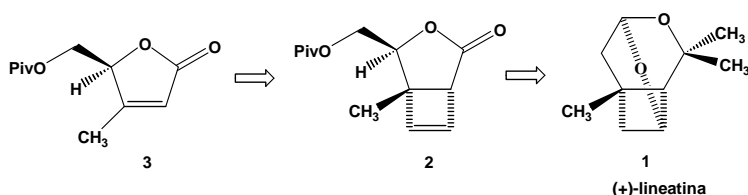


(+)-Lineatina **1** és el component principal de la feromona sexual d'agregació aïllada de les femelles de l'escarabat de l'ambrosia *Trypodendron lineatum* Olivier, una plaga que ataca els boscos de coníferes a Europa i Nord Amèrica. La seva estructura singular i el seu ús com alternativa als pesticides clàssics fan d'aquest monoterpè un repte molt interessant per a la síntesi orgànica.

S'han publicat a la literatura diferents aproximacions sintètiques a la lineatina òpticament activa. Malgrat això, exceptuant un cas, la puresa òptica depèn de la resolució de racemats.

Hem desenvolupat la síntesi de la (+)-lineatina seguint una aproximació que utilitza com a material de partida una 2(5*H*)-furanona homoquiral **3** fàcilment assequible. El nostre anàlisi retrosintètic proposa com a intermedi clau un derivat ciclobutènic.



La fotocicloaddició estereoselectiva de 2(5*H*)-furanones a acetilè s'ha visualitzat com una aproximació adequada per sintetitzar compostos ciclobutànics. Hem dissenyat un ampli estudi per tal d'avaluar la influència en el rendiment i en la selectivitat facial del substituent present en el centre estereogènic de diferents lactones, així com també l'efecte produït per la presència d'un grup metil a la posició 4.

Seguint aquesta estratègia, el compost ciclobutènic **2** s'ha sintetitzat mitjançant una fotocicloaddició [2+2] de la 2(5*H*)-furanona **3** a acetilè amb només un 23% de rendiment. Afortunadament, una nou procediment de dos passos d'una reacció fotoquímica de la mateixa 2(5*H*)-furanona amb (*Z*)-1,2-dicloroetilè, seguida de l'eliminació reductiva del clor, proporciona una solució efectiva al problema que suposava l'obtenció del derivat ciclobutènic **2**.

Aquesta metodologia s'ha aplicat també per formar compostos ciclobutànics mitjançant hidrodeshalogenació.

La preparació del derivat ciclobutènic ens ha permès continuar amb la nostra proposta sintètica cap a la (+)-lineatina.

Després de diferents transformacions del derivat ciclobutènic, el següent pas clau és la funcionalització del doble enllaç de forma regioselectiva. Per a la nostra satisfacció hem

assolit el compost amb la regioselectivitat adequada mitjançant un procés d'oximercuriació-desmercuriació.

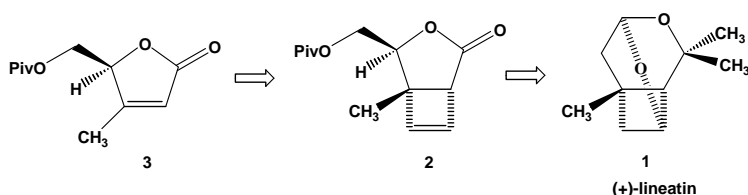
Nous passos en l'aproximació sintètica, essent els més importants la ciclació i l'eliminació de l'alcohol secundari mitjançant el procediment de Barton-McCombie, proporciona el producte natural de forma enantiomèricament pura amb  $[\alpha]$ : +81.1 (c 0.41,  $\text{CDCl}_3$ ).

En resum, hem desenvolupat una nova aproximació estereoselectiva de la (+)-lineatina en 14 passos de reacció i un 14% de rendiment total a partir de la 2(5*H*)-furanona.

(+)-Lineatin **1** is the most important constituent of the aggregation pheromone isolated from the frass of the female ambrosia beetle *Trypodendron lineatum* Olivier, a deleterious pest to coniferous forest both in Europe and North America. Its singular structure and its use as alternative to classical pesticides make this monoterpene an interesting target for organic synthesis.

A number of syntheses of optically active lineatin have been described in the literature. However, with one exception, all the syntheses rely on the optical resolution of intermediates.

We have developed the synthesis of (+)-lineatin following an approach that uses an easily available homochiral 2(5*H*)-furanone **3** as starting material. Our retrosynthetic analysis proposes as key intermediate a cyclobutene derivative.



The stereoselective photocycloaddition of acetylene to 2(5*H*)-furanones was envisaged as an appropriate approach to cyclobutene compounds. We have designed a wide study in order to evaluate the influence on the chemical yield and facial diastereoselectivity of the substituent at stereogenic center of different lactones and also the effect of a 4-methyl group.

Following this strategy, the cyclobutene compound **2** was synthesized by photochemical [2+2] cycloaddition of acetylene to 2(5*H*)-furanone **3** in only 23% yield. Fortunately, a novel two-step procedure of the photochemical reaction of the same 2(5*H*)-furanone with (*Z*)-1,2-dichloroethylene, followed by reductive elimination of chlorine provided more effective solution to the problem of accessing cyclobutene derivative **2**.

This methodology has been extended for the formation of cyclobutanone compounds by hydrodehalogenation.

The preparation of cyclobutene derivative led us to proceed further with our proposed synthetic sequence to (+)-lineatin.

After several transformations over cyclobutene, the next key step is to introduce functionality in the double bond with regiocontrol. To our great satisfaction we have achieved a compound with the correct regiochemistry through an oxymercuration-demercuration process.

New stages of our synthetic approach, being cyclation and the secondary hydroxyl group removed by Barton-McCombie procedure the most important transformations, afforded the natural product enantiomerically pure with  $[\alpha]_D^{25} +81.1$  ( $c$  0.41,  $\text{CDCl}_3$ ).

In summary, we have reported a new highly stereoselective formal synthesis of (+)-lineatin in 14 steps and 14% overall yield from 2(*5H*)-furanone.