**37:38**) amb una relació molar 1.4:1 i amb un 79% de rendiment global (Esquema 11). No es detecten productes provinents de la condensació amb el carbonil de la metil cetona.

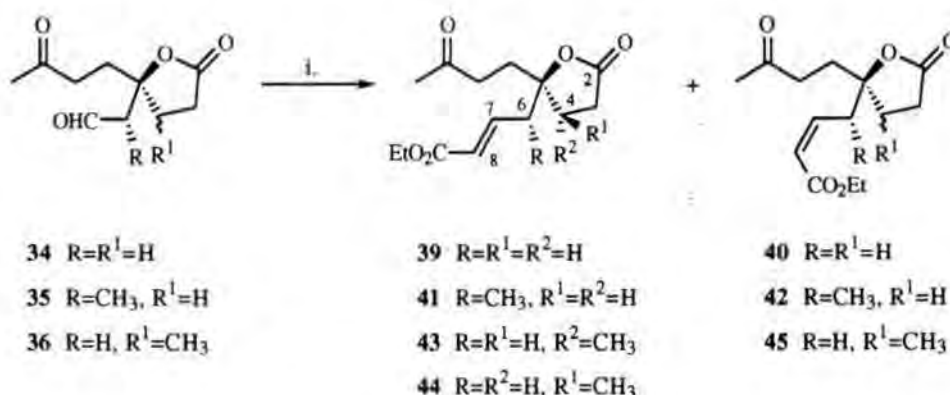


i. $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$, 0°C , MeOH .

Esquema 11. Reacció de Wittig de **34**.

L'inconvenient d'aquesta reacció és la purificació dels alquens formats **37** i **38**, donat que resulta molt difícil separar-los de l'òxid de trifenilfosfina, subproducte de la reacció. Per aquest motiu, tot i el bon rendiment obtingut, en lloc d'intentar millorar la selectivitat per l'isòmer majoritari *E* emprant un dissolvent no polar i apròtic com CCl_4 o benzè, es pensa en utilitzar un carbaní derivat d'un fosfonat en lloc d'un ilur de fòsfor.

D'aquesta manera, es fan reaccionar els aldehids **34**, **35** i **36** amb el carbaní derivat del trietilfosfonoacetat, generat *in situ* per agitació amb una base a temperatura ambient durant 1h. Concretament, s'han utilitzat com a bases NaH (dispersió 50-60% en oli) i $n\text{-BuLi}$ (1.6M en hexà). Un cop transcorregut el temps suficient per la generació del carbaní derivat del fosfonat s'hi addiciona l'aldehid corresponent, i es deixa reaccionar durant 21h a temperatura ambient. La relació molar emprada és de 1 equivalent d'aldehid, 1 equivalent de base (0.8-1.0 equivalents pel NaH) i 1.1 equivalents de trietilfosfonoacetat; el dissolvent utilitzat és THF anhidre (Esquema 12). La separació dels productes formats es realitza per cromatografia en columna a través de sílica-gel. Els resultats obtinguts per aquesta reacció, tant en el cas d'utilitzar NaH com $n\text{-BuLi}$, es troben resumits a la Taula 2.



i. $(EtO)_2P(O)CH_2CO_2Et$ (1.1 equiv.), NaH (0.8-1.0 equiv.) o $n-BuLi$ (1 equiv.), THF, 21h, t.a.

Esquema 12. Esquema general de la reacció de HWE de **34**, **35** i **36**.

D'altra banda, a l'analitzar els resultats obtinguts en la reacció de HWE dels aldehids **34**, **35** i **36** a l'emprar NaH o $n-BuLi$ per generar el carbaníon derivat del trietilfosfonoacetat (Taula 2), s'observa que tant els rendiments globals com els rendiments dels alquens obtinguts són més elevats a l'utilitzar $n-BuLi$. Únicament, pel compost **34** els percentatges d'alquens obtinguts són del mateix ordre amb les dues bases, ara bé, el rendiment global és superior quan s'utilitza $n-BuLi$.

Cal destacar també que la reacció té lloc amb una excel·lent quimioselectivitat ja que en cap cas s'han detectat productes provinents de la condensació del carbaníon derivat del fosfonat amb el carbonil de la metil cetona, tot i que aquests anions són més reactius que els ilurs de fòsfor estabilitzats corresponents, i poden arribar a reaccionar amb cetones.

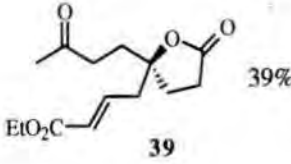
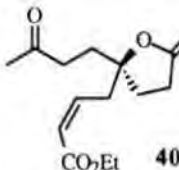
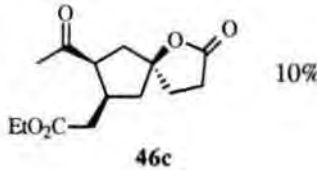
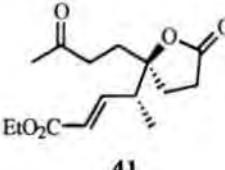
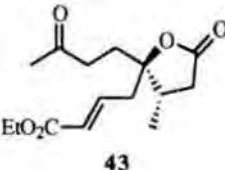
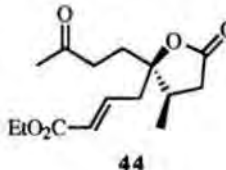
En quant a la relació molar *Z:E* obtinguda, a la Taula 2 s'observa que s'obté majoritàriament l'isòmer *E*, resultat coherent amb el fet de tractar-se d'una

reacció de HWE típica. L'estereoselectivitat és més gran a l'utilitzar NaH donat que únicament es detecta la formació d'isòmer *Z* a partir de l'aldehid **34**. Mentre que, a l'emprar *n*-BuLi s'obté alquè *Z* en els tres casos, possiblement degut a la presència de sals de liti en el medi. Ara bé, el percentatge d'aquest isòmer en tots els casos és molt baix i es pot separar fàcilment de l'isòmer *E* majoritari per cromatografia en columna.

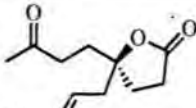
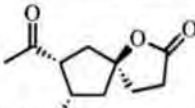
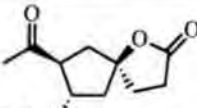
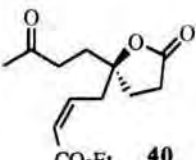
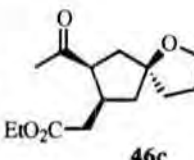
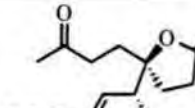
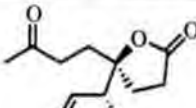
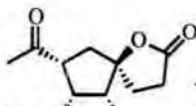
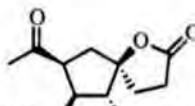
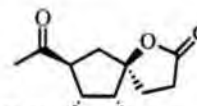
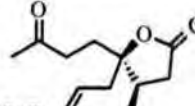
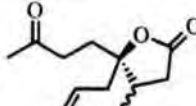
Així mateix, quan s'utilitza *n*-BuLi com a base per generar el carbaníon derivat del fosfonat, en la reacció de HWE dels compostos **34** i **35** s'obtenen oxaspiro[4.4]nonans que provindrien de la ciclació de Michael intramolecular dels productes de reacció **39** i **40**, i **41** i **42**, respectivament. A partir de l'aldehid **34**, quan es realitza la reacció utilitzant NaH per generar el carbaníon derivat del fosfonat, també s'obté en una petita proporció l'oxaspiro[4.4]nonà **46c**.

Veient aquests resultats, es porta a terme la reacció utilitzant 2 equivalents de *n*-BuLi, amb l'objectiu d'intentar obtenir directament oxaspiro[4.4]nonans a partir dels aldehids **34** i **35**. Ara bé, els resultats són negatius donat que s'obtenen mescles complexes de compostos que no poden ésser purificades impossibilitant així la seva identificació. En el millor dels casos s'arriba a obtenir únicament un 5% del compost **39**. Possiblement, aquests resultats serien deguts a què els compostos de partida **34** i **35** són molt funcionalitzats i l'excés de base utilitzat podria provocar nombroses reaccions secundàries. De tota manera, l'obtenció d'oxaspiro[4.4]nonans en aquesta reacció no representa un inconvenient donat que, d'una banda es poden separar fàcilment per cromatografia en columna dels productes de HWE; i, de l'altra, la seva síntesi és un dels objectius d'aquest treball.

Taula 2. Reaccions de HWE dels aldehids 34, 35 i 36.

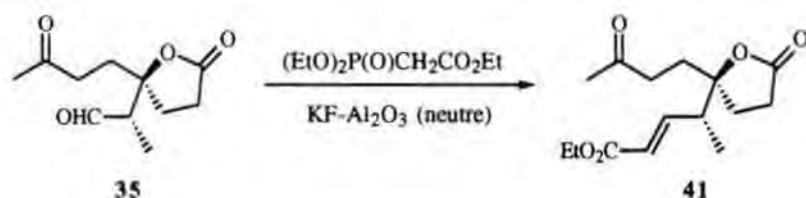
NaH		
Aldehyd	Rdt.	Productes
34	49%	  + 
35	43%	
36	35%	 

Continuació Taula 2. Reaccions de HWE dels aldehids 34, 35 i 36.

n-BuLi		
Aldehyd	Rdt.	Productes
34	62%	 39 38%  46a 6%  46b 4%
		 40  46c 14%
35	72%	 41 56%  42 2%
		 47a  47c 12%  47b 2%
36	69%	 43 37%  44 28%  45 4%

La reacció de HWE amb els aldehids **34**, **35** i **36** també s'ha assajat utilitzant el mètode proposat per Villemain i col.laboradors⁴³ que es basa en emprar KF suportat sobre alúmina com a catalitzador. El sistema KF suportat sobre alúmina genera el carbaníon derivat del fosfonat, el qual reacciona amb l'aldehid per formar un β -hidroxifosfonat que queda adsorbit a la superfície del catalitzador. La presència de KF afavoreix la reacció donat que l'alumini complexa el catió potassi de tal manera que el β -hidroxifosfonat es separa de la superfície del catalitzador i evoluciona cap a la formació de l'alquè.

Aquesta reacció es porta a terme mesclant a temperatura ambient 1 equivalent de l'aldehid corresponent, dissolt en la mínima quantitat necessària de THF anhidre, amb 1.5 equivalents de trietilfosfonoacetat i 0.45 gr. de KF sobre alúmina (Esquema 13). La reacció es segueix per cromatografia de gasos. Els resultats no han estat satisfactoris, arribant-se a obtenir únicament un 4% de **41** per l'aldehid **35**.



Esquema 13. Reacció de HWE emprant KF-Al₂O₃ (neutre) com a catalitzador.

Així mateix, les 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes obtingudes a partir de la reacció de Wittig **37** i **38**, i de la reacció de HWE, **39-45** no havien estat descrites anteriorment a la literatura i s'han caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. A la Taula 3 es detallen les dades més significatives dels isòmers majoritaris *E* **37**, **39**, **41**, **43** i **44** dels quals també s'ha realitzat l'anàlisi elemental (Veure Esquemes 11 i 12 per la numeració).

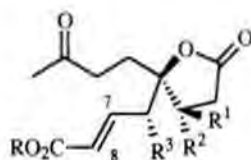
Taula 3. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **37**, **39**, **41**, **43** i **44**.

Compost	IR (cm ⁻¹)	¹ H-RMN (ppm)	¹³ C-RMN (ppm)
37	1773	2.18 (s) CH ₃ CO	125.7 C-8
	1718	5.96 (d, J _{8,7} =15.9 Hz) H ₈	149.9 C-7
	1655	6.84 (dt, J _{7,8} =15.9 Hz, J' _{7,6} =7.9 Hz) H ₇	165.9 CO ₂ Me
			175.7 C-2
			206.7 CH ₃ CO
39	1775	2.16 (s) CH ₃ CO	126.1 C-8
	1716	5.93 (d, J _{8,7} =15.5 Hz) H ₈	140.6 C-7
	1657	6.81 (dt, J _{7,8} =15.5 Hz, J' _{7,6} =7.8 Hz) H ₇	165.5 CO ₂ Et
			175.8 C-2
			206.8 CH ₃ CO
41	1774	1.04 (d, J=6.7 Hz) 6'-CH ₃	124.4 C-8
	1716	2.10 (s) CH ₃ CO	147.4 C-7
	1654	5.85 (d, J _{8,7} =15.7 Hz) H ₈	166.9 CO ₂ Et
		6.77 (dd, J _{7,8} =15.7 Hz, J' _{7,6} =8.3 Hz) H ₇	172.2 C-2
			208.3 CH ₃ CO
43	1779	1.07 (d, J=6.8 Hz) 4'-CH ₃	125.9 C-8
	1714	2.17 (s) CH ₃ CO	141.1 C-7
	1656	5.91 (dt, J _{8,7} =15.5 Hz, J' _{8,6} =1.4 Hz) H ₈	165.5 CO ₂ Et
		6.82 (ddd, J _{7,8} =15.5 Hz, J' _{7,6} =8.3 Hz, J'' _{7,6} =6.9 Hz) H ₇	174.9 C-2
			207.1 CH ₃ CO
44	1775	1.05 (d, J=6.9 Hz) 4'-CH ₃	125.9 C-8
	1712	2.10 (s) CH ₃ CO	141.4 C-7
	1656	5.87 (dt, J _{8,7} =15.5 Hz, J' _{8,6} =1.5 Hz) H ₈	165.6 CO ₂ Et
		6.83 (ddd, J _{7,8} =15.5 Hz, J' _{7,6} =8.2 Hz, J'' _{7,6} =6.6 Hz) H ₇	174.9 C-2
			206.9 CH ₃ CO

2.4.1. Elucidació estructural.

Estereoquímica Z:E.

L'estereoquímica *Z:E* dels compostos **37-45** s'assigna fàcilment en base a les constants d'acoblament entre els protons olefínics H7 i H8 (Taula 4). Concretament, el valor d'aquesta constant pel isòmers *Z* oscil·la entre 10.3 i 11.7 Hz, mentre que pels *E* està entre 15.5 i 15.9 Hz. També cal destacar la diferència de desplaçament químic del protó H7 en els dos isòmers; en els *Z* aquest protó apareix al voltant de 6 ppm, mentre que en els isòmers *E* H7 absorbeix entre 6.77 i 6.84 ppm. Aquesta diferència de desplaçament químic del H7 entre els isòmers *Z* i *E* està d'acord amb el que caldria esperar per aquest tipus de sistemes i confirma l'assignació feta en base a les constants d'acoblament.



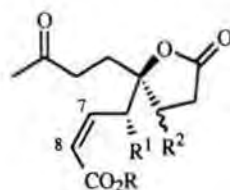
37 $R^1=R^2=R^3=H$, $R=Me$

39 $R^1=R^2=R^3=H$, $R=Et$

41 $R^1=R^2=H$, $R^3=Me$, $R=Et$

43 $R^1=R^3=H$, $R^2=Me$, $R=Et$

44 $R^2=R^3=H$, $R^1=Me$, $R=Et$



38 $R^1=R^2=H$, $R=Me$

40 $R^1=R^2=H$, $R=Et$

42 $R^2=H$, $R^1=Me$, $R=Et$

45 $R^1=H$, $R^2=Me$, $R=Et$

Taula 4. Desplaçaments químics (ppm) i constants d'acoblament (Hz) pels protons H7 i H8 en els compostos **37-45**.

Compost	H7	H8	J _{7,8}
37	6.84	5.96	15.9
38	6.16	6.11	10.3
39	6.81	5.93	15.5
40	6.16	5.91	11.6
41	6.77	5.85	15.7
42	5.98	5.83	11.7
43	6.82	5.91	15.5
44	6.83	5.87	15.5
45	6.13	5.90	11.7

*Determinació de l'estereoquímica relativa de **43** i **44**.*

La disposició relativa *cis/trans* del grup metil 4'-CH₃ respecte a la cadena lateral que conté el grup ester en els compostos **43** i **44** s'elucida mitjançant tècniques de RMN de ¹H. A partir d'experiments 2D-COSY (400 MHz) s'assignen els senyals corresponents a tots els protons, i en base als resultats obtinguts en experiments de NOE diferencial es determina l'estereoquímica relativa dels substituents.

En el compost **43** la irradiació del metil 4'-CH₃ produeix NOE sobre els protons H₃, H₄, H₁₂ i H_{12'} (Figura 1). L'efecte NOE observat sobre els protons H₁₂ i H_{12'}, i l'absència d'aquest efecte sobre H₆ i H_{6'}, permet assignar una estereoquímica *trans* del grup metil respecte a la cadena lateral que conté el grup ester.

En el diastereoisòmer **44** la irradiació del metil 4'-CH₃ genera NOE sobre els protons H₃, H₄, H₆ i H_{6'} (Figura 2). El fet d'observar-se NOE significatiu sobre H₆ i H_{6'}, i no produir-se un augment dels senyals corresponents als protons H₁₂ i H_{12'}, està d'acord amb una estereoquímica *cis* del grup metil respecte a la cadena lateral que conté el grup ester.

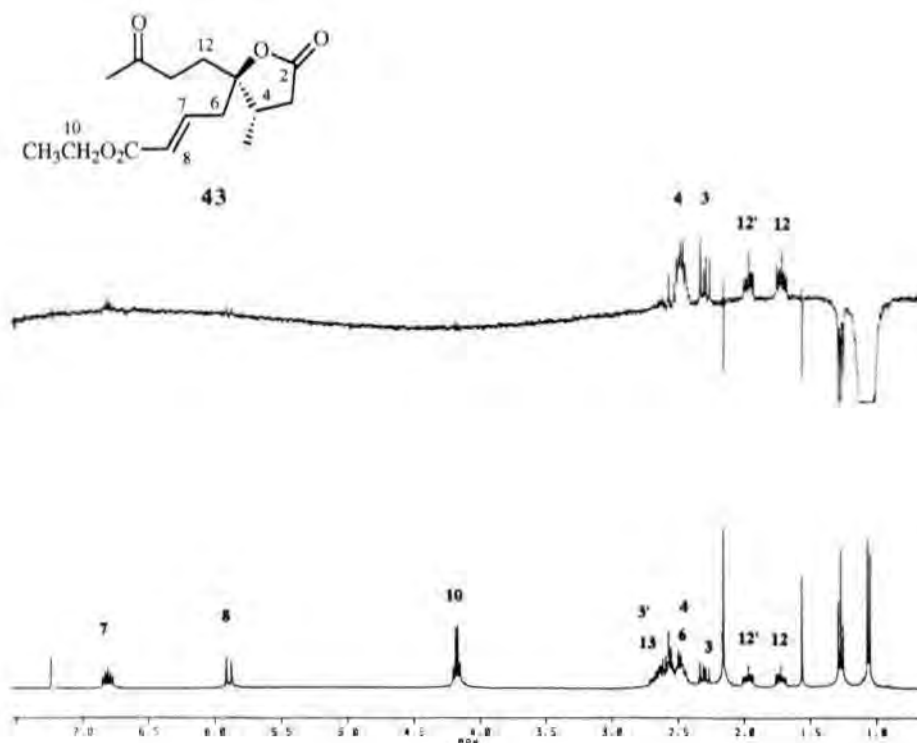


Figura 1. Espectres de ¹H-RMN (250 MHz) i de NOE diferencial (obtingut irradiant selectivament el Me-4') de **43**.

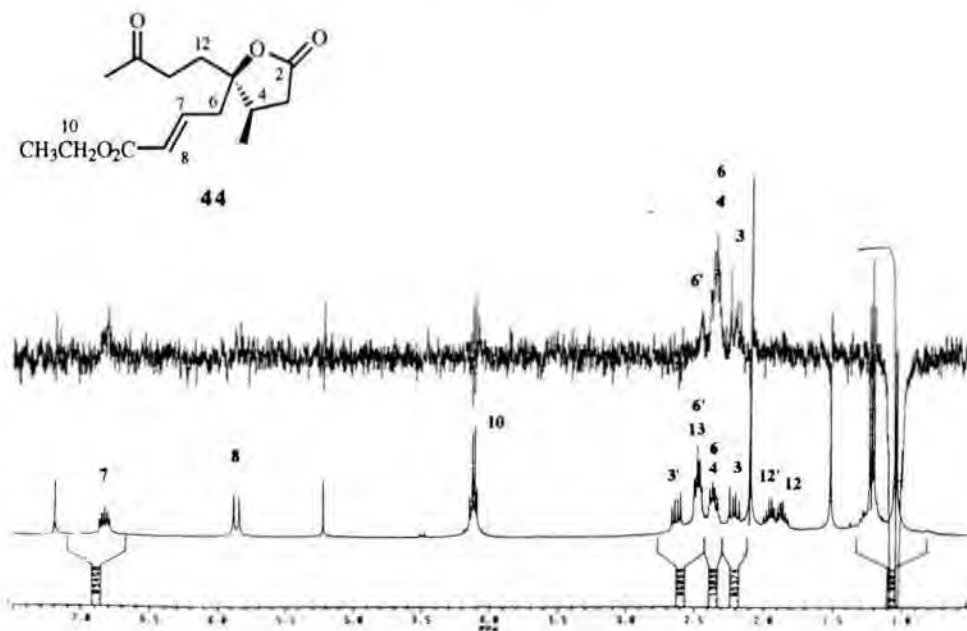
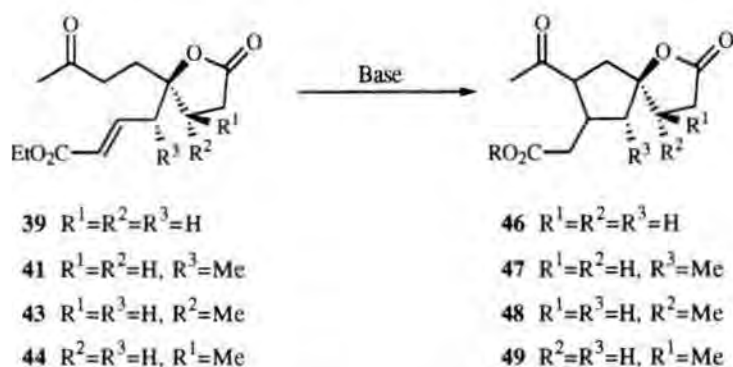


Figura 2. Espectres de ¹H-RMN (250 MHz) i de NOE diferencial (obtingut irradiant selectivament el Me-4') de 44.

2.5. SÍNTESI DE 7-ACETIL-8-ALCOXICARBONILMETIL-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES (46), (47), (48) I (49) A PARTIR DE LA REACCIÓ DE MICHAEL INTRAMOLECULAR DE (39), (41), (43) I (44).

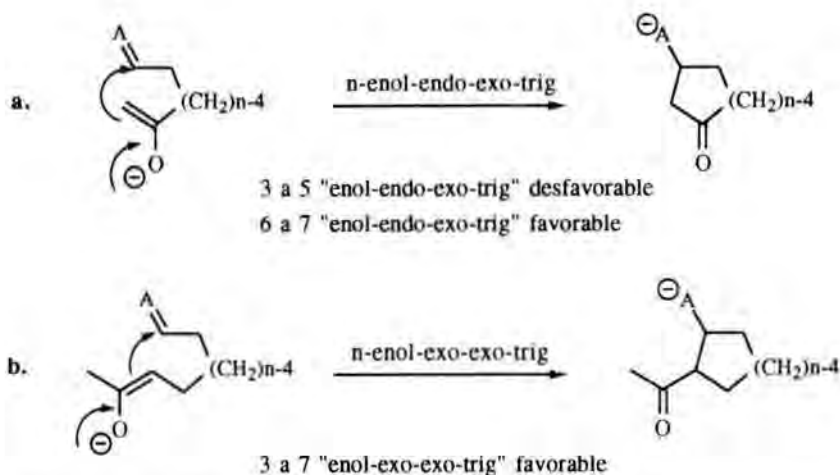
La reacció de Michael intramolecular de les γ -butirolactones 5,5-disubstituïdes 39, 41, 43 i 44 permet obtenir oxaspiro[4.4]nonans funcionalitzats, que tal com s'ha comentat anteriorment, són interessants tant per la seva analogia amb productes naturals com per ser potencials precursors de molècules més complexes. El procediment general d'aquesta reacció està representat a l'Esquema 14.



Esquema 14. Reacció de Michael intramolecular de **39**, **41**, **43** i **44**.

Tractant-se d'una reacció intramolecular els requeriments conformacionals per tal d'aconseguir el màxim solapament entre la part donant i l'acceptora són importants. Concretament, el substrat ha de poder assolir una conformació que permeti un solapament adequat entre la part nucleòfila i el sistema- π de l'acceptor. Baldwin ha analitzat els factors conformacionals i estereoelectrònics que intervenen en les reaccions de tancament d'anells; en particular, ha estudiat també les reaccions de tancament d'anells on hi participen enolats, cosa que li ha permès desenvolupar unes regles generals⁴⁴ resumides a l'Esquema 15.

Tenint en compte aquest esquema, la reacció de ciclació de **39**, **41**, **43** i **44** és favorable donat que es tracta del tancament d'un anell de cinc entre un enolat exocíclic i un doble enllaç conjugat també exocíclic (5-enol-exo-exo-trig) (b, Esquema 15).



Esquema 15. Regles de Baldwin de tancament d'anells on hi intervenen enolats.

La reacció de Michael intramolecular de les γ -butirolactones **39**, **41**, **43** i **44** (Esquema 14) s'ha realitzat en medi bàsic. Concretament, s'ha utilitzat *n*-BuLi, NaH, MeONa i NaH en presència d'èter 18-corona-6, el qual al complexar el catió sodi incrementa la reactivitat de l'enolat.

En tots els casos, la reacció es porta a terme per tractament de 1 equivalent de la γ -butirolactona corresponent amb 1 equivalent de base a temperatura ambient. D'aquesta manera, s'obtenen els oxaspiro[4.4]nonans **46**, **47**, **48** i **49**, com a mescles de diastereoisòmers, la separació dels quals es realitza per cromatografia en columna a través de sílica-gel. En el cas d'utilitzar MeONa s'obtenen els oxaspiro[4.4]nonans anteriors transesterificats. Els temps de reacció i els rendiments obinguts en cada experiment es troben resumits a la Taula 5.

Taula 5. Resultats obtinguts en les reaccions de Michael intramoleculars de **39**, **41**, **43** i **44**.

Compost Partida	n-BuLi		NaH		NaH/18-corona-6		MeONa	
	Temps	Rdt.	Temps	Rdt.	Temps	Rdt.	Temps	Rdt.
39	46 h.	10%	4 h.	36%	3 h.	37%	4 h.	45%
41	46 h.	17%	4 h.	47%	2 h.	53%	4 h.	56%
43	46 h.	35%	5 h.	38%	3 h.	37%	5 h.	58%
44	46 h.	30%	5 h.	39%	3 h.	35%	5 h.	53%

A l'analitzar les dades de la Taula 5 s'observa que els millors resultats s'assoleixen a l'emprar MeONa com a base, els temps de reacció són curts, 4-5 h., i els rendiments oscil·len entre 45%-58%. En canvi, quan s'usa n-BuLi els temps de reacció són molt llargs, 46 h., i els rendiments més baixos entre 10%-35%. Cal comentar també que la presència d'èter 18-corona-6 a l'utilitzar NaH no millora els rendiments obtinguts, però els temps de reacció són més curts.

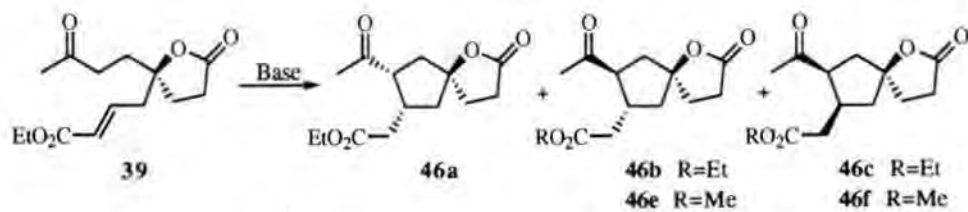
Els oxaspiro[4.4]nonans obtinguts **46**, **47**, **48** i **49** no havien estat descrits anteriorment a la literatura i han estat caracteritzats per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. L'elucidació estructural de cadascun dels diastereoisòmers s'ha realitzat mitjançant un estudi de RMN, detallat en el capítol quart d'aquesta memòria. Així mateix, s'observen unes propietats físiques comunes pels isòmers *cis* i pels *trans*. Concretament, els diastereoisòmers *cis* són olis incoloros amb punts d'ebullició que oscil·len entre 140°-150°C (0.01 Torr) mentre que els isòmers *trans* són sòlids blancs amb

punts de fusió entre 69^o-72^oC (dietilèter-pentà) i tenen temps de retenció més llargs que els *cis* en cromatografia de gasos.

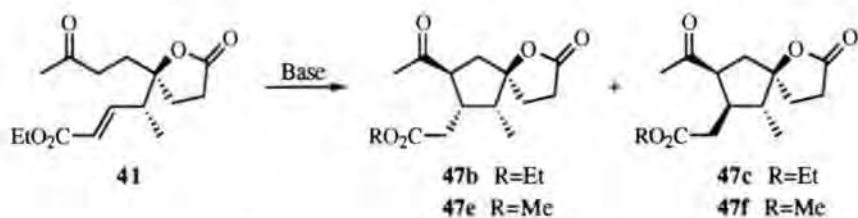
Als Esquemes 16 i 17 estan representades les reaccions de Michael intramoleculars de **39**, **41**, **43** i **44**. S'observa que el curs estereoquímic de la reacció varia segons quina sigui la base emprada. En la reacció de ciclació de **39** (Esquema 16), on no hi ha cap metil ni en les cadenes laterals ni en l'anell de la lactona, quan s'utilitza MeONa s'obté majoritàriament l'oxaspiro[4.4]nonà *trans* **46e** mentre que amb NaH en presència d'èter 18-corona-6 es forma de manera molt majoritària el *cis* **46c**. En el cas d'utilitzar NaH i n-BuLi no s'observa una tendència estereoquímica clara donat que els percentatges dels dos isòmers són molt similars. Aquest fet es repeteix en la ciclació de les γ -butirolactones **43** i **44** (Esquema 17).

En les reaccions de Michael intramoleculars de **43** i **44**, on hi ha present un grup metil en l'anell de lactona, únicament s'observa estereoselectivitat important a l'emprar MeONa, obtenint-se majoritàriament els oxaspiro[4.4]nonans *trans* **48e** i **49e**, respectivament (Esquema 17).

En les reaccions de ciclació de la γ -butirolactona **41** (Esquema 16), l'isòmer *cis* **47c(f)** és el majoritari en totes les bases assajades, sent l'estereoselectivitat més important amb MeONa i NaH en presència d'èter 18-corona-6. Aquesta preferència per a la formació de l'isòmer *cis* s'explicaria pel fet que al fer els models moleculars corresponents, s'observa que la presència del metil podria afavorir que tant la cadena que conté el grup ester com la cadena de la metil cetona es disposessin en *trans* respecte aquest grup, donat que l'impediment estèric en la formació del cicle seria menor (Esquema 18).



MeONa	1 *	:	6.5	:	2
NaH/èter 18-corona-6	1	:	9	:	22
NaH	1	:	6	:	5
n-BuLi	1	:	3	:	4

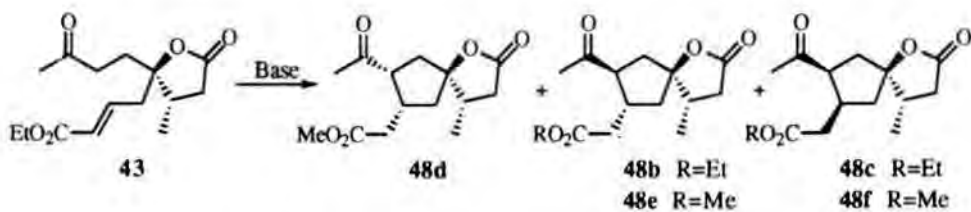


MeONa	1	:	10
NaH/èter 18-corona-6	1	:	12
NaH	1	:	2.6
n-BuLi	1	:	2

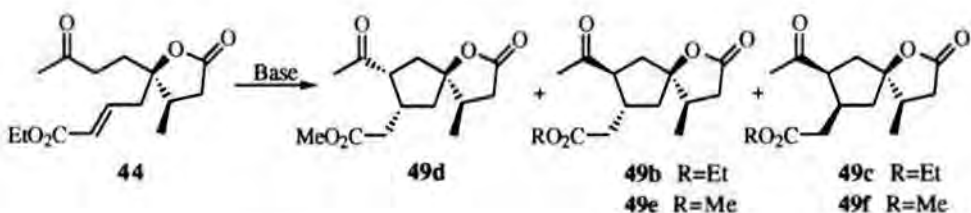
Les relacions molars s'han obtingut per cromatografia de gasos.

*Per les dades obtingudes en la cromatografia de gasos correspondria a aquest isòmer, però no ha estat possible el seu aïllament.

Esquema 16. Reacció de Michael intramolecular de **39** i **41**.



MeONa	2	:	9	:	1
NaH/èter 18-corona-6	1*	:	9	:	9.2
NaH	1*	:	3	:	3.5
n-BuLi	1*	:	3	:	3



MeONa	3	:	12	:	1
NaH/èter 18-corona-6	1*	:	7.5	:	5.5
NaH	1*	:	4	:	2.5
n-BuLi	1*	:	2.5	:	5

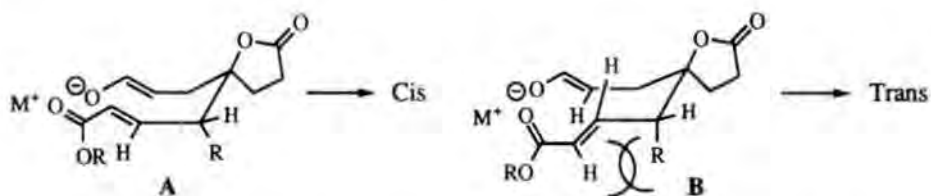
Les relacions molars s'han obtingut per cromatografia de gasos.

*Per les dades obtingudes en la cromatografia de gasos correspondria a aquest isòmer, però no ha estat possible el seu aïllament.

Esquema 17. Reacció de Michael intramolecular de **43** i **44**.

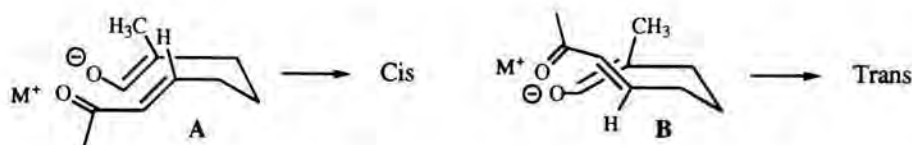
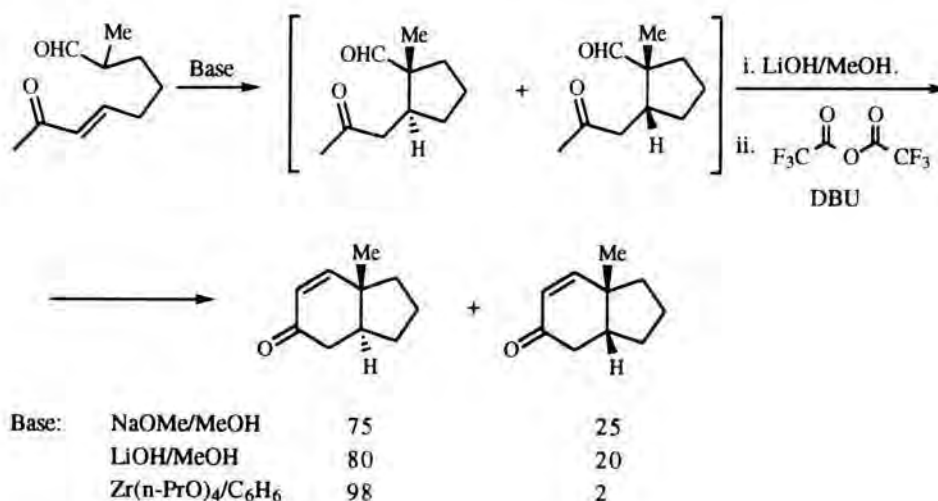
Així mateix, cal comentar que l'oxaspiro[4.4]nonà on la cadena del grup ester i la de la metil cetona estan en *cis* i a la cara de baix de l'anell ciclopentànic és, en general, un producte minoritari, i en la ciclació de la γ -butirolactona **41** no es detecta. Tampoc no es detecta en cap cas la formació de l'altre isòmer *trans* possible. Fent els models moleculars corresponents, s'observa que aquests resultats podrien ésser deguts a un augment de les repulsions estèriques per la conformació en què s'haurien de disposar les cadenes laterals a l'hora de formar el cicle.

Les orientacions de l'enolat respecte al sistema α,β -insaturat que podrien portar a l'obtenció del diastereoisòmer majoritari *cis* **c(f)** i al *trans* **b(e)** serien les representades a l'Esquema 18. En la reacció de ciclació de la γ -butirolactona **39** ($R=H$) a l'emprar NaH en presència d'èter 18-corona-6, que complexa el catió sodi, s'afavoriria l'orientació A que portaria a l'obtenció de l'isòmer *cis*. Mentre que a l'utilitzar MeONa s'afavoriria l'orientació B on la repulsió electrònica entre els sistemes π seria menor, formant-se així l'isòmer *trans*. Tal com s'ha comentat, per la γ -butirolactona **41** ($R=CH_3$) la presència del grup metil afavoriria l'orientació A.



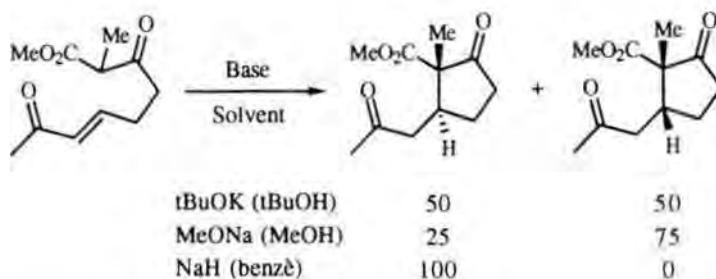
Esquema 18. Possibles orientacions que portarien als diastereoisòmers *cis* **c(f)** i *trans* **b(e)**.

Stork i col.laboradors han investigat les reaccions de Michael intramoleculars d'enolats d'aldehids amb enones utilitzant diferents bases (Esquema 19).⁴⁴ Veient els resultats obtinguts, suggereixen que quant més fort sigui l'enllaç entre el catió i l'oxigen de l'enolat més s'afavorirà la formació de l'isòmer *trans*.⁴⁵ Encara que no disposen de prou informació sobre la relació entre la geometria de l'enolat i la seva reactivitat per poder fer una hipòtesi sobre l'estat de transició implicat, suposen que el fet d'augmentar la força de l'enllaç entre el catió i l'oxigen, provoca que l'oxigen de l'enolat i el de l'enona s'apropin cosa que afavoriria l'orientació B, que porta a l'isòmer *trans* ja que es disminueix la repulsió entre els sistemes π (Esquema 19).



Esquema 19. Reacció de Michael intramolecular entre un aldehid i una enona (Stork i col.laboradors⁴⁵).

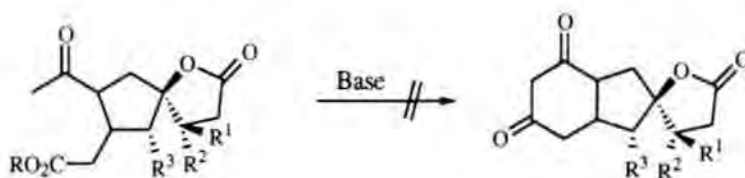
Stork *et al.* també han estudiat la ciclació intramolecular d'enolats de β -cetoesters amb enones.⁴⁶ En aquest cas, la modificació de les condicions de reacció (base utilitzada, dissolvent, etc.) també afecta de forma decisiva en l'estereoquímica de les ciclopentanones obtingudes (Esquema 20).



Esquema 20. Ciclació intramolecular entre un β -cetoester i una enona.

2.6. INTENTS DE CICLACIÓ DELS OXASPIRO[4.4]NONANS (46), (47), (48) I (49) COM A VIA D'ACCÉS A COMPOSTOS ESPIRÀNICS TRICÍCLICS. SÍNTESI D'UNA CICLOPENTA [c]PIRONA ESPIRÀNICA.

S'han realitzat nombrosos intents de ciclació dels oxaspiro[4.4]nonans **46**, **47**, **48** i **49** amb l'objectiu de sintetitzar compostos espirànics tricíclics amb estructura indànica. En primer lloc, s'utilitzen les condicions de la reacció de condensació de Dieckmann. Així, per tractament en medi bàsic es genera l'enolat de la metil cetona, que posteriorment atacaria al carbonil del grup ester per formar un intermedi tetraèdric. Aquest, per pèrdua d'un grup alcoxi, donaria el cicle corresponent (Esquema 21).



46 $R^1=R^2=R^3=H$

47 $R^1=R^2=H, R^3=Me$

48 $R^1=R^3=H, R^2=Me$

49 $R^2=R^3=H, R^1=Me$

Base	Equivalents de base utilitzats	Temps(temperatura)
MeONa	1	48 h. (t.a.)
NaH	1	24 h. (t.a.)
NaH/èter corona	1	29 h. (t.a.)
LDA	2	3 h. (-78°C)+7 dies (t.a.)
LDA	2.3	3 h. (-78°C)+7 dies (t.a.)
LDA/HMPA	2.3/7	3 h. (-78°C)+24 h. (t.a.)

Esquema 21. Intents de síntesi de compostos indànics a partir dels oxaspiro[4.4]nonans utilitzant les condicions de la reacció de condensació de Dieckmann.

Així doncs, es fa reaccionar l'oxaspiro[4.4]nonà **47f** amb 1 equivalent de MeONa durant 48 hores a temperatura ambient, recuperant-se el producte de partida inalterat. (Per la numeració dels oxaspiro[4.4]nonans veure Esquemes 16 i 17).

S'intenta també la ciclació de **47c** i **46a** utilitzant NaH (1 equivalent) i THF anhidre, com a dissolvent. Després de 24 hores de reacció a temperatura ambient en ambdós casos es recuperen els productes de partida inalterats. Per

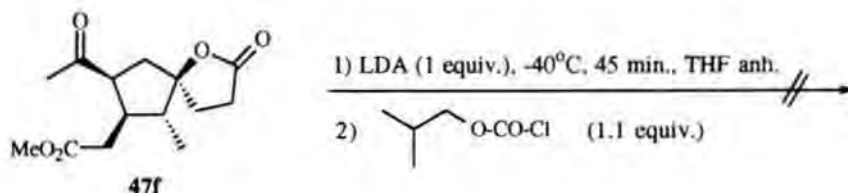
augmentar la reactivitat de l'enolat es realitza la reacció de ciclació de **47c** amb 1 equivalent de NaH en presència d'èter 18-corona-6, utilitzant THF anhidre com a dissolvent. No obstant això, igual que en els casos precedents, després de 29 hores de reacció a temperatura ambient es recupera el compost de partida.

Donat que en els oxaspiro[4.4]nonans a més dels protons del grup metil unit al carbonil de la cetona hi han altres protons α carbonílics (protons en α al carbonil de l'ester i protons en α al carbonil de la lactona) que també es podrien bescanviar en medi bàsic, s'intenta la reacció de ciclació de **47c** amb 2 equivalents de LDA en THF anhidre com a dissolvent. Després de 3 hores a -78°C i una setmana a temperatura ambient es recupera el compost **47c** inalterat. Igualment, en la ciclació de **47b** amb 2.3 equivalents de LDA i en les mateixes condicions de temps i temperatura s'acaba recuperant el producte de partida.

Per tal d'augmentar la reactivitat de l'enolat es realitzen les reaccions de ciclació de **46b** i **46c**, amb 2.3 equivalents de LDA i THF anhidre com a dissolvent, afegint un excés d'HMPA (7 equivalents). Es segueixen les reaccions per cromatografia de gasos. Després de 3 hores a -78°C i 24 hores a temperatura ambient no s'observa producte de partida, ara bé, en ambdós casos, s'obtenen mescleres complexes de compostos no sent possible la seva identificació.

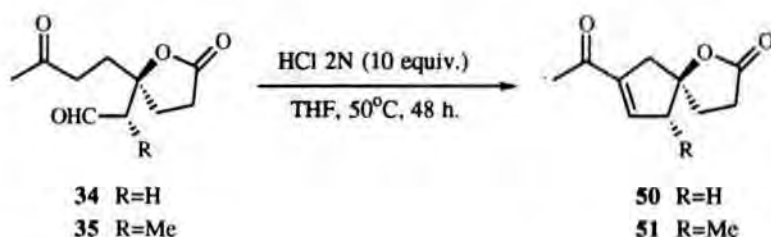
Així mateix, amb l'objectiu de convertir el grup metil α -carbonílic en un metilè actiu i afavorir la reacció de ciclació, s'intenta l'acilació de l'oxaspiro[4.4]nonà **47f**. Es tracta **47f** amb 1 equivalent de LDA a -40°C durant 45 minuts, a continuació s'afegeixen 1.1 equivalents

d'isobutylcloroformat. Després de 5h. a -40°C i 3 dies a temperatura ambient es recuperen els productes de partida inalterats (Esquema 22).



Esquema 22. Intent d'acilació de **47f**.

Davant dels infructuosos intents de ciclació dels oxaspiro[4.4]nonans en medi bàsic es pensa en la possibilitat de sintetitzar els compostos tricíclics espirànics mitjançant catàlisi àcida, és a dir, realitzar la ciclació a través de l'enol de la metil cetona. S'utilitzen les condicions de reacció emprades dins del nostre grup per M. Heras en el seu Treball de Recerca,^{36a} per a la reacció aldòlica intramolecular dels compostos carbonílics **34** i **35**, donat que en aquestes condicions l'anell de lactona resta inalterat (Esquema 23).

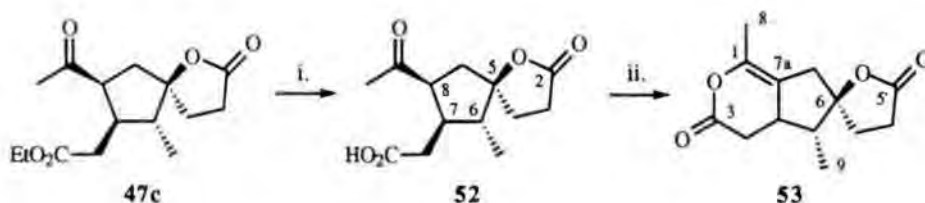


Esquema 23. Reaccions aldòliques intramoleculars de **34** i **35** emprant catàlisi àcida.

D'aquesta manera, es fa reaccionar l'oxaspiro[4.4]nonà **47c**, dissolt en THF, amb 10 equivalents d'HCl 2N a 50°C durant 48 hores. Passat aquest temps, el cru de reacció es dilueix amb aigua i s'extreu amb acetat d'etil, obtenint-se

l'àcid (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-carboximetil-6-metil-1-oxaspiro(4.4)nonan-2-ona **52** com un sòlid blanc de punt de fusió 93-95°C (acetat d'etil-pentà) amb un 62% de rendiment (Esquema 24). Així doncs, la reacció d'hidròlisi de l'ester ha tingut lloc més ràpidament que la reacció de ciclació desitjada.

A partir d'aquest resultat, i seguint amb l'objectiu d'obtenir compostos tricíclics es decideix tractar l'àcid **52** obtingut amb un agent deshidratant, concretament l'àcid polifosfòric (PPA).⁴⁷ La reacció es porta a terme addicionant una solució de **52** en àcid acètic glacial sobre PPA; la mescla resultant s'escalfa a 100°C duant 6 hores. Després del tractament del cru amb bicarbonat sòdic i extraccions amb diclorometà s'obté (±)-(4α,5α,6β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4*H*),2'(4'*H*)-furan]-3,5'-diona **53** com un sòlid blanc de punt de fusió 79-80°C (acetat d'etil-pentà) amb un 37% de rendiment (Esquema 24).



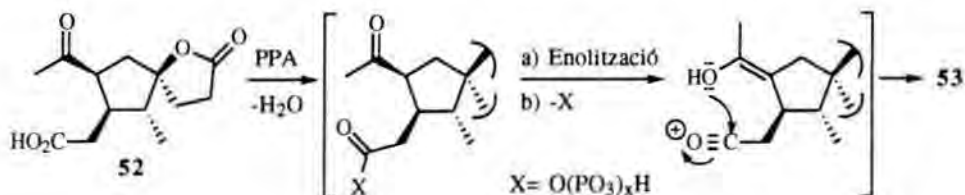
i. HCl 2N (10 equiv.), THF, 50°C, 48h. 62%

ii. PPA, AcOH glacial, 100°C, 6h. 37%

Esquema 24. Obtenció de la ciclopenta[c]pirona espirànica **53**.

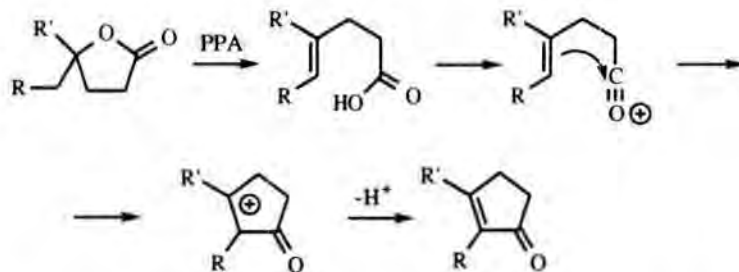
Aquesta pirona resulta de l'esterificació intramolecular de l'enol de la metilcetona amb l'àcid resultant de la hidròlisi de l'ester etílic. Així doncs, la

formació d'aquesta ciclopenta[c]pirona espirànica **53** es podria explicar mitjançant el mecanisme representat a l'Esquema 25.



Esquema 25. Mecanisme que explicaria la formació de **53**.

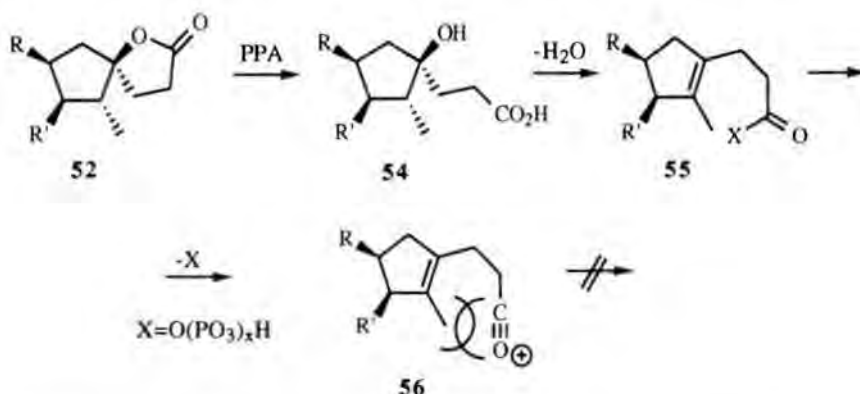
Cal destacar el fet que l' α -pirona obtinguda mantingui l'estructura espirànica donat que a la literatura està descrit que les γ -butirolactones són precursors de ciclopentenones per reacció amb àcid polifosfòric^{11,12} a través del mecanisme descrit a l'Esquema 26.



Esquema 26. Obtenció de ciclopentenones a partir de γ -butirolactones per tractament amb PPA.

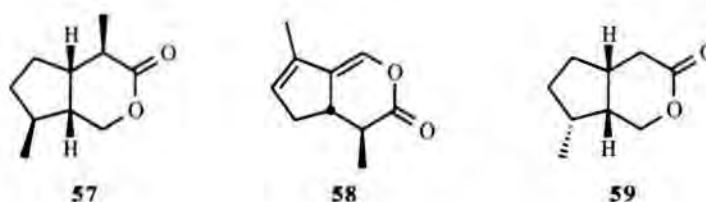
Ara bé, en la reacció de l'oxaspiro[4.4]nonà **52** amb PPA, el grup metil de l'anell ciclopentànic podria impedir la formació de la ciclopentenona. A l'Esquema 27 està representat l'hipotètic mecanisme de la reacció. En una primera etapa, l'àcid polifosfòric provocaria l'obertura de la lactona formant-

se l'alcohol terciari **54** el qual ràpidament deshidrataria per donar l'alquè més substituït **55** (regla de Zaitsev⁴⁸), la pèrdua del grup $O(PO_3)_xH$ portaria al compost **56** on l'atac nucleofilic del doble enllaç sobre el catió acil estaria impedit estèricament per la presència del grup metil.



Esquema 27. Mecanisme que explicaria perquè no s'obté la ciclopentenona.

Així doncs, aquests primers resultats obren una via de preparació de ciclopenta[c]pirones espiràniques, que en treballs posteriors es podria generalitzar als altres oxaspiro[4.4]nonans obtinguts. Aquestes α -pirones són interessants ja que presenten una estructura anàloga a la d'una sèrie de lactones iridoids⁶ com iridomyrmecin **57**,⁴⁹ plagiolactona **58**,⁵⁰ o boschnialactona **59**.⁵¹ Aquesta família de monoterpens ciclopentànics tenen importants activitats biològiques i són intermedis claus en la biosíntesi d'alcaloids indòlics.⁵² Tanmateix alguns iridoids han estat utilitzats com material sintètic quiral en la preparació de prostaglandines.⁵³



D'altra banda, l'àcid **52** i l' α -pirona espirànica **53** no havien estat descrits anteriorment a la literatura i s'han caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental, les més significatives de les quals es troben detallades a la Taula 6. (Veure a l'Esquema 24 la numeració d'aquests compostos).

Taula 6. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **52** i **53**.

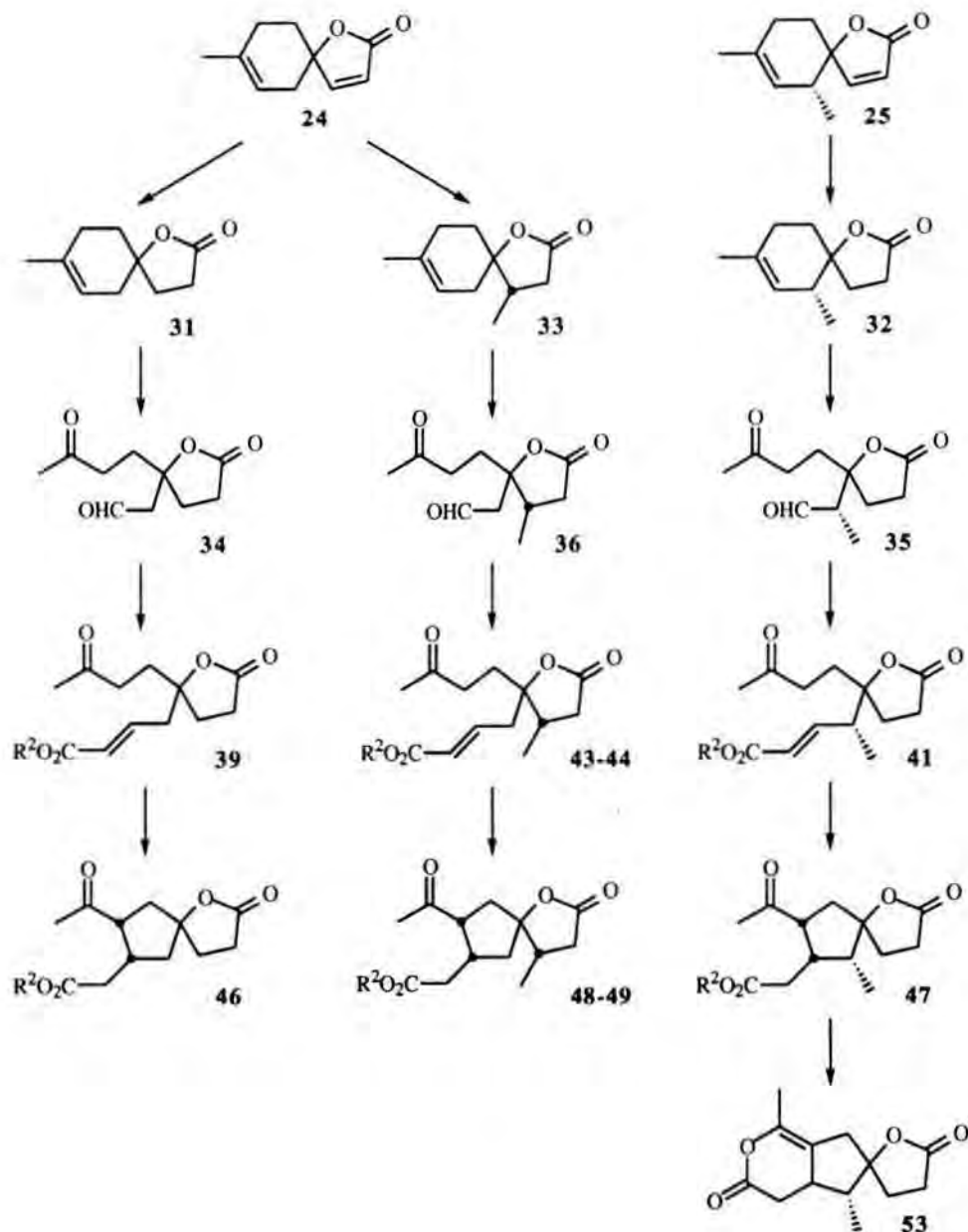
Compost	IR(cm ⁻¹)	¹ H-RMN (ppm)	¹³ C-RMN (ppm)
52	1711	0.99 (d, J=7.3 Hz) 6'-CH ₃	95.7 C-5
	1733	2.16 (s) CH ₃ CO	176.2 C-2
	1772	6.98 (b.a.) CO ₂ H	177.4 CO ₂ H
			209.1 CH ₃ CO
53	1736	1.00 (d, J=6.6 Hz) 9-CH ₃	92.4 C-6
	1772	1.80 (s) 8-CH ₃	112.8 C-7a
			143.3 C-1
			168.7 C-3
			175.8 C-5'

3. RESUM.

En aquest capítol s'han presentat les transformacions realitzades sobre els adductes de Diels-Alder **24** i **25** resumides a l'Esquema 28. Concretament, la ruptura oxidativa del doble enllaç de l'anell ciclohexènic dels productes **31-33** mitjançant ozonòlisi, ha permès obtenir amb excel·lents rendiments les 5-(3'-oxobutil)-5-(2'oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranones **34-36**. Aquestes γ -butirolactones han estat sotmeses a les condicions de reacció de Horner-Wadsworth-Emmons obtenint-se quimiosselectivament les 5-(3'-(etoxicarbonil)al·lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranones **39-45** amb rendiments que oscil·len entre 62-72% a l'utilitzar *n*-BuLi com a base, essent l'isòmer *E* el majoritari.

A partir de la reacció de Michael intramolecular de **39-45** s'han sintetitzat els oxaspiro[4.4]nonans funcionalitzats **46-49**, assolint-se els millors resultats, tant en rendiments com en estereoselectivitat, a l'emprar MeONa. Finalment, s'ha preparat l' α -pirona espirànica **53** partint de **47c** per hidròlisi del grup ester i posterior tractament de l'àcid obtingut amb PPA.

Així doncs, els resultats obtinguts en aquest capítol constituïrien una nova via d'accés a 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes i a oxaspiro[4.4]nonans funcionalitzats, compostos anàlegs a productes naturals i precursors de molècules estructuralment més complexes, com s'ha posat de manifest en l'obtenció de la ciclopenta[c]pirona espirànica **53**.



Esquema 28. Transformacions realitzades sobre els adductes de Diels-Alder **24** i **25**.

CAPÍTOL 2

OBTENCIÓ DE

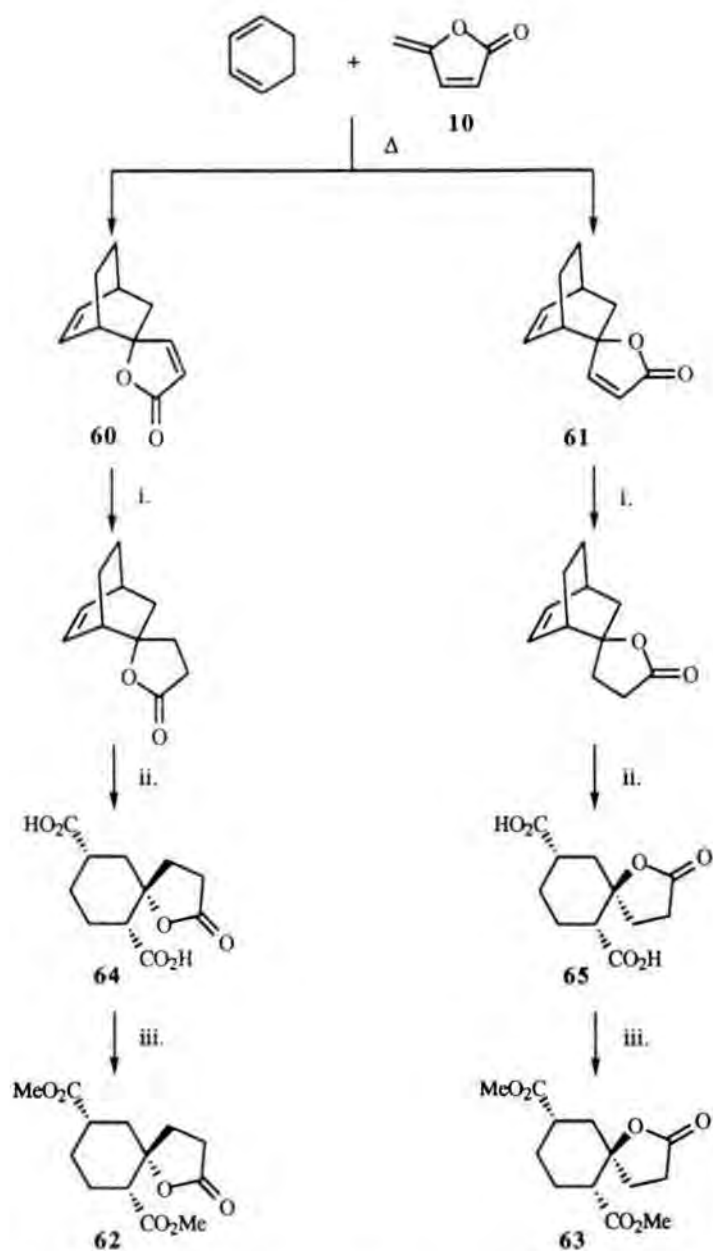
**6,8-DIMETOXICARBONIL-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES A
PARTIR DELS ADDUCTES DE DIELS-ALDER ENTRE
5-METILEN-2(5H)-FURANONA I CICLOPENTADIÈ.**

1. INTRODUCCIÓ.

Sara Rafel⁵⁴ en la seva Tesi Doctoral va ampliar la gamma de compostos espirànics preparats per D. Alonso, a partir de la reacció de cicloaddició de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5*H*)-furanona **10** i diversos diens (Veure Esquema 6, Capítol 1), sintetitzant noves lactones i èters amb estructura espirànica. Concretament, a partir de les espirolactones tricícliques **60** i **61** obtingudes en la reacció de Diels-Alder entre 1,3-ciclohexadiè i protoanemonina **10**, va preparar les 6,9-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.5]decan-2-ones **62** i **63** (Esquema 1).

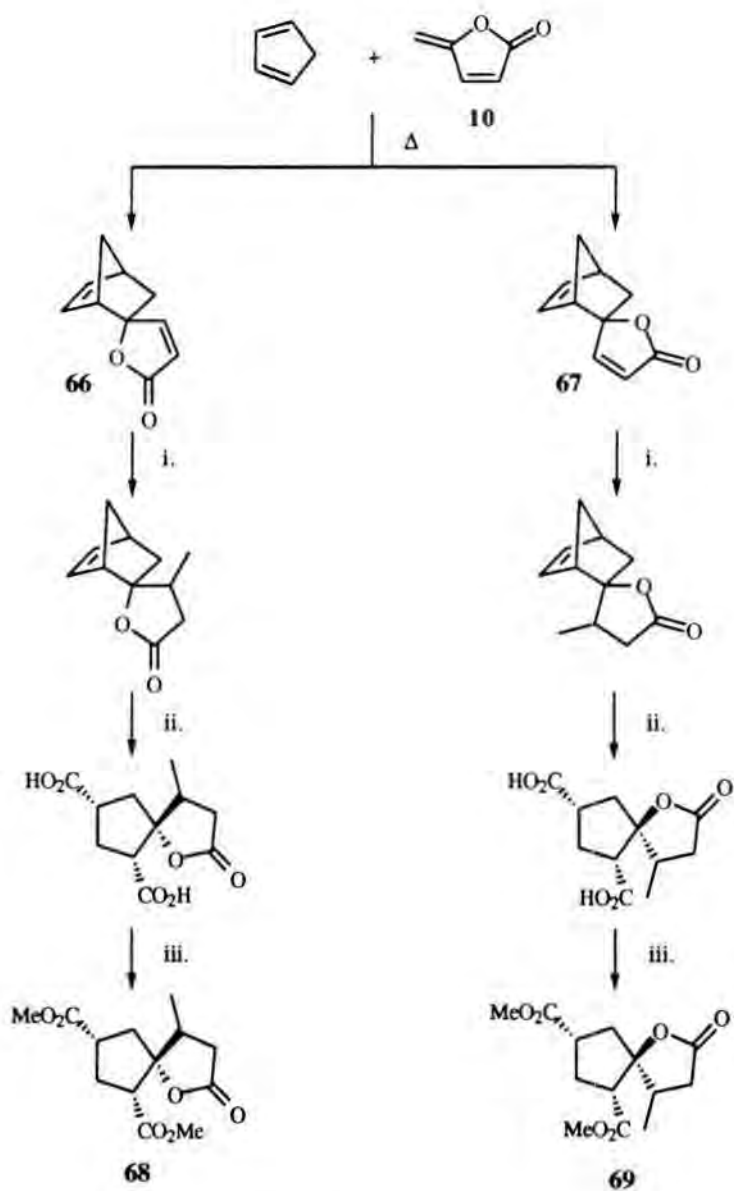
Es va seguir el mètode sintètic representat a l'Esquema 1, que té com a punt de partida la reducció selectiva del doble enllaç conjugat al carbonil de la lactona dels adductes **60** i **61** utilitzant el procediment descrit per Semmelhack i col.laboradors.⁴⁰ L'oxidació del doble enllaç carboni-carboni persistent a la molècula utilitzant NaIO₄/RuCl₃·xH₂O permet accedir directament als oxaspiro[4.5]decans **64** i **65**, els quals posteriorment s'esterifiquen amb diazometà.

En aquesta Tesi Doctoral s'ha desenvolupat un esquema sintètic paral·lel, representat a l'Esquema 2, partint dels adductes provinents de la reacció de cicloaddició de Diels-Alder entre protoanemonina i ciclopentadiè, **66** i **67**, amb l'objectiu de sintetitzar les 6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **68** i **69**. Com ha quedat palès en la Introducció General d'aquesta Memòria, aquests compostos són interessants perquè aquest tipus d'estructura espirànica la presenten nombrosos productes d'origen natural com l'adriadiisolidina³⁰ o la curcumalactona.³¹ D'altra banda, la seva funcionalització permetria l'entrada a la síntesi de noves espirolactones i espiroèters.



i. $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$, CuBr , 2-BuOH, THF; ii. $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$; iii. CH_2N_2 .

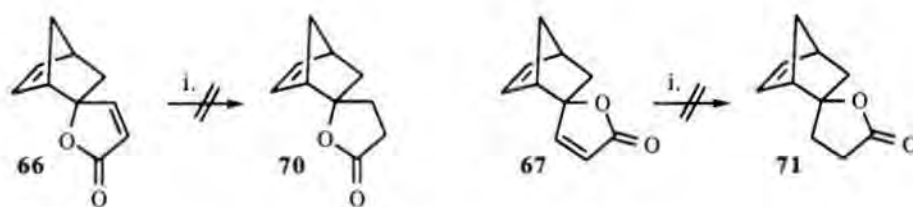
Esquema 1. Síntesi d'oxaspiro[4.5]decans a partir dels adductes 60 i 61.



i. Me_2CuLi , Et_2O , -20°C ; ii. $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$; iii. CH_2N_2 .

Esquema 2. Transformacions realitzades sobre els adductes 66 i 67.

Cal observar, que així com en l'Esquema 1 la reducció selectiva del doble enllaç conjugat al carbonil de la lactona es porta a terme utilitzant un hidrur modificat (Vitride), en aquest cas (Esquema 2) es realitza mitjançant l'addició conjugada de dimetilcuprat de liti. Experiments anteriors⁵⁴, havien demostrat que la reducció selectiva del doble enllaç conjugat al carbonil de la lactona dels adductes **66** i **67** era molt problemàtica. En particular, al portar a terme aquesta reacció emprant les condicions proposades per Semmelhack i col.laboradors⁴⁰ que es basen en la utilització d'un "complex de sodi" format a partir de bromur cuprós i Vitride, en lloc d'obtenir-se els adductes monoreduïts **70** i **71** esperats, es formaven els adductes totalment saturats (Esquema 3).



i. Vitride (8 equiv.), CuBr (8 equiv.), 2-BuOH (18 equiv.), THF.

Esquema 3. Intents de reducció selectiva del doble enllaç conjugat dels adductes **66** i **67**.

Com a conseqüència, es va realitzar un estudi experimental modificant la relació d'equivalents d'hidrur per equivalent d'adducte inicial, trobant que en l'únic cas on s'obtenia el producte monoreduït desitjat era a l'emprar 4 equivalents de Vitride per 1 equivalent d'adducte. Però al portar a terme diverses reaccions en aquestes condicions, els resultats no varen ser repetitius obtenint-se, des del producte de partida inalterat fins al producte totalment saturat.

Per tal de racionalitzar perquè l'hidrur no reduïa selectivament la lactona α,β -insaturada es va realitzar un estudi teòric en col·laboració amb l'Institut de Química Computacional de la Universitat de Girona. A la Taula 1 es troben resumits els resultats d'aquest estudi.

Taula 1. Calors d'hidrogenació del doble enllaç C-C no conjugat i del doble enllaç de la lactona de les espirolactones **24**, **61** i **66**.

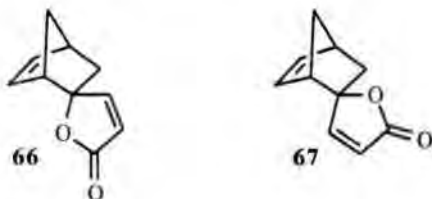
Adducte	Calor d'hidrogenació pel doble enllaç no conjugat	Calor d'hidrogenació pel doble enllaç de la lactona
24	-24.65	-37.62
66	-41.20	-37.74
61	-34.41	-37.02

Els càlculs es varen realitzar amb el mètode AM1.

En aquesta Taula s'observa que en el cas de l'adducte provinent de la reacció de Diels-Alder entre protoanemonina i isoprè **24**, i de l'adducte *exo* entre protoanemonina i 1,3-ciclohexadiè **61**, la reducció del doble enllaç carboni-carboni de l'anell γ -lactònic està afavorida tant termodinàmicament com per la selectivitat del reactiu (Vitride). Mentre que en l'adducte **66**, termodinàmicament és més favorable la hidrogenació del doble enllaç no conjugat que la hidrogenació del doble enllaç carboni-carboni conjugat a la lactona, cosa que entra en competència amb la selectivitat de l'hidrur. Aquests resultats s'atribueixen al fet que a **66** l'anell de cinc membres amb un doble enllaç C-C es troba més tensionat que l'anell de sis membres en **24** i **61**. Aquest estudi va permetre tenir una primera explicació dels resultats experimentals observats.

D'aquesta manera, per evitar els problemes que representava la utilització del Vitride, la reducció del doble enllaç conjugat al carbonil de la lactona s'ha portat a terme per addició conjugada d'un dialquil cuprat. Així doncs, la síntesi de les 6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **68** i **69** a partir dels adductes de cicloaddició de Diels-Alder **66** i **67**, inclou les transformacions detallades a continuació i representades a l'Esquema 2:

1. Addició conjugada de dimetilcuprat de liti.
2. Oxidació del doble enllaç carboni-carboni de l'anell norbornènic utilitzant $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$.
3. Esterificació amb diazometà dels diàcids obtinguts.

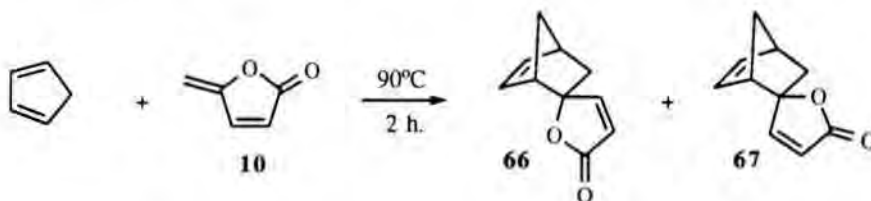


En els propers apartats es descriuen detalladament cadascuna de les etapes esmentades.

2. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

2.1. CICLOADDICIÓ DE DIELS-ALDER DE 5-METILEN-2(5H)-FURANONA (10) AMB CICLOPENTADIÈ.

La reacció de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5H)-furanona **10** i ciclopentadiè s'ha portat a terme utilitzant les condicions de reacció descrites a l'Esquema 4.



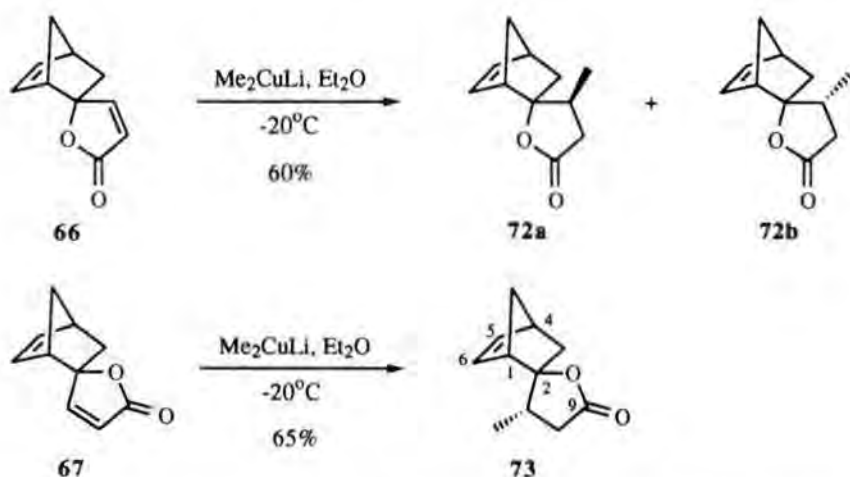
Esquema 4. Reacció de Diels-Alder entre protoanemonina **10** i ciclopentadiè.

D'aquesta manera, s'obtenen les lactones dels àcids (1'SR,2'SR,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic **66** i (1'SR,2'RS,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic **67** amb un rendiment del 75%. La relació molar *endo/exo* (**66/67**) obtinguda és de 2.3. La separació dels dos isòmers es realitza per cromatografia en columna a través de sílica-gel.

D'altra banda, la denominació *endo/exo* fa referència a la posició de l'oxigen lactònic. Si aquest es troba dins la cavitat de l'anell del sistema norbornènic s'anomenarà *endo*. En cas contrari la denominació serà *exo*.

2.2. ADDICIÓ CONJUGADA DE DIMETILCUPRAT DE LITI AL DOBLE ENLLAÇ C-C CONJUGAT DELS ADDUCTES (66) I (67).

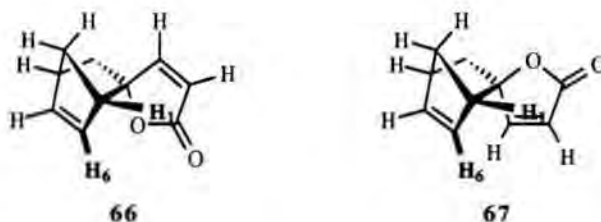
Aquesta reacció es porta a terme addicionant l'epirolactona corresponent, **66** o **67**, sobre una solució etèria de dimetilcuprat de liti a -20°C . Així, a partir de l'adducte **66** s'obté la lactona de l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic **72** com una mescla (1:1) dels diastereoisòmers **72a** i **72b**, els quals no han pogut ésser separats, amb un 60% de rendiment. Així mateix, a partir de l'adducte **67** s'obté la lactona de l'àcid (1'SR,2'SR,4'SR,3SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic **73** amb un 65% de rendiment. Aquests resultats estan resumits a l'Esquema 5.



Esquema 5. Addició conjugada de dimetilcuprat de liti al doble enllaç conjugat dels adductes **66** i **67**.

Cal destacar, que la reacció de l'epirolactona **67** amb dimetilcuprat de liti és totalment estereoselectiva, obtenint-se un únic diastereoisòmer. Aquest fet es

podria explicar tenint en compte que **67** és l'adducte *exo*, és a dir, l'oxigen lactònic queda fora de la cavitat de l'anell norbornènic mentre que el C- β al carbonil de la lactona es troba dins d'aquest sistema. Fent els models moleculars corresponents, s'observa que la presència d'H-1 i d'H-6 sobre el pla del doble enllaç C-C de la lactona dificulta l'apropament del Me₂CuLi per la cara de davant de l'anell de lactona. Això justifica l'obtenció única del diastereoisòmer **73** provinent de l'atac al C- β al carbonil de la lactona per la cara de darrera.



En canvi, en l'epirolactona *endo* **66** el doble enllaç C-C de l'anell de lactona es troba fora de la cavitat del sistema norbornènic. Fent també els models moleculars corresponents, s'observa que en aquest cas l'apropament del Me₂CuLi per ambdues cares de l'anell de lactona es veuria igualment afavorit. Això estaria d'acord amb el fet d'obtenir-se l'epirolactona **72** com una mescla 1:1 dels diastereoisòmers **72a** i **72b**.

D'altra banda, les epirolactones tricícliques **72** i **73** no havien estat descrites anteriorment a la literatura i han estat caracteritzades per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental, les més significatives de les quals es troben detallades a la Taula 2 (Veure numeració a l'Esquema 5). Tanmateix, ambdues epirolactones són olis incoloros amb un punt d'ebullició de 85-90°C (0.001 Torr).

Taula 2. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **72a**, **72b** i **73**.

Compost	IR (cm ⁻¹)	¹ H-RMN (ppm)	¹³ C-RMN (ppm)
72a*	1773*	1.12 (d, J=6.58 Hz) CH ₃	15.1 CH ₃
		2.87 (m) H ₄	95.6 C-2
		2.96 (m) H ₁	133.1 C-6
		6.06 (m) H ₆	138.2 C-5
		6.29 (m) H ₅	176.1 C-9
72b*	1773*	1.13 (d, J=6.57 Hz) CH ₃	17.8 CH ₃
		2.75 (m) H ₁	96.4 C-2
		2.87 (m) H ₄	133.8 C-6
		6.02 (m) H ₆	138.8 C-5
		6.29 (m) H ₅	176.4 C-9
73	1775	0.94 (d, J=6.58 Hz) CH ₃	17.8 CH ₃
		2.77 (m) H ₁	97.2 C-2
		2.86 (m) H ₄	132.2 C-6
		5.92 (m) H ₆	142.3 C-5
		6.31 (m) H ₅	176.3 C-9

*Dades obtingudes de l'espectre de la mescla dels dos diastereoisòmers **72a** i **72b**.

2.2.1. Elucidació estructural.

En primer lloc, s'assignen els senyals corresponents a tots els protons i carbonis de les espirolactones **72a**, **72b** i **73** a partir d'experiments 2D-COSY, 2D-HMBC i DEPT. Cal fer notar que per **72a** i **72b** les dades s'han

obtingut dels espectres de la mescla dels dos diastereoisòmers. A continuació, es determina l'estereoquímica del C-11 del compost **73** en base als resultats obtinguts en experiments de NOE diferencial.

La irradiació del 11'-CH₃ en l'epirolactona **73** produeix NOE sobre els protons H₁₁, H₁₀, H_{10'}, H_{3n} i H_{3x} (Figura 1). L'important efecte observat sobre els protons H_{3n} i H_{3x}, i l'absència de NOE significatiu sobre H₁ i H₆ permet assignar que el grup 11'-CH₃ va dirigit cap al C-3, és a dir, a la cara de darrera de l'anell de lactona.

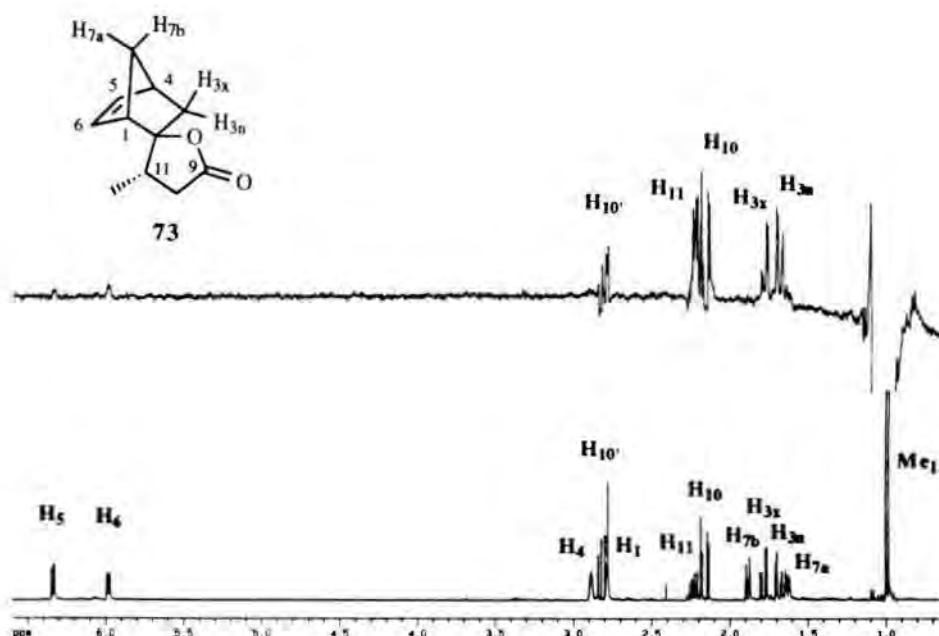
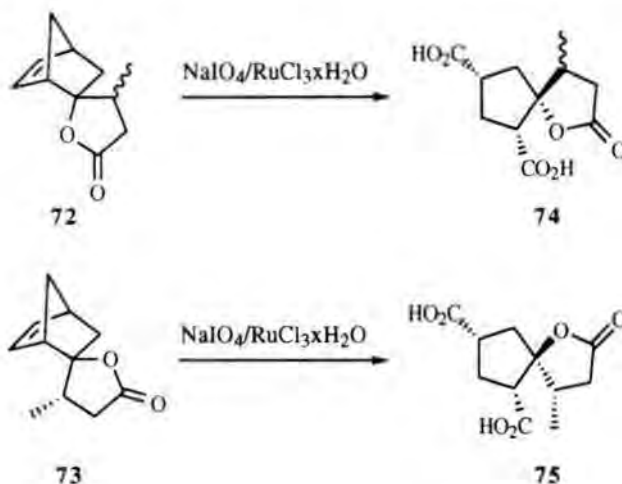


Figura 1. Espectres de ¹H-RMN (250 MHz) i de NOE diferencial (obtingut irradiant selectivament el Me-11') de **73**.

2.3. RUPTURA OXIDATIVA DEL DOBLE ENLLAÇ C-C DE LES ESPIROLACTONES (72) I (73).

L'oxidació del doble enllaç C-C de l'anell norbornènic de les espirolactones **72** i **73** porta a l'obtenció de les 6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **74** i **75**.



Esquema 6. Ruptura oxidativa del doble enllaç C-C de les espirolactones **72** i **73**.

Aquesta reacció es realitza per tractament de **72** i **73** amb $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ catalític i NaIO_4 estequiomètric⁵⁵ en una mescla de $\text{H}_2\text{O}:\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{CN}$ (3:2:2) a temperatura ambient durant 30 minuts. Es controla l'evolució de la reacció per cromatografia en capa fina (Esquema 6).

D'aquesta manera, a partir de l'espirolactona tricíclica **73** s'obté amb un 85% de rendiment (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **75** en forma de sòlid blanc de punt de fusió 77-78°C (acetat d'etil-pentà). Així mateix, a partir de **72** s'obté (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-

dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **74** com una mescla diastereoisomèrica que no ha pogut ésser purificada.

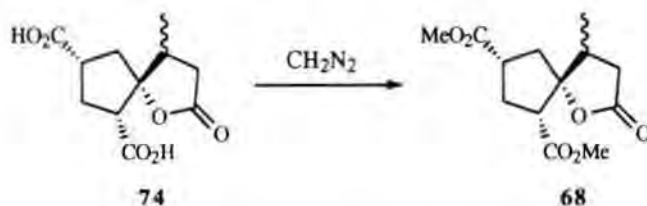
Els oxaspiro[4.4]nonans **74** i **75** no havien estat descrits a la literatura. El compost **75** ha estat caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En particular, cal destacar en l'espectre de ^{13}C -RMN el senyal corresponent al carboni espirànic a δ 100.6 ppm, al del carbonil de la lactona a δ 179.6 ppm; així com també els corresponents als grups carboxílics a δ 179.6 i δ 180.0 ppm. En l'espectre d'IR cal ressenyar la banda ampla a 3093 cm^{-1} , característica del grup hidroxil i les absorcions a 1741 i 1727 cm^{-1} corresponents als carbonils.

L'oxaspiro[4.4]nonà **74** és un oli que ha estat caracteritzat per espectroscòpia d'IR on s'observa una banda ampla a 3203 cm^{-1} que indica la presència del grup hidroxil, i també una absorció ampla a 1722 cm^{-1} corresponent als carbonils.

2.4. ESTERIFICACIÓ AMB DIAZOMETÀ DE LES 4-METIL-6,8-DICARBOXI-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES (74**) I (**75**).**

Els diàcids **74** i **75** obtinguts en l'etapa anterior s'esterifiquen amb diazometà per tal d'obtenir els esters metílics corresponents. La reacció es realitza addicionant, a 0°C , una solució etèria de diazometà 0.26M (18 equiv.) al diàcid **74** o **75** dissolt en MeOH absolut. La mescla, tapada hermèticament i protegida de la llum, es deixa reaccionar durant 12 hores a temperatura ambient.

D'aquesta manera, a partir del diàcid **74** s'obté (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **68** com una mescla diastereoisomèrica amb un 55% de rendiment, calculat a partir de l'espirolactona **72** donat que el diàcid intermedi **74** no va poder ésser purificat (Esquema 7).

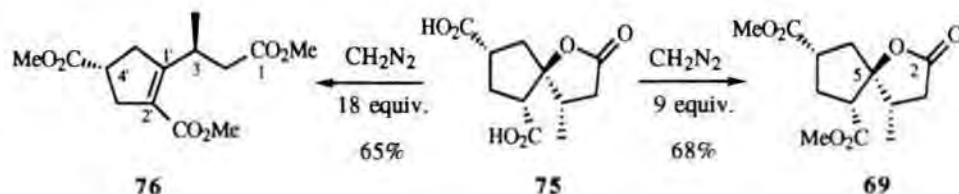


Esquema 7. Esterificació del diàcid 4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **74**.

L'oxaspiro[4.4]nonà **68** és un oli incolor de punt d'ebullició 140-145°C (0.05 Torr) i ha estat caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental. En particular, cal destacar en l'espectre de ^1H -RMN els senyals corresponents als protons del $-\text{CH}_3$ dels dos esters metílics, que surten com singlets a δ 3.82 i δ 3.89 ppm per un diastereoisòmer, i a δ 4.02 i δ 4.09 ppm, per l'altre. En l'espectre d'IR s'observen les absorcions a 1779 cm^{-1} i 1735 cm^{-1} característiques dels grups carbonil.

Contràriament, en la reacció d'esterificació del diàcid **75** en les mateixes condicions de reacció, en lloc de l'ester esperat **69**, es forma (3*SR*,4'*RS*)-3-(2',4'-dimetoxycarbonil-1'-ciclopentenil)butanoat de metil **76** amb un 65% de rendiment, en forma d'un oli incolor de punt d'ebullició 100-105°C (0.05 Torr). Ara bé, quan es realitza la reacció emprant menys excés de diazometà (9 equiv.) sí s'obté el producte desitjat, és a dir, (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **69**, amb un 68% de

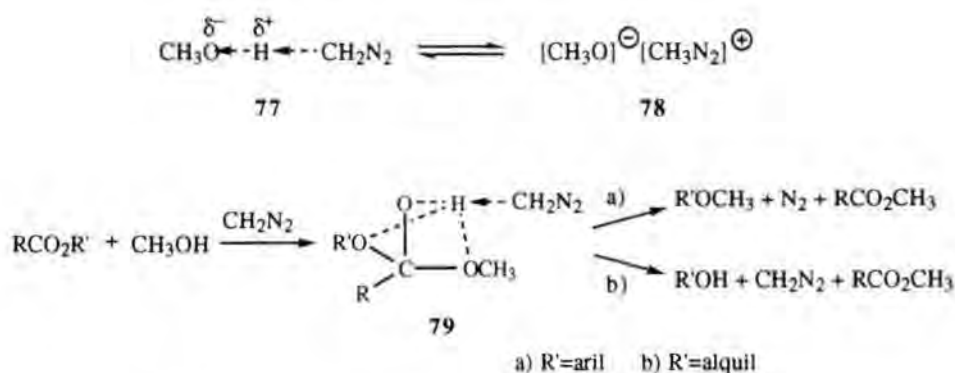
rendiment, com un oli incolor de punt d'ebullició 130-132°C (0.05 Torr) (Esquema 8).



Esquema 8. Esterificació del diàcid 4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **75**.

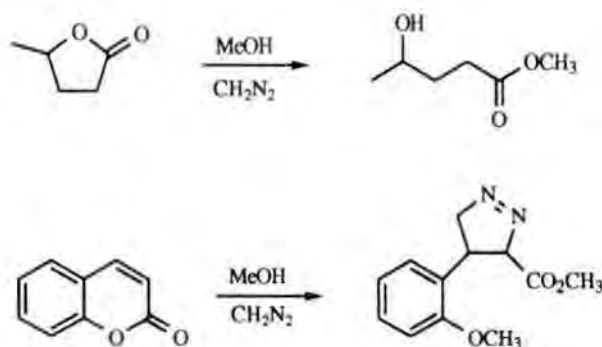
La formació del compost ciclopentènic **76** tindria lloc a través d'una reacció de transesterificació amb el MeOH, que s'utilitza com a dissolvent, catalitzada pel CH_2N_2 ; aquesta reacció de transesterificació portaria a l'obertura de la lactona que per deshidratació de l'alcohol terciari corresponent donaria el derivat ciclopentènic **76**. A l'utilitzar menys excés de diazometà aquesta transesterificació no es veuria tan afavorida pel que s'obté únicament l'oxaspiro[4.4]nonà **69** provinent de la reacció esperada, és a dir, de l'esterificació dels grups carboxílics.

El mecanisme de la reacció de transesterificació amb MeOH catalitzada per diazometà va ser proposat per Brederick *et al.*⁵⁶ al 1956 (Esquema 9). Aquests autors suggereixen que el diazometà augmenta la nucleofília del metanol per la formació de l'adducte **77**, que estaria en equilibri amb la forma dissociada **78**, la presència de la qual es veu confirmada per la gran conductivitat de la solució metanòlica de diazometà. Al reaccionar l'adducte **77** amb l'ester es formaria un complex de transició **79** que evolucionaria depenent de la naturalesa del grup R' .



Esquema 9. Mecanisme de la reacció de transesterificació catalitzada per diazometà.

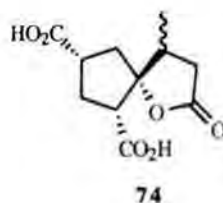
A l'Esquema 10 estan descrits alguns exemples de la reacció de lactones amb MeOH en presència de CH_2N_2 , concretament, les reaccions de la γ -valerolactona i la cumarina.⁵⁷



Esquema 10. Reacció de la γ -valerolactona i la cumarina amb MeOH en presència de CH_2N_2 .⁵⁷

Cal comentar també, que en la reacció d'esterificació de l'oxaspiro[4.4]nonà **74** no es detecta la formació del derivat ciclopentènic corresponent. S'ha de tenir en compte, que en el compost **74**, a diferència del diàcid **75**, el carbonil de la lactona es troba en la mateixa cara de l'anell ciclopentànic que conté els

grups carboxílics, cosa que podria dificultar l'apropament de l'adducte 77 impedit la transesterificació.



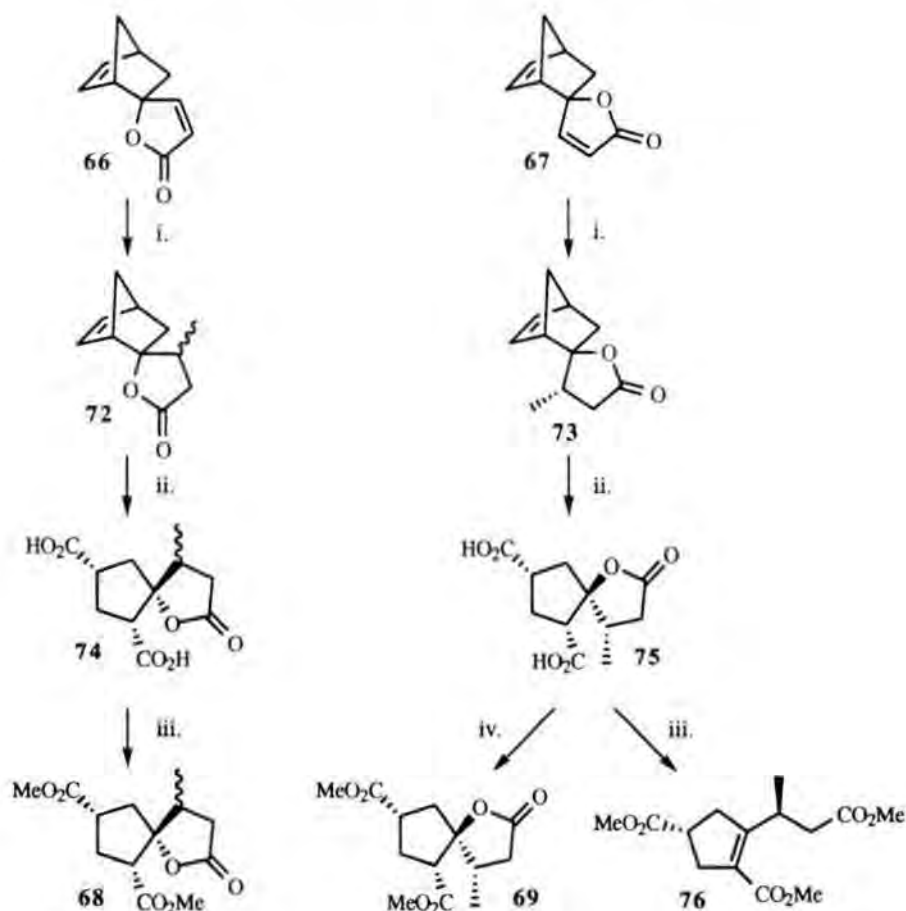
D'altra banda, l'oxaspiro[4.4]nonà **69** i el ciclopentè **76**, no havien estat descrits a la literatura i s'han caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques i anàlisi elemental, les més representatives de les quals estan detallades a la Taula 3. (Veure la numeració dels compostos a l'Esquema 8).

Taula 3. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **69** i **76**.

Compost	IR (cm ⁻¹)	¹ H-RMN (ppm)	¹³ C-RMN (ppm)
69	1735	1.02 (d, J=6.58 Hz) CH ₃	51.9 i 52.2 2xOCH ₃
	1784	3.68 (s) i 3.69 (s) 2xOCH ₃	97.7 C-5
			172.9 C-2
			174.5 i 174.7 2xCO ₂ CH ₃
76	1643	1.06 (d, J=6.57 Hz) CH ₃	51.1, 51.5 i 51.9 3xOCH ₃
	1713	3.60 (s), 3.66 (s) i 3.68 (s)	125.5 C-2'
	1643	3xOCH ₃	159.2 C-1'
		3.98 (m) H ₄ '	165.3, 172.3 i 175.5
			3xCO ₂ CH ₃

3. RESUM.

En aquest capítol s'han sintetitzat per primera vegada, amb bons rendiments, a partir dels adductes de Diels-Alder **66** i **67**, les espirolactones tricícliques **72** i **73**, els diàcids **74** i **75**, els metil esters corresponents **68** i **69**; així com el ciclopentè **76**. El protocol sintètic emprat està resumit a l'Esquema 11.



i. Me_2CuLi ii. $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ iii. CH_2N_2 (18 equiv.) iv. CH_2N_2 (9 equiv.)

Esquema 11. Transformacions realitzades sobre els adductes **66** i **67**.

Així doncs, els resultats obtinguts en aquest capítol representen una via alternativa de preparació d'oxapiro[4.4]nonans funcionalitzats, a la presentada en el Capítol 1 d'aquesta Memòria.

CAPÍTOL 3

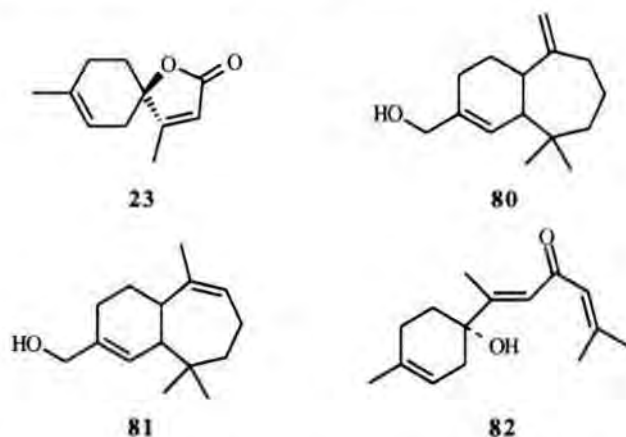
SÍNTESI DE:

4,8-DIMETIL-1-OXASPIRO[4.5]DECAN-3,7-DIEN-2-ONA

((±)-ANDIROLACTONA)

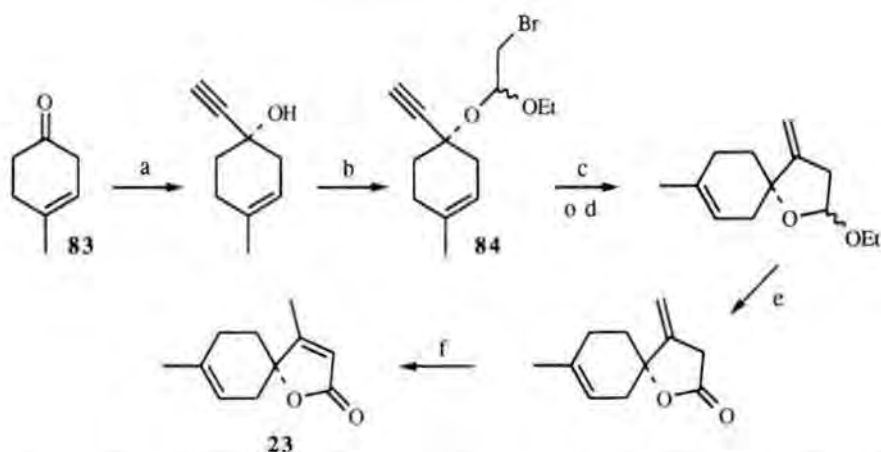
1. INTRODUCCIÓ.

En aquest capítol es presenta la síntesi de ($\pm$)-andirolactona **23**, sesquiterpenoid amb estructura d'espiro γ -butirolactona que ha estat recentment aïllat de la fusta del cedre (*Cedrus Libanotica*),³⁴ arbre que creix al sud de Turquia i del Líban, juntament amb tres terpenoids més: α -torosol **80**, β -torosol **81** i trans-atlanton-6-ol **82** (Esquema 1).



Esquema 1. Terpenoids aïllats de la fracció neutra de l'extracte d'èter de petroli del *Cedrus Libanotica*.

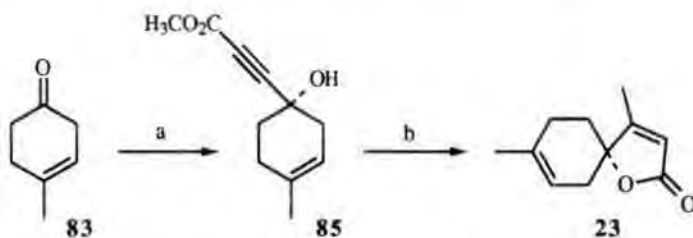
La preparació d'aquesta espirolactona és interessant per les seves propietats biològiques i medicinals potencials, donat que la brea que s'obté de la fusta del cedre s'utilitza, en medicina popular, per curar diverses malalties. Fins avui s'han publicat cinc síntesis diferents de l'andirolactona racèmica. La primera va ser realitzada per Srikrishna *et al.*⁵⁸ a partir de 4-metil-3-ciclohexen-1-ona **83**, compost que s'obté fàcilment a partir de p-cresol.⁵⁹ El pas clau de la seqüència és una ciclació radicalària del bromoacetal **84**. S'obté ($\pm$)-andirolactona **23** a través de 5 etapes amb un 20% de rendiment global (Esquema 2).



a) $\equiv\text{MgBr}$, t.a., 1h; b) $\text{BrCH}_2\text{CHBrOEt}$, PhNMe_2 , CH_2Cl_2 , t.a., 18h; c) TBTH (1.1 equiv.), C_6H_6 , AIBN, 80°C , 1.5h; d) $n\text{-Bu}_3\text{SnCl}$ o Ph_3SnCl (0.15 equiv.), NaCNBH_3 (1.5 equiv.), $t\text{-BuOH}$, AIBN, 80°C , 1.5h; e) 1.2M reactiu de Jones, acetona, t.a., 1h; f) Sílica-gel.

Esquema 2. Síntesi de ($\pm$)-andirolactona, Srikrishna *et al* (1988).⁵⁸

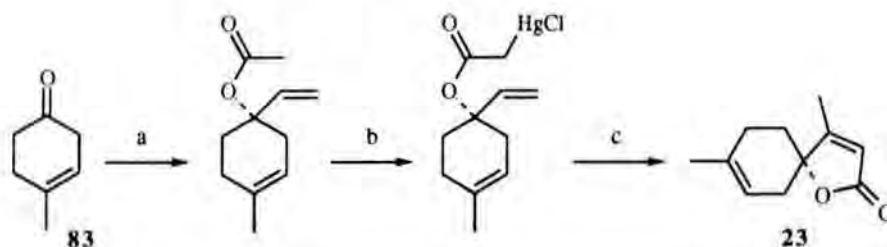
N. Krause⁶⁰ va publicar una síntesi de ($\pm$)-andirolactona **23** via addició, a baixa temperatura, de la sal de liti del propiolat de metil a **83**. L'ester acetilènic **85** obtingut es transforma, per addició 1,4 de dimetilcuprat de liti i posterior lactonització (mètode propiolat/cuprat), en la molècula objectiu amb un 58% de rendiment global de les dues etapes (Esquema 3).



a) $\text{LiC}\equiv\text{CCO}_2\text{CH}_3$, THF; H^+ ; b) 2 equiv. Me_2CuLi , Et_2O ; H^+ .

Esquema 3. Síntesi de ($\pm$)-andirolactona, Krause (1990).⁶⁰

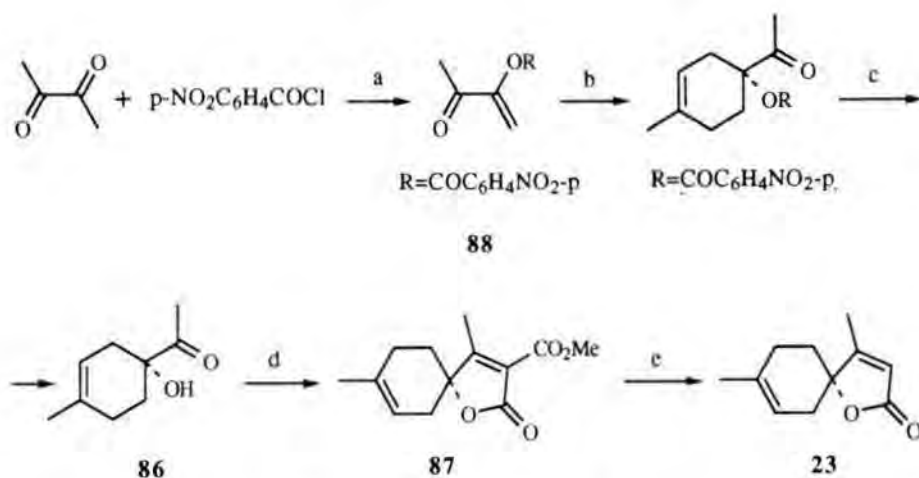
Larock *et al.*⁶¹ varen descriure un mètode per l'obtenció de butenolides a partir de la ciclació d'esters al·lílics de l'àcid cloromercurioacètic pomoguda per pal·ladi. D'aquesta manera, sintetitzaren (±)-andirolactona **23** a partir de **83** en tres etapes amb un 23% de rendiment global. Aquest mètode té l'inconvenient de què es requereixen quantitats estequiomètriques de pal·ladi. (Esquema 4).



a) i. $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, CeCl_3 ; ii. Ac_2O ; b) i. 1.2 equiv. LDA; 2 equiv. HgCl_2 ; c) Li_2PdCl_4 .

Esquema 4. Síntesi de (±)-andirolactona, Larock *et al.* (1990).⁶¹

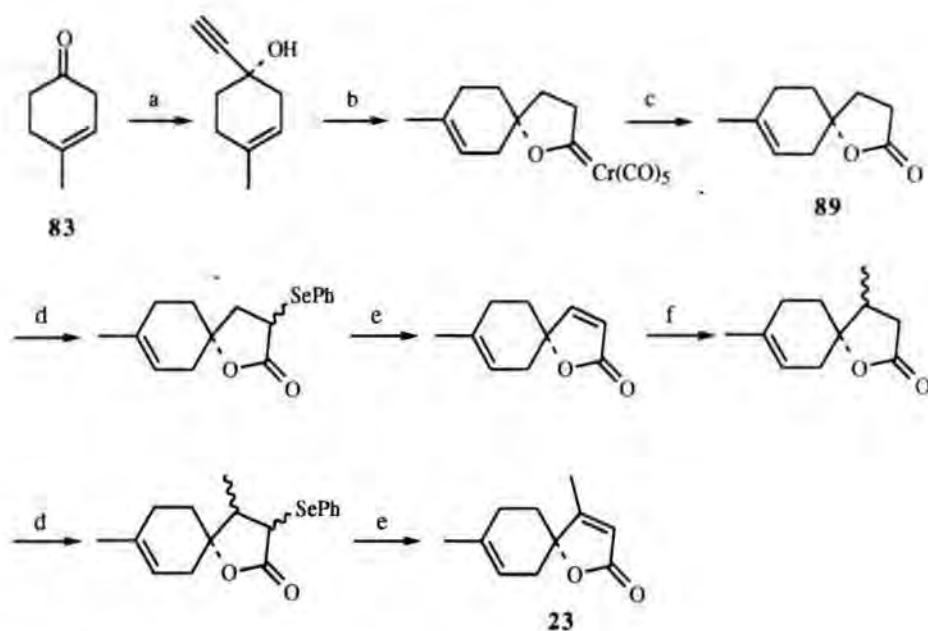
Orduña *et al.*⁶² varen sintetitzar (±)-andirolactona **23** a partir de 1-acetil-4-metil-3-ciclohexen-1-ol **86**, compost que utilitzen en la preparació de monoterpens cíclics, a través de condensació amb malonat de dimetil i descarboxilació tèrmica de l'espirolactona obtinguda **87**. El compost **86** el varen preparar a través d'una reacció de Diels-Alder regioselectiva entre l'isoprè i 3-(p-nitrobenzoiloxi)-3-buten-2-ona **88**. D'aquesta manera, obtingueren (±)-andirolactona en 5 etapes amb un 46% de rendiment global. (Esquema 5).



a) Et_3N , THF, HMPA, 25°C , 24h; b) isoprè, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -50°C , 7h; c) K_2CO_3 , THF/MeOH, 4:1, 0°C , 3h; d) i. NaH , THF, 0°C a -30°C ; ii. malonat de dimetil, -30°C , 1h fins t.a., 4h; e) NaCl , DMSO, 160°C , 2h.

Esquema 5. Síntesi de (±)-andirolactona, Orduña et al. (1993).⁶²

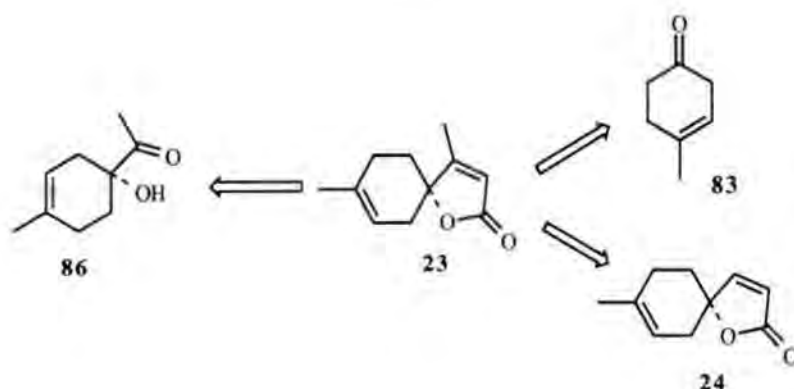
Finalment, Quayle *et al.*⁶³ varen publicar una síntesi de (±)-andirolactona **23** que es basa en un mètode general de preparació de γ -butirolactones a partir d'alcohols acetilènics emprant un metall de transició del grup VI per promoure el reagrupament de l'enllaç acetilènic. D'aquesta manera, partint de 4-metil-3-ciclohexen-1-ona **83** varen arribar a l'espirolactona **89** la qual transformaren en **23** via selenació-eliminació de selenòxid, addició subsegüent de dimetilcuprat de liti i una segona selenació-eliminació de selenòxid. Sintetitzaren (±)-andirolactona **23** en 8 etapes amb un rendiment global del 3% (Esquema 6).



a) $\text{C}_3\text{H}_3\text{MgBr}$, Et_2O , -20°C fins 0°C ; b) 1.1 equiv. $\text{Cr(CO)}_5\text{-THF}$, THF , 55°C , 16h; c) 2.5 equiv. CAN , acetona, 20°C , 10 min; d) i. 1.1 equiv. LDA , THF , -78°C ; ii. 1.1 equiv. PhSeCl , -78°C , THF ; e) i. 1.1 equiv. Davis oxaziridine, CHCl_3 , 20°C ; ii. 0.5 equiv. $\text{CHCl}_3\text{-Et}_3\text{N}$, 50°C , 3h; f) 3.5 equiv. Me_2CuLi , Et_2O , 0°C fins 20°C , 16h.

Esquema 6. Síntesi de (±)-andirolactona, Quayle et al. (1994).⁶³

Ens plantejarem la preparació de (±)-andirolactona **23** en el nostre laboratori, per la relació estructural d'aquest compost amb l'adducte **24**, el qual, com ja s'ha comentat, s'obté fàcilment en escala multigram a partir de la cicloaddició de Diels-Alder regioselectiva^{22a} entre protoanemonina³⁸ (5-metilen-2(5*H*)-furanona) i isoprè. (Apartat 2.1, Capítol 1 d'aquest treball).



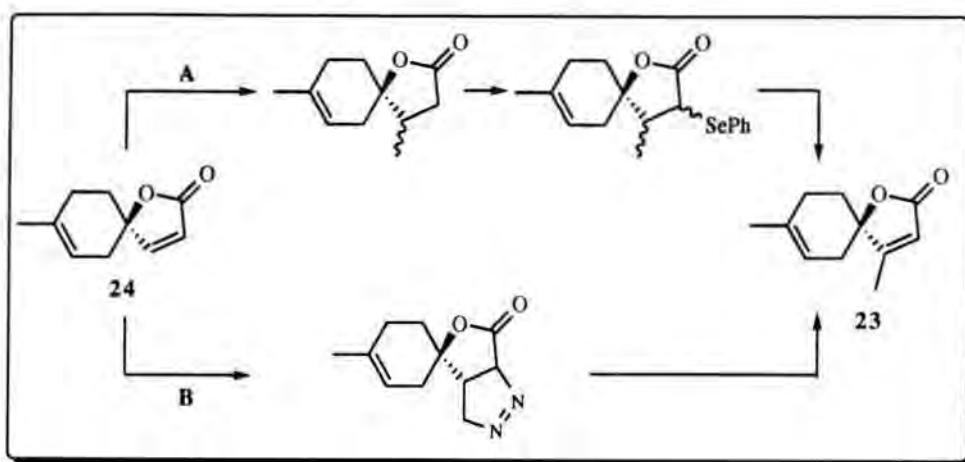
Esquema 7. Productes de partida utilitzats en la síntesi de ($\pm$)-andirolactona **23** en els treballs publicats fins ara.

Com queda reflectit en l'Esquema 7, contràriament als altres treballs presentats, en el nostre cas el precursor utilitzat ja té preformada l'estructura de 1-oxaspiro[4.5]decan-2-ona mancant doncs, únicament, la introducció d'un grup metil a la posició C-4 de l'anell de lactona.

Concretament, s'han realitzat dues noves seqüències sintètiques⁶⁴ a partir de l'espirolactona **24**, que segueixen els següents protocols:

Ruta A: Addició conjugada de dimetilcuprat de liti i fenilselenació a la posició C-3 seguida de β -eliminació per tal de recuperar el doble enllaç C-C (Esquema 8).

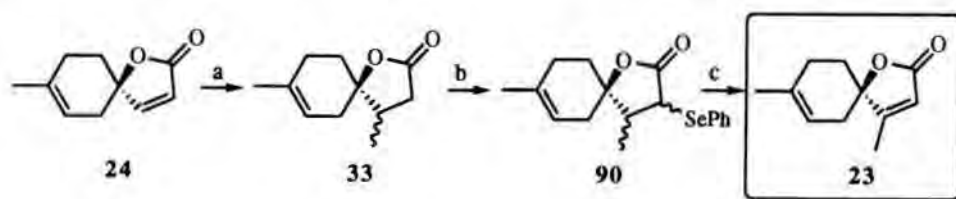
Ruta B: Inserció d'un grup metilè a la posició C-4 a través d'una cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà seguida de piròlisi de la pirazolina intermèdia (Esquema 8).



Esquema 8. Seqüències sintètiques que porten a (±)-andirolactona **23** a partir de l'adducte **24**.

2. RESULTATS I DISCUSSIÓ.

2.1. Ruta sintètica A.



a) Me_2CuLi , Et_2O , -35°C ; b) i. LDA , THF , -78°C ; ii. PhSeBr , -78°C ; c) H_2O_2 , THF , AcOH glacial.

Esquema 9. Síntesi de (±)-andirolactona **23**.

El primer pas d'aquesta ruta consisteix en l'addició conjugada de dimetilcuprat de liti a l'adducte **24**. D'aquesta manera, s'aconsegueix la introducció del grup metil a la posició β respecte el carbonil de la lactona.

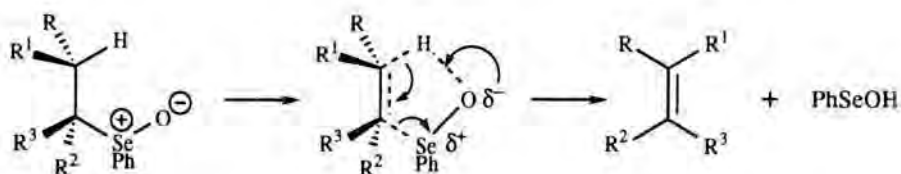
Aquesta reacció s'havia portat a terme anteriorment en el nostre laboratori¹⁸ i ha estat descrita en el Capítol 1 d'aquesta Memòria. Es realitza addicionant, a -20°C , l'adducte **24** sobre Me_2CuLi , format *in situ* a partir de MeLi i CuI . D'aquesta manera, s'obté amb un 80% de rendiment 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **33** com una mescla diastereoisomèrica.

El següent pas consisteix en la introducció del doble enllaç mitjançant la piròlisi d'un selenòxid. Aquest es forma per reacció de l'enolat de l'espirolactona **33** amb bromur de fenilselenil i posterior oxidació amb H_2O_2 . Ara bé, a priori, s'han de tenir presents dos aspectes importants:

a) La *quimioselectivitat de la reacció* ja que el reactiu, PhSeBr , a més de reaccionar per substitució amb nucleòfils, pot addicionar-se al doble enllaç C-C present a l'anell ciclohexènic de l'espirolactona **33** donat que els halurs d'arilselenil s'addicionen a sistemes insaturats.⁶⁵

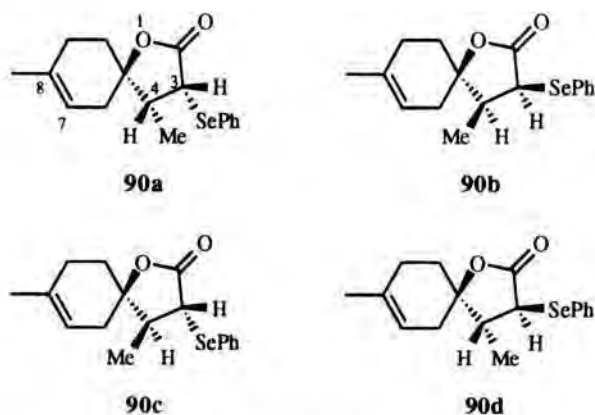
b) El *requeriment estereoelectrònic per l'eliminació pirolítica* d'àcid fenilselenènic: el metil del C-4 i el grup fenilselenòxid del C-3 de l'espirolactona **90** han d'estar en *trans*, ja que es passa per un estat de transició cíclic que determina que l'estereoquímica de l'eliminació sigui *syn*. (Esquema 10).

Aquests fets ens influïrien en els rendiments obtinguts.



Esquema 10. Mecanisme de β -eliminació de PhSeOH .

D'aquesta manera, es tracta l'epirolactona **33** amb LDA a -78°C per obtenir l'enolat corresponent, el qual es fa reaccionar amb 1.2 equivalents de PhSeBr (preparat *in situ* a partir de brom i difenildiseleni) obtenint-se així, el fenilselenoderivat **90** amb un 57% de rendiment com una mescla 1:4 d'isòmers *cis/trans*, **90a,b** i **90c,d**, respectivament (Esquema 11). Una posterior cromatografia en columna a través de sílica-gel permet separar els isòmers *cis* **90a,b** dels *trans* **90c,d**.



Esquema 11. Diastereoisòmers obtinguts en la reacció de l'epirolactona **33** amb LDA/ PhSeBr .

Aquest intermedi ha estat caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques, detallades a la Taula 1.

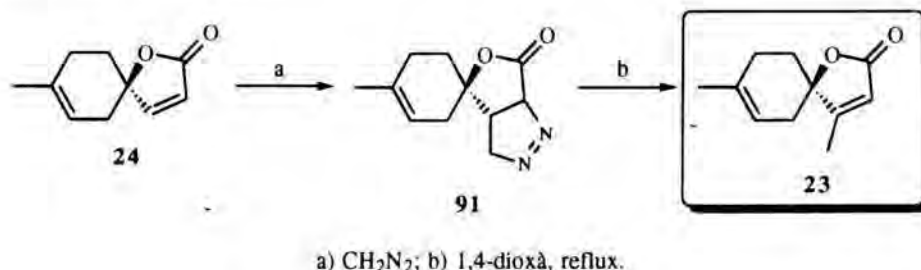
Taula 1. Dades espectroscòpiques més significatives dels compostos **90a,b** i **90c,d**. (Veure la numeració a l'Esquema 11).

Compost	IR (cm ⁻¹)	¹ H-RMN (ppm)
Mescla 90a,b	1755	3.92 (d, J _{3,4} =8.5 Hz) H ₃
		4.05 (d, J _{3,4} =8.1 Hz) H ₃
		5.20 (s.a.) H ₇
		7.24 (m, 3H) i 7.66 (m, 2H) H _{Ar}
Mescla 90c,d	1755	3.49 (d, J _{3,4} =10.9 Hz) H ₃
		3.52 (d, J _{3,4} =11.8 Hz) H ₃
		5.16 (s.a.) H ₇
		7.22 (m, 3H) i 7.59 (m, 2H) H _{Ar}

Finalment, l'oxidació d'aquest intermedi **90** amb H₂O₂ i àcid acètic glacial porta a l'obtenció de ($\pm$)-andirolactona **23** amb un 45% de rendiment (20% de rendiment global a partir de l'adducte **24**).

La ($\pm$)-andirolactona s'ha caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques, les quals estan d'acord amb les descrites anteriorment per aquest compost.⁶⁰ En particular, l'espectre d'IR mostra l'absorció a 1750 cm⁻¹, característica del grup carbonil. L'espectre de ¹H-RMN, presenta els senyals corresponents als protons olefínics a δ 5.36 (H₇) i δ 5.74 (H₃).

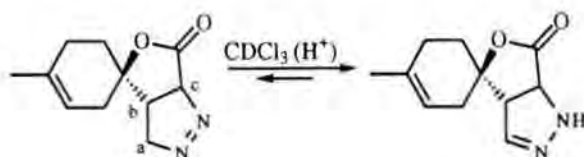
2.2. Ruta sintètica B.

Esquema 12. Síntesi de (±)-andiolactona **23**.

Aquesta segona seqüència sintètica és molt més curta, i consisteix en la cicloaddició 1,3-dipolar de diazometà seguida de descomposició tèrmica de la pirazolina formada, mètode general emprat en la preparació de diverses de 2(5*H*)-furanones β -alquilades.⁶⁶

Aquesta reacció té lloc en excés de diazometà, a temperatura ambient i amb el matràs protegit de la llum (Veure a la Taula 2 les diferents condicions assajades). D'aquesta manera, s'obté la pirazolina **91** com un oli groguenc que s'utilitza directament en la següent etapa.

Aquest intermedi ha estat caracteritzat per les seves dades espectroscòpiques. Cal destacar, en l'espectre de ^1H -RMN els senyals corresponents a H_a a δ 4.6-5.0 (a.c., 2H) a H_b a δ 2.8 (m, 1H) i a H_c a δ 5.6 (m, 1H) (Veure la numeració a l'Esquema 13). Aquest espectre es realitza emprant d^6 -acetona com a dissolvent enlloc de CDCl_3 per tal d'evitar la tautomerització que podrien provocar les traces d'àcid que porta el CDCl_3 (Esquema 13).^{66a}



Esquema 13. Tautomerització deguda a les traces d'àcid del CDCl_3 .

La piròlisi de la pirazolina **91** es realitza per escalfament a reflux en dioxà^{66b} (Veure a la Taula 2 les condicions assajades) obtenint-se ($\pm$)-andirolactona amb un 30% de rendiment global de les dues etapes (Exp. 1, Taula 2).

Taula 2. Diferents condicions assajades en l'obtenció de ($\pm$)-andirolactona.

Exp.	Temps 1a. Etapa ^a	Temps 2a. Etapa ^b	% (24) Recuperat	% Andirolactona
1	72 h	50 h	—	30
2	33 h	25 h	15.3	16
3	33 h	50 h	10.5	16
4	33 h	70 h	13.3	15.1

a) 1a. Etapa = formació de la pirazolina; b) 2a. Etapa = piròlisi de la pirazolina.

La reacció de formació de la pirazolina es va seguir per cromatografia de gasos, en un primer experiment, fins a la total desaparició del producte de partida (Exp. 1, Taula 2). Ara bé, com que el temps de reacció era força llarg i no s'obtenia un rendiment massa elevat, es va pensar en la possibilitat de reduir el temps de reacció de manera que encara que el percentatge d'andirolactona disminuís, es recuperés producte de partida que posteriorment

es podés tornar a fer reaccionar. En aquest sentit, es varen realitzar diferents experiments, que es varen seguir per cromatografia de gasos, els quals varen posar de manifest que la màxima conversió s'assolia a les 33 hores de reacció, a partir de les quals disminuïa el percentatge de producte de partida però no augmentava el percentatge corresponent a andirolactona formada. Al mateix temps, també es va intentar controlar el temps de la segona etapa que, tal com es pot veure en la Taula 2, el més adequat estaria al voltant de les 25 hores, donat que tant el percentatge d'andirolactona com el del producte de partida recuperat són els més elevats. Amb tot i això, els resultats obtinguts no milloren els del primer experiment.

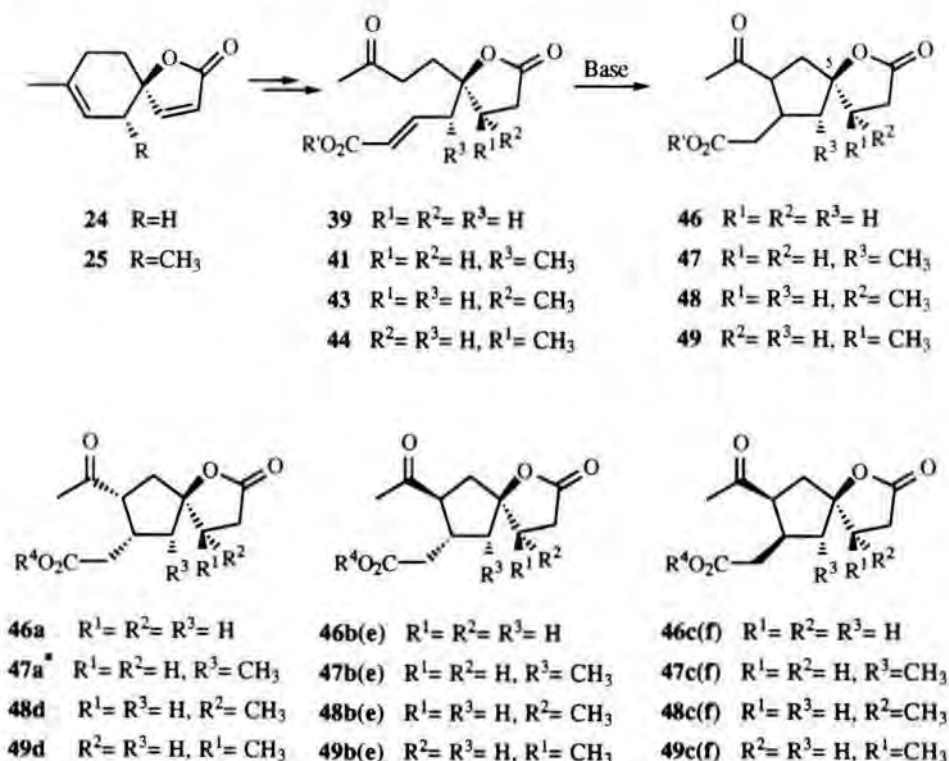
No cal oblidar, però, que el producte de partida **24** és un compost amb estructura espirànica, per tant, la presència de l'anell ciclohexènic podria dificultar l'apropament del diazometà al doble enllaç de la lactona. Aquest fet faria més difícil la formació de la pirazolina. D'altra banda, igual que en el cas dels halurs de fenilselenil, no es pot descartar la possibilitat de què el diazometà reaccioni amb el doble enllaç de l'anell ciclohexènic tot i que sigui menys reactiu, com a dipolaròfil, que el doble enllaç de l'anell lactònic.

Com a conclusió, veient els resultats obtinguts en les síntesis proposades per a la preparació de (±)-andirolactona, s'observa que aquesta segona seqüència sintètica és especialment atractiva per la seva simplicitat i pel baix cost dels reactius emprats. Això fa que es presenti com a útil i competitiva respecte a les altres síntesis publicades fins ara.

CAPÍTOL 4

**ELUCIDACIÓ ESTRUCTURAL DELS OXASPIRO[4.4]NONANS
(46), (47), (48) I (49) PROVINENTS DELS ADDUCTES DE
DIELS-ALDER (24) I (25).**

Els oxaspiro[4.4]nonans derivats dels adductes **24** i **25** es preparen per reacció de Michael intramolecular de les 2(3*H*)-dihidrofuranones **39**, **41**, **43** i **44**. En aquesta reacció es generen dos nous centres quirals, per la qual cosa s'obtenen barreges de diastereoisòmers que posteriorment es separen per cromatografia en columna. L'objectiu d'aquest capítol és realitzar la caracterització inequívoca i l'assignació estructural de cadascun d'ells. Els oxaspiro [4.4]nonans obtinguts estan representats a l'Esquema 1.



*S'obté en la reacció de HWE de **41**

a,b,c R⁴=Et
d,e,f R⁴=Me

Esquema 1. Oxaspiro[4.4]nonans obtinguts en la reacció de Michael intramolecular de les 2(3*H*)-dihidrofuranones **39**, **41**, **43** i **44**.

L'elucidació estructural d'aquests compostos espirànics s'ha portat a terme en col·laboració amb el Dr. Teodor Parella del Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la UAB, i s'ha seguit la metodologia que es descriu a continuació. Cal fer notar que encara que experimentalment s'obté en tots els casos la mescla racèmica, per simplificar l'estudi s'ha agafat com a configuració relativa del carboni espirànic C-5 la representada en l'Esquema 1 i s'ha prè una numeració provinent d'una estructura global especificada a les taules que apareixen en aquest capítol.

El primer pas de l'estudi consisteix en assignar plenament els espectres de ^1H i ^{13}C de cada compost. Amb aquest objectiu, i un cop coneguda la multiplicitat dels carbonis per mitjà de l'enregistrament d'espectres DEPT, s'han realitzat experiments 2D-COSY,⁶⁷ 2D-HMQC⁶⁸ i 2D-HMBC^{68,69} utilitzant la tècnica de gradients. Ara bé, degut a l'alt solapament dels sistemes d'spin presents en l'espectre de protó convencional, per poder dur a terme la seva completa assignació, no han estat suficients les dades obtingudes a partir dels experiments mencionats i s'han realitzat experiments NOE. En realitat, els efectes NOE s'han obtingut a partir d'experiments GROESY,⁷⁰ recentment proposats per l'equip de RMN de la UAB. Aquests experiments també es basen en l'anomenada tècnica de gradients i són altament aconsellables per aconseguir espectres ROESY 1D⁷¹ més nets i en un temps d'adquisició molt més curt. Caldrà parlar doncs, de ROE en lloc de NOE, encara que el significat químic és el mateix. A l'Annex d'aquesta Memòria es reproduïx l'estudi portat a terme pels oxaspiro[4.4]nonans **46a**, **46b** i **46c**.

A continuació es descriuen breument les tècniques de RMN emprades en aquest treball:

DEPT (acrònim de *Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*). Experiment de RMN basat en la transferència de polarització no selectiva que permet conèixer la multiplicitat dels carbonis. Així en un DEPT135 (DEPT convencional) els CH i els CH₃ surten amb fase invertida respecte els CH₂. En un DEPT90 s'obté un espectre de ¹³C de només els CH. I un DEPT45 permet obtenir un espectre de ¹³C de tots els carbonis protonats. En els tres casos, els carbonis quaternaris no s'observen mai.

2D-COSY (acrònim de *Correlated Spectroscopy*). Es tracta d'un experiment bidimensional de correlació homonuclear $\delta(^1\text{H})$ - $\delta(^1\text{H})$ que utilitza la constant d'acoblament (¹J_{HH}) com a mitjà de correlació i, per tant, dona informació de les interaccions ¹H-¹H a través dels enllaços. Generalment són visibles acoblaments a 2 i 3 enllaços encara que en casos concrets (sistemes olefínics, W,...) poden observar-se connectivitats a més de 3 enllaços. L'espectre 2D-COSY resultant presenta dos tipus de pics: en la *diagonal*, no són rellevants ja que corresponen a l'espectre de ¹H convencional; i els *pics creuats*, que mostren l'acoblament entre els protons corresponents, i la intensitat dels quals és proporcional a la magnitud de l'acoblament.

2D-HMQC (acrònim d'*Heteronuclear Multiple-Quantum Coherence*). Experiment bidimensional de correlació heteronuclear directa $\delta(^1\text{H})$ - $\delta(^{13}\text{C})$ que utilitza la constant d'acoblament directa, ¹J_{CH}, com a mitjà de correlació.

L'espectre 2D resultant conté en una dimensió la informació de $\delta(^1\text{H})$ i en l'altra la informació de $\delta(^{13}\text{C})$. Els senyals que apareixen en l'espectre s'anomenen *pics creuats* i vénen determinats per dues coordenades que representen les ressonàncies d'un protó i d'un carboni acoblats entre ells a un sol enllaç. Aquest experiment pot servir per assignar l'espectre de ^{13}C una vegada assignat l'espectre de ^1H ja que permet conèixer cada protó a quin carboni està unit directament. Lògicament, a l'espectre 2D no apareixeran pics creuats corresponents a carbonis quaternaris per no ser susceptibles de presentar acoblaments a un enllaç amb cap protó.

2D-HMBC (acrònim d'*Heteronuclear Multiple Bond Connectivity*). És un experiment bidimensional de correlació heteronuclear $\delta(^1\text{H})$ - $\delta(^{13}\text{C})$ optimitzat a llarga distància, que utilitza la constant d'acoblament a llarga distància, $^nJ_{\text{CH}}$ ($n>1$), com a mitjà de correlació. Els espectres 2D que en resulten, contenen la informació de $\delta(^1\text{H})$ en una dimensió i la de $\delta(^{13}\text{C})$ en l'altra. En aquest cas, cada pic creuat ve determinat per dues coordenades que representen les ressonàncies d'un protó i d'un carboni acoblats mútuament a llarga distància (2 ó 3 enllaços). La intensitat dels pics és proporcional a la magnitud de $^nJ_{\text{CH}}$ ($n>1$) i, en el cas de $^3J_{\text{CH}}$, guarda relació amb l'angle diedre. Així doncs, amb aquest experiment es poden conèixer les interaccions ^1H - ^{13}C a dos i tres enllaços, i sol ésser molt útil per l'assignació de carbonis quaternaris.

Els experiments 2D-HMQC i 2D-HMBC es basen en l'anomenada *espectroscòpia inversa* que consisteix en detectar indirectament nuclis de baixa sensibilitat (^{13}C , ^{15}N ,...) a través de nuclis d'alta sensibilitat (^1H). Aquesta tècnica permet treballar amb molt pocs miligrams de mostra (5-10 mg.) i reduir considerablement el temps d'anàlisi.

1D-GROESY (acrònim de *Gradient-enhanced Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy*). Són experiments ROESY-1D utilitzant la tècnica de gradients per tal d'aconseguir espectres ROESY-1D més nets i en un temps d'adquisició més curt. Els experiments ROESY-1D permeten mesurar ROEs transitoris que donen informació de protons que es troben propers en l'espai (formàlment com NOE). Així, escollit un protó aïllat en l'espectre de ^1H convencional (que apareixerà com un fort senyal invertit), els protons que es trobin a menys de 3.5-4 Å del protó escollit apareixeran com senyals positius. La intensitat d'aquests senyals guarda relació amb $1/r^6$, on r correspon a la distància internuclear; ara bé, en aquest treball s'ha utilitzat només qualitativament.

2D-ROESY (acrònim de *Rotating-frame Overhauser Effect Spectroscopy*). És l'equivalent bidimensional de l'experiment anterior. Es tracta d'un mapa 2D com el descrit pel 2D-COSY, però on els pics creuats representen interaccions entre protons a través de l'espai. Aquests pics poden ésser integrats i, així, obtenir les distàncies entre els protons. S'utilitza, generalment, per assolir tots els ROEs d'una molècula amb un únic experiment.

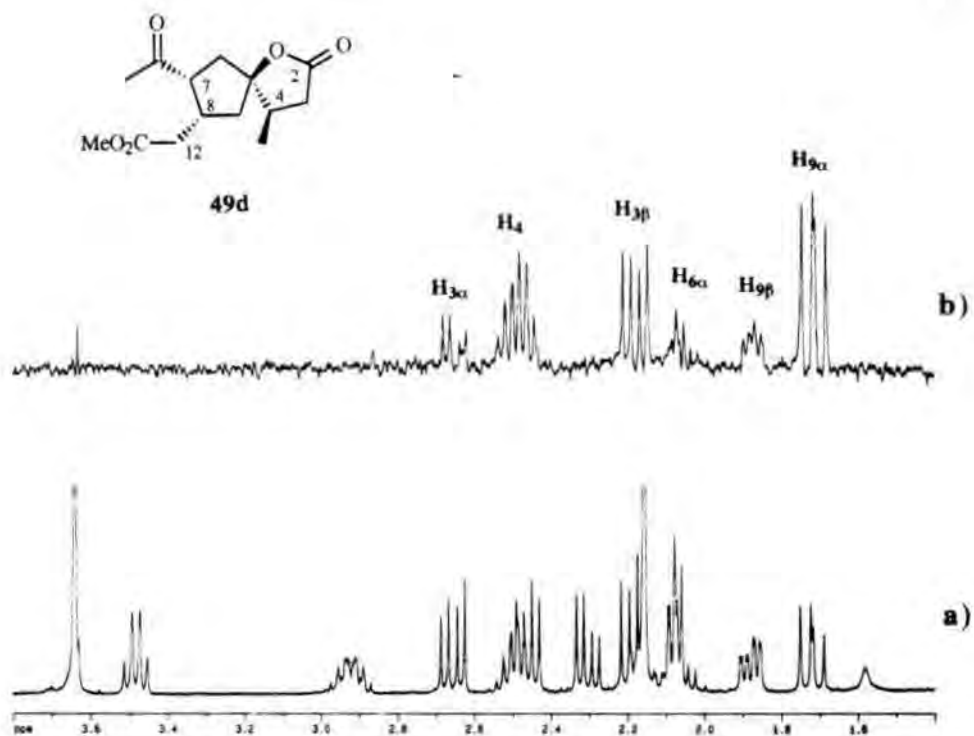


Figura 1. a) Espectre convencional de ^1H -RMN (400 MHz).
 b) Espectre GROESY obtingut després d'irradiar selectivament els protons del grup metil del C-4 a δ 1.08 ppm (no apareix en l'espectre).

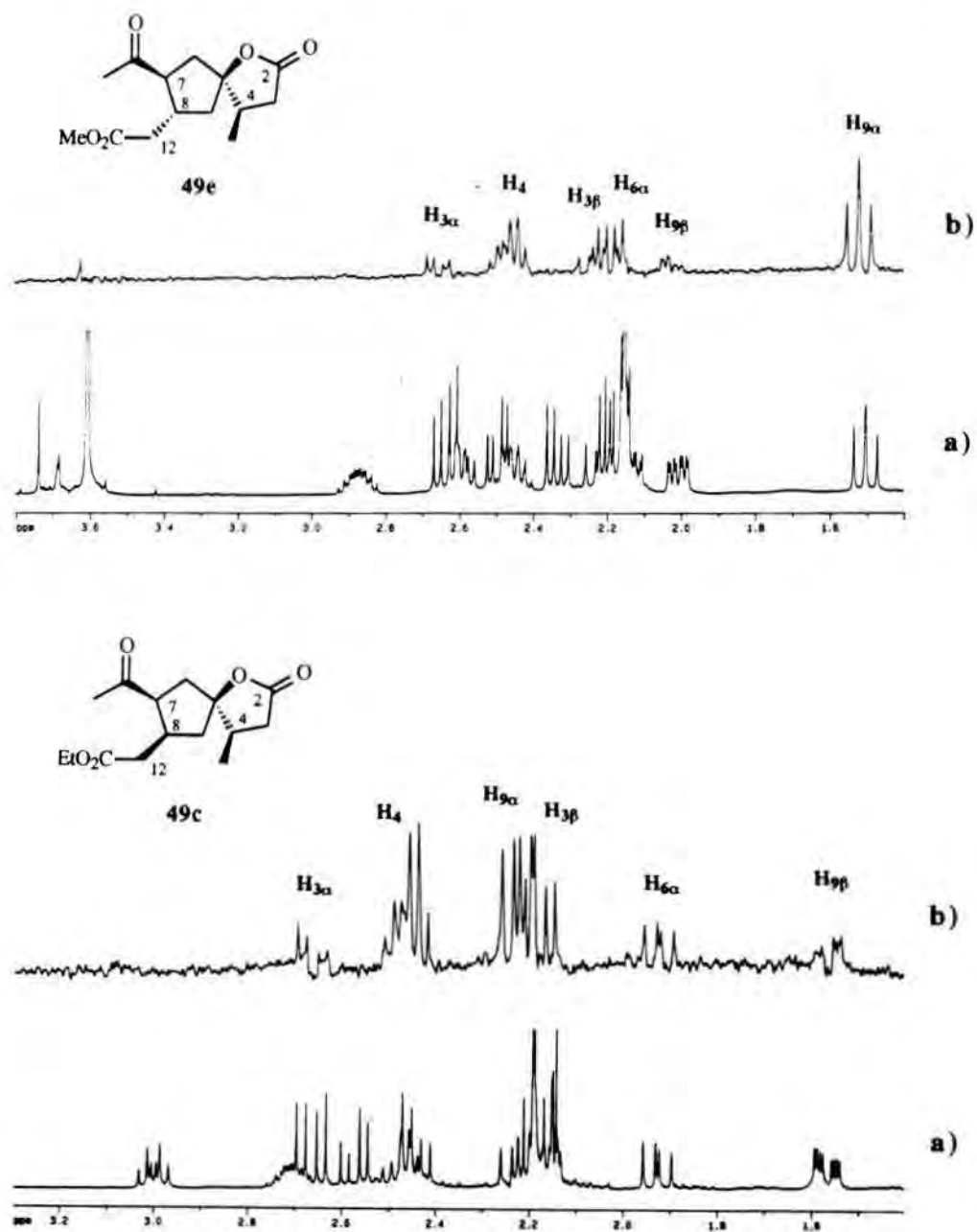


Figura 1. Continuació.

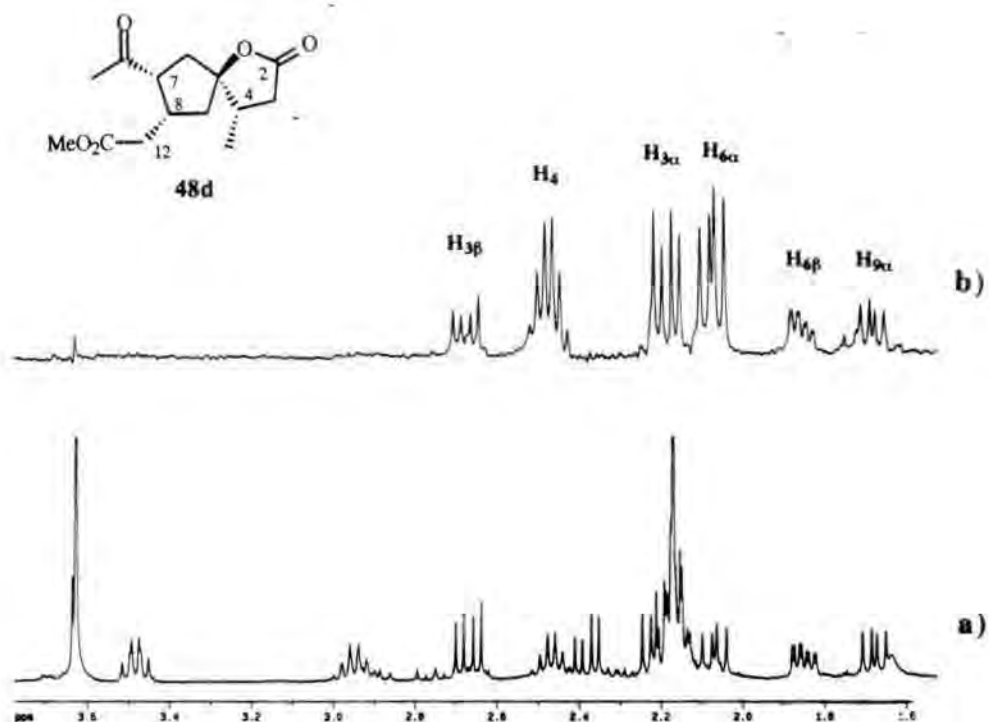
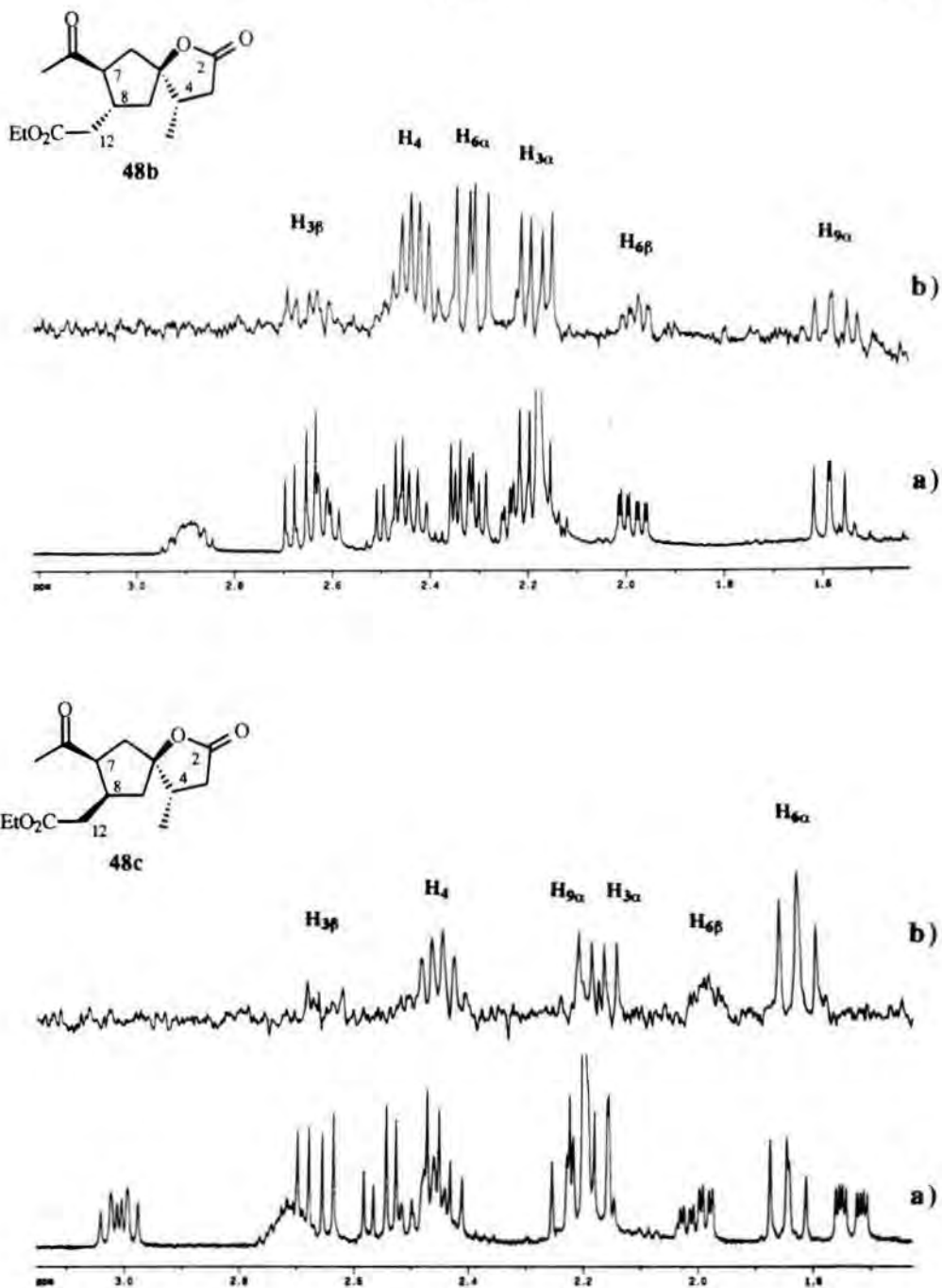
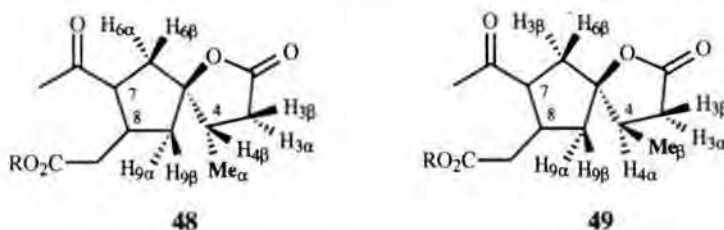


Figura 2. a) Espectre convencional de ^1H -RMN (400 MHz).
 b) Espectre GROESY obtingut després d'irradiar selectivament els protons del grup metil del C-4 a δ 1.08 ppm (no apareix en l'espectre).



El punt de partida de l'estudi realitzat ha estat l'assignació dels espectres de ^1H i ^{13}C dels oxaspiro[4.4]nonans **48** i **49** donat que la presència del grup metil en el C-4 simplifica la seva anàlisi estructural i estereoquímica (Esquema 2).

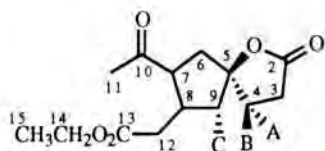


Esquema 2. Estructura general dels oxaspiro[4.4]nonans **48** i **49**.

La configuració relativa del C-4 s'ha determinat per efectes ROE i, al mateix temps, s'han assignat els protons $\text{H}_{6\alpha}$, $\text{H}_{6\beta}$, $\text{H}_{9\alpha}$ i $\text{H}_{9\beta}$. D'aquesta manera, quan el metil del C-4 es troba en la posició β (derivats **49**) s'observa en tots els casos ROE gran sobre els protons $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{4\alpha}$ i $\text{H}_{3\beta}$, i ROE petit sobre $\text{H}_{9\beta}$, $\text{H}_{6\alpha}$ i $\text{H}_{3\alpha}$ (Figura 1). Mentre que, pels oxaspiro[4.4]nonans tipus **48** en els quals el metil està en α s'observa ROE gran sobre $\text{H}_{6\alpha}$, $\text{H}_{4\beta}$ i $\text{H}_{3\alpha}$, i ROE petit sobre els protons $\text{H}_{6\beta}$, $\text{H}_{9\alpha}$ i $\text{H}_{3\beta}$ (Figura 2).

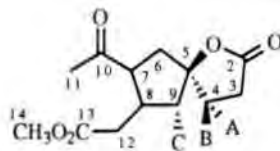
Aquesta assignació de la configuració relativa del C-4 pels oxaspiro[4.4]nonans **48** i **49**, es veu confirmada pel desplaçament a camps alts, entre 5.5 i 7 ppm, del senyal corresponent al C-9 pels derivats **49** i del senyal del C-6 pels derivats **48**, respecte les espirolactones tipus **46** que no presenten metil en la posició C-4 (Veure Taula 1 i Taula 2). Així mateix, un desplaçament a camps alts d'uns 0.2 ppm, petit però que cal considerar, és observat per $\text{H}_{9\beta}$ pels derivats **49** i per $\text{H}_{6\beta}$ pels derivats **48** (Veure Taula 3 i Taula 4).

Taula 1. Dades corresponents als espectres de ^{13}C -RMN dels oxaspiro[4.4]nonans indicats. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm i el dissolvent deuterat utilitzat és CDCl_3 .

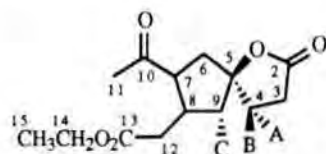


	46a	46b	46c	48b	48c	49b	49c	47a	47b	47c
C-2	176.0	175.8	176.1	175.2	175.4	175.1	175.5	176.0	175.6	176.0
C-3	29.6	29.5	29.4	37.4	37.3	37.4	37.4	29.3	29.3	29.0
C-4	32.2	32.6	32.0	37.5	36.8	37.2	36.6	28.4	28.5	27.9
C-5	93.1	92.4	93.7	95.5	97.1	95.9	96.9	96.3	95.9	95.5
C-6	41.3	41.2	41.9	35.1	36.8	40.0	41.2	39.6	38.8	39.5
C-7	51.4	56.2	56.1	56.3	56.0	56.0	55.7	49.9	54.3	54.0
C-8	37.1	37.0	36.6	36.6	35.9	37.2	37.2	39.8	40.1	43.5
C-9	44.4	44.7	43.8	44.0	42.7	39.1	37.6	45.6	45.0	47.4
C-10	210.8	208.0	208.9	207.9	209.1	208.1	209.0	210.9	208.6	208.9
C-11	31.8	27.7	29.9	27.7	30.1	27.5	30.0	32.2	27.2	29.9
C-12	35.5	38.3	39.9	38.3	40.2	38.3	40.0	31.8	35.2	39.3
C-13	172.1	171.8	172.2	171.8	172.2	171.8	172.3	172.5	171.9	172.2
C-14	60.5	60.5	60.5	60.5	60.5	60.5	60.5	60.5	60.6	60.4
C-15	14.1	14.1	14.1	14.2	14.2	14.2	14.2	14.1	14.1	14.1
Me-A	-	-	-	15.0	15.0	-	-	-	-	-
Me-B	-	-	-	-	-	15.0	15.1	-	-	-
Me-C	-	-	-	-	-	-	-	10.7	10.1	15.5

Taulela 2. Dades corresponents als espectres de ^{13}C -RMN dels oxaspiro[4.4]nonans indicats. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm i el dissolvent deuterat utilitzat és CDCl_3 .

[illegible]

Taula 3. Dades corresponents als espectres de ^1H -RMN dels oxaspiro[4.4]nonans indicats. Els desplaçaments químics estan expressats en ppm i el dissolvent deuterat utilitzat és CDCl_3 .



	46a	46b	46c	48b	48c	49b	49c	47a	47b	47c
H_{3α}	2.52	2.54	2.52	2.18	2.17	2.65	2.62	2.53	2.57	2.49
H_{3β}	2.52	2.54	2.52	2.66	2.66	2.19	2.14	2.53	2.52	2.49
H_{4α}	2.20	2.16	2.20	-	-	2.46	2.42	2.28	2.29	2.16
H_{4β}	2.20	2.16	2.20	2.44	2.46	-	-	2.01	2.01	1.96
H_{6α}	2.03	2.19	1.86	2.31	1.82	2.22	1.90	2.04	2.26	1.86
H_{6β}	2.09	2.19	2.21	1.98	1.98	2.16	2.13	2.11	2.12	2.15
H₇	3.46	2.66	2.98	2.62	3.00	2.62	2.97	3.52	2.65	2.96
H₈	2.89	2.87	2.71	2.88	2.70	2.89	2.68	3.10	3.06	2.29
H_{9α}	1.67	1.53	2.14	1.58	2.21	1.52	2.20	-	-	-
H_{9β}	2.15	2.24	1.78	2.20	1.71	2.02	1.54	2.18	2.32	1.92
H₁₁	2.13	2.15	2.16	2.18	2.18	2.18	2.18	2.14	2.18	2.15
H₁₂	2.22	2.30	2.40	2.32	2.43	2.34	2.41	2.27	2.35	2.38
H_{12'}	2.37	2.45	2.50	2.48	2.55	2.49	2.54	2.41	2.38	2.51
H₁₄	4.06	4.05	4.05	4.09	4.09	4.08	4.09	4.06	4.07	4.06
H₁₅	1.19	1.19	1.19	1.22	1.22	1.22	1.22	1.20	1.21	1.19
Me-A	-	-	-	1.09	1.05	-	-	-	-	-
Me-B	-	-	-	-	-	1.06	1.07	-	-	-
Me-C	-	-	-	-	-	-	-	0.87	0.84	0.97

[illegible]

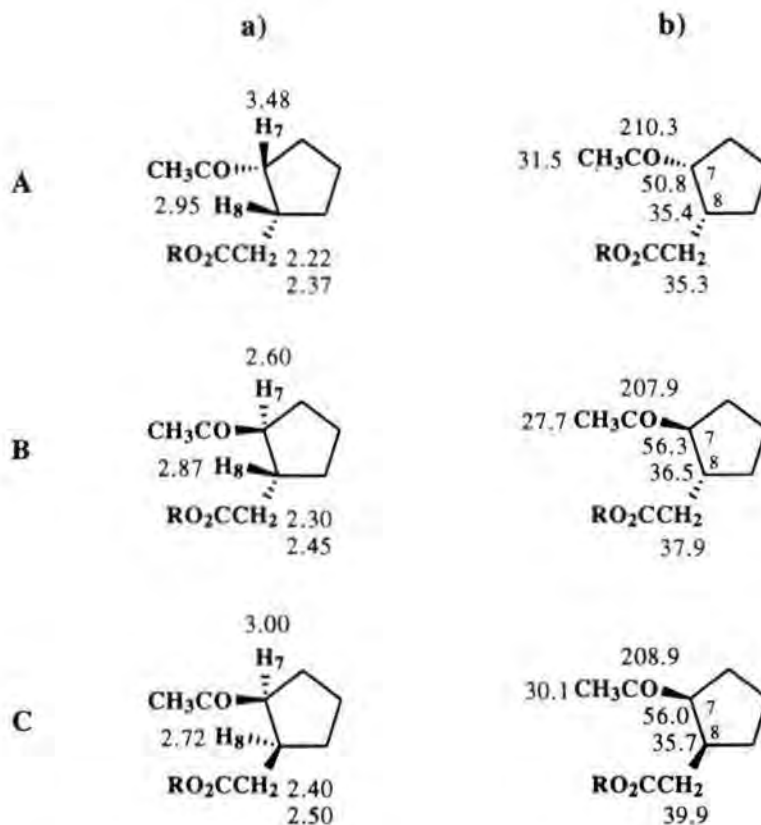
Taula 5. Valors de les constants d'acoblament (expressades en Hz) més rellevants dels oxaspiro[4.4]nonans indicats.

	46a	46b/e	46c/f	48d	48b/e	48c/f	49d	49b/e	49c/f	47a	47b/e	47c/f
6 β -7	8.0	9.0	7.6	7.2	6.8	6.8	8.1	6.6	7.2	9.5	6.2	9.2
6 α -7	8.0	9.0	10.2	9.7	10.6	11.7	7.9	11.2	10.6	9.5	10.0	8.4
7-8	8.3	9.0	7.6	9.0	?	7.9	8.2	9.4	7.2	9.5	10.0	9.1
8-9 β	?	6.9	5.3	8.8	6.7	4.6	6.6	6.3	4.6	?	?	6.0
8-9 α	10.2	11.4	9.6	7.4	12.0	10.0	10.9	12.3	9.7	-	-	-
9 β -6 β	?	?	2.2	2.4	2.1	2.6	1.9	2.4	2.2	1.5	1.1	?

?: valors d'acoblements no mesurats.

El pas següent ha consistit en elucidar la configuració relativa dels carbonis C-7 i C-8. Les constants d'acoblament no donen prou informació sobre l'estereoquímica dels substituents d'aquests dos carbonis C-7 i C-8 (Taula 5). D'altra banda, degut a l'alt solapament dels sistemes d'spin no s'han pogut realitzar les irradiacions selectives dels protons H₇ i H₈ en tots els derivats i, per tant, no ha estat possible obtenir els efectes ROE per cadascun d'ells. A més, els experiments ROESY-2D⁷² donen resultats ambigus perquè els senyals dels espectres bidimensionals resultants estan molt solapats.

Per tot això, s'ha realitzat una anàlisi comparativa i acurada dels desplaçaments químics de ¹H i ¹³C de tots els oxaspiro[4.4]nonans obtinguts i les assignacions fetes s'han confirmat per experiments GROESY.



Esquema 3. Desplaçaments de: a) ^1H i b) ^{13}C que donen informació de la configuració relativa de C-7 i C-8.

a) Estereoquímica del C-7.

Les majors variacions s'observen en $\delta(\text{H-7})$, $\delta(\text{C-7})$, $\delta(\text{C-10})$ i $\delta(\text{C-11})$, i es troben resumides a l'Esquema 3. Concretament, si s'estudien a les Taules 3 i 4 els valors dels desplaçaments químics corresponents a H7 es troben tres grups ben diferenciats que oscil·len al voltant de δ 3.48 ppm (**A**), δ 2.60 ppm (**B**) i δ 3.00 ppm (**C**). (Veure a la Figura 3 les variacions en el desplaçament químic de H7 mencionades).

Si hom es fixa ara a les Taules 1 i 2 en el desplaçament químic del C-7, s'observa que en les estructures tipus **B** i **C** aquest surt entre 55-56 ppm mentre que en els derivats tipus **A** apareix a 50.1-50.8 ppm; el mateix passa pel C-10, el desplaçament químic del qual presenta una gran similitud en les estructures **B** (207.9-208.0 ppm) i **C** (208.9-209.1 ppm) mentre que en les estructures **A** aquest surt a 210.3-211.4 ppm. Amb tot això, es pot deduir que les estructures **B** i **C** presenten la mateixa configuració relativa en el C-7 i, per tant, oposada a l'estructura **A**.

D'altra banda, quan H₇ està en la posició β (Estructura **A**, Esquema 3) s'observa un ROE gran sobre H_{6 β} i més petit sobre H_{6 α} , i quan està a la posició α (Estructures **B** i **C**) s'observa un ROE petit però significatiu sobre H_{6 α} . Aquestes dades confirmen les assignacions fetes de la configuració relativa del C-7, per les estructures **A**, **B** i **C**.

A més, en tots els compostos s'observen acoblaments ¹H-¹H a quatre enllaços entre protons amb disposició tipus-W. Aquest fet facilita, al mateix temps, l'assignació de H_{6 β} i H_{9 β} .

b) Estereoquímica del C-8.

En aquest cas, tal com es pot apreciar en l'Esquema 3 les variacions en els desplaçaments de H-8, H-12, C-8 i C-12 són mínimes i, per tant, no es pot treure cap conclusió. Ara bé, pels derivats **A** i **B** on H₈ està en la posició β s'observa ROE gran sobre H_{9 β} i un ROE més petit sobre H_{9 α} ; quan H₈ es troba en α (**C**) s'observa ROE petit sobre H_{9 α} . Aquestes dades confirmen les assignacions de la configuració relativa del C-8 per les estructures **A**, **B** i **C**.

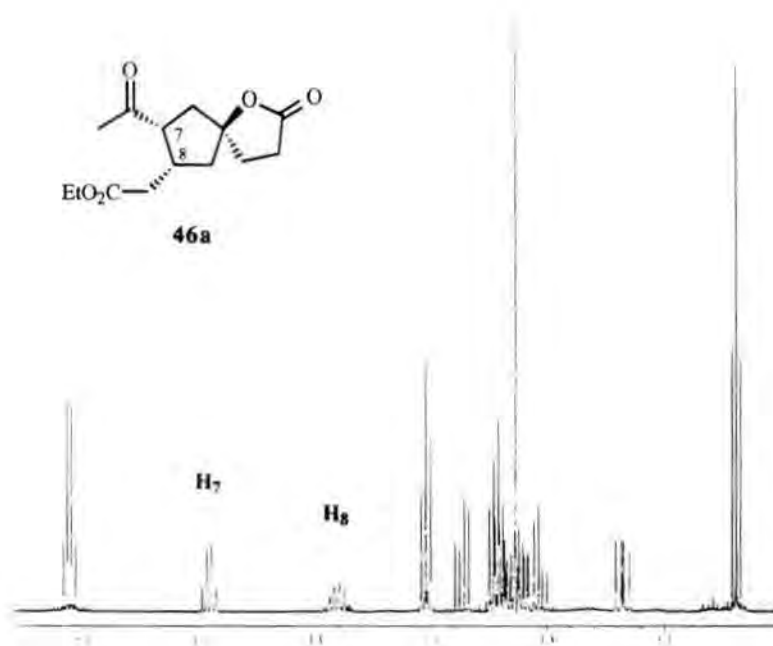
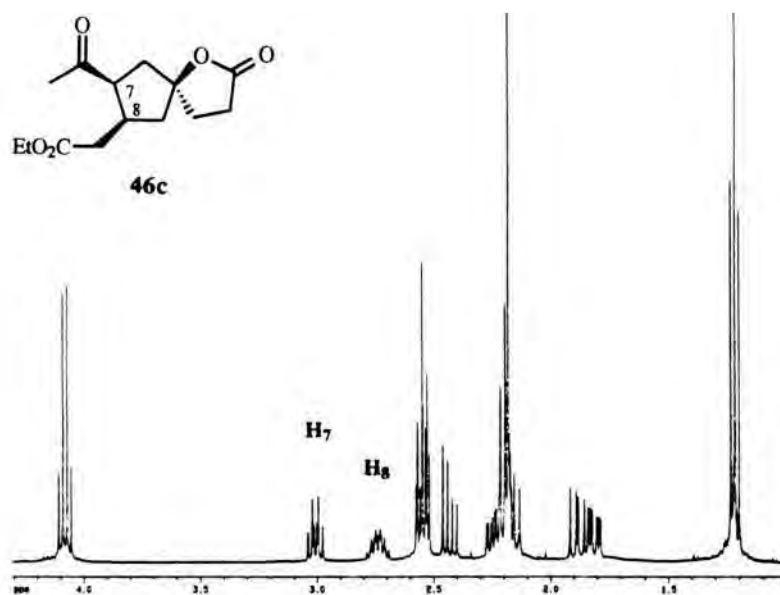
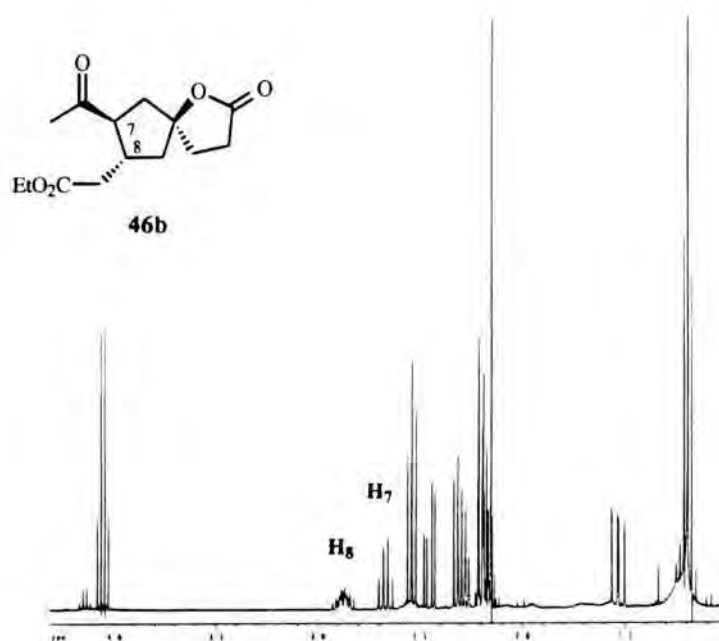


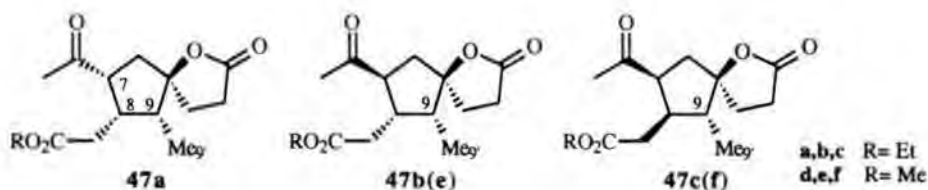
Figura 3. Espectres de ^1H -RMN (400 MHz) de **46a**, **46b** i **46c**.

**Figura 3.** Continuació.

Fins aquest punt, s'ha realitzat la completa assignació dels espectres de ^1H i ^{13}C dels oxaspiro[4.4]nonans **48** i **49** així com també l'elucidació de la configuració relativa del C-7 i del C-8. Totes aquestes dades s'han correlacionat amb les obtingudes pels derivats **46** i **47**, també per experiments 2D-COSY i 2D-HMQC, i s'han confirmat per experiments GROESY. Això ha permès poder assignar completament els espectres de ^1H i ^{13}C d'aquests derivats.

Finalment, queda només per elucidar la *configuració relativa del C-9 dels derivats 47* (Esquema 4), trobant-se per experiments GROESY que en tots tres compostos **47a**, **47b(e)** i **47c(f)** el Me-9' està en la posició α . Així, s'observa ROE gran sobre H₈ quan aquest està en la posició α (compost **47c(f)**) i ROE molt petit sobre aquest mateix protó quan està en la posició β (**47a** i **47b(e)**). A més, en els tres casos, s'observa ROE sobre H_{4 β} , H_{3 β} i H_{6 α} i pel compost **47b(e)** també s'observa ROE sobre H₇ el que confirma la seva estereoquímica α .

Els desplaçaments de ^1H i ^{13}C de **47** guarden una estreta relació amb els esmentats pels derivats **48** i **49** (per exemple, comparar $\delta(\text{H}_7)$ en aquests compostos), les diferències observades en els desplaçaments d'alguns dels protons són degudes als efectes lògics del grup metil en C-9. A la Figura 4 es reproduïxen alguns dels experiments GROESY realitzats.



Esquema 4. Oxaspiro[4.4]nonans **47a**, **47b(e)** i **47c(f)**.

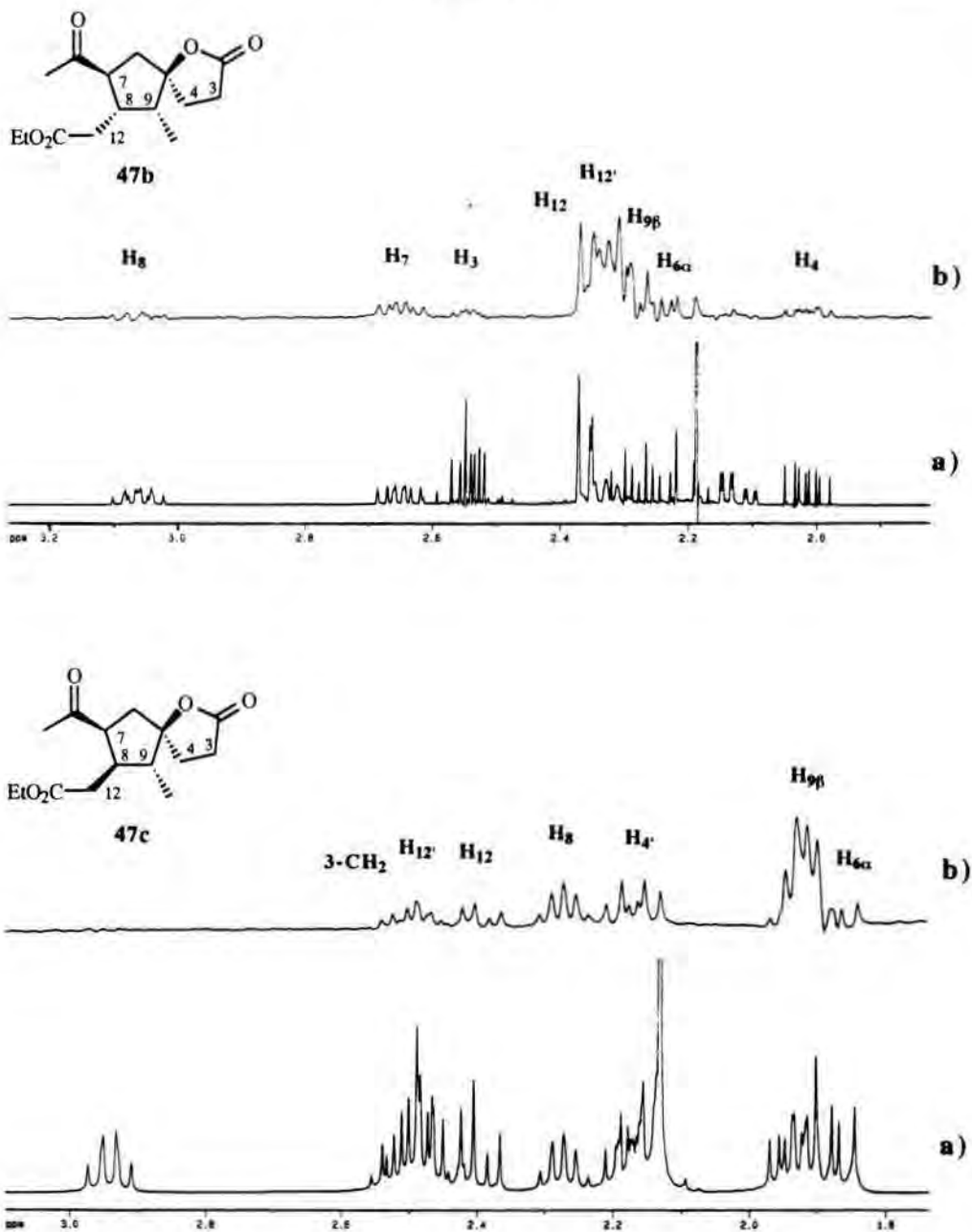
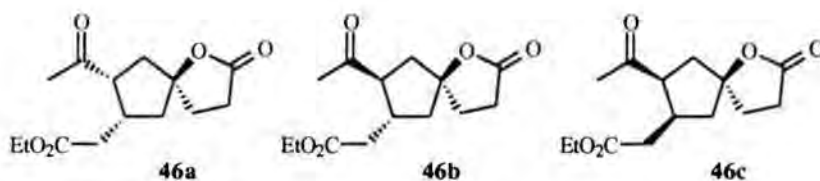


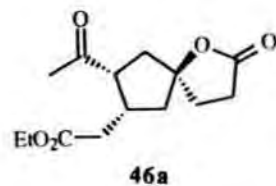
Figura 4. a) Espectre convencional de ^1H -RMN (400 MHz).
 b) Espectre GROESY obtingut després d'irradiar selectivament els protons del grup metil del C-9 a δ 0.84 ppm (no apareix en l'espectre).

Així doncs, en aquest capítol, gràcies a un estudi detallat dels espectres de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT, 2D-COSY, 2D-HMQC i 2D-HMBC, i als experiments GROESY s'ha pogut efectuar l'assignació inequívoca dels oxaspiro[4.4]nonans **46**, **47**, **48** i **49**.

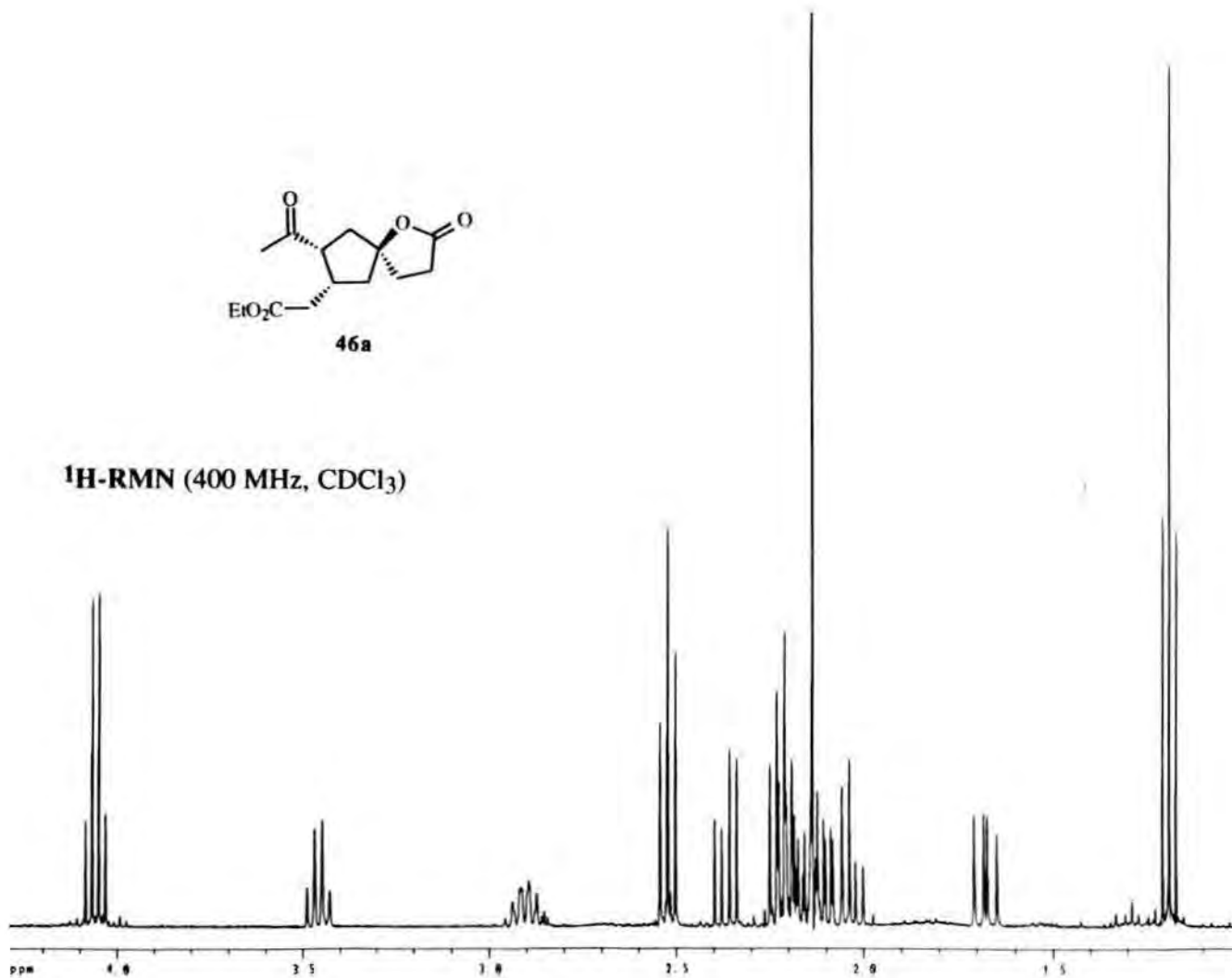
ANNEX
CAPÍTOL 4

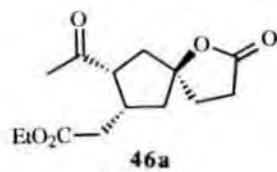
En aquest Annex es reproduueix l'estudi portat a terme, emprant tècniques de RMN, per l'elucidació estructural de les 7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **46a**, **46b** i **46c**. Han estat realitzats estudis similars per les 8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **47**, (4*SR*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **48** i (4*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones **49**.



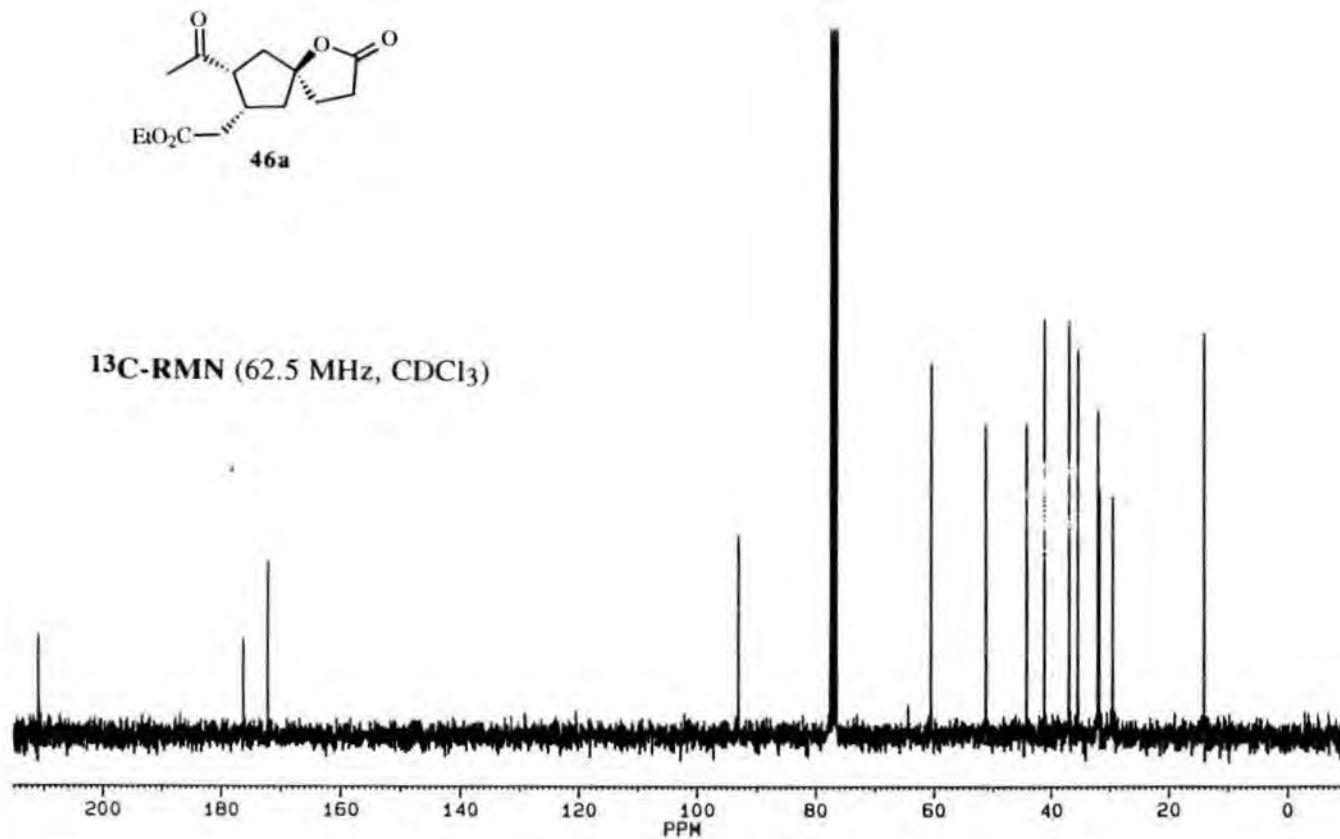


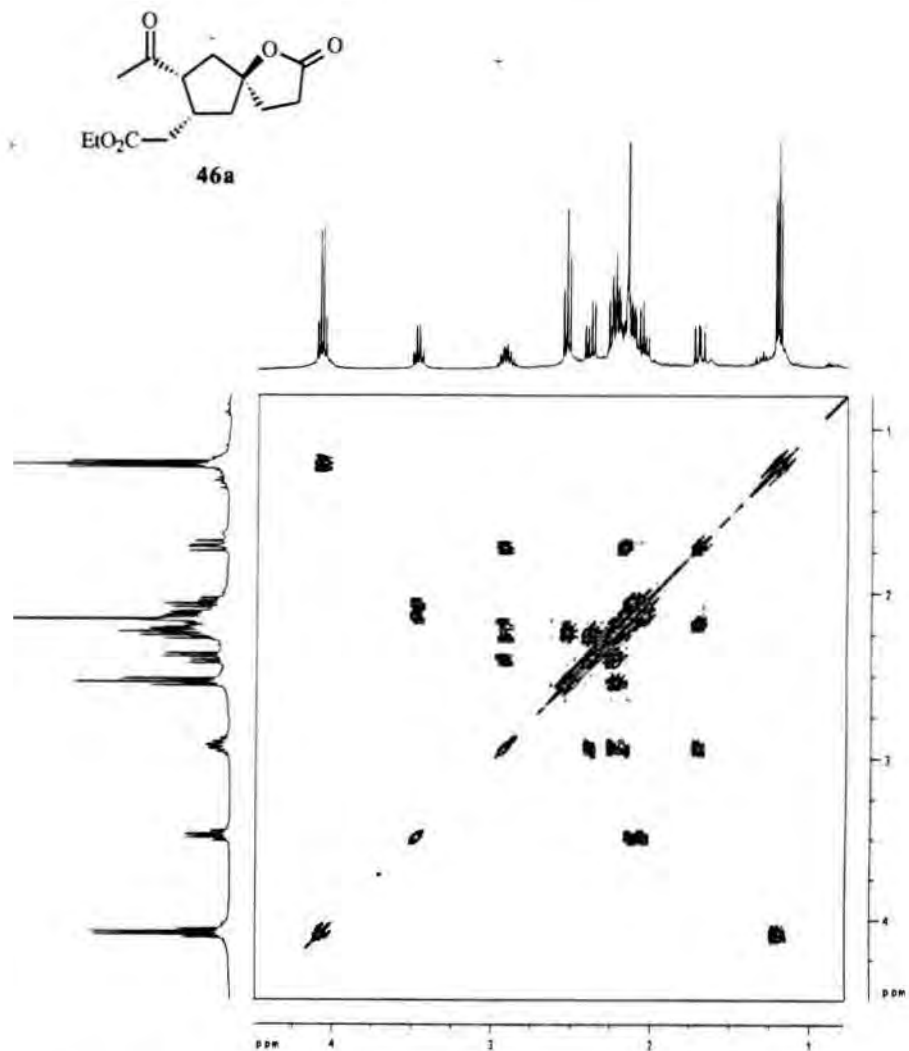
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



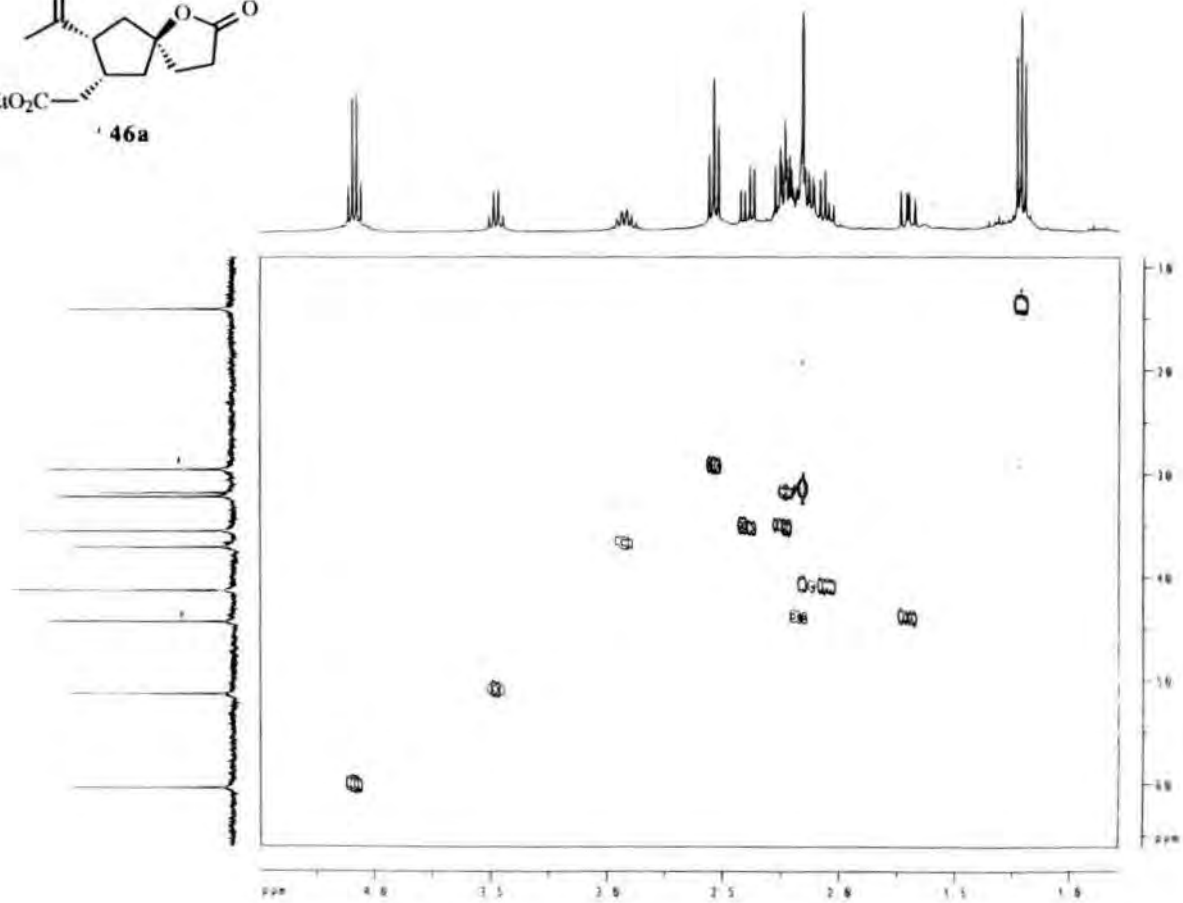
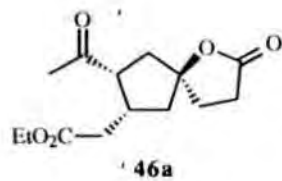


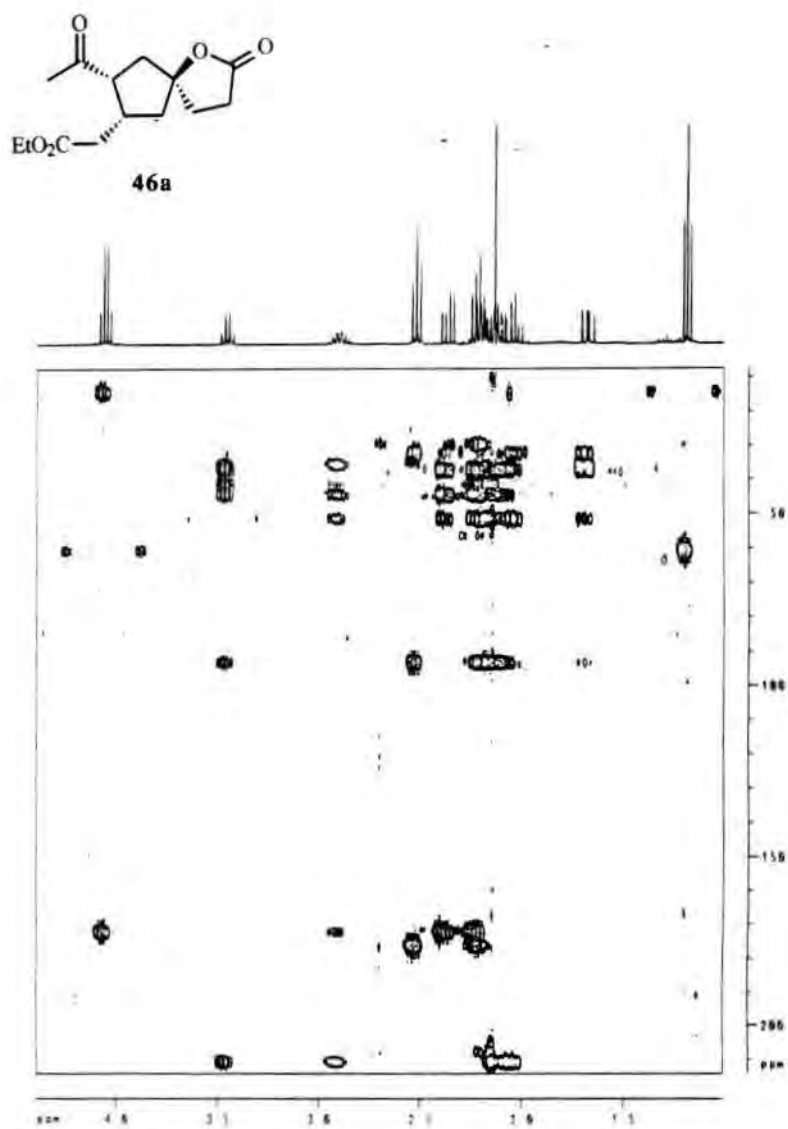
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)



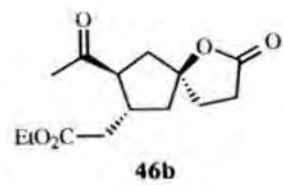


Espectre 2D-COSY (400 MHz, CDCl_3)

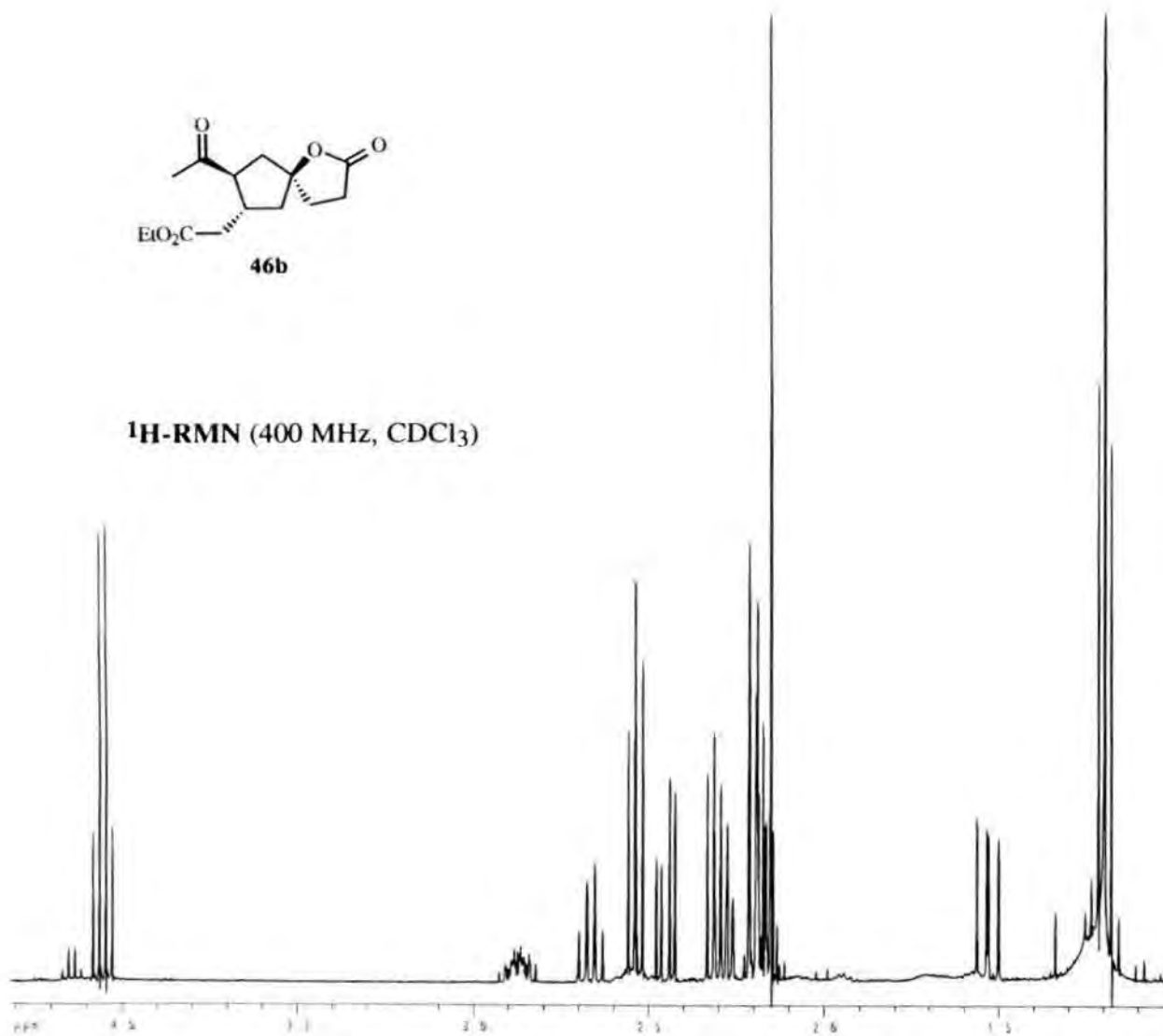
Espectre HMQC (400 MHz, CDCl_3)

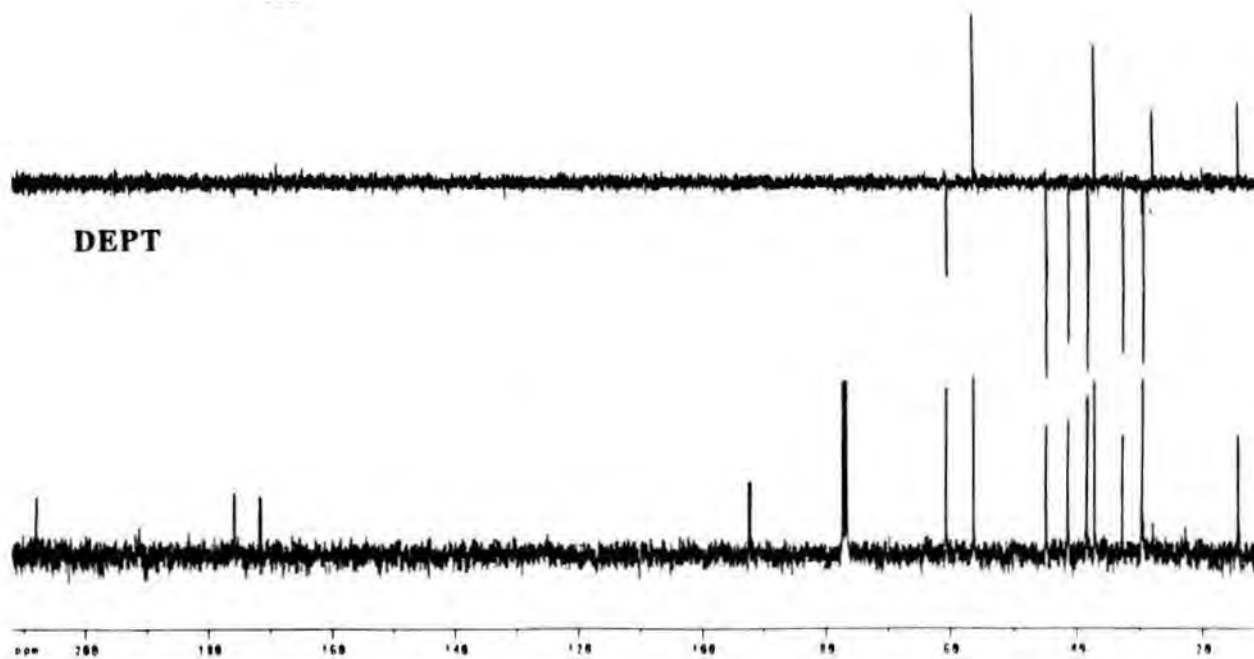
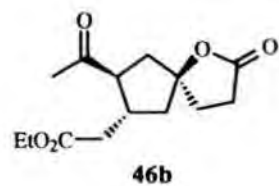


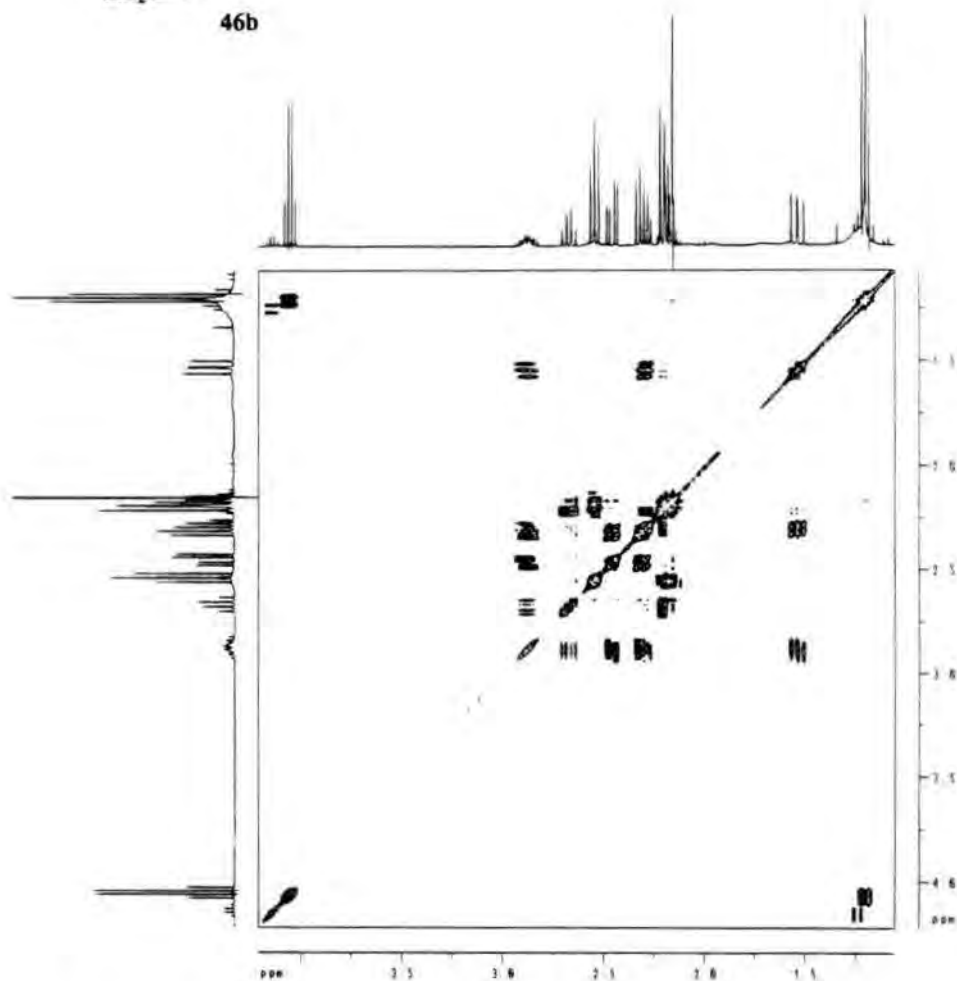
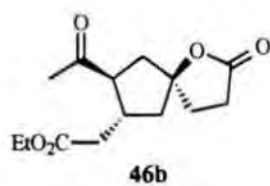
Espectre HMBC (400 MHz, CDCl_3)



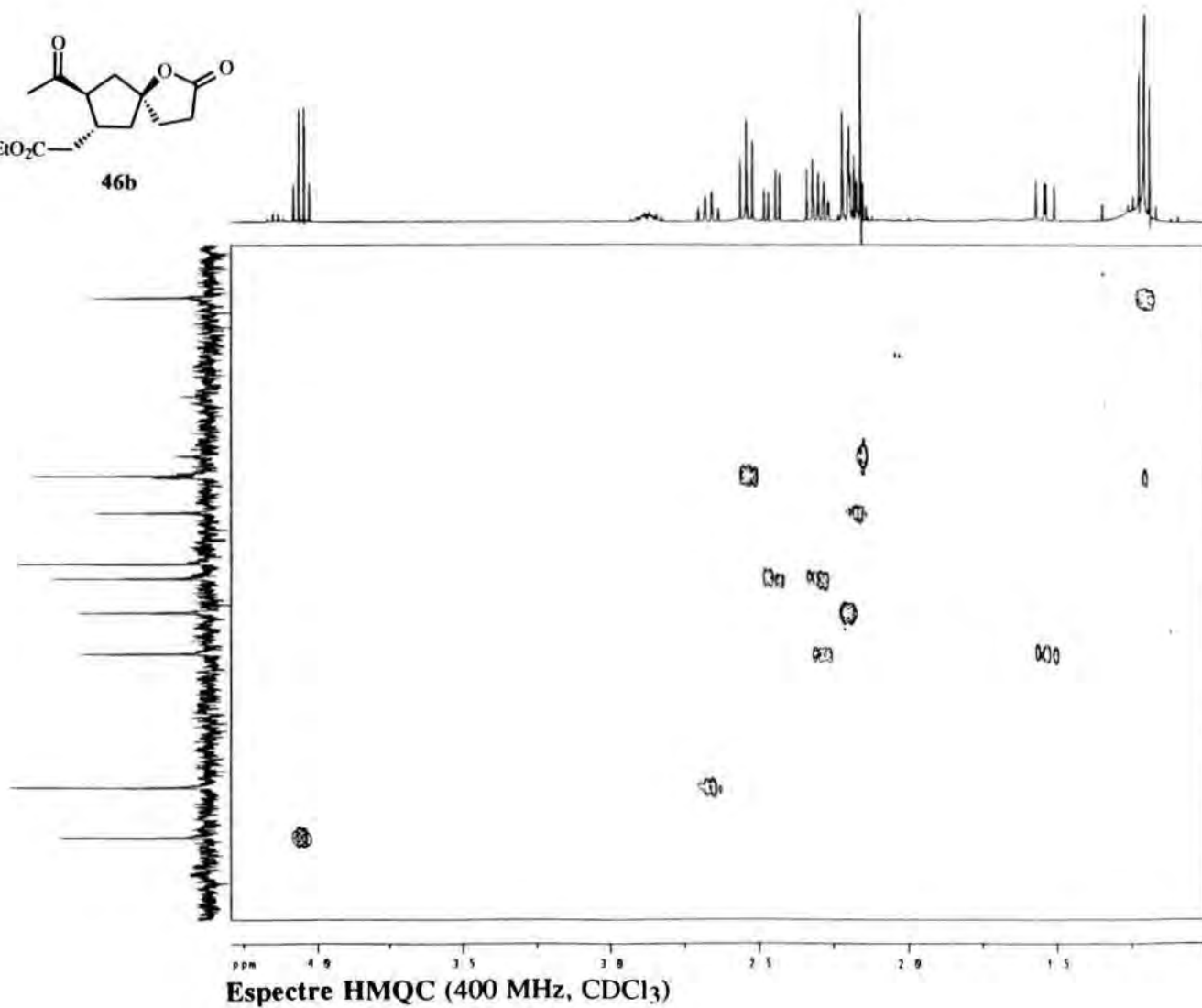
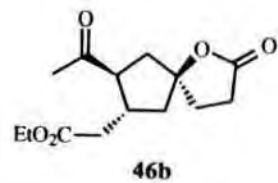
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

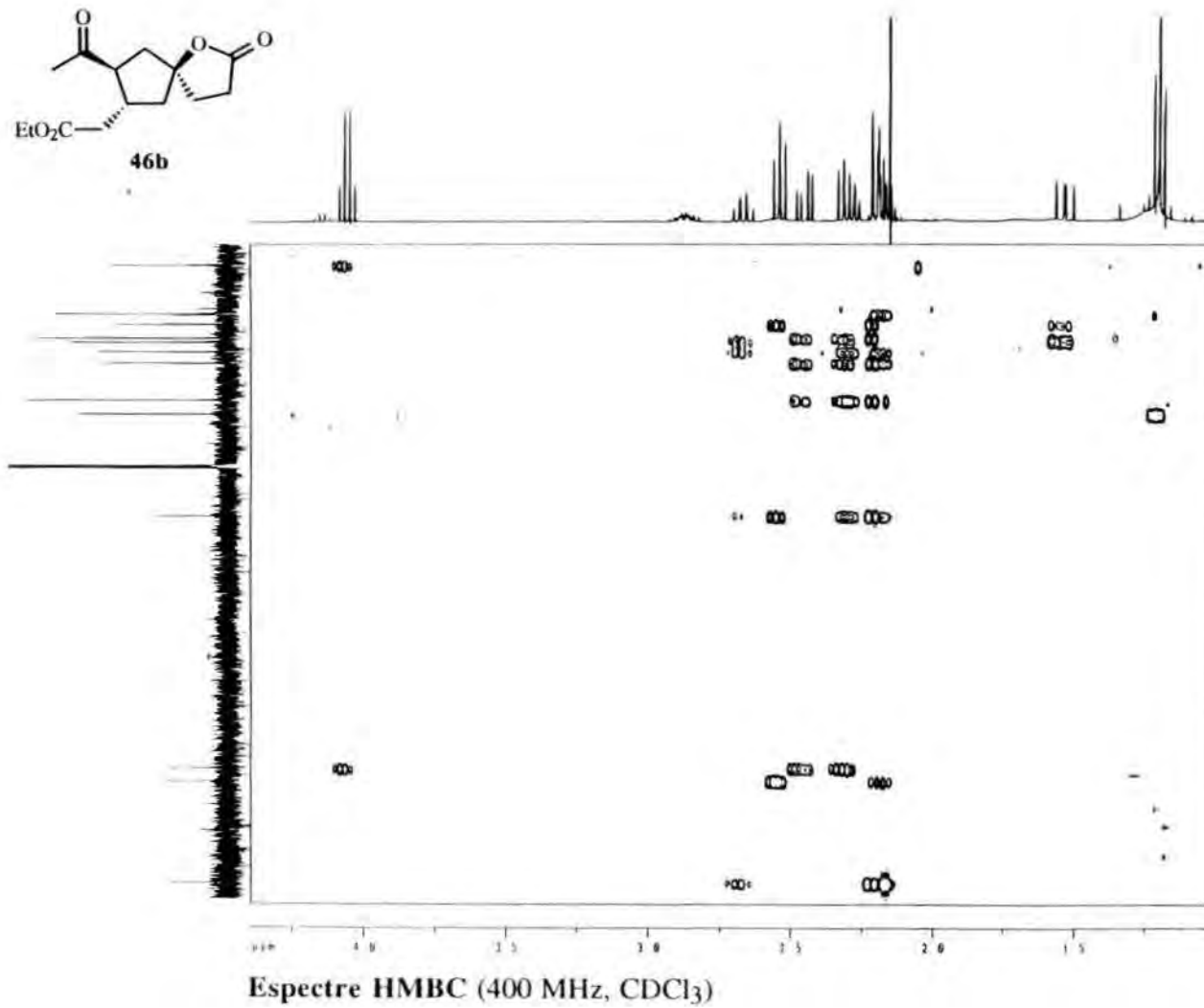


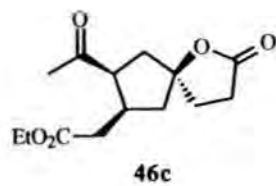




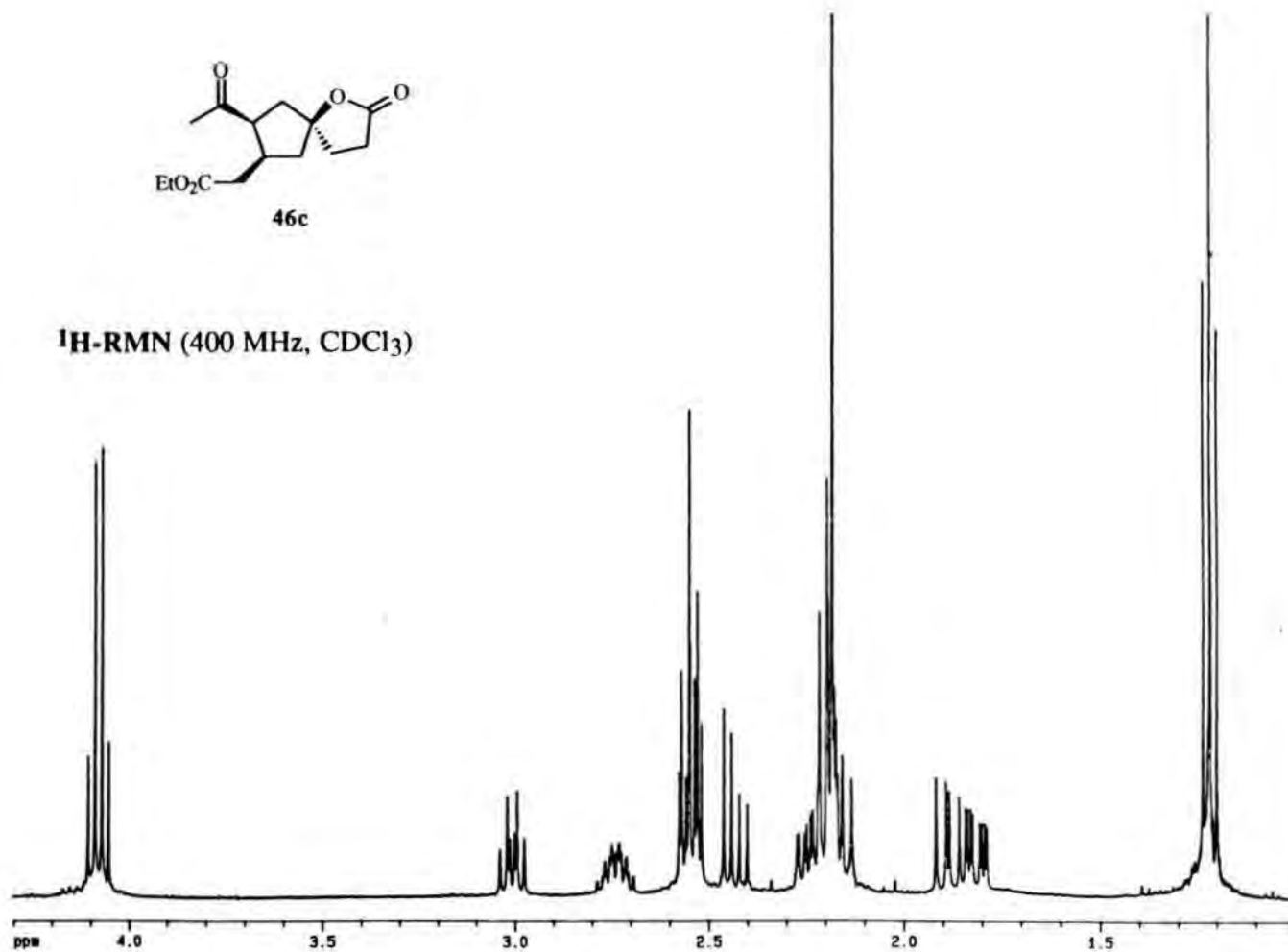
Espectre 2D-COSY (400 MHz, CDCl_3)

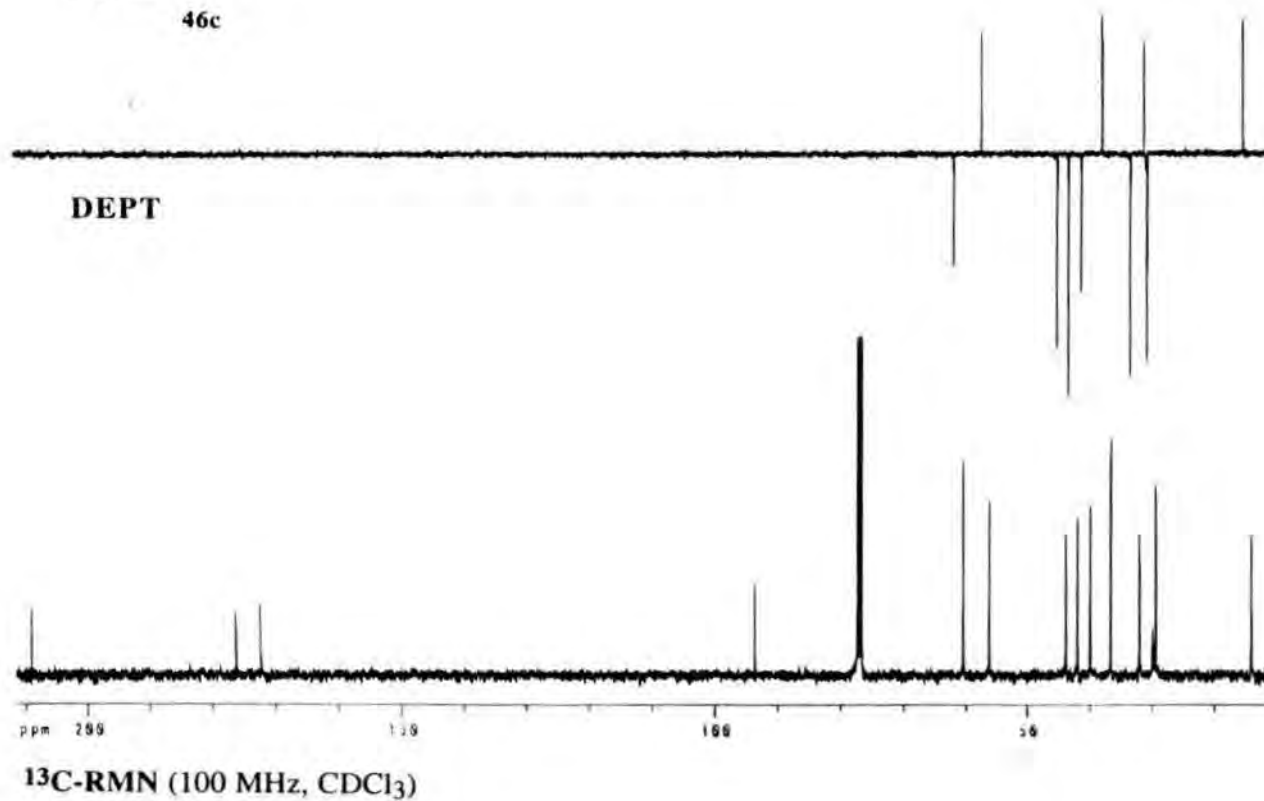
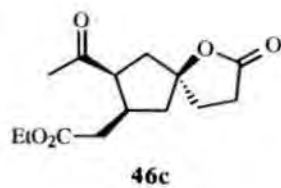


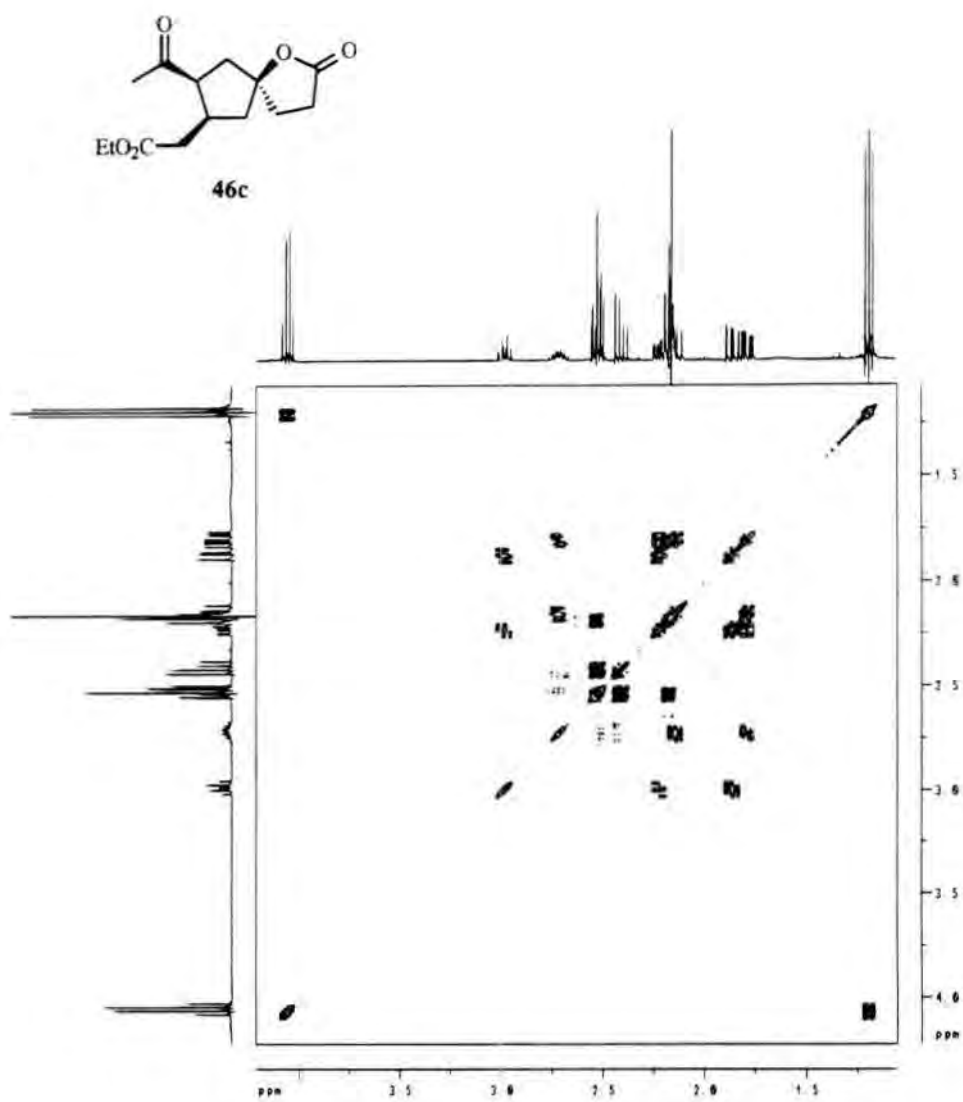




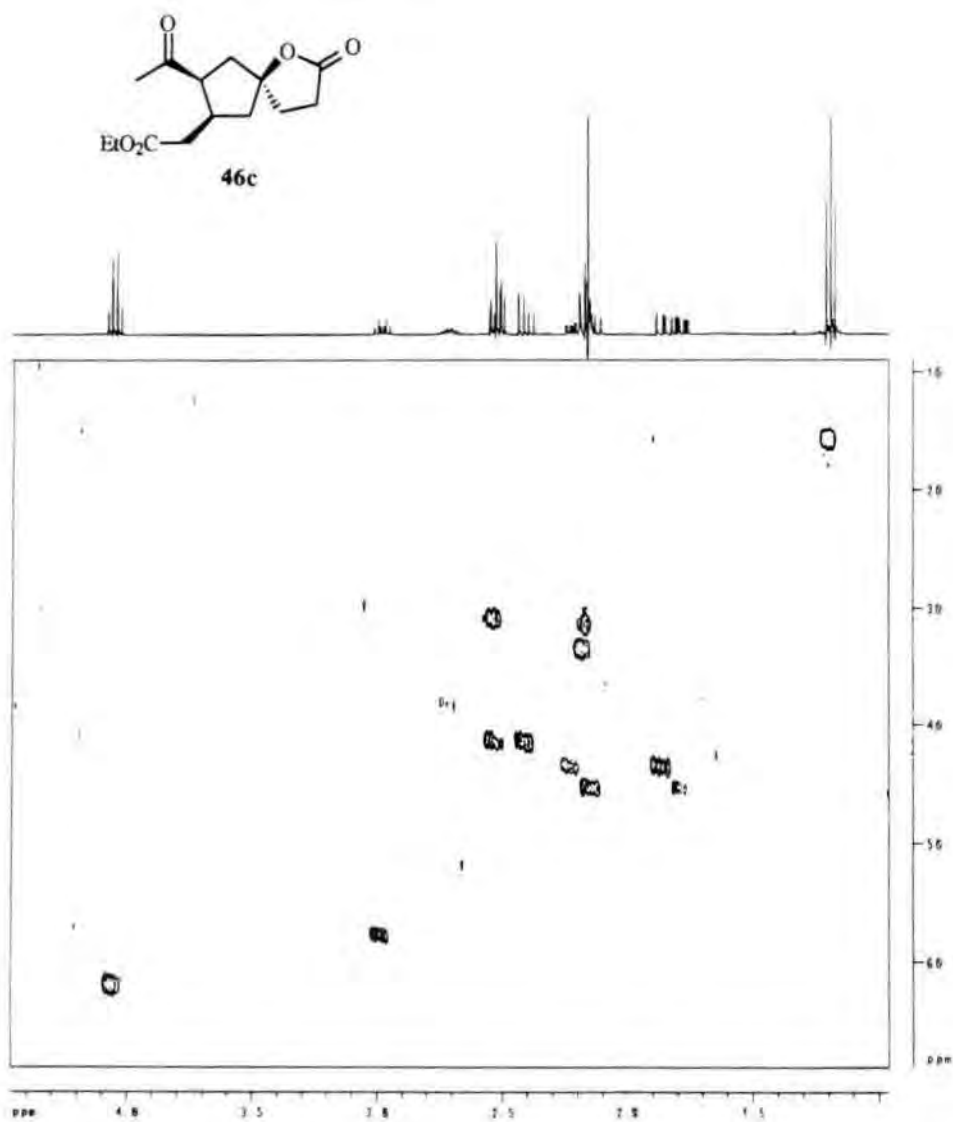
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



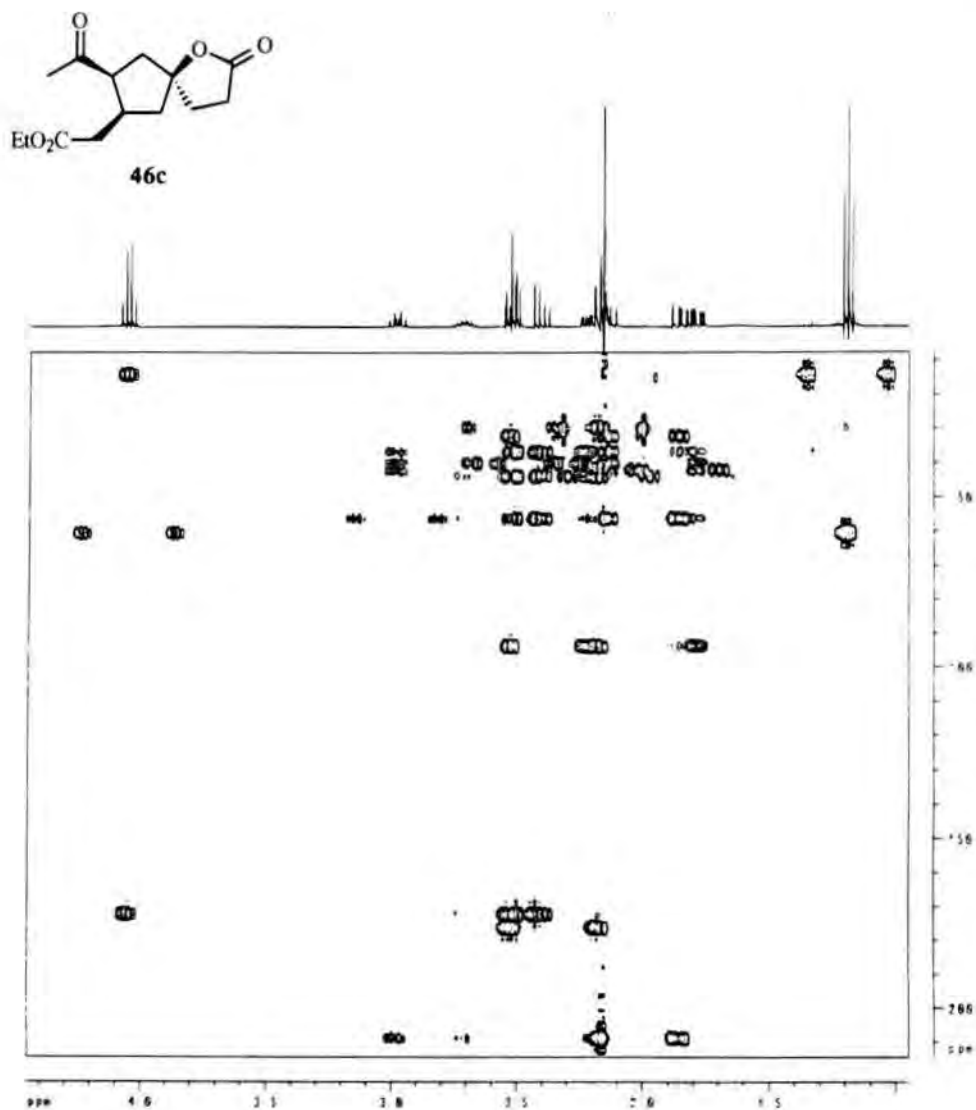




Espectre 2D-COSY (400 MHz, CDCl₃)



Espectre HMQC (400 MHz, CDCl₃)

Espectre HMBC (400 MHz, CDCl₃)

RESUM I CONCLUSIONS

Els resultats obtinguts en aquesta Tesi Doctoral es resumeixen a continuació, al mateix temps que s'indiquen les conclusions que se'n poden extreure.

1. Síntesi de 7-acetil-8-alcoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones.

S'ha portat a terme la síntesi de compostos amb l'estructura indicada en el títol a partir dels adductes de Diels-Alder **24** i **25**, resultants de l'addició de protoanemonina a isoprè i a (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè, respectivament.

D'aquesta via sintètica cal destacar el següent:

1.1. La reducció selectiva del doble enllaç conjugat en **24** i **25** mitjançant l'ús de Vitride ha estat satisfactòria.

1.2. L'obtenció de 5-(3'-oxobutil)-5-(3'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranones, per ozonòlisi del doble enllaç C-C dels compostos monoinsaturats de l'apartat anterior, s'ha realitzat amb excel·lents rendiments.

1.3. La condensació de Wittig i relacionades, emprant els productes de l'apartat 1.2, ha portat a l'obtenció de 5-(3'-(alcoxycarbonil)al·lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranones per reacció quimioselectiva amb el grup al·lil.

Aquestes reaccions s'han efectuat amb el concurs de fosfonats i, en algun cas, de fosforans. Aquests últims han permès l'obtenció de productes amb millor rendiment. No obstant, la presència d'òxid de trifenilfosfina ha dificultat seriosament la purificació dels mateixos.

En les reaccions de HWE s'ha estudiat la influència de la base emprada per preparar els anions. Els millors rendiments s'obtenen utilitzant *n*-BuLi, però l'estereoselectivitat és més elevada amb NaH, afavorint-se la formació d'isòmers *E*.

1.4. A partir de l'addició de Michael intramolecular de les 2(3*H*)-dihidrofuranones 5,5-disubstituïdes obtingudes en la condensació tipus Wittig, s'han sintetitzat 7-acetil-8-alcoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones. Aquesta reacció s'ha assajat utilitzant diverses bases, tals com *n*-BuLi, MeONa, NaH i NaH/èter corona. Els millors rendiments corresponen a la utilització de MeONa.

1.5. S'ha realitzat l'estudi estereoquímic dels oxaspiro[4.4]nonans sintetitzats, mitjançant tècniques recents de RMN. D'aquesta manera, ha estat possible l'elucidació estructural de tots els diastereoisòmers obtinguts.

1.6. Els intents de ciclació, en les condicions de la condensació de Dieckmann dels oxaspiro[4.4]nonans han estat infructuosos. En canvi, una ciclació anàloga en medi àcid ha portat a l'obtenció d'una ciclopenta[*c*]pirona espirànica.

2. Síntesi de 6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones.

S'ha efectuat la síntesi de 4-metil-6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones, en tres formes diastereoisomèriques diferents, partint dels adductes *endo* i *exo* procedents de la reacció de Diels-Alder de protoanemonina i ciclopentadiè.

El procés global inclou tres etapes sintètiques que consisteixen en: a) addició conjugada de dimetil cuprat de liti al doble enllaç de la butenolida; b) trencament oxidatiu del doble enllaç del ciclohexè; c) esterificació amb diazometà dels diàcids resultants.

Cal destacar l'estereoselectivitat en l'addició de dimetil cuprat de liti a l'adducte *exo*, rendint un únic estereoisòmer. Així mateix, l'esterificació del diàcid provinent d'aquest adducte, per reacció amb gran excés de diazometà en metanol, rendeix un derivat ciclopentènic en comptes del compost espirànic esperat.

3. Síntesi de (±)-andirolactona.

Ha estat possible la síntesi d'andirolactona mitjançant dues vies diferents, partint de l'adducte de Diels-Alder 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24**. La ruta que implica inserció de metilè via cicloaddició de diazometà és especialment atractiva per la seva simplicitat i pel baix cost dels reactius emprats.

S'han sintetitzat i caracteritzat per primera vegada els compostos següents:

(5*SR*,6*RS*)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **32**.

5-(3'-oxobutil)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **34**.

(1'*SR*,5*SR*)-5-(3'-oxobutil)-5-(1'-metil-2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **35**.

4-metil-5-(3'-oxobutil)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **36**.

(*E*)-5-(3'-(metoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **37**.

(*Z*)-5-(3'-(metoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **38**.

(*E*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **39**.

(*Z*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **40**.

(*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-1'-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **41**.

(*Z*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-1'-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **42**.

(*E*)-(4*SR*,5*RS*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **43**.

(*E*)-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **44**.

(*Z*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **45**.

(5SR,7RS,8RS), (5SR,7SR,8RS) i (5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46a**, **46b** i **46c**.

(5SR,7SR,8RS) i (5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46e** i **46f**.

(5RS,6RS,7SR,8RS), (5RS,6RS,7SR,8SR) i (5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47a**, **47b** i **47c**.

(5RS,6RS,7SR,8SR) i (5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-6-metil-7-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47e** i **47f**.

(4SR,5SR,7SR,8RS) i (4SR,5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **48b** i **48c**.

(4SR,5SR,7RS,8RS), (4SR,5SR,7SR,8RS) i (4SR,5SR,7SR,8SR)-7-acetil-4-metil-8-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **48d**, **48e** i **48f**.

(4RS,5SR,7SR,8RS) i (4RS,5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **49b** i **49c**.

(4RS,5SR,7RS,8RS), (4RS,5SR,7SR,8RS) i (4RS,5SR,7SR,8SR)-7-acetil-4-metil-8-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **49d**, **49e** i **49f**.

(5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-7-carboximetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **52**.

(±)-(4α,5α,6β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4H),2'(4'H)-furan]-3,5'-diona **53**.

(5RS,6RS,8SR)-4-metil-6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **68**.

(4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **69**.

Lactona de l'àcid (1'*SR*,2'*RS*,4'*SR*)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic **72**.

Lactona de l'àcid (1'*SR*,2'*SR*,4'*SR*,3*SR*)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic **73**.

(4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **75**.

(3*SR*,4'*RS*)-3-(2',4'-dimetoxicarbonil-1'-ciclopentenil)butanoat de metil **76**.

Els articles que han estat publicats, fins aquest moment, utilitzant resultats d'aquesta Tesi Doctoral són:

Planas, M.; Segura, C.; Ventura, M.; Ortuño, R.M. *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 651.

Bassa, J.; Planas, M.; Segura, C.; Ventura, M.; Ortuño, R.M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8143.

Ortuño, R.M.; Parella, T.; Planas, M.; Ventura, M. *Magn. Reson. Chem.* (article enviat).

PART EXPERIMENTAL

OBSERVACIONS PRÈVIES.

Espectroscòpia i espectrometria.

RMN: Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear han estat enregistrats en el servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona, amb els següents aparells:

- Els espectres de protó a 80 MHz i de carboni-13 a 20 MHz amb un aparell Bruker WP80SY.
- Els espectres de protó a 250 MHz i de carboni-13 a 62.5 MHz amb un aparell Bruker AC250 equipat amb una sonda dual ^1H - ^{13}C .
- Els espectres de protó a 400 MHz i de carboni-13 a 100 MHz amb un aparell Bruker AM400WB o bé amb un aparell Bruker ARX400 equipat amb una sonda BB inversa on hi ha incorporada una bobina de gradients B_0 .

Els *desplaçaments químics* es donen en δ (ppm) utilitzant com a referència interna el propi senyal del CHCl_3 ($\delta=7.24$ ppm, ^1H -RMN i 77.0 ppm ^{13}C -RMN).

Abreviatures: s (singlet), d (doblet), dd (doble dobllet), ddd (doble doble dobllet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), a.c. (absorció complexa), b.a. (banda ampla).

IR: Els espectres d'infraroig s'han enregistrat en un espectrofotòmetre Nicolet FT-IR 205.

EM: Els espectres de masses s'han enregistrat en el servei d'Anàlisi de la Universitat Autònoma de Barcelona, amb un espectròmetre Hewlett-Packard, model 5985B fent servir la tècnica d'ionització per impacte electrònic treballant a 70eV.

Cromatografia.

Les *cromatografies en columna*, a pressió, s'han realitzat emprant sílica-gel de 230-400 mesh.

Les *cromatografies en capa fina* (CCF) s'han realitzat sobre cromatofolis Scharlau SiF₂₅₄ de 0.25 mm de gruix.

En les anàlisis realitzades per *cromatografia de gasos* (CG) s'ha utilitzat un cromatògraf Hewlett-Packard model 5890 acoblat a un integrador Hewlett-Packard 3390A, amb una columna capil·lar "cross-linked" de 5% fenilmetilsilicona de 25 m x 0.2 mm x 0.33 µm.

Els programes usats en cromatografia de gasos en aquesta Tesi són els següents:

<i>Programa 1:</i>	T. injector:	200°C	T. detector:	250°C
	T. inicial forn:	180°C	T. final forn:	240°C
	Temps inicial:	5 min.	Temps final:	15 min.
	Gradient:	10°C/min.		

<i>Programa 2:</i>	T. injector:	200°C	T. detector:	250°C
	T. inicial forn:	180°C	T. final forn:	240°C
	Temps inicial:	15 min.	Temps final:	30 min.
	Gradient:	5°C/min.		

Anàlisi elemental.

Les anàlisis elementals han estat realitzades a l'Institut de Química Bio-Orgànica de Barcelona (CSIC).

Ozonòlisi.

Les ozonòlisis s'han realitzat a la Universitat Autònoma de Barcelona amb un generador d'ozó Fisher 500.

Utiltatge de laboratori.

Els *punts de fusió* han estat determinats en un aparell de punt de fusió Mel-Temp i no han estat corregits.

Les *microdestil·lacions* s'han realitzat en un forn de boles rotatòries del tipus Büchi, model GKR-50.

Els dissolvents s'han evaporat a pressió reduïda en un rotavapor de la casa Büchi o Heidolph.

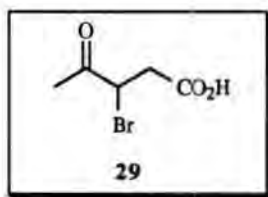
Els dissolvents han estat utilitzats directament o purificats mitjançant procediments estàndard.

1. OBTENCIÓ DE 2(3H)-DIHIDROFURANONES-5,5-DISUBSTITUÏDES I DE 7-ACETIL-8-ALCOXICARBONILMETIL-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES A PARTIR DELS ADDUCTES DE DIELS-ALDER ENTRE 5-METILEN-2(5H)-FURANONA I DIENS CLÀSSICS DE CADENA OBERTA.

1.1. SÍNTESI DE 5-METILEN-2(5H)-FURANONA 10.

1.1.1. Síntesi de l'àcid 3-bromo-4-oxopentanoic (β -bromolevulínic) (29).

Dins un matràs de 500 mL de capacitat, proveït amb un embut de pressió compensada i un tub de clorur càlcic, es dissolen 66.21 g (0.57 mols) d'àcid levulínic **28** en 225 mL d'àcid clorhídric concentrat. A la solució anterior s'afegeixen gota a gota, amb agitació magnètica i a -4°C , 32 mL (0.62 mols) de brom. L'addició dura 5 hores, es deixa 1 hora a -4°C i en repòs fins que la solució arribi a temperatura ambient. Aleshores, la solució resultant s'aboca sobre 660 mL d'aigua i s'extreu amb èter, l'extracte orgànic s'asseca amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent en un rotavapor a pressió reduïda. S'obtenen 101.93 g (0.52 mols, 92% de rendiment) d'un oli groguenc que és identificat com l'àcid β -bromolevulínic **29**. (Esquema 1).



Esquema 1

P.cb.: 160°C(forn)/1.5 Torr.

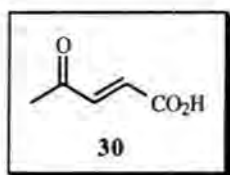
IR (film): 3001 (banda ampla), 1755, 1702, 1405, 1363, 1208, 1166, 941, 906, 498 cm^{-1} .

^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 2.35 (s, 3H), 3.2 (A-B, $J=11.5$ Hz, $J'=3.8$ Hz, 2H), 4.6 (dd, $J=9.33$ Hz, $J'=3.9$ Hz, 1H), 7.5 (b.a, 1H).

^{13}C -RMN (20 MHz, CDCl_3) δ : 26.57, 37.38, 40.42, 179.95, 202.35.

1.1.2. Síntesi de l'àcid 4-oxo-2-pentenoic (àcid β -acetilacrílic) (30).

En un matràs de 500 mL de capacitat, proveït de refrigerant i agitació magnètica, s'introdueixen 101.93 g (0.52 mols) d'àcid β -bromolevulínic **29** i 107.8 g (1.31 mols) d'acetat de sodi anhidre. Aleshores, s'addicionen 157 mL d'àcid acètic glacial i es deixa reaccionant a 100°C durant 30 minuts. La solució passa d'ésser groguenca al començament a tenir un color vermell fort al final. Passat aquest temps, es deixa refredar i s'aboca sobre 730 mL d'aigua de la qual se n'elimina tot seguit una part en un rotavapor. Seguidament, s'acidifica amb àcid clorhídric concentrat fins a pH fortament àcid, s'extreu amb èter, les fases orgàniques s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. D'aquesta manera, s'obtenen 51.7 g (0.45 mols, 86 % de rendiment) de l'àcid β -acetilacrílic **30** com una massa cristal·lina marronosa. Part d'ella, es recristal·litza amb benzè obtenint-se uns cristalls blancs en forma d'agulla. (Esquema 2).



Esquema 2

P.f.: 125-126°C (benzè).

IR (KBr): 3059 (banda ampla), 1715, 1677, 1648, 1626, 1421, 1362, 1275, 1251, 1229, 1167, 998, 929, 589, 505 cm⁻¹.

¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 2.40 (s, 3H), 6.63 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J=16.0 Hz, 1H), 8.04 (b.a., 1H).

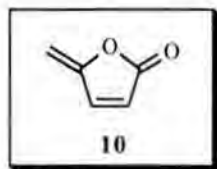
¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 28.0, 130.0, 141.6, 167.5, 197.5.

1.1.3. Síntesi de 5-metilen-2(5H)-furanona (Protoanemonina) (10).

Dins un matràs de 50 mL de capacitat, proveït de refrigerant de reflux i tub de clorur càlcic, es dissolen 9.6 g (84.8 mmols) d'àcid β-acetilacrílic **30** amb 16 mL d'anhídrid acètic i 14 gotes d'àcid sulfúric concentrat, deixant-se reaccionar a 120-125°C durant una hora. El cru obtingut s'aboca sobre 320 mL d'aigua i es neutralitza amb bicarbonat sòdic afegint-lo a petites porcions donat que es forma molta bromera. La solució resultant es filtra al buit per treure el sòlid format, s'extreu amb clorur de metilè, s'asseca la fase orgànica amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent en un rotavapor, protegint-lo en tot moment de la llum i a una temperatura no superior a 30°C. D'aquesta manera, s'obté un residu oliós de color taronja fosc, el qual es destil·la en un microdestil·lador de boles giratòries obtenint-se 1.56 g (16.2

mmols, 20% de rendiment) de protoanemonina **10** com a líquid incolor i d'olor irritant. (Esquema 3).

En totes les reaccions de Diels-Alder posteriors s'utilitza el cru de la protoanemonina sense destil·lar.



Esquema 3

P.eb.: 45°C (forn)/0.2 Torr.

IR (film): 3146, 3110, 3085, 3013, 1844, 1777, 1747, 1650, 1560, 1281, 1124, 1069, 972, 906 cm⁻¹.

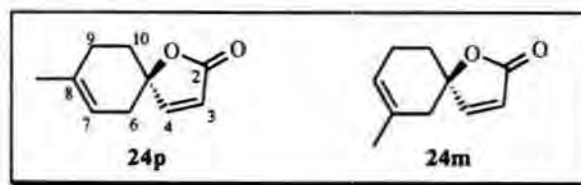
¹H-RMN (80 MHz, CDCl₃) δ: 4.93 (d, J=2.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, J=2.2 Hz, J'=1.8 Hz, 1H), 6.27 (ddd, J=5.4 Hz, J'=1.8 Hz, J''=0.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J=5.4 Hz, 1H).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 98.0, 121.5, 143.7, 154.9, 169.8.

1.2. CICLOADDICIIONS DE DIELS-ALDER DE 5-METILEN-2(5H)-FURANONA 10 AMB ISOPRÈ I (E)-2-METIL-1,3-PENTADIÈ.

1.2.1. Síntesi de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (24p) i 7-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (24m).

En un reactor per treballs a pressió de 125 mL de capacitat, es dissolen 8.5 g de cru de protoanemonina **10** amb 12 mL d'isoprè acabat de destil·lar, es tapa hermèticament i es submergeix dins d'un bany de silicona termostatitzat a una temperatura de 155°C i es deixa reaccionar durant 4 hores. Es deixa refredar durant tota la nit i, a continuació, el cru resultant es dissol amb clorur de metilè, es filtra i s'evaporen l'isoprè i el clorur de metilè en un rotavapor. Seguidament, s'afegeix acetona per tal de precipitar el polímer format en la reacció, es filtra i s'evapora el dissolvent. S'obté un oli de color vermell fosc que s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (4:1). D'aquesta manera, s'obtenen 4.8 g (29.25 mmols, 13% de rendiment respecte l'àcid β -acetilacrílic) d'una barreja 84:17 (C.G.) dels isòmers 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24p** i 7-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24m**, respectivament. Una posterior cromatografia a través de sílica-gel emprant hexà-AcOEt (4:1) com a eluent ens permet obtenir pur l'isòmer majoritari **24p**. (Esquema 4).



Esquema 4

P.eb.: 100-103°C(forn)/0.15 Torr.

IR (film): 2964, 2924, 2851, 1762($\nu_{C=O}$), 1605, 1443, 1091, 938, 819 cm^{-1} .

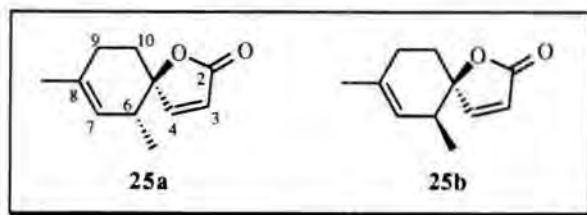
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.78 (s.a., 3H, CH_3), 1.80-1.99 (m, 2H, 6- CH_2), 2.09-2.29 (m, 4H, 2x CH_2), 5.36 (b.a., H₇), 6.04 (d, $J_{3,4}=5.56$ Hz, H₃), 7.49 (d, $J_{4,3}=5.56$ Hz, H₄).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 23.1 (CH_3), 27.9 (9- CH_2), 31.2 (10- CH_2), 34.0 (6- CH_2), 86.9 (C_5), 116.8 (7-CH), 120.5 (3-CH), 133.8 (C_8), 159.9 (4-CH), 172.4 ($\text{C}=\text{O}$).

1.2.2. Síntesi de (5*RS*,6*RS*)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (25a) i (5*RS*,6*SR*)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (25b).

En un reactor per treballs a pressió de 125 mL de capacitat, es dissolen 9.74 g de cru de protoanemonina **10** amb 15 mL de (*E*)-2-metil-1,3-pentadiè, es tapa hermèticament i es submergeix dins d'un bany de silicona termostatitzat a una temperatura de 150°C i es deixa reaccionar durant 4 hores. Es deixa refredar durant tota la nit i, a continuació, el cru resultant es dissol amb clorur de metilè, es filtra i s'evapora el dissolvent en un rotavapor. Seguidament, s'hi afegeix acetona per tal de precipitar el polímer format en la reacció, es filtra i s'evapora el dissolvent. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (4:1). D'aquesta manera, s'obtenen 11.07 g (62.2 mmols, 19% de rendiment respecte l'àcid β -acetilacrílic) de barreja diastereoisomèrica 80:20 de (5*RS*,6*RS*) i (5*RS*,6*SR*)-6,8-dimetil-1-

oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **25a** i **25b**, respectivament. Una posterior cromatografia a través de sílica-gel emprant hexà-AcOEt (4:1) com a eluent ens permet obtenir pur l'isòmer majoritari **25a**. (Esquema 5).



Esquema 5

P.eb.: 95-100°C(forn)/0.02 Torr.

IR (film): 2968, 2933, 2876, 1761 ($\nu_{C=O}$), 1450, 1231, 1183, 1162, 1096, 1026, 927 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.81 (d, $J_{6',6}=7.3$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.70 (s.a., 3H, 8'- CH_3), 1.83-2.30 (a.c., 4H), 2.65 (m, 1H), 5.20 (s.a., H_7), 6.09 (d, $J_{3,4}=5.8$ Hz, H_3), 7.45 (d, $J_{4,3}=5.8$ Hz, H_4).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 16.1 (6'- CH_3), 22.9 (8'- CH_3), 29.5 (9- CH_2), 32.1 (10- CH_2), 37.7 (6-CH), 91.4 (C_5), 122.6 (3-CH), 125.5 (7-CH), 133.7 (C_8), 158.7 (4-CH), 173.5 (C=O).

1.3. REDUCCIÓ SELECTIVA DEL DOBLE ENLLAÇ CONJUGAT.

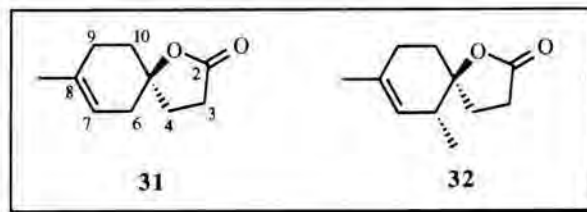
1.3.1. Reducció selectiva utilitzant bis(2-metoxietoxi)hidrur d'alumini i sodi (Vitríde) del doble enllaç conjugat de (24) i (25). Síntesi de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (31) i de (5SR,6RS)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (32).

Procediment general.

En un matràs de tres boques de 500 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i dos embuts de pressió compensada equipats amb septums, prèviament flamejat, i per on s'hi fa passar corrent d'argó, es dissolen 9.57 g (66.72 mmols, 8 equiv.) de CuBr en 100 mL de THF anhidre. Es refreda a 0°C i sobre la suspensió formada s'hi addicionen, gota a gota, 18.6 mL (66.72 mmols, 8 equiv.) de solució 3.59 M de Vitríde formant-se una suspensió negra. Es deixa 30 minuts a aquesta temperatura, es refreda a -78°C i de cop s'afegeixen 13.8 mL (150.12 mmols, 18 equiv.) de 2-butanol. Seguidament, s'addiciona, gota a gota, una solució de 1.37 g (8.34 mmols, 1 equiv.) de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24** en 16 mL de THF anhidre. Es deixa 15 minuts a -78°C i dues hores més a -20°C.

A continuació, s'afegeixen 26.5 mL d'aigua i s'aboca sobre 250 mL d'una solució saturada de clorur amònic. Es filtren les sals insolubles i es fan extraccions amb èter (3x150 mL), els extractes orgànics units es renten amb 200 mL d'una solució saturada de clorur sòdic, s'assequen amb sulfat de magnesi anhidre i s'evapora el dissolvent en un rotavapor. El cru resultant, que conté encara molt de 2-butanol, es cromatografia a través d'una columna

de sílica-gel emprant com a eluent acetat d'etil-hexà (1:4). D'aquesta manera, s'obtenen 1.18 g (7.09 mmols, 85% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves característiques espectrocòpiques com 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **31**. De la mateixa manera s'obté l'espirolactona **32**. (Esquema 6).



Esquema 6

1.3.1.1. 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (31). 1.18 g, 85% de rendiment, oli incolor. (Esquema 6).

P.eb.: 95°C(forn)/0.015 Torr.

IR (film): 2964, 2917, 2844, 1770 ($\nu_{C=O}$), 1442, 1290, 1228, 1198, 1174, 955 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (s.a., 3H, 8'- CH_3), 1.97 (m, 2H), 1.84-2.24 (a.c., 6H), 2.54 (m, 2H), 5.19 (m, H₇).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 22.6 (8'- CH_3), 27.6 (9- CH_2), 28.5 (3- CH_2), 32.1 (4- CH_2), 32.6 (10- CH_2), 36.6 (6- CH_2), 84.6 (C_5), 117.3 (7-CH), 133.7 (C_8), 176.7 ($\text{C}=\text{O}$).

1.3.1.2. (5*SR*,6*RS*)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (32). 1.64 g, 90% de rendiment, oli incolor. (Esquema 6).

P. eb.: 110°C(forn)/0.015 Torr.

IR (film): 2966, 2934, 2879, 1773 ($\nu_{C=O}$), 1450, 1382, 1287, 1244, 1198, 1175, 944 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (d, $J_{6',6}=7.12$ Hz, 3H, 6'- CH_3), 1.59 (s.a., 3H, 8'- CH_3), 1.69 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 2.40 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 5.07 (s.a., H_7).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 15.8 (6'- CH_3), 22.9 (8'- CH_3), 27.8, 28.2, 29.2, 31.8, 39.1, 87.6 (C_5), 125.1 (7-CH), 133.6 (C_8), 177.9 ($\text{C}=\text{O}$).

EM m/e (%): 181 (M^++1 , 2), 180 (M^+ , 13), 107 (7), 82 (100), 79 (5), 67 (47), 41 (8).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$): C: 73.30%, H: 8.95%

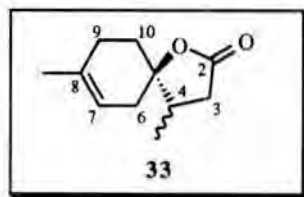
Experimental: C: 73.31%, H: 9.08%

1.3.2. Addició conjugada de dimetilcuprat de liti. Preparació de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (33).

En un matràs de 3 boques de 250 mL de capacitat, proveït amb un embut de pressió compensada, agitació magnètica i equipat amb septums, s'hi afegeixen 4.72 g (24.8 mmols) de CuI i es flameja tot el sistema fent passar un corrent d'argó. Aleshores, s'afegeixen 80 mL d'èter anhidre, es refreda a -15°C i

s'addicionen, mitjançant l'embut de pressió compensada i sota atmosfera inert, gota a gota, 34 mL de solució de MeLi (1.6M en èter, 54.2 mmols) fins a obtenir una solució de color coure brillant. La solució obtinguda es manté 45 minuts a -15°C i es refreda posteriorment a -35°C . En aquest moment, s'addiciona gota a gota, mitjançant una xeringa, una solució de 1.63 g (9.9 mmols) de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24** en 11 mL d'èter anhidre. Al llarg de l'addició es forma un precipitat groc intens. La suspensió obtinguda es deixa sota agitació magnètica a -20°C durant 30 minuts, llavors s'addicionen 68 mL de solució saturada de clorur amònic i es manté sota agitació magnètica durant 15 minuts més.

Seguidament, es filtren les sals insolubles, es separen les fases i l'aquosa s'extreu amb acetat d'etil (3x100 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb 100 mL de solució saturada de clorur sòdic, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent en un rotavapor. El cru obtingut s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel emprant hexà-acetat d'etil (4:1) com a eluent, d'aquesta manera s'obtenen 1.43 g (7.94 mmols, 80% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves característiques espectroscòpiques com 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **33** (mescla diastereoisomèrica). (Esquema 7).



Esquema 7

P.eb.: 100°C(forn)/0.06 Torr.

IR (film): 2964, 2917, 2851, 1775 ($\nu_{C=O}$), 1443, 1378, 1270, 1224, 1197, 1166, 1060, 1021, 990, 954, 932, 924 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (d, $J_{4',4}=5.33$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 1.73 (s.a., 3H, 8'- CH_3), 1.53-2.91 (m, 9H), 5.30 (s.a., H7).

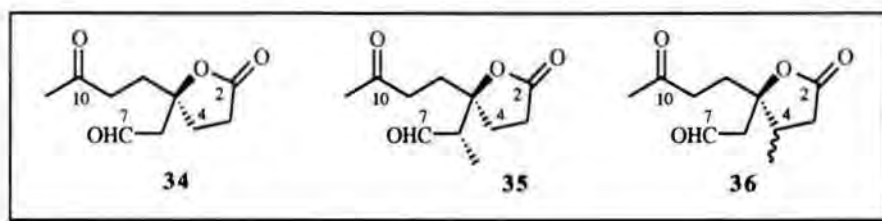
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.2/14.8 (4'- CH_3), 22.4/22.5 (8'- CH_3), 26.2 (9- CH_2), 27.3/30.5 (3- CH_2), 32.3/35.3 (10- CH_2), 35.7/36.5 (6- CH_2), 37.7/38.1 (4- CH), 85.6/85.7 (C_5), 116.7/117.0 (7- CH), 133.1/133.5 (C_8), 175.1/175.2 ($\text{C}=\text{O}$).

1.4. RUPTURA OXIDATIVA DEL DOBLE ENLLAÇ CONJUGAT DE LES ESPIROLACTONES 31, 32 I 33 MITJANÇANT OZONÒLISI.

Procediment general de preparació de 5-(3'-oxobutil)-5-(2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona (34), (1'SR,5SR)-5-(3'-oxobutil)-5-(1'-metil-2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona (35) i 4-metil-5-(3'-oxobutil)-5-(2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona (36).

Dins un reactor per ozonitzar s'addiciona una solució de 408 mg (2.2 mmols) de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona 33 en 20 mL de clorur de metilè, es refreda a -78°C i es fa bombollear un corrent de $\text{O}_2 + \text{O}_3$, mitjançant un generador d'ozó amb un cabal de 80 L/h i una intensitat de 140 mA, durant 30 minuts fins que el trap de $\text{KI}/\text{H}_2\text{SO}_4$ canvia de color i la mostra es torna d'un color blavós. Es para el generador d'ozó, i es deixa bombollear un corrent de nitrogen durant 20 minuts. El reactor es treu del generador

d'ozó i, en fred, s'addicionen 0.22 mL (3.0 mmols) de dimetil sulfur, deixant-se amb agitació magnètica a temperatura ambient durant 3 hores. Passat aquest temps, es renta amb aigua (2x20 mL), es separa la fase orgànica de l'aquosa i, aquesta última, s'extreu amb clorur de metilè (2x20 mL). Els extractes orgànics reunits es renten amb una solució saturada de clorur sòdic (1x30 mL), a continuació s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. S'obtenen 449 mg (2.1 mmols, 93% de rendiment) d'un oli espès incolor identificat per les seves característiques espectrocòpiques com 4-metil-5-(3'-oxobutyl)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **36** (barreja de diastereoisòmers). De la mateixa manera s'obtenen els aldehids **34** i **35**. (Esquema 8).



Esquema 8

1.4.1. 5-(3'-oxobutyl)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (**34**).

850 mg, 92% de rendiment, oli incolor (Esquema 8).

IR (film): 2928, 2857, 2748, 1772 ($\nu_{C=O}$), 1718 ($\nu_{C=O}$), 1420, 1358, 1261, 963 cm^{-1} .

^1H -RMN (80 MHz, CDCl_3) δ : 2.19 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 1.95-2.35 (a.c., 4H, $2\times\text{CH}_2$), 2.56 (t, $J=3.67$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J=3.67$ Hz, 2H), 2.85 (d, $J=1.02$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$), 9.76 (t, $J=1.02$ Hz, CHO).

¹³C-RMN (20 MHz, CDCl₃) δ: 28.3, 29.6, 31.1, 32.8, 37.1, 51.0, 84.6 (C₅), 175.7 (C₂), 198.5 (CHO), 206.6 (CH₃CO).

1.4.2. (1'SR,5SR)-5-(3'-oxobutil)-5-(1'-metil-2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona (35). 1.52 g, 86% de rendiment, oli incolor (Esquema 8).

IR (film) : 2943, 2856, 2743, 1774 (ν_{C=O}), 1719 (ν_{C=O}), 1420, 1379, 1300, 969 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 (d, J=6.94 Hz, 3H, -CH₃), 1.94 (t, J=8.41 Hz, 2H, CH₂), 2.08 (s, 3H, CH₃-CO-), 1.99-2.17 (a.c., 2H, CH₂), 2.44 (t, J=8.41 Hz, 2H, CH₂), 2.50-2.59 (a.c., 2H, CH₂), 2.72 (dq, J=6.94 Hz, J'=1.46 Hz, 1H, 1'-CH), 9.68 (d, J=1.46 Hz, 1H, CHO).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 8.4 (-CH₃), 28.0, 28.6, 29.5 (CH₃-CO-), 30.8, 36.7, 52.9 (1'-CH), 86.9 (C₅), 175.6 (C₂), 201.4 (CHO), 206.5 (CH₃CO).

1.4.3. 4-metil-5-(3'-oxobutil)-5-(2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona (36). 449 mg, 93% de rendiment, oli incolor (barreja de diastereoisòmers) (Esquema 8).

IR (film): 2937, 2858, 2749, 1775 (ν_{C=O}), 1715 (ν_{C=O}), 1423, 1376, 1264, 958 cm⁻¹.

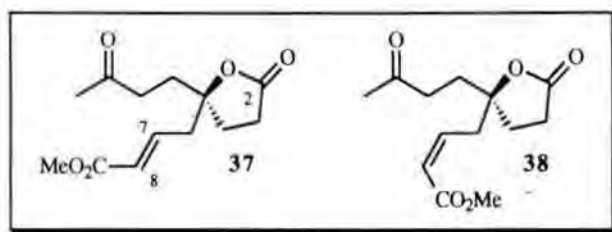
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 (d, J=6.60 Hz) i 1.15 (d, J=6.60 Hz) (3H, -CH₃), 2.18 (s) i 2.19 (s) (3H, CH₃-CO-), 1.75-2.37 (a.c., 4H), 2.56-2.81 (a.c., 5H), 9.79 (m, 1H, CHO).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 13.8/14.8 (-CH₃), 26.7, 29.9/30.9 (CH₃-CO-), 35.8/36.1, 37.1/37.3, 38.4, 46.6/49.1, 86.7/87.2 (C₅), 174.6/174.8 (C₂), 198.9/200.6 (CHO), 206.8/206.9 (CH₃-CO).

1.5. REACCIONS DE WITTIG I RELACIONADES.

1.5.1. Reacció de (carbometoximetilen)trifenilfosforà amb l'aldehid (34). Síntesi de (*E*)-5-(3'-(metoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (37) i (*Z*)-5-(3'-(metoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (38).

Dins un matràs de 25 mL de capacitat es dissolen 200 mg de 5-(3'-oxobutil)-5-(2'-oxoetil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **34** (1.01 mmols) en 10 mL de metanol anhidre. Es refreda a 0°C i s'addicionen, a petites porcions, 339 mg (1.01 mmols) de (carbometoximetilen)trifenilfosforà i es deixa amb agitació magnètica durant 1 hora. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor, i el cru obtingut es cromatografia a través d'una columna de sílica-gel utilitzant barreges d'acetat d'etil-hexà de polaritat creixent. Només es logra separar bé l'isòmer (*Z*), el (*E*) surt juntament amb l'òxid de trifenilfosfina. Per tal de purificar els isòmers cal fer una segona cromatografia en columna emprant acetat d'etil-hexà (3:1). D'aquesta manera, s'obtenen 85 mg (0.33 mmols, 33% de rendiment) de l'isòmer (*Z*) **38** i 118 mg (0.46 mmols, 46% de rendiment) de l'isòmer (*E*) **37**. (Esquema 9).



Esquema 9

P.eb.(mescla): 170°C(forn)/0.1 Torr.

(E)-5-(3'-(metoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (37). (Veure Esquema 9).

IR (film): 2953, 1773 ($\nu_{C=O}$), 1718 ($\nu_{C=O}$), 1655 ($\nu_{C=C}$), 1357, 1277, 980, 930 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.98 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.99-2.13 (a.c., 2H), 2.18 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), 2.55-2.64 (a.c., 6H, $3\times\text{CH}_2$), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 5.96 (d, $J_{8,7}=15.9$ Hz, H_8), 6.84 (dt, $J_{7,8}=15.9$ Hz, $J'_{7,6}=7.9$ Hz, H_7).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 28.5, 29.9, 30.5, 32.3, 37.2, 41.1, 51.6 (OCH_3), 86.0 (C_5), 125.7 (8-CH), 140.9 (7-CH), 165.9 (CO_2Me), 175.7 (C_2), 206.7 ($\text{CH}_3\text{-CO}$).

EM m/e (%): 223 ($M^+ - CH_3O$, 1), 222 ($M^+ - CH_3OH$, 1), 183 ($M^+ - CH_3COCH_2CH_2$, 3), 155 ($M^+ - CH_3O_2CCHCHCH_2$, 52), 127 (100), 109 (13), 99 ($CH_3O_2CCHCHCH_2^+$, 12), 81 (13), 55 (23), 43 (CH_3CO^+ , 94).

(Z)-5-(3'-(metoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofurana (38). (Veure Esquema 9).

IR (film): 2953, 1773 ($\nu_{C=O}$), 1719 ($\nu_{C=O}$), 1648 ($\nu_{C=C}$), 1358, 1279, 827 cm^{-1} .

1H -RMN (80 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.88-2.07 (a.c., 4H, $2xCH_2$), 2.16 (s, 3H, CH_3CO), 2.55 (dd, $J=8.2$ Hz, $J'=2.5$ Hz, 2H), 2.47-2.73 (a.c., 2H), 3.07 (d, $J=6.6$ Hz, 2H, $-CH_2-CH=CH$), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.11 (d, $J_{8,7}=10.3$ Hz, H₈), 5.90-6.42 (m, H₇).

^{13}C -RMN (20 MHz, $CDCl_3$) δ : 28.5, 29.8, 30.5, 32.2, 36.9, 37.4, 51.1 (OCH_3), 86.67 (C₅), 123.0 (8-CH), 142.1 (7-CH), 166.2 (CO_2Me), 175.9 (C₂), 206.7 (CH_3CO).

Anàlisi elemental (de la barreja (Z)-(E)):

Calculada per ($C_{13}H_{18}O_5$): C: 61.40%, H: 7.14%

Experimental: C: 61.47%, H: 7.16%

1.5.2. Reacció de trietilfosfonoacetat amb l'aldehid (34). Síntesi de (E)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (39) i (Z)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (40).

1.5.2.1. Utilització de n-BuLi com a base.

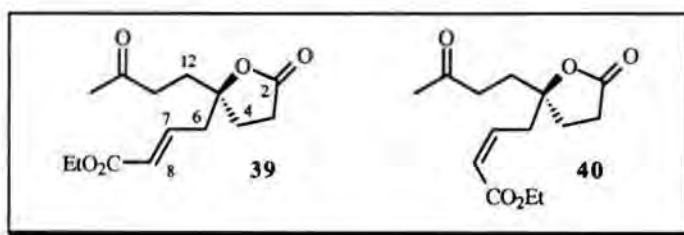
Procediment general.

Dins un matràs de 100 mL de capacitat proveït amb agitació magnètica i septum, prèviament flamejat, sota atmosfera inert, s'addicionen 10 mL de THF anhidre, es refreda a -20°C i s'afegeixen, gota a gota, 1.93 mmols (1 equiv.) de n-BuLi 1.6M en hexà. A continuació, s'addiciona, gota a gota, una solució de 2.12 mmols (1.1 equiv.) de trietilfosfonoacetat en 13 mL de THF anhidre. Es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient i es manté agitant durant 1 hora. A la solució transparent resultant, s'afegeix, gota a gota, una solució de 1.93 mmols (1 equiv.) de l'aldehid corresponent dissolts en 10 mL de THF anhidre i es deixa agitant a temperatura ambient durant 21 hores, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina i per cromatografia de gasos (programa 1). Passat aquest temps, s'aboca sobre 65 mL d'aigua i es fan extraccions amb CH_2Cl_2 (3x40 mL). Els extractes orgànics reunits es renten amb 30 mL de solució saturada de NaCl, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:2).

Les fraccions s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció (programa 1), obtenint-se els següents compostos per ordre d'elució:

- 68 mg (6% de rendiment) de $(5SR,7RS,8RS)$ -7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46a**.
- 159 mg (14% de rendiment) de barreja de (Z) -5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **40** i $(5SR,7SR,8SR)$ -7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46c**.
- 431 mg (38% de rendiment) de (E) -5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **39**.
- 45 mg (4% de rendiment) de $(5SR,7SR,8RS)$ -7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46b**.

Rendiment global: 62%.



Esquema 10

Característiques físiques i espectroscòpiques de 39 i 40:

(E)-5-(3'-(etoxicarbonil)al·lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (39). Oli incolor. (Veure Esquema 10).

P.cb.: 170°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film) : 2982, 2932, 1775 ($\nu_{C=O}$), 1716 ($\nu_{C=O}$), 1657 ($\nu_{C=C}$), 1461, 1369, 1271, 1193, 983, 924 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.22$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.93-2.14 (a.c., 4H), 2.16 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.53-2.63 (a.c., 6H), 4.17 (q, $J=7.22$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.93 (d, $J_{8,7}=15.50$ Hz, H₈), 6.81 (dt, $J_{7,8}=15.50$ Hz, $J'_{7,6}=7.81$ Hz, H₇).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.0 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 28.5, 29.9, 30.4, 32.2, 37.2, 41.1, 60.4 (OCH_2CH_3), 86.1 (C₅), 126.1 (8-CH), 140.6 (7-CH), 165.5 ($-\text{CO}_2\text{Et}$), 175.8 (C₂), 206.8 (COCH_3).

EM m/e (%): 269 (M^++1 , 3), 268 (M^+ , 1), 251 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$, 1), 223 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 21), 222 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 18), 197 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CH}_2$, 19), 177 (30), 155 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}_2\text{CCHCHCH}_2$, 567), 127 (1000), 109 (117), 85 (110), 55 (144), 43 (CH_3CO^+ , 625).

Anàlisi elemental (de la barreja (Z)-(E)):

Calculada per ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$): C: 62.69%, H: 7.46%

Experimental: C: 62.69%, H: 7.66%

(Z)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (40). Dades espectroscòpiques obtingudes de l'espectre de la barreja amb (5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46c**. (Veure Esquema 10).

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (t, J=7.03 Hz, 3H, -OCH₂CH₃), 1.90-2.08 (a.c., 4H), 2.16 (s, 3H, -COCH₃), 2.49-2.59 (a.c., 6H), 4.15 (q, J=7.03 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 5.91 (d, J_{8,7}=11.63 Hz, H₈), 6.10-6.22 (m, H₇).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (-OCH₂CH₃), 28.9, 29.8, 30.7, 32.4, 37.5, 42.2, 60.6 (OCH₂CH₃), 87.4 (C₅), 124.3 (8-CH), 142.9 (7-CH), 167.0 (-CO₂Et), 177.2 (C₂), 208.4 (COCH₃).

Les característiques físiques i espectroscòpiques dels oxaspiro[4.4]nonans **46a**, **46b** i **46c** estan descrites a l'apartat 1.6.1.1.

1.5.2.2. Utilització de NaH com a base.

Procediment general.

Sobre una suspensió formada per 0.8-1.0 mmols de NaH (50-60% dispersió en oli) en 11 mL de THF anhidre, gota a gota, s'addiciona una solució de 1.1 mmols de trietilfosfonoacetat en 6 mL de THF anhidre. El sistema es deixa amb agitació magnètica a temperatura ambient sota atmosfera inert durant 1 hora. A continuació s'afegeix, gota a gota, una solució de 1 mmol de l'aldehid corresponent en 5 mL de THF anhidre i es deixa amb agitació magnètica durant 21 hores, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia de capa fina i per cromatografia de gasos (programa 1). Passat aquest temps, el cru s'aboca sobre 32 mL d'aigua i es fan extraccions amb CH₂Cl₂ (3x30 mL). Els

extractes orgànics reunits es renten amb 30 mL de solució saturada de NaCl, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:2).

Les fraccions s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció (programa 1), obtenint-se els següents compostos per ordre d'elució:

- 26.8 mg (10% de rendiment) de barreja de (Z)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona **40** i (5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **46c**.
- 102 mg (39% de rendiment) de (E)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona **39**.

Rendiment global: 49%.

Les característiques físiques i espectroscòpiques dels compostos **39** i **40** han estat descrites a l'apartat 1.5.2.1 i pel compost **46c** a l'apartat 1.6.1.1.

1.5.2.3. Reacció de (34) amb trietilfosfonoacetat utilitzant 2 equivalents de n-BuLi.

Seguint el procediment general descrit a l'apartat 1.5.2.1 però utilitzant 2 equivalents de n-BuLi s'obtenen:

- 24 mg (0.09 mmols, 5% de rendiment) de (*E*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **39** juntament amb mescles complexes de compostos que no varen poder ésser purificades impossibilitant així la seva identificació.

Les característiques físiques i espectroscòpiques d'aquest compost han estat descrites a l'apartat **1.5.2.1**.

1.5.3. Reacció de trietilfosfonoacetat amb l'aldehid (35). Síntesi de (*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (41) i (*Z*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (42).

1.5.3.1. Utilització de n-BuLi com a base.

Seguint el procediment descrit a l'apartat **1.5.2.1** s'obtenen els següents compostos per ordre d'elució:

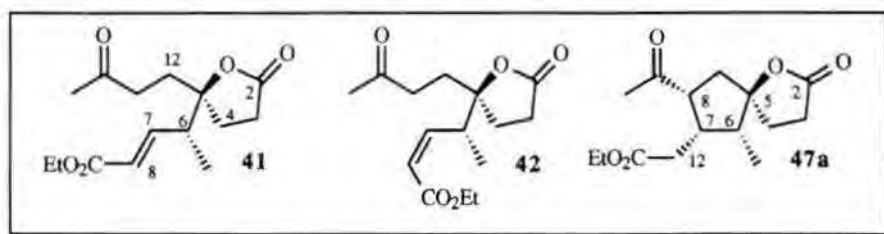
- 478 mg (12% de rendiment) d'una mescla de (5*RS*,6*RS*,7*SR*,8*RS*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47a** i (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47c** en relació (1:2). Una posterior purificació per cromatografia a través de sílica-gel ens permet obtenir pur l'isòmer majoritari **47c**.
- 80 mg (2% de rendiment) de (*Z*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **42**.

- 2.234 g (56% de rendiment) de (*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **41**.

- 80 mg (2% de rendiment) de (5*RS*,6*RS*,7*SR*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47b**.

Rendiment global: 72%.

Característiques físiques i espectroscòpiques de **41**, **42** i **47a**:



Esquema 11

(*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (**41**). (Veure Esquema 11).

P.eb.: 170°C(forn)/0.015 Torr.

IR (film): 2980, 2940, 1774 ($\nu_{C=O}$), 1716 ($\nu_{C=O}$), 1654 ($\nu_{C=C}$), 1459, 1368, 1266, 1182, 984, 926 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.04 (d, $J=6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.87 (m, 1H, H_{12}), 1.89 (t, $J_{4,3}=7.8$ Hz, 2H, 4- CH_2), 2.10 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.15 (m, 1H, H_{12}'), 2.44-2.72 (a.c., 5H), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.85 (d, $J_{8,7}=15.7$ Hz, 1H, H_8), 6.77 (dd, $J_{7,8}=15.7$ Hz, $J'_{7,6}=8.3$ Hz, 1H, H_7).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.6 (-CH₃), 14.2 (-OCH₂CH₃), 27.8, 28.9, 30.2 (COCH₃), 31.4, 37.3, 43.9, 60.9 (-OCH₂CH₃), 88.7 (C₅), 124.4 (8-CH), 147.4 (7-CH), 166.9 (-CO₂Et), 172.2 (C₂), 208.3 (COCH₃).

EM m/e (%): 236 (M⁺-C₂H₅OH, 2), 201 (4), 155 (M⁺-C₇H₁₁O₂, 59), 128 (C₇H₁₁O₂⁺, 100), 109 (11), 81 (10), 43 (CH₃CO⁺, 61).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₅H₂₂O₅): C: 63.83%, H: 7.80%

Experimental: C: 63.58%, H: 7.85%

(Z)-(1'RS,5SR)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxo-butil)-2(3H)-dihidrofuranona (42). (Veure Esquema 11).

P.eb.: 170°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2962, 2929, 1773 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1717 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1647 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1465, 1376, 1290, 1186, 970, 927 cm⁻¹.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.25 (t, J=7.3 Hz, 3H, -OCH₂CH₃), 1.90 (m, 1H, H₁₂), 1.93 (t, J_{4,3}=8.0 Hz, 2H, 4-CH₂), 2.13 (s, 3H, -COCH₃), 2.25 (m, 1H, H_{12'}), 2.43-2.62 (a.c., 4H, 13-CH₂, 3-CH₂), 4.03 (m, 1H, 6-CH), 4.12 (q, J=7.3 Hz, 2H, -OCH₂CH₃), 5.83 (d, J_{8,7}=11.7 Hz, 1H, H₈), 5.98 (dd, J_{7,8}=11.7 Hz, J'_{7,6}=11.7 Hz, 1H, H₇).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (-OCH₂CH₃), 14.4 (-CH₃), 27.7, 28.8, 30.1 (COCH₃), 31.0, 37.3, 38.3, 60.2 (-OCH₂CH₃), 88.7 (C₅), 121.6 (8-CH), 147.8 (7-CH), 165.9 (-CO₂Et), 176.3 (C₂), 207.3 (COCH₃).

(5*RS*,6*RS*,7*SR*,8*RS*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47a). Dades espectroscòpiques obtingudes de l'espectre de la barreja amb (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47c**. (Veure Esquema 11).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.87 (d, J=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.01-2.04 (a.c., 2H, H₄, H_{9α}), 2.11 (a.c., H_{9β}), 2.14 (s, 3H, COCH₃), 2.18 (m, H_{6β}), 2.25-2.29 (a.c., 2H, H_{4'}, H₁₂), 2.41 (dd, J_{12',12}=16.3 Hz, J'_{12',7}=8.6 Hz, H_{12'}), 2.53 (a.c., 2H, 3-CH₂), 3.10 (m, H₇), 3.52 (q, J=8.6 Hz, H₈), 4.06 (q, J=7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 10.7 (CH₃), 14.1 (OCH₂CH₃), 28.4 (C₄), 29.3 (C₃), 31.8 (C₁₂), 32.2 (COCH₃), 39.6 (C₉), 39.8 (C₇), 45.6 (C₆), 49.9 (C₈), 60.5 (OCH₂CH₃), 96.3 (C₅), 172.5 (CO₂Et), 176.0 (C₂), 210.9 (COCH₃).

Les característiques físiques i espectroscòpiques de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47c** i (5*RS*,6*RS*,7*SR*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47b** estan descrites a l'apartat **1.6.1.2**.

1.5.3.2. Utilització de NaH com a base.

Seguint el procediment general descrit a l'apartat **1.5.2.2** s'obtenen:

- 118 mg (43% de rendiment) de (*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **41**.

Les característiques físiques i espectroscòpiques d'aquest compost han estat descrites a l'apartat 1.5.3.1.

1.5.3.3. Reacció de (35) amb trietilfosfonoacetat en presència de $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (neutre).

1.5.3.3.1. Preparació de KF sobre alúmina (neutre).

Es dissolen 5 g de KF en 50 mL d' H_2O i s'afegeixen 7.5 g d' Al_2O_3 (neutre). La mescla obtinguda s'evapora a sequetat a pressió reduïda en un rotavapor. A continuació, es fan rentats amb EtOH (4x13mL) per eliminar la humitat, evaporant cada vegada a sequetat. Finalment, el sòlid blanc obtingut s'asseca en una estufa a 110°C durant 24 hores i es guarda en un recipient tancat sota atmosfera inert.

1.5.3.3.2. Síntesi de (E)-(1'RS,5SR)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona 41.

Dins un matràs de 25 mL es dissolen 460 mg (2.17 mmols) de (1'SR,5SR)-5-(3'-oxobutil)-5-(1'-metil-2'-oxoetil)-2(3H)-dihidrofuranona **35** en 3 mL de THF anhidre, s'afegeixen 0.64 mL (3.26 mmols) de trietilfosfonoacetat i 0.97 g de KF sobre Al_2O_3 (neutre). Es manté el sistema sota atmosfera inert i agitació magnètica a temperatura ambient. Es segueix la reacció per cromatografia de gasos (programa 1) i al cap de 48 hores la reacció no progressa més. D'aquesta manera s'obté un cru que conté un 4% de (E)-(1'RS,5SR)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona **41**.

Les dades físiques i espectroscòpiques de **41** han estat descrites a l'apartat **1.5.3.1**.

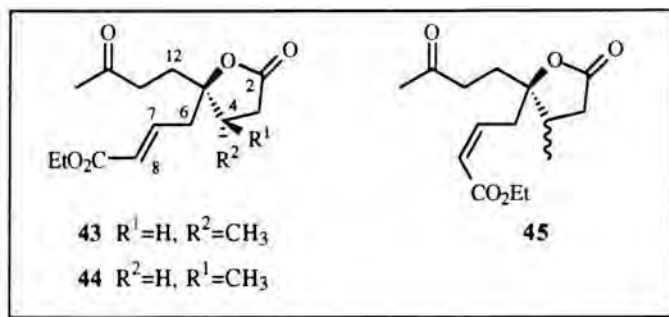
1.5.4. Reacció de trietilfosfonoacetat amb l'aldehid (36). Síntesi de *(E)*-(4*SR*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (**43**), *(E)*-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (**44**) i *(Z)*-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (**45**).

1.5.4.1. Utilització de n-Buli com a base.

Seguint el procediment general descrit a l'apartat **1.5.2.1** s'obtenen els següents compostos per ordre d'elució:

- 24 mg (4% de rendiment) de *(Z)*-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **45** (mescla diastereoisomèrica).
- 199 mg (37% de rendiment) del diastereoisòmer *(E)*-(4*SR*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **43**.
- 150 mg (28% de rendiment) del diastereoisòmer *(E)*-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **44**.

Rendiment global: 69%.

Característiques físiques i espectroscòpiques de 43, 44 i 45:

Esquema 12

(E)-(4SR,5RS)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (43). (Veure Esquema 12).

P.eb.: 170°C(forn)/0.015 Torr.

IR (film): 2980, 2933, 1779 ($\nu_{C=O}$), 1714 ($\nu_{C=O}$), 1656 ($\nu_{C=C}$), 1460, 1369, 1263, 1169, 982, 929 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.73 (ddd, $J_{12,12'}=15.0$ Hz, $J'_{12,13}=9.6$ Hz, $J''_{12,13}=5.5$ Hz, 1H, H_{12}), 1.98 (ddd, $J_{12',12}=15.0$ Hz, $J'_{12',13}=9.6$ Hz, $J''_{12',13}=5.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{12'}$), 2.17 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.31 (dd, $J_{3,3'}=17.0$ Hz, $J'_{3,4}=10.9$ Hz, 1H, H_3), 2.45-2.68 (a.c., 6H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.91 (dt, $J_{8,7}=15.5$ Hz, $J'_{8,6}=1.4$ Hz, H_8), 6.82 (ddd, $J_{7,8}=15.5$ Hz, $J'_{7,6}=8.3$ Hz, $J''_{7,6}=6.9$ Hz, 1H, H_7).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.7 (- CH_3), 14.1 (- OCH_2CH_3), 26.3, 30.0 (- COCH_3), 36.1, 37.1, 37.3, 39.1, 60.5 (- OCH_2CH_3), 87.8 (C_5), 125.9 (8- CH), 141.1 (7- CH), 165.5 (- CO_2Et), 174.9 (C_2), 207.1 (COCH_3).

EM m/e (%): 237 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 4), 236 ($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 4), 211 ($\text{M}^+ - \text{C}_4\text{H}_7\text{O}$, 5), 169 ($\text{M}^+ - \text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$, 72), 141 (100), 123 (8), 99 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{H}^+$, 24), 43 (CH_3CO^+ , 99).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$): C: 63.83%, H: 7.80%

Experimental: C: 63.98%, H: 8.03%

(E)-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (44). (Veure Esquema 12).

P.eb.: 170°C(forn)/0.015 Torr.

IR (film): 2981, 2937, 1775 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1712 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1656 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1444, 1368, 1268, 1181, 985, 927 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.05 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, - OCH_2CH_3), 1.87 (ddd, $J_{12,12'}=15.0$ Hz, $J'_{12,13}=8.2$ Hz, $J''_{12,13}=6.9$ Hz, 1H, H_{12}), 1.96 (ddd, $J_{12',12}=15.0$ Hz, $J'_{12',13}=8.2$ Hz, $J''_{12',13}=6.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{12'}$), 2.10 (s, 3H, - COCH_3), 2.21 (dd, $J_{3,3'}=17.4$ Hz, $J'_{3,4}=10.1$ Hz, 1H, H_3), 2.37 (a.c., 2H, H_4 , H_6), 2.48 (a.c., 3H, H_6' , H_{13} , $\text{H}_{13'}$), 2.63 (dd, $J_{3',3}=17.4$ Hz, $J'_{3',4}=8.2$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 4.13 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, - OCH_2CH_3), 5.87 (dt, $J_{8,7}=15.5$ Hz, $J'_{8,6}=1.5$ Hz, 1H, H_8), 6.83 (ddd, $J_{7,8}=15.5$ Hz, $J'_{7,6}=8.2$ Hz, $J''_{7,6}=6.6$ Hz, 1H, H_7).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 29.6 ($-\text{CH}_3$), 29.9, 30.0 ($-\text{COCH}_3$), 36.5, 36.8, 37.2, 37.3, 60.5 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 88.1 (C_5), 125.9 (8-CH), 141.4 (7-CH), 165.6 ($-\text{CO}_2\text{Et}$), 174.9 (C_2), 206.9 (COCH_3).

EM m/e (%): 237 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$, 4), 236 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, 4), 211 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$, 5), 169 ($\text{M}^+-\text{C}_6\text{H}_9\text{O}_2$, 72), 141 (100), 123 (8), 99 ($\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{H}^+$, 24), 43 (CH_3CO^+ , 99).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$): C: 63.83%, H: 7.80%

Experimental: C: 63.96%, H: 8.06%

(Z)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (45). (mescla diastereoisomèrica) (Veure Esquema 12).

P.eb.: 170°C(forn)/0.015 Torr.

IR (film): 2969, 2930, 1778 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1718 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1649 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1446, 1361, 1261, 1188, 976, 924 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (d, $J=6.50$ Hz, 3H, CH_3), 1.24 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.71 (a.c., 1H, H_{12}), 1.96 (a.c., 1H, H_{12}'), 2.16 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$), 2.24-2.63 (a.c., 5H), 2.90 (dd, $J_{3,3'}=15.3$ Hz, $J'_{3,4}=6.6$ Hz, 1H, H_3), 3.22 (dd, $J_{3',3}=15.3$ Hz, $J'_{3',4}=8.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 4.10 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 5.90 (dt, $J_{8,7}=11.7$ Hz, $J'_{8,6}=1.4$ Hz, 1H, H_8), 6.13 (ddd, $J_{7,8}=11.7$ Hz, $J'_{7,6}=8.8$ Hz, $J''_{7,6}=5.8$ Hz, 1H, H_7).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 13.7 (-CH₃), 14.1 (-OCH₂CH₃), 26.6, 30.0 (-COCH₃), 34.3, 36.1, 37.1, 37.3, 60.1 (-OCH₂CH₃), 88.5 (C₅), 123.4 (8-CH), 142.3 (7-CH), 165.9 (-CO₂Et), 175.3 (C₂), 207.3 (COCH₃).

1.5.4.2. Utilització de NaH com a base.

Seguint el procediment descrit a l'apartat 1.5.2.2 s'obtenen els següents compostos per ordre d'elució:

- 112.8 mg (20% de rendiment) de (*E*)-(4*SR*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **43**.
- 84.6 mg (15% de rendiment) de (*E*)-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona **44**.

Rendiment global: 35%.

Les característiques físiques i espectroscòpiques dels compostos **43** i **44** han estat descrites a l'apartat 1.5.4.1.

1.6. REACCIONS DE MICHAEL INTRAMOLECULARS. SÍNTESI D'OXASPIRO[4.4]NONANS.

1.6.1. Ciclació de Michael intramolecular de (39), (41), (43) i (44) utilitzant n-BuLi com a base. Síntesi de 7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46), 8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47), (4*SR*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48) i (4*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49).

Procediment general.

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, prèviament flamejat, equipat amb un septum i agitació magnètica, sota atmosfera inert s'hi dissol 1 mmol de la 2(3*H*)-dihidrofuranona-5,5-disubstituïda corresponent en 10 mL de THF anhidre. La solució es refreda a 0°C i, posteriorment, s'addiciona gota a gota 1 mmol de n-BuLi 1.6M en hexà. Es deixa que la reacció transcorri a temperatura ambient durant 46 hores, l'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos (programa 1). Passat aquest temps s'afegeixen 4 mL d'etanol i, a continuació, s'aboca sobre 45 mL d'aigua. S'extreu amb clorur de metilè (4x30 mL) i els extractes orgànics reunits es renten amb 25 mL de solució saturada de NaCl, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant es cromatografia a través de sílica-gel utilitzant com a eluent hexà:acetat d'etil (1:1). Les fraccions s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció (programa 1).

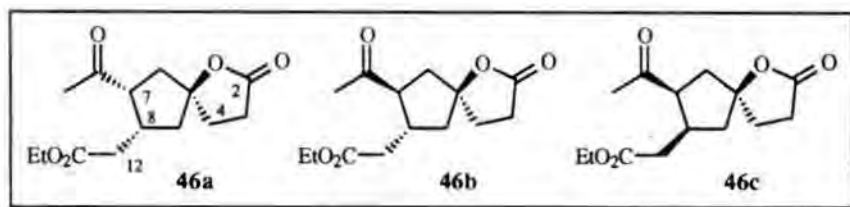
Els resultats obtinguts (rendiments i relació molar dels productes) estan descrits a la **Taula 1**.

Taula 1. Resultats de la ciclació de Michael intramolecular utilitzant *n*-BuLi.

Prod. partida	t (h)	Rdt.(%)	Prod. obtinguts			Relació molar ^a
39	46	10	46a	46b	46c	1 : 3 : 4
41	46	17	47b	47c		1 : 2
43	46	35	48a ^b	48b	48c	1 : 3 : 3
44	46	30	49a ^b	49b	49c	1 : 2.5 : 5

a) Les relacions molars s'han obtingut per cromatografia de gasos. b) Pels resultats obtinguts en la cromatografia podrien correspondre a **48a**: (4*SR*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona i **49a**: (4*RS*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona, però no ha estat possible el seu aïllament.

1.6.1.1. Dades físiques i espectroscòpiques de les 7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones (46) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (*E*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (39).



Esquema 13

(5SR,7RS,8RS)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46a). Oli incolor. (Veure Esquema 13).

P.eb.: 170°C(forn)/0.02 Torr.

IR (film): 2955, 2930, 1774 ($\nu_{C=O}$), 1728 ($\nu_{C=O}$), 1708 ($\nu_{C=O}$), 1421, 1376, 1260, 1170, 1022, 925 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.67 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=13.9$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=10.2$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 2.03 (dd, $J_{6\alpha,6\beta}=14.2$ Hz, $J'_{6\alpha,7}=8.0$ Hz, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.09 (ddd, $J_{6\beta,6\alpha}=14.2$ Hz, $J'_{6\beta,7}=8.0$ Hz, $J''_{6\beta,9\beta}=2.2$ Hz, $\text{H}_{6\beta}$), 2.13 (s, 3H, COCH_3), 2.15-2.22 (a.c., 4H, 4- CH_2 , $\text{H}_{9\beta}$, H_{12}), 2.37 (dd, $J_{12',12}=16.1$ Hz, $J'_{12',8}=7.8$ Hz, $\text{H}_{12'}$), 2.52 (t, $J_{3,4}=8.0$ Hz, 2H, 3- CH_2), 2.89 (m, H_8), 3.46 (q, $J=8.0$ Hz, H_7), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 (OCH_2CH_3), 29.6 (C_3), 31.8 (COCH_3), 32.2 (C_4), 35.5 (C_{12}), 37.1 (C_8), 41.3 (C_6), 44.4 (C_9), 51.4 (C_7), 60.5 (OCH_2CH_3), 93.1 (C_5), 172.1 (CO_2Et), 176.0 (C_2), 210.8 (COCH_3).

(5SR,7SR,8RS)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46b). Sòlid blanc. (Veure Esquema 13).

P.f.: 71-72°C (dietil èter-pentà).

IR (KBr): 2978, 2922, 1760 ($\nu_{C=O}$), 1726 ($\nu_{C=O}$), 1697 ($\nu_{C=O}$), 1426, 1385, 1244, 1164, 1033, 924 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.53 (dd, J_{9α,9β}=13.6 Hz, J'_{9α,8}=11.4 Hz, H_{9α}), 2.16 (a.c., 2H, 4-CH₂), 2.19 (a.c., 2H, H_{6β}, H_{6α}), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.24-2.33 (a.c., 2H, H_{9β}, H₁₂), 2.46 (dd, J_{12',12}=15.5 Hz, J'_{12',8}=6.0 Hz, H_{12'}), 2.53 (t, J_{3,4}=8.1 Hz, 2H, 3-CH₂), 2.67 (q, J=9.0 Hz, H₇), 2.87 (m, H₈), 4.05 (q, J=7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (OCH₂CH₃), 27.7 (COCH₃), 29.5 (C₃), 32.6 (C₄), 37.0 (C₈), 38.3 (C₁₂), 41.2 (C₆), 44.7 (C₉), 56.2 (C₇), 60.5 (OCH₂CH₃), 92.4 (C₅), 171.8 (CO₂Et), 175.8 (C₂), 208.0 (COCH₃).

EM m/e (%): 269 (M⁺+1, 1), 223 (M⁺-C₂H₅O⁺, 18), 222 (M⁺-C₂H₅OH, 12), 195 (M⁺-CH₃CH₂CO₂, 13), 180 (M⁺-C₄H₈O₂, 11), 166 (15), 154 (20), 121 (11), 95 (C₅H₇O₂⁺, 16), 43 (CH₃CO⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₄H₂₀O₅): C: 62.69%, H: 7.46%

Experimental: C: 62.70%, H: 7.48%

(5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]

nonan-2-ona (46c). Oli incolor. (Veure Esquema 13).

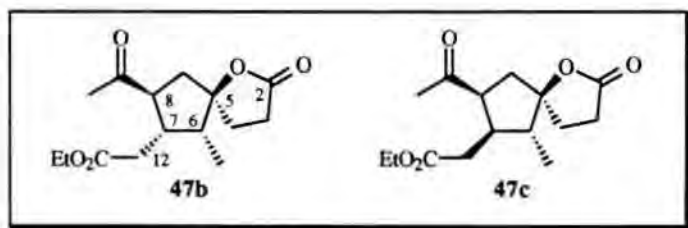
P.eb.: 170°C(forn)/0.02 Torr.

IR (film): 2958, 2920, 1772 (ν_{C=O}), 1728 (ν_{C=O}), 1707 (ν_{C=O}), 1421, 1377, 1289, 1162, 1029, 959, 921 cm⁻¹.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.78 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=14.5$ Hz, $J'_{9\beta,8}=5.3$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=2.2$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 1.86 (dd, $J_{6\alpha,6\beta}=13.5$ Hz, $J'_{6\alpha,7}=10.2$ Hz, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.14 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=14.5$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=9.6$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.20 (a.c., 2H, 4- CH_2), 2.21 (ddd, $J_{6\beta,6\alpha}=13.5$ Hz, $J'_{6\beta,7}=7.6$ Hz, $J''_{6\beta,9\beta}=2.2$ Hz, $\text{H}_{6\beta}$), 2.40 (dd, $J_{12,12'}=16.0$ Hz, $J'_{12,8}=8.0$ Hz, H_{12}), 2.50 (a.c., 3H, 3- CH_2 , $\text{H}_{12'}$), 2.71 (m, H_8), 2.98 (ddd, $J_{7,6\alpha}=10.2$ Hz, $J'_{7,6\beta}=7.6$ Hz, $J''_{7,8}=7.6$ Hz, H_7), 4.05 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.1 (OCH_2CH_3), 29.4 (C_3), 29.9 (COCH_3), 32.0 (C_4), 36.6 (C_8), 39.9 (C_{12}), 41.9 (C_6), 43.8 (C_9), 56.1 (C_7), 60.5 (OCH_2CH_3), 93.7 (C_5), 172.2 (CO_2Et), 176.1 (C_2), 208.9 (COCH_3).

1.6.1.2. Dades físiques i espectroscòpiques de les 8-acetil-7-etoxi-carbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones (47) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(1'-metil-3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (41).



Esquema 14

(5*RS*,6*RS*,7*SR*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47b). Sòlid blanc. (Veure Esquema 14).

P.f.: 57-58°C (dietil èter-pentà).

IR (KBr): 2969, 2931, 1771 ($\nu_{C=O}$), 1731 ($\nu_{C=O}$), 1713 ($\nu_{C=O}$), 1459, 1445, 1378, 1252, 1178, 1097, 978, 944 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 2.01 (ddd, $J_{4,4'}=11.1$ Hz, $J'_{4,3}=8.7$ Hz, $J''_{4,3'}=6.4$ Hz, H_4), 2.12 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=14.7$ Hz, $J'_{9\beta,8\alpha}=6.2$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=1.5$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 2.18 (s, 3H, COCH_3), 2.22-2.33 (a.c., 3H, $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{6\beta}$), 2.35-2.38 (AB, 2H, H_{12} , $\text{H}_{12'}$), 2.52-2.57 (AB, 2H, H_3 , $\text{H}_{3'}$), 2.65 (m, $\text{H}_{8\alpha}$), 3.06 (m, $\text{H}_{7\beta}$), 4.07 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 10.1 (CH_3), 14.1 (OCH_2CH_3), 27.2 (COCH_3), 28.5 (C_4), 29.3 (C_3), 35.2 (C_{12}), 38.8 (C_9), 40.1 (C_7), 45.0 (C_6), 54.3 (C_8), 60.6 (OCH_2CH_3), 95.9 (C_5), 171.9 (CO_2Et), 175.6 (C_2), 208.6 (COCH_3).

(5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47c). Oli incolor. (Veure Esquema 14).

P.eb.: 150°C (forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2966, 2937, 1774 ($\nu_{C=O}$), 1728 ($\nu_{C=O}$), 1711 ($\nu_{C=O}$), 1421, 1368, 1290, 1167, 1097, 948, 919 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.97 (d, J=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.86-1.96 (a.c., 3H, H_{9α}, H_{6β}, H_{4β}), 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.15-2.19 (a.c., 2H, H_{9β}, H_{4α}), 2.29 (m, H_{7α}), 2.38 (dd, J_{12,12'}=15.7 Hz, J'_{12,7}=7.6 Hz, H₁₂), 2.49-2.53 (a.c., 3H, 3-CH₂, H_{12'}), 2.96 (q, J=8.8 Hz, H_{8α}), 4.06 (q, J=7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.1 (OCH₂CH₃), 15.5 (CH₃), 27.9 (C₄), 29.0 (C₃), 29.9 (COCH₃), 39.3 (C₁₂), 39.5 (C₉), 43.5 (C₇), 47.4 (C₆), 54.0 (C₈), 60.4 (OCH₂CH₃), 95.5 (C₅), 172.2 (CO₂Et), 176.0 (C₂), 208.9 (COCH₃).

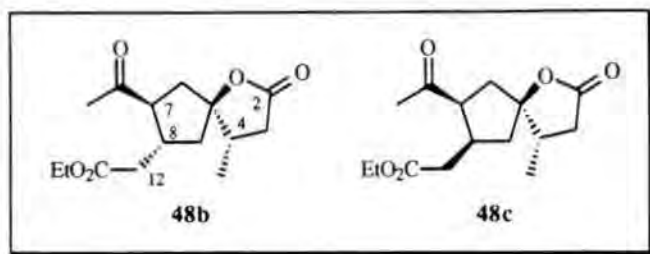
EM m/e (%): 282 (M⁺, 6), 264 (M⁺-H₂O, 5), 236 (M⁺-C₂H₅OH, 58), 194 (M⁺-C₄H₈O₂, 21), 175 (12), 154 (M⁺-C₇H₁₂O₂, 58), 112 (C₆H₈O₂⁺, 21), 95 (C₅H₇O₂⁺, 24), 43 (CH₃CO⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₅H₂₂O₅): C: 63.83%, H: 7.80%

Experimental: C: 63.65%, H: 7.94%

1.6.1.3. Dades físiques i espectroscòpiques de les (4SR)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones (48) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (E)-(4SR,5RS)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3H)-dihidrofuranona (43).



Esquema 15

(4*SR*,5*SR*,7*SR*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48b). Sòlid blanc. (Veure Esquema 15).

P.f.: 70-71°C (dietilèter-pentà).

IR (KBr): 2964, 2924, 1775 ($\nu_{C=O}$), 1728 ($\nu_{C=O}$), 1709 ($\nu_{C=O}$), 1456, 1423, 1376, 1257, 1157, 1025, 925 cm^{-1} .

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.09 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.58 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=13.7$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=12.0$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 1.98 (ddd, $J_{6\beta,6\alpha}=14.6$ Hz, $J'_{6\beta,7}=6.8$ Hz, $J''_{6\beta,9\beta}=2.1$ Hz, $\text{H}_{6\beta}$), 2.18 (dd, $J_{3\alpha,3\beta}=17.0$ Hz, $J'_{3\alpha,4\beta}=7.6$ Hz, $\text{H}_{3\alpha}$), 2.18 (s, 3H, COCH_3), 2.20 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=13.7$ Hz, $J'_{9\beta,8}=6.7$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=2.1$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 2.31-2.32 (a.c., 2H, $\text{H}_{6\alpha}$, H_{12}), 2.44-2.48 (a.c., 2H, $\text{H}_{4\beta}$, $\text{H}_{12'}$), 2.62 (m, H_7), 2.66 (dd, $J_{3\beta,3\alpha}=17.0$ Hz, $J'_{3\beta,4\beta}=7.8$ Hz, $\text{H}_{3\beta}$), 2.88 (m, H_8), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (OCH_2CH_3), 15.0 (CH_3), 27.7 (COCH_3), 35.1 (C_6), 36.6 (C_8), 37.4 (C_3), 37.5 (C_4), 38.3 (C_{12}), 44.0 (C_9), 56.3 (C_7), 60.5 (OCH_2CH_3), 95.5 (C_5), 171.8 (CO_2Et), 175.2 (C_2), 207.9 (COCH_3).

EM m/e (%): 282 (M^+ , 1), 237 ($M^+ - C_2H_5O$, 10), 194 ($M^+ - C_4H_8O_2$, 7), 180 (54), 149 (15), 135 (11), 106 (29), 93 (24), 79 (19), 43 (CH_3CO^+ , 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($C_{15}H_{22}O_5$): C: 63.83%, H: 7.80%

Experimental: C: 63.85%, H: 7.97%

(4SR,5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48c). Oli incolor. (Veure Esquema 15).

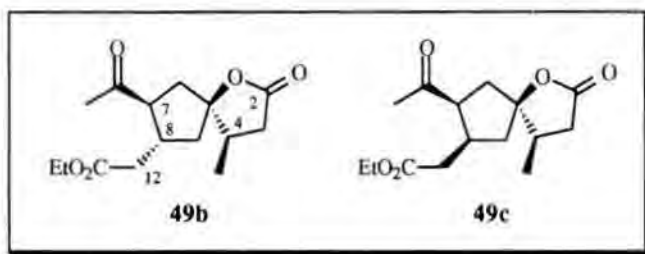
P.eb.: 150°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2964, 2924, 1775 ($\nu_{C=O}$), 1728 ($\nu_{C=O}$), 1709 ($\nu_{C=O}$), 1456, 1423, 1376, 1257, 1157, 1025, 925 cm^{-1} .

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.05 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.71 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=14.9$ Hz, $J'_{9\beta,8}=4.6$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=2.6$ Hz, $H_{9\beta}$), 1.82 (dd, $J_{6\alpha,6\beta}=13.5$ Hz, $J'_{6\alpha,7}=11.7$ Hz, $H_{6\alpha}$), 1.98 (ddd, $J_{6\beta,6\alpha}=13.5$ Hz, $J'_{6\beta,7}=6.8$ Hz, $J''_{6\beta,9\beta}=2.6$ Hz, $H_{6\beta}$), 2.17-2.21 (a.c., 2H, $H_{3\alpha}$, $H_{9\alpha}$), 2.18 (s, 3H, $COCH_3$), 2.43-2.46 (a.c., 2H, H_{12} , $H_{4\beta}$), 2.55 (dd, $J_{12',12}=15.9$ Hz, $J'_{12',8}=8.4$ Hz, $H_{12'}$), 2.66 (dd, $J_{3\beta,3\alpha}=17.2$ Hz, $J'_{3\beta,4\beta}=8.8$ Hz, $H_{3\beta}$), 2.70 (m, H_8), 3.00 (ddd, $J_{7,6\alpha}=11.7$ Hz, $J'_{7,8}=7.9$ Hz, $J''_{7,6\beta}=6.8$ Hz, H_7), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (OCH_2CH_3), 15.0 (CH_3), 30.1 (COCH_3), 35.9 (C_8), 36.8 (C_4), 36.8 (C_6), 37.3 (C_3), 40.2 (C_{12}), 42.7 (C_9), 56.0 (C_7), 60.5 (OCH_2CH_3), 97.1 (C_5), 172.2 (CO_2Et), 175.4 (C_2), 209.1 (COCH_3).

1.6.1.4. Dades físiques i espectroscòpiques de les (4*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones (49) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (*E*)-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxicarbonil)al·lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (44).



Esquema 16

(4*RS*,5*SR*,7*SR*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro(4.4)nonan-2-ona (49b). Sòlid blanc. (Veure Esquema 16).

P.f.: 71-72°C (dietil èter-pentà).

IR (KBr): 2966, 2936, 1774 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1728 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1709 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1458, 1437, 1376, 1264, 1167, 1099, 979, 925 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 (d, J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1.52 (dd, J_{9α,9β}=13.4 Hz, J'_{9α,8}=12.3 Hz, H_{9α}), 2.02 (ddd, J_{9β,9α}=13.4 Hz, J'_{9β,8}=6.3 Hz, J''_{9β,6β}=2.4 Hz, H_{9β}), 2.16-2.22 (a.c., 3H, 6-CH₂, H_{3β}), 2.18 (s, 3H, COCH₃), 2.34 (dd, J_{12,12'}=15.4 Hz, J'_{12,8}=5.9 Hz, H₁₂), 2.46 (m, H_{4α}), 2.49 (dd, J_{12',12}=15.4 Hz, J'_{12',8}=7.8 Hz, H_{12'}), 2.62 (ddd, J_{7,6α}=11.2 Hz, J'_{7,8}=9.4 Hz, J''_{7,6β}=6.6 Hz, H₇), 2.65 (dd, J_{3α,3β}=17.2 Hz, J'_{3α,4}=8.0 Hz, H_{3α}), 2.89 (m, H₈), 4.08 (q, J=7.2 Hz, 2H, OCH₂CH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.2 (OCH₂CH₃), 15.0 (CH₃), 27.5 (COCH₃), 37.2 (C₄), 37.2 (C₈), 37.4 (C₃), 38.3 (C₁₂), 39.1 (C₉), 40.0 (C₆), 56.0 (C₇), 60.5 (OCH₂CH₃), 95.9 (C₅), 171.8 (CO₂Et), 175.1 (C₂), 208.1 (COCH₃).

EM m/e (%): 282 (M⁺, 1), 237 (M⁺-C₂H₅O, 10), 194 (M⁺-C₄H₈O₂, 7), 180 (54), 149 (15), 135 (11), 106 (29), 93 (24), 79 (19), 43 (CH₃CO⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₅H₂₂O₅): C: 63.83%, H: 7.80%

Experimental: C: 63.86%, H: 7.99%

(4*RS*,5*SR*,7*SR*,8*SR*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49c). Oli incolor. (Veure Esquema 16).

P.eb.: 150°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2965, 2927, 1775 ($\nu_{C=O}$), 1731 ($\nu_{C=O}$), 1711 ($\nu_{C=O}$), 1465, 1424, 1376, 1260, 1164, 1032, 926 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.07 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.22 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1.54 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=14.6$ Hz, $J'_{9\beta,8}=4.6$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=2.2$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 1.90 (dd, $J_{6\alpha,6\beta}=13.8$ Hz, $J'_{6\alpha,7}=10.6$ Hz, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.13-2.14 (a.c., 2H, $\text{H}_{3\beta}$, $\text{H}_{6\beta}$), 2.18 (s, 3H, COCH_3), 2.20 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=14.6$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=9.7$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 2.41-2.42 (a.c., 2H, H_{12} , $\text{H}_{4\alpha}$), 2.54 (dd, $J_{12',12}=16.1$ Hz, $J'_{12',8}=8.2$ Hz, $\text{H}_{12'}$), 2.62 (dd, $J_{3\alpha,3\beta}=17.2$ Hz, $J'_{3\alpha,4}=7.8$ Hz, $\text{H}_{3\alpha}$), 2.68 (m, H_8), 2.97 (ddd, $J_{7,6\alpha}=10.6$ Hz, $J'_{7,8}=7.2$ Hz, $J''_{7,6\beta}=7.2$ Hz, H_7), 4.09 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 14.2 (OCH_2CH_3), 15.1 (CH_3), 30.0 (COCH_3), 36.6 (C_4), 37.2 (C_8), 37.4 (C_3), 37.6 (C_9), 40.0 (C_{12}), 41.2 (C_6), 55.7 (C_7), 60.5 (OCH_2CH_3), 96.9 (C_5), 172.3 (CO_2Et), 175.5 (C_2), 209.0 (COCH_3).

1.6.2. Ciclació de Michael intramolecular de (39), (41), (43) i (44) utilitzant NaH com a base. Síntesi de 7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46), 8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47), (4*SR*)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48) i (4*RS*)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49).

Procediment general.

Sobre una suspensió formada per 0.9-1.1 mmols de NaH (50-60% dispersió en oli) en 10 mL de THF anhidre, gota a gota, s'addiciona una solució de 1.1 mmols de la 2(3*H*)-dihidrofuranona 5,5-disubstituïda corresponent en 14 mL de THF anhidre. El sistema es deixa amb agitació magnètica a temperatura ambient sota atmosfera inert durant el temps corresponent (Veure Taula 2), l'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos (programa 1). Passat aquest temps, s'addicionen 4.7 mL d'etanol, el cru s'aboca sobre 30 mL d'aigua i es fan extraccions amb CH₂Cl₂ (3x30 mL). Els extractes orgànics units es renten amb 25 mL de solució saturada de NaCl, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:1). Les fraccions s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció (programa 1).

Els resultats obtinguts (rendiments, temps de reacció i relació molar dels productes) estan descrits a la **Taula 2**.

Taula 2. Resultats de la ciclació de Michael intramolecular utilitzant NaH.

Prod. partida	t (h)	Rdt.(%)	Prod. obtinguts			Relació molar ^a
39	4	36	46a	46b	46c	1 : 6 : 5
41	4	47	47b	47c		1 : 2.6
43	5	38	48a^b	48b	48c	1 : 3 : 3.5
44	5	39	49a^b	49b	49c	1 : 4 : 2.5

a) Les relacions molars s'han obtingut per cromatografia de gasos. b) Pels resultats obtinguts en la cromatografia podrien correspondre a **48a**: (4*SR*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona i **49a**: (4*RS*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona, però no ha estat possible el seu aïllament.

Les dades físiques i espectroscòpiques dels oxaspiro[4.4]nonans obtinguts estan descrites en els apartats **1.6.1.1**, **1.6.1.2**, **1.6.1.3** i **1.6.1.4**.

1.6.3. Ciclació de Michael intramolecular de (39), (41), (43) i (44) utilitzant NaH com a base en presència d'èter 18-corona-6.
Síntesi de 7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46), 8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47), (4*SR*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48) i (4*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49).

Procediment general.

Sobre una suspensió formada per 0.45-0.55 mmols de NaH (50-60% dispersió en oli) en 4 mL de THF anhidre, s'afegeix una solució de 0.55 mmols d'èter 18-corona-6 en 7 mL de THF anhidre. A continuació, s'addiciona gota a gota una solució de 0.55 mmols de la 2(3*H*)-dihidrofuranona-5,5-disubstituïda corresponent en 7 mL de THF anhidre. El sistema es deixa amb agitació magnètica a temperatura ambient sota atmosfera inert durant el temps corresponent (Veure Taula 3), l'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos (programa 1).

Passat aquest temps, s'addicionen 2 mL d'etanol, el cru s'aboca sobre 20 mL d'aigua i es fan extraccions amb CH₂Cl₂ (3x20 mL). Els extractes orgànics reunits es renten amb 20 mL de solució saturada de NaCl, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:1). Les fraccions s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció (programa 1).

Els resultats obtinguts (rendiments, temps de reacció i relació molar dels productes) estan descrits a la **Taula 3**.

Taula 3. Resultats de la ciclació de Michael intramolecular utilitzant NaH en presència d'èter 18-corona-6.

Prod. partida	t (h)	Rdt.(%)	Prod. obtinguts			Relació molar^a
39	3	37	46a	46b	46c	1 : 9 : 22
41	2	53	47b	47c		1 : 12
43	3	37	48a^b	48b	48c	1 : 9 : 9.2
44	3	35	49a^b	49b	49c	1 : 7.5 : 5.5

a) Les relacions molars s'han obtingut per cromatografia de gasos. b) Pels resultats obtinguts en la cromatografia podrien correspondre a **48a**: (4*SR*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona i **49a**: (4*RS*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-4-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona, però no ha estat possible el seu aïllament.

Les dades físiques i espectroscòpiques dels oxaspiro[4.4]nonans obtinguts estan descrites en els apartats **1.6.1.1**, **1.6.1.2**, **1.6.1.3** i **1.6.1.4**.

1.6.4. Ciclació de Michael intramolecular de (39), (41), (43) i (44) utilitzant MeONa com a base. Síntesi de 7-acetil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46), 8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47), (4*SR*)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48) i (4*RS*)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49).

Procediment general.

Sobre una suspensió formada per 1 mmol de MeONa en 10 mL de MeOH anhidre s'addiciona, gota a gota, una solució de 1 mmol de la 2(3*H*)-dihidrofuranona-5,5-disubstituïda en 10 mL de MeOH anhidre. El sistema es deixa amb agitació magnètica a temperatura ambient sota atmosfera inert durant el temps corresponent (Veure Taula 4), l'evolució de la reacció es controla per cromatografia de gasos (programa 1). Passat aquest temps, el cru de reacció es neutralitza amb àcid acètic glacial i s'evapora el dissolvent. El residu obtingut es dissol amb una barreja de CH₂Cl₂-H₂O, es fan rentats amb H₂O (2x10mL) i s'extreu la fase aquosa amb CH₂Cl₂ (2x10 mL). Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:1). Les fraccions s'analitzen per cromatografia de gasos en les mateixes condicions que les utilitzades per controlar la reacció (programa 1).

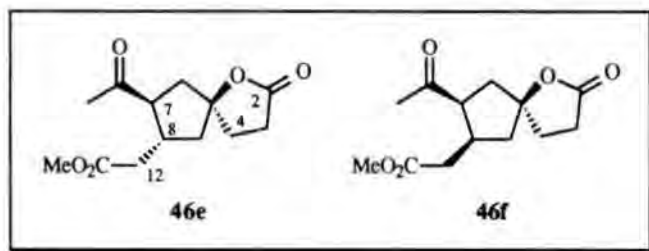
Els resultats obtinguts (rendiments, temps de reacció i relació molar dels productes) estan descrits a la **Taula 4**.

Taula 4. Resultats de la ciclació de Michael intramolecular utilitzant MeONa.

Prod. partida	t (h)	Rdt.(%)	Prod. obtinguts	Relació molar ^a
39	4	45	46d ^b 46e 46f	1 : 6.5 : 2
41	4	56	47e 47f	1 : 10
43	5	58	48d 48e 48f	2 : 9 : 1
44	5	53	49d 49e 49f	3 : 12 : 1

a) Les relacions molars s'han obtingut per cromatografia de gasos. b) Pels resultats obtinguts en la cromatografia podria correspondre a **46d**: (5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona però no ha estat possible el seu aïllament.

1.6.4.1. Dades físiques i espectroscòpiques de les 7-acetil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones (46) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (E)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (39).

**Esquema 17**

(5SR,7SR,8RS)-7-acetil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46e). Sòlid blanc. (Veure Esquema 17).

P.f.: 69-70°C (dietil èter-pentà).

IR (KBr): 2954, 2924, 1761 ($\nu_{C=O}$), 1726 ($\nu_{C=O}$), 1701 ($\nu_{C=O}$), 1441, 1340, 1282, 1187, 1149, 985, 925 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.52 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=13.4$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=11.3$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 2.07-2.23 (a.c., 4H, 4- CH_2 , $\text{H}_{6\alpha}$, $\text{H}_{6\beta}$), 2.14 (s, 3H, COCH_3), 2.26-2.35 (a.c., 2H, $\text{H}_{9\beta}$, H_{12}), 2.44 (dd, $J_{12',12}=15.4$ Hz, $J'_{12',8}=5.8$ Hz, $\text{H}_{12'}$), 2.53 (t, $J_{3,4}=8.2$ Hz, 2H, 3- CH_2), 2.66 (q, $J=8.9$ Hz, H_7), 2.86 (m, H_8), 3.59 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 27.9 (COCH_3), 29.6 (C_3), 32.9 (C_4), 37.3 (C_8), 38.3 (C_{12}), 41.5 (C_6), 45.1 (C_9), 51.9 (OCH_3), 56.6 (C_7), 92.9 (C_5), 173.3 (CO_2Me), 176.9 (C_2), 209.3 (COCH_3).

EM m/e (%): 254 (M^+ , 1), 223 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 8), 222 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$, 9), 194 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2$, 15), 162 (17), 152 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$, 48), 138 ($\text{M}^+-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_3$, 17), 121 (20), 92 (23), 43 (CH_3CO^+ , 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$): C: 61.42%, H: 7.09%

Experimental: C: 61.35%, H: 7.17%

(5SR,7SR,8SR)-7-acetil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46f). Oli incolor. (Veure Esquema 17).

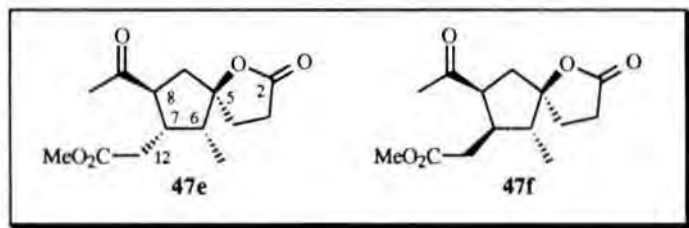
P.eb.: 150°C(forn)/0.02 Torr.

IR (film): 2955, 2925, 1773 ($\nu_{C=O}$), 1733 ($\nu_{C=O}$), 1709 ($\nu_{C=O}$), 1436, 1261, 1166, 1083, 924 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.76 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=14.6$ Hz, $J'_{9\beta,8}=5.1$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=2.2$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 1.87 (dd, $J_{6\alpha,6\beta}=13.5$ Hz, $J'_{6\alpha,7}=10.2$ Hz, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.10-2.22 (a.c., 4H, 4- CH_2 , $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{6\beta}$), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.42 (dd, $J_{12,12'}=15.9$ Hz, $J'_{12,8}=7.9$ Hz, H_{12}), 2.51 (a.c., 3H, 3- CH_2 , $\text{H}_{12'}$), 2.72 (m, H_8), 2.95 (ddd, $J_{7,6\alpha}=10.2$ Hz, $J'_{7,6\beta}=7.6$ Hz, $J''_{7,8}=7.6$ Hz, H_7), 3.59 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 29.6 (C_3), 29.8 (COCH_3), 32.2 (C_4), 36.8 (C_8), 39.9 (C_{12}), 42.2 (C_6), 44.1 (C_9), 51.9 (OCH_3), 56.5 (C_7), 94.2 (C_5), 173.7 (CO_2Me), 177.2 (C_2), 209.2 (COCH_3).

1.6.4.2. Dades físiques i espectroscòpiques de les 8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones (47) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (*E*)-(1'*RS*,5*SR*)-5-(1'-metil-3'-(etoxycarbonil)al.lil)-5-(3'-oxo-butil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (41).



Esquema 18

(5*RS*,6*RS*,7*SR*,8*SR*)-8-acetil-6-metil-7-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47e). Sòlid blanc. (Veure Esquema 18).

P.f.: 67-68°C (dietil èter-pentà).

IR (KBr): 2953, 2925, 1771 ($\nu_{C=O}$), 1735 ($\nu_{C=O}$), 1709 ($\nu_{C=O}$), 1459, 1438, 1381, 1252, 1196, 1017, 983, 945 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.84 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 2.01 (ddd, $J_{4,4'}=11.1$ Hz, $J'_{4,3}=8.7$ Hz, $J''_{4,3'}=6.4$ Hz, H_4), 2.13 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=14.7$ Hz, $J'_{9\beta,8\alpha}=6.2$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=1.5$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 2.19 (s, 3H, COCH_3), 2.23-2.32 (a.c., 3H, $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{6\beta}$), 2.35-2.39 (AB, 2H, H_{12} , $\text{H}_{12'}$), 2.52-2.58 (AB, 2H, H_3 , $\text{H}_{3'}$), 2.66 (m, $\text{H}_{8\alpha}$), 3.07 (m, $\text{H}_{7\beta}$), 3.62 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 10.1 (CH_3), 27.1 (COCH_3), 28.5 (C_4), 29.3 (C_3), 34.9 (C_{12}), 38.8 (C_9), 40.1 (C_7), 45.0 (C_6), 51.6 (OCH_3), 54.3 (C_8), 95.8 (C_5), 172.3 (CO_2Me), 175.6 (C_2), 208.6 (COCH_3).

(5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-6-metil-7-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47f). Oli incolor. (Veure Esquema 18).

P.eb.: 140°C (forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2957, 1772 ($\nu_{C=O}$), 1733 ($\nu_{C=O}$), 1711 ($\nu_{C=O}$), 1438, 1363, 1291, 1169, 1136, 950, 919 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.97 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.85-1.98 (a.c., 3H, $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{6\beta}$, $\text{H}_{4\beta}$), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.14-2.20 (a.c., 2H, $\text{H}_{9\beta}$, $\text{H}_{4\alpha}$), 2.30 (m, $\text{H}_{7\alpha}$), 2.39 (dd, $J_{12,12'}=15.7$ Hz, $J'_{12,7}=7.6$ Hz, H_{12}), 2.50-2.55 (a.c., 3H, 3- CH_2 , $\text{H}_{12'}$), 2.97 (q, $J=8.8$ Hz, $\text{H}_{8\alpha}$), 3.61 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 15.5 (CH_3), 27.9 (C_4), 29.0 (C_3), 29.9 (COCH_3), 39.0 (C_{12}), 39.6 (C_9), 43.6 (C_7), 47.5 (C_6), 51.5 (OCH_3), 54.0 (C_8), 95.5 (C_5), 172.6 (CO_2Me), 175.9 (C_2), 208.9 (COCH_3).

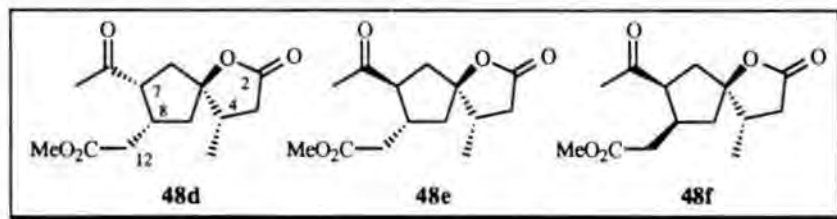
EM m/e (%): 268 (M^+ , 1), 237 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{O}$, 4), 236 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$, 9), 195 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$, 4), 154 (23), 135 (6), 112 (11), 95 (14), 55 (30), 43 (CH_3CO^+ , 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5$): C: 62.61%, H: 7.45%

Experimental: C: 62.52%, H: 7.61%

1.6.4.3. Dades físiques i espectroscòpiques de les (4*SR*)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (*E*)-(4*SR*,5*RS*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (43).



Esquema 19

(4SR,5SR,7RS,8RS)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48d). Oli incolor. (Veure Esquema 19).

P.eb.: 140°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2961, 2934, 1775 ($\nu_{C=O}$), 1735 ($\nu_{C=O}$), 1708 ($\nu_{C=O}$), 1436, 1367, 1352, 1260, 1169, 992, 925 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.67 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=14.1$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=7.4$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 1.85 (ddd, $J_{6\beta,6\alpha}=14.1$ Hz, $J'_{6\beta,7}=7.2$ Hz, $J''_{6\beta,9\beta}=2.4$ Hz $\text{H}_{6\beta}$), 2.07 (dd, $J_{6\alpha,6\beta}=14.1$ Hz, $J'_{6\alpha,7}=9.7$ Hz, $\text{H}_{6\alpha}$), 2.16-2.22 (a.c., 3H, $\text{H}_{3\alpha}$, $\text{H}_{9\beta}$, H_{12}), 2.17 (s, 3H, COCH_3), 2.38 (dd, $J_{12',12}=16.2$ Hz, $J'_{12',8}=7.1$ Hz, $\text{H}_{12'}$), 2.47 (m, $\text{H}_{4\beta}$), 2.67 (dd, $J_{3\beta,3\alpha}=17.1$ Hz, $J'_{3\beta,4}=7.8$ Hz, $\text{H}_{3\beta}$), 2.95 (m, H_8), 3.48 (ddd, $J_{7,6\alpha}=9.7$ Hz, $J'_{7,8}=9.0$ Hz, $J''_{7,6\beta}=7.2$ Hz, H_7), 3.63 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 15.0 (CH_3), 31.5 (COCH_3), 34.7 (C_6), 35.3 (C_{12}), 35.4 (C_8), 36.6 (C_4), 37.3 (C_3), 43.4 (C_9), 50.8 (C_7), 51.4 (OCH_3), 95.9 (C_5), 172.4 (CO_2Me), 175.3 (C_2), 210.3 (COCH_3).

(4SR,5SR,7SR,8RS)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48e). Sòlid blanc. (Veure Esquema 19).

P.f.: 72-73°C (dietilèter-pentà).

IR (KBr): 2955, 2940, 1773 ($\nu_{C=O}$), 1735 ($\nu_{C=O}$), 1709 ($\nu_{C=O}$), 1435, 1356, 1262, 1192, 1165, 977, 926 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.09 (d, J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.57 (dd, J_{9α,9β}=13.7 Hz, J'_{9α,8}=12.0 Hz, H_{9α}), 1.97 (ddd, J_{6β,6α}=14.6 Hz, J'_{6β,7}=6.8 Hz, J''_{6β,9β}=2.1 Hz, H_{6β}), 2.17 (s, 3H, COCH₃), 2.18 (dd, J_{3α,3β}=17.0 Hz, J'_{3α,4β}=7.6 Hz, H_{3α}), 2.21 (ddd, J_{9β,9α}=13.7 Hz, J'_{9β,8}=6.7 Hz, J''_{9β,6β}=2.1 Hz, H_{9β}), 2.32-2.33 (a.c., 2H, H_{6α}, H₁₂), 2.42-2.48 (a.c., 2H, H_{4β}, H_{12'}), 2.60 (m, H₇), 2.65 (dd, J_{3β,3α}=17.0 Hz, J'_{3β,4β}=7.8 Hz, H_{3β}), 2.88 (m, H₈), 3.62 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 15.0 (CH₃), 27.7 (COCH₃), 35.1 (C₆), 36.5 (C₈), 37.4 (C₃), 37.4 (C₄), 37.9 (C₁₂), 44.0 (C₉), 51.6 (OCH₃), 56.3 (C₇), 95.5 (C₅), 172.2 (CO₂Me), 175.2 (C₂), 207.9 (COCH₃).

EM m/e (%): 269 (M⁺+1, 2), 268 (M⁺, 3), 237 (M⁺-CH₃O, 12), 236 (M⁺-CH₃OH, 9), 208 (M⁺-C₂H₄O₂, 20), 176 (16), 166 (M⁺-C₄H₆O₃, 100), 135 (11), 106 (23), 79 (15), 43 (CH₃CO⁺, 47).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₄H₂₀O₅): C: 62.69%, H: 7.46%

Experimental: C: 62.70%, H: 7.58%

(4SR,5SR,7SR,8SR)-7-acetil-4-metil-8-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (48f). Oli incolor. (Veure Esquema 19).

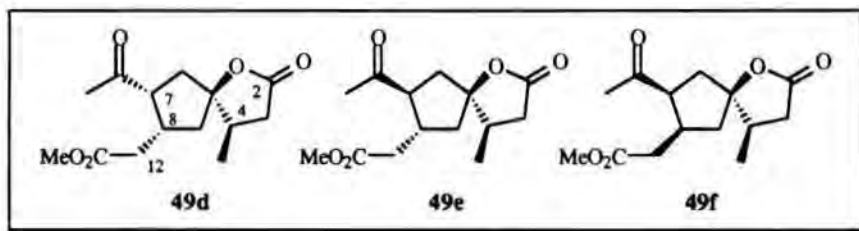
P.eb.: 140°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2956, 2932, 1774 (ν_{C=O}), 1734 (ν_{C=O}), 1711 (ν_{C=O}), 1436, 1363, 1261, 1196, 926 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.06 (d, J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.72 (ddd, J_{9β,9α}=14.9 Hz, J'_{9β,8}=4.6 Hz, J''_{9β,6β}=2.6 Hz, H_{9β}), 1.82 (dd, J_{6α,6β}=13.5 Hz, J'_{6α,7}=11.7 Hz, H_{6α}), 2.00 (ddd, J_{6β,6α}=13.5 Hz, J'_{6β,7}=6.8 Hz, J''_{6β,9β}=2.6 Hz, H_{6β}), 2.19-2.22 (a.c., 2H, H_{3α}, H_{9α}), 2.18 (s, 3H, COCH₃), 2.43-2.46 (a.c., 2H, H₁₂, H_{4β}), 2.56 (dd, J_{12',12}=15.9 Hz, J'_{12',8}=8.4 Hz, H_{12'}), 2.67 (dd, J_{3β,3α}=17.2 Hz, J'_{3β,4}=8.8 Hz, H_{3β}), 2.72 (m, H₈), 3.00 (ddd, J_{7,6α}=11.7 Hz, J'_{7,8}=7.9 Hz, J''_{7,6β}=6.8 Hz, H₇), 3.63 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 15.0 (CH₃), 30.1 (COCH₃), 35.7 (C₈), 36.8 (C₄), 36.9 (C₆), 37.3 (C₃), 39.9 (C₁₂), 42.6 (C₉), 51.6 (OCH₃), 56.0 (C₇), 97.1 (C₅), 172.7 (CO₂Me), 175.4 (C₂), 209.1 (COCH₃).

1.6.4.4. Dades físiques i espectroscòpiques de les (4*RS*)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49) provinents de la ciclació de Michael intramolecular de (*E*)-(4*RS*,5*RS*)-5-(3'-(etoxycarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3*H*)-dihidrofuranona (44).



Esquema 20

(4*RS*,5*SR*,7*RS*,8*RS*)-7-acetil-4-metil-8-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49d). Oli incolor. (Veure Esquema 20).

P.eb.: 140°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2964, 2938, 1776 ($\nu_{C=O}$), 1736 ($\nu_{C=O}$), 1706 ($\nu_{C=O}$), 1436, 1351, 1261, 1191, 1128, 926 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.08 (d, $J=7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.72 (dd, $J_{9\alpha,9\beta}=13.4$ Hz, $J'_{9\alpha,8}=10.9$ Hz, $\text{H}_{9\alpha}$), 1.88 (ddd, $J_{9\beta,9\alpha}=13.4$ Hz, $J'_{9\beta,8}=6.6$ Hz, $J''_{9\beta,6\beta}=1.9$ Hz, $\text{H}_{9\beta}$), 2.05-2.09 (a.c., 2H, 6- CH_2), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.18 (dd, $J_{3\beta,3\alpha}=17.1$ Hz, $J'_{3\beta,4}=8.7$ Hz, $\text{H}_{3\beta}$), 2.29 (dd, $J_{12,12'}=16.1$ Hz, $J'_{12,8}=7.9$ Hz, H_{12}), 2.45 (dd, $J_{12',12}=16.1$ Hz, $J'_{12',8}=7.8$ Hz, $\text{H}_{12'}$), 2.48 (m, $\text{H}_{4\alpha}$), 2.65 (dd, $J_{3\alpha,3\beta}=17.1$ Hz, $J'_{3\alpha,4}=7.9$ Hz, $\text{H}_{3\alpha}$), 2.91 (m, H_8), 3.48 (q, $J=8.0$ Hz, H_7), 3.64 (s, 3H, OCH_3).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 15.1 (CH_3), 32.1 (COCH_3), 35.2 (C_{12}), 36.9 (C_8), 37.0 (C_4), 37.5 (C_3), 38.2 (C_9), 40.7 (C_6), 50.1 (C_7), 51.7 (OCH_3), 96.4 (C_5), 172.6 (CO_2Me), 175.5 (C_2), 211.4 (COCH_3).

(4*RS*,5*SR*,7*SR*,8*RS*)-7-acetil-4-metil-8-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49e). Sòlid blanc. (Veure Esquema 20).

P.f.: 76-77°C (dietil èter-pentà).

IR (KBr): 2957, 2938, 1773 ($\nu_{C=O}$), 1735 ($\nu_{C=O}$), 1710 ($\nu_{C=O}$), 1436, 1357, 1261, 1166, 1125, 980, 927 cm^{-1} .

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.05 (d, J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.51 (dd, J_{9α,9β}=13.4 Hz, J'_{9α,8}=12.3 Hz, H_{9α}), 2.01 (ddd, J_{9β,9α}=13.4 Hz, J'_{9β,8}=6.3 Hz, J''_{9β,6β}=2.4 Hz, H_{9β}), 2.14-2.22 (a.c., 3H, 6-CH₂, H_{3β}), 2.16 (s, 3H, COCH₃), 2.33 (dd, J_{12,12'}=15.4 Hz, J'_{12,8}=5.9 Hz, H₁₂), 2.45 (m, H_{4α}), 2.50 (dd, J_{12',12}=15.4 Hz, J'_{12',8}=7.8, H_{12'}), 2.60 (ddd, J_{7,6α}=11.2 Hz, J'_{7,8}=9.4 Hz, J''_{7,6β}=6.6 Hz, H₇), 2.64 (dd, J_{3α,3β}=17.2 Hz, J'_{3α,4}=8.0 Hz, H_{3α}), 2.87 (m, H₈), 3.61 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 14.9 (CH₃), 27.4 (COCH₃), 37.1 (C₄), 37.1 (C₈), 37.3 (C₃), 38.0 (C₁₂), 39.1 (C₉), 39.9 (C₆), 51.5 (OCH₃), 55.9 (C₇), 95.8 (C₅), 172.2 (CO₂Me), 175.0 (C₂), 208.0 (COCH₃).

EM m/e (%): 269 (M⁺+1, 1), 268 (M⁺, 3), 237 (M⁺-CH₃O, 12), 236 (M⁺-CH₃OH, 10), 208 (M⁺-C₂H₄O₂, 18), 176 (16), 166 (M⁺-C₄H₆O₃, 96), 135 (13), 106 (32), 79 (25), 43 (CH₃CO⁺, 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₄H₂₀O₅): C: 62.69%, H: 7.46%

Experimental: C: 62.70%, H: 7.58%

(4*RS*,5*SR*,7*SR*,8*SR*)-7-acetil-4-metil-8-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (49f). Oli incolor. (Veure Esquema 20).

P.eb.: 140°C(forn)/0.01 Torr.

IR (film): 2962, 2930, 1774 (ν_{C=O}), 1734 (ν_{C=O}), 1712 (ν_{C=O}), 1437, 1377, 1365, 1263, 1195, 1167, 927 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.57 (ddd, J_{9β,9α}=14.6 Hz, J'_{9β,8}=4.6 Hz, J''_{9β,6β}=2.2 Hz, H_{9β}), 1.92 (dd, J_{6α,6β}=13.8 Hz, J'_{6α,7}=10.6 Hz, H_{6α}), 2.13-2.14 (a.c., 2H, H_{3β}, H_{6β}), 2.19 (s, 3H, COCH₃), 2.23 (dd, J_{9α,9β}=14.6 Hz, J'_{9α,8}=9.7 Hz, H_{9α}), 2.46 (a.c., 2H, H₁₂, H_{4α}), 2.58 (dd, J_{12',12}=16.1 Hz, J'_{12',8}=8.2 Hz, H_{12'}), 2.66 (dd, J_{3α,3β}=17.2 Hz, J'_{3α,4}=7.8 Hz, H_{3α}), 2.70 (m, H₈), 3.00 (ddd, J_{7,6α}=10.6 Hz, J'_{7,8}=7.2 Hz, J''_{7,6β}=7.2 Hz, H₇), 3.64 (s, 3H, OCH₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 15.1 (CH₃), 29.9 (COCH₃), 36.6 (C₄), 37.2 (C₈), 37.4 (C₃), 37.6 (C₉), 39.8 (C₁₂), 41.2 (C₆), 51.6 (OCH₃), 55.7 (C₇), 96.9 (C₅), 172.7 (CO₂Me), 175.4 (C₂), 208.9 (COCH₃).

1.7. INTENTS DE CICLACIÓ DELS OXASPIRO[4.4]NONANS 46, 47, 48 I 49 COM A VIA D'ACCÉS A COMPOSTOS ESPIRÀNICS TRICÍCLICS. SÍNTESI D'UNA CICLOPENTA[c]PIRONA ESPIRÀNICA.

1.7.1. Condensació de Dieckmann utilitzant NaH com a base de (5SR,7RS,8RS)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro [4.4]nonan-2-ona (46a).

Es segueix el procediment general descrit a l'apartat 1.6.2.

La reacció es segueix per cromatografia de gasos (programa 1). El temps de reacció és de 24 h.

Resultat: Es recupera quantitativament el producte de partida inalterat.

1.7.2. Condensació de Dieckmann utilitzant NaH com a base de (5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47c).

Es segueix el procediment general descrit a l'apartat 1.6.2.

La reacció es segueix per cromatografia de gasos (programa 1). El temps de reacció és de 24 h.

Resultat: Es recupera quantitativament el producte de partida inalterat.

1.7.3. Condensació de Dieckmann de (5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47c) utilitzant NaH en presència d'èter 18-corona-6.

Es segueix el procediment general descrit a l'apartat 1.6.3.

La reacció es segueix per cromatografia de gasos (programa 1). El temps de reacció és de 29 h.

Resultat: Es recupera quantitativament el producte de partida inalterat.

1.7.4. Condensació de Dieckmann de (5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47c) utilitzant MeONa.

Es segueix el procediment general descrit a l'apartat 1.6.4.

La reacció es segueix per cromatografia de gasos (programa 1). El temps de reacció és de 5 h.

Resultat: 85% de rendiment de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47f**. Les dades físiques i espectroscòpiques d'aquest compost estan descrites a l'apartat **1.6.4.2**.

1.7.5. Condensació de Dieckmann de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47f**) utilitzant MeONa.**

Es segueix el procediment general descrit a l'apartat **1.6.4**.

La reacció es segueix per cromatografia de gasos (programa 1). El temps de reacció és de 48 h a temperatura ambient.

Resultat: Es recupera quantitativament el producte de partida inalterat.

1.7.6. Condensació de Dieckmann de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47c**) utilitzant LDA.**

Procediment general.

Dins un matràs proveït d'agitació magnètica, septum i corrent d'argó, prèviament flamejat, es dissolen 2 mmols de N-diisopropilamina en 2 mL de THF anhidre. La solució es refreda a -78°C i, a continuació, s'afegeixen gota a gota 2 mmols de n-BuLi 1.6M en hexà. El sistema es manté sota agitació eficient durant 45 minuts per assegurar la formació de LDA. Passat aquest temps, s'addiciona, gota a gota, una solució de 1 mmol de l'oxaspiro[4.4]nonan corresponent en 3 mL de THF anhidre. Es segueix la reacció per cromatografia de gasos (programa 1). Es neutralitza el cru de reacció amb

HCl 1M, s'afegeixen 3 mL d'acetat d'etil i es separa la fase orgànica de l'aquosa i, aquesta última s'extreu amb CH_2Cl_2 (2x5 mL). Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:1).

Temps de reacció.

3 h a -78°C i una setmana a temperatura ambient.

Resultat obtingut.

Es recupera quantitativament el producte de partida **47c** inalterat.

1.7.7. Condensació de Dieckmann de (5RS,6RS,7SR,8SR)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47b) utilitzant LDA.

Es segueix el procediment general descrit a l'apartat 1.7.6 utilitzant, en aquest cas, 2.3 equivalents de LDA.

La reacció es segueix per cromatografia de gasos (programa 1). El temps de reacció és de 3 h a -78°C i una setmana a temperatura ambient.

Resultat: Es recupera quantitativament el producte de partida inalterat.

1.7.8. Condensació de Dieckmann de (5*SR*,7*SR*,8*RS*)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46b) i (5*SR*,7*SR*,8*SR*)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (46c) utilitzant LDA en presència d'HMPA.

Procediment general.

Dins un matràs proveït d'agitació magnètica, septum i corrent d'argó, prèviament flamejat, es dissolen 2.3 mmols de N-diisopropilamina en 2 mL de THF anhidre. La solució es refreda a -78°C i, a continuació, s'afegeixen gota a gota 2.3 mmols de n-BuLi 1.6M en hexà. El sistema es manté sota agitació eficient durant 45 minuts per assegurar la formació de LDA. Passat aquest temps, s'addiciona, gota a gota, una solució de 1 mmol de l'oxaspiro[4.4]nonan corresponent en 3 mL de THF anhidre. Seguidament, s'addicionen 7 mmols d'HMPA. Es segueix la reacció per cromatografia de gasos (programa 1). Quan ja no s'observa producte de partida es neutralitza el cru de reacció amb HCl 1M, s'afegeixen 3 mL d'acetat d'etil i es separa la fase orgànica de l'aquosa i, aquesta última s'extreu amb CH₂Cl₂ (2x5 mL). Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:1).

Temps de reacció.

Per **46b** i **46c**: 3 h a -78°C i 24 h a temperatura ambient.

Resultats obtinguts.

En ambdós casos s'obtenen mescles complexes de compostos que no varen poder ésser identificats.

1.7.9. Intent d'acilació de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47f) amb isobutilcloroformat.

Dins un matràs de 25 mL proveït d'agitació magnètica, septum i corrent d'argó, prèviament flamejat, s'afegeixen 2 mL de THF anhidre i es refreda a -40°C. A continuació, s'afegeix 1 mmol de LDA 1.5 M en ciclohexà i, tot seguit, s'addiciona gota a gota una solució 1 mmol de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47f** en 3 mL de THF anhidre. El sistema es manté sota agitació eficient durant 45 minuts per assegurar la formació de l'enolat.

Passat aquest temps, s'addicionen 1.1 mmols d'isobutilcloroformat. Es segueix la reacció per cromatografia de gasos (programa 1). Es deixa reaccionar 5 h a -40°C i 3 dies a temperatura ambient. Es neutralitza el cru de reacció amb HCl 1M, s'afegeixen 3 mL d'acetat d'etil i es separa la fase orgànica de l'aquosa i, aquesta última s'extreu amb CH₂Cl₂ (2x5 mL). Els extractes orgànics units s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:1).

Resultat obtingut.

Es recuperen els productes de partida inalterats.

1.7.10. Síntesi de $(\pm)$ -(4 α ,5 α ,6 β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4*H*),2'(4'*H*)-furan]-3,5'-diona (53).

1.7.10.1. Hidròlisi de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonil-metil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (47c).

Dins un matràs de 50 mL de capacitat, es dissolen 165 mg (0.58 mmols) de (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **47c** en 10 mL de THF i a continuació s'addicionen 2.9 mL (5.85 mmols) d'HCl 2N. S'acopla al matràs un refrigerant de reflux i es deixa el sistema a 50°C durant 48 hores. Passat aquest temps, s'aboca sobre 40 mL d'H₂O i es fan extraccions amb acetat d'etil (3x25 mL). Els extractes orgànics units es renten amb 25 mL de solució saturada de NaCl, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru resultant s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (1:2). D'aquesta manera, s'obtenen 51.9 mg (0.20 mmols, 62% de rendiment) d'un sòlid blanc identificat per les seves dades espectroscòpiques com (5*RS*,6*RS*,7*RS*,8*SR*)-8-acetil-7-carboximetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **52**. (Esquema 21).

P.f.: 93-95°C (acetat d'etil-pentà).

IR (KBr): 3103 (b.a., ν_{O-H}), 2964, 1772 ($\nu_{C=O}$), 1733 ($\nu_{C=O}$), 1711 ($\nu_{C=O}$), 1438, 1363, 1291, 1169, 1136, 950, 919 cm⁻¹.

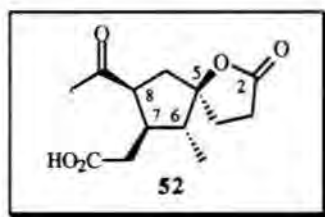
^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (d, $J=7.3$ Hz, 3H, CH_3), 1.85-1.97 (a.c., 3H, $\text{H}_{9\alpha}$, $\text{H}_{6\beta}$, $\text{H}_{4\beta}$), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.15-2.20 (a.c., 2H, $\text{H}_{9\beta}$, $\text{H}_{4\alpha}$), 2.27 (m, $\text{H}_{7\alpha}$), 2.38-2.53 (a.c., 4H, 3- CH_2 , 12- CH_{12}), 2.97 (q, $J=8.8$ Hz, $\text{H}_{8\alpha}$), 6.98 (b.a., 1H, CO_2H).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 15.6 (CH_3), 27.9 (C_4), 29.0 (C_3), 29.9 (COCH_3), 39.0 (C_{12}), 39.6 (C_9), 43.3 (C_7), 47.4 (C_6), 54.1 (C_8), 95.7 (C_5), 176.2 (C_2), 177.4 (CO_2H), 209.1 (COCH_3).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_5$): C: 61.42%, H: 7.09%

Experimental: C: 61.45%, H: 7.18%



Esquema 21

1.7.10.2. Preparació d'àcid polifosfòric (PPA).

Dins un matràs de 50 mL de capacitat equipat amb agitació magnètica es barregen 10 g de P_2O_5 amb 5 mL d' H_3PO_4 al 85%. A continuació s'hi acopla un refrigerant de reflux i la mescla s'escalfa a 100°C fins que la mescla sigui homogènia (aprox. 4 hores). D'aquesta manera, s'obté el PPA com un oli groguenc molt espès.

1.7.10.3. Síntesi de $(\pm)$ -(4 α ,5 α ,6 β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4H),2'(4'H)-furan]-3,5'-diona (53).

Dins un matràs de 25 mL de capacitat, equipat amb agitació magnètica, es pesen 281 mg de PPA i, a continuació s'afegeix una solució de 83.1 mg (0.33 mmols) de (5RS,6RS,7RS,8SR)-8-acetil-7-carboximetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **52** en 5 mL d'àcid acètic glacial. Seguidament, s'acopla un refrigerant de reflux i s'escalfa el sistema a 100°C durant 6 hores. Passat aquest temps, el cru de reacció s'aboca sobre 25 mL d'H₂O i s'extreu amb CH₂Cl₂ (3x20 mL). Els extractes orgànics reunits es neutralitzen amb NaHCO₃ al 10%, es separa la fase aquosa de l'orgànica, aquesta última s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i, finalment, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. D'aquesta manera, s'obtenen 28.4 mg (0.12 mmols, 37% de rendiment) d'un sòlid identificat per les seves dades espectroscòpiques com $(\pm)$ -(4 α ,5 α ,6 β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4H),2'(4'H)-furan]-3,5'-diona **53**.

P.f.: 79-80°C (acetat d'etil-pentà).

IR (KBr): 2964, 2924, 1772 ($\nu_{C=O}$), 1736 ($\nu_{C=O}$), 1423, 1284, 1264, 1151, 998, 746 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.00 (d, J=6.6 Hz, 14-CH₃), 1.80 (s, 3H, 13-CH₃), 1.82-1.97 (a.c., 2H), 2.12-2.26 (a.c., 3H), 2.44-2.63 (a.c., 4H), 2.76 (dd, J=13.9 Hz, J'=4.4 Hz, 1H).

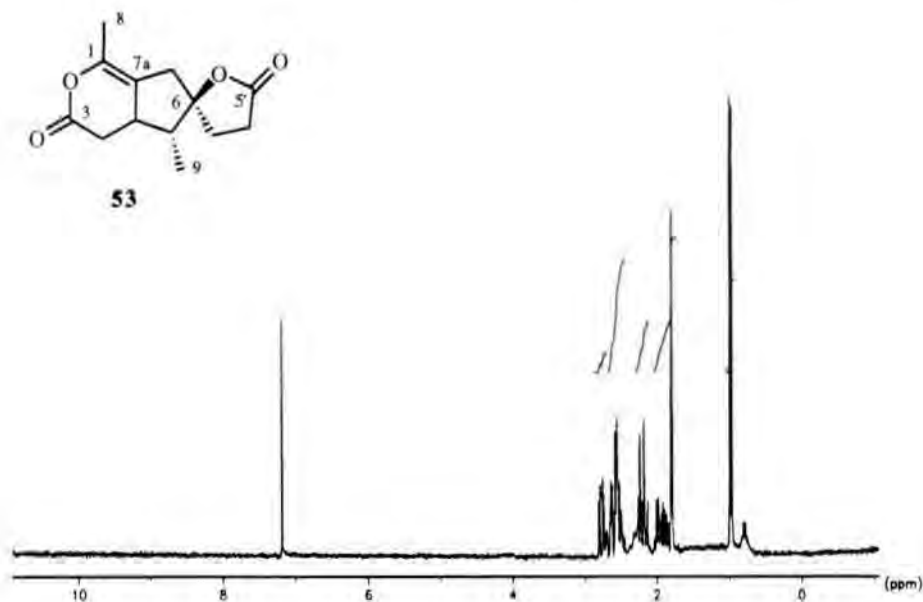
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 11.9 (C_{14}), 16.0 (C_{13}), 27.6, 28.7, 34.3, 38.6, 39.8, 47.6, 92.4 (C_5), 112.8 (C_8), 143.3 (C_{12}), 168.7 (C_{11}), 175.8 (C_2).

EM m/e (%): 237 (M^++1 , 2), 236 (M^+ , 10), 194 (5), 165 (8), 135 (12), 112 (40), 95 (13), 55 (22), 43 (CH_3CO^+ , 100).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$): C: 66.10%, H: 6.78%

Experimental: C: 65.29%, H: 6.76%

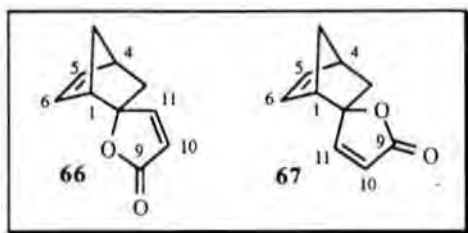


^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)

2. OBTENCIÓ DE 6,8-DIMETOXICARBONIL-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES A PARTIR DELS ADDUCTES DE DIELS-ALDER ENTRE 5-METILEN-2(5H)-FURANONA (10) I CICLOPENTADIÈ.

2.1. Síntesi de les lactones dels àcids (1'SR,2'SR,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic (66) i (1'SR,2'RS,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic (67).

En un reactor per a treballs a pressió de 125 mL de capacitat, es dissolen 12 g de cru de protoanemonina amb 10 mL de ciclopentadiè acabat de destil·lar, es tapa hermèticament i es submergeix dins d'un bany de silicona termostatitzat a una temperatura de 90°C i es deixa reaccionar durant 2 hores. Es deixa refredar durant tota la nit i, a continuació, el cru resultant es dissol amb clorur de metilè, es filtra i s'evaporen el ciclopentadiè i el clorur de metilè en un rotavapor. Seguidament, s'afegeix acetona per tal de precipitar el polímer format en la reacció, es filtra i s'evapora el dissolvent. S'obté un oli de color groguenc que s'elueix a pressió per una columna cromatogràfica de sílica-gel, emprant com a eluent una barreja d'hexà i acetat d'etil en proporció constant (4:1). D'aquesta manera, s'obtenen 7.97 g (49.20 mmols, 12% de rendiment respecte l'àcid β -acetilacrílic) d'una barreja 70:30 (C.G.) de les lactones dels àcids (1'SR,2'SR,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic **66** i (1'SR,2'RS,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic **67**. Una posterior cromatografia a través de sílica-gel permet la separació d'aquests isòmers.



Esquema 22

Lactona de l'àcid (1'SR,2'SR,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic (66). Sòlid blanc (Veure Esquema 22).

P.f.: 114-115°C (hexà-acetat d'etil).

IR (KBr): 3094, 3069, 2992, 2951, 1735 ($\nu_{C=O}$), 1596, 1443, 1337, 1269, 1159, 1093, 972, 927 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (m, 1H, H_3), 1.62 (m, 2H, 7- CH_2), 2.07 (dd, $J=12.7$ Hz, $J'=3.64$ Hz, 1H, $\text{H}_{3'}$), 2.86 (m, 1H, H_1), 3.05 (m, 1H, H_4), 6.03 (d, $J=5.55$ Hz, 1H, H_{10}), 6.20 (dd, $J=5.65$ Hz, $J'=2.99$ Hz, 1H, H_6), 6.46 (ddd, $J=5.65$ Hz, $J'=3.09$ Hz, $J''=0.65$ Hz, 1H, H_5), 7.51 (d, $J=5.55$ Hz, 1H, H_{11}).

^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.9, 43.1, 47.6, 51.2, 94.9 (C_2), 119.4 (C_{10}), 133.1 (C_6), 139.0 (C_5), 160.5 (C_{11}), 172.5 (C_9).

Lactona de l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic (67). Sòlid blanc (Veure Esquema 22).

P.f.: 95-97°C (hexà-acetat d'etil).

IR (KBr): 3101, 2985, 2951, 1736 ($\nu_{C=O}$), 1592, 1444, 1335, 1296, 1161, 1129, 1099, 967, 940 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (dd, $J=12.65$ Hz, $J'=2.88$ Hz, 1H, H_3), 1.78 (m, 1H, H_7), 2.04 (dd, $J=12.65$ Hz, $J'=3.56$ Hz, 1H, H_3'), 2.06 (m, 1H, H_7'), 2.77 (m, 1H, H_1), 3.06 (m, 1H, H_4), 6.01 (d, $J=5.58$ Hz, 1H, H_{11}), 6.06 (dd, $J=5.73$ Hz, $J'=3.07$ Hz, 1H, H_6), 6.44 (dd, $J=5.73$ Hz, $J'=3.00$ Hz, 1H, H_5), 7.15 (d, $J=5.58$ Hz, 1H, H_8).

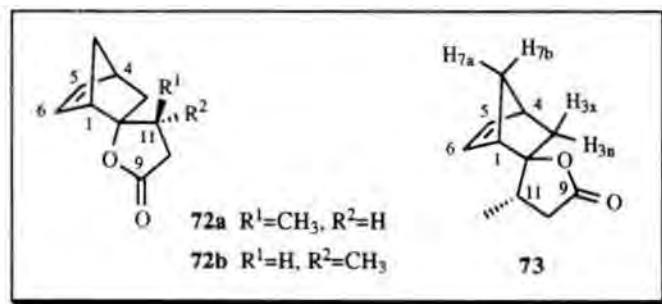
^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) δ : 37.5, 41.8, 48.6, 53.4, 95.4 (C_2), 120.1 (C_{10}), 131.9 (C_6), 141.8 (C_5), 160.0 (C_{11}), 172.3 (C_9).

2.2. Addició conjugada de Me_2CuLi sobre les espirolactones (66) i (67). Síntesi de les lactones dels àcids (1'SR,2'RS,4'SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic (72) i (1'SR,2'SR,4'SR,3SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic (73).

Procediment general.

En un matràs de 3 boques de 250 mL de capacitat, proveït amb un embut de pressió compensada, agitació magnètica i equipat amb septums, s'hi introdueixen 1.2 g (6.3 mmols) de CuI i es flameja tot el sistema fent passar un corrent d'argó. Aleshores, s'afegeixen 25 mL d'èter anhidre, es refreda a -15°C i s'addicionen, gota a gota, 8.4 mL de solució 1.6M en èter de MeLi fins obtenir una solució de color coure brillant. La solució obtinguda es manté 45 minuts a -15°C i es refreda posteriorment a -35°C . En aquest moment, s'addiciona, gota a gota, una solució de 408 mg (2.5 mmols) de la lactona de

l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR)-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic **67** en 20 mL d'èter anhidre. Al llarg de l'addició es forma un precipitat groc intens. La suspensió obtinguda es deixa sota agitació magnètica a -20°C durant 30 minuts, llavors s'injecten 16 mL de solució saturada de clorur amònic i es manté sota agitació magnètica durant 15 minuts més. Seguidament, es filtren les sals insolubles, es separen les fases, i l'aquosa s'extreu amb acetat d'etil (3x25 mL). Les fases orgàniques reunides es renten amb 25 mL de solució saturada de clorur sòdic, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent en un rotavapor. El cru obtingut es columna a pressió a través de sílica-gel emprant hexà-acetat d'etil (4:1) com a eluent, d'aquesta manera s'obtenen 291 mg (1.6 mmol, 65% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves dades espectroscòpiques com la lactona de l'àcid (1'SR,2'SR,4'SR,3SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic **73**. De la mateixa manera s'obté l'espirolactona **72**.



Esquema 23

2.2.1. Lactona de l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic (**72**).

Seguint el procediment descrit anteriorment es varen obtenir 199 mg (1.17 mmol, 60%) de la lactona de l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-

biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic **72** com una mescla de diastereoisòmers **72a** i **72b**.

Lactona de l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR,3SR)-3-metil-3-(2'-hidroxibiciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic (72a). Dades obtingudes de l'espectre de la barreja amb **72b**. (Veure Esquema 23).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.12 (d, J=6.58 Hz, -CH₃), 1.40 (dm, J_{7a,7b}=8.80 Hz, H_{7a}), 1.45-1.50 (a.c., 2H, H_{3n}, H_{7b}), 1.85 (dd, J_{3x,3n}=12.12 Hz, J'_{3x,4}=3.65 Hz, H_{3x}), 2.24 (dd, J_{10,10'}=16.90 Hz, J'_{10,11}=5.80 Hz, H₁₀), 2.57 (ddq, J_{11,10'}=7.52 Hz, J'_{11,12}=6.58 Hz, J''_{11,10}=5.80 Hz, H₁₁), 2.68 (dd, J_{10',10}=16.90 Hz, J'_{10',11}=7.52 Hz, H_{10'}), 2.87 (m, H₄), 2.96 (m, H₁), 6.06 (m, H₆), 6.29 (m, H₅).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 15.1 (CH₃), 37.6 (C₁₀), 39.9 (C₁₁), 41.8 (C₄), 42.0 (C₃), 46.1 (C₁), 47.4 (C₇), 95.6 (C₂), 133.1 (C₆), 138.2 (C₅), 176.1 (C=O).

Lactona de l'àcid (1'SR,2'RS,4'SR,3RS)-3-metil-3-(2'-hidroxibiciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic (72b). Dades obtingudes de l'espectre de la barreja amb **72a**. (Veure Esquema 23).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.13 (d, J=6.57 Hz, CH₃), 1.29 (dd, J_{3n,3x}=13.24 Hz, J'_{3n,4}=3.92 Hz, H_{3n}), 1.32 (d, J_{7b,7a}=7.33 Hz, H_{7b}), 1.51 (a.c., H_{7a}), 2.08 (dd, J_{3x,3n}=13.24 Hz, J'_{3x,4}=3.76 Hz, H_{3x}), 2.19 (dd, J_{10,10'}=17.26 Hz, J'_{10,11}=2.50 Hz, H₁₀), 2.39 (ddq, J_{11,10'}=7.74 Hz, J'_{11,12}=6.57 Hz, J''_{11,10}=2.50 Hz, H₁₁), 2.75 (m, H₁), 2.82 (dd, J_{10',10}=17.26 Hz, J'_{10',11}=7.74 Hz, H_{10'}), 2.87 (m, H₄), 6.02 (m, H₆), 6.29 (m, H₅).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 17.8 (CH₃), 35.6 (C₃), 38.2 (C₁₀), 38.8 (C₁₁), 42.1 (C₄), 48.6 (C₇), 51.3 (C₁), 96.4 (C₂), 133.8 (C₆), 138.8 (C₅), 176.4 (C=O).

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla **72a** i **72b**:

P.eb.: 90-91°C (forn)/0.001 Torr.

IR (film): 3069, 2971, 1773 (ν_{C=O}), 1463, 1337, 1157, 965 cm⁻¹.

EM m/e (%): 178 (M⁺, 3), 118 (1), 113 (9), 66 (100), 42 (9).

Anàlisi elemental:

Calculada per (C₁₁H₁₄O₂): C: 74.06%, H: 7.86%

Experimental: C: 73.81%, H: 7.84%

2.2.2. Lactona de l'àcid (1'SR,2'SR,4'SR,3SR)-3-metil-3-(2'-hidroxi-biciclo[2.2.1]hep-5'-en-2'-il)-propanoic (73). (Veure Esquema 23).

291 mg, 65% de rendiment, oli incolor.

P.eb.: 90-91°C (forn)/0.001 Torr.

IR (film): 3064, 2977, 1775 (ν_{C=O}), 1461, 1330, 1158, 925 cm⁻¹.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.94 (d, J=6.58 Hz, -CH₃), 1.62 (dm, J_{7a,7b}=8.75 Hz, H_{7a}), 1.67 (dd, J_{3n,3x}=12.50 Hz, J'_{3n,4}=2.50 Hz, H_{3n}), 1.78 (dd, J_{3x,3n}=12.50 Hz, J'_{3x,4}=3.75 Hz, H_{3x}), 1.84 (dm, J_{7b,7a}=8.75 Hz, H_{7b}), 2.15 (dd, J_{10,10'}=17.50 Hz, J'_{10,11}=4.25 Hz, H₁₀), 2.22 (m, H₁₁), 2.77 (m, H₁), 2.81 (dd, J_{10',10}=17.50 Hz, J'_{10',11}=7.75 Hz, H_{10'}), 2.86 (m, H₄), 5.92 (m, H₆), 6.31 (m, H₅).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 17.8 (CH_3), 35.7 (C_3), 36.8 (C_{11}), 38.2 (C_{10}), 41.3 (C_4), 48.6 (C_7), 52.1 (C_1), 97.2 (C_2), 132.2 (C_6), 142.3 (C_5), 176.3 ($\text{C}=\text{O}$).

EM m/e (%): 178 (M^+ , 3), 113 (13), 118 (1), 66 (100), 42 (8).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$): C: 74.06%, H: 7.86%

Experimental: C: 74.09%, H: 7.92%

2.3. Reaccions d'oxidació amb $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ de les espirolactones (72) i (73). Síntesi de (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (74) i de (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (75).

Procediment general.

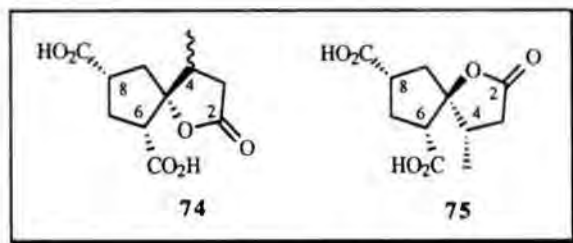
En un matràs de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es prepara una solució de 2.54 mmols (1 equiv.) de l'espirolactona corresponent en 9 mL d' H_2O , 6 mL de CCl_4 i 6 mL de CH_3CN . Sobre aquesta barreja, s'addicionen amb una espàtula 11.43 mmols (4.5 equivalents) de NaIO_4 , i seguidament 0.25 mmols (0.1 equiv.) de $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$, obtenint-se una solució de color negra. La reacció es deixa agitant a temperatura ambient i es controla la seva evolució per cromatografia en capa fina. Després de 30 minuts de reacció s'observa la desaparició total del producte de partida.

La suspensió obtinguda es filtra amb un embut de placa fritada que conté una papilla de Celite i acetat d'etil. La solució resultant es renta amb NaHCO_3 10% fins obtenir pH bàsic. A continuació, s'acidifica amb HCl 6N fins a pH 1-2. Finalment, s'extreu amb acetat d'etil (3x50 mL). Els extractes orgànics reunits s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor, obtenint-se d'aquesta manera un sòlid que posteriorment es purifica per recristal·lització.

2.3.1. (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (74).

Oli groguenc. S'obté com una mescla diastereoisomèrica. No ha estat possible la seva purificació. (Veure Esquema 24).

IR (film): 3203 (b.a., $\nu_{\text{O-H}}$), 2977, 1722 ($\nu_{\text{C=O}}$), 1414, 1329, 987, 933 cm^{-1} .



Esquema 24

2.3.2. (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (75). 119 mg, 85% de rendiment, sòlid blanc. (Veure Esquema 24).

P.f.: 77-78°C (acetat d'etil-pentà).

IR (KBr): 3093 (b.a., ν_{O-H}), 2979, 1741 ($\nu_{C=O}$), 1727 ($\nu_{C=O}$), 1687, 1435, 1309, 939 cm^{-1} .

^1H -RMN (250 MHz, D_2O) δ : 0.97 (d, $J=7.36$, CH_3), 2.09-2.42 (m, 5H), 2.67-2.86 (a.c., 2H, H_3 , H_4), 2.94 (dd, $J_{6,7}=7.76$ Hz, $J'_{6,7}=4.20$, H_6), 3.15 (m, H_8).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, D_2O , dioxà) δ : 15.8 (CH_3), 31.7, 34.6, 35.5, 37.9, 41.3, 53.7, 100.6 (C_5), 176.9 (C_2), 179.6 and 180.0 ($2\times\text{COOH}$).

Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_6$): C: 54.49%, H: 5.78%

Experimental: C: 54.40%, H: 5.85%

2.4. Reaccions d'esterificació amb diazometà dels diàcids (74) i (75). Síntesi de (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (68), (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona (69) i (3*SR*,4'*RS*)-3-(2',4'-dimetoxycarbonil-1'-ciclopentenil)butanoat de metil (76).

Procediment general.

En un Erlenmeyer de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 0.41 mmols (1 equiv.) del diàcid corresponent en 5 mL de MeOH absolut. Es refreda a 0°C i s'hi addicionen 7.54 mmols (18 equiv.) de solució etèria de diazometà 0.26M (Veure apartat 3.2.1). La mescla tapada hermèticament i protegida de la llum, es deixa amb agitació magnètica durant 12 hores. Seguidament, s'evapora el dissolvent en el rotavapor i el cru resultant es cromatografia a pressió a través de sílica-gel utilitzant hexà-acetat d'etil (4:1) com a eluent.

2.4.1. (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro [4.4]nonan-2-ona (68).

Seguint el procediment anterior, s'obtenen 89 mg (0.33 mmols, 55% de rendiment calculat a partir de l'espirolactona 72) de (5*RS*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 68 com una mescla diastereoisomèrica. (Veure Esquema 25).

Dades físiques i espectroscòpiques de la mescla 68:

P.eb.: 140-145°C (forn)/0.05 Torr.

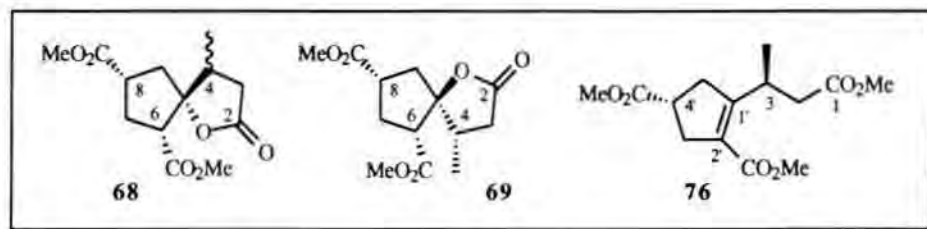
IR (film): 2954, 2918, 2850, 1779 ($\nu_{C=O}$), 1735 ($\nu_{C=O}$), 1436, 927 cm^{-1} .

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.18 (d, $J=6.58$ Hz) i 1.32 (d, $J=6.58$ Hz) (3H, CH_3), 2.40-2.85 i 2.90-3.42 (a.c., 9H), 3.82 (s) i 3.89 (s) (3H, OCH_3), 4.02 (s) i 4.09 (s) (3H, OCH_3).

EM m/e (%): 239 (M^+-OCH_3 , 15), 210 (10), 184 (100), 152 (13), 142 (32), 87 (13), 55 (22).

Anàlisi elemental:Calculada per (C₁₃H₁₈O₆): C: 57.78%, H: 6.67%

Experimental: C: 57.80%, H: 6.83%

**Esquema 25****2.4.2. (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro [4.4]nonan-2-ona (69).**

Seguint el procediment general descrit a l'apartat 2.4 però utilitzant 9 equivalents de diazometà s'obtenen 75 mg (0.28 mmols, 68% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves característiques espectroscòpiques com (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dimetoxicarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 69. (Veure Esquema 25).

P.eb.: 130-132°C (forn)/0.05 Torr.

IR (film): 2955, 1784 ($\nu_{C=O}$), 1735 ($\nu_{C=O}$), 1437, 1353, 1266, 929 cm⁻¹.

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 1.02 (d, $J=6.58$ Hz, CH₃), 2.00-2.42 (a.c., 5H), 2.57 (m, H₄), 2.75 (dd, $J_{3,3'}=16.80$ Hz, $J'_{3,4}=8.04$ Hz, H₃), 2.98 (dd, $J_{6,7}=5.80$ Hz, $J'_{6,7}=3.65$ Hz, H₆), 3.12 (m, H₈), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (s, 3H, OCH₃).

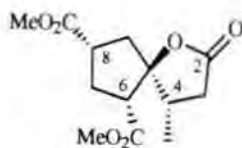
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 16.1 (CH_3), 30.8, 34.1, 35.6, 37.5, 40.8, 51.9 i 52.2 ($2\times\text{OCH}_3$), 53.1, 97.7 (C_5), 172.9 (C_2), 174.5 i 174.7 ($2\times\text{CO}_2\text{CH}_3$).

EM m/e (%): 239 (M^+-OCH_3 , 17), 210 (15), 184 (100), 152 (21), 142 (49), 87 (25), 55 (65).

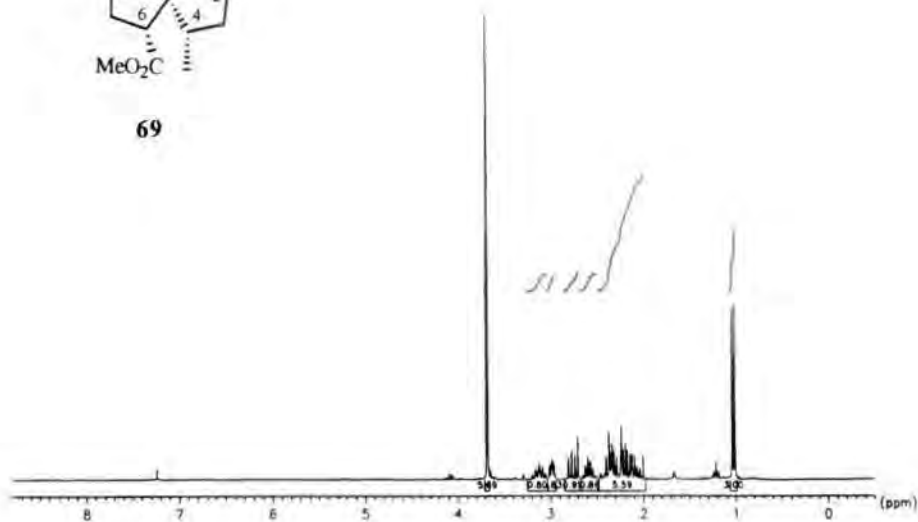
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_6$): C: 57.78%, H: 6.67%

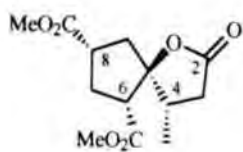
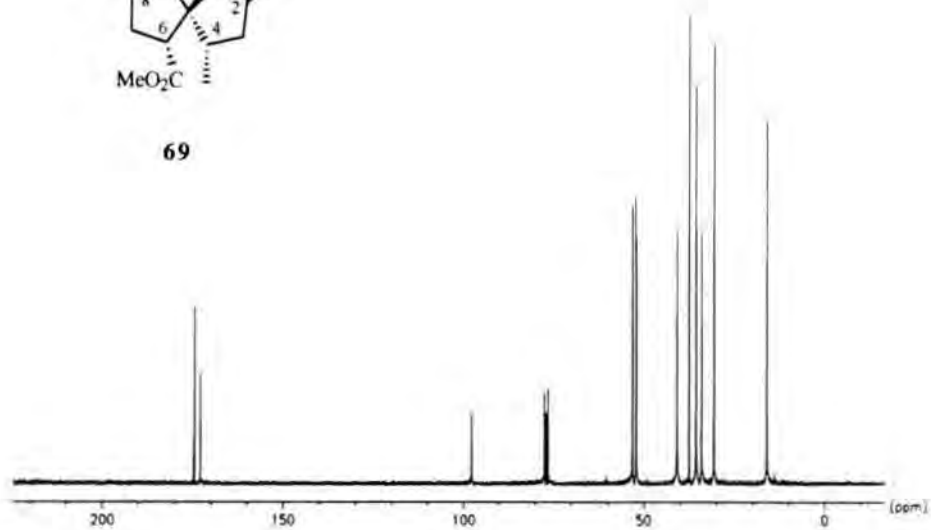
Experimental: C: 57.75%, H: 6.87%



69



^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)

**69**

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)

2.4.3. Síntesi de (3*SR*,4'*RS*)-3-(2',4'-dimetoxicarbonil-1'-ciclopentenil)butanoat de metil (76).

Seguint el procediment experimental descrit a l'apartat 2.4 utilitzant 1 equiv. de (4*SR*,5*SR*,6*RS*,8*SR*)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona **75** i 18 equiv. de diazometà s'obtenen 75 mg (0.26 mmols, 65% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves característiques espectroscòpiques com (3*SR*,4'*RS*)-3-(2',4'-dimetoxicarbonil-1'-ciclopentenil)butanoat de metil **76**. (Veure Esquema 25).

P. eb.: 100-105°C (forn)/0.05 Torr.

IR (film): 2957, 1736 ($\nu_{C=O}$), 1713 ($\nu_{C=O}$), 1643 ($\nu_{C=O}$), 1437, 1256, 1018 cm^{-1} .

¹H-RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.06 (d, $J=6.57$ Hz, CH_3), 2.37 (d, $J=8.05$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 2.67-2.81 (a.c., 2H), 2.85-2.90 (a.c., 2H), 3.02 (m, H_3), 3.60 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.68 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.98 (m, H_4').

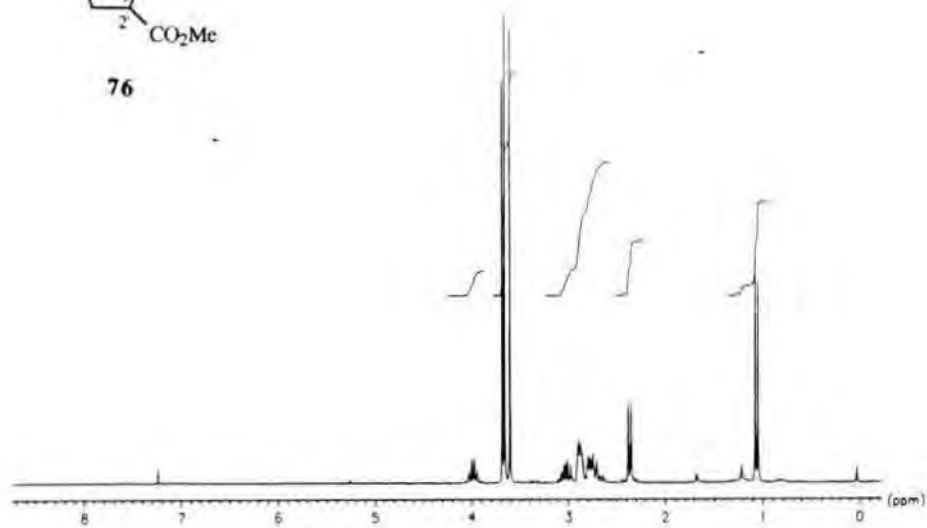
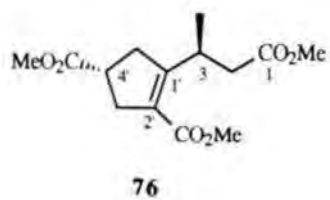
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 18.6 (CH_3), 30.1, 36.2, 36.9, 39.5, 39.6, 51.1, 51.5 and 51.9 ($3 \times \text{OCH}_3$), 125.5 (C_2'), 159.2 (C_1'), 165.3, 172.3 and 175.5 ($3 \times \text{CO}_2\text{CH}_3$).

EM m/e (%): 284 (M^+ , 1), 252 ($\text{M}^+-\text{CH}_3\text{OH}$, 45), 193 (41), 165 (53), 133 (66), 91 (100), 59 (CO_2CH_3 , 89).

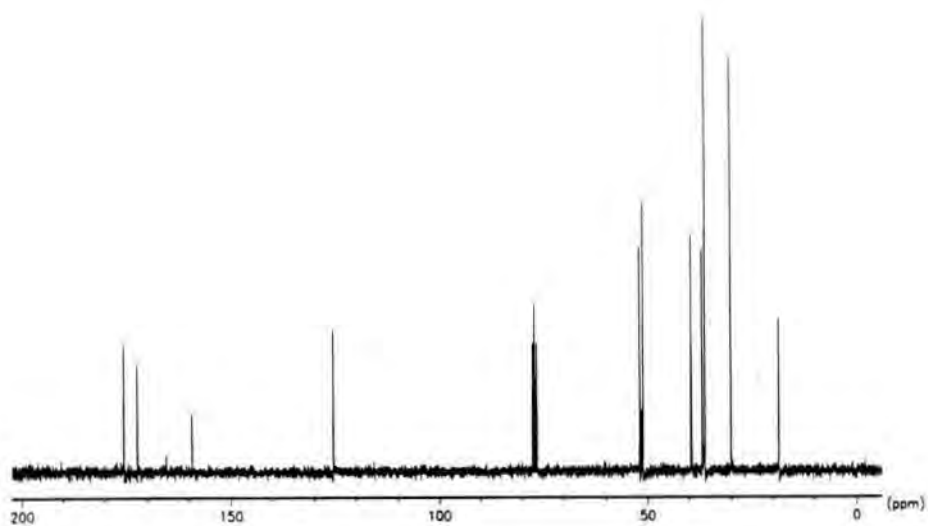
Anàlisi elemental:

Calculada per ($\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6$): C: 59.15%, H: 7.04%

Experimental: C: 59.10%, H: 7.17%



¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃)



¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃)

3. SÍNTESI DE 4,8-DIMETIL-1-OXASPIRO[4.5]DECAN-3,7-DIEN-2-ONA ((±)-ANDIROLACTONA) (23).

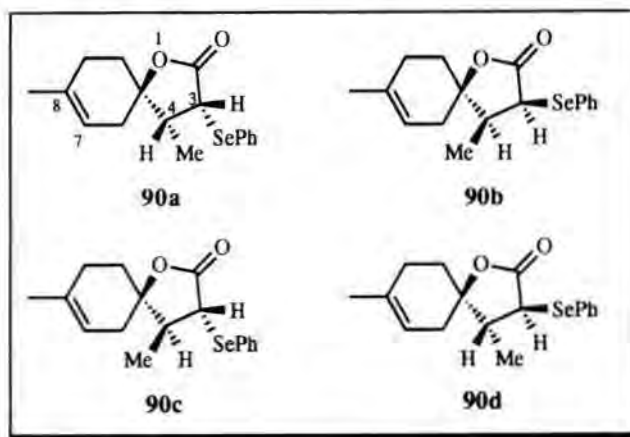
3.1. Síntesi de (±)-andirolactona (23) a partir de la reacció de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (33) amb bromur de fenilselenil.

3.1.1. Síntesi de 3-fenilseleno-4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (90).

En un matràs de 50 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica, septum i corrent d'argó, prèviament flamejat, es dissolen 0.21 mL (1.56 mmols, 1.2 equiv.) de N-diisopropilamina en 9 mL de THF anhidre. La dissolució es refreda a -78°C i, a continuació, s'afegeixen gota a gota 1.06 mL (1.69 mmols, 1.3 equiv.) de n-BuLi 1.6 M en hexà. El sistema es manté sota agitació eficient durant 45 minuts per assegurar la formació de LDA. Una vegada ha passat aquest temps, s'addiciona una solució de 232 mgrs (1.3 mmols, 1 equiv) de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **33** en 5 mL de THF anhidre i es deixa el sistema agitant durant 1 hora a -78°C. Seguidament, s'afegeixen de cop 1.56 mmols (1.2 equiv.) de PhSeBr acabat de preparar a partir de 40 mL (0.78 mmols, 0.6 equiv) de Br₂ i 243 mg (0.78 mmols, 0.6 equiv.) de (PhSe)₂ dissolts en 9 mL de THF anhidre. Es deixa que la reacció transcorri a -78°C fins que per cromatografia de gasos s'observa que la proporció de producte de partida no disminueix més (programa 2).

A continuació, s'injecten 3.5 mL d'HCl 5% i es deixa que el sistema arribi a temperatura ambient. Llavors s'afegeixen 12 mL d'acetat d'etil, 12 mL d'una solució saturada de NaCl i es separa la fase orgànica de l'aquosa. Aquesta

última s'extreu amb acetat d'etil (2x10 mL), es reuneixen totes les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i, finalment, s'evapora el dissolvent en un rotavapor. El cru obtingut es cromatografia a pressió a través de sílica-gel utilitzant hexà:acetat d'etil (5:1) com a eluent. S'obtenen 52.2 mg (0.16 mmols, 12% de rendiment) de mescla de diastereoisòmers *cis* **90a** i **90b**, i 193.6 mg (0.6 mmols, 45% de rendiment) de mescla de diastereoisòmers *trans* **90c** i **90d** de 3-fenilseleno-4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona. (Veure Esquema 26).



Esquema 26

P.eb.(mescla): 100°C(forn)/0.2-0.3 Torr.

IR (film) de la mescla: 3056, 2962, 2921, 2851, 1755 ($\nu_{C=O}$), 1580, 1474, 1439, 1380, 1257, 1193, 1093, 1017 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) dels diastereoisòmers *cis* **90a** i **90b** δ : 1.15 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, 4'- CH_3), 1.58 (s.a., 3H, 8'- CH_3), 1.81-2.30 (a.c, 7H), 3.92 (d, $J=8.5$ Hz) i 4.05 (d, $J=8.1$ Hz) (1H, H_3), 5.20 (s.a, H_7), 7.24 (m, 3H), 7.66 (m, 2H).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) dels diastereoisòmers *trans* **90c** i **90d** δ: 1.02 (d, J=6.8 Hz, 3H, 4'-CH₃), 1.58 (s.a., 3H, 8'-CH₃), 1.81-2.21 (a.c., 7H), 3.49 (d, J=10.9 Hz) i 3.52 (d, J=11.8 Hz) (1H, H₃), 5.16 (s.a., 1H, H₇), 7.22 (m, 3H), 7.59 (m, 2H).

3.1.2. Obtenció de (±)-andirolactona (**23**).

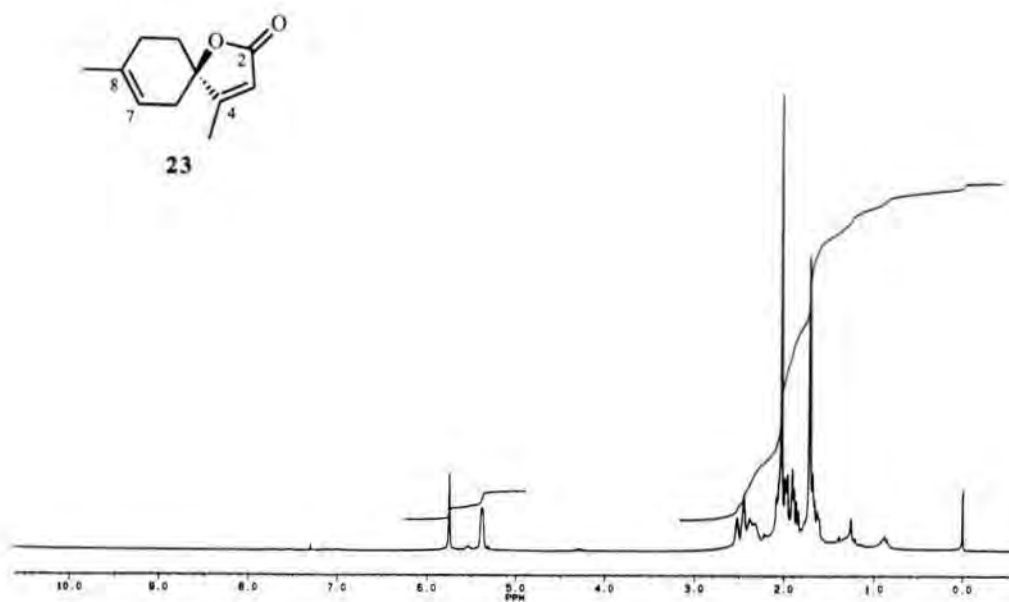
En un matràs de 10 mL de capacitat proveït de septum i agitació magnètica es dissolen 180 mg (0.54 mmols, 1 equiv.) de 3-fenilseleno-4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona **90** en 4 mL de THF. Es refreda a 0°C i s'addicionen 4 gotes d'àcid acètic glacial així com 0.45 mL (4.05 mmols, 7.5 equiv.) d'H₂O₂ al 30%. Es manté l'agitació durant 45 minuts. Passat aquest temps, es neutralitza el cru de reacció amb una dissolució saturada de bicarbonat sòdic. S'extreu amb CH₂Cl₂ (2x10 mL). La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre, es filtra i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor. El cru obtingut es cromatografia a pressió a través de sílica-gel utilitzant com a eluent hexà:acetat d'etil (4:1), obtenint-se d'aquesta manera 41.6 mg (0.23 mmols, 44% de rendiment) d'un oli incolor identificat per les seves característiques espectrocòpiques com (±)-andirolactona **23**.

P.eb.: 140-150°C(forn)/0.01 Torr.

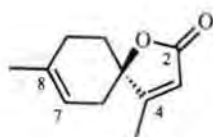
IR (film): 2964, 2917, 2857, 1750 (ν_{C=O}), 1642, 1443, 1270, 1217, 1197, 958, 938 cm⁻¹.

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 1.59-1.68 (m, 1H, H_9), 1.71 (s.a., 3H, $8'\text{-CH}_3$), 1.88 (dd, $J=13.2$ Hz, $J'=5.9$ Hz, 1H, H_9'), 1.91-1.97 (m, 1H, H_{10}), 2.01-2.07 (m, 1H, H_6), 2.04 (d, $J=1.5$ Hz, 3H, $4'\text{-CH}_3$), 2.37-2.40 (m, 1H, H_6'), 2.50 (d, $J=19.0$ Hz, 1H, H_{10}'), 5.36 (s.a., 1H, H_7), 5.74 (s.a., 1H, H_3).

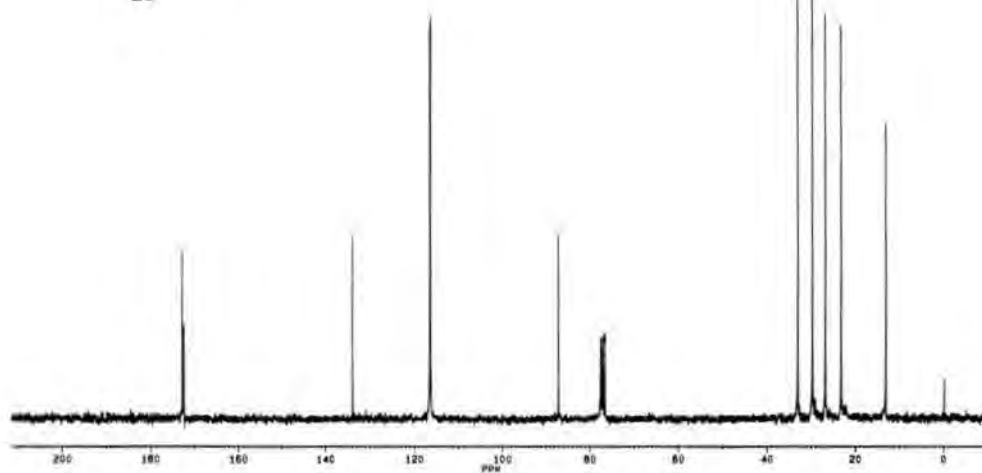
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 13.1 ($4'\text{-CH}_3$), 23.2 ($8'\text{-CH}_3$), 26.7 (6-CH_2), 29.6 (9-CH_2), 32.9 (10-CH_2), 87.0 (C_5), 116.1 (3-CH), 116.4 (7-CH), 133.7 (C_8), 172.2 (C_2/C_4), 172.6 (C_2/C_4).



^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3)



23



^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3)

3.2. Síntesi de (±)-andirolactona (23) a partir de la reacció de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (24) amb diazometà.

3.2.1. Preparació de diazometà.

En un Erlenmeyer de 150 mL de capacitat es dissolen 3.69 g (17.22 mmols) de N-metil-N-nitrós-p-toluensulfonamida en 51 mL d'èter. La solució anterior es refreda a 0°C i s'afegeixen 0.69 g (12.30 mmols) d'hidròxid potàssic dissolts en 18 mL d'etanol absolut, si apareix turbulència s'hi afegeix més etanol, es tapa i es deixa reposar durant 5 minuts a 0°C. A continuació, es destil·la la solució etèria de diazometà amb l'ajut d'una placa calefactora. El procés es realitza en absència de juntes esmerilades i superfícies rugoses per tal d'evitar la descomposició del producte.

La solució de diazometà es valora per tal de conèixer exactament la seva concentració. Es dissolen 0.2 g (1.64 mmols) d'àcid benzoic en 10 mL d'èter i s'hi afegeixen 2 mL de solució etèria de diazometà. La solució queda incolora i l'excés d'àcid es valora amb hidròxid sòdic 0.1096 N, utilitzant fenolftaleïna com a indicador. S'obté que la solució de diazometà té una concentració 0.26 M.

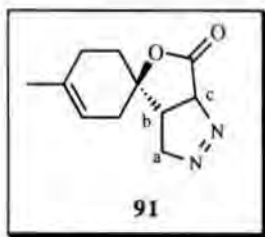
3.2.2. Reacció de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (24) amb diazometà.

En un Erlenmeyer de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 254 mg (1.55 mmols) de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona **24** en 3 mL de THF. Es refreda a 0°C i s'hi addicionen 21 mL (5.46 mmols)

d'una solució etèria de diazometà. La mescla tapada hermèticament es deixa reaccionar a temperatura ambient i protegida de la llum (seguint la reacció per cromatografia en capa fina) durant 72 hores. Passat aquest temps, s'evapora el dissolvent, obtenint-se 315.16 mg de cru de pirazolina **91**. (Esquema 27).

IR (film): 2968, 2918, 2856, 1768 ($\nu_{C=O}$), 1550, 1437, 1376, 1363, 1323, 1270, 1224, 1197, 1157, 1091, 1071, 1025, 1005, 912, 872 cm^{-1} .

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -acetona): S'observen els següents senyals característics δ : 2.8 (m, 1H, H_b), 4.6-5.0 (a.c., 2H, H_a), 5.6 (m, 1H, H_c).



Esquema 27

3.2.3. Descomposició de la pirazolina (**91**). Obtenció de ($\pm$)-andirolactona (**23**).

En un matràs de 50 mL de capacitat, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es dissolen 315.16 mg de cru de pirazolina **91** en 20 ml de 1,4-dioxà. Es deixa refluïr durant 50 hores. L'evaporació del dissolvent a pressió reduïda en un rotavapor dona un cru taronja, el qual es cromatografia a pressió sobre sílica-gel emprant com a eluent una barreja d'hexà-acetat d'etil (4:1), obtenint-se 78.1 mgr (0.44 mmols, 28% de rendiment global de les dues

etapes) d'un oli incolor identificat per les seves característiques espectrocòpiques com ($\pm$)-andirolactona **23**.

Les dades físiques i espectroscòpiques de ($\pm$)-andirolactona han estat descrites a l'apartat **3.1.2**.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Baskaran, S.; Islam, I.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 891.
- [2] Fukuzawa, S-I; Nakanishi, A.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1988**, *5*, 1669.
- [3] Davies, D.H.; Haire, N.A.; Hall, J.; Smith, E.H. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7839.
- [4] Trost, B.M.; Müller, T.J.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4985.
- [5] Takeda, K.; Urahata, M.; Takayanagi, H.; Ogura, H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4735.
- [6] "The Total Synthesis of Natural Products", J. Ap Simon, Wiley and Sons, **1988**, vol. 7, p337.
- [7] a) Parkes, K.E.B.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1988**, 1119.
b) Trost, B.M.; Mao, M.K-T; Balkovec, J.M.; Buhlmyer, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4965.
c) Trost, B.M.; Balkovec, J.M.; Mao, M. K-T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6755.
- [8] a) Evans, D.A.; Sims, C.L. *Tetrahedron Letters*, **1973**, 4691.
b) Evans, D.A.; Sims, C.L.; Andrews, G.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5453.
- [9] a) Quayle, P.; Rahman, S.; Ward, L.M.; Herbert, J. *Tetrahedron Letters*, **1994**, *35*, 3801.
b) Canonne, P.; Bélanger, D.; Lemay, G.; Foscolos, G.B. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3091.

- c) Xiong, H.; Rieke, R.D. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 7007.
 - d) Rieke, R.D.; Sell, M.S.; Xiong, H. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 5143.
- [10] a) Das, J.; Choudhury, P.K.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 3389.
- b) Baskaran, S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31, 2775.
 - c) Baskaran, S.; Islam, I.; Vankar, P.; Chandrasekaran, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 8, 626.
 - d) Nikishin, G.I.; Svitanko, I.V.; Troyanski, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, **1983**, 595.
- [11] Mandal, A.K.; Jawalkar, D.G. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2364.
- [12] Trost, B.M.; Bogdanowicz, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5321.
- [13] Buchmann, B.; Marschall-Weyerstahl, H.; Weyerstahl, P. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 3393.
- [14] a) Caine, D.; Frobese, A.S. *Tetrahedron Letters*, **1978**, 10, 883.
- b) Nakamura, E.; Oshino, H.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3745.
 - c) Carretero, J.C.; De Lombaert, S.; Ghosez, L. *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28, 2135.
 - d) Hebri, H.; Duñach, E.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 499.
 - e) Fukuzawa, S-I; Sumimoto, N.; Fujinami, T.; Sakai, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1628.
- [15] El Ali, B.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5357.

- [16] Doyle, M.; Bagheri, V.; Pearson, M.M.; Edwards, J.D. *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 7001.
- [17] Bunce, R.A.; Dumright, R.E.; Taylor, V.L. *Synthetic Communications*, **1989**, 19, 2423.
- [18] a) Alonso, D.; Font, J.; Ortuño, R.M. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 5567.
b) Alonso, D.; Font, J.; Ortuño, R.M.; d'Angelo, J.; Guingant, A.; Bois, C. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5895.
- [19] a) Hill, R.; van Heyningen, R. *Biochem. J.*, **1951**, 49, 332.
b) Moriarty, R.M.; Romain, C.R.; Karle, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3251.
c) Lustig, E.; Moriarty, R.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3252.
d) Camps, P.; Font, J.; Marquès, J.M. *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2581.
- [20] Cavallito, C.J. *Science*, **1944**, 100, 390.
- [21] a) Kataoka, H.; Yamada, K.; Sugiyama, N. *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1965**, 38, 2027.
b) Viehe, H.G.; Janousek, Z.; Merény, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 148.
- [22] a) Alonso, D.; Ortí, J.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Bertrán, J.; Font, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3060.
b) Alonso, D.; Branchadell, V.; Font, J.; Oliva, A.; Ortuño, R.M.; Sánchez-Ferrando, F. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4371.
c) Branchadell, V.; Ortí, J.; Ortuño, R.M.; Oliva, A.; Font, F.; Bertrán, J.; Dannenberg, J.J. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2190.

- d) Ortí, J.; Branchadell, V.; Ortuño, R.M.; Oliva, A.; Font, J.; Bertrán, F.; Dannenberg, J.J. *J. Mol. Struct (Theochem)*, **1993**, 284, 37.
- [23] Cristina Ochoa de Echagüen, Tesi Doctoral, UAB, fase de redacció.
- [24] Alonso, D.; Font, J.; Ortuño, R.M. Span. Pat. Appl. 8,801,701, 30 May 1988.
- [25] Zdero, C.; Lehmann, L.; Bohlmann, F. *Phytochemistry*, **1991**, 30, 1161.
- [26] a) Hegarty, B.F.; Kelly, J.R.; Park, R.J.; Sutherland, M.D. *Austr. J. Chem.*, **1970**, 23, 107.
b) Hamilton, W.D.; Park, R.J.; Perry, G.J.; Sutherland, M.D. *Austr. J. Chem.*, **1973**, 26, 375.
c) Schneider, J.A.; Yoshihara, K.; Nakanishi, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 7, 352.
- [27] Castro, V.; Jakupovic, J.; Bohlmann, F. *J. Nat. Products*, **1984**, 47, 802.
- [28] Ichichara, A.; Miki, S.; Kawagishi, H.; Sakamura, S. *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 4551.
- [29] Zamarlik, H.; Gnonlonfoun, N.; Rouessac, F. *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2326.
- [30] Mancini, I.; Guella, G.; Guerriero, A.; Boldrin, A.; Pietra, F. *Helvetica Chimica Acta*, **1987**, 70, 2011.
- [31] a) Asakawa, Y.; Takahashi, H.; Toyota, M. *Phytochemistry*, **1991**, 30, 3993.
b) Gao, J-F.; Ohkura, T.; Harimaya, K.; Hikichi, M.; Kowamata, T.; Ying, W-X.; Itaka, Y.; Inayama, S. *Chem. Pharm. Bull.*, **1986**, 34, 5122.

- [32] Ladlow, M.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1988**, 1107.
- [33] Murthy, Y.V.S.; Pillai, C.N. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 5331.
- [34] Avcibasi, H.; Anil, H.; Toprak, M. *Phytochemistry*, **1987**, 26, 2852.
- [35] Periasamy, M.; Devasagayaraj, A.; Radhakrishnan, U. *Organometallics*, **1993**, 12, 1424.
- [36] a) Heras, M. "Síntesi de 1-oxaspiro[4.4]-7-nonen-2-ones a partir de 5-Metilen-2(5H)-furanona i la seva transformació en derivats ciclopentadiènics. Utilització de diens quirals en reaccions de Diels-Alder", Treball de Recerca, Universitat de Girona, **1995**.
b) J. Bassa, Treball de Recerca en curs, Universitat de Girona.
- [37] Bassa, J.; Planas, M.; Segura, C.; Ventura, M.; Ortuño, R.M. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8143.
- [38] Shaw, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68, 2510.
- [39] Alonso, D. "Lactona (+)- β -angèlica i protoanemonina com a precursors, respectivament, en la síntesi de (+)-blastmicinona i espiro[4.5]decans funcionalitzats", Tesi doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, **1991**.
- [40] a) Semmelhack, M.F.; Stauffer, R.D. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3619.
b) Semmelhack, M.F.; Stauffer, R.D.; Yamashita, A. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3180.
- [41] a) Johnson, A.W. *Ylid Chemistry*, Academic Press, New York, **1966**.
b) Schlosser, M., "The Stereochemistry of the Wittig Reaction", *Top. Stereochem.*, **1970**, 5, 1.
c) Maryanoff, B.E.; Reitz, A.B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863.

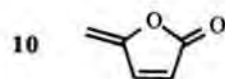
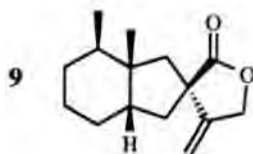
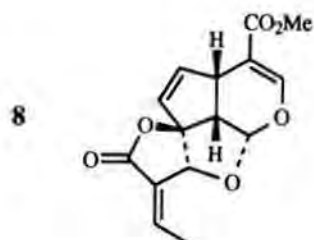
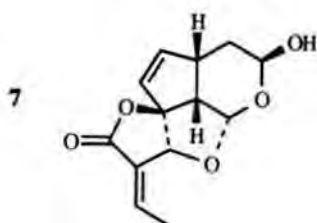
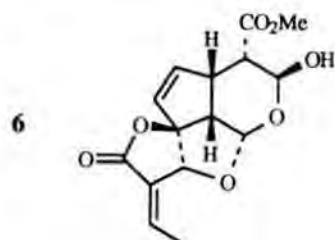
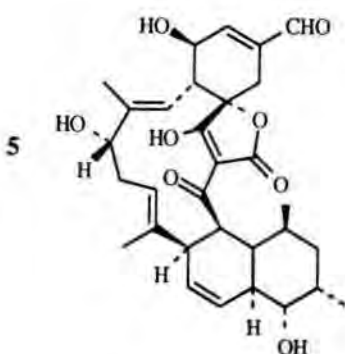
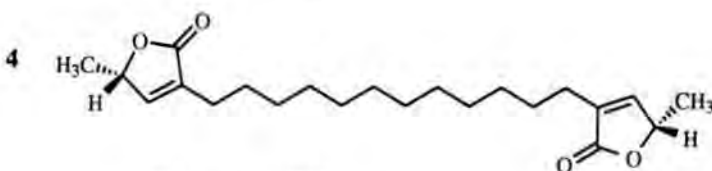
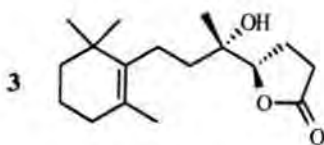
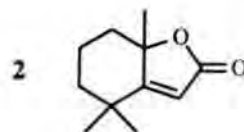
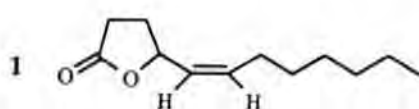
- d) Kelly, S.E. "Alkene Synthesis" in B.M. Trost., Ed., *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, New York, **1991**, vol. 1, p729.
- e) Vedejs, E.; Peterson, M.J. "Stereochemistry and Mechanism of Wittig Reaction", *Top. Stereochem.*, **1994**, 21, 1.
- [42] a) Wadsworth, W.S. "Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions", *Organic Reactions*, **1977**, 25, 73.
- b) Veure referències 41c i 41d.
- c) Blanchette, M.A.; Choy, W.; Davis, J.T.; Essinfeld, A.P.; Masamune, S.; Roush, W.R.; Sakai, T. *Tetrahedron Letters*, **1984**, 25, 2183.
- d) Still, W.C.; Gennari, C. *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 4405.
- [43] a) Texier-Boullet, F.; Villemin, D.; Ricard, M.; Moison, H.; Foucaud, A. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 1259.
- b) Villemin, D. *Chem. Ind.*, **1985**, 166.
- [44] Oare, D.A.; Heathcock, C.H. "Stereochemistry of the base-promoted Michael Addition Reaction", *Top. Stereochem.*, **1989**, 19, 355.
- [45] Stork, G.; Shiner, J.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 310.
- [46] Stork, G.; Winkler, J.D.; Saccomano, N.A. *Tetrahedron Letters*, **1983**, 24, 465.
- [47] Gerlach, H.; Müller, W. *Helvetica Chimica Acta*, **1972**, 55, 2277.
- [48] March, J. "Advanced Organic Chemistry" 4a. Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992.
- [49] Abelman, M.M.; Funk, R.L.; Munger, J.D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4030.

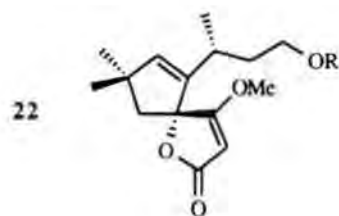
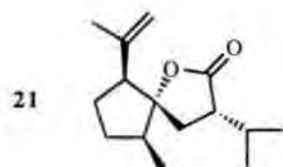
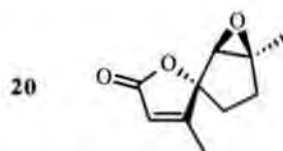
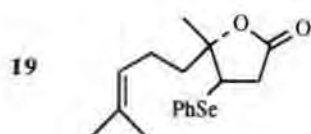
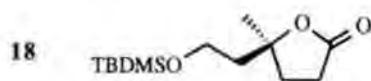
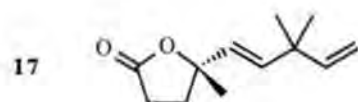
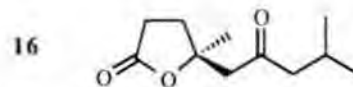
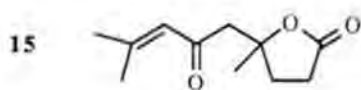
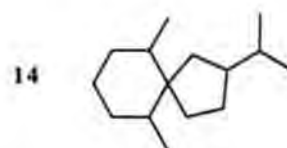
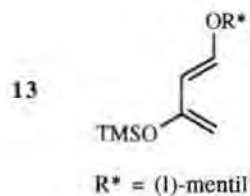
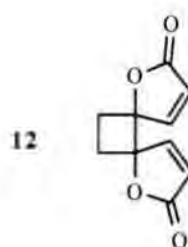
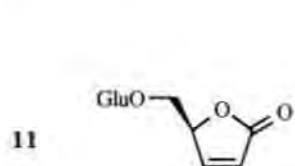
- [50] Jones, T.H.; Blum, M.S. *Tetrahedron Letters*, **1981**, 22, 4373.
- [51] Caille, J.C.; Tabyaoui, B.; Guilord, R. *Synthetic Communications*, **1985**, 15, 669.
- [52] Tietze, L.F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 828.
- [53] Bonini, C.; DiFabio, R. *Tetrahedron Letters*, **1982**, 23, 5199.
- [54] Rafel, S. "Reactivitat de dienòfils conjugats. Aplicació a la síntesi de compostos espirànics funcionalitzats", Tesi Doctoral, Universitat de Girona, **1994**.
- [55] a) Carlsen, H.J.; Katsuki, T.; Martin, V.S.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3936.
b) Harmange, J.; Frigadère, B.; Hocquemiller, R. *Ibid*, **1991**, 2, 347.
- [56] a) Brederbeck, H.; Sieber, R.; Kamphenkel, L. *Chem. Ber.*, **1956**, 5, 1169.
b) Wieland, T.; Rothhaut, R.K. *Chem. Ber.*, **1956**, 5, 1176.
- [57] Spencer, E.Y.; Wright, G.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 68, 2017.
- [58] Srikrishna, A.; Sharma, G.V.R. *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 6487.
- [59] Corey, E.J.; Watt, D.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2303.
- [60] Krause, N. *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 603.
- [61] Larock, R.C.; Stinn, D.E.; Kuo, M-Y. *Tetrahedron Letters*, **1990**, 31, 17.
- [62] Orduña, A.; Gerardo Zapada, L.; Tamariz, J. *Synthesis*, **1993**, 375.
- [63] Quayle, P.; Ward, L.M. *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 8883.

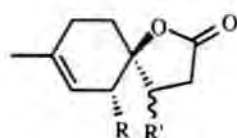
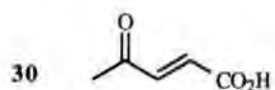
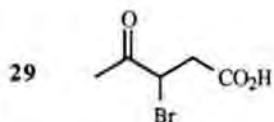
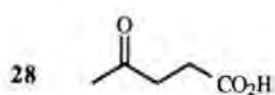
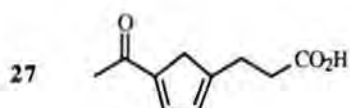
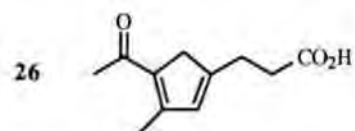
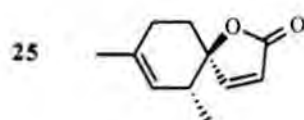
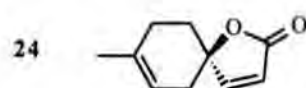
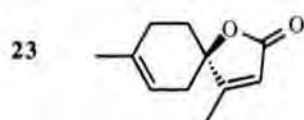
- [64] Planas, M.; Segura, C.; Ventura, M.; Ortuño, R.M. *Synthetic Communications*, **1994**, 24, 651.
- [65] Clive, D.L.; Rusell, C.; Chittattu, G.; Singh, A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 1399.
- [66] a) Alibés, R. "Síntesi total de (+) i (-)-grandisol", Tesi Doctoral, U.A.B, **1993**.
b) Ortuño, R.M.; Bigorra, J.; Font, J. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 2199.
c) Hannesian, S.; Murray, P.J. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5055.
d) Feringa, B.L.; DeLange, B.; DeJong, J.C. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2471.
- [67] a) Hurd, R.E. *J. Mag. Reson.*, **1990**, 87, 422.
b) von Kienlin, M.; Moonen, C.T.W.; van der Toorn, A.; van Zijl, P.C.M. *J. Mag. Reson.*, **1991**, 93, 423.
c) Carpenter, T.A.; Colebrook, L.D.; Hall, L.D.; Pierens, G.K. *Magn. Reson. Chem.*, **1992**, 30, 768.
- [68] Hurd, R.E.; John, B.K. *J. Mag. Reson.*, **1991**, 91, 648.
- [69] Parella, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *J. Magn. Reson. A*, **1995**, 112, 241.
- [70] a) Adell, P.; Parella, T.; Sánchez-Ferrando, F.; Virgili, A. *J. Mag. Reson. A*, **1995**, 108, 77.
b) Dalvit, C.; Bovermann, G. *Magn. Reson. Chem.*, **1995**, 33, 156.
- [71] Bothner-By, A.A.; Stephens, R.L.; Lee, J.M.; Warren, C.D.; Jeanloz, R.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 811.

- [72] a) Bax, A.; Davis, D.G. *J. Magn. Reson.*, **1985**, *63*, 207.
b) Hwang, T.L.; Shake, A.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3157.

ÍNDIX DE FÓRMULES



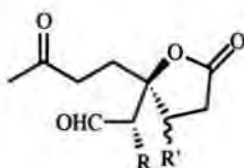




31 R=H, R'=H

32 R=CH₃, R'=H

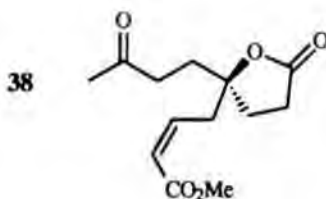
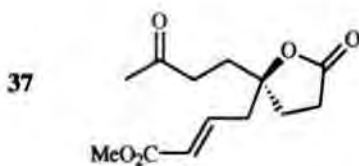
33 R=H, R'=CH₃

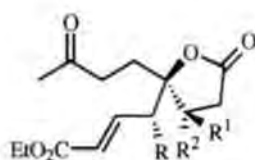


34 R=H, R'=H

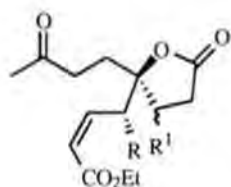
35 R=CH₃, R'=H

36 R=H, R'=CH₃

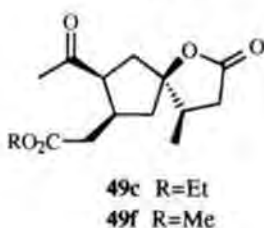
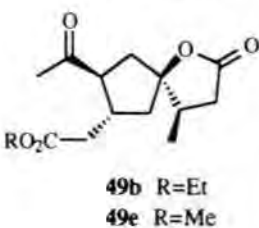
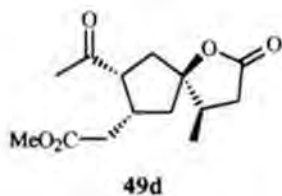
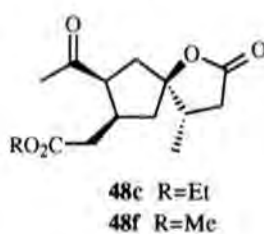
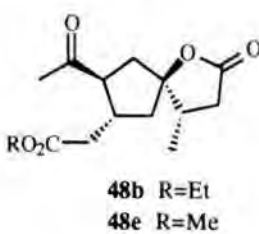
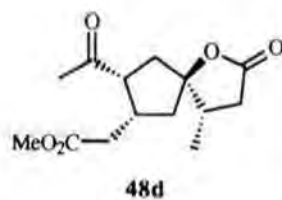
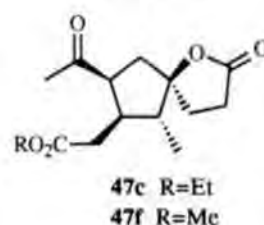
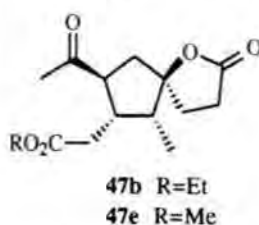
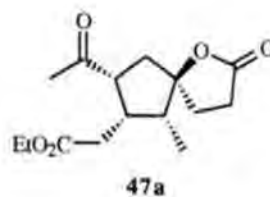
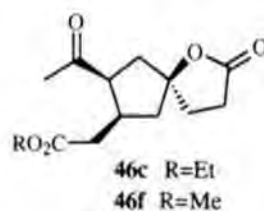
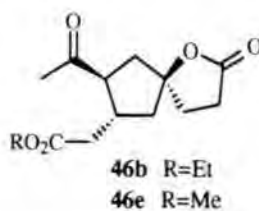
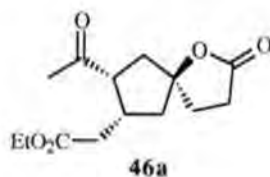


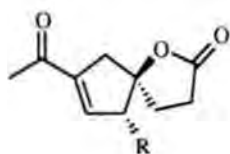


- 39 $R=R^1=R^2=H$
 41 $R=CH_3, R^1=R^2=H$
 43 $R=R^1=H, R^2=CH_3$
 44 $R=R^2=H, R^1=CH_3$

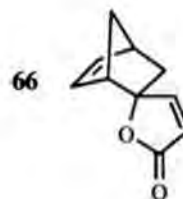
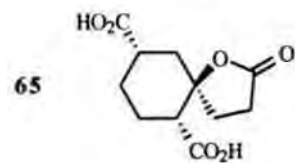
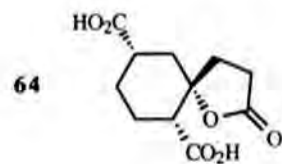
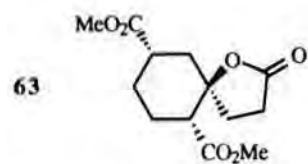
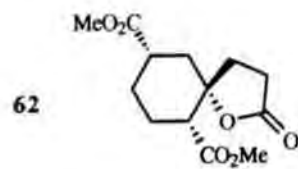
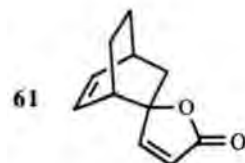
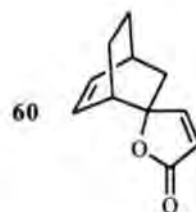
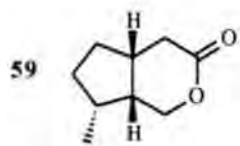
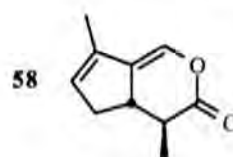
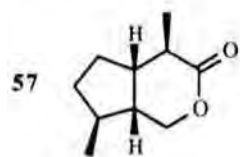
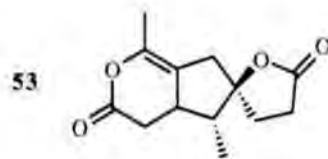
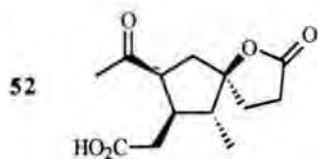


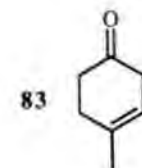
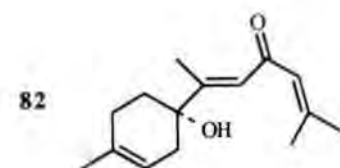
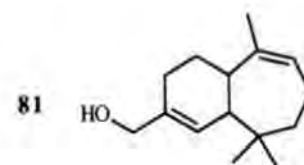
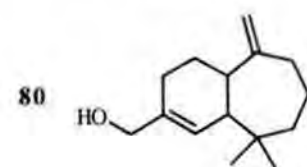
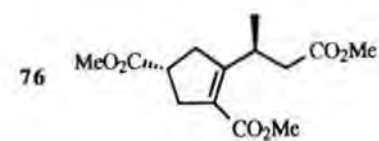
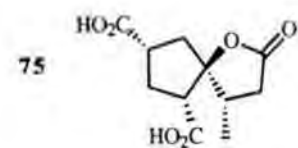
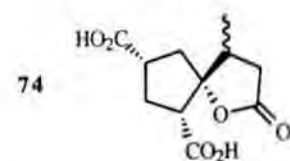
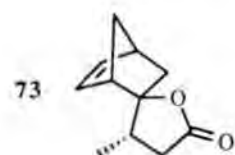
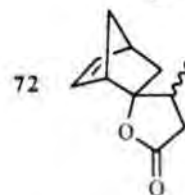
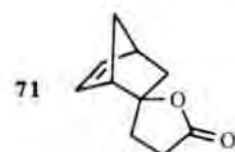
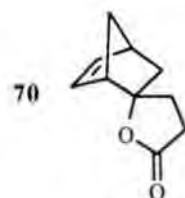
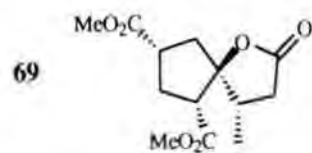
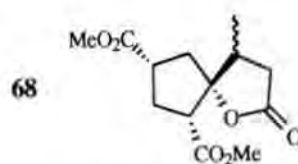
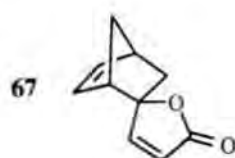
- 40 $R=R^1=H$
 42 $R=CH_3, R^1=H$
 45 $R=H, R^1=CH_3$

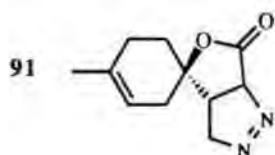
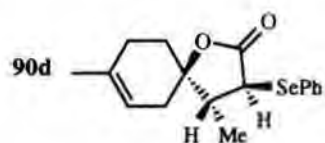
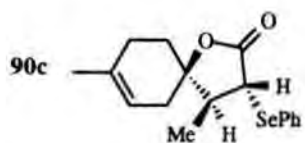
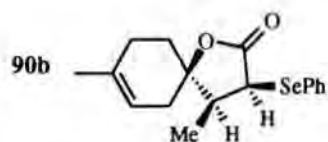
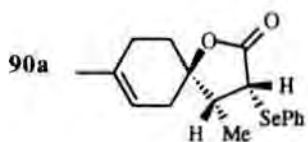
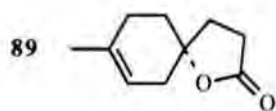
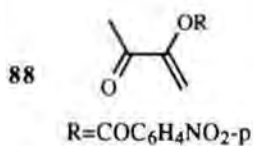
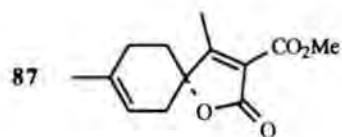
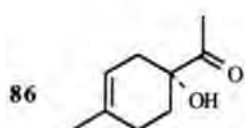
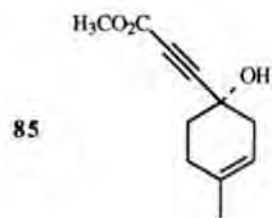
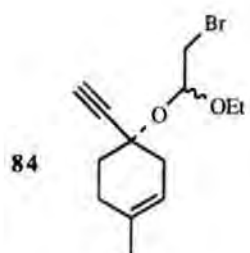




50 R=H
51 R=Me







ÍNDEX GENERAL

ABREVIATURES.

CONTINGUT.

INTRODUCCIÓ GENERAL.....1

OBJECTIUS.....13

CAPÍTOL 1. Obtenció de 2(3*H*)-dihidrofuranones-5,5-disubstituïdes i de 7-acetil-8-alcoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels adductes de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5*H*)-furanona i diens clàssics de cadena oberta.....19

1. Introducció.....19

2. Resultats i discussió.....23

2.1. Síntesi dels adductes de Diels-Alder 24 i 25.....23

2.1.1. Síntesi de 5-metilen-2(5*H*)-furanona 10.....232.1.2. Cicloadició de Diels-Alder de 5-metilen-2(5*H*)-furanona 10 amb el diè corresponent.....25

2.2. Reducció selectiva del doble enllaç conjugat.....26

2.2.1. Reducció selectiva del doble enllaç conjugat utilitzant un hidrur modificat.....26

2.2.2. Addició conjugada d'un dialquil cuprat sobre el doble enllaç C-C conjugat.....28

2.3. Reaccions d'ozonòlisi.....	29
2.4. Síntesi de les 2(3<i>H</i>)-dihidrofuranones-5,5-disubstituïdes 37-45 a partir de les reaccions Wittig i Horner-Wadsworth-Emmons (HWE).....	31
2.4.1. Elucidació estructural.	40
2.5. Síntesi de 7-acetil-8-alcoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones 46, 47, 48 i 49 a partir de la reacció de Michael intramolecular de 39, 41, 43 i 44.	43
2.6. Intents de ciclació dels oxaspiro[4.4]nonans 46, 47, 48 i 49 com a via d'accés a compostos espirànics tricíclics. Síntesi d'una ciclopenta[c]pirona espirànica.	52
3. Resum.....	60
 CAPÍTOL 2. Obtenció de 6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones a partir dels adductes de Diels-Alder entre 5-metilen-2(5<i>H</i>)-furanona i ciclopentadiè.....	
1. Introducció.....	65
2. Resultats i discussió.....	71
2.1. Cicloaddició de Diels-Alder de 5-metilen-2(5<i>H</i>)-furanona 10 i ciclopentadiè.	71
2.2. Addició conjugada de dimetilcuprat de liti al doble enllaç C-C conjugat dels adductes 66 i 67.	72
2.2.1. Elucidació estructural.	74

2.3. Ruptura oxidativa del doble enllaç C-C de les espirolactones 72 i 73.	76
2.4. Esterificació amb diazometà de les 4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ones 74 i 75.....	77
3. Resum.	82
 CAPÍTOL 3. Síntesi de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona ((±)-andirolactona).....	87
1. Introducció.	87
2. Resultats i discussió.	93
2.1. Ruta sintètica A.	93
2.2. Ruta sintètica B.	97
 CAPÍTOL 4. Elucidació estructural dels oxaspiro[4.4]nonans (46), (47), (48) i (49) provinents dels adductes de Diels-Alder (24) i (25).	103
 ANNEX CAPÍTOL 4.	127
 RESUM I CONCLUSIONS.	147
 PART EXPERIMENTAL.	155
 OBSERVACIONS PRÈVIES.	155

1. OBTENCIÓ DE 2(3 <i>H</i>)-DIHIDROFURANONES-5,5-DISUBSTITUÏDES I DE 7-ACETIL-8-ALCOXICARBONILMETIL-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES A PARTIR DELS ADDUCTES DE DIELS-ALDER ENTRE 5-METILEN-2(5 <i>H</i>)-FURANONA I DIENS CLÀSSICS DE CADENA OBERTA.....	159
1.1. Síntesi de 5-metilen-2(5 <i>H</i>)-furanona (10).....	159
1.1.1. Síntesi de l'àcid 3-bromo-4-oxopentanoic 29.....	159
1.1.2. Síntesi de l'àcid 4-oxo-2-pentenoic 30.....	160
1.1.3. Síntesi de 5-metilen-2(5 <i>H</i>)-furanona 10.....	161
1.2. Cicloaddicions de Diels-Alder de 5-metilen-2(5 <i>H</i>)-furanona (10) amb isoprè i (<i>E</i>)-2-metil-1,3-pentadiè.....	163
1.2.1. Síntesi de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona 24p i 7-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona 24m.....	163
1.2.2. Síntesi de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i>)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona 25a i (5 <i>RS</i> ,6 <i>SR</i>)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona 25b.....	164
1.3. Reducció selectiva del doble enllaç conjugat.....	166
1.3.1. <u>Reducció selectiva utilitzant bis(2-metoxietoxi)hidrur d'alumini i sodi (Vitride) del doble enllaç conjugat de 24 i 25.</u> Síntesi de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona 31 i de (5 <i>SR</i> ,6 <i>RS</i>)-6,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona 32.....	166

1.3.2. Addició conjugada de dimetilcuprat de liti. Preparació de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona 33	168
1.4. Ruptura oxidativa del doble enllaç conjugat de les espirolactones (31), (32) i (33) mitjançant ozonòlisi.....	170
1.5. Reaccions de Wittig i relacionades.....	173
1.5.1. Reacció de (carboximetoximetilen)trifenilfosforà amb l'aldehid 34 . Síntesi de (<i>E</i>)-5-(3'-(metoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 37 i (<i>Z</i>)-5-(3'-(metoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 38	173
1.5.2. Reacció de trietilfosfonoacetat amb l'aldehid 34 . Síntesi de (<i>E</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 39 i (<i>Z</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 40	176
1.5.2.1. Utilització de n-BuLi com a base.....	176
1.5.2.2. Utilització de NaH com a base.....	179
1.5.2.3. Reacció de 34 amb trietilfosfonoacetat utilitzant 2 equivalents de n-BuLi.....	180
1.5.3. Reacció de trietilfosfonoacetat amb l'aldehid 35 . Síntesi de (<i>E</i>)-(1' <i>RS</i> ,5 <i>SR</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 41 i (<i>Z</i>)-(1' <i>RS</i> ,5 <i>SR</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 42	181
1.5.3.1. Utilització de n-BuLi com a base.....	181

1.5.3.2. Utilització de NaH com a base.	184
1.5.3.3. Reacció de 35 amb trietilfosfonoacetat en presència de KF/Al ₂ O ₃ (neutre).....	185
1.5.3.3.1. Preparació de KF sobre alúmina (neutre).	185
1.5.3.3.2. Síntesi de (<i>E</i>)-(1' <i>RS</i> ,5 <i>SR</i>)-5-(3'-(etoxi-carbonil)al.lil-1'-metil)-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 41	185
1.5.4. <u>Reacció de trietilfosfonoacetat amb l'aldehid 36</u> . Síntesi de (<i>E</i>)-(4 <i>SR</i> ,5 <i>RS</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 43 , (<i>E</i>)-(4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 44 i (<i>Z</i>)-5-(3'-(etoxicarbonil)al.lil)-4-metil-5-(3'-oxobutil)-2(3 <i>H</i>)-dihidrofuranona 45	186
1.5.4.1. Utilització de n-BuLi com a base.	186
1.5.4.2. Utilització de NaH com a base.	190
1.6. Reaccions de Michael intramoleculars. Síntesi d'oxaspiro[4.4]nonans.	191
1.6.1. Ciclació de Michael intramolecular de 39 , 41 , 43 i 44 utilitzant n-BuLi com a base.....	191
1.6.2. Ciclació de Michael intramolecular de 39 , 41 , 43 i 44 utilitzant NaH com a base.	203
1.6.3. Ciclació de Michael intramolecular de 39 , 41 , 43 i 44 utilitzant NaH com a base en presència d'èter 18-corona-6.....	205

1.6.4. Ciclació de Michael intramolecular de 39, 41, 43 i 44 utilitzant MeONa com a base.	207
1.7. Intents de ciclació dels oxaspiro[4.4]nonans (46), (47), (48) i (49) com a via d'accés a compostos espirànics tricíclics. Síntesi d'una ciclopenta[c]pirona espirànica.....	218
1.7.1. Condensació de Dieckmann utilitzant NaH com a base de (5 <i>SR</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>RS</i>)-7-acetil-8-etoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4] nonan-2-ona 46a.....	218
1.7.2. Condensació de Dieckmann utilitzant NaH com a base de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil-7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1- oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47c.....	219
1.7.3. Condensació de Dieckmann de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil- 7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47c utilitzant NaH en presència d'èter 18-corona-6.....	219
1.7.4. Condensació de Dieckmann de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil- 7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47c utilitzant MeONa.	219
1.7.5. Condensació de Dieckmann de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil- 6-metil-7-metoxicarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47f utilitzant MeONa.....	220
1.7.6. Condensació de Dieckmann de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil- 7-etoxicarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47c utilitzant LDA.	220

1.7.7. Condensació de Dieckmann de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47b utilitzant LDA.	221
1.7.8. Condensació de Dieckmann de (5 <i>SR</i> ,7 <i>SR</i> ,8 <i>RS</i>)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 46b i (5 <i>SR</i> ,7 <i>SR</i> ,8 <i>SR</i>)-7-acetil-8-etoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 46c utilitzant LDA en presència d'HMPA.	222
1.7.9. Intent d'acilació de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil-6-metil-7-metoxycarbonilmetil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47f amb isobutylcloroformat.	223
1.7.10. Síntesi de (±)-(4α,5α,6β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4 <i>H</i>),2'(4' <i>H</i>)-furan]-3,5'-diona 53	224
1.7.10.1. Hidròlisi de (5 <i>RS</i> ,6 <i>RS</i> ,7 <i>RS</i> ,8 <i>SR</i>)-8-acetil-7-etoxycarbonilmetil-6-metil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 47c	224
1.7.10.2. Preparació d'àcid polifosfòric.	225
1.7.10.3. Síntesi de (±)-(4α,5α,6β)-2',3',4a,5,6,7-hexahidro-1,5-dimetil-espiro[ciclopenta[c]piran-6(4 <i>H</i>),2'(4' <i>H</i>)-furan]-3,5'-diona 53	226
2. OBTENCIÓ DE 6,8-DIMETOXICARBONIL-1-OXASPIRO[4.4]NONAN-2-ONES A PARTIR DELS ADDUCTES DE DIELS-ALDER ENTRE 5-METILEN-2(5 <i>H</i>)-FURANONA 10 I CICLOPENTADIÈ.	229

2.1. Síntesi de les lactones dels àcids (1'SR,2'SR,4'SR)-3-(2'-hidroxibiciclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic 66 i (1'SR,2'RS,4'SR)-3-(2'-hidroxibiciclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-il)-prop-2-enoic 67.....	229
2.2. Addició conjugada de Me₂CuLi sobre les espirolactones 66 i 67. Síntesi de les lactones dels àcids (1'SR,2'RS,4'SR)-3-metil-3-(2'-hidroxibiciclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-il)-propanoic 72 i (1'SR,2'SR,4'SR,3'SR)-3-metil-3-(2'-hidroxibiciclo[2.2.1]hept-5'-en-2'-il)-propanoic 73.....	231
2.3. Reaccions d'oxidació amb NaIO₄/RuCl₃·xH₂O de les espirolactones 72 i 73. Síntesi de (5RS,6RS,8SR)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 74 i de (4SR,5SR,6RS,8SR)-4-metil-6,8-dicarboxi-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 75.....	235
2.4. Reaccions d'esterificació amb diazometà dels diàcids 74 i 75. Síntesi de (5RS,6RS,8SR)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 68, (4SR,5SR,6RS,8SR)-4-metil-6,8-dimetoxycarbonil-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-ona 69 i (3SR,4'RS)-3-(2',4'-dimetoxycarbonil-1'-ciclopentenil)butanoat de metil 76.....	237
3. SÍNTESI DE 4,8-DIMETIL-1-OXASPIRO[4.5]DECAN-3,7-DIEN-2-ONA ((±)-ANDIROLACTONA).....	244
3.1. Síntesi de (±)-andirolactona (23) a partir de la reacció de 4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona (33) amb bromur de fenilselenil.....	244

3.1.1. Síntesi de 3-fenilseleno-4,8-dimetil-1-oxaspiro[4.5]decan-7-en-2-ona 90.....	244
3.1.2. Obtenció de (±)-andirolactona 23.....	246
3.2. Síntesi de (±)-andirolactona (84) a partir de la reacció de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona (24) amb diazometà.....	249
3.2.1. Preparació de diazometà.....	249
3.2.2. Reacció de 8-metil-1-oxaspiro[4.5]decan-3,7-dien-2-ona 24 amb diazometà.....	249
3.2.3. Descomposició de la pirazolina 91. Obtenció de (±)-andirolactona 23.	250
BIBLIOGRAFIA.....	255
ÍNDEX DE FÓRMULES.....	267

