

TESI DOCTORAL

**Estudi teòric i experimental
de la reacció de fotocicloaddició**

Joan Ramon Cucarull González

2.4. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a 1,1-dimetoxietilè, resultats teòrics

2.4.1. Precedents teòrics de la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a olefines 1,1-disubstituïdes

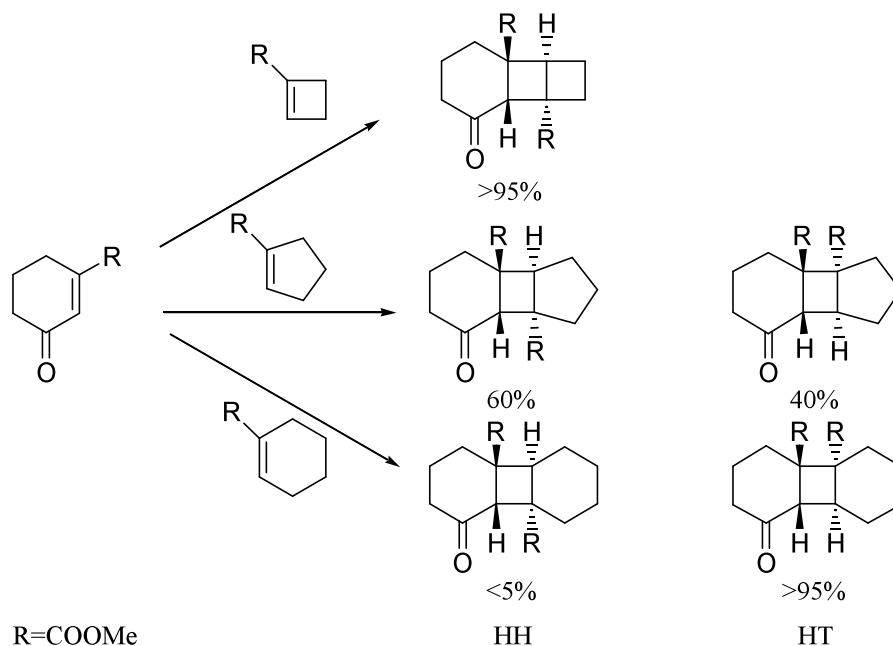
L'any 1995 Houk i col·laboradors publiquen⁹¹ un treball on estudien des d'un punt de vista teòric (a nivells UHF, UMP2, PMP3 i UMP4 depenent de la part estudiada) la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'olefines substituïdes a enones utilitzant l'acroleïna com a model. Conclouen que el triplet de més baixa energia de l'acroleïna és el $^3(\pi-\pi^*)$ amb un angle de torsió al voltant del doble enllaç C-C d'aproximadament 90°. En aquest mínim triplet consideren que el radical del carboni β -carbonílic és molt similar a un radical alquílic i, per tant, nucleòfil, mentre que consideren el radical α -carbonílic com un radical acil conjugat amb el grup carbonil i, per tant, electròfil. Per tant, conclouen que l'enona triplet afavorirà l'atac del carboni β -carbonílic a la banda menys substituïda d'alquens pobres en electrons, i l'atac α es donarà a la banda menys substituïda d'olefines riques en electrons.

Per corroborar aquesta hipòtesi estudien l'atac de cinc olefines (acrilonitril, al·lè, etilè, isobutè i metil vinil èter) a l'acroleïna. En aquest estudi troben que l'acrilonitril, l'al·lè i l'etilè afavoreixen l'atac β mentre que en seleccionar olefines més riques en electrons (isobutè i metil vinil èter) s'afavoreix l'atac α . Aquests resultats teòrics els comparen amb les reaccions experimentals amb 2-ciclohexenona i troben que tenen la mateixa tendència.

L'any 2003 Somekawa i col·laboradors publiquen⁹² un treball on estudien la fotocicloaddició de cicloalquenil esters a una ciclohexenona substituïda (Esquema 45). En aquest treball intenten racionalitzar el fet que en augmentar la grandària de l'anell de l'olefina, augmenta la proporció del regioisòmer HT. Per portar a terme aquest estudi realitzen càlculs a diferents nivells. Primer fan una anàlisi d'orbitals moleculars frontera, però aquesta metodologia no els permet explicar els resultats experimentals ja que sempre dona preferència per la formació de l'adducte HH. A continuació estudien els diferents estats de transició dels atacs per donar l'adducte HH i HT a nivell PM3, PM5, CIS/6-31G i B3LYP/6-31G. D'aquesta anàlisi troben que l'estat de transició que condueix al producte majoritari és el de més baixa energia i, per tant, que les proporcions es poden explicar només amb aquesta anàlisi d'estats de transició.

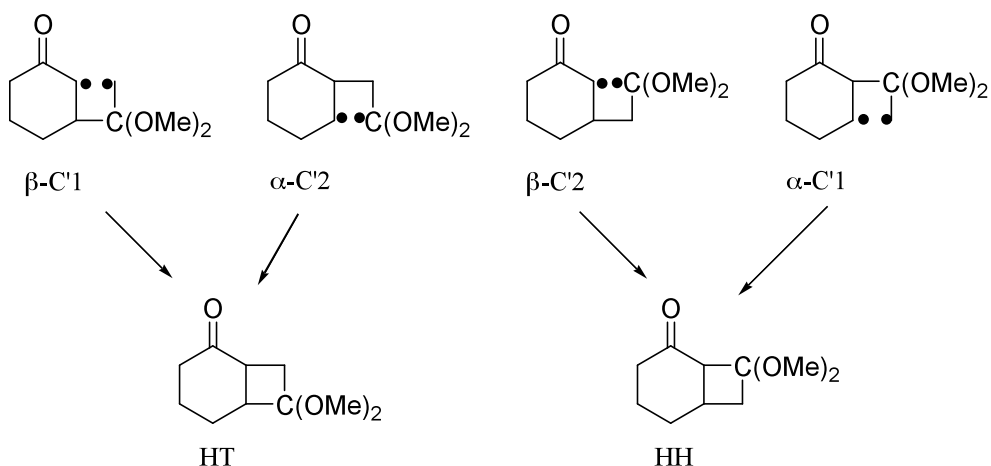
⁹¹ Broecker, J. L.; Eksterowicz, J. E.; Belk, A. J.; Houk, K. N. On the Regioselectivity of photocycloadditions of triplet cyclohexenones to alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1847-1848.

⁹² Omar H. I.; Odo, Y.; Shigemitsu, Y.; Shimo, T.; Somekawa, K. Transition state analysis on regioselectivity in [2+2] photocycloaddition reactions of substituted 2-cyclohexenone with cycloalkenebarboxylates. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8099-8105.



Esquema 45: Regioselectivitat experimental de les fotocicloaddicions d'una 2-ciclohexenona substituïda a diferents cicloalquenil esters, Somekawa (2003).

L'any 2004 Ortuño i col·laboradors publicuen⁸⁹ un treball, ja comentat prèviament, on també estudien des d'un punt de vista teòric la fotocicloaddició d'1,1-dimetoxietilè al triplet $^3(\pi-\pi^*)$ de la 2-ciclohexenona, **59**. A l'Esquema 46 es mostren els 4 possibles biradicals que es poden formar durant la reacció i que han estat considerats a la part de càlculs teòrics d'aquest treball.



Esquema 46: Possibles 1,4-biradicals de la reacció d'1,1-dimetoxietilè amb 2-ciclohexenona, **59**, i productes finals.

És de preveure que el biradical β -C'2 sigui el més estable, i per aquest es van estudiar tots els possibles confòrmers. Malgrat això, aquest 1,4-biradical porta cap al regioisòmer HH que

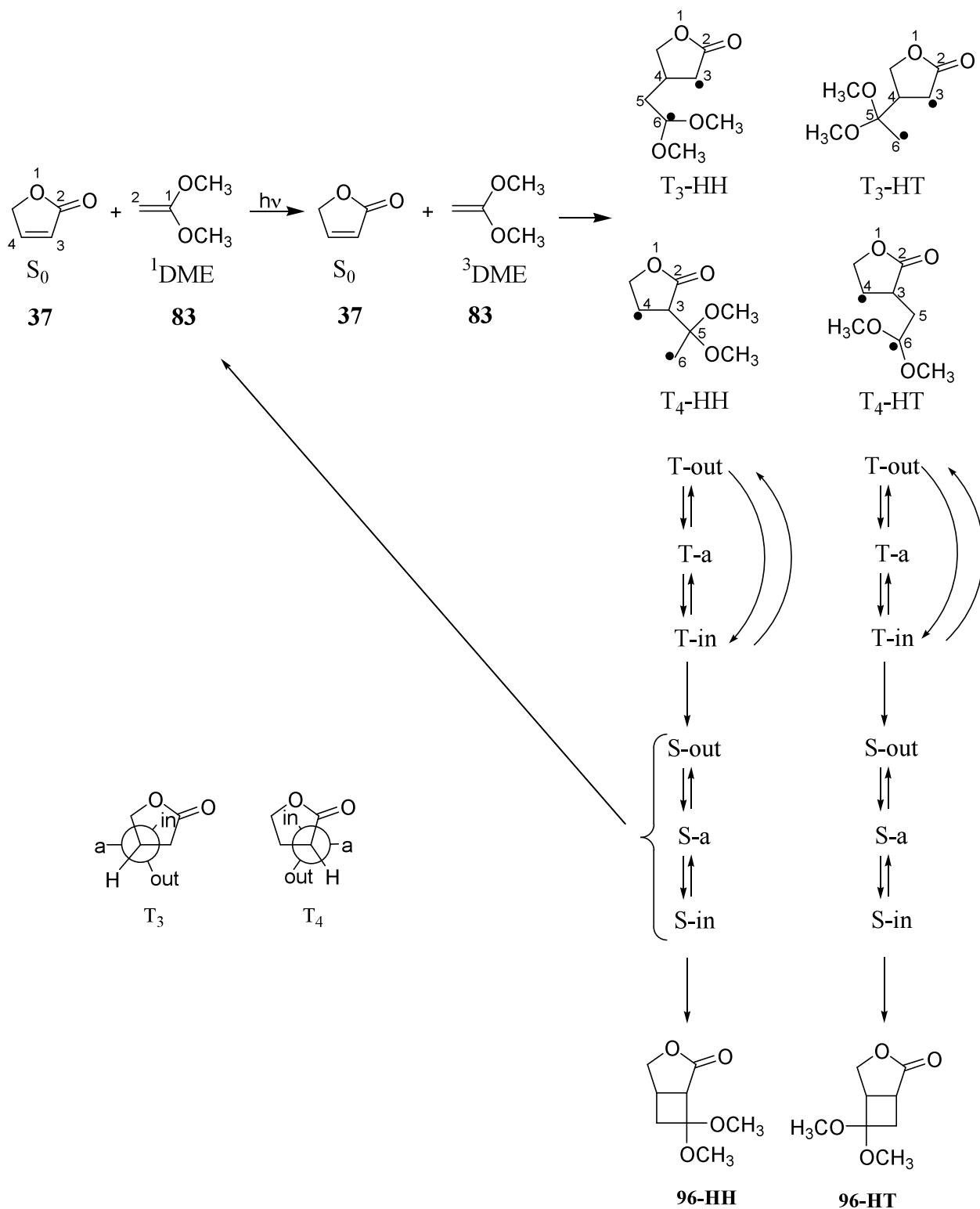
experimentalment no troben. Per la resta de biradicals només es consideren els confòrmers *gauche* que, tal com s'ha vist en un treball anterior, són els confòrmers que poden ciclar.

El biradical β -C'2, obtingut experimentalment, és el més estable, però l'estat de transició que porta cap aquest biradical és més elevat ($\approx 2 \text{ kcal mol}^{-1}$) que el que porta cap al biradical α -C'2, que condueix al producte HT que és el que s'obté experimentalment. Per tant, conclouen que no hi ha una relació entre l'estabilitat dels 1,4-biradicals que es formen i l'estat de transició que porta cap a ells i que per racionalitzar aquest fet cal considerar l'estructura electrònica dels reactius.

L'anàlisi de poblacions de Mulliquen que fan mostra que hi ha una transferència de càrrega des de l'1,1-dimetoxietilè a la ciclohexenona triplet. Per tant, la interacció més important és la de l'HOMO de l'1,1-dimetoxietilè amb el LUMO de la ciclohexenona triplet. De la topologia de l'HOMO de l'1,1-dimetoxietilè i del LUMO de la ciclohexenona triplet troben que la interacció més favorable és la del carboni C'2 de l'1,1-dimetoxietilè amb el carboni α -carbonílic de la ciclohexenona triplet (α -C'2).

No van poder optimitzar l'energia de la barrera de ciclació del confòrmer α -C'2 ja que sempre obtenien el ciclobutà. Per tant, consideren que la ciclació és un procés molt ràpid.

2.4.2. *Estudi teòric de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanona, 37, a 1,1-dimetoxietilè*



Esquema 47: Perfil de reacció de la fotocicloaddició de la 2(5H)-furanona, 37, a l'1,1-dimetoxietilè. S_0 : singlet fonamental de 37. T_1 : triplet de més baixa energia de 37. 1DME : singlet fonamental de l'1,1-dimetoxietilè. 3DME : triplet de mínima energia de l'1,1-dimetoxietilè. T_3 : biradical triplet fruit de l'atac de l'1,1-dimetoxietilè a la posició β -carbonílica. T_4 : biradical triplet fruit de l'atac de l'1,1-dimetoxietilè a la posició α -carbonílica. HH: el ciclobutà final serà cap-cap. HT: el ciclobutà final serà cap-cua. S_3 i S_4 : biradicals singlets equivalents als corresponents triplets. 96: ciclobutans producte de la reacció.

La reacció de fotocicloaddició [2+2] de l'1,1-dimetoxietilè a la 2(5H)-furanona, 37, pot donar dos ciclobutans regioisomèrics, 96-HH i 96-HT, en funció de la posició del grup acetàlic. Per arribar a cadascun d'ells hi ha dues vies: una per l'atac T₃ i l'altre per l'atac T₄. El biradical T₃-HH (atac del carboni C2 de l'1,1-dimetoxietilè al carboni C4 de la 2(5H)-furanona) i el T₄-HH (atac del carboni C1 de l'1,1-dimetoxietilè al carboni C3 de la 2(5H)-furanona) genera el 96-HH. Mentre que el biradical T₃-HT (atac del carboni C1 de l'1,1-dimetoxietilè al carboni C4 de la 2(5H)-furanona) i el T₄-HT (atac del carboni C2 de l'1,1-dimetoxietilè al carboni C3 de la 2(5H)-furanona) genera el 96-HT (Esquema 47).

Els confòrmers al voltant de l'enllaç que s'acaba de formar resulten ser els mateixos que en el cas de la 2(5H)-furanona amb etilè (anti, *gauche*-in i *gauche*-out), i es defineixen sempre respecte del carboni olefínic que prové de l'1,1-dimetoxietilè que suporta el radical. En aquest apartat, com s'ha fet en els altres casos estudiats, només es mostra el confòrmer *gauche*-out. Cal remarcar que en l'estudi de la reacció de fotocicloaddició de l'1,1-dimetoxietilè a la 2(5H)-furanona, 37, s'ha utilitzat el funcional MPWB1K amb la base 6-31++G(d,p) i s'han fet càlculs puntuals de l'energia sobre les geometries obtingudes utilitzant els models PCM d'heptà i d'acetonitril.

A priori, caldria esperar que el biradical triplet T₃-HH fos el més estable ja que un radical estarà deslocalitzat amb el grup carbonil i l'altre estabilitzat per la presència dels oxígens del grup acetal. En efecte, aquest resulta ser el biradical triplet més estable (Esquema 48), però l'estat de transició que porta cap a ell (ET-T₃-HH) resulta ser el segon més alt en energia, només 0.1 kcal mol⁻¹ (en el buit) per sota del més alt (Taula 31).

No és sorprenent que l'estat de transició no tingui les mateixes tendències energètiques que el producte cap a on porta ja que en aquestes fotocicloaddicions els estats de transició són *reactant like*, donat que el primer pas és molt exotèrmic. És per això que per entendre les diferències entre els quatre possibles estats de transició cal estudiar els productes de partida, més que els biradicals cap a on porten.

Quan es tenen en compte les energies de les barreres de la reacció es troba que tant en el buit, en heptà com en acetonitril s'afavoreix la formació dels 1,4-biradicals HT (Taula 32). Malgrat això no hi ha la mateixa preferència en tots els sistemes. En el buit, l'atac més afavorit és l'ET-T₄-HT, és a dir l'atac del carboni C2 de l'1,1-dimetoxietilè al carboni α-carbonílic de la lactona. El segon més estable és l'ET-T₃-HT, que també porta cap al regioisòmer final HT, en aquest cas l'atac del carboni C1 de l'1,1-dimetoxietilè al carboni β-carbonílic de la lactona.

Taula 31: Càrrega elèctrica de la part provinent de la 2(5H)-furanona en els estats de transició d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5H)-furanona, **37**, energia i distància de l'enllaç que s'està formant.

	2(5H)-furanona ^d	ΔE (ET) ^e	d(C4-C5) ^f	
ET-T₃-HH-out				
Buit ^a	-0.001	6.8	2.311	
Heptà ^b	-0.006	6.6		
Acetonitril ^c	-0.014	5.5		
ET-T₃-HT-out				
Buit ^a	-0.004	5.3	2.268	
Heptà ^b	-0.022	5.2		
Acetonitril ^c	-0.052	3.3		
ET-T₄-HH-out				
Buit ^a	-0.009	6.9	d(C3-C5) ^f 2.238	
Heptà ^b	-0.014	7.6		
Acetonitril ^c	-0.020	7.5		
ET-T₄-HT-out				
Buit ^a	0.030	4.1	2.248	
Heptà ^b	0.030	5.3		
Acetonitril ^c	0.032	6.1		

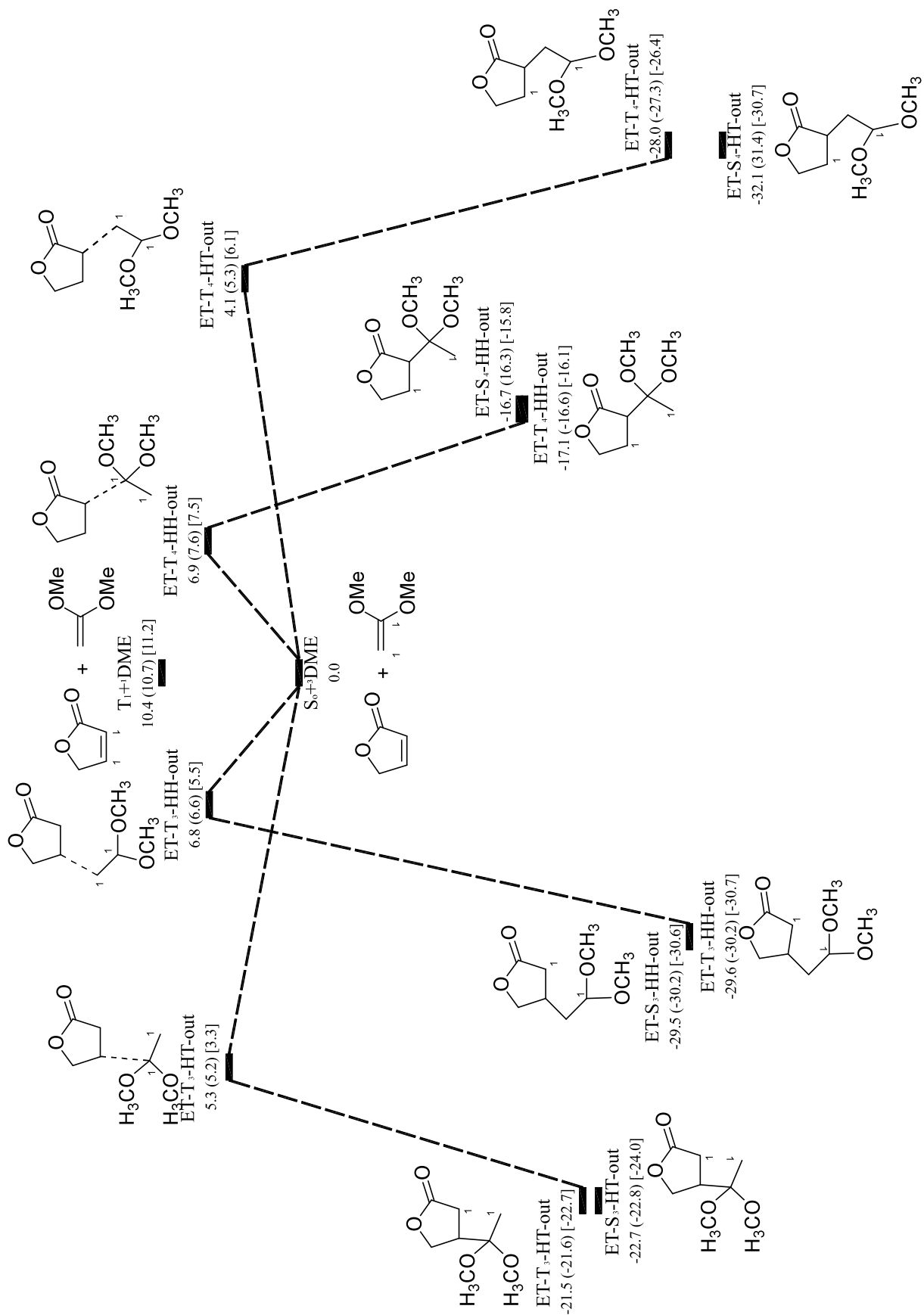
^a umpw95/6-31G++(d,p); ^b PCM(heptà)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);
^c PCM(acetonitril)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p); ^d U.A.; ^e kcal mol⁻¹; ^f Å.

Quan es passa del buit a l'heptà la proporció dels dos estats de transició que porten cap als regioisòmers HT s'iguala. I quan la polaritat del medi s'augmenta fins a l'acetonitril el primer pas es dona pràcticament de forma exclusiva per l'estat de transició ET-T₃-HT.

Taula 32: Proporció d'1,4-biradicals formats en la reacció entre la 2(5H)-furanona, **37**, i l'1,1-dimetoxietilè a nivell mpw-Gdp i amb el model PCM d'acetonitril i heptà.

	% Buit ^a	% Heptà ^b	% Acetonitril ^c
ET-T₃-HH-out	0.8	1.6	0.9
ET-T₃-HT-out	11.5	51.6	97.6
ET-T₄-HH-out	0.8	0.4	0.0
ET-T₄-HT-out	86.8	46.4	1.5
HH	2	2	1
HT	98	98	99

^a umpw95/6-31G++(d,p); ^b PCM(heptà)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);
^c PCM(acetonitril)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p).



Esquema 48: Esquema reacció de la 2(5H)-furanona, **37**, amb 1,1-dimetoxietilè. Paràmetres energètics obtinguts amb els mètodes umpw95/6-31++G(d,p), (PCM(heptà)umpw95/6-31++G(d,p)//umpw95/6-31++G(d,p)) i [PCM(acetonitril)umpw95/6-31++G(d,p)//umpw95/6-31++G(d,p)] en kcal mol⁻¹. L'energia de les espècies singlet no ha estat corregida.

Per tal de determinar quins factors afavoreixen un estat de transició vers un altre, es va determinar la transferència de càrrega de tots els estats de transició en tots els mètodes emprats (Taula 31).

En gairebé tots els casos s'observa que hi ha una transferència de càrrega de l'1,1-dimetoxietilè cap a la 2(5H)-furanona i el valor d'aquesta transferència de càrrega s'incrementa en augmentar la polaritat del medi. Els orbitals que estan interaccionant són l'HOMO de l'1,1-dimetoxietilè i el LUMO de la 2(5H)-furanona. Això, però, no succeeix en l'estat de transició ET-T₄-HT-out, on la transferència de càrrega és de la 2(5H)-furanona cap a l'1,1-dimetoxietilè i la variació en funció de la polaritat del medi és molt petita. En aquest cas els orbitals que estan interaccionant són l'HOMO de la 2(5H)-furanona i el LUMO de l'1,1-dimetoxietilè.

A la Figura 70 es mostren els orbitals HOMO i LUMO del singlet fonamental de la 2(5H)-furanona (S₀) i del triplet de mínima energia de l'1,1-dimetoxietilè calculats a nivell umpw95/6-31G++(d,p), els equivalents calculats amb el model PCM d'heptà i d'acetonitril són molt similars i, per tant, no es mostren.

La interacció entre l'HOMO de la 2(5H)-furanona i el LUMO de l'1,1-dimetoxietilè en l'ET-T₄-HT-out és afavorida, de la mateixa forma que la interacció de l'HOMO de l'1,1-dimetoxietilè i el LUMO de la 2(5H)-furanona en l'ET-T₃-HT-out. D'altre banda, en els estats de transició que porten cap a regioisòmers HH la interacció entre l'HOMO de l'1,1-dimetoxietilè i el LUMO de la 2(5H)-furanona no està tant afavorida per la topologia dels orbitals.

Com s'ha comentat, en el cas de l'ET-T₃-HT-out en augmentar la polaritat del medi augmenta la transferència de càrrega i, per tant, la interacció entre els orbitals, mentre que en l'ET-T₄-HT-out aquesta interacció és constant en funció de la polaritat del medi i en el primer cas la barrera d'atac disminueix en augmentar la polaritat i en el segon augmenta i aquest és el motiu perquè varia la via com es formen majoritàriament els regioisòmers HT.

A la Taula 33 es troben recollides les energies dels quatre biradicals triplets respecte dels productes de partida. Tal com s'ha comentat anteriorment, en els tres mètodes de càlcul emprats, el biradical triplet més estable és el T₃-HH-out i el menys estable és el T₄-HH-out, que no pot presentar cap de les dues possibles estabilitzacions. En comparar els altres dos biradicals s'observa que l'estabilització deguda als dos oxígens acetàlics és major que la deguda a la deslocalització del radical acil ja que T₄-HT-out és més estable que el T₃-HT-out.

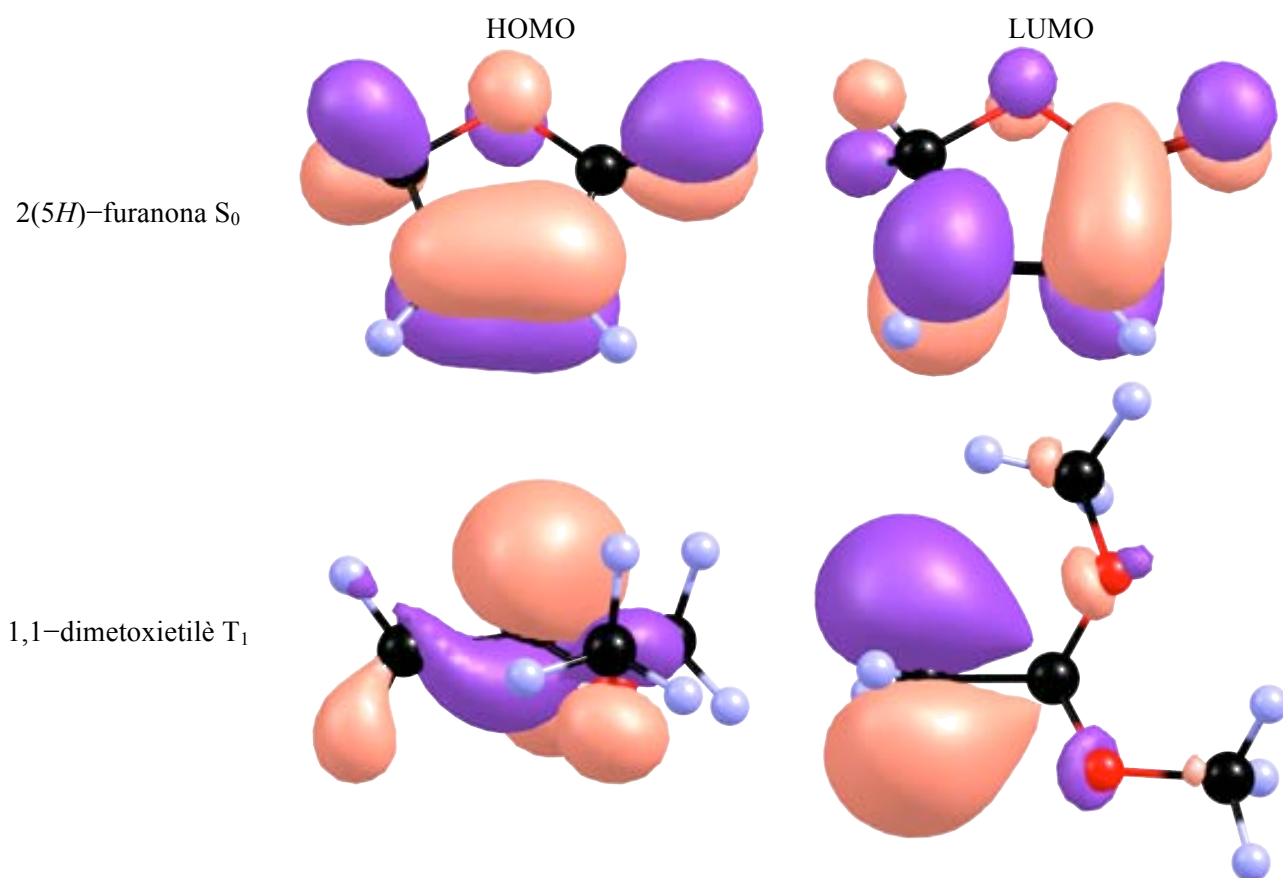


Figura 70: Orbitals HOMO i LUMO del singlet fonamental de la 2(5*H*)-furanona (S_0) i del triplet de mínima energia de l'1,1-dimetoxietilè (T_1) calculats a nivell umpw95/6-31G++(d,p).

Taula 33: Energies relatives (ΔE , $\Delta(E+\Delta G_{\text{solv}})$, kcal mol⁻¹) dels biradicals triplet respecte de la 2(5*H*)-furanona singlet fonamental (S_0) i de l'1,1-dimetoxietilè triplet de menor energia (T_1).

	Buit ^a	Heptà ^b	Acetonitril ^c
T₃-HH-out	-29.6	-30.2	-30.7
T₃-HT-out	-21.5	-21.6	-22.7
T₄-HH-out	-17.1	-16.6	-16.1
T₄-HT-out	-28.0	-27.3	-26.4

^a umpw95/6-31G++(d,p); ^b PCM(heptà)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

^c PCM(acetonitril)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p); ^d kcal mol⁻¹; ^e Å.

Un cop s'ha format el 1,4-biradical singlet, aquest pot ciclar i formar els productes desitjats o trencar-se i revertir cap a productes de partida. En aquest cas no ha estat possible localitzar tots els estats de transició, en concret no s'han pogut localitzar els S_3 -HH-out-ET-PP i el S_4 -HT-out-ET-PF.

A la Taula 34 es troben recollides les energies dels estats de transició de trencament i ciclació corresponents als 1,4-biradicals singlet i el percentatge de productes que cicle. En tres casos s'han pogut localitzar tots els estats de transició, s'observa que en dos d'ells (S_3 -HT i S_4 -HH) la ciclació (tant en el buit, en heptà com en acetonitril) està molt afavorida. En el tercer (S_4 -HT) la tendència a ciclar augmenta amb la polaritat del dissolvent.

Considerant aquestes dades i les dels percentatges dels 1,4-biradicals que es formen (Taula 33) es troba que els dos que es formen majoritàriament (S_3 -HT i S_4 -HT) es comporten de forma diferent. El S_3 -HT cicla en una gran proporció en qualsevol medi, però el S_4 -HT, que es forma majoritàriament en el buit, cicla en menor proporció: d'un 34% en el buit fins a un 60% en acetonitril. Del S_3 -HH no s'ha pogut obtenir l'estat de transició de trencament, però l'estat de transició de ciclació és molt baix en tots els medis, per tant considerem que cicla en un 100% .

Taula 34: Energies dels estats de transició de trencament i tancament dels 1,4-biradicals singlet d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5H)-furanona, **37**, singlet calculats a nivell umpw95/6-31G++(d,p) en el buit o utilitzat el model PCM d'heptà i acetonitril.

	E(ET-PP) ^a			E(ET-PF) ^a			% cicla		
	buit ^b	heptà ^c	acetonitril ^d	buit ^b	heptà ^c	acetonitril ^d	buit ^b	heptà ^c	acetonitril ^d
S₃-HH	—	—	—	0.5	0.7	0.4	—	—	—
S₃-HT	4.7	4.5	4.0	2.7	2.5	2.2	97	97	96
S₄-HH	5.4	5.3	5.1	0.0	-0.1	-0.2	100	100	100
S₄-HT	2.0	2.4	2.6	2.4	2.4	2.4	34	52	61

^a kcal mol⁻¹; ^b umpw95/6-31G++(d,p); ^c PCM(heptà)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

^d PCM(acetonitril)umpw95/6-31G++(d,p)//umpw95/6-31G++(d,p);

Aquestes dades indiquen que en el buit la reacció evoluciona preferentment cap al regioisòmer HT en una proporció HT:HH de 96:4.

En heptà es formen els dos 1,4-biradicals HT en una proporció similar i tenint en compte els percentatges de ciclació, la reacció evoluciona preferentment cap al regioisòmer HT en una proporció HT:HH de 93:7, tal com s'ha trobat experimentalment en treballs prèvis^{43,90} i en la present tesi doctoral (2.3.2, pàgina 128) on en hexà o èter (dissolvents apolars) s'obté una proporció HT:HH entre 100:0 i 96:4 en funció de la cadena lateral en el carboni C5.

En acetonitril el 97.6% dels 1,4-biradicals que es formen són S_3 -HT i d'aquests, el 95.5% cicla, per tant podem dir que en acetonitril la reacció evoluciona preferentment cap al regioisòmer HT en una proporció HT:HH de 98:2, tal com s'ha trobat experimentalment en treballs prèvis^{43,90} i en la present tesi doctoral (2.3.2, pàgina 128) on en acetonitril també s'obté una proporció HT:HH entre 100:0 i 80:20 en funció de la cadena lateral en el carboni C5.

En considerar la geometria dels estats de transició (Figura 71) s'observa que malgrat les diferències energètiques que s'han trobat en els estats de transició, l'avenç de la reacció és molt similar, entre 2.238 Å i 2.311 Å, a més l'ordre d'avenç de la reacció no coincideix amb l'ordre d'energies dels estats de transició.

Si que s'observa però, que en els atacs T₃ la distància C2–C3 és més curta que en els T₄ degut a la deslocalització del radical en el carboni C3 amb el carbonil, malgrat això, no s'observen variacions en la longitud de l'enllaç carbonílic.

En tots els casos s'observa la part que prové de la 2(5*H*)-furanona plana i la que deriva de l'1,1-dimetoxietilè ortogonal, com en el seu triplet.

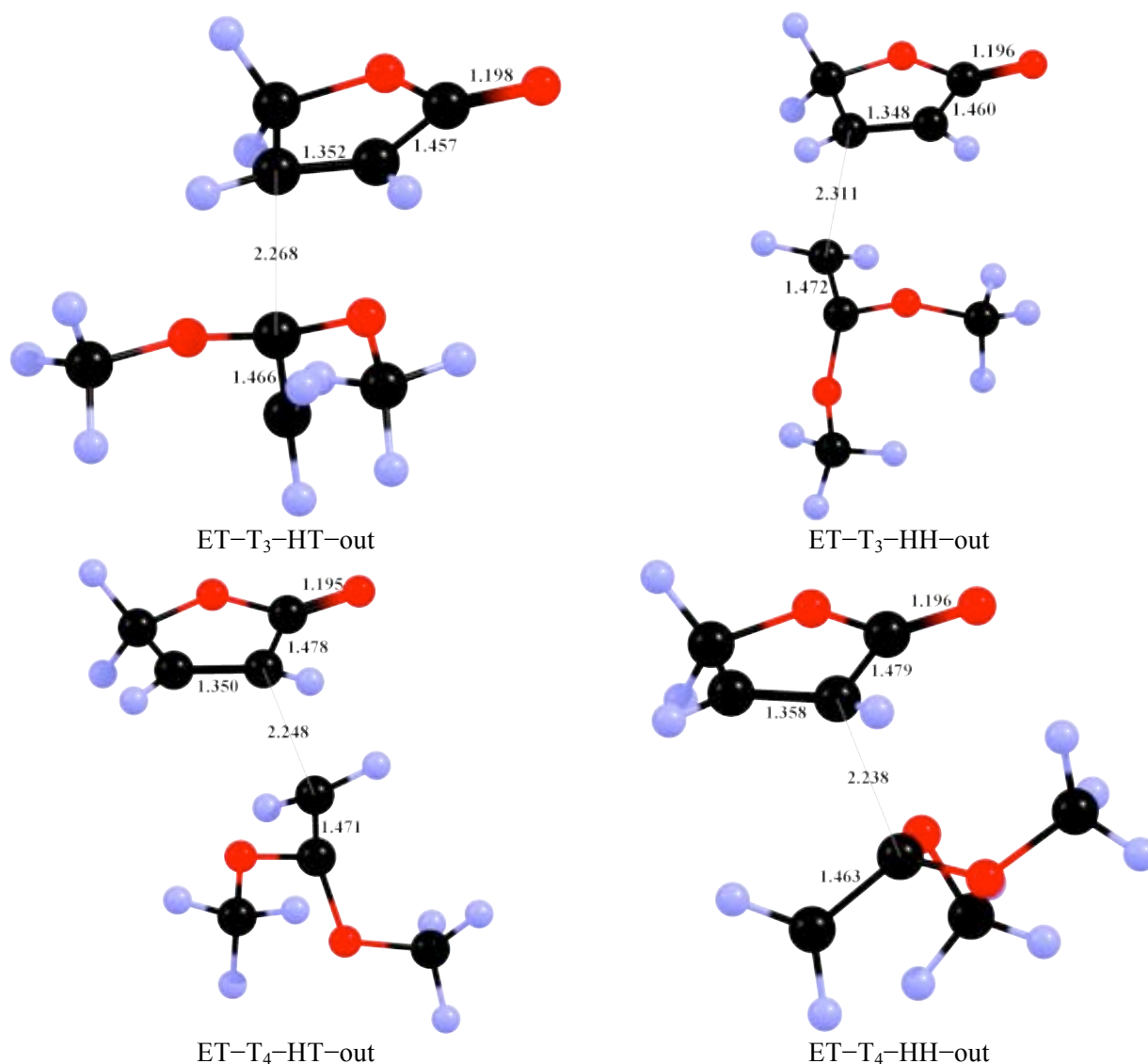


Figura 71: Geometries dels estats de transició d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5*H*)-furanona, **37**, singlet calculats a nivell umpw95/6-31++G(d,p).

Les geometries dels diferents biradicals triplets (Figura 72), presenten una conformació adaptada per tal d'acomodar-se amb la resta de molècula. En general, quan el radical de la part que prové de l'1,1-dimetoxietilè es troba sobre el CH₂, aquest es col·loca en el mateix pla que formen l'enllaç C-C contigu i l'enllaç que s'ha format, mentre que quan és el C(OCH₃)₂ qui suporta el radical, aquest carboni es troba parcialment piramidalitzat. La distància de l'enllaç que s'ha format varia en funció dels carbonis que s'enllacen i oscil·la des de 1.524 Å fins a 1.569 Å, cal remarcar que la distància d'aquest enllaç és major quan el carboni que s'ha enllaçat que prové de l'1,1-dimetoxietilè suporta l'acetal.

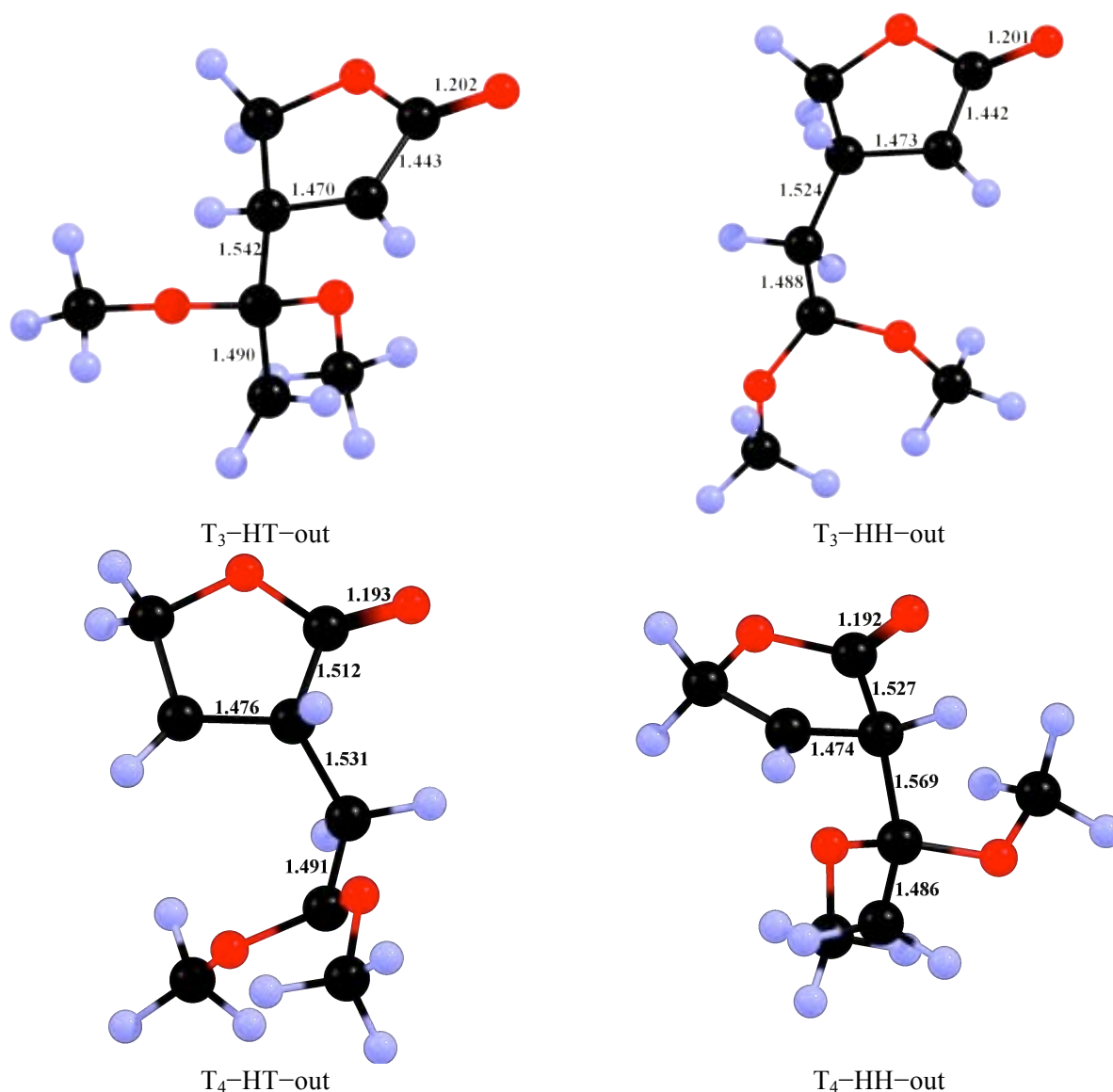


Figura 72: Geometries dels 1,4-biradicals triplet d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5*H*)-furanona, **37**, singlet calculats a nivell umpw95/6-31++G(d,p).

Les geometries dels 1,4-biradicals singlet (Figura 73) són molt similars a les dels seus corresponents triplets, amb poques diferències en la distància de l'enllaç que s'ha format, tot i que en algun cas aquesta és lleugerament més llarga, i que el CH₂ perd la planaritat entre l'enllaç C-C contigu i l'enllaç nou.

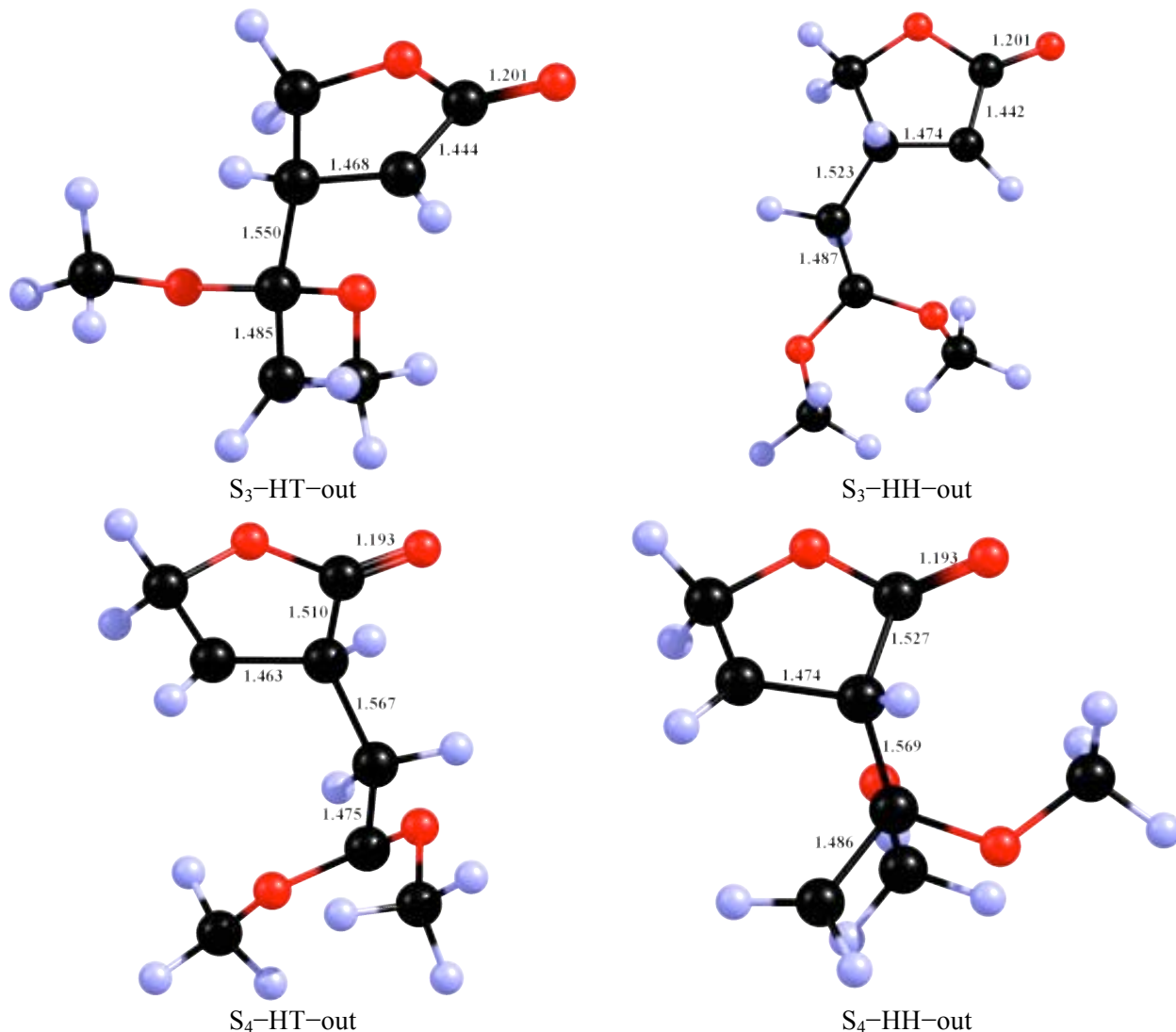


Figura 73: Geometries dels 1,4-biradicals singlet d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5*H*)-furanona, 37, singlet calculats a nivell umpw95/6-31++G(d,p).

A la Figura 74 es mostren les geometries dels tres estats de transició de trencament localitzats, s'observa que la distància de l'enllaç que s'està trencant és major quan el carboni de la part de l'1,1-dimetoxietilè que es trenca és el carboni acetàtic. En tots els casos també s'observa com el carboni que prové de la 2(5*H*)-furanona de l'enllaç que s'està trencant perd la piramidalització i es va fent més pla. El S₃-HH-out-ET-PP no s'ha pogut localitzar.

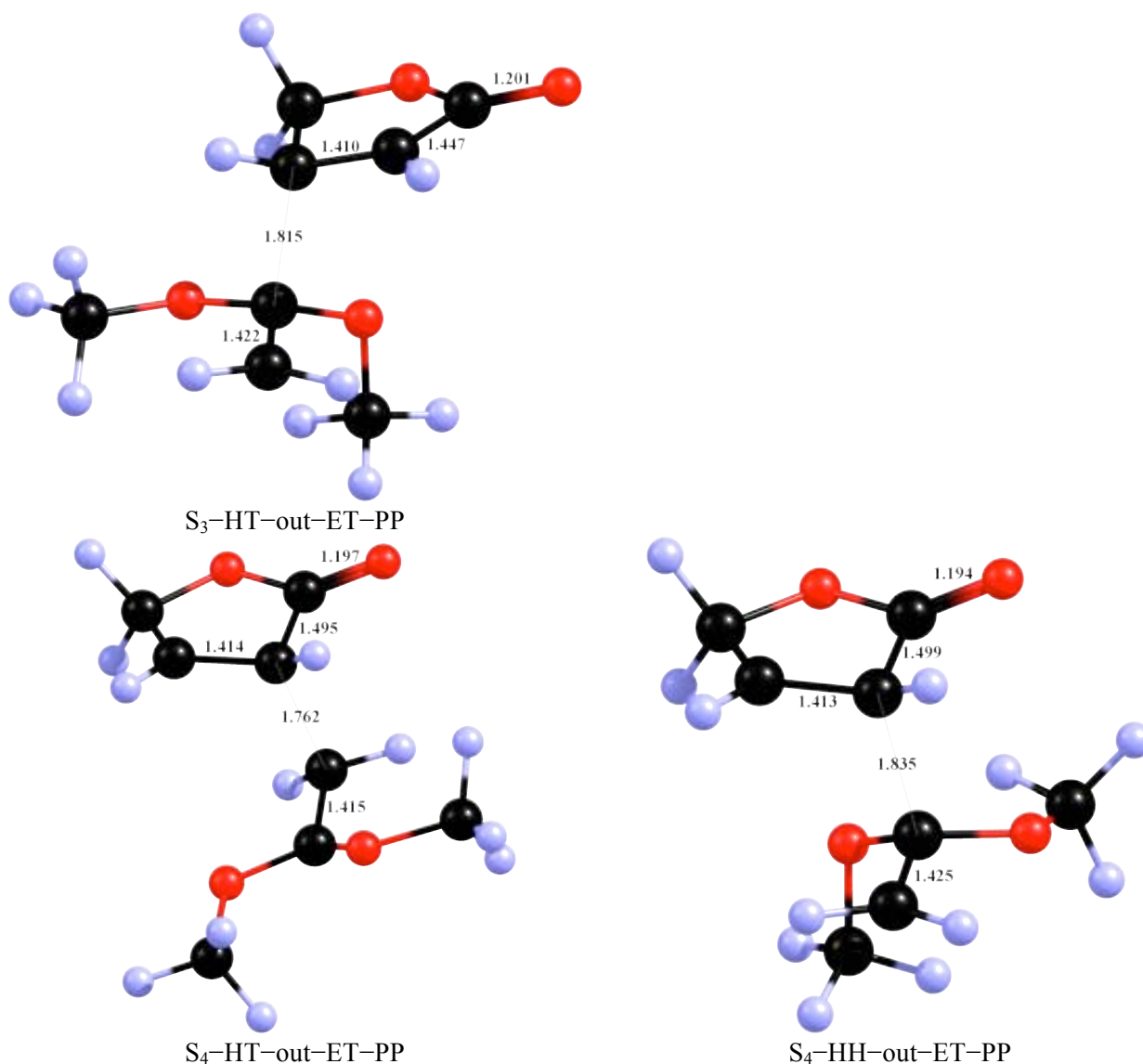


Figura 74: Geometries dels estat de transició de trencament i reversió a productes de partida dels 1,4-biradicals singlet d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5*H*)-furanona, **37**, singlet calculats a nivell umpw95/6-31++G(d,p).

A la Figura 75 es mostren les geometries dels estats de transició de tancament per donar els productes finals. En aquest cas no s'observa cap tendència comuna a tots els estats de transició. De fet hi ha una gran amplitud en l'avenç de la reacció que va de 2.591 Å a 3.061 Å. Si que s'observa que els estats de transició de ciclació que porten cap al regioisòmer HT són més endarrerits que els que porten cap als regioisòmers HH, això encaixa amb la major energia dels estats de transició de ciclació que porten cap al regioisòmer HT respecte dels que porten cap al regioisòmer HH.

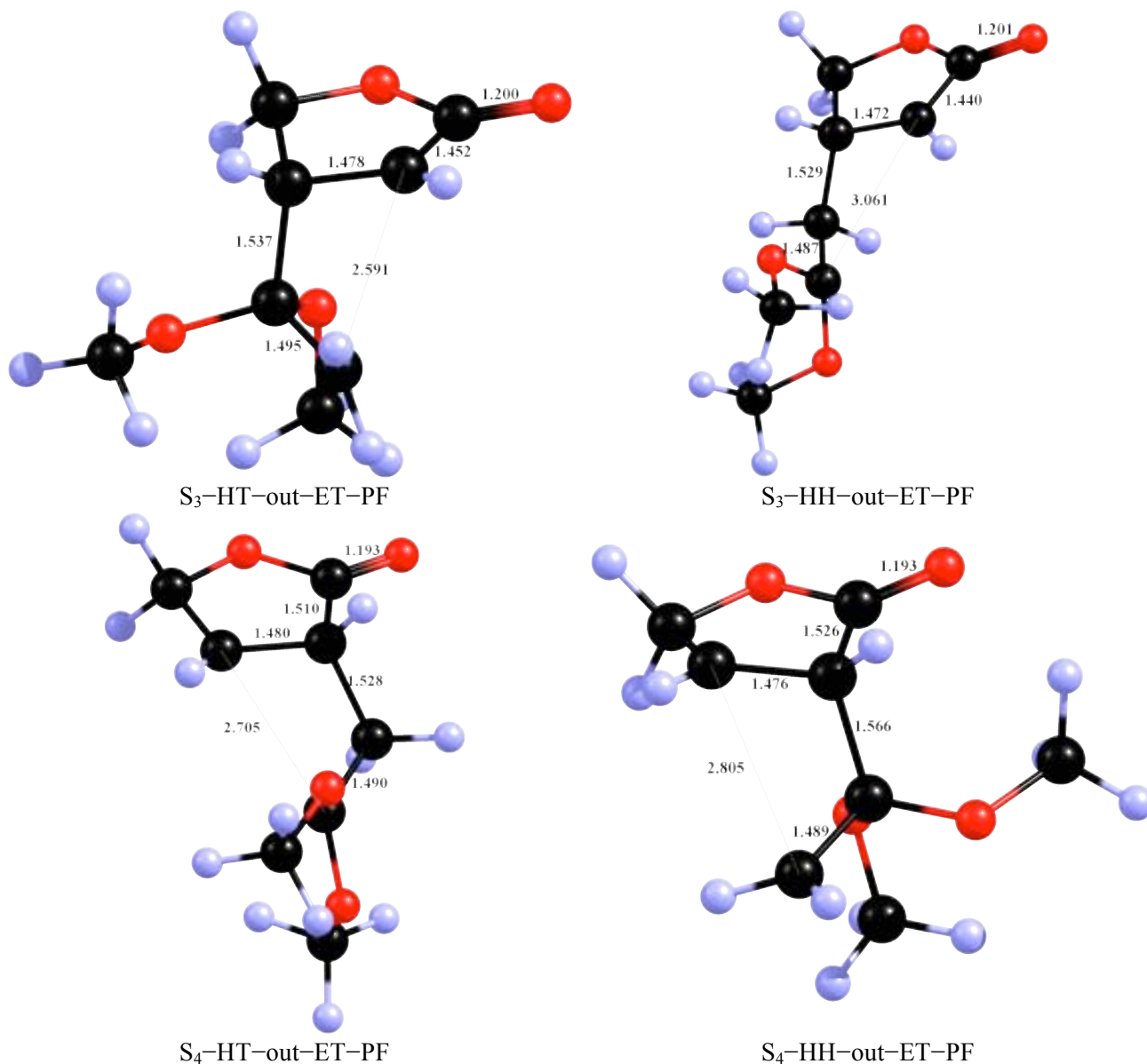


Figura 75: Geometries dels estat de transició de ciclació per donar el ciclobutà dels 1,4-biradicals singlet d'atac de l'1,1-dimetoxietilè triplet a la 2(5*H*)-furanona, **37**, singlet calculats a nivell umpw95/6-31++G(d,p).

Com a resum podem dir que en els càlculs teòrics s'ha descrit correctament la regioselectivitat experimenta dels productes finals i que aquesta es determina en el primer pas de la reacció. Encara que no s'han pogut obtenir tots els estats de transició de tancament, es pot determinar que la via preferent és la que dóna els regioisòmers HT, els mateixos que es troben experimentalment.

3. Modelització de farmacòfors

3.1. Introducció

Malgrat que la descoberta de fàrmacs té una llarga història,⁹³ l'adveniment dels ordinadors, amb gran capacitat de càlcul i de visualització, ha propiciat un nou impuls en la recerca de nous principis actius.

S'entén per disseny de fàrmacs l'aproximació per trobar nous compostos amb activitat farmacològica mitjançant l'estudi de la interacció d'un compost químic amb un receptor biològic. El model més senzill disponible és el del pany i la clau de Fischer (Figura 76). En aquest model, una clau "liligand" interacciona específicament amb un pany "proteïna".

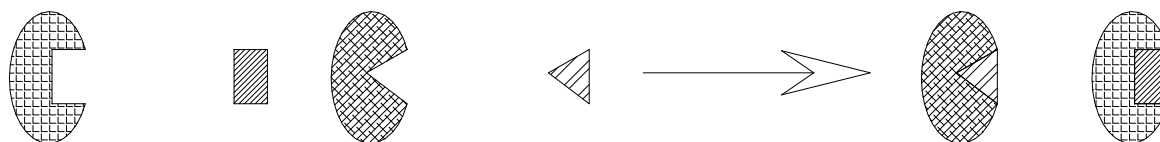


Figura 76: Model esquemàtic d'interacció selectiva del pany i la clau.

Aquesta aproximació també es coneix com Relació Estructura–Activitat (SAR de l'anglès *Structure–Activity Relationship*). Els primers exemples⁹⁴ d'aquestes relacions els trobem a mitjans del segle XIX. L'any 1863, Cros⁹⁵ va observar que la toxicitat de diversos alcohols augmentava inversament proporcional a la seva solubilitat en aigua.

L'any 1868, Brown i Fraser⁹⁶ van comparar la diferent activitat biològica de certs alcaloides quan el nitrogen d'aquests es trobava lliure o quaternitzat. Això els va portar a concloure que l'activitat fisiològica era una funció de la estructura química.

L'any següent, Richardson⁹⁷ va observar que l'efecte narcòtic dels alcohols depenia del seu pes molecular. L'any 1893, Richet⁹⁸ va observar que la toxicitat dels èters, aldehids alcohols, cetones i altres compostos també era inversament proporcional a la seva solubilitat en aigua.

⁹³ Drews, J. Drug Discovery: A Historical Perspective. *Science* **2000**, 287, 1960–1964.

⁹⁴ Per una bona introducció a la història del QSAR veure Kubinyi, Hugo, From narcosis to hyperspace: the history of QSAR. *Quant. Struct.–Act. Relat.* **2002**, 21, 348–356.

⁹⁵ Cros, A. F. A., Tesi Doctoral, University Strasbourg **1863**, citat de: S. Borman, New QSAR Techniques Eyed for Environmental Assessments. *Chem. & Eng. News*. February 19, **1990**, 68, 20–23.

⁹⁶ Crum Brown, A.; Fraser, T. R. On the connection between chemical constitution and physiologic action. Part 1. On the physiological action of salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucia, thebia, codeia, morphia and nicotia. *Trans. Roy. Soc. Edinburgh* **1868**, 25, 151–203. Citat de la referència 94.

⁹⁷ Richardson, B. J. *Medical Times and Gazette* **1869**, 2, 703. Citat de la referència 94.

⁹⁸ Richet, M. C. Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps. *Compt. Rend. Soc. Biol.* (Paris), **1893**, 45, 775–776. Citat de la referència 94.

No va ser fins després que Hammett⁹⁹ publicqués l'any 1937 la relació dels efectes electrònics dels substituents en un anell aromàtic, que Hansch¹⁰⁰ va publicar un treball, l'any 1951, on es trobava una primera relació entre l'estructura de derivats de l'àcid benzoic i el creixement de les plantes.

L'any 1962, Hansen¹⁰¹ va publicar una possible relació entre l'activitat biològica i la σ de Hammett en sèries de compostos derivats del benzè. Va intentar establir un paràmetre similar a la σ de Hammett entre l'estructura i l'activitat simplificant certes condicions. Usant dades de la bibliografia va donar exemples d'aplicació i les limitacions del mètode.

L'any 1963, el mateix Hansch¹⁰² va publicar un treball on relacionava la partició octanol/aigua d'un compost, és a dir, una mesura de la lipofília, amb la seva activitat com a reguladors en el creixement en plantes. Va trobar que en augmentar la lipofília, l'activitat del compost també augmentava. En aquest treball va establir una relació (Equació 3) per calcular la variació de lipofília (π_X) d'un compost substituït ($R-X$) en relació al compost sense substituir ($R-H$).

$$\text{Log}P_{R-X} - \text{Log}P_{R-H} = \pi_X \quad \text{Equació 3}$$

Un altre punt clau va ser la publicació de dos treballs l'any 1964, un de Hansch i Fujita¹⁰³ i l'altre de Free i Wilson.¹⁰⁴ El treball de Hansch i Fujita intentava relacionar diferents activitats biològiques d'un compost (C) amb diferents propietats fisicoquímiques (partició octanol aigua (π) i energia relativa de canvi de fase (σ)) en una única equació (Equació 4). En aquest treball s'estudia l'activitat de diferents compostos orgànics com antibacterians, insecticides, toxicitat en alguns mamífers i toxicitat davant de larves de mosquit. Aquesta anàlisi multivariant es coneix com Anàlisi de Hansch.

$$\text{Log } 1/C = a\pi + b\sigma + \dots + K \quad \text{Equació 4}$$

⁹⁹ Hammett, L. P. Effect of structure upon the reactions of organic compounds. Benzene derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96–103.

¹⁰⁰ Muir, R. M.; Hansch, C. The relationship of structure and plant-growth activity of substituted benzoic and phenoxyacetic acids. *Plant Physiol.* **1951**, *26*, 369–374.

¹⁰¹ Hansen, O. R.; Hammett series with biological activity. *Acta Chem. Scand.* **1962**, *16*, 1593–1600.

¹⁰² Hansch, C.; Maloney, P. P.; Fujita, T.; Muir, R. M. Correlation of biological activity of phenoxyacetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2817–2824.

¹⁰³ Hansch, C.; Fujita, T. ρ - σ - π Analysis; method for the correlation of biological activity and chemical structure. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1616–1626.

¹⁰⁴ Free, S. M. Jr.; Wilson, J. W. A mathematical contribution to structure-activity studies. *J. Med. Chem.* **1964**, *7*, 395–399.

El treball independent de Free i Wilson,¹⁰⁴ publicat poc després, relacionava (Equació 5) l'activitat (amb exemples amb compostos antibacterians i analgèsics) d'uns compostos (C) com la suma de l'activitat d'un compost de referència (μ) més el sumatori del valor de l'activitat (a_i) degut a diferents substituents (X_i). Normalment el compost de referència és el nucli de la família sense substituir. Seguidament es van aplicar altres relacions estadístiques més complexes per descriure altres sistemes.

$$\text{Log } 1/C = \sum a_i + \mu \quad \text{Equació 5}$$

En aquest punt, les tècniques QSAR ens permeten quantificar la relació entre l'estructura del nostre compost i l'activitat que posseeix. D'aquesta forma podem entendre l'efecte de l'estructura dels nostres compostos en la seva activitat, fet no sempre obvi davant d'una gran quantitat de dades.

Aquest coneixement ens pot permetre fer prediccions sobre l'activitat de nous compostos o dels que no en coneixem aquesta activitat.

Cal tenir en compte, però, que cal usar únicament la interpolació dintre del rang que s'hagi estudiat, ja que l'extrapolació no està justificada estadísticament. També cal considerar que en estadística se suposa que les variables són independents, mentre que en aquests casos sovint ens podem trobar amb variables relacionades o dependents.

Cal emprar, a més, aquesta metodologia amb cura, ja que podem unir activitats degudes a diferents motius en una única relació. És a dir, podem estar considerant diferents variables com una de sola, que ens donaria una falsa correlació.

Finalment, cal assegurar-se que estem recollint tot l'espai de propietats. D'aquesta forma maximitzarem l'espai estudiat i, per tant, l'espai en què podem fer interpolacions.

3.1.1. 3D-QSAR

La col·locació de les propietats en un espai tridimensional s'acostuma a anomenar 3D-QSAR. La facilitat d'accés a sistemes informàtics amb gran capacitat de càlcul i potents sistemes gràfics ha fet que aquesta metodologia hagi desbancat al 2D-QSAR, presentat prèviament com a Anàlisi de Hansch. Tota aquesta informació s'anomena model de farmacòfor.

A principis del segle XX, Paul Ehrlich¹⁰⁵ va definir un farmacòfor com “els grups d’una molècula que són (porta (*phoros*)) essencials per donar una activitat biològica (fàrmac (*pharmacon*))”.

Una definició més moderna, i més acceptada actualment, és la donada per Peter Gund,¹⁰⁶ l’any 1977, que defineix un farmacòfor com “un conjunt de propietats estructurals en una molècula que és reconegut en el lloc d’encaix i és responsable de l’activitat biològica”.

Existeixen diverses aproximacions al 3D-QSAR. La primera, anomenada aproximació directa, és la que s’usa quan disposem, mitjançant difracció de raig X o RMN, de l’estructura del receptor i del lligand interaccionant. Quan aquesta estructura no és coneguda s’utilitza l’aproximació indirecta, o basada en el lligand.

Si es coneix l’estructura del receptor es pot utilitzar la tècnica del *Docking*. Aquesta tècnica consisteix en ajustar diversos compostos (als quals prèviament se’ls ha calculat el seu espai conformacional) en el lloc actiu del receptor (que es considera rígid) i estimar-ne l’energia d’acoblament.

La segona aproximació busca crear un model de farmacòfor trobant similituds geomètriques entre totes les conformacions de diferents molècules. Aquesta metodologia també es coneix com a Aproximació dels Anàlegs Actius (*Active Analogue Approach*) i cal que el conjunt d’anàlegs tinguin la mateixa interacció. Usant aquesta tècnica es pot trobar la disposició comuna d’interacció amb el receptor a partir d’un conjunt de conformacions.

Una altra tècnica indirecta és el CoMFA (*Comparative Molecular Field Analysis*), que consisteix bàsicament en superposar una sèrie de compostos segons diferents metodologies (màxim solapament estèric, estructures de raig-X,...). Un cop s’han superposat els compostos es calculen les càrregues, la qual cosa ens dona el camp molecular.

Una altra tècnica indirecta és l’alineament de característiques químiques comunes, tal com fa el programari Catalyst, basada en els compostos actius i no actius que s’explica detalladament més endavant.

El fet que algun compost compleixi els requisits d’alguna de les metodologies anteriors tampoc el converteix directament en un fàrmac. Entre d’altres requisits és habitual que hagi de complir la regla del cinc¹⁰⁷ de Lipinski,¹⁰⁸ que es resumeix amb que el compost ha de:

¹⁰⁵ Ehrlich, P. Über den Jetzigen Stand der Chemotherapie. *Chem. Ber.* **1909**, *42(1)*, 17–47, citat de Güner, O. F. In *Pharmacophore, Perception, Development and Use in Drug Design*; International University Line. La Jolla US, **2000**, pg. 1–10.

¹⁰⁶ Gund, P. Three-dimensional pharmacophoric pattern searching, *Progress in Molecular and Subcellular Biology*, Vol 5. Hahn, F. E.; Kersten, H.; Kersten, W.; Szybalshi, W., ed., Berlin Springer-Verlag. **1977**, 117–143.

¹⁰⁷ Regla del cinc per què tres dels quatre requisits comencen per cinc.

¹⁰⁸ Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23*, 3–25.

- Tenir menys de 5 donadors d'enllaç d'hidrogen.
- Tenir no més de 10 acceptors d'enllaç d'hidrogen.
- Tenir una massa molecular per sota de 500.
- Tenir un LogP¹⁰⁹ per sota de 5.

3.1.2. Catalyst

El Catalyst¹¹⁰ és un paquet de programari àmpliament utilitzat, tant en els mòduls quantitius¹¹¹ (HypoGen i HypoRefine) com en els mòduls qualitius^{111a,112} (HipHop i HipHopRefine), en modelització de farmacòfors. Els mòduls quantitius es diferencien dels qualitius en que són capaços d'estimar l'activitat de nous compostos, mentre que els qualitius no tenen aquesta propietat.

Un model de farmacòfor, o hipòtesi com es coneix dintre del paquet de programari Catalyst, és una col·lecció de propietats químiques col·locades en un espai tridimensional, que representen les característiques més importants d'un producte per tenir una certa activitat biològica.

El Catalyst utilitza propietats sense descripció atòmica, sinó simplement les característiques químiques independentment de per quins àtoms estan formades.

El Catalyst porta per defecte unes característiques (*features*) descrites: hidrofòbic, hidrofòbic aromàtic, hidrofòbic alifàtic, anell aromàtic, donador d'enllaç d'hidrogen, acceptor d'enllaç d'hidrogen, acceptor d'enllaç d'hidrogen lípid, ionitzable positivament, ionitzable negativament,

¹⁰⁹ Coeficient de partició octanol-aigua.

¹¹⁰ a) Accelrys, Inc. San Diego, <http://accelrys.com/products/scitegic/component-collections/catalyst.html> (darrer accés març 2009). b) Hahn, M. Receptor Surface Models. 1. Definition and construction. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2080–2090. c) Hahn, M. Receptor Surface Models. 2. Application to Quantitative Structure–Activity Relationships Studies. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2091–2102.

¹¹¹ a) Krovat, E. M.; Langer, T. Non–Peptide Angiotensin II Receptor Antagonists: Chemical Features Based Pharmacophore Identification. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 716–726. b) Langer, T.; Krovat, E.M. Chemical feature–based pharmacophores and virtual library screening for discovery of new leads. *Curr. Opin. Drug. Discov. Devel.* **2003**, *6*, 370–376. c) Debnath, A. K. Pharmacophore Mapping of a series of 2,4–Diamino–5–deazapteridine Inhibitors of Mycobacterium avium Complex Dihydrorofolate reductase. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 41–53.

¹¹² a) Greenidge P.A.; Weiser J. A Comparison of Methods for Pharmacophore Generation with the Catalyst Software and their Use for 3D–QSAR: Application to a Set of 4–Aminopyridine Thrombin Inhibitors. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* **2001**, *1*, 79–87. b) Hiroshima, A.; Morimoto, M.; Ohta, H.; Kuwano, E.; Taniguchi, E.; Eto, M. Three–Dimensional Common–Feature Hypotheses for Octopamine Agonist 1–Arylimidazolidine–2–Thiones. *Int. J. Mol. Sci.* **2002**, *3*, 56–68. c) Hirashima, A.; Shigeta, Y.; Eiraku, T.; Kuwano, E. Inhibitors of calling behavior of *Plodia interpunctella*. *Journal of Insect Science* **2003**, *3*, 1–9. d) Hiroshima, A.; Kimizu, M.; Shigeta, Y.; Matsugu, S.; Eiraku, T.; Kuwano, E.; Eto, M. The Pheromone Production of Female *Plodia interpunctella* Is Inhibited by Tyramineric Antagonists. *Chem Biodivers.* **2004**, *1*, 1652–1667. e) Funk, O. F.; Kettmann, V.; Drimal, J.; Langer, T. Chemical Function Based Pharmacophore Generation of endothelin–A Selective receptor Antagonists. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2750–2760.

càrrega positiva i càrrega negativa.¹¹³ Cal afegir, a més, que el programari permet modificar les característiques existents i crear-ne de noves.

El primer pas per desenvolupar un model de farmacòfor quantitatiu amb el Catalyst és la selecció del conjunt de compostos que s'utilitzaran per trobar el model de farmacòfor. Aquest conjunt es coneix com conjunt de mostra (*training set*). Quan s'està treballant amb models quantitius també cal seleccionar un altre conjunt de compostos per comprovar que el model obtingut descriu correctament compostos de fora del conjunt de mostra. Aquest altre conjunt s'anomena conjunt de prova (*test set*).

L'algorisme HypoGen permet obtenir un model de farmacòfor, format per les propietats descrites anteriorment, de forma automàtica a partir del conjunt de mostra. A la versió 4.8 del paquet es va introduir l'algorisme HypoRefine, que permet obtenir el model de farmacòfor amb, a més de les propietats descrites, àrees excloses (*excluded volumes*), és a dir, zones on el compost no ha d'encaixar, també de forma automàtica.

Selecció del conjunt de mostra

La selecció del conjunt de mostra és un dels punts clau en la modelització ja que el model que s'obtingui no pot ser millor que les dades que introduïm. És per això que cal seguir unes guies per aconseguir un model amb significat estadístic.

Segons el desenvolupador,¹¹³ per a la generació automàtica d'un model de farmacòfor quantitatiu (usant HypoGen o HypoRefine) calen un mínim de 16 compostos pel conjunt de mostra. L'activitat com a fàrmac d'aquests compostos ha d'estar distribuïda en un rang de 4–5 ordres de magnitud, i el compost més actiu conegut ha d'estar dintre d'aquesta selecció. A més, cada ordre de magnitud cal que tingui, com a mínim, tres representants.

Cada compost del conjunt de mostra ha d'aportar informació sobre el tipus, el nombre i la distribució espacial de les propietats que puguin interactuar amb el lloc actiu. Aquesta informació cal que no es repeteixi, per tal d'evitar redundància. És a dir, si dos compostos tenen una estructura similar i tenen una afinitat similar cal seleccionar només el més actiu. En canvi, si dos compostos d'estructura similar tenen una activitat molt diferent, es poden seleccionar tots dos.

També és necessari que tots els compostos interaccionin en el mateix lloc actiu per tal que la correlació pugui ser certa. Si s'acoblen en diferents llocs actius, els requeriments no tenen per què ser els mateixos. A més, cal que les dades d'afinitat s'hagin obtingut d'una forma comparable.

¹¹³ La descripció d'aquestes propietats es pot trobar a l'ajuda en línia del desenvolupador; <http://www.accelrys.com/doc/life/catalyst411/help/FuncRef.doc.html> http://www.accelrys.com/reference/cases/studies/training_set_selection.html (darrer accés Gener 2008, actualment requereix ser usuari registrat).

D'altra banda, en els algorismes qualitius (HipHop i HipHopRefine) calen, només, tres o més compostos d'estructura diversa i altament actius, per tant els algorismes qualitius són menys exigents respecte del conjunt de mostra.

El següent pas en la generació d'un model de farmacòfor és la generació d'un model conformacional.

Model Conformacional

El Catalyst utilitza una versió modificada del camp de forces CHARMM¹¹⁴ juntament amb l'algorisme Poling¹¹⁵ per tal de generar el model conformacional. L'algorisme Poling assegura una bona cobertura i poca redundància de l'espai conformacional ja que força que conformacions similars s'allunyin entre elles. S'ha trobat que la utilització d'aquesta metodologia resulta en l'obtenció d'un model conformacional que conté la conformació biològicament activa dintre d'un marge de 20 kcal mol⁻¹ des de la conformació de mínima energia.¹¹⁶

El Catalyst té dos mètodes de generació del model conformacional: FAST i BEST. L'algorisme FAST es basa en una cerca de conformacions en una xarxa d'angles de torsió combinat amb minimització d'energia per evitar superposicions de radis de Van der Waals. A més, s'accelera el càlcul de les conformacions en usar una biblioteca simplificada de conformacions d'anells. Es recomana la utilització de l'algorisme FAST per a la construcció de grans bases de dades multiconformacionals de forma ràpida.

El mètode BEST es basa en un algorisme que permet la variació de totes les coordenades internes. Aquest mètode de cerca es pot adaptar a les necessitats de cada família de compostos mitjançant els paràmetres de control de l'algorisme Poling.

És per tot s'ha explicat anteriorment que l'algorisme FAST no s'ha d'utilitzar en molècules que continguin anells grans (més de 8 baules) i flexibles, ni amb molècules grans i flexibles de més de 12 enllaços que puguin rotar. En aquests casos cal usar sempre el mètode BEST.

Un cop hem seleccionat el conjunt de mostra i hem creat el model conformacional, el següent pas en la cerca d'un model de farmacòfor és la selecció i nombre permès de propietats (*features*) en el model de farmacòfor.

¹¹⁴ Brooks, B. R.; Bruccoleri, R.E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminthan, S.; Karplus, M. CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. *J. Comput. Chem.* **1983**, *4*, 187–217.

¹¹⁵ a) Smellie, A.; Teig, S. L.; Towbin, P. Poling: Promoting Conformational Variation. *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 171–187. b) Smellie, A.; Kahn, S.; Teig, S. Analysis of Conformational Coverage. 1. Validation and Estimation of Coverage. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1995**, *35*, 285–294. c) Smellie, A.; Kahn, S.; Teig, S. Analysis of Conformational Coverage. 2. Applications of Conformational Models. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **1995**, *35*, 295–304.

¹¹⁶ Kirchmair, J.; Laggner, C.; Wolber, G.; Langer, T. Comparative Analysis of Protein–Bound Ligand Conformations with Respect to Catalyst's Conformational Space Subsampling Algorithms. *J. Chem. Inf. Model.* **2005**, *45*, 422–430.

Introducció de dades

Els algorismes quantitius (HypoGen i HypoRefine) permeten incloure fins a 5 característiques per model, mentre que els algorismes qualitius (HipHop i HipHopRefine) permeten incloure fins a 10 característiques per model. En cap dels dos algorismes existeixen restriccions respecte de nombre de volums exclosos.

A l'hora de seleccionar les característiques cal fixar-se en la família de compostos que hem seleccionat com a conjunt de mostra, i els coneixements que podem tenir sobre la interacció dels compostos amb el seu lloc d'interacció, ja sigui per mètodes experimentals o models anteriors.

Finalment, cal introduir en el programa totes aquestes dades (compostos del conjunt de mostra amb la seva activitat i el model conformacional i les característiques seleccionades) i un darrer paràmetre, la incertesa. La incertesa és una manera d'introduir l'error experimental de les dades d'activitat.

La incertesa s'utilitza per decidir quins dels compostos del conjunt de mostra són els més actius. Si suposem una incertesa a , els compostos més actius seran aquells amb una activitat per sota d' a vegades l'activitat del compost més actiu, més aquells compostos els quals la seva activitat dividida entre a se solapi amb el grup anterior (Equació 6).

$$\text{Activitat/incertesa} \leq \text{Activitat del compost més actiu} * \text{incertesa}$$

Equació 6

Segons el desenvolupador, el valor per defecte és 3. Això vol dir que tots els compostos que tinguin una activitat fins a tres vegades superior a la del compost més actiu seran considerats dins del grup de compostos actius. I aquells compostos els quals un terç de la seva activitat sigui inferior a tres vegades l'activitat del més actiu també seran escollits també com a compostos actius.

És important decidir quins seran els compostos actius de cara al funcionament dels algorismes quantitius (HypoGen i HypoRefine) de generació automàtica de models de farmacòfors. En l'algorisme qualitatiu no cal introduir aquest paràmetre ja que no s'inclouen dades d'activitat.

Algorisme HypoGen

L'algorisme HypoGen es divideix en tres fases: fase constructiva (*constructive phase*), fase substractiva (*subtractive phase*) i fase d'optimització (*optimization phase*). Durant la primera fase es generen tots els models de farmacòfors que són comuns al grup de compostos més actius. És per això que és important el valor de la incertesa, ja que és el que indica quins són els compostos que entren dins de la fase constructiva.

A la segona fase, la subtractiva, el programa elimina tots els models de farmacòfor en què els compostos inactius poden encaixar. Això és així perquè es considera que totes les conformacions dels compostos inactius son inactives, mentre que almenys una de les conformacions dels compostos actius és activa.

Finalment, durant la tercera fase, la d'optimització, l'algorisme realitza algunes modificacions aleatòries: mou les característiques, gira els vectors i afegeix o elimina algunes característiques. Cada modificació s'avalua utilitzant la despesa d'error (*error cost*). El programa retorna els deu millors models de farmacòfor.

Avaluació dels models de farmacòfor

Les hipòtesis s'avaluen aplicant l'anomenada anàlisi de despesa (*cost analysis*). La despesa total es calcula sumant valors de despeses parcials: despesa d'error (*error cost*), despesa de pes (*weight cost*) i despesa de configuració (*configuration cost*).

La despesa d'error és la part més important de la despesa total, i augmenta en augmentar l'arrel quadrada de les mitjanes dels quadrats (*root mean squares*, RMS) de la diferència entre el valor estimat i real per al conjunt de mostra. El valor de RMS està relacionat amb la qualitat de la predicció de la hipòtesi. La despesa d'error d'una hipòtesi depèn, així, de la qualitat de la correlació entre l'activitat real i l'estimada. L'activitat estimada es calcula utilitzant el valor d'encaix o d'ajust (*fit value*) de cada compost en cada hipòtesi. Aquest valor d'encaix es calcula en funció de la proximitat dels centres de cada grup funcional i de la característica on encaixa. Mes endavant s'explicarà àmpliament.

La despesa del pes és un valor que augmenta amb la diferència entre el valor real i ideal del pes de les característiques. Durant la generació automàtica de models de farmacòfor, el programa assigna un pes a cada característica, i va variant el valor d'aquest pes per aconseguir una millor predicció de l'activitat. Segons la documentació del fabricant del programari, el valor ideal del pes és 2. Valors més alts del pes tendeixen a forçar conformacions no realistes dels compostos per tal que encaixin en les característiques.

La despesa de configuració és una despesa fixa que representa la complexitat de l'espai d'hipòtesis que cal optimitzar. Descriu l'entropia d'aquest espai i està relacionada amb el nombre total d'hipòtesis que s'han generat durant la fase constructiva i que han sobreviscut a la fase subtractiva (s), i es defineix com: despesa de configuració = $\text{Log}_2(s)$. Aquest nombre no ha de ser superior a 17, ja que el Catalyst truncarà la llista en algun punt, de manera que no totes les possibles hipòtesis es tindran en compte. També cal tenir en compte que com més alta sigui la despesa de configuració, més gran serà el nombre d'hipòtesis considerades. Per tant, el temps de càlcul també

augmentarà. Per exemple, una despesa de configuració de 17, resultaria en la consideració de $2^{17} = 131072$ hipòtesis.

El Catalyst també retorna dos valors de despesa teòrics molt importants: la despesa nul·la (*null cost*) i la despesa fixa (*fixed cost*).

La despesa fixa representa el model més simple possible en el qual la informació s'ajusta perfectament (model perfecte), mentre que la despesa nul·la representa una hipòtesi nul·la (*null hypothesis*), hipòtesi sense característiques, que estima l'activitat de cada compost com la mitjana d'activitat de tots els compostos (cap mena de model).

Tots aquests valors es representen en bits i el Catalyst els analitza utilitzant el principi de la navalla d'Occam, *i.e.* entre possibilitats (hipòtesis) equivalents, la més simple (menys despesa de bits) és la millor.

Cal tenir en compte que la hipòtesi nul·la és una hipòtesi “buida” sense característiques. Per tant, en aquesta hipòtesi no hi ha contribució ni de la despesa de pes ni de la de configuració.

La despesa calculada per cada hipòtesi té un valor situat entre la despesa fixa i la despesa nul·la. Com més gran sigui la diferència entre la despesa de la hipòtesi i la despesa nul·la ($\Delta cost$), més gran serà la possibilitat que la hipòtesi representi una correlació veritable.

Amb una diferència entre la hipòtesi i la despesa nul·la de 60 bits o més hi ha una excel·lent possibilitat, >90%, que el model representi una correlació real. Amb una diferència de 40–60 bits tenim una probabilitat del 75–90% que la hipòtesi representi una bona correlació. En disminuir el $\Delta cost$, la probabilitat que la correlació sigui real també disminueix.

HypoRefine

El HypoRefine és una addició a l'algorisme HypoGen que permet la col·locació automàtica de volums exclosos (*excluded volumes*, XVol) durant la generació automàtica d'hipòtesis. Aquest algorisme comparteix amb el HypoGen la metodologia de selecció del conjunt de mostra i la primera fase (constructiva), però no la fase subtractiva. Això permet realitzar la fase d'optimització amb totes les hipòtesis. Durant el procés d'optimització, el Catalyst col·loca volums exclosos considerant les diferències entre compostos actius i inactius. Les hipòtesis que es retornen s'avaluen de la mateixa forma que al HypoGen.

HipHop

El HipHop és un algorisme qualitatiu de generació automàtica de models de farmacòfors. Aquest algorisme es basa en la superposició de característiques comunes que es trobin presents en el conjunt de mostra. El conjunt de mostra per la generació automàtica d'una hipòtesi qualitativa amb

el HipHop és molt menys restrictiu que el dels algorismes quantitius. És necessiten menys compostos, però tots ells han de ser d'activitat alta i preferiblement la seva estructura ha de ser diversa. A més, cal assignar com a mínim un compost com a referència. Això es fa mitjançant el valor de la columna "Principal" en les dades d'entrada. El HipHop considera totes les conformacions i característiques dels compostos de referència (Principal = 2) com a centres potencials per les hipòtesis. Els compostos secundaris (Principal = 1) són considerats pel HipHop durant la generació d'hipòtesis, però el seu ús dependrà d'altres paràmetres com ara "MaxOmitFeat", "Misses" i "Complete Misses". Si el valor de la columna Principal és 0, aquests compostos no es consideraran.

El paràmetre "MaxOmitFeat" estableix el nombre de característiques que no tenen per què encaixar en els compostos. "Misses" és el nombre de compostos del conjunt de mostra que no ha d'encaixar amb totes les característiques de la hipòtesi. "CompleMisses" és el nombre de compostos del conjunt de mostra que només cal que encaixin en una característica.

L'algorisme HipHop està dividit en tres fases. Primer es busca a cada conformació dels compostos de referència la presència de les característiques introduïdes. Segon, es busquen combinacions tridimensionals d'aquestes característiques que siguin comunes al conjunt de mostra. I tercer i últim, les hipòtesis que s'han generat s'ordenen en funció del percentatge de compostos del conjunt de mostra que encaixen en cada hipòtesi. Com millor s'ajusti cada hipòtesi en els compostos del conjunt de mostra, més probabilitat hi haurà que la correlació sigui real i no aleatòria.

En valorar cada hipòtesi, el Catalyst també avalua que les característiques estiguin accessibles per enllaçar-se amb el receptor, i no estiguin bloquejades pel propi compost. Per tant, només es consideraran aquells compostos que no tinguin algun problema estèric per interaccionar amb el receptor.

HipHopRefine

El HipHopRefine és una addició a l'algorisme HipHop per la incorporació automàtica de volums exclosos. En aquest cas, cal designar alguns compostos amb Principal = 0. Això indica que aquests compostos són inactius. El HipHopRefine considera, a l'igual que el HypoGen, que dels compostos actius, almenys una conformació és la que encaixa en el receptor, i que cap de les conformacions dels compostos inactius encaixa en el receptor.

Per tant, cal escollir la hipòtesi que sigui comuna a tots els compostos actius del conjunt de mostra i que no encaixi en ella cap compost inactiu. El HipHopRefine resta del resultat del HipHop

aquells encaixos dels compostos inactius en les hipòtesis generades anteriorment, de forma que pot afegir volums exclosos.

Cerques en bases de dades

L'objectiu de les cerques en bases de dades (*virtual screening*) és trobar noves activitats en compostos ja coneguts, o trobar nous caps de sèrie en bases de dades de compostos preparats prèviament o generats aleatòriament a l'ordinador.

Per les cerques en bases de dades, el Catalyst disposa de diferents mòduls. El mòdul Info genera i administra bases de dades d'estructures tridimensionals, mentre que el mòdul DBServer s'encarrega de fer les cerques a partir de les hipòtesis generades prèviament.

Les bases de dades no només estan formades per les estructures tridimensionals, sinó també per informació textual (1D), com ara mode d'acció, activitat, massa molecular, etc. Aquesta informació s'utilitza per reduir el nombre de falsos positius.

El Catalyst disposa de dos algorismes per realitzar cerques: "Fast flexible search" i "Best flexible search". L'algorisme "Fast flexible search" utilitza, per realitzar les cerques, només les conformacions generades, mentre que el "Best flexible search" pot modificar la conformació dels compostos durant la cerca, la qual cosa fa augmentar els valors d'encaix. Amb el segon mètode s'acostumen a obtenir més resultats i, per tant, es milloraran les cerques.

A més de les hipòtesis, per realitzar cerques també es poden utilitzar els perfils obtinguts amb el mòdul Shape. Aquest filtre permet restringir les cerques només a compostos capaços de encabir-se en el perfil generat. Les toleràncies respecte el percentatge de perfil ocupat i/o compost fora del perfil es poden definir per l'usuari, i seran aquestes toleràncies les que marcaran la restricció de l'encaix.

Si s'utilitza només un filtre de perfil per fer les cerques, es poden trobar nous compostos amb diferent topologia, però amb la mateixa restricció de forma. Això pot portar a trobar noves estructures per ser utilitzades com a caps de sèrie.

3.2. Disseny farmacofòric de compostos tuberculostàtics

3.2.1. Introducció

La tuberculosi és una malaltia infecciosa causada per la bactèria *Mycobacterium tuberculosis*. Habitualment, la malaltia es contagia per la inhalació de secrecions infectades de persones malaltes.

El bacteri, que va ser descobert per Koch l'any 1882, té forma de bastó, una superfície cel·lular amb gran contingut d'àcids micòlics i una membrana gram positiva lleugerament modificada. En total presenta una paret cel·lular més gruixuda i excepcionalment lipídica formada per peptidoglicans (glucopeptid), arabinogalactana (polisacàrid) i àcids micòlics (àcids grassos).

La infecció comença quan s'inhala un bacteri i aquest és fagocitat per un macròfag. Els macròfags són incapaçs de destruir el bacteri, que es reproduïx dintre seu. Finalment, el macròfag explota alliberant-se una gran quantitat de bacteris i enzims que danyen els pulmons. És en aquesta fase que la malaltia és contagiosa. Aquest cicle es representa a la Figura 77.

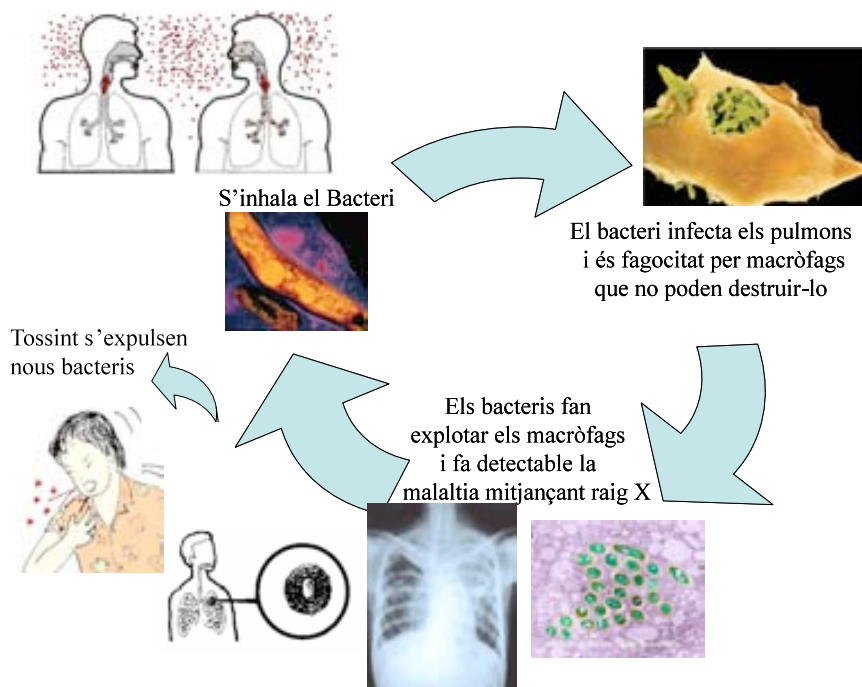


Figura 77: Cicle de vida de *Micobacterium tuberculosis*.

És comú estar infectat pel bacteri de la tuberculosi, però no desenvolupar la malaltia. De fet, segons la Organització Mundial de la Salut (OMS)¹¹⁷ s'estima que un terç de la població mundial està infectat amb el bacil, tot i que la malaltia només es desenvolupa quan algun factor en facilita el

¹¹⁷ WHO Global tuberculosis control program – surveillance, planning, financing, http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html (darrer accés març 2009).

creixement. Aquests factors poden ser una davallada del sistema immunitari, una deficient alimentació o un desequilibri hormonal.¹¹⁸

Per tot això la tuberculosi és una malaltia molt estesa. L'any 2005 a Catalunya,¹¹⁹ per cada 10000 habitants, 21.6 persones estaven malaltes de tuberculosi. A tot el món 1.7 milions de persones van morir l'any 2006 a causa d'aquesta malaltia i 9.2 milions de persones s'hi van infectar de nou. En tot el món s'estima que l'any 2006 hi havia més de 14 milions de persones amb la malaltia desenvolupada.¹¹⁷

El tractament per la tuberculosi recomanat per la OMS és la anomenada quimioteràpia abreviada (*Short-Course Chemotherapy, SCC*), que consisteix en l'administració de 5 fàrmacs de primera línia (Figura 78): isoniazida (**100**), rifampicina (**101**), pirazinamida (**102**), estreptomicina (**103**) i etambutol (**104**) durant entre quatre ó sis mesos en diferents combinacions.¹²⁰

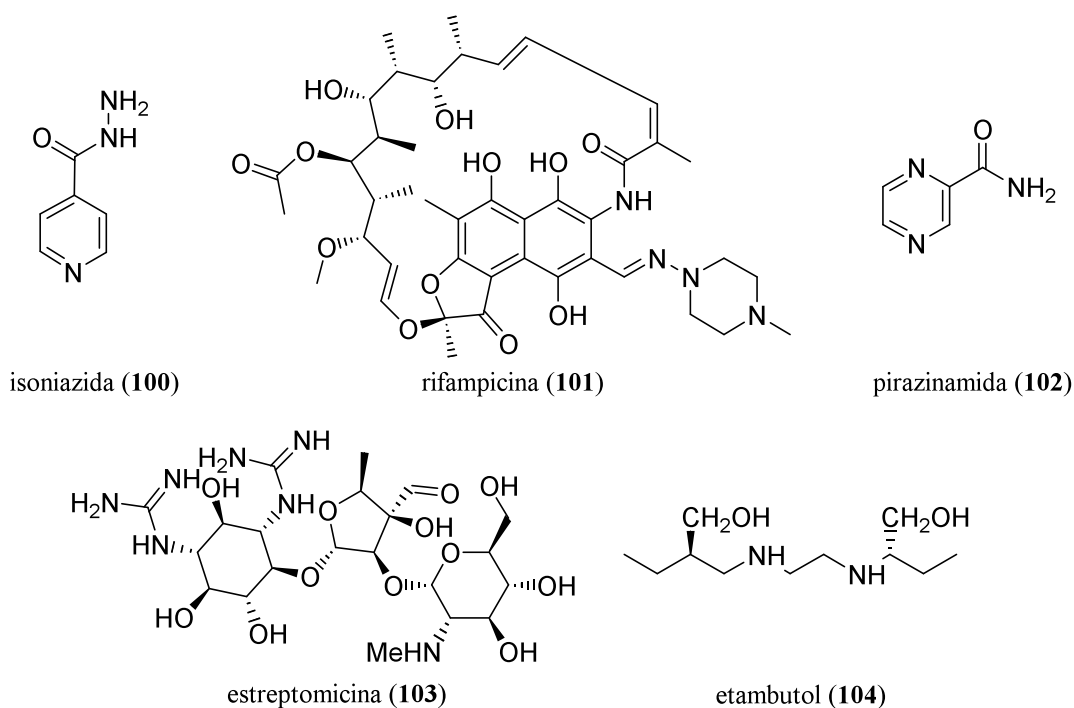


Figura 78: Fàrmacs de primera línia de la quimioteràpia abreviada.

L'ús incorrecte dels fàrmacs tuberculostàtics, bàsicament degut a la llarga durada dels tractaments, ha portat a l'aparició de soques resistents a múltiples fàrmacs,¹²¹ que són més difícils de tractar. Aquests fets han augmentat el problema de la tuberculosi. Avui dia, a més, la coinfecció

¹¹⁸ Brock, T. D.; Madigan, M.T. *Microbiologia* 2 ed. Prentice Hall Hispanoamericana S.A. **1993**, Naucalpan de Juarez (Mèxic).

¹¹⁹ <http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2095/tuber2006.pdf> (darrer accés març 2009).

¹²⁰ http://www.who.int/tb/publications/cds_tb_2003_313/en/ (darrer accés març 2009).

¹²¹ Stokstad, E. Drug-resistant TB on the rise. *Science* **2000**, 287, 2391.

amb el Virus de la Immunodeficiència Humana (VIH) és un problema sanitari de primer ordre degut al sistema immunitari compromès de les persones infectades amb VIH.¹²²

És per tot això que el desenvolupament de nous fàrmacs tuberculostàtics és un repte important per la química mèdica.¹²³

Existeixen diversos estudis sobre modelització de farmacòfors de diverses famílies de compostos amb activitat tuberculostàtica. Entre ells, Botta i col·laboradors¹²⁴ van publicar l'any 2000 un treball on havien construït un model de farmacòfor per una família de derivats de l'imidazole **105–109** (Figura 79) amb activitat antituberculosa prèviament sintetitzats pel seu grup, encara que en desconeixien el mecanisme d'acció.

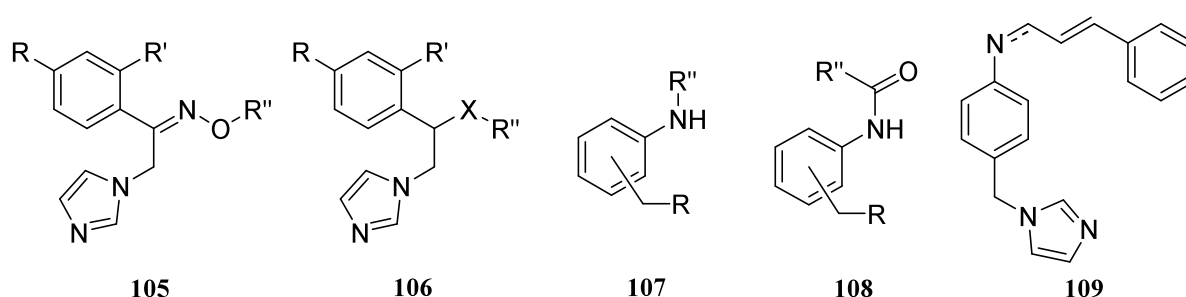


Figura 79: Imidazoles **105–109** utilitzats per Botta (2000) per construir un model de farmacòfor.

A partir d'aquests compostos van obtenir un model de farmacòfor utilitzant l'algorisme qualitatiu HipHop del Catalyst i les seves dades de Concentració Mínima d'Inhibició (*Minimum Inhibition Concentration, MIC*).¹²⁵ Dels deu models de farmacòfors obtinguts, en van seleccionar els dos on el compost més actiu encaixava millor, els van superposar i unir per obtenir un únic model amb les característiques que inclouen cadascun dels dos models. El model final, amb cinc característiques, contenia dos anells aromàtics, un acceptor d'enllaç d'hidrogen i dos característiques hidrofòbiques. A la Figura 80 es mostra aquest farmacòfor ajustat en un dels compostos més actius utilitzats en el conjunt de mostra.

¹²² Dye, C.; Williams, B. G.; Espinal, M. A.; Ravigliani M. C. Erasing the World's Slow Stain: Strategies to Beat Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Science* **2002**, *295*, 2042–2046.

¹²³ Cole, S. T.; Alzari, P. M. TB—A New Target, a New Drug. *Science* **2005**, *307*, 214–215.

¹²⁴ Manetti, F.; Corelli, F.; Biava, M.; Fioravanti, R.; Porretta, G. C.; Botta, M. Building a pharmacophore model for a novel class of antitubercular compounds. *Farmaco* **2000**, *55*, 484–491.

¹²⁵ Concentració mínima a la que un fàrmac inhibeix el creixement d'un microorganisme.

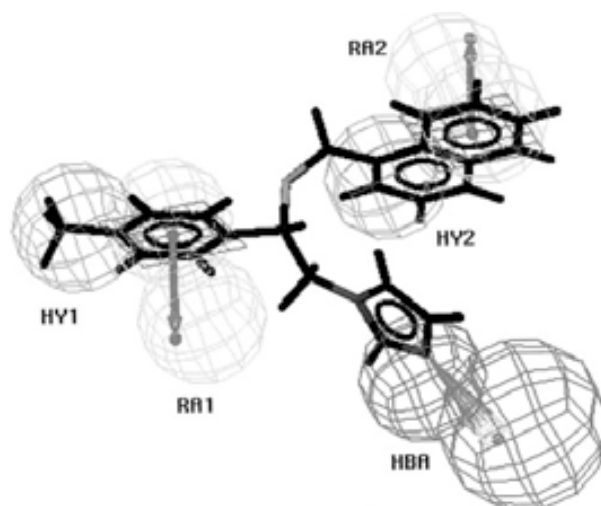


Figura 80: Farmacòfor obtingut per Botta i col·laboradors acoblat en un dels compostos més actius del seu conjunt de mostra.

Aquest model el van utilitzar per fer cerques en diverses bases de dades i com a resultat van obtenir diversos compostos estructuralment relacionats amb la seva família de derivats de l'imidazole i altres compostos estructuralment no relacionats, entre ells la isoniazida, **100**. En aquest treball assumeixen que els diferents compostos trobats en la cerca interaccionen amb el receptor de la mateixa manera que la seva família de compostos. Es conegut que la isoniazida és un profàrmac que cal que sigui activat intracel·lularment¹²⁶ per una peroxidasa, i hi ha certa evidència que la isoniazida inhibeix la biosíntesi dels àcids micòlics. Per tant Botta i col·laboradors assumeixen que els seus compostos també la inhibeixen.

Un altre model per compostos tuberculostàtics és el desenvolupat pel grup de Desiraju.¹²⁷ En aquest cas utilitzen una família d'inhibidors de timidina monofosfat cinasa, **110**, (Figura 81) i realitzen un estudi mitjançant *docking*, alineació per mínims quadrats i alineació de lligands utilitzant el Catalyst.

De la comparació d'aquests tres mètodes van observar que la distribució geomètrica dels models obtinguts és similar, i del model de *docking* van extreure informació important sobre el paper dels halògens a l'anell de pirimidina i de l'aigua per la interacció dels compostos en el centre actiu.

¹²⁶ Zhang, Y.; Amzel, L. M. Tuberculosis Drug targets. *Current Drug Target*. **2002**, *3*, 131–154 i referències citades.

¹²⁷ a) Gopalakrishnan, B.; Aparna, V.; Jeevan, J.; Ravi, M.; Desiraju, G. R. A virtual screening approach for thymidine monophosphate kinase inhibitors as antitubercular agents based on docking and pharmacophore models. *J. Chem Inf. Model.* **2005**, *45*, 1101–1108. b) Aparna, V.; Jeevan, J.; Ravi, M.; Desiraju, G. R.; Gopalakrishnan, B. 3D-QSAR studies on antitubercular thymidine monophosphate kinase inhibitors based on different alignment methods. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 1014–1020.

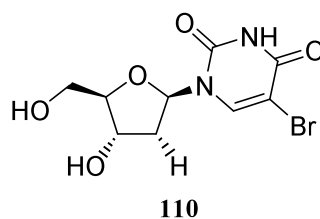
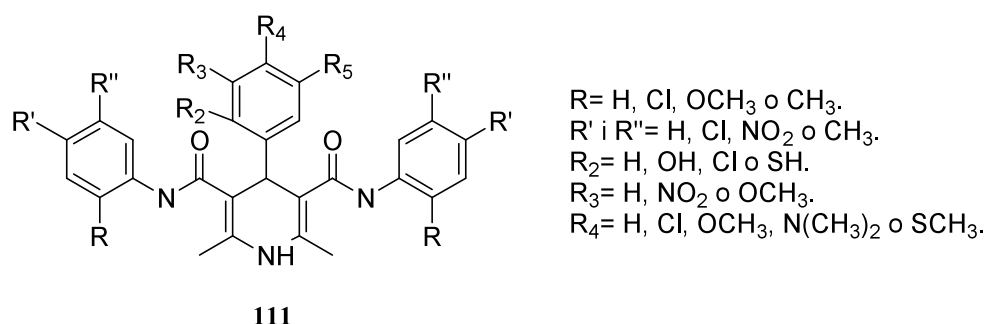


Figura 81: Inhibidor de timidina monofosfat cinasa més actiu utilitzat per Desiraju (2005) per construir un model de farmacòfor.

L'any 2002 Kulkarni i col·laboradors¹²⁸ van publicar un treball on estudiaven un grup de 1,4-dihidropiridines (Figura 82) mitjançant dos models 3D-QSAR (CoMFA i CoMSIA). Com a dades d'activitat van utilitzar el MIC obtingut davant de la soca H₃₇Rv de *M. tuberculosis*. Aquest grup de 1,4-dihidropiridines estaven dissenyades com a anàlegs de la isoniazida, **100**. Els autors van preparar una família de 1,4-dihidropiridines, **111**, per facilitar el pas per la paret cel·lular i, per tant, l'arribada del fàrmac al centre actiu.



R= H, Cl, OCH₃ o CH₃.
 R' i R''= H, Cl, NO₂ o CH₃.
 R₂= H, OH, Cl o SH.
 R₃= H, NO₂ o OCH₃.
 R₄= H, Cl, OCH₃, N(CH₃)₂ o SCH₃.

Figura 82: 1,4-dihidropiridines utilitzades per Kulkarni (2002) per construir un model de farmacòfor.

A partir dels models obtinguts, els autors conclouen que la flexibilitat dels compostos és important de cara a l'activitat. A més, l'estudi d'accessibilitat de dissolvent polar els indica un possible lloc d'acció important per al mecanisme d'activitat dels compostos.

¹²⁸ Kharkar, P. S.; Desai, B.; Gaveria, H.; Varu, B.; Loriya, R.; Naliapara, Y.; Shah, A.; Kulkarni, V. M. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship of 1,4-dihydropyridines as antitubercular agents. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4858-4867.

3.2.2. Modelització i cerques de compostos tuberculostàtics

Com s'ha comentat el nostre grup de recerca ve desenvolupant d'ençà uns anys un programa orientat cap a la síntesi de compostos ciclohexànics quirals polioxigenats, alguns dels quals s'han preparat a partir de derivats enantiopurs de la *p*-benzoquinona. A una vuitantena d'aquests productes s'ha avaluat la seva activitat tuberculostàtica, mitjançant una col·laboració del nostre grup de recerca amb el programa de descobriment de nous compostos tuberculostàtics TAACF.²⁹ S'ha trobat que 30 d'aquests mostren una inhibició superior al 90% a una concentració de 6.25 µg/mL i s'ha mesurat la seva concentració mínima d'inhibició (MIC). Vuit dels compostos mostren una MIC inferior a 6.25 µg/mL i 21 una MIC igual o superior a 6.25 µg/mL. A aquests darrers no se'ls ha mesurat la MIC de forma exacta, ja que el protocol del TAACF²⁹ només mesura les MICs a compostos que el tinguin per sota de 6.25 µg/mL. A la Figura 83 es presenten els 8 compostos amb una MIC inferior a 6.25 µg/mL i d'altres compostos preparats. A la Taula 35 es mostra l'activitat tuberculostàtica d'aquests compostos.

De la comparació dels compostos de la Figura 83 i de les seves dades d'activitat (Taula 35) es pot concloure que els acetals que deriven de la hidrogenoïna i que presenten insaturacions o diferents substituents en l'anell ciclohexànic mostren l'activitat més alta (**38**, **112–115**), que el grau d'oxidació de l'anell té un efecte (**39**, **118** i **127**) i que el grau d'oxidació del carboni C8 és un factor important (**38** vs. **123**) en l'activitat.

D'aquestes dades, però, no es pot extreure el mecanisme d'acció d'aquests compostos. S'ha portat terme un estudi QSAR amb aquests compostos per tal de trobar un model tridimensional que descriu el farmacòfor que comparteixen aquests compostos i s'ha utilitzat aquest model per fer cerques en bases de dades i augmentar, d'aquesta forma, el coneixement sobre l'activitat de la nostra família de compostos ciclohexànics polioxigenats.

Concretament, a partir dels resultats de les cerques es vol estudiar si els nostres compostos comparteixen el mateix farmacòfor que fàrmacs coneguts. Si és així, això ens podria donar informació sobre quin és el mecanisme d'acció dels nostres compostos.

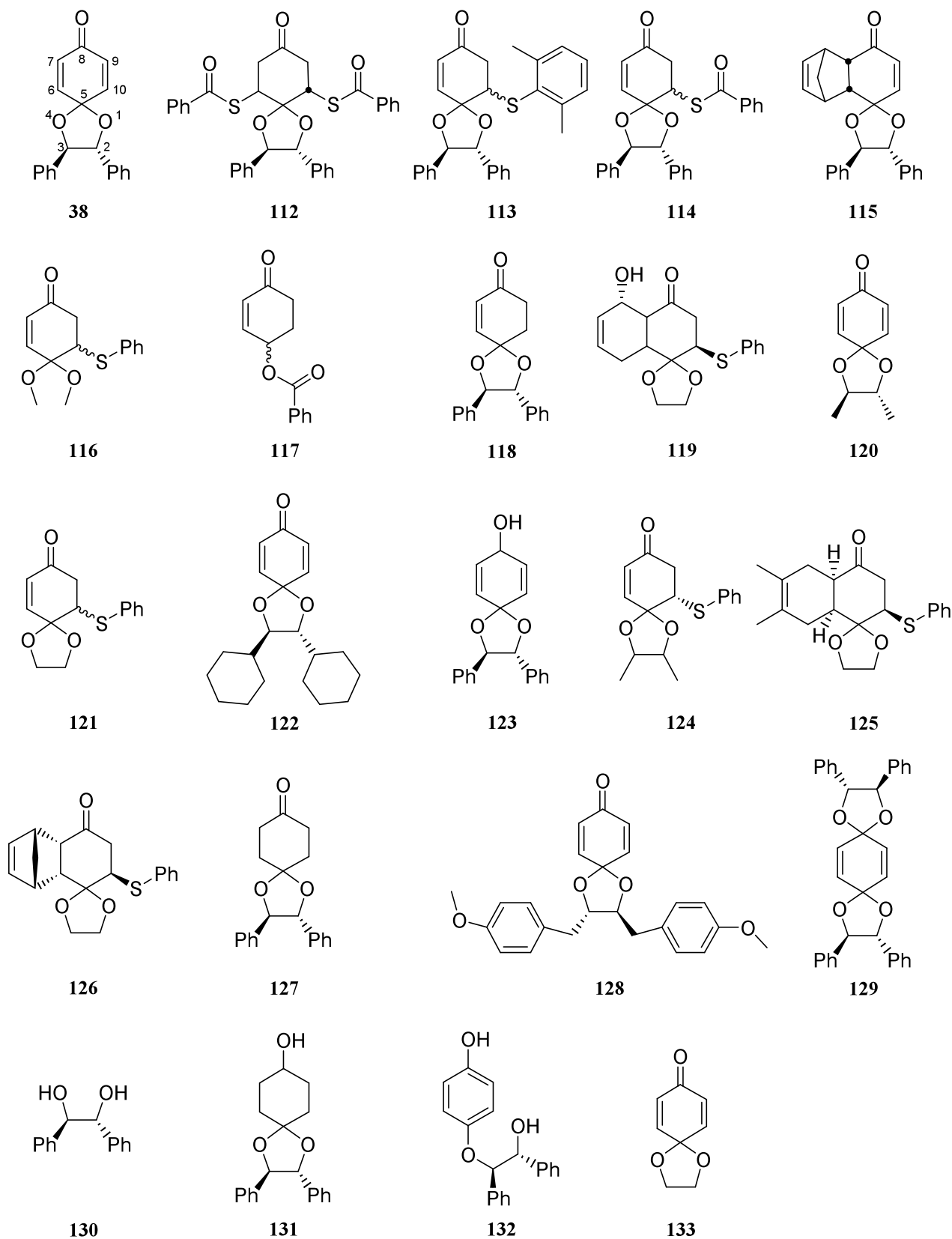


Figura 83: Alguns compostos ciclohexànics sintetitzats al nostre grup als quals se'ls ha trobat activitat tuberculostàtica.

Taula 35: Dades d'inhibició del creixement per als compostos **38, 112–133.**^a

compost	%inh ^b	MIC (µg/ml)	MIC (mM)
38 ³⁰	100	0.78	2.56
112 ¹²⁹	99	1.56	2.69
113 ¹³⁰	99	1.56	3.52
114 ¹²⁹	99	1.56	3.53
115 ¹³¹	94	1.56	4.21
116 ¹³⁰	98	6.25	23.64
117 ¹³²	99	6.25	28.90
118 ¹³³	99	3.13	10.22
119 ¹³¹	98	6.25	18.80
120 ³⁰	100	3.13	17.37
121 ¹³⁰	99	3.13	11.93
122 ¹³⁴	100	6.25	19.75
123 ¹³³	27	—	—
124 ¹³⁰	99	6.25	21.52
125 ¹³¹	99	—	—
126 ¹³¹	91	12.5	38.06
127 ¹³³	92	>6.25	20.27
128 ¹³⁴	99	>6.25	>15.93
129 ³⁰	11	—	—
130 ¹³⁵	1	—	—
131 ¹³³	0	—	—
132 ²⁸	51	—	—
133 ¹³⁰	99	>6.25	—

^a Assajos realitzats al TAACF, segons les seves metodologies. ^{136 b} % inh: percentatge d'inhibició a 6.25 µg/mL.

A més, l'estructura dels compostos que trobem en les bases de dades ens ajudarà a orientar la síntesi de nous compostos per tal d'aproximar els nostres compostos a productes d'activitat tuberculostàtica coneguda i millorar-ne d'aquesta forma l'activitat.

¹²⁹ Medrano, J. Tesi doctoral, **1988**, UAB.

¹³⁰ de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. Conjugate addition of thiols to *p*-benzoquinone monoketals. Attempts to prepare chiral synthetic equivalents of *p*-benzoquinone. *An. Quím. Int. Ed.* **1997**, *93*, 81–87.

¹³¹ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. Diels–Alder reactions of masked *p*-benzoquinones. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3603–3609.

¹³² de March, P.; Escoda, M.; Figueredo, M.; Font, J.; García–García, E.; Escoda, M.; New, highly efficient syntheses of rac-, (R)- and (S)-4-hydroxy-2-cyclohexenone. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4473–4483.

¹³³ Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Rodríguez, S. From *p*-benzoquinona to useful chiral cyclohexane building blocks. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3077–3080.

¹³⁴ de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Medrano, J. Synthesis of new enantiomerically pure monoketals of *p*-benzoquinone with C₂-symmetry. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7907–7914.

¹³⁵ Wang, Z–M.; Sharpless, K. B. A solid-to-solid asymmetric dihydroxylation procedure for kilogram-scale preparation of enantiopure hydrobenzoin. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8302–8303.

¹³⁶ a) Collins, L.; S. G. Franzblau. Microplate alamar blue assay versus BACTEC 460 system for high-throughput screening of compounds against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1997**, *41*, 1004–1009. b) Skinner, P. S., S. K. Furney, M. R. Jacobs, G. Klopman, J. J. Ellner, and I. M. Orme.; A bone marrow-derived murine macrophage model for evaluating efficacy of antimycobacterial drugs under relevant physiological conditions. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1994**, *38*, 2557–63. c) Kelly, B. P., S. K. Furney, M. T. Jessen, and I. M. Orme.; Low-dose aerosol infection model for testing drugs for efficacy against *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2809–2812.

Com s'ha comentat prèviament, el primer pas per a la generació d'un model de farmacòfor és la selecció del conjunt de mostra. Un dels punts importants a l'hora de seleccionar el conjunt de mostra és que tots els compostos han d'interaccionar de la mateixa manera amb el centre actiu. En el nostre cas no coneixem quin és el mecanisme d'acció dels nostres compostos, per tant no podem saber si tots ells actuen amb el mateix mecanisme. Malgrat tot, basant-nos en la seva semblança estructural, és raonable suposar que tots els compostos presenten el mateix mecanisme d'acció.

A més, les dades d'activitat han de ser comparables. Totes les dades de MIC provenen del TAACF²⁹ i del seu protocol,¹³⁶ per tant, les dades són comparables. Normalment és recomanable utilitzar dades d'inhibició d'un únic receptor, d'aquesta manera ens assegurem que només estem utilitzant dades d'un únic procés, *i.e.* l'acoblament amb el receptor pertinent. En no conèixer el mecanisme d'acció d'aquests compostos no podem utilitzar un assaig específic per aquest receptor per determinar les dades d'activitat. És per això que utilitzem les dades de MIC.

L'ús de dades de MIC és comú en modelització,^{124,128,137} i fins i tot hi ha exemples de modelització amb dades extrems d'activitat en animals,¹³⁸ un sistema encara més complex. Malgrat això, aquestes dades incorporen, no només la interacció en el centre actiu, sinó, entre d'altres, tot el procés de transferència de membrana.

Donat que els nostres compostos estan estructuralment relacionats podem assumir que aquests processos els portaran a terme d'una forma similar i, per tant, les diferències en la MIC seran degudes a la diferent capacitat d'interacció de cada compost en el centre actiu.

Com s'ha comentat anteriorment, per a realitzar un estudi amb l'algorisme HypoGen es necessiten com a mínim 16 compostos amb un ventall d'activitat de quatre o cinc ordres de magnitud i un altre conjunt de compostos de característiques similars per tal de comprovar-ne el resultat. Si tenim en compte que disposem de vuit compostos amb una MIC entre 0.78 i 6.25 µg/mL

¹³⁷ a) Bhattacharjee, A. K.; Kyle, D. E.; Vennerstrom, J. L.; and Milhous, W. K. A 3D QSAR Pharmacophore model and quantum chemical structure-activity analysis of chloroquine(CQ)-resistance reversal. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2002**, *42*, 1212-1220. b) Tafi, A.; Costi, R.; Botta, M.; Di Santo, R.; Corelli F.; Massa S.; Ciacci, A.; Manetti, F.; Artico, M. Antifungal agents. 10. New derivatives of 1-[(aryl)[4-aryl-1H-pyrrol-3-yl]methyl]-1H-imidazole, synthesis, anti-candida activity, and quantitative structure-analysis relationship studies. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2720-2732. c) Sunol, C.; Garcia, D. A.; Bujons, J.; Kristofikova, Z.; Matyas, L.; Babot, Z.; Kasal, A. Activity of B-nor analogues of neurosteroids on the GABA_A receptor in primary neuronal cultures. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3225-3234. d) Leon, A.; Liu, L.; Yang, Y.; Hudock, M. P.; Hall, P.; Yin, F.; Studer, D.; Puan, K.-J.; Morita, C. T.; Oldfield, E. Isoprenoid biosynthesis as a drug target: bisphosphonate inhibition of *Escherichia coli* K12 growth and synergistic effects of fosmidomycin. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 7331-7341. e) Sanders, J. M.; Ghosh, S.; Chan, J. M. W.; Meints, G.; Wang, H.; Raker, A. M.; Song, Y.; Colantino, A.; Burzynska, A.; Kafarski, P.; Morita, C. T.; Oldfield, E. Quantitative structure-activity relationships for $\gamma\delta$ T cell activation by bisphosphonates. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 375-384.

¹³⁸ De Luca L.; Gitto R.; Barreca M. L.; Caruso R.; Quartarone S.; Citraro R.; De Sarro G.; Chimirri A. 3D Pharmacophore models for 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline derivatives acting as anticonvulsant agents. *Arch. Pharm. Chem. Lifesci.* **2006**, *339*, 388-400.

i de 21 compostos amb una MIC igual o superior a 6.25 µg/mL, el rang d'activitats dels compostos és d'un ordre de magnitud. Per tant, no disposem de prou informació per utilitzar el HypoGen. Davant d'aquest problema es va decidir dur a terme l'estudi amb l'algorisme HipHop, que només necessita un conjunt petit de compostos que presenten una elevada activitat. Els models obtinguts amb el HipHop donen menys informació que els obtinguts amb el HypoGen, però s'han utilitzat àmpliament en situacions similars a la nostra,^{137c-e} i s'han aconseguit bons resultats.

Com a conjunt de mostra es van seleccionar els compostos **38**, **113**, **114** i **115**, que són els compostos més actius. Aquest compostos presenten una MIC de entre 0.78 a 1.56 µg/mL. Pel conjunt de mostra no es va seleccionar **112** malgrat presentar una activitat idèntica als compostos seleccionats perquè la presència dels dos grups aromàtics no semblava aportar més activitat. Sí que es van mantenir els compostos amb un únic substituent en l'anell aromàtic. El següent pas en la generació de model de farmacòfor és la generació dels confòrmers. Es va permetre el Catalyst que trobés fins a 255 confòrmers amb un rang d'energia de 20 kcal mol⁻¹ des del compost de mínima energia utilitzant el mètode BEST.

El següent punt és la selecció de les característiques i el nombre d'elles que es permetrà que trobi el Catalyst. En no disposar de cap estudi previ que ens orientés, ni de cap mena d'informació respecte del centre actiu dels nostres compostos, les característiques es van triar únicament en funció del conjunt de mostra i dels altres compostos de què disposàvem.

Els acetals que no provenen de la hidrogenoïna van mostrar menys activitat, compareu **38** (MIC= 0.78 µg/mL) amb **120** (MIC= 3.13 µg/mL), **122** (MIC= 6.25 µg/mL) o **133** (MIC> 6.25 µg/mL). Això ens va indicar que hauríem de seleccionar característiques hidrofòbiques aromàtiques, més que hidrofòbiques o hidrofòbiques alifàtiques. Malgrat això la presència de grups aromàtics a l'acetal amb un espaiador, **128** (MIC> 6.25 µg/mL), disminuïa l'activitat dels compostos.

El grup carbonílic també semblava important, tal com es pot veure en comparar les parelles de compostos **38** (MIC= 0.78 µg/mL) i **123** (inh (6.25 µg/mL)= 27%) o **127** (MIC> 6.25 µg/mL) i **129** (inh (6.25 µg/mL)= 0)) que en lloc del carbonil presenten un grup hidroxilic. Això ens va mostrar la necessitat d'incorporar acceptors d'enllaç d'hidrogen, més que donador d'enllaç d'hidrogen.

Per tant, es va permetre el Catalyst trobar entre 0 i 2 característiques hidrofòbiques aromàtiques (HA) i entre 0 i 2 acceptors d'enllaç d'hidrogen (HBA) o acceptor d'enllaç d'hidrogen lípid (HBA-L). La diferència entre HBA i HBA-L rau en com interacciona l'àtom de nitrogen. Mentre que l'HBA no encaixa amb les amines bàsiques, que a pH fisiològic estan protonades, l'HBA-L sí.

Per dur a terme els càlculs de generació automàtica de farmacòfors d'aquest estudi, s'han deixat tots els paràmetres per defecte, a excepció de “compare.ConsiderMirror=0”, “catHypo.forceAbsoluteStereochemistry=1” i “compare.MaxOmittedFeaturesFast=2”.

Finalment, s'han obtingut dues hipòtesis equivalents, cadascuna d'elles formada per 6 punts i 4 característiques, 2 HA i 2 HBA (I) o 2 HBA-L (II). A la Figura 84a es presenta el model de farmacòfor II.

A la Figura 84b es mostra l'ajust del compost més actiu del conjunt de mostra (38) en el model de farmacòfor II, on es pot observar que un dels acceptors d'enllaç d'hidrogen encaixa amb un dels oxígens de l'anell dioxolànic i l'altre en el grup carbonílic. Una de les característiques hidrofòbiques aromàtica encaixa amb un fenil de l'acetal, mentre que l'altre característica aromàtica no s'ajusta amb el compost. Això és degut a la presència de substituents aromàtics a l'anell ciclohexànic en els compostos del conjunt de mostra que fan allunyar les característiques aromàtiques del model.

El compost 38 es pot ajustar al model de forma que totes les característiques del model estiguin ocupades per aquest compost, malgrat això aquests casos presenten un valor d'acoblament menor. Tant la disposició tridimensional del model com l'ajust són el mateix per les dues hipòtesi I i II.

Quan aquests models es van fer servir per fer cerques a la base de dades Derwen WDI,¹³⁹ tant amb els mètodes “Best flexible” i “Fast flexible”, el model de farmacòfor II sempre retornava una major quantitat de resultats. La selectivitat d'ambdós models de farmacòfor és més aviat baixa. En totes les cerques es van obtenir més de 6000 resultats (Taula 36).

Per acotar l'àmbit de la cerca i poder analitzar només els compostos tuberculostàtics que s'ajusten en el nostre model, juntament amb la hipòtesi es va utilitzar la paraula clau “tuberculostatic” al camp d'activitat. D'aquesta manera determinarem a quina família de fàrmacs tuberculostàtics pertanyen els nostres compostos.

Quan s'utilitza només aquesta paraula clau per fer la cerca, s'obtenen 264 compostos. La cerca utilitzant la paraula clau i la hipòtesi, utilitzant el mètode “Best flexible”, va retornar 16 compostos per al model I i 19 per al model II.

¹³⁹ Derwent 99 World Drug Index, 53899 compounds; Derwent Information Ltd. London 1999.

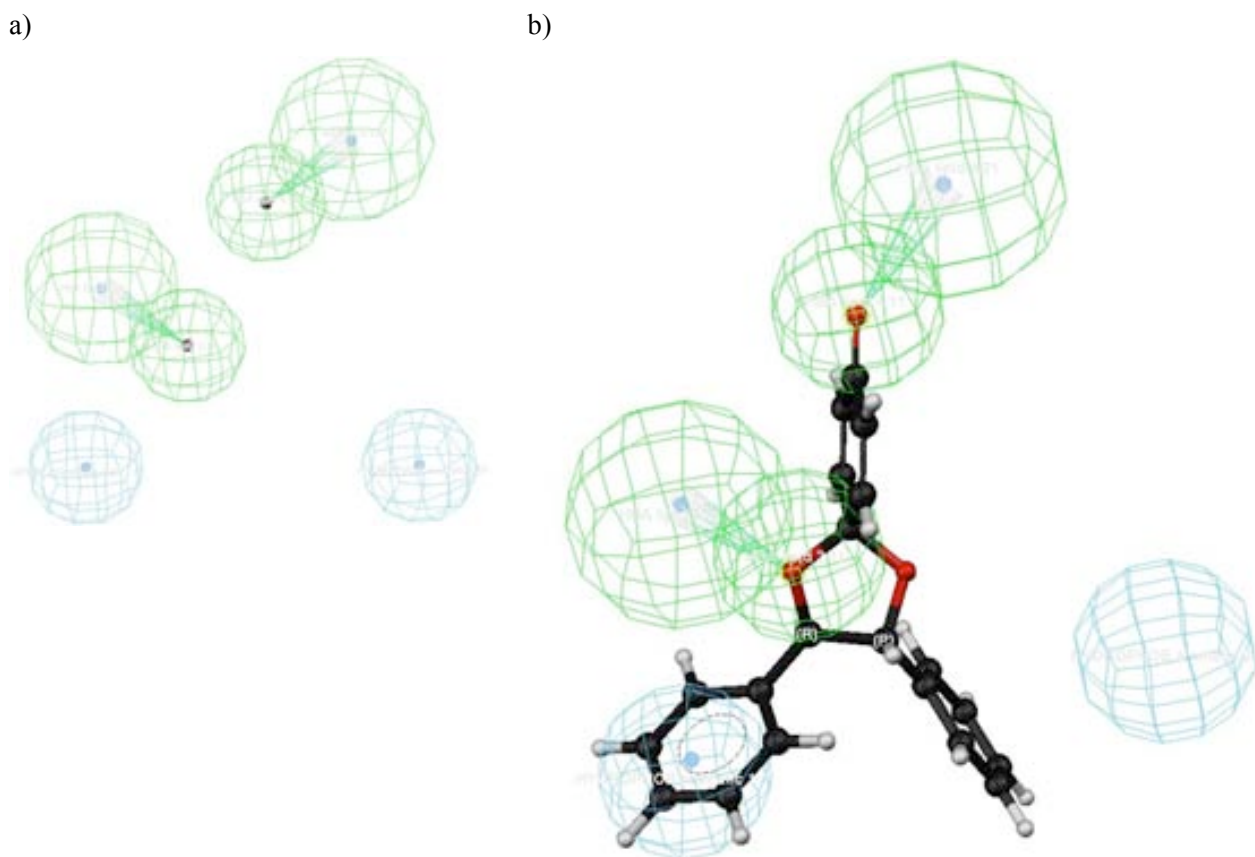


Figura 84: a) model de farmacòfor II. b) Compost més actiu disponible (**38**) encaixat en el model de farmacòfor II.

Taula 36: Cerques a la base de dades WDI amb els models de farmacòfor I i II utilitzant el mètode “Best Flexible Search” amb el paràmetre `compare.scaledMultiBlobFeatureErrors` establert a FALSE i (TRUE).¹⁴⁰

Hipòtesi	Sense paraula clau	“tuberculostatics”
Base de dades complerta	53899	264
I	8287 (6840)	16 (7)
II	9649 (8049)	19 (12)

Com que la hipòtesi II retorna un major nombre de compostos, es va decidir utilitzar només aquesta hipòtesi per continuar el nostre treball. Per estudiar el conjunt de compostos que ens havien retornat les cerques, primer es van eliminar tots els compostos que mostraven un valor d’encaix a la hipòtesi II inferior al valor d’encaix més baix dels compostos del conjunt de mostra. El màxim valor d’ajustament en el model de farmacòfor II és 4.00, 1.00 per cada característica.

Els compostos del conjunt de mostra no s’ajusten perfectament en el model, sent el valor més baix de 1.35 amb el paràmetre `MaxOmittedFeatures=0` i 2.85 quan és igual a 2, ambdós pel compost **115**. Els compostos que s’ajusten en el model amb un valor d’encaix per sota del valor mínim del

¹⁴⁰ Cucarull–González, J. R.; Laggner, C.; Langer, T. Influence of the conditions in pharmacophore generation, scoring, and 3D database search for chemical feature–based pharmacophore models: one application study of ET_A and ET_B selective antagonists. *J. Chem. Inf. Model.* **2006**, *46*, 1439–1455.

conjunt de mostra no tenen significació estadística. Aquests compostos s'indiquen a la Taula 37 en cursiva.

Com s'observa a la Taula 37 el compost més actiu, **38**, és el tercer en l'ordre del valor d'encaix dels compostos del conjunt de mostra. Això és degut a que aquest compost no presenta substituents aromàtics en l'anell ciclohexànic. La presència d'aquests substituents aromàtics propicia la separació de les característiques aromàtiques en el model. El compost **38** s'ajusta només en tres característiques per aconseguir un bon acoblament, i per tant, el valor màxim d'encaix al que pot arribar és 3. És per aquest motiu que malgrat ser el compost més actiu no és el que millor s'ajusta en el model de farmacòfor que s'ha generat.

En utilitzar “MaxOmittedFeatures=0”, els compostos es forcen a ajustar-se a totes les característiques del model. Per tant, comprovem que totes les característiques estan presents en el compost. En canvi, amb “MaxOmittedFeatures=2” es comprova la flexibilitat dels compostos per encaixar en el model.

Si els compostos presenten un valor d'encaix millor que el valor de tall, en qualsevol de les dues maneres, es conserven, en cas contrari es descarten. Per tant, compostos amb un valor per sota del tall en ambdós casos s'eliminen. A la Taula 37 es mostren els valors d'encaix dels compostos retornats a la cerca i a la Figura 85 es mostren els compostos que han superat el tall estadístic.

Quan els compostos que s'han mantingut s'ajusten al model de farmacòfor, es pot observar que alguns d'ells (els compostos **135**, **138**, **139**, i **141–144**) s'emmotllen en el model d'una manera diferent de com ho fan els compostos del conjunt de mostra (Figura 86). Tal com s'ha apuntat prèviament, en el conjunt de mostra, els dos acceptors d'enllaç d'hidrogen es solapen amb oxígens. En canvi, en els compostos retornats a les cerques, una d'aquestes característiques encaixa amb un nitrogen.

A la Figura 86a es pot observar el compost trobat a la cerca amb l'activitat més alta i un valor d'encaix alt (**142**) col·locat en el model de farmacòfor **II**. De la interacció de **142** amb el model de farmacòfor **II**, s'observa que una de les característiques HBA–L es solapa amb un nitrogen mentre que en **38** era l'oxigen del carbonil. A la Figura 86 es mostren els acoblaments de la resta de compostos on també s'observa el solapament d'un nitrogen amb una de les característiques HBA–L.

Aquesta observació ens va portar a sintetitzar anàlegs de **38** en els que s'ha canviat l'àtom d'oxigen per una àtom de nitrogen (apartat 3.2.4, pàgina 181).

Taula 37: Valors d'encaix dels composts del conjunt de mostra (38, 113–115) i per als compostos retornats de la cerca a la base de dades WDI (134–152).

compost	maxommmFeatures		Activitat ^a
	0	2	
38	1.49	2.93	
113	3.62	3.62	
114	4.00	4.00	
115	1.35	2.85	
Aconiazida (134) ¹⁴¹	2.70	2.82	
Metazida (135) ¹⁴²	0.69	2.91	1/3 isoniazida
Sulfoniazida (136) ¹⁴³	1.37	2.83	
Metil-sulfometuró (137) ¹⁴⁴	0.47	2.98	39 ± 1.6 µM ^b
Monobromosceptrina (138) ¹⁴⁵	3.86	3.86	marginal
TN-121 (138) ¹⁴⁶	1.56	2.67	Antimalàric
Amiloniazida (140) ¹⁴⁷	3.82	3.82	No trobat a la bibliografia
Tetrandrina (141) ¹⁴⁸	2.06	2.57	< 8–32 µg/mL ^c
B-4154 (142) ¹⁴⁹	3.15	3.15	MIC ≤ 0.06–0.50; MIC ₉₀ = 0.25 mg/L ^d
B-826 (143) ¹⁵⁰	3.06	3.06	1.0 µg/mL ^e
B-3785 (144) ¹⁵⁰	2.95	2.95	0.8 µg/mL ^e
Txameajesamí (145) ¹⁵¹	3.32	3.32	25 µg/mL ^f
B-432 (146)	0.11	2.56*	
B-3722 (147)	0.79	2.44*	
T-615 (148)	1.29	2.70*	
PA-647 (149)	0.69	2.71*	
Opiniazida (150)	1.05	2.78*	
Trimetoxiaurí (151)	0.61	2.55*	
Benfluró (152)	1.13	2.80*	

* Compostos que cal eliminar. ^a Dades de les respectives referències. ^b Inhibició d'AHAS de *Mycobacterium Avium*. ^c Diferents soques *in vitro*. ^d Diferents soques. ^e MIC davant *Mycobacterium Leprae* resistent la clofacimida. ^f MIC davant *Mycobacterium Smegmatis*.

¹⁴¹Zubrys, A.; Siebenmann, C. O. Antituberculous isonicotinylhydrazones of low toxicity. *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 11–14.

¹⁴²Grunberg, E.; Schnitzer, R. J. Antimycobacterial properties of a new derivative of isoniazid. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* **1953**, *84*, 220–222.

¹⁴³Lutz, A.; Witz, M. A. Action of isonicotinic hydrazone of m-sulfobenzaldehyde (605G) on experimental tuberculosis in the guinea pig. I. After inoculation of tubercle bacteria sensitive to streptomycin and to isoniazid and oral treatment. *Ann. inst. Pasteur.* **1955**, *89*, 327–335.

¹⁴⁴Zohar, Y.; Einav, M.; Chipman, D. M.; Barak, Z. Acetohydroxyacid synthase from *Mycobacterium avium* and its inhibition by sulfonylureas and imidazolinones. *Biochim. Biophys. Act.* **2003**, *1649*, 97–105.

¹⁴⁵Shen, X.; Perry, T. L.; Dunbar, C. D.; Kelly-Borges, M.; Hamann, M. T. Debromosceptrin, an alkaloid from the Caribbean sponge *Agelas conifera*. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1302–1303.

¹⁴⁶Barlin, G. B.; Tan, W.-L. Antimalarial compounds. PCT Int. Appl. WO8606718, **1986**.

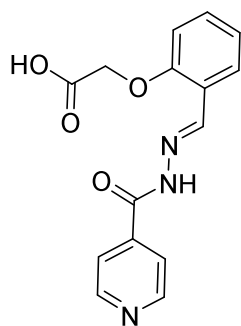
¹⁴⁷No s'ha trobat bibliografia d'aquest compost, només la referència a la base de dades WDI.

¹⁴⁸Vichkanova, S. A.; Makarova, L. V.; Solov'eva, L. F. Chemotherapeutic properties of the alkaloid tetrandrine in experimental tuberculosis. *Farmakologiya i Toksikologiya.* **1973**, *36*, 74–78.

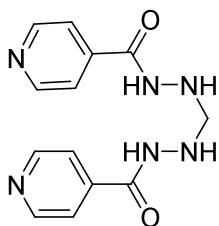
¹⁴⁹Reddy, Venkata M.; O'Sullivan, John F.; Gangadharam, Pattisapu R. J. Antimycobacterial activities of riminophenazines. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, *43*, 615–623.

¹⁵⁰Franzblau, S. G.; O'Sullivan, J. F. Structure-activity relationships of selected phenazines against *Mycobacterium leprae* *in vitro*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1988**, *32*, 1583–1585.

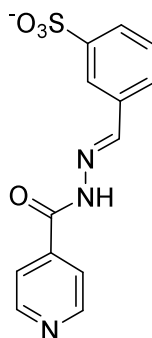
¹⁵¹Castro, O.; Lopez, J.; Vergara, A. Isoflavans and stilbene from wood of the decay resistant tropical tree *Diphysa robinoides*. *J. Nat. Prod.* **1986**, *49*, 680–683.



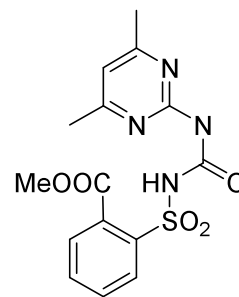
Aconizida (134)



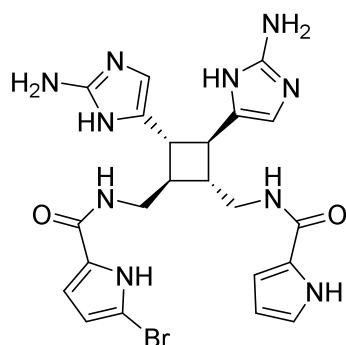
Metazida (135)



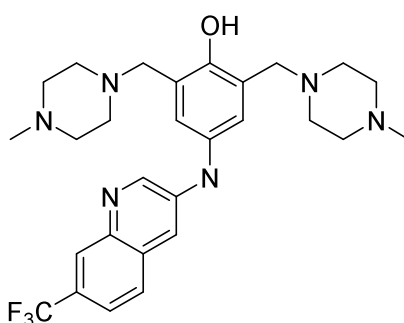
Sulfoniazida (136)



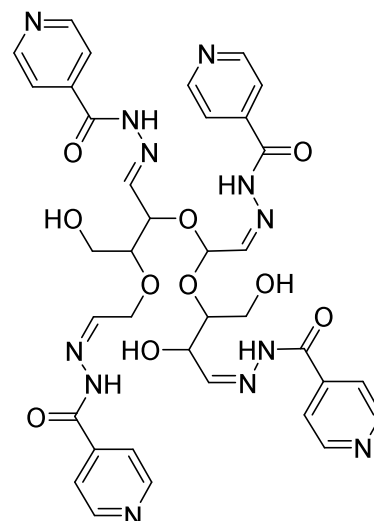
Metil-sulfometuró (137)



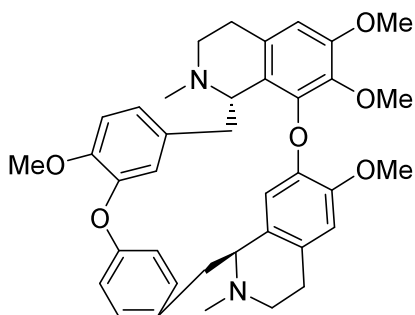
Monobromosceptrina (138)



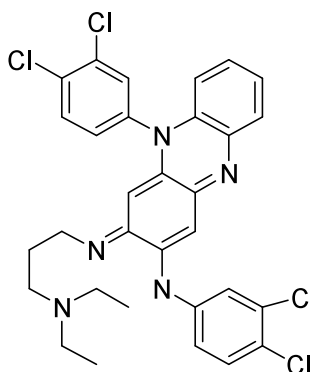
TN-121 (139)



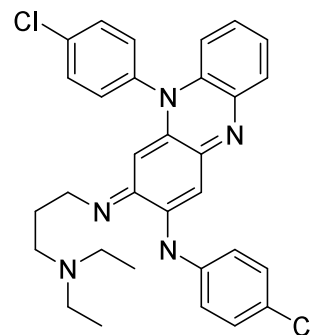
Amiloniazida (140)



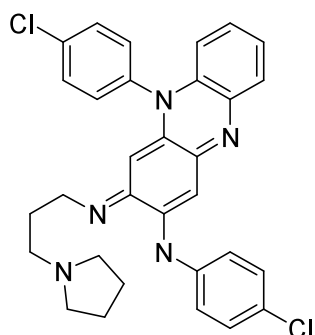
Tetrandrina (141)



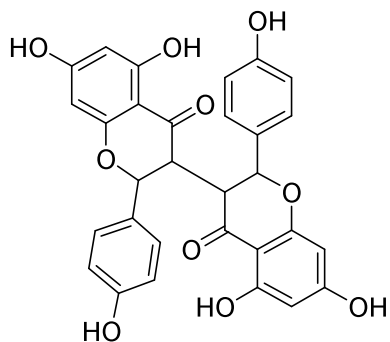
B-4154 (142)



B-826 (143)



B-3785 (144)



Txamaejasamí (145)

Figura 85: Compostos retornats de la cerca a la base de dades WDI amb paraula clau “tuberculostatic” que han superat el tall per valor d'encaix.

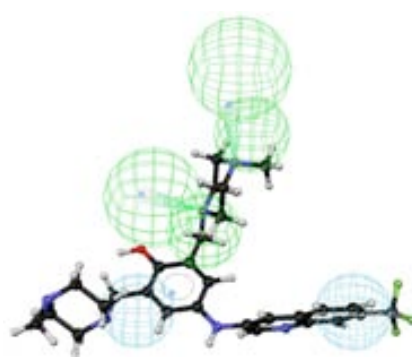
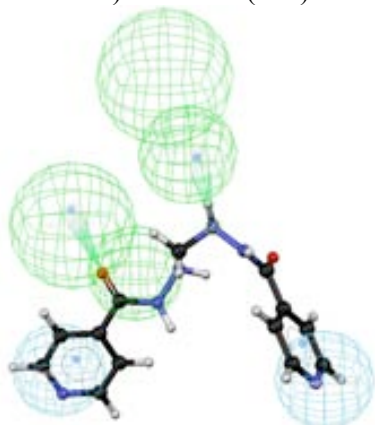
a) B-4154 (142)



b) Metazida (135)

c) Monobromosceptrina (138)

d) TN-121 (139)



e) Tetrandrina (141)

f) B-826 (143)

g) B-3785 (144)

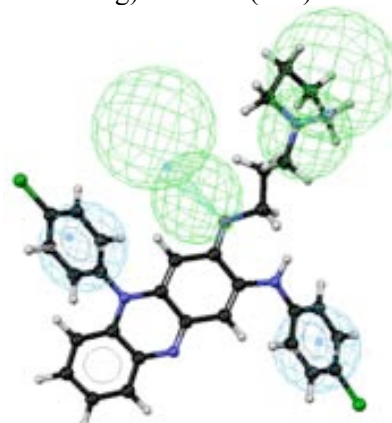
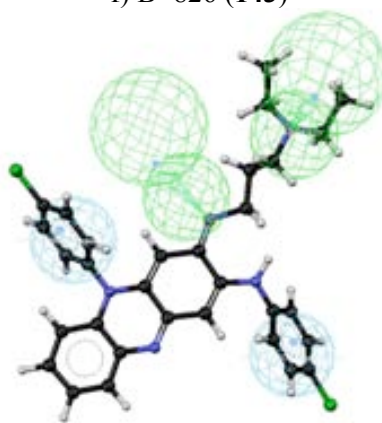
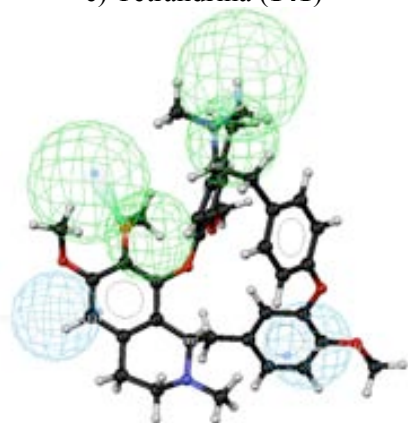


Figura 86: Encaix dels compostos 135, 138, 139 i 141-144 en el model de farmacòfor II amb un solapament diferent en el model de l'ajust del conjunt de mostra.

3.2.3. Classificació dels compostos resultats de la cerca

Per obtenir més informació sobre els nostres compostos es va aprofundir en l'activitat dels compostos resultat de la cerca, que es troben representats a la Figura 85. Aquests compostos es poden classificar en els següents grups:

3.2.3.1. Profàrmacs o anàlegs de la isoniazida

Els compostos **134–136** contenen l'estructura de la isoniazida, **100** (Figura 87). Per l'aconiazida, **134**,¹⁵² s'ha trobat que en condicions fisiològiques s'hidrolitza parcialment cap a la isoniazida, **100**.

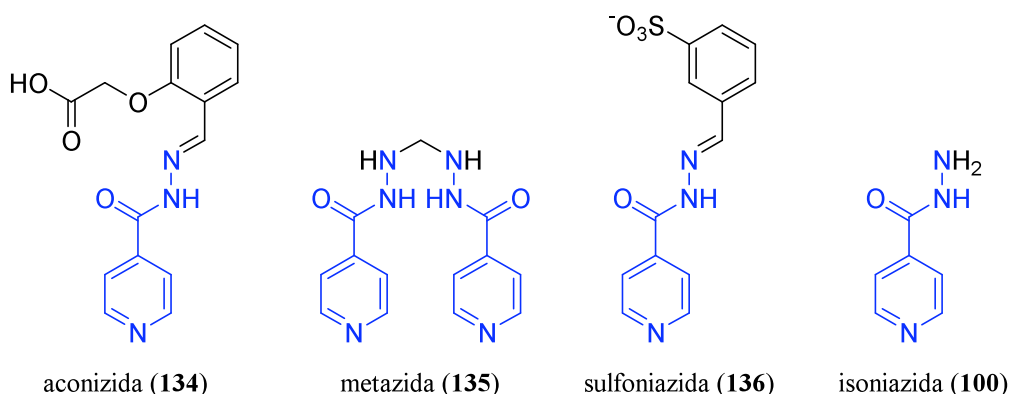


Figura 87: Compostos trobats a la cerca de bases de dades amb el model de farmacòfor II (**134–136**) que són profàrmacs o anàlegs de la isoniazida (**100**). La subunitat de isoniazida es troba marcada en blau.

Com s'ha mencionat, la isoniazida és un fàrmac utilitzat en el còctel de fàrmacs prescrits pel tractament per la tuberculosi recomanat per l'Organització Mundial de la Salut (OMS).¹²⁰ La isoniazida és, en si, un profàrmac que ha de ser activat per la catalasa peroxidasa i que genera espècies reactives d'oxigen i radicals orgànics que ataquen diverses dianes dins del bacteri. Entre aquestes dianes hi ha l'InhA (enoil ACP reductasa) i la Kasa (β -cetoacil ACP sintasa).¹²⁶

3.2.3.2. Inhibidors de l'acetohidroxiàcid sintasa

S'ha trobat que el metil-sulfometuró, **137**, és un inhibidor de l'acetohidroxiàcid sintasa (AHAS) de *Mycobacterium avium*¹⁴⁴ i de *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁵³

¹⁵² Hansen Jr., E. B.; Dooley, K. L.; Thomson Jr. H. C. High-performance liquid chromatographic analysis of the antituberculosis drugs aconiazide and isoniazid. *J. Chromatogr. B.* **1995**, 670, 259–266.

¹⁵³ Choi, K. J.; Yu, Y. G.; Hahn, H. G.; Choi, J. D.; Yoon, M. Y. Characterization of acetohydroxyacid synthase from *Mycobacterium tuberculosis* and the identification of its new inhibitor from the screening of a chemical library. *FEBS letters.* **2005**, 579, 4903–4910.

Les acetohidroxiàcid sintases són uns enzims que es troben a totes les plantes, al fongs i als bacteris. Aquests enzims són capaços de fer la síntesi *de novo* dels aminoàcids de cadena ramificada. Les acetohidroxiàcid sintases són inhibides per unes famílies de sulfonilureas (com el metil-sulfometuró) i imidazolinones i per diversos herbicides, de fet el metil sulfometuró és un herbicida.¹⁵³

3.2.3.3. Inhibidors de canals iònics

La tetrandrina, **141**, és un conegut inhibidor del canal iònic del Ca^{2+} . Aquest alcaloide va ser aïllat de la planta *Stephania tetrandra* que s'utilitzava com analgèsic i antipirètic en la medicina tradicional xinesa. L'alcaloide purificat ha mostrat activitat antihipertensiva i antiarítmica.¹⁵⁴

S'ha publicat que la tetrandrina també és un inhibidor dels canals de potassi i això està molt relacionat amb la proliferació de certes cèl·lules, per la qual cosa s'ha investigat com a inhibidor de la proliferació de tumors.¹⁵⁵

3.2.3.4. Anàlegs de la clofacimina

Els compostos **142–144** són anàlegs de la clofacimina, **153**. Malgrat presentar una alta activitat antituberculosa *in vitro*, en els primer assajos amb conillets d'índies, la clofacimina no presentava gens d'activitat tuberculostàtica. Posteriors experiments amb simis infectats de tuberculosi van confirmar aquest fet.

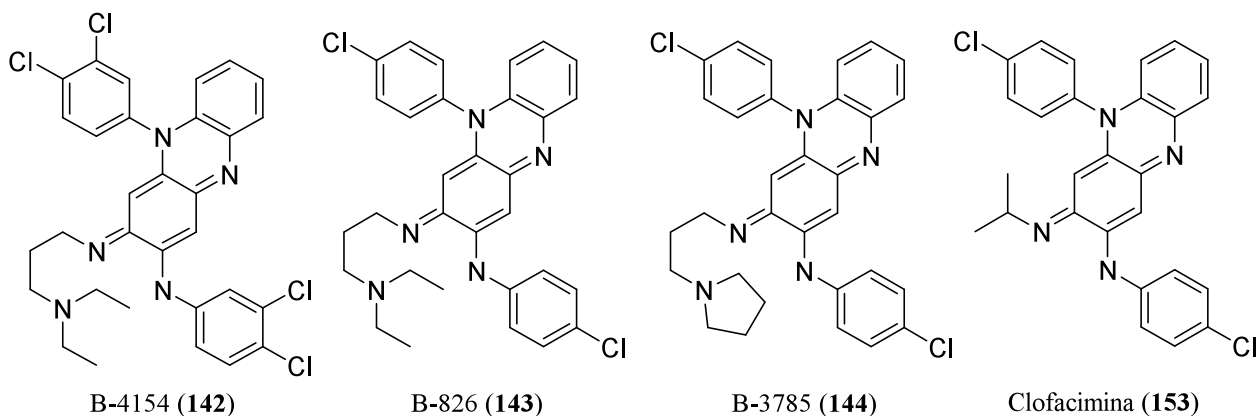
Estudis posteriors van mostrar que la baixa activitat anti tuberculosa *in vivo* era deguda a la seva baixa absorció oral. En altres hámsters i ratolins on l'absorció oral és millor presentava una considerable activitat *in vivo*.¹⁴⁹

Malgrat aquests fets, amb el temps la clofacimina s'ha utilitzat com antilepròsic (*Mycobacterium leprae*) i actualment és un dels compostos principals en el tractament de la lepra.¹⁴⁹

No s'han trobat estudis de modelització d'anàlegs de la clofacimina que ens ajudin a comprendre l'activitat dels nostres compostos.

¹⁵⁴ a) Kwan, C.-Y.; Achike F. Tetrandrine and related bis-benzylisoquinoline alkaloids from medicinal herbs: cardiovascular effects and mechanisms of action. *Acta. Pharmacol. Sin.* **2002**, 23, 1057–1068. b) Yao Wei-Xing, Y.; Ming-Xing, J. Effects of tetrandrine on cardiovascular electrophysiologic properties. *Acta. Pharmacol. Sin.* **2002**, 23, 1069–1074.

¹⁵⁵ Wang, G.; Lemos, J. R.; Ladecola, C. Herbal alkaloid tetrandrine: from ion channel blocker to inhibitor of tumor proliferation. *Trends Pharmacol. Sci.* **2004**, 25, 120–123.



Esquema 49: Anàlegs de la clofacimina, **153**, trobats a la cerca a base de dades, **142–144**.

3.2.3.5. Flavonoides, biflavonoides i calcones

El txamaejesamí, **145**, pertany a una família de biflavonoides que han mostrat, entre d'altres, activitats antituberculosa. Aquests compostos, juntament amb els flavonoides i les calcones, s'acostumen a unir sota una mateixa família.¹⁵⁶

S'ha trobat, també, que els biflavonoides presenten activitat antiinflamatòria, antimicrobiana i antioxidant, entre d'altres.¹⁵⁷

3.2.3.6. Altres

S'ha trobat que la monobromosceptrina, **138**, presenta activitat antituberculosa marginal,¹⁴⁵ de la mateixa manera que altres compostos extrets de la mateixa esponja també presenten una certa activitat antituberculosa.

El compost TN-121, **139**, només s'ha trobat que presenta activitat antimalàrica.¹⁴⁶ L'activitat antituberculosa només s'ha trobat a la base de dades Derwent WDI.

L'Amiloniazida, **140**, no s'ha trobat a la bibliografia, només a la base de dades Derwent WDI.

3.2.3.7. Resum

S'ha trobat que el model farmacòfor generat per als nostres compostos retorna compostos de sis famílies de productes tuberculostàtics. D'algunes famílies no s'ha trobat el mecanisme d'acció,

¹⁵⁶ Lin, T.-M.; Zhou, Y.; Flavin, M. T.; Zhou, L.-M.; Nie, W.; Chen, F.-C. Chalcones and flavonoids as anti-tuberculosis agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2795–2802.

¹⁵⁷ Lin, Y.-M.; Anderson, H.; Flavin, M. T.; Pai, Y.-H. S.; Mata-Greenwood, E.; Pengsuparp, T.; Pezzuto, J. M.; Schinazi, R. F.; Hughes, S. H.; Chen F.-C. In Vitro Anti-HIV Activity of Biflavonoids Isolated from *Rhus succedanea* and *Garcinia multiflora*. *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 884–888.

d'altres si i no són coincidents entre ells. Per tant, només amb aquests dades no podem decidir quin és el mecanisme d'acció dels nostres compostos.

Per obtenir més informació, cal assajar els nostres compostos amb assajos selectius i específics pels diferents mecanismes d'acció que s'han trobat. Els resultats d'aquests assajos ens permetrien determinar el mecanisme d'acció dels nostres compostos i, per tant, en conèixer altres compostos actius es podria desenvolupar un nou model de farmacòfor amb un millor conjunt de mostra.

3.2.4. Síntesi de compostos ciclohexànics nitrogenats

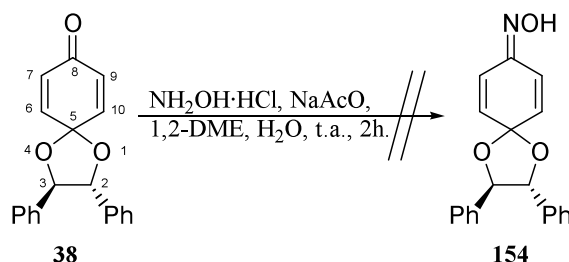
En aquest apartat es descriu la preparació d'anàlegs nitrogenats de **38**.

3.2.4.1. Intents de preparació de derivats nitrogenats de **38**

Inicialment es va plantejar la introducció de nitrogen en forma d'oxima i d'imina (amb benzilamina i isopropilamina). D'aquesta forma disposaríem d'un nitrogen amb substituents polars (–OH de l'oxima) i apolars (benzil i isopropil).

La formació d'oximes i imines es porta a terme en medi lleugerament àcid¹⁵⁸ i donat que **38** només és apreciablement soluble en 1,2-dimetoxietilè (1,2-DME), es va decidir portar a terme la formació de la oxima en una mescla d'1,2-DME i aigua utilitzant acetat sòdic com a tampó.

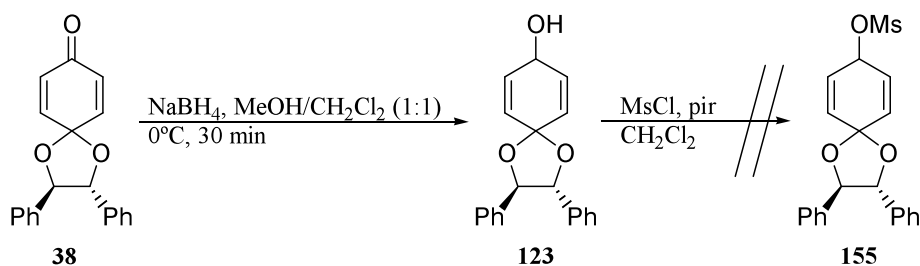
La reacció de **38** amb l'hidroclorur d'hidroxilamina en presència d'acetat sòdic (Esquema 50) va donar, després de dues hores, un cru de reacció on en la seva anàlisi per ¹H-RMN no s'observen senyals característiques del producte de partida però del que no va ser possible identificar cap producte definit.



Esquema 50: Intent de formació de l'oxima **154**.

Com a conseqüència d'aquests resultats es va plantejar una nova estratègia que consistia en reduir el carbonil de **38** a l'alcohol, **123**,¹³³ formació del mesilat **155** i conversió en la corresponent amina mitjançant una reacció de substitució (Esquema 51).

¹⁵⁸ March, J.; Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*. 5th Ed. John Wiley & Sons. **2001**, USA. pg. 1194.



Esquema 51: Reducció del carbonil de **38** a l'alcohol **123** i intent de mesilació.

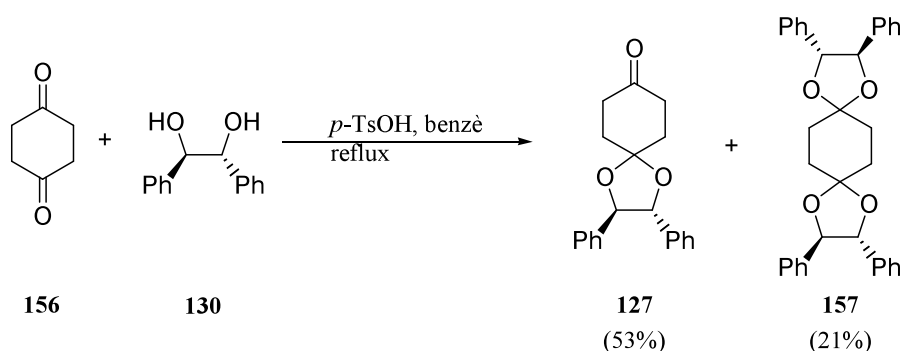
La reducció es va realitzar convenientment en les condicions descrites amb un 85 % de rendiment.¹³³ Malauradament, quan es va intentar mesilar l'alcohol **123**, el producte es va degradar i no es va obtenir el mesilat corresponent, sinó una mescla que evolucionava amb el temps i on no es va poder identificar el producte mesilat **155**.

A l'actualitat, en els nostres laboratoris s'estan desenvolupant altres aproximacions a les imines i amines derivades de **39** mitjançant la introducció d'altres amines i reaccions tipus Aza-Wittig.¹⁵⁹

3.2.4.2. Preparació de derivats nitrogenats de **127**

Degut als problemes que sembla que generen els dobles enllaços del compost **38** per a la introducció d'amines, es va decidir utilitzar la ciclohexanona **127** com a model per assajar la introducció de nitrogen.

La síntesi de **127**¹⁶⁰ es porta a terme, tal com es mostra a l'Esquema 52, mitjançant la monoprotecció de la 1,4-ciclohexandiona, **156**, amb hidrobenzoïna, **130**, en el sí de benzè a reflux amb catàlisi àcida durant sis hores. D'aquesta manera s'aïlla, després de la cromatografia en columna, **127** amb un 53% de rendiment i el diacetal **157** amb un 21% de rendiment.

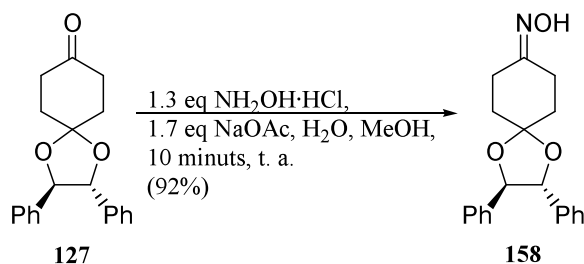


Esquema 52: Obtenció del monoacetal de la 1,4-ciclohexandiona, **127**.

¹⁵⁹ García-Bardají, G. Tesi Doctoral en Curs.

¹⁶⁰ Alibés, R.; Busqué, F.; Bardají, G. G.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. A short and efficient synthesis of (R)-(-)-sporochinol A. *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, *17*, 2632–2636.

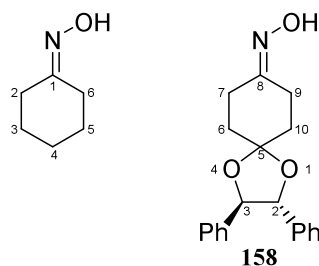
En primer lloc es va assajar la formació de la oxima de **127**, tal com es mostra a l'Esquema 53.



Esquema 53: Formació de l'oxima **158**.

L'addició d'una dissolució de l'hidroclorur d'hidroxiimina sobre **127** va resultar en la precipitació de l'oxima **158** amb un 92% de rendiment com un sòlid blanc.

L'assignació de l'espectre de ^{13}C -RMN s'ha realitzat d'acord amb dades publicades prèviament de compostos similars (Taula 38).¹⁶¹

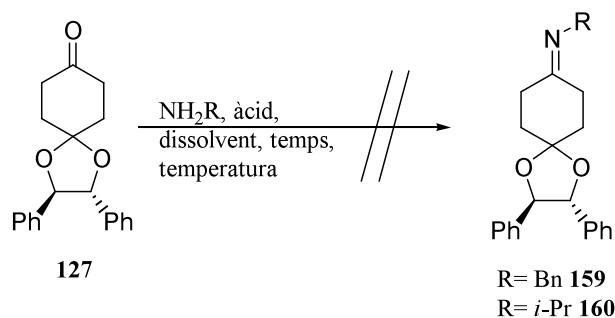


C	δ ppm	C	δ ppm
1	160.4	8	159.0
2	25.7	7	21.5
6	31.9	9	29.4
3	25.4	6/10	35.0
5	26.7		36.3
4	24.4	5	109.3

Taula 38: assignació des espectre de ^{13}C -RMN de l'oxima **158**.

Malgrat que es van assajar diverses condicions per formar les isopropil i benzil imines de **127** els resultats no van ser positius (Esquema 54).

¹⁶¹ Hawkes, G. E.; Herwig, K.; Roberts, J. D. Nuclear magnetic resonance spectroscopy. Use of carbon-13 spectra to establish configurations of oximes. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1017–1028.

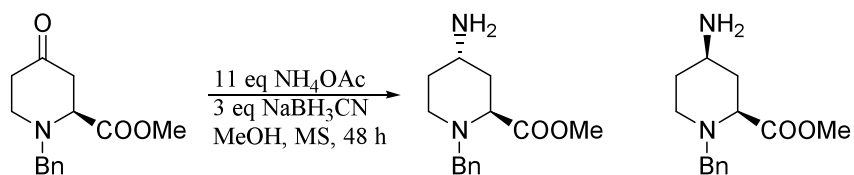


NH ₂ R	àcid	dissolvent	t (h)	T
<i>i</i> -Pr (1 eq)	5% <i>p</i> -TsOH	toluè	2h	reflux
<i>i</i> -Pr (1 eq)	5% <i>p</i> -TsOH, MS	toluè	24h	reflux
Bn (1 eq)	5% <i>p</i> -TsOH	toluè	2h	reflux
Bn (1 eq)	5% <i>p</i> -TsOH, MS, Dean-Stark	toluè	3h	reflux
Bn (11 eq)	11 eq AcOH	MeOH	48 h	0 °C → rt

Esquema 54: Intent de formació de les isopropil i benzil imines de **127**.

Per la isopropilamina, la reacció no evoluciona. Pel cas de la benzilamina, quan la reacció es porta a terme a reflux sembla que en el cru de reacció s'identifiquen senyals de **159**, però la mescla no es pot purificar i es degrada. En canvi, quan es porta a terme a temperatura ambient no evoluciona. Altres intents de preparar **159** també han mostrat que aquest compost no és estable.¹⁵⁹

A continuació es va decidir preparar amines mitjançant una reacció d'aminació reductiva.¹⁶² El primer intent es va basar en un treball del grup de recerca del professor Brandi¹⁶³ on s'utilitza acetat amònic i cianoborohidruir de sodi en el si de metanol anhidre amb tamisos moleculars durant 48 hores per obtenir les amines primàries diastereomèriques (Esquema 55).

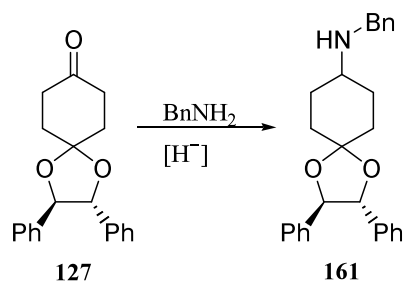


Esquema 55: Aminació reductiva descrita per Brandi (2004).¹⁶³

L'aplicació d'aquestes condicions al nostre compost **127** (Esquema 56), va resultar en la desaparició dels producte de partida en 24 hores, però l'alta concentració d'acetat de benzilamina va dificultar la purificació del producte desitjat. Quan es va reduir la quantitat d'acetat de benzilamina es va haver d'allargar el temps de reacció, malgrat això no es va obtenir un rendiment adequat.

¹⁶² March, J.; Smith, M. B. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*. 5th Ed. John Wiley & Sons. **2001**, USA. pg. 1185.

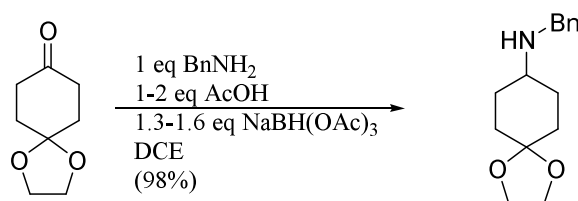
¹⁶³ Machetti, F.; Cordero, F. M.; De Sarlo, F.; Papini, A. M.; Alcaro, M. C.; Brandi, A. Synthesis of free and N^α-Fmoc-/N^γ-Boc-protected (2*S*,4*S*)- and (2*S*,4*R*)-4-aminopipercolic acids. *Eur J. Org. Chem.* **2004**, 2928–2935.



NH ₂ Bn	AcOH	[H ⁺]	dissolvent	t (h)	T	Rend.
11 eq	11 eq	3 eq NaBH ₃ CN	MeOH anh	24 h	0 °C → rt	No pur
2 eq	2 eq	3 eq NaBH ₃ CN	MeOH anh	48 h	0 °C → rt	44 %
2 eq	2 eq	3eq NaBH ₃ CN	MeOH anh MS	48 h	0 °C → rt	38 %
1 eq	1 eq	1.4 eq NaBH(OAc) ₃	dicloroetà	40 min	rt	90%

Esquema 56: Aminació reductiva per obtenir la benzilamina **161** a partir de la cetona **127**.

En un treball previ¹⁶⁴ s'havia utilitzat triacetoxiborohidrur de sodi per a l'aminació reductiva de diferents compostos, donant molt bons resultats (Esquema 57).

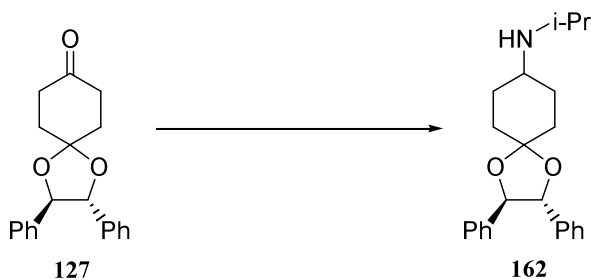


Esquema 57: Exemple d'aminació reductiva amb triacetoxiborohidrur de sodi on s'obté el producte desitjat amb un 98% de rendiment.

La utilització d'un equivalent d'acetat de benzilamina i 1.4 equivalents de triacetoxiborohidrur de sodi en el sí de dicloroetà anhidre va resultar en l'obtenció del producte desitjat **161** amb un 90% de rendiment en només 40 minuts de reacció.

També s'han estudiat les mateixes condicions per a la introducció de la isopropilamina a **127** (Esquema 58). Així la reacció de **127** amb acetat d'isopropilamina (només 2 equivalents) en el sí de metanol anhidre amb tamisos moleculars dóna el producte desitjat, **162**, amb un 88% de rendiment en 48 hores (Exp. 1).

¹⁶⁴ Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxymborohydride. Studies an direct and Indirect reductive amination procedures. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3849–3862.



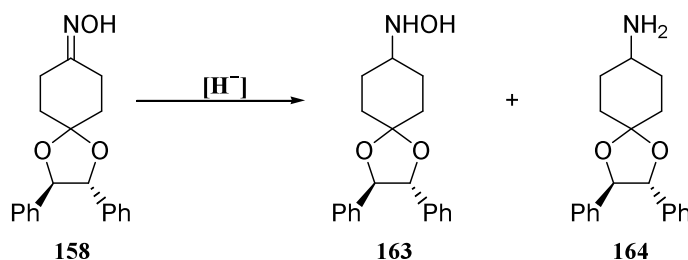
Exp.	NH ₂ <i>i</i> -Pr	AcOH	[H ⁻]	dissolvent	t (h)	T	Rend.
1	2 eq	2 eq	3eq NaBH ₃ CN	MeOH anh MS	48 h	0 °C → rt	88 %
2	1 eq	1 eq	1.4 eq NaHB(OAc) ₃	1,2-dicloroetà	40 min	rt	mescla
3	1 eq	2 eq	1.4 eq NaHB(OAc) ₃	1,2-dicloroetà	2h min	rt	84 %

Esquema 58: Formació de la isopropilamina **162**.

Quan es va utilitzar el triacetoxiborohidrur de sodi en les mateixes condicions en què s'havia obtingut la benzilamina **161**, la reacció no va evolucionar totalment i en 40 minuts es va obtenir una mescla de **127** i de la isopropilamina **162** (Exp. 2).

En realitzar la reacció amb dos equivalents d'àcid acètic i un de benzilamina i triacetoxiborohidrur de sodi com a reductor, es va obtenir l'amina **162**, en dues hores i amb un 84% de rendiment (Exp. 3).

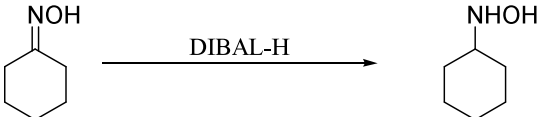
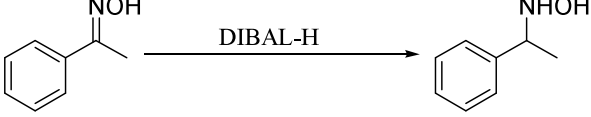
Per ampliar el nostre ventall d'amines, i a mode de comparació, es va voler obtenir l'hidroxilamina **163** i l'amina **164**, corresponent a l'oxima **158** (Esquema 59).



Esquema 59: Reducció de l'oxima **158**.

Una cerca bibliogràfica sobre reduccions d'oximes per obtenir hidroxilamines, ens va mostrar una publicació¹⁶⁵ on, entre d'altres, es descriu la utilitat de l'hidrur de diisobutilalumini (DIBAL-H) per reduir oximes i obtenir hidroxilamines (Esquema 60).

¹⁶⁵ Yoon, N. M.; Gyoung, Y. S. Reaction of diisobutylaluminium hydride with selected Organic Compounds containing representative functional groups. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2443–2450.

							
t (h) ^a	H ₂ evol ^b	Hidrur utilitzat ^b		t (h) ^a	H ₂ evol ^b	Hidrur utilitzat ^b	
		total	reducció			total	reducció
1.0	0.89	2.09	1.20	0.5	0.82	2.68	1.86
6.0	0.89	2.13	1.24	3.0	0.85	2.68	1.83
24.0	0.89	2.25	1.44	6.0	0.85	2.69	1.84
48.0	0.89	2.47	1.58	24.0	0.85	2.69	1.84

Esquema 60: Reduccions d'oximes mitjançant DIBAL–H a diferents temps i controlant l'hidrogen gas que es genera al reaccionar amb l'alcohol. ^a tres mmol del compost es van afegir sobre 12 mmol de DIBAL–H dissolts en 12 mL.

^b mmol/mmol de compost.

En estudiar les dades de l'Esquema 60 es pot observar que ràpidament es consumeixen entre 0.8 i 0.9 equivalents de DIBAL–H respecte de l'oxima. També s'observa que la reducció de l'oxima finalitza ràpidament. Per tant, es pot dir que en aquestes condicions en menys d'una hora i posant tres equivalents de DIBAL–H l'oxima es redueix a la corresponent hidroxilamina.

En aplicar aquestes condicions al nostre sistema, resumit a la Taula 39, va resultar que en aquestes condicions (Exp. 1) la reacció no acabava, ni ampliant el temps de reacció ni augmentant el nombre d'equivalents (Exp. 2).

Es va decidir, doncs, prescindir de l'hidroxilamina i intentar obtenir l'amina corresponent. Per això, es van utilitzar altres hidrurs com el cianoborohidrur (Exp. 3) de sodi en metanol anhidre que no va ser capaç de reduir el nostre substrat.

Taula 39: Resum de les condicions de reducció de la oxima **158**.

Exp.	[H ⁻] ^a	dissolvent	t (h)	T	Rend.
1	2.5 eq DIBAL–H	toluè	6h	0 °C	mescla
2	4 eq DIBAL–H	toluè	una nit	0 °C → rt	mescla
3	2 eq NaBH ₃ CN	MeOH anh	4 h	rt	No reacció
4	4 eq LiAlH ₄	THF	4 h	rt	mescla
5	8 eq LiAlH ₄	THF	5 h reflux	rt + reflux	77 %
6	4 eq LiAlH ₄	THF	2.5 h reflux	reflux	92%

^a es considera l'estequiometria de la reducció a l'hidroxilamina **163** *i.e.* 1 mol d'hidrur per cada mol d'oxima. També s'ha considerat que el DIBAL–H conté un equivalent d'hidrur, que el NaBH₃CN conté tres equivalents d'hidrur i que el LiAlH₄ en conté quatre.

El pas a un hidrur més fort, com és l'hidrur d'alumini i liti en el sí de THF (Exp. 4), tampoc no va permetre acabar la reacció en quatre hores a temperatura ambient i utilitzant quatre equivalents d'hidrur. En refluir una mescla amb vuit equivalents d'hidrur d'alumini i liti durant 5 hores (Exp. 5) es va obtenir el producte desitjat amb un 77 % de rendiment.

Es va intentar reduir el nombre d'equivalents de l'hidrur i es va tornar a quatre equivalents i es va veure que refluxint dues hores i mitja (Exp. 6) n'hi havia prou per reduir l'oxima i obtenir la corresponent amina **164** amb un 92% de rendiment.

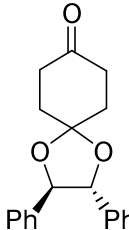
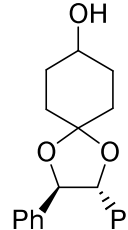
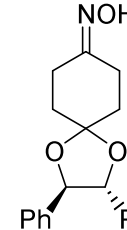
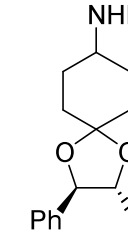
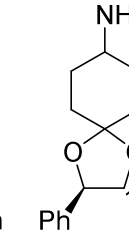
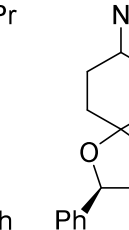
Finalment, de totes les amines obtingudes, se'n va fer la sal amb àcid acètic per tal d'augmentar la seva estabilitat i fer la seva avaluació biològica. Per obtenir les sals es va afegir un equivalent d'àcid acètic sobre una solució saturada de l'amina en acetat d'etil i es va cristal·litzar afegint hexà.

Per tant, s'han pogut sintetitzar tres amines (**161**, **162** i **164**) i una oxima (**158**) que inclouen l'esquelet ciclohexànic i l'acetal de la hidrogenoïna malgrat que no s'ha aconseguit que aquests siguin anàlegs del compost més actiu, **38**.

3.2.5. Resultats del assajos biològics sobre els compostos

Finalment s'ha assajat l'activitat tuberculostàtica de **158**, **161**, **162** i **164** (Taula 40).

Taula 40: Percentatge d'inhibició de l'oxima i dels acetats de les amines preparades a l'apartat. ^a % inhibició: inhibició del compost a 6.25 µg/mL.

compost						
	127	131	158	161	162	164
% inhibició	91	0	56	59	61	55
estequiometria			C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ ·¼ H ₂ O	C ₂₉ H ₃₃ NO ₄ ·½ AcOH	C ₂₅ H ₃₃ NO ₄ ·½ AcOH	C ₂₂ H ₂₇ NO ₄ ·¼ AcOH

Si comparem el percentatge d'inhibició de la oxima **158** amb el seu anàleg amb oxigen **127** es pot veure que no s'ha millorat la inhibició, sinó que s'ha reduït del 91% al 56%.

En canvi, si es comparen les amines **161**, **162** i **164** amb els seu anàleg oxigenat, l'alcohol **131**, es troba que el percentatge d'inhibició ha passat del 0% al 55–60%, en funció de quina amina es tracti.

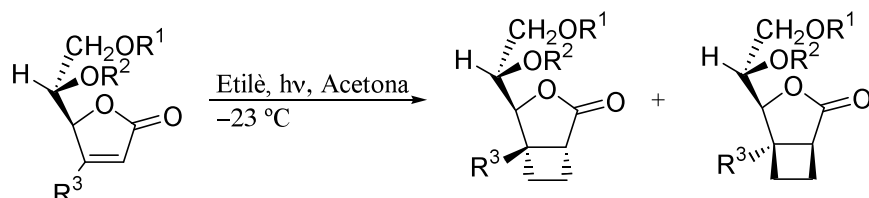
Es pot dir que la millora de l'activitat de les amines **161**, **162** i **164** respecte de l'alcohol **131**, és deguda a la presència de l'amina, ja que totes tres presenten uns valors d'inhibició similars independentment del substituent de l'amina. Per tant, la conclusió que un nitrogen en la posició 8 de l'anell milloraria l'activitat dels compostos obtinguda del model de farmacòfor sembla ser correcte. Com s'ha comentat, en els nostres laboratoris s'estan portant a terme treballs¹⁵⁹ per preparar d'altres compostos ciclohexànics nitrogenats.

4. Conclusions

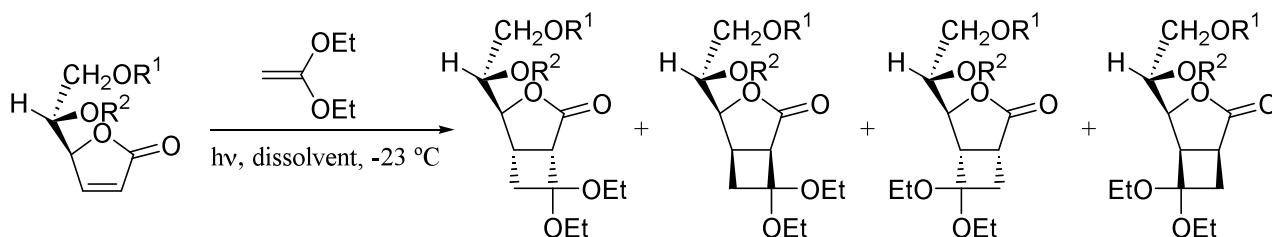
Estudi de les fotocicloaddicions [2+2] de 2(5*H*)-furanona amb alquens

S'ha preparat una nova família de 2(5*H*)-furanones amb una cadena lateral amb dos hidroxils que s'han protegit de forma independent. S'ha estudiat la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'aquestes 2(5*H*)-furanones a etilè i a 1,1-dietoxietilè.

En la reacció de fotocicloaddició [2+2] a etilè s'ha trobat que la presència d'un segon grup en la cadena lateral és important per millorar la selectivitat facial de la reacció de fotocicloaddició [2+2], però la natura dels grups no és tant important. Amb la majoria de les combinacions de grups protectors s'aconsegueix un excés diastereomèric aproximadament del 80%. La combinació benzil (R^1) i *tert*-butildimetilsilil (R^2) arriba a una selectivitat facial total. S'ha millorat la diastereoselectivitat facial i el rendiment en introduir un metil en la posició 4 (R^3).



En la reacció fotoquímica amb 1,1-dietoxietilè s'ha trobat una regioselectivitat HT:HH totalment favorable als regioisòmers HT quan R^1 és un benzil. Quan R^1 és un pivaloïl aquesta selectivitat no és total i depèn de la polaritat del dissolvent, de forma que en disminuir la polaritat augmenta la regioselectivitat. La selectivitat facial es veu poc afectada pel dissolvent i es troba al voltant del 60%, lleugerament inferior a la que s'obtenia amb etilè (80%).



La reacció de fotocicloaddició [2+2] de 2(5*H*)-furanones a etilè ha estat estudiada de forma teòrica i s'ha trobat que l'etilè té un triplet de menor energia que la 2(5*H*)-furanona i, per tant, es considera que és l'etilè l'espècie excitada activa en la reacció fotosensibilitzada. S'han estudiat altres olefines i s'ha trobat que també tenen un triplet de menor energia que la 2(5*H*)-furanona. Per determinar si hi ha un camí possible per arribar al triplet de l'olefina, s'ha estudiat el decaïment de

diversos sensibilitzadors en presència d'olefines i 2(5*H*)-furanona mitjançant fotòlisi de flaix i s'ha trobat que tant l'acetona com la 2(5*H*)-furanona poden sensibilitzar l'etilè i l'1,1-dietoxietilè.

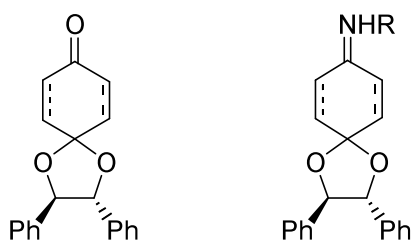
S'ha trobat que el funcional DFT MPWB1K, malgrat ser monoreferencial, és un funcional adequat per descriure tota la superfície de la reacció, incloent l'estat singlet de la reacció, i és el funcional que s'ha utilitzat en tots els exemples estudiats.

S'ha estudiat la reacció de fotocicloaddició [2+2] de la (5*S*)-hidroximetil-2(5*H*)-furanona mitjançant mètodes computacionals i s'ha trobat que el funcional DFT MPWB1K descriu correctament la diastereoselectivitat facial obtinguda experimentalment. Es troba que la major part de la selectivitat prové del pas de l'atac de l'etilè a l'anell de la lactona. La tendència a ciclar dels 1,4-biradicals *anti*, lleugerament superior a la dels *sin*, augmenta aquesta selectivitat facial.

Utilitzant la mateixa metodologia, també s'ha portat a terme un estudi de la reacció entre la 2(5*H*)-furanona, **37**, i l'1,1-dimetoxietilè. S'ha aconseguit localitzar la practica totalitat dels punts importats de la superfície i s'ha determinat correctament la regioquímica final, que es determina en el primer pas de la reacció.

Modelització de compostos tuberculostàtics

Utilitzant un conjunt de compostos ciclohexànics enantiopurs prèviament sintetitzats en el nostre grup de recerca que havien mostrat activitat tuberculostàtica, s'ha obtingut un model de farmacòfor que s'ha utilitzat per fer cerques en bases de dades per determinar el mecanisme d'acció d'aquest compostos.



Els compostos que s'han trobat en les cerques no compartien el mateix mecanisme d'acció entre si i tampoc presenten unitat estructural. S'ha observat, però, que molts d'ells presenten un nitrogen en una posició on els nostres compostos presenten un grup carbonil. Els intents per introduir el nitrogen en el millor dels nostres compostos han resultat infructuosos, però la introducció del nitrogen en un compost relacionat, amb menor activitat, ha permès millorar l'activitat tuberculostàtica dels compostos nitrogenats en comparació amb els derivats oxigenats.

5.Part Experimental

5.1.Observacions a la part experimental

Espectroscòpia

Els espectres de Ressonància Magnètica Nuclear (**RMN**) s'han enregistrat en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*, en un aparell Bruker Avance 250 de 250 MHz per ^1H i 62.5 MHz per ^{13}C , un Bruker ARX 400 de 400 MHz per ^1H i 100 MHz per ^{13}C i Avance 360 de 360 MHz per ^1H i 90 MHz per ^{13}C .

Els desplaçaments es donen en δ (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent deuterat. Si no s'indica altrament, el dissolvent és CDCl_3 . Les abreviatures utilitzades són: s (singlet), d (doblet), t(triplet), h (heptuplet), m (multiplet) i b.a. (banda ample).

En tots els compostos s'han realitzat experiments DEPT (*Distortionless Enhancement Polarization Transfer*) i a alguns experiments COSY (*Correlated Spectroscopy*), n.O.e (*nuclear Overhauser effect*) i HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*).

Els espectres d'infraroig (**IR**) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre Bruker Tensor 2000 amb mòdul ATR model MK II Golden Gate amb una finestra de diamant d'una sola reflexió al *Servei d'Anàlisi Química de Universitat Autònoma de Barcelona*.

Els espectres de masses (**MS**) han estat registrats al *Servei d'Anàlisi Química de Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres d'impacte electrònic (**IE**) s'han enregistrat amb un cromatògraf de gasos 6890 series II Agilent acoblat a un espectròmetre de masses 5973 d'Agilent en mode d'impacte electrònic a 70 eV. I els espectres d'electrosprai (**ESI**) s'han enregistrat en un espectròmetre de masses Esquire 3000 de Bruker registrats amb sonda d'electrosprai en mode positiu.

Els espectres de masses d'alta resolució (**HRMS**) han estat enregistrats al *Servicio de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela* amb un espectròmetre Micromass Autospec pels anàlisis ESI-TOF i un espectròmetre Bruker Microtof pels anàlisis amb Ionització Química i al *Servei d'Anàlisi Química de Universitat Autònoma de Barcelona* amb un espectròmetre micrOTOFQ de Bruker amb una font d'ionització Apollo II ESI-MS (QTOF).

Els espectres d'ultraviolat i visible (**UV**) han estat enregistrats amb un espectrofotòmetre Hewlett-Packard 8452A amb detectors de díodes, controlat per un ordinador Vectra de Hewlett-Packard i un espectrofotòmetre Hewlett-Packard 8453 al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona*

Cromatografia

En les anàlisis realitzades per cromatografia de gasos (CG) s'ha utilitzat un cromatògraf Hewlett–Packard model 6890 amb una columna capil·lar “cross–linked” amb 5% de dimetil silicona de dimensions 12m x 0.2mm x 0.22 μm , acoblat a un integrador Hewlett–Packard 3390A.

El programa utilitzat ha estat: T_{injector} : 240 °C, T_{detector} : 300 °C, T_1 :180 °C, t_1 : 2 min, gradient 10 °C/min, T_2 : 260 °C, 10 min.

Les cromatografies de capa fina han estat efectuades sobre cromofolis *Alugram Sil G/UV₂₅₄* de 0.25 mm de gruix. El revelat s'ha realitzat sota una làmpada de llum ultraviolada de 254 nm i amb una solució de KMnO_4 , NaOH i H_2O i posterior escalfament amb aire calent o amb I_2 amb posterior introducció en solució de permanganat potàssic.

Les cromatografies en columna s'han realitzat utilitzant gel de sílice de 230–400 mesh com a fase estacionària sota pressió moderada (Cromatografia Flash).

Anàlisi Elemental

Les anàlisis elementals han estat realitzades al *Servei d'Anàlisi Química de la Universitat Autònoma de Barcelona* amb un analitzador model EA1108 (Carlo Erba) tipus CHNS. També s'han realitzat algunes anàlisis al *Parc Científic de Barcelona* amb un analitzador del mateix model

Poder Rotatori

Els poders rotatoris $[\alpha]_D$ s'han determinat en un polarímetre Propol Automatisches model Dr. Kermchen, a temperatura ambient i utilitzant una cubeta de 0.05 dm de longitud.

Punt de fusió

Els punts de fusió han estat determinats en un bloc Kofler de la marca Reichert i no han estat corregits.

Reaccions fotoquímiques

Les reaccions fotoquímiques s'han realitzat en un matràs de reacció fotoquímica amb una camisa de refrigeració de Pyrex o quars com els de la Figura 88. El Pyrex absorbeix la radiació a longituds inferiors a 260 nm, mentre que el quars és transparent a la llum ultraviolada (Figura 23). S'irradia internament amb una làmpada de 125W d'alta pressió HPK–125 de la casa Cathodeon.

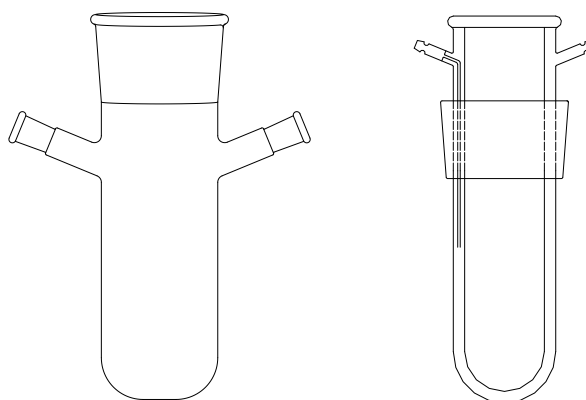
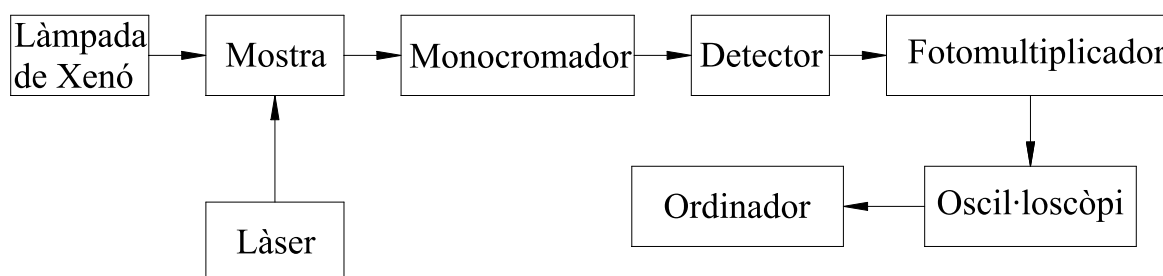


Figura 88: Reactor fotoquímic a l'esquerra i camisa de refrigeració a la dreta.

Fotòlisi de Flaix

Els experiments d'observació d'espècies transitòries han estat realitzats usant un espectròmetre de fotòlisi de flaix (LKS60, Applied Photophysics). A l'Esquema 61 es mostra l'estructura de l'aparell. L'aparell opera amb un làser Nd:YAG i la radiació làser de sortida del qual, a 1064 nm, és transformada mitjançant cristalls duplicadors a 266 nm (2 mJ per pols de 6 ns de durada).



Esquema 61: Esquema de funcionament d'un aparell de fotòlisi de flaix.

Es segueix l'evolució de les espècies fotoinduides mitjançant la seva absorció amb llum blanca polsada per una làmpada de xenó (Xenon 04–122, Applied Photophysics de 150 W, polsador d'arc 03–102), resolta spectralment amb un monocromador (monocromador 05–109, Applied Photophysics) i, finalment, detectada en un fotomultiplicador (R928, Hamamatsu). El senyal del detector es recull en un oscil·loscopi (Agilent infinium, 500 Mhz) i es transfereix a una estació de treball Accorn A5000. Finalment han estat analitzats amb els programaris LASER i Global Fit (Applied Photophysics).

Amb aquesta tècnica es poden caracteritzar espècies transitòries triplet. Concretament es pot determinar el seu espectre d'absorció UV, el seu temps de vida i la influència d'altres soluts en aquest.

Càlculs d'estructura electrònica

Els càlculs d'estructura electrònica han estat realitzats amb el programari Gaussian 03 Revisió C.02,¹⁶⁶ amb maquinari hostatjat al *CESCA*, amb el clúster del *Departament de Química Física de Universitat Autònoma de Barcelona* i amb un clúster propi.

Les optimitzacions s'han realitzat utilitzant la teoria del funcional de la densitat (DFT)¹⁶⁷ o amb el mètode d'Espai Actiu Complet de Camp Auto Consistent (CASSCF).¹⁶⁸ Sobre les geometries CASSCF s'han realitzat càlculs puntuals d'energia amb el mètode CASPT2,¹⁶⁹ que aplica correcció pertorbacional de segon ordre a l'energia CASSCF. En alguns casos s'han realitzat càlculs puntuals amb el mètode Coupled-Cluster amb excitacions simples i dobles i estimació pertorbacional de les triples CCSD(T).¹⁷⁰

Per als càlculs DFT s'han utilitzat els funcionals B3LYP¹⁷¹ i MPWB1K.⁷⁵ Per als triplets i per als singlets de capes obertes s'ha adoptat el formalisme no restringit.

Per realitzar aquest estudi teòric s'han utilitzat tres bases: 6-31G(d), 6-31G++(d,p) i 6-311G++(2df,2dp).

Càlculs de modelització de farmacòfors

Els càlculs de modelització de farmacòfors han estat realitzats amb el programari Catalyst.^{110a} Les modelitzacions han estat realitzades amb la versió 4.10 del programari instal·lada en una estació de treball SGI Octane amb dos processadors MIPS RISC R12000 a 400 MHz i 700 MB de RAM.

Les cerques han estat realitzades en una estació de treball Hewlet-Packard xw8000 amb dos processadors Intel Xeon a 3,06 GHz i 4GB de RAM al *CESCA*.

¹⁶⁶ Gaussian 03, Revision C.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

¹⁶⁷ Hohenberg, P.; Khon, W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev. B.* **1964**, *136*, 864–871.

¹⁶⁸ Roos, B. O. The complete active space self-consistent field method and its applications in electronic structure calculations. *Adv. Chem. Phys.* **1987**, *69*, 399–445.

¹⁶⁹ Andersson, K.; Malmqvist, P.-Å.; Roos, B.O. Second-order perturbation theory with a complete active space self-consistent field reference function. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 1218–1226.

¹⁷⁰ Čížek, J. On the correlation problem in atomic and molecular systems. Calculation of wavefunction components in Ursell-type expansion using quantum-field theoretical method. *J. Chem Phys.* **1966**, *45*, 4256–4266.

¹⁷¹ Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.

5.2. Mètodes utilitzats en els càlculs Químic–Quàntics

No és l'objectiu d'aquest apartat explicar detalladament les metodologies emprades en aquest treball. L'únic objectiu d'aquest apartat és explicar les característiques generals dels mètodes. Existeixen altres texts que ho expliquem més àmpliament.¹⁷²

L'objectiu bàsic de la major part dels mètodes en química quàntica és la resolució de l'equació de Schödinger independent del temps, Equació 7.

$$\hat{H}\Psi(r, R) = E\Psi(r, R) \quad \text{Equació 7}$$

On \hat{H} és l'operador Hamiltonià, Ψ és la funció d'ona del sistema que depèn de les coordenades dels electrons (r) i dels nuclis (R) i E és l'energia del sistema. Com que els electrons són molt més lleugers que els nuclis, generalment el moviment nuclear i electrònic poden ser tractats per separat. Això és el que es coneix com l'aproximació de Born–Oppenheimer. Amb aquesta aproximació el problema a resoldre queda reduït a l'equació de Schrödinger electrònica.

Malgrat tot, degut a la presència de termes bielectrònics, aquesta equació no es pot resoldre per sistemes de més d'un electró. Per tant, per resoldre aquesta equació per sistemes amb més d'un electró, cal prendre altres aproximacions

5.2.1. Mètode Hartree–Fock (HF)

El mètode més simple per resoldre l'equació de Schrödinger electrònica és l'aproximació del Camp Auto Consistent (*Self Consistent Field*, SCF) de Hartree–Fock (HF).¹⁷³ Aquest és un mètode variacional¹⁷⁴ on la funció de prova utilitzada és un producte antisimetritzat¹⁷⁵ de funcions d'ona monoelectròniques (determinants d'Slater) denominades espín–orbitals. D'aquesta forma, cada electró es mou en el camp promig creat pels nuclis i la resta d'electrons. Per tant, no es consideren les repulsions instantànies. És a dir, el moviment dels electrons no està correlacionat i, per tant, no inclou correlació dinàmica. L'expressió de l'energia depèn, així, dels espín–orbitals i amb la

¹⁷² a) Bertran, J.; Branchadell, V.; Moreno, M.; Sodupe, M. Química Cuántica. Ed. Síntesis, Madrid, **2000**; b) Jensen, F. Introduction to Computational Chemistry. John Wiley & sons, Chippenham, **1999**; c) Cramer, C. J. Essentials of Computational Chemistry. 2nd ed. John Wiley & sons, Chippenham, **2006**.

¹⁷³ a) Hartree D. R. The wave mechanics of an atom with a non–coulomb central field. I. Theory and methods. *Proc Cambridge Phil. Soc.* **1928**, *24*, 89–110; b) Fock, V. Z. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.* **1930**, *61*, 126–148; c) Fock, V. “Selfconsistent field“ mit Austausch für Natrium. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.* **1930**, *62*, 795–805; d) Fock, V; Konfigurationsraum und zweite Quantelung. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei.* **1932**, *75*, 622–647.

¹⁷⁴ Teorema que assegura que l'energia que obtindrem sempre estarà per sobre la real.

¹⁷⁵ Per diferenciar els electrons amb espins α i β i complir, així, el principi d'exclusió de Pauli.

minimització respecte d'aquests, incloent-hi la condició d'ortonormalitat,¹⁷⁶ s'obtenen les equacions de Hartree-Fock, Equació 8.

$$f(1)\psi_i(1) = \varepsilon_i\psi_i(1) \quad i = 1,2,\dots \quad \text{Equació 8}$$

On f és l'operador de Fock i ψ_i és un espín-orbital. Cada espín-orbital es descriu com un producte d'una funció espacial (orbital molecular) i una funció d'espín. I cada funció espacial (orbital molecular) es descriu com a combinació lineal de funcions de base (orbitals) atòmiques (CLOA). D'aquesta forma s'obtenen les equacions de Roothan. La resolució d'aquestes equacions dona lloc als coeficients de les funcions de base atòmiques en els orbitals moleculars i a partir d'aquí s'obté l'energia del sistema.

En el cas que el nombre de funcions de base fos infinit, s'obtindria la millor energia dintre d'aquesta aproximació. Aquesta fita s'anomena límit de Hartree-Fock. Evidentment, és impossible treballar amb un nombre infinit de funcions de base. Per tant, cal seleccionar un conjunt finit. El nombre i el tipus de funcions de base atòmiques té una forta influència en la qualitat del resultat. Si només utilitzem una funció de base per orbital, estem parlant d'una base mínima.

Per millorar el resultat s'utilitzen bases esteses que s'anomenen com a doble- ζ , triple- ζ , etc. És a dir, el doble, triple, etc. nombre de funcions de base per representar cada orbital atòmic.

A part d'aquestes, també es necessiten funcions de polarització, amb nombre angular superior per descriure correctament la distorsió de la distribució electrònica deguda a l'enllaç. És a dir, orbitals p per als elements del primer període o orbitals d per als elements del segon i tercer període.

També es poden incloure funcions de base difuses, amb exponents inferiors, però del mateix moment angular. Això permet descriure millor l'expansió a l'espai de la densitat electrònica (per exemple, anions). En augmentar el nombre de funcions de base es millora el resultat, però mai es pot obtenir l'energia exacta del sistema amb una funció d'ona monoreferencial com la funció d'ona Hartree-Fock. Aquesta funció tampoc inclou correlació estàtica, que té una gran influència quan existeixen diferents estats electrònics degenerats o d'energia similar.

Per solucionar la manca de correlació, s'han desenvolupat altres mètodes, anomenats post-Hartree-Fock i els mètodes DFT. A continuació es comenten els mètodes post-Hartree-Fock (basats en l'expansió de la funció d'ona Hartree-Fock) utilitzats en aquesta tesi doctoral que inclouen correlació dinàmica: CCSD(T) o correlació estàtica CASSCF i CASPT2. Aquest últim inclou els dos tipus de correlació

¹⁷⁶ Espín-orbitals que no se solapen i que la seva integral està normalitzada.

5.2.2. Mètodes post-Hartree-Fock

5.2.2.1. Mètodes CASSCF i CASPT2

Quan la funció d'ona HF dona una descripció pobre del sistema per la manca de correlació estàtica, s'utilitzen mètodes multireferencial (MCSCF). El mètode més comú és el CASSCF (*Complete Active Space Self Consistent Field*), que es basa en una expansió CI dels orbitals actius de la funció d'ona, on els coeficients del CI (és a dir totes les possibles excitacions dins de l'espai actiu) i de la funció d'ona es determinen variacionalment i es representa com una combinació lineal de diferents determinants, Equació 9.

$$\Psi_{MRSCF} = \sum_i c_i \Psi_i \quad \text{Equació 9}$$

En el mètode CASSCF els orbitals moleculars es divideixen en inactius i actius. Els inactius tenen sempre una ocupació de 2, si estan ocupats, ó 0, si són no-ocupats. Amb els orbitals actius es fa una funció d'ona FCI, és a dir una funció que inclou tots els determinants derivats de totes les possibles excitacions electròniques. La selecció d'orbitals inactius i actius es fa manualment per criteris químics del sistema estudiat.

Cal mencionar que en una superfície de potencial (per exemple d'una reacció) en tots els punts estudiats cal incloure sempre els mateixos orbitals per tal de poder comparar els resultats, i s'han d'incloure tots els orbitals que canvien entre els diferents punts.

5.2.2.1.1. Teoria de pertorbacions

La teoria de pertorbacions més utilitzada és la desenvolupada per Rayleigh i Schödinger anomenada *Many Body Perturbation Theory* (MBPT). Aquesta teoria es basa en que, sovint, quan un operador conté un fragment que no sabem resoldre, és possible eliminar aquest fragment si representa una petita part de l'operador total, i resoldre així la part que si sabem resoldre. Si el fragment que hem eliminat és petit, el resultat de la part que hem resolt serà similar al total. Aquest és el principi de la teoria de pertorbacions.

Per al cas del hamiltonià pot ser expressat com l'Equació 10.

$$H = H^0 + \lambda V \quad \text{Equació 10}$$

On H és el hamiltonià que es busca, H^0 és el hamiltonià d'ordre 0 que es pot resoldre o del qual es coneix la solució (funcions i valors propis), V és l'operador per pertorbació i λ un paràmetre per

passar de l'operador sense pertorbar a l'operador pertorbat. El desenvolupament en sèries de Taylor pot ser truncat a diferents nivells, donant lloc als diferents ordres de correcció pertorbacional.

Com a hamiltonià d'ordre 0 es pren l'operador de Fock i s'utilitza la partició de Møller–Plesset, donant lloc als mètodes MP n , on n és el nivell on s'ha truncat la sèrie. Generalment s'accepta que MP2, truncat en el segon terme, dona bons resultats a un cost computacional raonable.

Quan en lloc d'utilitzar la funció d'ona Hartree–Fock s'utilitza la funció CASSCF per portar a terme les pertorbacions, ens trobem amb el mètode CASPT2.¹⁶⁹ Aquest mètode, a part d'incloure la correlació estàtica deguda al CASSCF, inclou correlació dinàmica deguda a l'aplicació de la pertorbació.

5.2.2.2. Mètode CCSD(T)

El mètode *coupled-cluster* (CC), desenvolupat per Čížek l'any 1966,¹⁷⁰ expressa la funció d'ona de la forma de l'Equació 11.

$$\Psi_{CC} = \exp(T)\Phi_0 \quad \text{Equació 11}$$

On T és l'operador de generació d'excitacions i T_n és l'operador que genera la n -excitació. Per tant, $T=T_1+T_2+T_3+T_4\dots$ i Φ_0 és la funció de referència.

Si s'escullen totes les excitacions tindriem la funció d'ona FCI. Si escollim $T=T_1+T_2$, tindrem el mètode *Coupled-Cluster* amb excitacions simples i dobles (CCSD) formulat per Purvis i Barlet l'any 1982.¹⁷⁷ La funció d'ona queda com l'Equació 12.

$$\Psi_{CCSD} = \exp(T_1 + T_2)\Phi_0 \quad \text{Equació 12}$$

El desenvolupament de l'exponencial introdueix els termes T_1T_2 i T_2^2 , que representen excitacions triples i quàdruples a més de les excitacions simples i dobles (T_1 i T_2). D'aquesta forma s'introdueix parcialment l'efecte d'excitacions superiors i aquests garanteixen la consistència en la mida. Finalment, si s'introdueix l'efecte de les excitacions triples en forma de pertorbació sobre la solució obtinguda s'obté el mètode CCSD(T).¹⁷⁸

¹⁷⁷ Purvis, G. D.; Barlett, R. J. A full coupled-cluster singles and doubles model: The inclusion of disconnected triples. *J. Chem Phys.* **1982**, *76*, 1910–1918.

¹⁷⁸ Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M. A fifth-order perturbation comparison of electron correlation theories. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 479–483.

5.2.3. Mètodes DFT

Els mètodes del funcional de la densitat es basen en la teoria del funcional de la densitat (*Density Functional Theory*) que també introdueixen correlació dinàmica i són una alternativa als mètodes *ab initio* més costosos en temps computacional per a sistemes molt grans.

El punt de partida de la teoria del funcional de la densitat és el teorema de Hohenberg–Kohn.¹⁶⁷ Aquest teorema diu que si coneixem la densitat electrònica, $\rho(r)$, tenim prou informació per determinar totes les propietats de l'estat fonamental d'un sistema. Concretament, l'energia electrònica d'un sistema es pot escriure com un funcional de la densitat, Equació 13.

$$E(\rho) = T(\rho) + E_{ext}(\rho) + V_{ee}(\rho) \quad \text{Equació 13}$$

On $T(\rho)$ representa l'energia cinètica dels electrons, $E_{ext}(\rho)$ representa la energia d'interacció amb el potencial extern, per exemple el generat pels nuclis, i $V_{ee}(\rho)$ representa la interacció electró–electró. Malgrat tot, aquesta teoria no ens diu quina forma tenen aquests funcionals. La implementació pràctica d'aquests funcionals es basa en el formalisme de Kohn–Sham,¹⁷⁹ on s'introdueixen orbitals, φ_i , que corresponen a un sistema de N electrons sense interacció, que tenen la mateixa densitat electrònica que el sistema real amb interacció, Equació 14.

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N |\varphi_i|^2 \quad \text{Equació 14}$$

D'aquesta forma podem escriure de nou l'Equació 13 com l'Equació 15.

$$E(\rho) = T_s(\rho) + J(\rho) + E_{xc}(\rho) + E_{ext}(\rho) \quad \text{Equació 15}$$

On $T_s(\rho)$ és l'energia cinètica del sistema d'electrons i ve donada per l'Equació 16.

$$T_s(\rho) = \sum_{i=1}^N \left\langle \varphi_i \left| -\frac{1}{2} \nabla^2 \right| \varphi_i \right\rangle \quad \text{Equació 16}$$

On $J(\rho)$ és la interacció coulòmbica electró–electró clàssica i E_{xc} és l'energia de correlació i intercanvi representada a l'Equació 17.

$$E_{xc}(\rho) = T(\rho) - T_s(\rho) + V_{ee}(\rho) - J(\rho) \quad \text{Equació 17}$$

¹⁷⁹ Kohn, W.; Sham, L. J.; Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev. A*. **1965**, *140*, 1133–1138.

L'energia obtinguda amb el mètode Hartree–Fock és un cas particular de l'Equació 17 on $E_{xc}(\rho)$ correspon a l'energia d'intercanvi del mètode Hartree–Fock.

Minimitzant i transformant l'Equació 15, s'obté un problema anàleg a les equacions de Roothan en el mètode Hartree–Fock. Si resollem aquestes equacions de forma iterativa, trobarem els coeficients dels millors orbitals. Un cop resoltes aquestes equacions la solució és exacta, però el problema és que no es coneix E_{xc} . Per tant, cal aproximar aquest terme. Existeixen tres grans tipus de mètodes DFT en funció de quina aproximació utilitzen per estimar E_{xc} .

5.2.3.1. Aproximació de la densitat local

Per qualsevol de les aproximacions, sempre es consideren per separat el terme d'intercanvi, (E_x), que introdueix la interacció no coulòmbica d'electrons del mateix espín, i el terme de correlació (E_c), que inclou la interacció entre electrons de diferents espins, Equació 18. Normalment, la contribució de E_x és major en termes absoluts.

$$E_{xc} = E_x + E_c \quad \text{Equació 18}$$

En l'aproximació local, E_x és una funció únicament de la densitat. Aquesta aproximació es basa en considerar l'energia d'intercanvi d'un gas d'electrons uniforme en termes de densitat electrònica, Equació 19.

$$E_x(\rho) = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi} \right)^{1/3} \int \rho^{4/3} dr \quad \text{Equació 19}$$

Existeixen moltes parametritzacions per la correlació d'energia d'intercanvi (E_c) d'un gas uniforme d'electrons, però en general amb aquesta aproximació s'observa que l'energia d'enllaç està sobreestimada.

5.2.3.2. Aproximació de gradients generalitzats

Per corregir les deficiències de l'aproximació local es va introduir l'aproximació de gradients generalitzats (GGA), on E_{xc} , a més de dependre de la densitat, també depèn dels gradients de la densitat, Equació 20.

$$E_{xc}^{GGA}(\rho) = \int f(\rho(r), |\nabla\rho(r)|) dr \quad \text{Equació 20}$$

En introduir el gradient en el funcional, es descriuen millor les fluctuacions locals de la densitat

electrònica. En general, per construir el funcional d'aquestes aproximacions, a partir del funcional d'intercanvi de l'aproximació local, s'afegeixen termes de correcció de gradient. Un exemple seria el funcional de Becke de 1988.¹⁸⁰

Amb aquestes correccions del funcional s'aconsegueix compensar la sobreestimació de les energies d'enllaç de l'aproximació local. Les conseqüències químiques de la introducció dels gradients per al terme de correlació són relativament petites en comparació a la influència sobre el terme d'intercanvi. Els funcionals més populars per la correlació són el de Perdew i Wang de 1991¹⁸¹ i el de Lee, Yang i Parr (LYP).¹⁸²

5.2.3.3. Funcionals híbrids

Una altra forma de resoldre les deficiències dels funcionals locals (LDA) és introduir part de l'energia d'intercanvi exacte (E_x^{HF}) dins del funcional d'intercanvi. El funcional més simple d'aquest tipus és el format pel 50% d'intercanvi exacte i el 50% obtingut en l'aproximació local. També s'han desenvolupat funcionals híbrids més complexos en els quals s'han introduït coeficients que es determinen empíricament. Per exemple, Becke va proposar el funcional expressat a l'Equació 21.

$$E_{xc} = E_{xc}^{LDA} + a_0(E_x^{HF} + E_x^{LDA}) + a_x \Delta E_x^{B88} + a_c \Delta E_c^{PW91} \quad \text{Equació 21}$$

On a_0 , a_x i a_c es determinen ajustant-los a dades experimentals i ΔE_x^{B88} i ΔE_c^{PW91} són respectivament les correccions de gradient dels funcional d'intercanvi de Becke de 1988 i de correlació de Perdew i Wang de 1991. També s'utilitza per la correlació el funcional LYP, anomenat llavors B3-LYP. Aquesta combinació és una de les més utilitzades actualment. Amb aquest tipus de funcionals s'aconsegueix una gran precisió en els resultats obtinguts, malgrat que actualment el repte és eliminar els aspectes semi-empírics d'aquests mètodes.

¹⁸⁰ Becke A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A*, **1988**, 38, 3098–3100.

¹⁸¹ a) Perdew J. P.; Wang, Y. Correlation hole of the spin-polarized electron gas, with exact small-wave-vector and high-density scaling. *Phys. Rev. B*. **1991**, 44, 13298–13307; b) Perdew J. P.; Chevary, J.A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson M. R.; Singh, D. J.; Fiolhis, C. Atoms, molecules, solids, and surfaces: Applications of the generalized gradient approximation for exchange and correlation. *Phys. Rev. B*. **1992**, 46, 6671–6687.

¹⁸² Lee C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B*. **1988**, 37, 785–789.

5.2.4. Punts estacionaris

Els punts estacionaris en una superfície d'energia potencial són aquells que presenten un gradient d'energia igual a zero. Existeixen dos tipus de punts estacionaris en funció de la matriu de derivades segones. Si tots els valors propis de la matriu són positius, qualsevol desplaçament al voltant d'aquest punt suposarà un augment de l'energia. Per tant, estem en un mínim, que correspon a una geometria d'equilibri del sistema estudiat. Aquests punts presenten totes les freqüències reals.

D'altra banda, si almenys un valor propi és negatiu, aquest punt estacionari presenta almenys una direcció on l'energia disminueix. Aquests punts s'anomenen punts de sella. Són especialment importants aquells punts de sella que presenten un únic valor propi negatiu i que s'associen a estats de transició, és a dir, el punt més alt del camí de mínima energia en una reacció. Aquests punts presenten una única freqüència imaginària.

Si es compara l'energia de dos mínims estem obtenint l'energia d'una reacció, és a dir, mesurem paràmetres termodinàmics. Mentre que si comparem un mínim amb un punt de sella, estem estimant l'energia d'activació d'una reacció i mesurem paràmetres cinètics de la reacció.

A l'hora de comparar les variacions d'energies de diferents punts amb dades experimentals no es pot fer amb el resultat d'energia potencial que retorna el càlcul (E), sinó que s'ha de comparar amb una energia que inclogui l'energia de punt zero ($E + ZPE$) si les dades experimentals són espectroscòpiques o amb l'energia lliure de Gibbs (G), que a més de la població dels diferents estats vibracionals i electrònics també considera l'entropia del procés.

Els càlculs normalment es realitzen en fase gas i en una reacció bimolecular això suposa una gran variació en el factor entròpic en l'etapa que els dos reactius s'uneixen. Per això s'utilitzen models de dissolvent on s'elimina aquesta exageració del factor entròpic i s'introdueixen paràmetres com la formació de la cavitat de dissolvent.

5.2.5. Creuament entre sistemes

Quan una espècie triplet decau cap al seu singlet corresponent en el seu estat fonamental, forçosament hi ha d'haver una inversió d'espín. Aquesta inversió no està permesa per les regles de selecció per transicions d'estat electrònic, *i.e.* és poc probable. Si es dona, la inversió d'espín té lloc en un punt on l'energia de l'espècie triplet i l'espècie singlet siguin iguals, i cal que existeixi una interacció entre les funcions d'ona electròniques de les dues espècies mitjançant un operador d'interacció espín-orbita. Aquest punt s'anomena creuament entre sistemes.

Es pot comparar un punt de creuament entre sistemes amb un estat de transició. Tots dos són colls d'ampolla per on cal que passin les espècies per evolucionar, de productes a reactius en un estat de transició, i d'un estat electrònic a un altre en el cas del creuament entre sistemes.

En el punt d'intersecció de les dues superfícies l'energia de les dues espècies és degenerada, però aquesta no és l'única restricció per tal que el creuament es doni. Cal, també, una interacció entre les funcions d'ona. Per trobar aquests punts s'ha utilitzat la metodologia desenvolupada per Robb i col·laboradors,¹⁸³ implementada al Gaussian 03 utilitzant el mètode CASSCF, on s'assigna un 50% de pes a cada sistema.

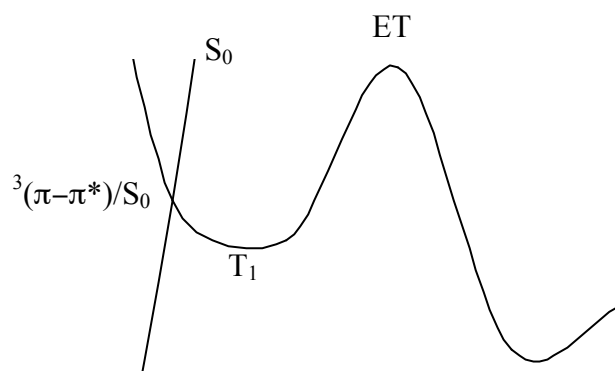


Figura 89: Esquema simplificat de competició de desactivació ($^3(\pi-\pi^*)/S_0$) del triplet (T_1) i l'estat de transició (ET) de la seva reacció.

A més, s'han realitzat càlculs puntuals d'energia amb altres mètodes sobre la geometria del punt de creuament entre sistemes obtinguda a nivell CASSCF. És d'esperar que les superfícies d'energia a diferents nivells de càlcul no siguin paral·leles. Per tant, la geometria de creuament entre sistemes determinada a nivell CASSCF no té per què coincidir amb la que correspondria a altres nivells de càlcul.

¹⁸³ Ragazos, I. N.; Robb, M. A.; Bernardi, F.; Olivucci, M. Optimization and characterization of the lowest energy point on a conical intersection using an MC-SCF Lagrangian. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *197*, 217–223.

Com s'ha comentat anteriorment, en el punt de creuament entre sistemes l'energia del triplet i del singlet són degenerades. Si el càlcul s'ha realitzat a nivell CASSCF, el singlet i el triplet d'aquesta geometria a aquest nivell de càlcul són degenerats. A altres nivells de càlcul no ho són i, de fet, el càlcul de l'energia del singlet i del triplet d'aquesta geometria a altres nivells de càlcul dóna energies molt diferents.

Les geometries dels creuaments entre sistemes són bastant similars a les geometries dels mínims triplets, i força allunyada de la geometria dels mínims singlets. Per tant, el pendent de l'energia del triplet serà més pla que el del singlet. És a dir, quan es calcula l'energia del singlet, petits canvis en la geometria implicaran grans canvis en l'energia. En canvi, en el triplet implicarà uns canvis menors. Per tant, per realitzar càlculs puntuals de la geometria del creuament entre sistemes a d'altres nivells de càlcul s'ha fet sempre considerant que és una espècie triplet.

5.2.6. Model de dissolvent PCM

En aquest treball per tal de modelitzar els efectes del dissolvent, que poden arribar a ser molt importants en algunes reaccions, s'ha utilitzat un model continu. En general la modelització del dissolvent pot arribar a ser molt complexa, ja que pot requerir la consideració d'un gran nombre de molècules del dissolvent. Una manera d'incloure aquest efecte és utilitzant un model continu com el PCM (*Polarizable Continuum Method*). Aquest mètode considera el dissolvent com un medi homogeni caracteritzat per una constant dielèctrica (ϵ). Dintre d'aquest solvent es crea una cavitat on es situa el solut, de manera que el solvent es polaritza. Aquest model és prou simple, però dona bons resultats quan el dissolvent no intervé directament en la reacció.

En els casos que s'ha considerat el model PCM l'energia que es considera és $E + \Delta G_{\text{solv}}$ que inclou l'energia interna del sistema més la variació d'energia lliure de Gibbs de solvatació. S'ha escollit aquest paràmetre ja que $G + \Delta G_{\text{solv}}$ inclou també l'energia lliure de Gibbs en fase gas on els efectes entròpics són molt més importants que en dissolució, sobretot en reaccions bimoleculares, que és el cas de les reaccions de fotocicloaddicions [2+2] estudiades en la present tesi doctoral.

5.2.7. *Estimació de les poblacions relatives i de les velocitats de reacció*

Per estimar les poblacions relatives dels diferents confòrmers s'ha utilitzat la distribució de Boltzmann, Equació 22. Per obtenir la proporció de cada espècie simplement cal sumar-les totes i obtenir el percentatge de cada una.

$$\frac{N_i}{N_j} = e^{-(E_i - E_j)/RT} \quad \text{Equació 22}$$

Per obtenir la velocitat de reacció a partir de les barreres de reacció, però, es va utilitzar la teoria de l'estat de transició, on la constant de velocitat es descriu com l'Equació 23.

$$k = \frac{k_b T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger/RT} \quad \text{Equació 23}$$

Per obtenir les proporcions de productes que s'obtenen quan hi ha reaccions competitives només cal determinar quina proporció de productes evoluciona per cada possible camí. Per això només cal dividir la velocitat d'una reacció (V_p) entre la suma de totes les altres reaccions (V_x).

Sabem que la velocitat d'una reacció de primer ordre, com la ciclació o el trencament dels 1,4-biradicals és defineix com una constant de velocitat per la concentració del reactiu ($V_x = k_x [\text{Bir}]$). En aquest cas, a més, la concentració dels reactius és la mateixa per totes les reaccions, per tant es pot eliminar per obtenir la proporció de productes obtinguts.

Llavors a l'expressió queda només les diferents constants de velocitat de les reaccions, que es defineixen com a l'Equació 23. Ara, els paràmetres k_b , T i h són la constant de Boltzmann, temperatura absoluta i la constant de Planck i també es poden eliminar de l'expressió.

En aquest punt l'expressió depèn únicament de la variació d'energia lliure de Gibbs d'activació (ΔG^\ddagger). D'aquesta forma queda l'expressió final (Equació 24) que només depèn de la variació d'energia lliure de Gibbs d'activació (ΔG^\ddagger), que és un paràmetre que es pot obtenir en els càlculs.

$$\% (p) = \frac{V_p}{\sum_{x=1}^{x=n} V_x} = \frac{k_p [\text{Bir}]}{\sum_{x=1}^{x=n} k_x [\text{Bir}]} = \frac{k_p}{\sum_{x=1}^{x=n} k_x} = \frac{\frac{k_b T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger(p)/RT}}{\sum_{x=1}^{x=n} \frac{k_b T}{h} e^{-\Delta G^\ddagger(x)/RT}} = \frac{c_p e^{-\Delta G^\ddagger(p)/RT}}{\sum_{x=1}^{x=n} c_x e^{-\Delta G^\ddagger(x)/RT}} = \frac{e^{-\Delta G^\ddagger(p)/RT}}{\sum_{x=1}^{x=n} e^{-\Delta G^\ddagger(x)/RT}} \quad \text{Equació 24}$$

5.2.8. Descripció de biradicals singlets, funció d'ona de simetria trencada (broken simetry functions)

Part dels estudis realitzats en aquesta tesi es basen en sistemes biradicals singlet de capes obertes que són aquells que presenten dos electrons desaparellats però amb diferent espín. Aquests sistemes només es poden representar correctament mitjançant mètodes multireferencials, com el CASSCF o CASPT2, ja que existeixen més d'una configuració electrònica per descriure'ls. Malgrat això, en aquest treball s'han utilitzat mètodes monoreferencials (com el DFT) per calcular aquests sistemes.

Per estimar l'energia dels estats biradicals singlets, calculada amb els mètodes DFT, s'ha de trencar la simetria espacial de les densitats electròniques dels electrons α i β , tal com es proposa en treballs previs¹⁸⁴ i que ha estat aplicat a sistemes similars.⁶⁷ Això es fa mesclant els orbitals HOMO i LUMO durant la generació de la funció d'ona.

Es pot demostrar que el resultat de la funció d'ona de simetria trencada és una mescla al 50% dels estats singlet i triplet de capes obertes per al sistema biradicalari i el seu S^2 és aproximadament 1. L'energia de l'estat singlet es pot obtenir mitjançant la projecció de l'espín utilitzant les Equació 25 i Equació 26.

$${}^1E_{(SC)} = {}^1E_{(UB)} + f_{SC} [{}^1E_{(UB)} - {}^3E] \quad \text{Equació 25}$$

$$f_{SC} = \frac{C_T^2}{1 - C_S^2} \approx \frac{{}^1\langle S^2 \rangle}{{}^3\langle S^2 \rangle - {}^1\langle S^2 \rangle} \quad \text{Equació 26}$$

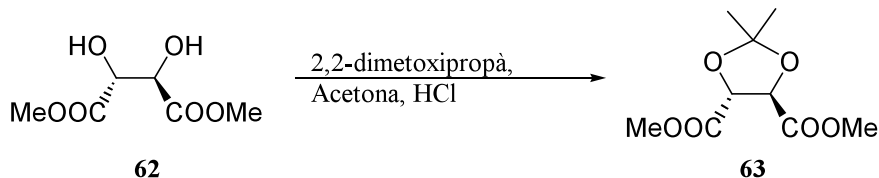
On ${}^1E_{(SC)}$ és l'energia del singlet corregida, ${}^1E_{(UB)}$ és l'energia del singlet no corregida, 3E és l'energia del triplet i ${}^1\langle S^2 \rangle$ i ${}^3\langle S^2 \rangle$ són els valors obtinguts de $\langle S^2 \rangle$ del singlet i del triplet respectivament en el moment del càlcul.

¹⁸⁴ Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. Density functional theory prediction of the relative energies and isotope effects for the concerted and stepwise mechanisms of the Diels–Alder reaction of butadiene and ethylene. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036–6043.

5.3. Síntesi i estudi de reactivitat de 2(5H)-furanones 6,7-substituïdes

5.3.1. Síntesi de 2(5H)-furanones γ -substituïdes

5.3.1.1. Síntesi de 2,3-O-isopropiliden-L-tartrat de dimetil, **63**¹⁸⁵



En un baló d'1 L proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 70.5 g (396 mmol) de L-tartrat de dimetil, **62**, en 180 mL d'acetona. S'hi addicionen 365 mL de 2,2-dimetoxipropà i 6.0 mL d'àcid clorhídric concentrat. La mescla es reflueix durant 14 hores. A continuació s'evapora el dissolvent obtenint-se aproximadament 150.0 g d'un oli groguenc que s'utilitza en la següent reacció sense més purificació. Una alíquota es va purificar mitjançant cromatografia en columna, hexà:èter 9:1.

Dades físiques de **62**:

$[\alpha]_D$: +20.0 (*c* 2.5, aigua), bibliografia $[\alpha]_D$: +21.1 \pm 1 (1%, aigua).¹⁸⁶

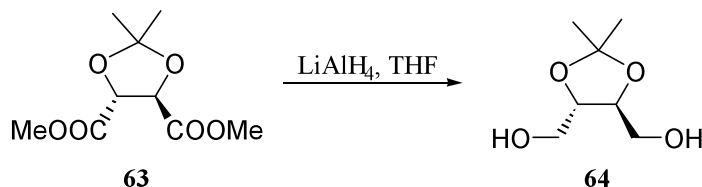
Dades físiques i espectroscòpiques de **63**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.75 (s, 2H, H-2, H-3), 3.76 (s, 6H, 2COOCH₃), 1.43 (s, 6H, C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 169.9 (C=O), 113.7 (C(CH₃)₂), 76.9 (C(CH₃)₂), 52.6 (C-2, C-3), 26.0 (COOCH₃).

$[\alpha]_D$: -41.0 (*c* 0.98, CHCl₃), bibliografia $[\alpha]_D$: -42.6 (*c* 5.1, CHCl₃).¹⁸⁵

5.3.1.2. Síntesi de 2,3-O-isopropiliden-L-treitol, **64**^{185,187}



¹⁸⁵ Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S.; Hemperly, S. B. 1,4-di-O-alkyl threitols from tartaric acid: 1,4-di-O-benzyl-L-threitol. *Org. Synth.* **1990**, 68, 92-103.

¹⁸⁶ www.sigma-aldrich.com; CAS n° 608-68-4.

¹⁸⁷ Feit, P. W. 1,4-Bismethanesulfonates of the Stereoisomeric Butanetetraols and Related Compounds. *J. Med. Chem.* **1964**, 7, 14-17.

En un baló de tres boques de 2 L de capacitat amb un refrigerant de reflux, un embut d'addició de pressió compensada, agitació mecànica i atmosfera de nitrogen s'hi introdueixen 27.5 g (725 mmol) de LiAlH₄ i 450 mL de THF anhidre. Es refreda a 0 °C i s'hi addiciona, a poc a poc i amb agitació intensa, el cru de la reacció anterior dissolt en 250 mL de THF anhidre. Un cop s'ha acabat l'addició, la mescla es reflueix durant 3 hores i es deixa refredar a temperatura ambient. Seguidament es posa el baló en un bany de gel/aigua i s'hi afegeix Na₂SO₄·10H₂O sòlid, a poc a poc, i controlant que la temperatura si de 10 °C fins que no s'observa evolució d'hidrogen. Es deixa agitant tota la nit.

Es filtra el sòlid restant, que es renta repetidament amb acetat d'etil fins que no s'obté més producte. S'evapora el dissolvent i l'oli que s'ha obtingut s'extreu amb 100 mL d'una mescla d'AcOEt:Hexà 1:9. Finalment s'obtenen 49.5 g (305 mmol, 77% dels dos passos) d'un oli que s'identifica com 2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **64**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **64**:

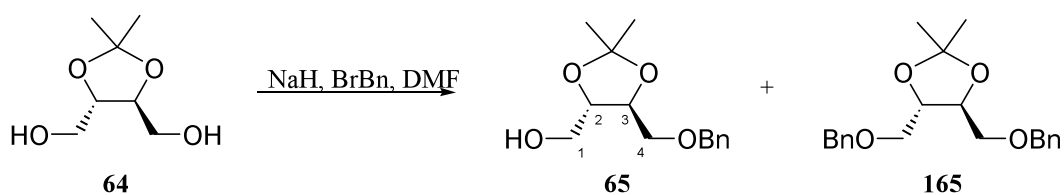
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 3.98 (m, 2H, H-2, H-3), 3.73 (m, 4H, H-1, H-4), 2.57 (m, 2H, 2OH), 1.42 (s, 6H, C(CH₃)₂).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 109.3 (C(CH₃)₂), 78.0 (C-2), 62.0 (C-1), 27.0 (C(CH₃)₂).

[α]_D: +3.7 (c 1.6, CHCl₃), bibliografia [α]_D: +4.1 (c 5, CHCl₃).¹⁸⁷

bibliografia [α]_D: +2.78 (c 4.67, CHCl₃).¹⁸⁵

5.3.1.3. Síntesi de 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **65**⁵⁹



En un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica, un embut d'addició i atmosfera de nitrogen es dissolen 1.98 g (49.5 mmol, 60% de puresa en suspensió de parafines) de NaH en 60 mL de DMF anhidre i es refreda a -23 °C en un bany de CCl₄/CO₂. S'hi addicionen, lentament, 8.03 g (49.5 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **64**, dissolts en 30 ml de DMF anhidre i es deixa 10 minuts. Finalment s'hi afegeixen, lentament, 5.9 mL (49.7 mmol) de bromur de benzil en 45 mL de DMF anhidre. Es deixa 20 minuts al bany de CCl₄/CO₂ i després es posa en un bany de gel/aigua durant 1 hora més. Es deixa arribar a temperatura ambient i s'agita encara 1 hora més i posteriorment s'evapora el dissolvent a pressió reduïda (bany a 35°C).

S'obté un sòlid que es dissol en 50 mL de CH₂Cl₂ i es renta amb 50 mL d'una solució saturada de clorur sòdic. La fase aquosa es torna a extreure amb 50 mL de CH₂Cl₂. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i l'oli que s'obté es purifica per cromatografia, a pressió, en una columna de tres centímetres de diàmetre, 50 g de gel de sílice i AcOEt:hexà 1:3 com eluent. S'obtenen 1.30 g (3.96 mmol, 8% de rendiment) d'un oli groc que s'identifica com 1,4-di-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **165**, i 10.07 g (39.9 mmol, 81% de rendiment) d'un producte que s'identifica com 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **65**.

Dades espectroscòpiques de **65**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.45–7.25 (m, 5H, H-Ar), 4.61 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 4.13–4.04 (m, 1H, H-2), 4.02–3.93 (m, 1H, H-3), 3.85–3.64 (m, $J_{gem}=9.9$ Hz, $J_{1,2}=5.0$ Hz, 3H, H-1, 2H-4), 2.59 (dd, $J_{gem}=9.9$ Hz, $J_{1,2}=5.7$ Hz, 1H, H-1), 2.52 (b.a. 1H, OH), 1.44 (s, 6H, C(CH₃)₂).

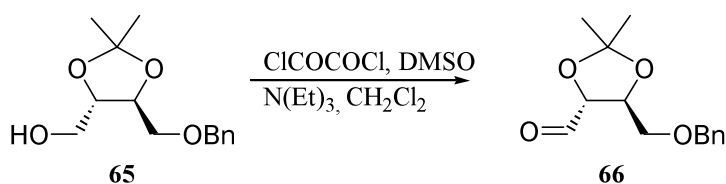
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 137.4/128.2/127.6/127.5 (C-Ar), 109.1 (C(CH₃)₂), 79.4 (C-2), 76.3 (C-3), 73.4 (CH₂(C₆H₅)), 70.1 (C-1), 62.2 (C-4), 26.7 (C(CH₃)₂).

$[\alpha]_D$: + 12.2 (*c* 2.3, CHCl₃); bibliografia $[\alpha]_D$: +9 (*c* 0.99, CHCl₃).⁵⁹

Dades espectroscòpiques de **165**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.34 (m, 10H, H-Ar), 4.60 (m, 4H, 2CH₂C₆H₅), 4.06–3.91 (m, 4H, H-2, H-3), 3.63 (m, 8H, H-1, H-4), 1.45 (s, 6H, C(CH₃)₂).

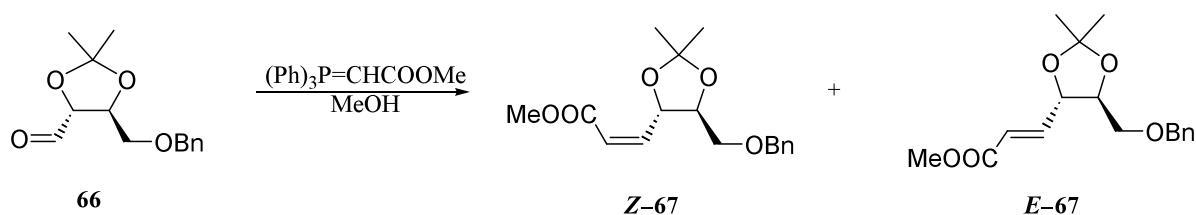
5.3.1.4. Síntesi de (5*S*)-[(1*S*)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5*H*)-furanona, **60a**⁵⁴



En un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 4.0 mL de clorur d'oxalil (45.8 mmol) en 100 mL de CH₂Cl₂. La mescla es refreda en un bany d'acetona/CO₂. Passats 5 minuts s'hi afegeixen, a poc a poc, 7.0 mL de DMSO anhidre (98.6 mmol) amb 20 mL de CH₂Cl₂. Al cap de 5 minuts s'hi afegeixen, gota a gota, una solució de 9.80 g de 4-*O*-benzil-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **65**, (38.8 mmol) en 30 mL de CH₂Cl₂ i es deixa agitant 30 minuts. A continuació s'hi afegeixen 28 mL de trietilamina destil·lada. Vint minuts després es deixa que s'escalfi lentament fins a temperatura ambient.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en 130 mL de CH₂Cl₂. La fase orgànica es renta amb 75 mL d'una solució saturada de sal, s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i

s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli que s'utilitza en el següent pas sense més purificació.

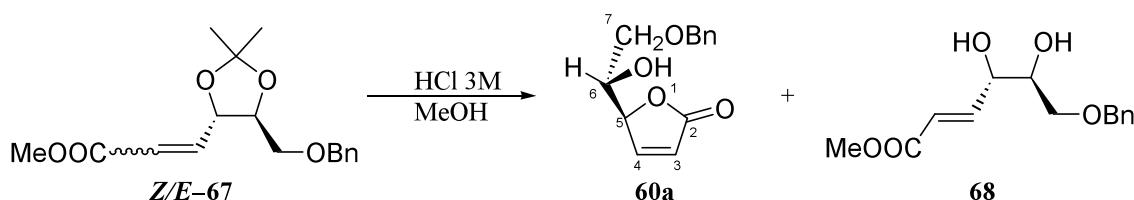


L'oli que s'obté de l'apartat anterior es dissol en 100 mL de metanol en un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica i es posa en un bany d'aigua/gel. Seguidament s'afegeix, en petites porcions, 13.5 g (40.4 mmol) de (metoxicarbonilmetil)trifenilfosforà i la mescla es deixa tota la nit agitant-se a temperatura ambient. S'evapora el dissolvent i l'oli que s'obté s'extreu amb AcOEt:hexà 1:9. Queda un sòlid blanc (òxid de trifenilfosfina), restant una solució que s'evapora donant un oli que s'utilitza en el següent pas sense més purificació.

Dades espectroscòpiques de *E/Z*-67:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) (*Z*-67) δ : 7.40–7.30 (m, 5H, Ar), 6.22 (dd, $J_{2,3}=11.7$ Hz, $J_{3,5}=8.5$ Hz, 1H, H-3), 5.95 (dd, $J_{2,3}=11.7$ Hz, $J_{2,5}=1.1$ Hz, 1H, H-2), 4.65 (d, $J_{gem}=12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.56 (d, $J_{gem}=12.1$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.40 (dt, $J_{5,3}=8.5$ Hz, $J_{5,2}=1.1$ Hz, 1H, H-5), 4.04–3.94 (m, H-6), 3.96–3.90 (m, 1H, H-4, solapat amb *E*-67), 3.74 (d, $J_{gem}=12.3$ Hz, H-6), 3.69 (s, 3H, CH_3OOC), 1.47 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) (*E*-67) δ : 7.40–7.30 (m, 5H, Ar), 6.93 (dd, 1H, $J_{3,2}=15.6$ Hz, $J_{3,5}=5.3$ Hz, H-3), 6.12 (dd, 1H, $J_{2,3}=15.6$ Hz, $J_{2,5}=1.5$ Hz, H-2), 4.62–4.53 (solapat amb *Z*-67 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.45 (ddd, $J_{5,6}=8.4$ Hz, $J_{5,3}=5.3$ Hz, $J_{5,2}=1.5$ Hz, H-5), 4.05–3.90 (m, 1H, H-5, solapat amb *Z*-67), 3.76 (s, 3H, CH_3OOC), 3.70–3.60 (m, 2H, H-6), 1.47 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).



L'oli obtingut en el pas anterior es dissol en 50 mL de metanol. La solució es refreda a 0 °C, s'agita vigorosament i s'hi afegeixen 16 mL d'àcid clorhídric concentrat. L'evolució de la reacció a temperatura ambient es controla per cromatografia en capa prima (AcOEt:hexà 1:1). Quan ha finalitzat (30 minuts), s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'hi addicionen 25 mL de CH_2Cl_2 i 25 mL d'una solució saturada de clorur sòdic i s'extreu. Es recull la fase orgànica i la fase aquosa es

renta amb 25 mL de CH₂Cl₂. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El cru es cromatografia a pressió en una columna de tres centímetres de diàmetre amb de gel de sílice utilitzant AcOEt:hexà 1:1, obtenint-se 4.75 g (20.3 mmol, 52 % de rendiment) d'un producte que s'identifica com (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**, amb senyal ample a t_r = 6–8 minuts i 0.86 g (3.23 mmol, 8% de rendiment) d'un altre producte que s'identifica com (4S,5S)-(E)-6-benziloxi-4,5-dihidroxi-2-hexenoat de metil, **68**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **60a**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.46 (dd, $J_{4,3}$ =5.7 Hz, $J_{4,5}$ =1.5 Hz, 1H, H-4), 7.37 (m, 5H, H-Ar), 6.18 (dd, $J_{3,4}$ =5.7 Hz, $J_{3,5}$ =2.2 Hz, 1H, H-3), 5.19 (m, 1H, H-5), 4.62 (d, J_{gem} =11.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 4.55 (d, J_{gem} =11.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 4.04 (m, 1H, H-6), 3.67 (dd, J_{gem} =9.7 Hz, $J_{7,6}$ =5.2 Hz, 1H, H-7), 3.60 (dd, J_{gem} =9.7 Hz, $J_{7,6}$ =5.7 Hz, 1H, H-7), 2.53 (d, $J_{OH,6}$ =5.2 Hz, 1H, OH).

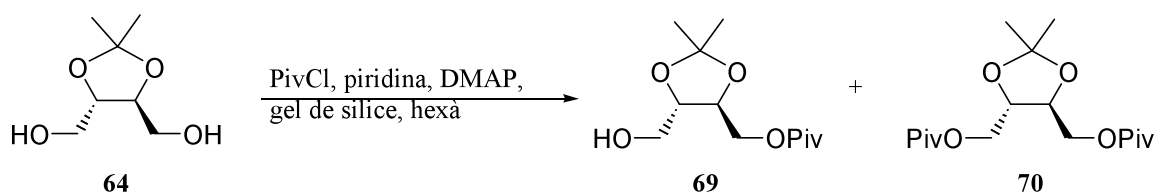
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 173.2 (C=O), 154.1 (C-4), 137.7/129.0/128.52/128.3 (C-Ar), 122.7 (C-3), 84.1 (C-5), 74.1 (CH₂C₆H₅); 70.8 (C-6), 70.4 (C-7).

$[\alpha]_D^{25}$: -74.9 (c 1.2, CHCl₃); bibliografia: $[\alpha]_D^{25}$: -73.2 (c 1.0, CHCl₃).^{54b}

p.f.: 78–81 °C (AcOEt/Hexà), bibliografia 79–81 °C (AcOEt/hexà).^{54b}

Dades espectroscòpiques de **68**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.35 (m, 5H, H-Ar), 6.94 (dd, $J_{3,2}$ =15.6 Hz, $J_{3,4}$ =4.7 Hz, $J_{3,5}$ =0.4 Hz, 1H, H-3), 6.17 (dd, $J_{2,3}$ =15.6 Hz, $J_{2,4}$ =1.8 Hz, $J_{2,5}$ =0.9 Hz, 1H, H-2), 4.64–4.51 (m, CH₂C₆H₅, 3H, H-4), 4.41 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.65 (m, 2H, H-6), 2.96 (b.a., 1H, H-OH), 2.73 (b.a., 1H, H-OH).

5.3.1.5. Síntesi de 4-*O*-pivaloïl-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **69**

En un baló de 2 L proveït d'agitació mecànica s'hi afegeixen 10.183 g (62.8 mmol) de 2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **64**, aproximadament 10 g de gel de sílice i 500 mL de CH₂Cl₂. S'agita durant cinc minuts i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. El baló es purga amb nitrogen i es posa en un bany a 0 °C. Després s'hi afegeixen 1 L d'hexà, 10 mL de piridina anhidre (0.12 mol) i, finalment, 7.5 mL de clorur de pivaloïl (60.8 mmol). Es deixa agitant-se tota una nit a temperatura ambient. A continuació, el gel de sílice es posa en una columna de cromatografia d'un centímetre de diàmetre i es fa passar CH₂Cl₂ fins que s'elueixen tots els productes. S'evapora el dissolvent i l'oli resultant s'extreu amb èter (2x200 mL). L'oli que resta s'identifica com el diol **64**.

S'ajunten les fraccions d'èter i s'evapora el dissolvent donant un oli que es cromatografia en columna amb gel de sílice usant hexà com eluent i augmentant a poc a poc la polaritat fins a AcOEt/hexà 1:1. D'aquesta manera s'obtenen per ordre d'elució l'1,4-di-*O*-pivaloïl-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **70**, (2.039 g, 6.2 mmol, 10 % de rendiment). Seguidament s'elueix el 4-*O*-pivaloïl-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **69**, (6.340 g, 25.7 mmol, 41% de rendiment). En aquest moment es continua augmentat la polaritat fins que s'acaba d'eluir el producte de partida 2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **64**, 3.372 g en total, 20.8 mmol, 33%). S'obté una proporció **69:70:64** de 49:12:39 de productes finals aïllats. El rendiment de la reacció considerant el producte que es recupera és de 61 % de **69** i 15% de **70**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **69**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ: 4.19 (m, $J_{\text{gem}}=6.9$ Hz, 2H, H-1), 4.09 (m, $J_{2,3}=8.0$ Hz, 1H, H-2), 3.93 (ddd, $J_{3,2}=8.0$ Hz, $J_{3,4}=4.4$ Hz, $J_{3,4}=3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.80 (dd, $J_{\text{gem}}=11.9$ Hz, $J_{4,3}=3.7$ Hz, 1H, H-4), 3.65 (dd, $J_{\text{gem}}=11.9$ Hz, $J_{4,3}=4.4$ Hz, 1H, H-4), 2.10 (s, 1H, OH), 1.45 (s, 6H, C(CH₃)₂), 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ: 178.8 (C=O), 110.0 (C(CH₃)₂); 78.7 (C-2), 76.2 (C(CH₃)₂); 75.4 (C-3), 64.0 (C-4), 62.2 (C-1), 39.3 (C(CH₃)₃), 27.6 (C(CH₃)₃).

IR (ATR): 3492, 2982, 2936, 2876, 1731, 1397–1371, 1160 cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +24.1 (*c* 2.1, CHCl₃).

EM m/z (EI): 231 ($[M-CH_3]^+$, 45), 215 ($[M-(CH_2-OH)]^+$, 2), 189 ($[M-C(CH_3)_3]^+$, 1), 173 ($[M-C_4H_9O]^+$, 2), 157 (47), 147 (4), 131 (18), 113 (11), 85 (24), 69 (23), 57 (100), 43 (40).

Anàlisi elemental: Calculada per (C₁₂H₂₂O₅): C 58.52%, H 9.00%.

Experimental: C 58.51%, H 8.97%.

Dades espectroscòpiques de 70:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 4.28 (ddd, $J_{gem}=11.9$ Hz, $J_{1,2}=J_{4,3}=2.7$ Hz, $J_{1,3}=J_{4,2}=1.4$ Hz, 2H, H-1, H-4), 4.18 (ddd, $J_{gem}=11.9$ Hz, $J_{1,2}=J_{4,3}=2.7$ Hz, $J_{1,3}=J_{4,2}=1.4$ Hz, 2H, H-1, H-4), 4.06 (m, 2H, H-2, H-3), 1.41 (s, 6H, O₂C(CH₃)₂), 1.20 (s, 18H, 2C(CH₃)₃).

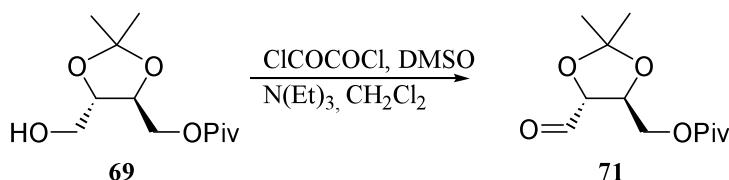
¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 177.7 (C=O), 109.5 (C(CH₃)₂), 75.6 (C-2, C-3), 63.0 (C-1, C-4), 38.5 (C(CH₃)₃), 26.9 (C(CH₃)₃), 26.7 (C(CH₃)₂).

IR (ATR): 2972, 2933, 2873, 1731, 1397, 1369, 1150 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$: + 0.9 (*c* 2.2, CHCl₃).

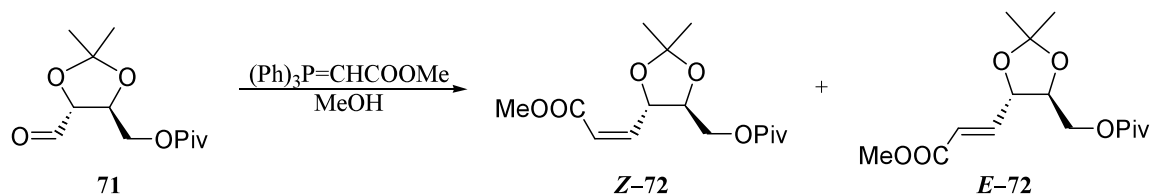
EM m/z (EI): 331 ($[M+H]^+$), 315 ($[M-CH_3]^+$, 66), 215 ($[M-(OC=OC(CH_3)_3)]^+$, 4), 171 ($[M-(C=OC(CH_3)_3-O_2C(CH_3)_2)]^+$, 8), 157 ($[M-(OC=OC(CH_3)_3-O_2C(CH_3)_2)]^+$, 67), 126 ($[M-2x(OC=OC(CH_3)_3 + 2H)]^+$, 275), 85 (46), 69 (17), 57 (100), 41 (31).

5.3.1.6. Síntesi de (5S)-[(1S)-2-pivaloïloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, 61a



En un baló de 250 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 1.9 mL de clorur d'oxalil (21.8 mmol) en 50 mL de CH₂Cl₂. La mescla es refreda en un bany d'acetona/CO₂. Passats 5 minuts s'hi afegeixen, a poc a poc, 3.1 mL de DMSO anhidre (43.7 mmol) en 10 mL de CH₂Cl₂, 5 minuts després s'hi afegeix, gota a gota, una solució de 5.061 g de 4-*O*-pivaloïl-2,3-*O*-isopropiliden-*L*-treitol, **69**, (20.5 mmol) en 20 mL de CH₂Cl₂. 30 minuts més tard s'hi afegeixen 12.0 mL de trietilamina destil·lada i 20 minuts després es deixa que s'escalfi lentament fins a temperatura ambient.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en 75 mL de CH₂Cl₂. La fase orgànica es renta amb 30 mL d'una solució saturada de sal. Les fraccions aquoses es renten dues vegades amb 75 mL de CH₂Cl₂. Les fraccions orgàniques s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. S'obté un oli que s'utilitza en el següent pas sense més purificació.



En un baló de 250 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica es dissol l'oli obtingut en l'apartat anterior en 50 mL de metanol i es posa en una bany d'aigua/gel. Seguidament s'hi afegeixen, en petites porcions, 7.22 g (21.6 mmol) de (metoxycarbonilmetil)trifenilfosforà i la mescla es deixa tota la nit agitant-se a temperatura ambient. El dissolvent s'evapora obtenint-se un sòlid que s'utilitza en el següent pas sense més purificació.

Dades físiques i espectroscòpiques de *E/Z*-72:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) (*E*-72) δ : 6.91 (dd, $J_{3,2}=15.6$ Hz, $J_{3,4}=5.2$ Hz, 1H, H-3), 6.14 (dd, $J_{2,3}=15.6$ Hz, $J_{2,4}=1.5$ Hz, 1H, H-2), 5.55–5.45 (m, 1H, H-4), 4.45–4.35 (m 1H, H-6), 4.24 (dd, $J_{\text{gem}}=7.0$ Hz, $J_{6,5}=4.7$ Hz, 1H, H-6), 3.92 (m, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, CH_3OOC), 1.44 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) (*E*-72) δ : 178.0 (C=O), 166.2 (C=O), 143.5 (C-2), 122.6 (C-3), 110.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 78.4 (C-5), 75.9 (C-4), 63.3 (C-6), 51.7 (COOCH_3), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.9/26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

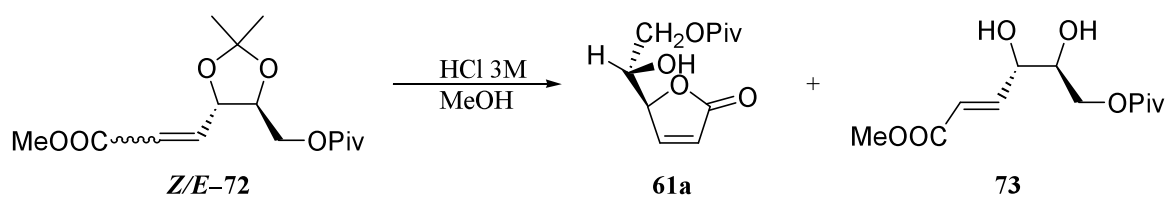
$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) (*Z*-72) δ : 6.20 (dd, $J_{3,2}=11.7$ Hz, $J_{3,4}=8.4$ Hz, 1H, H-3), 5.96 (dd, $J_{2,3}=11.7$ Hz, $J_{2,4}=1.1$ Hz, 1H, H-2), 5.50 (m, 1H, H-4), 4.34 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{6,5}=3.3$ Hz, 1H, H-6), 4.14 (dd, $J_{\text{gem}}=12.2$ Hz, $J_{6,5}=4.9$ Hz, 1H, H-6), 3.92 (m, 1H, H-5), 3.69 (s, 3H, CH_3OOC), 1.44 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) (*Z*-72) δ : 178.2 (C=O), 165.6 (C=O), 145.4 (C-2), 122.8 (C-3), 110.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79.0 (C-5), 73.4 (C-4), 63.1 (C-6), 51.5 (COOCH_3), 38.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.1/27.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

MS m/z (ESI): 323.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla *E/Z*): Calculada per ($\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_6$): C 59.98%, H 8.05%.

Experimental: C 59.88%, H 8.24%.



El sòlid de l'apartat anterior s'extreu amb èter, s'evapora el dissolvent i l'oli resultant es dissol en 50 mL de metanol. La solució s'agita vigorosament i s'hi addiciona, poc a poc, 16.6 mL de HCl concentrat. L'evolució de la reacció (aproximadament 30 minuts) es controla per cromatografia en capa prima (AcOEt:hexà 1:1). S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el residu es dissol en 25 mL de CH₂Cl₂. Es renta amb una solució saturada de NaCl. Es recull la fase orgànica i la fase aquosa es renta amb 25 mL de CH₂Cl₂. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent.

El cru es cromatografia a pressió en una columna de tres centímetres de diàmetre utilitzant AcOEt:hexà 1:1, obtenint-se, per ordre d'elució 2.4 g (10.5 mmol, 51 % de rendiment) d'un oli que s'identifica com (5*S*)-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-hidroxiètil]-2(5*H*)-furanona, **61a**, amb senyal a $t_r=4.96$ minuts i 395 mg (1.5 mmol, 7% de rendiment) d'un oli que s'identifica com (4*S*,5*S*)-(E)-6-pivaloïloxi-4,5-dihidroxi-2-hexenoat de metil, **E-73**. L'oli de **61a** es pot cristal·litzar amb AcOEt:hexà.

Dades físiques i espectroscòpiques de 61a:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.52 (dd, 1H, $J_{4,3}=5.8$ Hz, $J_{4,5}=4.5$ Hz, H-4), 6.25 (dd, 1H, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{3,5}=2.2$ Hz, H-3), 5.13 (m, 1H, H-5), 4.32 (dd, 1H, $J_{gem}=10.8$ Hz, $J_{7,6}=6.1$ Hz, H-7), 4.24 (dd, 1H, $J_{gem}=10.8$ Hz, $J_{7,6}=4.5$ Hz, H-7), 4.11 (m, 1H, H-6), 2.64 (d, 1H, $J_{OH,6}=5.9$ Hz, H-OH), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃): 178.5 (C=O), 172.0 (C=O), 152.7 (C-4), 122.8 (C-3), 82.9 (C-5), 69.8 (C-6), 64.6 (C-7), 38.6 (C(CH₃)₃), 26.9 (C(CH₃)₃).

IR (ATR): 3428, 2973, 1746, 1696, 1166 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$: -66.5 (c 2.6, CHCl₃).

p.f.: 88–91 °C (AcOEt/Hexà).

EM m/z (ESI): 251.0 ([M+Na]⁺, 93), 267.0 ([M+K]⁺, 100).

Anàlisi elemental: Calculada per (C₁₁H₁₆O₅): C 57.88%, H 7.07%.

Experimental: C 57.52%, H 7.06%.

Dades físiques i espectroscòpiques de 73:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 6.98 (dd, $J_{3,2}=15.7$ Hz, $J_{3,4}=4.7$ Hz, 1H, H-3), 6.19 (dd, $J_{2,3}=15.7$ Hz, $J_{2,4}=1.8$ Hz, 1H, H-2), 4.28 (dd, 1H, $J_{gem}=11.8$ Hz, $J_{6,5}=5.0$ Hz, 2H, H-6), 4.35–4.22 (m, 1H, H-4), 4.17 (dd, $J_{gem}=11.8$ Hz, $J_{6,5}=5.8$ Hz, 1H, H-6), 3.84 (m, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.05 (s, 2H, OH), 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 179.5 (C=O), 167.0 (C=O), 146.5 (C-3), 122.8 (C-2), 72.5 (C-5), 71.3 (C-4), 65.4 (C-6), 52.1 (COOCH_3), 39.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR): 3437, 2960, 2909, 2874, 1705, 1660, 1460, 1437, 1281, 1158 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: +465.0 (c 0.4, CHCl_3).

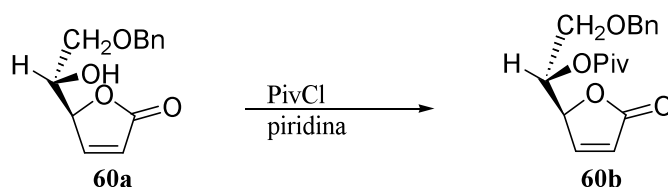
EM m/z (ESI): 283.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 10), 299.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 63), 543.0 ($[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 100).

Anàlisi elemental: Calculada per ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6 \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$): C 53.52%, H 7.86%.

Experimental: C 53.10%, H 7.72%.

S'han enregistrat els espectres COSY i HMBC.

5.3.1.7. Síntesi de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60b**



En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica s'hi posen 500 mg (2.13 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-2(5H)-furanona, **60a**, atmosfera de nitrogen i es refreda en un bany de gel/aigua. Seguidament s'hi afegeixen 5.0 mL de CH_2Cl_2 anhidre i es deixa que es temperi, a continuació s'afegeix 1.0 mL de piridina destil·lada i es torna a deixar que es temperi. Finalment s'hi afegeixen 0.53 mL de clorur de pivaloïl (4.30 mmol) i es deixa tota la nit agitant-se.

S'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el sòlid que s'obté es renta amb una mescla d'AcOEt:Hexà 1:4 (2x25 mL i 2x10 mL). S'evaporen els dissolvents i el residu obtingut es cromatografia en columna d'un centímetre de diàmetre amb 5 g de gel de sílice i amb AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen d'aquesta manera 585 mg (1.84 mmol, 86% de rendiment) d'un oli que s'identifica com (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60b**, i amb senyal a amb $t_r=9.47$ min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **60b**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (dd, $J_{4,3}=5.7$ Hz, $J_{4,5}=2.2$ Hz, 1H, H-4), 7.35 (m, 5H, H-Ar), 6.12 (dd, $J_{3,4}=5.7$ Hz, $J_{3,5}=1.6$ Hz, 1H, H-3), 5.38 (m, 1H, H-5), 5.26 (ddd, $J_{6,7}=7.2$ Hz, $J_{6,7}=6.0$ Hz, $J_{6,5}=2.5$ Hz, 1H, H-6), 4.58 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.82 (dd, $J_{\text{gem}}=9.7$ Hz, $J_{7,6}=7.2$ Hz, 1H, H-7), 3.69 (dd, $J_{\text{gem}}=9.7$ Hz, $J_{7,6}=6.0$ Hz, 1H, H-7), 1.14 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 177.2 (C=O), 172.1 (C=O), 152.6 (C-4), 137.2/128.3/127.7/127.4 (C-Ar), 122.2 (C-3), 81.3 (C-5), 73.4 (C-7), 68.9 (C-6), 67.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 38.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

IR (ATR): 3031–3090, 2870–2870, 1759, 1729, 1603 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: -74.0 (c 2.8, CHCl_3).

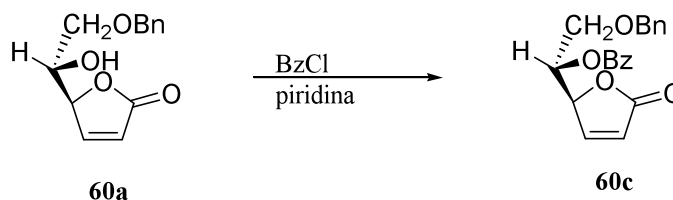
EM m/z (ESI): 319.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 2), 341.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 20), 357.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental: Calculada per ($\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5$): C 67.91%, H 6.97%.

Experimental: C 67.57%, H 7.02%.

S'han enregistrat els espectres COSY i HMQC.

5.3.1.8. Síntesi de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5H)-furanona, **60c**



En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen el col·loquen 502 mg (2.14 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxiètil]-2(5H)-furanona, **60a**, i es refreda en un bany de gel/aigua. Seguidament s'hi afegeixen 5.0 mL de CH_2Cl_2 anhidre i es deixa que es temperi. A continuació s'hi afegeix 1.0 mL de piridina destil·lada i es deixa cinc minuts. Finalment s'hi afegeixen lentament 0.5 mL de clorur de benzoïl (4.31 mmol) i es deixa tota la nit agitant-se.

Es destil·la la piridina a pressió reduïda i el sòlid que s'obté es renta amb una mescla d'AcOEt:hexà 1:4 (2x25 mL i 2x10 mL). L'extracte resultant es cromatografia en columna d'un centímetre de diàmetre amb 5 g de gel de sílice i amb AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen 664 mg (1.96 mmol, 92% de rendiment) d'un oli que s'identifica com (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5H)-furanona, **60c**, i amb senyal a $t_r = 6.47$ min.

Dades físiques espectroscòpiques de **60c**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.97 (m, 2H, H-Ar), 7.60 (m, 1H, H-Ar), 7.50–7.30 (m, 8H, H-Ar, 1H, H-4), 6.12 (dd, $J_{3,4}=6.2$ Hz, $J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.51 (m, 2H, H-5, H-6), 4.67 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.60 (d, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.95 (dd, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, $J_{7,6}=6.9$ Hz, 1H, H-7), 3.84 (dd, $J_{\text{gem}}=12.0$ Hz, $J_{7,6}=5.6$ Hz, 1H, H-7).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 172.8 (C=O), 165.9 (C=O), 153.2 (C-4), 137.8/134.0/130.5/130.2/129.4/128.9/128.4/128.2 (C-Ar), 123.2 (C-3), 82.0 (C-5), 74.1 (C-7), 70.7 (C-6), 68.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

IR (ATR): 3031, 3062, 2861, 2922, 1718, 1758, 1600 cm^{-1} .

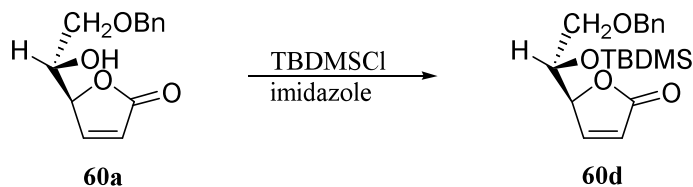
$[\alpha]_D^{25}$: -58.0 (c 2.8, CHCl_3).

EM m/z (ESI): 361.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 15), 377.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

HRMS m/z (FAB+) ($\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_5$) Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 339.1232.

Experimental: 339.1225.

5.3.1.9. Síntesi de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-*tert*-butildimetilsililoxietil]-2(5H)-furanona, **60d**



En un baló de 25 mL amb agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 533 mg (2.28 mmol) de **60a** en 10 mL de CH_2Cl_2 anhidre i es col·loca en un bany d'aigua/gel. A continuació s'hi addicionen 449 mg (6.60 mmol) d'imidazole dissolts en 3.0 mL de CH_2Cl_2 anhidre i 986 mg (6.54 mmol) de clorur de *tert*-butildimetilsilil dissolts en 2.0 mL de CH_2Cl_2 anhidre. La mescla es deixa reaccionar durant la nit.

S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i l'oli resultant es dissol en hexà, es filtra i es torna a eliminar el dissolvent a pressió reduïda. L'oli resultat es cromatografia en columna de dos centímetres de diàmetre amb gel de sílice utilitzat barreges d'hexà:AcOEt 9:1 fins 4:1. D'aquesta forma s'obtenen 752 mg (2.16 mmol, 95 %) d'un oli incolor que es caracteritza com a **60d** per les seves dades espectroscòpiques i amb senyal a $t_r = 11.08$ min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **60d**:

^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 (dd, $J_{4,3}=5.7$ Hz, $J_{4,5}=1.6$ Hz, 1H, H-4), 7.39–7.29 (m, 5H, H-Ar), 6.12 (dd, $J_{3,4}=5.7$ Hz, $J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.19 (m, 1H, H-5), 4.57 (d, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.52 (d, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.02 (m, $J_{6,7}=6.7$ Hz, $J_{6,7}=5.3$ Hz, $J_{6,5}=3.7$ Hz, 1H, H-6), 3.62 (dd, $J_{\text{gem}}=9.6$ Hz, $J_{7,6}=6.7$ Hz, 1H, H-7), 3.51 (dd, $J_{\text{gem}}=9.6$ Hz, $J_{7,6}=5.3$ Hz, 1H, H-7), 0.86 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.06 (s, 6H, $\text{Si}-(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (90.0 MHz, CDCl_3): 173.1 (C=O), 154.0 (C-4), 137.7 (C-*ipso*), 128.5, 127.8/127.7 (C-Ar), 122.4 (C-3), 84.0 (C-5), 73.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 71.2 (C-7), 70.9 (C-6), 25.7 (C($\underline{\text{C}}\text{H}_3$)₃), 18.0 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), -4.6 (Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), -4.9 (Si- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$).

IR (ATR): 2928, 2856, 1788, 1754, 1471, 1361, 1553, 1090, 832 cm^{-1} .

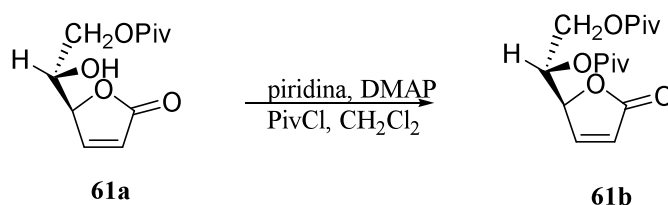
$[\alpha]_D^{25}$: -58.5 (*c* 0.6, CHCl_3).

HRMS *m/z* (FAB+) ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$): Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 371.1649.

Experimental: 371.1647.

S'han enregistrat l'espectre HSQC.

5.3.1.10. Síntesi de (5*S*)-[(1*S*)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5*H*)-furanona, **61b**



En un baló de 50 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen s'hi posen 492 mg (2.16 mmol) de (5*S*)-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-hidroxiètil]-2(5*H*)-furanona **61**, 54 mg de DMAP (0.44 mmol). Es col·loca en un bany de gel/aigua, s'hi addicionen 10.0 mL de CH_2Cl_2 i s'espera cinc minuts a que es temperi.

Seguidament s'hi afegeix 1.0 mL de piridina destil·lada i, finalment, 0.8 mL de clorur de pivaloïl (6.50 mmol). Es deixa tota la nit agitant-se a temperatura ambient. Es destil·la el dissolvent a pressió reduïda, s'hi afegeixen 25 mL de CH_2Cl_2 i es renta amb 25 mL d'una solució saturada de clorur sòdic. La fase aquosa es renta amb 25 mL de CH_2Cl_2 . S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent.

S'obté un oli de color groc fosc que es cromatografia a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre amb 10 g de gel de sílice i amb AcOEt:hexà 1:3 com eluent, obtenint-se 517 mg (1.66 mmol, 77% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com (5*S*)-[(1*S*)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5*H*)-furanona, **61b**, i amb senyal a $t_r = 6.50$ min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **61b**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.40 (dd, $J_{4,3}=5.8$ Hz, $J_{4,5}=1.6$ Hz, 1H, H-4), 6.18 (dd, $J_{3,4}=5.8$ Hz, $J_{3,5}=2.2$ Hz, 1H, H-3), 5.36 (ddd, $J_{6,7}=7.4$ Hz, $J_{6,7}=4.8$ Hz, $J_{6,5}=2.5$ Hz, 1H, H-6), 5.25 (dd,

$J_{5,6}=2.5$ Hz, $J_{5,4}=1.6$ Hz, 1H, H-5), 4.48 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{7,6}=4.8$ Hz, 1H, H-7), 4.31 (dd, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, $J_{7,6}=7.4$ Hz, 1H, H-7), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 177.1 (C=O), 151.7 (C-4), 122.7 (C-3), 81.1 (C-5), 68.1 (C-6), 62.3 (C-7), 38.6 (C(CH₃)₃), 38.5 (C(CH₃)₃), 26.8 (C(CH₃)₃), 26.7 (C(CH₃)₃).

IR (ATR): 3113, 2968, 1730, 1757 cm⁻¹.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -147.3 (*c* 1.1, CHCl₃).

p.f.: 94–95 °C (Et₂O/Hexà).

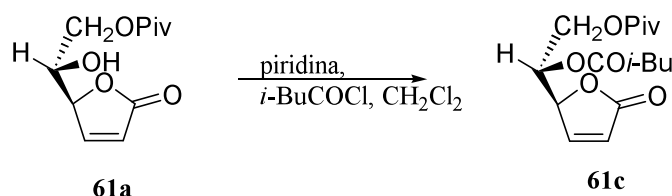
EM *m/z* (ESI): 335.1 ([M+Na]⁺, 100).

(ESI): 335.1 ([M+Na]⁺, 19), 351.0 ([M+K]⁺, 100).

Anàlisi elemental: Calculada (C₁₆H₂₄O₆): C 61.52%, H 7.74%.

Experimental: C 61.34%, H 7.58%.

5.3.1.11. Síntesi de (5S)-[(1S)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxi-2(5H)-furanona, **61c**



En un baló de 50 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es col·loquen 336 mg (1.47 mmol) de (5S)-[(1S)-2-pivaloïloxi-1-hidroxi-2(5H)-furanona **61a**. Es posa en un bany de gel/aigua, s'hi addicionen 7.0 mL de CH₂Cl₂ i s'espera cinc minuts a que es temperi.

Seguidament s'hi afegeixen 475 μ L (5.9 mmol) de piridina destil·lada i, finalment, 360 μ L de clorur de isovaleroïl (2.95 mmol). Es deixa tota la nit agitant-se a temperatura ambient. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda, s'hi afegeixen 25 mL de CH₂Cl₂ i es renta amb 25 mL de solució saturada de NaCl. La fase aquosa es renta amb 25 mL de CH₂Cl₂. S'ajunten les fases orgàniques, s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora el dissolvent.

S'obté un oli de color groc fosc que es cristal·litza amb èter dietílic i hexà, obtenint-se 354 mg (1.13 mmol, 77% de rendiment) d'un sòlid blanc que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com (5S)-[(1S)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxi-2(5H)-furanona, **61c**, i amb senyal a $t_{\text{r}}=6.96$ min.

El producte es descompon lentament.

Dades físiques i espectroscòpiques de 61c:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (dd, $J_{4,3}=5.7$ Hz, $J_{4,5}=1.7$ Hz, 1H, H-4), 6.20 (dd, $J_{3,4}=5.7$ Hz, $J_{3,5}=2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.40 (m, 1H, H-6), 5.25 (m, 1H, H-5), 4.45 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{7,6}=4.8$ Hz, 1H, H-7), 4.29 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{7,6}=6.9$ Hz, 1H, H-7), 2.2–2.1 (m, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.10–1.90 (m, 1H, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.22 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.95 (dd, 6H, $J=0.8$ Hz, $J=6.5$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 177.5 (C=O), 171.7 (C=O), 171.6 (C=O); 151.7 (C-4), 122.9 (C-3), 81.0 (C-5), 68.4 (C-6), 62.2 (C-7), 42.7 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 38.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.2 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 22.0 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): 3095, 2967, 2936, 2872, 1722, 1764, 1154 cm^{-1} .

p.f.: 71–72 °C (èter dietílic/hexà).

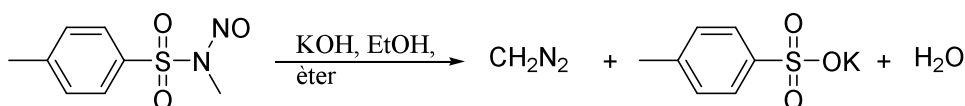
EM m/z (IE): 229 ($[\text{M}-85+2]^+$, 1), 211 ($[\text{M}-101]^+$, 2), 168 ($[\text{M}-144]^+$, 2), 145 ($[\text{M}-169+2]^+$, 2), 126 (8), 109 (13), 97 (2), 85 (100), 69 (4), 57 (85), 41 (20).

EM m/z (ESI): 335.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100), 351.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 5).

HRMS m/z (FAB+) ($\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{O}_6$): Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 313.1651.

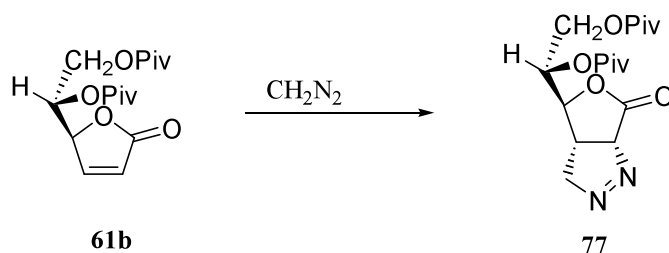
Experimental: 313.1651.

S'ha enregistrat l'espectre COSY.

5.3.1.12. Síntesi de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5H)-furanona, **76****Preparació de diazometà**

En un erlenmeyer no esmerilat de 100 mL de capacitat amb agitació magnètica i amb el muntatge de destil·lació de diazometà, es dissolen 1.04 g (4.85 mmol) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida en 15.0 mL d'èter. Es col·loca en un bany d'aigua/gel i s'hi addicionen 0.2 g (3.6 mmol) de KOH dissolts en 5.0 mL d'etanol al 96%.

A continuació es destil·la la solució de diazometà en èter, escalfant directament amb una placa escalfadora. La destil·lació finalitza quan el destil·lat recollit no té color groc.

Preparació de (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-[(1*S*)-1,2-dipivaloïloxiètil]-3*a*,4,6,6*a*-tetrahidro-3*H*-furo [3,4-*c*]pirazol-6-ona, 77

En un erlenmeyer no esmerilat de 100 mL de capacitat amb agitació magnètica es dissolen 380 mg (1.22 mmol) de **25** en 5.0 mL de THF. A sobre d'aquesta solució s'hi destil·la el resultat de la reacció anterior. Un cop s'ha acabat la destil·lació la mescla es deixa reaccionar tapada i protegida de la llum durant 48 hores. L'eliminació del dissolvent produeix 380 mg (1.07 mmol, 88%) d'un precipitat cristal·lí que es caracteritza com a **77**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **77**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 5.56 (ddd, $J_{6a,3a}=9.3$ Hz, $J_{6a,3}=2.5$ Hz, $J_{6a,3}=1.4$ Hz, 1H, H-6a), 5.27 (ddd, $J_{7,8}=7.0$ Hz, $J_{7,8}=4.3$ Hz, $J_{7,4}=2.4$ Hz, 1H, H-7), 4.97 (ddd, $J_{gem}=11.8$ Hz, $J_{3,3a}=9.0$ Hz, $J_{3,6a}=1.4$ Hz, 1H, H-3), 4.81 (ddd, $J_{gem}=11.8$ Hz, $J_{3,3a}=3.6$ Hz, $J_{3,6a}=2.5$ Hz, 1H, H-3), 4.38 (dd, $J_{gem}=11.9$ Hz, $J_{8,7}=4.3$ Hz, 1H, H-8), 4.30 (dd, $J_{4,3a}=3.2$ Hz, $J_{4,7}=2.4$ Hz, 1H, H-4), 4.14 (dd, $J_{gem}=11.9$ Hz, $J_{8,7}=7.0$ Hz, 1H, H-8), 2.7 (dddd, $J_{3a,6a}=9.3$ Hz, $J_{3a,3}=9.0$ Hz, $J_{3a,3}=3.6$ Hz, $J_{3a,4}=3.2$ Hz, 1H, H-3a), 1.24 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.18 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 178.3 (C=O), 177.8 (C=O), 167.3 (C=O), 93.7 (C-4), 86.6 (C-8), 83.6, (C-6a), 71.7, (C-7), 62.8 (C-3), 39.5 (C(CH₃)₃), 39.2 (C(CH₃)₃), 34.2 (C-3a), 27.5 (C(CH₃)₃).

IR (ATR): 2980, 2928, 2907, 2871, 1769, 1726, 1481, 1283, 1158, 858 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$: -302.3 (*c* 2.2, CHCl₃).

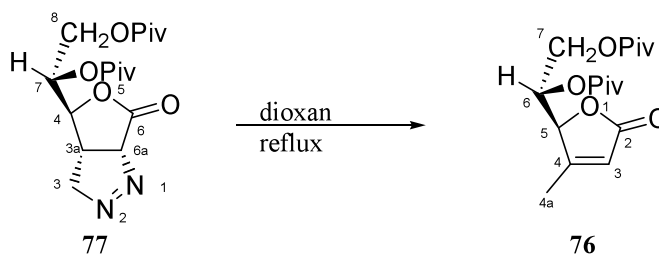
p.f.: 138–140 °C (AcOEt–Hexà).

EM *m/z* (ESI): 377.2 ([M+Na]⁺, 100).

Anàlisi elemental: Calculada (C₁₇H₂₆N₂O₆): C 57.61%, H 7.39%, N 7.90%.

Experimental: C 58.01%, H 7.64%, N 7.73%.

Preparació de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5H)-furanona, 76



En un baló de 50 mL amb agitació magnètica i refrigerant de reflux es dissolen 360 mg (1.02 mmol) de **77** en 20 mL de dioxà. La mescla es reflueix durant 48 hores. S'elimina el dissolvent a pressió reduïda i l'oli resultant es cromatografia en columna utilitzant hexà:AcOEt 4:1. D'aquesta manera s'obtenen 203 mg (0.62 mmol, 61% de rendiment) d'un producte que s'identifica per les seves dades espectroscòpiques com a **76**.

Dades físiques i espectroscòpiques de **76**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.87 (m, 1H, H-3), 5.48 (ddd, $J_{6,7}=8.1$ Hz, $J_{6,7}=4.5$ Hz, $J_{6,5}=1.5$ Hz, 1H, H-6), 4.97 (m, 1H, H-5), 4.46 (dd, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $J_{7,6}=4.5$ Hz, 1H, H-7), 4.27 (dd, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $J_{7,6}=8.1$ Hz, 1H, H-7), 2.08 (b.a., 3H, H-4a), 1.19 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.14 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 178.3 (C=O), 177.7 (C=O), 172.5 (C=O), 165.0 (C-4), 119.1 (C-3), 83.0 (C-5), 67.3 (C-6), 63.6 (C-7), 39.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 39.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 27.5 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 14.2 (C-4a).

IR (ATR): 2964, 2924, 2853, 1768, 1736, 1722, 1479, 1460, 1276, 1144 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -85.0 (c 1.6, CHCl_3).

p.f.: 89–91 °C (AcOEt–Hexà).

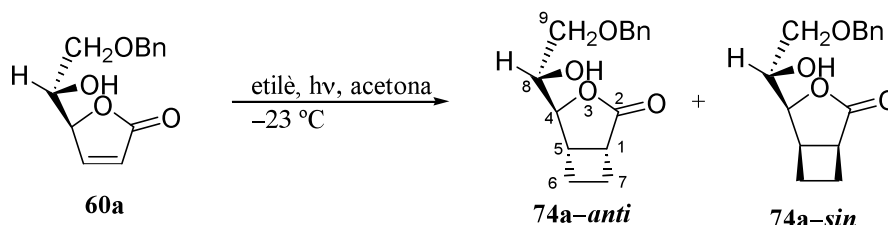
EM m/z (ESI): 349.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 100).

HRMS m/z (FAB+) ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$): Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 349.1622.

Experimental: 349.1612.

5.3.2. Fotocicloaddició de 2(5H)-furanones γ -substituïdes a etilè

5.3.2.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**, a etilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74a-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74a-sin**.



En un matràs de reactor fotoquímic de 300 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 573 mg (2.44 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**, en 300 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor està connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 2 hores i 10 minuts. L'evolució de la reacció es segueix per cromatografia de gasos tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1, fins que desapareix el producte de partida.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant com eluent una mescla d'AcOEt:hexà 1:4.

S'obtenen d'aquesta manera 499 mg dels dos diastereòmers **74a** (1.90 mmol, 78% de rendiment, proporció *anti:sin* 89:11, 78% e.d.). La mescla anterior es purifica mitjançant cromatografia a pressió en columna d'un centímetre de diàmetre i 6 g de gel de sílice amb AcOEt:hexà 1:4 com eluent, obtenint-se per ordre d'elució:

–un oli que s'identifica com (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74a-anti**, a $t_r=10.14$ min, i

–un oli que s'identifica com (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74a-sin**, a $t_r=10.46$ min.

Dades espectroscòpiques de 74a-anti:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.35 (m, 5H, H-Ar), 4.57 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.38 (d, $J_{4,5}=2.3$ Hz, 1H, H-4), 3.81 (m, 1H, H-8), 3.61 (s, 1H, H-9), 3.89 (s, 1H, H-9), 3.25–3.08 (m, 2H, H-ciclobutànic), 2.66–2.31 (m, 3H, 2H-ciclobutànic, OH), 2.24–2.03 (m, 2H, H-ciclobutànic).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 180.3 (C=O), 137.3 (C-*ipso*), 128.3/127.7/127.6 (C-Ar), 84.4 (C-4), 73.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 72.0 (C-8), 70.5 (C-9), 38.8/36.9 (C-1/C-5), 24.6/23.5 (C-6/C-7).

IR (ATR): 3413, 2942, 2864, 1744 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: 15.7 (*c* 4.4, CHCl_3).

EM *m/z* (ESI) mescla *anti/sin*: 263.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 3), 285.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 17), 301.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla *anti/sin*): Calculada ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$): C 68.68%, H 6.92 %.

Experimental: C 68.29%, H 6.97 %.

Dades espectroscòpiques de 74a-sin:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.36 (m, 5H, H-Ar), 4.60 (d, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.52 (d, $J_{\text{gem}}=11.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.47 (dd, $J_{4,8}=7.7$ Hz, $J_{4,5}=5.2$ Hz, 1H, H-4), 4.07 (m, 1H, H-8), 3.52 (dd, $J_{\text{gem}}=10.0$ Hz, $J_{9,8}=3.9$ Hz, 1H, H-9), 3.49 (dd, $J_{\text{gem}}=10.0$ Hz, $J_{9,8}=5.0$ Hz, 1H, H-9), 3.20–3.05 (m, 2H, H-1, H-5), 2.60–1.95 (m, 4H, 2H-6, 2H-7), 1.90–1.60 (m, 1H, OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 179.4 (C=O), 137.3/129.4/128.2/127.5 (C-Ar), 83.0 (C-4), 73.5 (C-9), 70.3 (C-8), 69.5 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 40.0/36.2 (C-1/C-5), 23.0/19.8 (C-6/C-7).

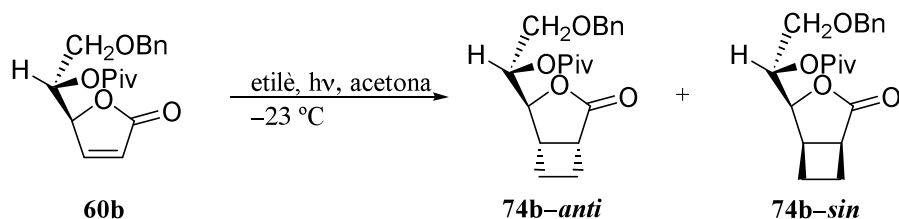
IR (ATR): 3434, 2951, 2868, 1721, 1720 cm^{-1} .

EM *m/z* (ESI) mescla *anti/sin*: 263.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 3), 285.1 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 17), 301.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla *anti/sin*): Calculada ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$): C 68.68%, H 6.92 %.

Experimental: C 68.29%, H 6.97 %.

5.3.2.2. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, 60b, a etilè. Obtenició de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74b-anti, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74b-sin.



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 119 mg (0.37 mmol) de

(5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60b**, en 70 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor està connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 5 hores i 20 minuts. L'evolució de la reacció es segueix mitjançant cromatografia de gasos tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1, fins que no s'observa producte de partida.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen 96 mg dels dos diastereòmers **74b** (0.28 mmol, 74% de rendiment, proporció *anti:sin* 90:10, 80% e.d.). La mescla anterior es purifica mitjançant cromatografia en columna a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre i 6 g de gel de sílice utilitzant AcOEt:hexà 1:9 com eluent, obtenint-se per ordre d'elució:

–un oli que s'identifica com (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona, **74b-anti**, a $t_r=11.50$ min, i

–un oli que s'identifica com (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona, **74b-sin**, a $t_r=12.10$ min parcialment impurificat amb producte de partida.

Dades físiques i espectroscòpiques de **74b-anti**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (m, 5H, H-Ar), 5.09 (ddd, $J_{8,9}=7.0$ Hz, $J_{8,9}=6.2$ Hz, $J_{8,4}=2.0$ Hz, 1H, H-8), 4.70 (dd, $J_{4,8}=2.0$ Hz, $J_{4,5}=1.1$ Hz, 1H, H-4), 4.55 (s, 2H, H-9), 3.64 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3.02 (m, 2H, H-1, H-5), 2.57 (m, 1H, H-ciclobutànic), 2.43 (m, 1H, H-ciclobutànic), 2.17 (m, 2H, H-ciclobutànics), 1.19 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 180.5 (C=O), 178.0 (C=O), 138.0/128.9/128.1 (C-Ar), 83.7 (C-4), 73.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 73.1 (C-8), 68.1 (C-9), 39.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)$), 39.1 (C-1/C-5), 36.91 (C-1/C-5), 27.5 (CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)$), 25.4 (C-6/C-7), 24.2 (C-6/C-7).

IR (ATR): 2959, 2870, 1771, 1728, 1144, 1098 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: 68.2 (c 1.1, CHCl_3).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 369.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 38), 385.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla <i>anti/sin</i>):	Calculada ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$):	C 69.34%, H 7.56%.
	Experimental:	C 69.34%, H 7.65%.

Dades físiques i espectroscòpiques de **74b-sin**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 7.37 (m, 5H, H-Ar), 5.2–5.2 (H-8, solapat amb producte de partida), 4.72 (dd, $J_{4,8}=8.6$ Hz, $J_{4,5}=5.3$ Hz, 1H, H-4), 4.6–4.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, solapats amb producte de partida), 3.59 (dd, $J_{\text{gem}}=11.1$ Hz, $J_{9,8}=3.7$ Hz, 1H, H-9), 3.48 (dd, $J_{\text{gem}}=11.1$ Hz, $J_{9,8}=3.7$ Hz, 1H, H-9), 3.29–2.98 (m, 2H, H-1, H-5), 2.64–1.96 (m, 4H, H-ciclobutànics), 1.27 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

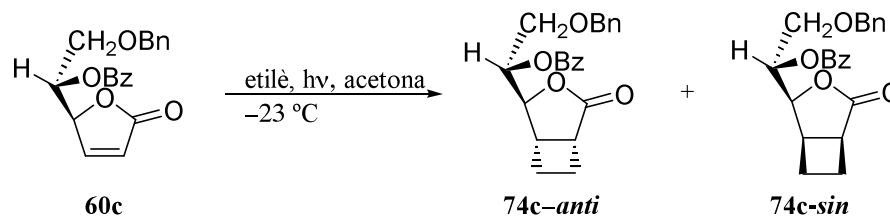
$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 177.5 (C=O), 177.2 (C=O), 137.2/129.4/128.6/127.4 (C-Ar), 83.0 (C-4), 73.4 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 71.6 (C-8), 67.9 (C-9), 39.9 (C-1), 38.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.2 (C-5), 26.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.7/23.5 (C-6/C-7).

IR (ATR): 2960, 2924, 2853, 1772, 1726, 1260, 1143, 1097, 1126, 793, 712 cm^{-1} .

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 369.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 38), 385.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla <i>anti/sin</i>):	Calculada ($\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_5$):	C 69.34%, H 7.56%.
	Experimental:	C 69.34%, H 7.65%.

5.3.2.3. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5H)-furanona, **60c**, a etilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74c-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74c-sin**



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 150 mg (0.44 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5H)-furanona, **60c**, en 70 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a -15 $^\circ\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a -23 $^\circ\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor està connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 1 hora i 35 minuts. L'evolució de la reacció es segueix mitjançant cromatografia de gasos. En aquest cas les condicions de la cromatografia de gasos són: T_{injector} : 240 $^\circ\text{C}$, T_{detector} : 300 $^\circ\text{C}$, T_1 : 180 $^\circ\text{C}$, t_1 : 2 min, gradient 10 $^\circ\text{C}/\text{min}$, T_2 : 300 $^\circ\text{C}$, 10 min.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant una barreja d'AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen 114 mg d'una mescla dels diastereòmers **74c** (0.311 mmol 70% de rendiment, proporció *anti:sin* 80:20, 60% e.d.). La mescla anterior es purifica mitjançant cromatografia en columna a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre i 6 g de gel de sílice utilitzant AcOEt:hexà 1:9 com eluent, obtenint-se per ordre d'elució:

–un oli que s'identifica com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[(1*S*)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona, **74c-anti**, a $t_r=15.8$ min, i

un oli enriquit en (1*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*S*)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona, **74c-sin**, a $t_r=16.7$ min.

Dades físiques i espectroscòpiques de **74c-anti**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.97 (m, 2H, H-Ar), 7.60 (m, 1H, H-Ar), 7.50–7.30 (m, 7H, H-Ar), 5.42 (m, 1H, H-8), 4.80 (d, $J_{4,5}=0.8$ Hz, 1H, H-4), 4.63 (d, $J_{gem}=11.9$ Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 4.57 (d, $J_{gem}=11.9$ Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 3.84 (dd, $J_{gem}=9.6$ Hz, $J_{9,8}=7.3$ Hz, 1H, H-9), 3.73 (dd, $J_{gem}=9.6$ Hz, $J_{9,8}=6.2$ Hz, 1H, H-9), 3.01 (m, 2H, H-1, H-5), 2.45 (m, 2H, H-ciclobutànics), 2.18 (m, 2H, H-ciclobutànics).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 180.0 (C=O), 165.1 (C=O), 137.3/133.3/129.5/128.8/128.4/128.2/127.6/127.4 (C-Ar), 82.7 (C-4), 73.3 (CH₂C₆H₅), 73.2 (C-8), 67.3 (C-9), 38.6/36.7 (C-1/C-5), 24.5/23.5 (C-6/C-7).

IR (ATR): 3062, 3030, 2947, 2865, 1769, 1719, 1451, 1262, 1095, 710 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$: +7.4 (c 0.4, CHCl₃).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 389.2 ([M+Na]⁺, 34), 405.1 ([M+K]⁺, 100).

HRMS m/z (FAB+) (mescla *anti/sin* C₂₀H₂₃O₅): Calculat ([M+H]⁺): 367.1545.

Experimental: 367.1543 .

Dades físiques i espectroscòpiques de **74c-sin**:

¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 8.20–7.80/7.70–7.30 (m, 10H, H-Ar), 5.51 (m, 1H, H-8), 4.88 (dd, $J_{4,8}=8.4$ Hz, $J_{4,5}=5.6$ Hz, 1H, H-4), 4.70–4.40 (m, 2H, CH₂C₆H₅, solapat amb senyals del ciclobutà *anti*), 3.50–4.00 (m, 2H, H-9, solapat amb senyals del ciclobutà *anti*), 3.25–2.75 (m, 2H, H-1, H-5), 2.64–2.31 (m, 2H, CH₂-ciclobutànics), 2.22–2.00 (m, 2H, CH₂-ciclobutànics).

¹³C-RMN (62.5 MHz, CDCl₃) δ : 180.1 (C=O), 169.9 (C=O), 137.1/133.0/129.9/128.4/128.4/128.2/127.5/127.4 (C-Ar), 82.7 (C-4), 74.0 (CH₂C₆H₅), 73.8 (C-8), 68.6 (C-9), 39.2/37.4 (C-1/C-5), 25.2/24.2 (C-6/C-7).

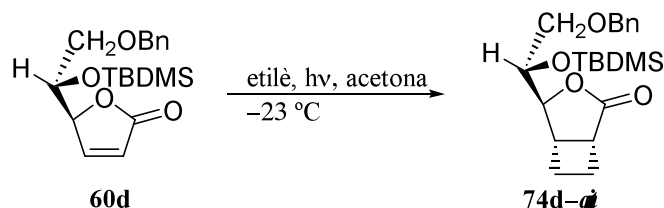
IR (ATR): 3063, 3031, 2954, 2923, 2854, 1770, 1718, 1451, 1267, 1111, 1096, 711 cm⁻¹.

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 389.2 ($[M+Na]^+$, 34), 405.1 ($[M+K]^+$, 100).

HRMS m/z (FAB+) (mescla *anti/sin* C₂₀H₂₃O₅): Calculat ($[M+H]^+$): 367.1545.

Experimental: 367.1543.

5.3.2.4. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-*tert*-butildimetilsililoxietil]-2(5H)-furanona, **60d**, a etilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-*tert*-butildimetilsililoxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74d-anti**.



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 150 mg (0.43 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-*tert*-butildimetilsililoxietil]-2(5H)-furanona, **60d**, en 70 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ de CCl₄/CO_{2(s)}. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor està connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 3 hores i 30 minuts. L'evolució de la reacció es controla mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1, fins a la desaparició del producte de partida.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'1 cm de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant una mescla d'AcOEt:hexà 1:9 com eluent.

S'obté, d'aquesta manera, 94 mg (0.25 mmol, 58% de rendiment) d'un oli que s'identifica com (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-*tert*-butildimetilsililoxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74d-anti**, a $t_r=13.33$ min.

Dades espectroscòpiques de **74d-anti**:

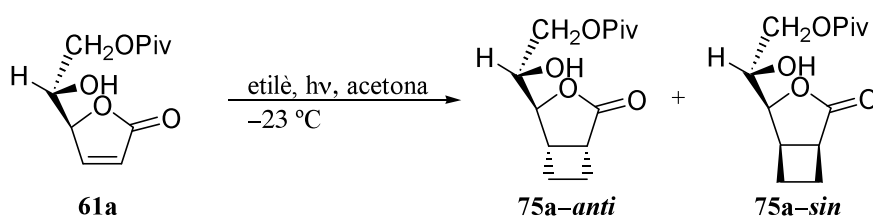
¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) δ : 7.40–7.29 (m, 5H, H-Ar), 4.58–4.50 (m, 3H, CH₂C₆H₅, H-4), 3.78 (ddd, $J_{8,9}=7.5$ Hz, $J_{8,9}=5.3$ Hz, $J_{8,4}=1.6$ Hz, 1H, H-8), 3.61 (dd, $J_{gem}=9.1$ Hz, $J_{9,8}=7.5$ Hz, 1H, H-9), 3.45 (dd, $J_{gem}=9.1$ Hz, $J_{9,8}=5.3$ Hz, 1H, H-9), 3.08 (m, 1H, H-1/H-5), 2.98 (m, 1H, H-1/5), 2.54 (m, 1H, H-ciclobutànics), 2.37 (m, 1H, H-ciclobutànics), 2.14 (m, 2H, H-ciclobutànics), 0.86 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, Si(CH₃)), 0.05 (s, 3H, Si(CH₃)).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 180.8 (C=O), 137.9 (C-*ipso*), 128.4/127.8/127.7 (C-Ar), 85.1 (C-4), 73.6 ($\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 73.2 (C-8), 70.6 (C-9), 39.4/37.1 (C-1/C-5), 25.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.8/24.0 (C-6/C-7), 17.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), -4.5 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -4.8 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$).

S'ha enregistrat l'espectre HMBC.

5.3.2.5. Fotocicloaddició [2+2] de

(5S)-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **61a**, a etilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabisciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75a-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabisciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75a-sin**.



En un matràs de reactor fotoquímic de 300 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 521 mg (2.28 mmol) de (5S)-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **61a**, en 300 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^\circ\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a $-23\text{ }^\circ\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor es manté connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 7 hores i 15 minuts. L'evolució de la reacció es segueix mitjançant cromatografia de gasos tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'un centímetre de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant una mescla d'AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen 55 mg de **61a** (0.24 mmol, 10%) i 454 mg d'un barreja dels diastereòmers **75a** (1.78 mmol, 87% de rendiment, proporció *anti:sin* 86:14, 72% e.d.). La mescla anterior es purifica mitjançant cromatografia en columna a pressió en una columna d'1 centímetre de diàmetre i 6 g de gel de sílice utilitzant AcOEt:hexà 1:9 com eluent, s'obtenen per ordre d'elució:

–un sòlid que s'identifica com (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabisciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75a-sin**, a $t_r=6.86$ min, i

–un sòlid que s'identifica com (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabisciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75a-anti**, a $t_r=7.09$ min.

Dades espectroscòpiques de 75a-anti:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 4.40 (d, $J_{4,8}=2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.27 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{9,8}=6.9$ Hz, 1H, H-9), 4.21 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{9,8}=4.8$ Hz, 1H, H-9), 3.83 (m, 1H, H-8), 3.15 (m, 2H, H-ciclobutànics), 2.72 (d, $J_{\text{OH},8}=5.2$ Hz, 1H, OH), 2.68–2.52 (m, H, H-ciclobutànic), 2.51–2.33 (m, H, H-ciclobutànic), 2.25–2.05 (m, 2H, H-ciclobutànics), 1.24 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 180.4 (C=O), 178.6 (C=O), 84.7 (C-4), 71.8 (C-8), 65.0 (C-9), 38.8 (C-1), 38.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.9 (C-5), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.6/23.6 (C-6/C-7).

IR (ATR): 3481, 2943, 1759, 1704, 1282, 1159, 1024, 946, 771 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -7.6 (c 2.0, CHCl_3).

p.f.: 94–96 °C (AcOEt/Hexà).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*) 279.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 27), 295.0 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla <i>anti/sin</i>):	Calculada ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$):	C 60.92%, H 7.87%.
	Experimental:	C 60.77%, H 7.78%.

S'ha enregistrat l'espectre COSY.

Dades espectroscòpiques de 75a-sin:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 4.44 (dd, $J_{4,8}=7.5$ Hz, $J_{4,5}=5.4$ Hz, 1H, H-4), 4.24–4.11 (m, 2H, H-9, H-8), 4.09–4.00 (m, 1H, H-9), 3.23 (m, 2H, H-5, OH), 2.65–2.34 (m, 3H, H-6, H-7, H-1), 2.08–2.29 (m, 2H, H-6, H-7), 1.25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 179.2 (C=O), 178.2 (C=O), 82.4 (C-4), 69.5 (C-8), 64.2 (C-9), 40.1 (C-1), 38.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.1 (C-5), 26.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22.9/19.6 (C-6/C-7).

IR (ATR): 3510, 2975, 1761, 1708, 1480, 1284, 1161, 1122, 1082, 1036, 991 cm^{-1} .

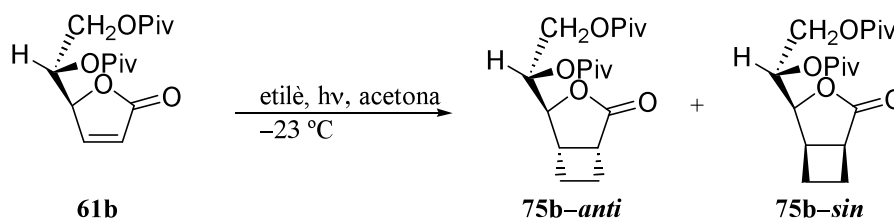
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +67.4 (c 0.6, CHCl_3).

p.f.: 138–140 °C (AcOEt/Hexà).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*) 279.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 27), 295.0 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla <i>anti/sin</i>):	Calculada ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_4$):	C 60.92%, H 7.87%.
	Experimental:	C 60.77%, H 7.78%.

5.3.2.6. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **61b**, a etilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75b-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75b-sin**



En un matràs de reactor fotoquímic de 300 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 510 mg (1.63 mmol) de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **61b**, en 300 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor es manté connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 6 hores i 40 minuts mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'1 centímetre de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant una mescla d'AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen 428 mg d'una mescla dels diastereòmers **75b** (1.26 mmol, 77% de rendiment, proporció *anti:sin* 90:10, 80% e.d.). La mescla es purifica mitjançant cromatografia en columna a pressió en una columna d'1 centímetre de diàmetre i 6 g de gel de sílice utilitzant una barreja d'AcOEt:hexà 1:9 com eluent, obtenint-se per ordre d'elució:

–un sòlid que s'identifica com (1S,4S,5R)-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75b-anti**, a $t_r=8.27$ min, i

–un oli que s'identifica com (1R,4S,5S)-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75b-sin**, a $t_r=8.55$ min.

Dades espectroscòpiques de **75b-anti**:

$^1\text{H-RMN}$ (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.20 (ddd, $J_{8,9}=7.7$ Hz, $J_{8,9}=4.5$ Hz, $J_{8,4}=2.2$ Hz, 1H, H-8), 4.58 (dd, $J_{4,8}=2.2$ Hz, $J_{4,5}=1.0$ Hz, 1H, H-4), 4.40 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{9,8}=4.5$ Hz, 1H, H-9) 4.16 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{9,8}=7.7$ Hz, 1H, H-9), 3.14–2.91 (m, 2H, H-1, H-5), 2.68–2.37 (m, 2H, H-ciclobutànics), 2.28–2.06 (m, 2H, H-ciclobutànics), 1.22 (s, 9H, H-C(CH_3)₃), 1.21 (s, 9H, H-C(CH_3)₃).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 179.2 (C=O), 177.2, (C=O), 169.7 (C=O), 83.3 (C-4), 71.8 (C-8), 62.4 (C-9), 38.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 38.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 38.2/36.2 (C-1/C-5), 26.8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 24.7/23.5 (C-6/C-7).

IR (ATR): 2972, 2873, 1774, 1724, 1150 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: -50.7 (c 0.71, CHCl_3).

p.f.: 79–80 °C (AcOEt/Hexà).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 363.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 54), 379.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla *anti/sin*): Calculada ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6$): C 63.51%, H 8.29%.

Experimental: C 63.61%, H 8.17%.

Dades espectroscòpiques de 75b-*anti*:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.16 (1H, H-8), 4.58 (dd, $J_{4,8}=8.8$ Hz, $J_{4,5}=5.2$ Hz, 1H, H-4), 4.5–4.0 (m, 2H, H-9, solapat amb senyals del producte de partida), 3.30–3.10 (m, 2H, H-1, H-5), 2.60–2.30 (m, 2H, H-ciclobutànics), 2.30–2.00 (m, 2H, H-ciclobutànics).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 178.8 (C=O), 177.6 (C=O), 177.1 (C=O), 79.6 (C-8), 70.5 (C-8), 61.7 (C-9), 38.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 39.9/36.1 (C-1/C-5), 26.9 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 26.8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 23.0/19.8 (C-6/C-7).

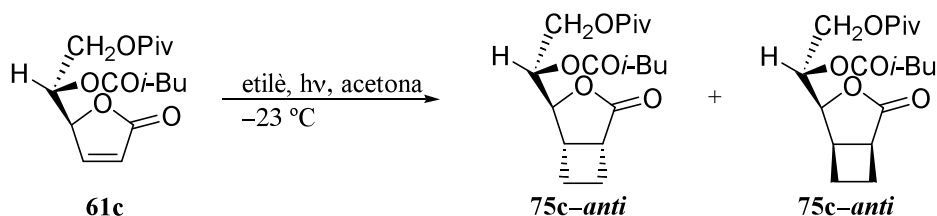
IR (ATR): 2870, 2935, 2873, 1775, 1731, 1480, 1279, 1137 cm^{-1} .

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 363.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 54), 379.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

Anàlisi elemental (mescla *anti/sin*): Calculada ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_6$): C 63.51%, H 8.29%.

Experimental: C 63.61%, H 8.17%.

5.3.2.7. Fotocicloaddició [2+2] de (5*S*)-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-2(5*H*)-furanona, **61c**, a etilè. Obtenció de (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75c-*anti***, i (1*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75c-*sin***



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 106 mg (0.34 mmol) de (5*S*)-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-2(5*H*)-furanona, **61c**, en 70 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a -15 °C i tot el reactor s'introdueix

en un bany a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor es manté connectat amb una bureta de gasos amb etilè. S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'1 centímetre de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant una mescla d'AcOEt:hexà 1:4 com eluent.

S'obtenen 96 mg d'una mescla de diastereòmers **75c** (0.282 mmol, 83% de rendiment, proporció *anti:sin* 90:10, 80% e.d.). La mescla anterior es purifica mitjançant cromatografia en columna a pressió en una columna d'1 centímetre de diàmetre i 6 g de gel de sílice utilitzant una mescla d'AcOEt:hexà 1:9 com eluent, obtenint-se per ordre d'elució:

–un oli que s'identifica com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietyl]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75c-anti**, a $t_r=8.88$ min, i

–un oli que s'identifica com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*S*)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietyl]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **75c-sin**, a $t_r=9.30$ min.

Ambdós productes descomponen a poc a poc emetent una forta olor.

Dades físiques i espectroscòpiques de **75c-anti**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.22 (ddd, $J_{8,9}=7.5$ Hz, $J_{8,9}=4.7$ Hz, $J_{8,4}=2.3$ Hz, 1H, H-8), 4.55 (d, $J_{4,8}=2.3$ Hz, $J_{4,5}=1.0$ Hz, 1H, H-4), 4.36 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{9,8}=4.7$ Hz, 1H, H-9), 4.16 (dd, $J_{\text{gem}}=11.7$ Hz, $J_{9,8}=7.5$ Hz, 1H, H-9), 3.05 (m, 1H, H-1), 2.95 (m, 1H, H-5), 2.57 (m, 1H, H-7), 2.43 (m, 1H, H-6), 2.25–2.00 (m, 5H, H-6, H-7, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.98 (d, 6H, $J_{\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}=6.6$ Hz, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 179.3 (C=O), 177.6 (C=O), 171.7 (C=O), 82.9 (C-4), 71.6 (C-8), 62.2 (C-9), 42.8 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 38.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.3 (C-1), 36.5 (C-5), 26.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.3 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 24.6 (C-6), 23.5 (C-7), 22.1 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

IR (ATR): 2959, 2936, 2906, 2870, 1760, 1731, 1467, 1147, 946 cm^{-1} .

$[\alpha]_D^{25}$: -50.3 (c 2.9, CHCl_3).

p.f.: $61\text{--}62\text{ }^{\circ}\text{C}$ (èter dietílic/hexà).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 363.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 55), 379.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

HRMS m/z (FAB+) (mescla *anti/sin* $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_6$): Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 341.1964.

Experimental: 341.1969.

Dades espectroscòpiques de **75c-sin**:

^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) δ : 5.39 (ddd, $J_{8,9}=7.5$ Hz, $J_{8,9}=4.7$ Hz, $J_{8,4}=2.7$ Hz, 1H, H-8), 4.68 (dd, $J_{4,5}=5.7$ Hz, $J_{4,8}=2.7$ Hz, 1H, H-4), 4.40 (dd, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $J_{9,8}=4.7$ Hz, 1H, H-9), 4.20 (dd, $J_{\text{gem}}=11.6$ Hz, $J_{9,8}=7.5$ Hz, 1H, H-9), 2.64–2.32 (m, 4H, H-1, H-5, CH_2 ciclobutànic), 2.32–1.96 (m, 5H, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, CH_2 -ciclobutànic), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.99 (d, $J_{\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2, \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2}=6.4$ Hz, 6H, $\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

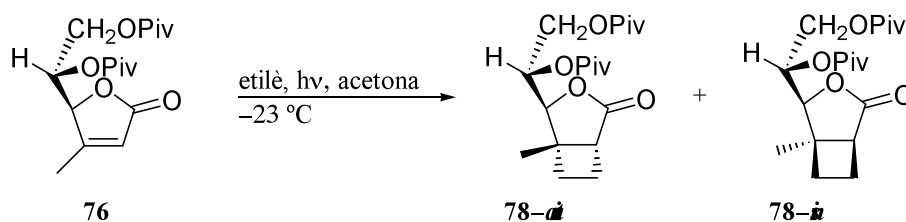
^{13}C -RMN (62.5 MHz, CDCl_3) δ : 177.8 (C=O), 177.6 (C=O), 171.8 (C=O), 80.1 (C-4), 72.0 (C-8), 63.5 (C-9), 43.6 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 43.1 (C-1), 38.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.6 (C-5), 27.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.0 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 25.4/23.6 (C-6/C-7), 22.8 ($\text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

EM m/z (ESI) (mescla *anti/sin*): 363.2 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 55), 379.1 ($[\text{M}+\text{K}]^+$, 100).

HRMS m/z (FAB+) (mescla *anti/sin* $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_6$): Calculat ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 341.1964.

Experimental: 341.1969.

5.3.2.8. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **76**, a etilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **78-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **78-sin**



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de Pyrex, es dissolen 166 mg (0.509 mmol) de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **76**, en 70 mL d'acetona. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a -15 °C i tot el reactor s'introdueix en un bany a -23 °C de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$. Quan la temperatura del metanol roman constant es satura la solució amb etilè durant cinc minuts. Durant la reacció el reactor es manté connectat amb una bureta de gasos amb etilè.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 5 hores. L'evolució de la reacció es controla mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'1 cm de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant $\text{AcOEt}:\text{hexà}$ 1:4 com eluent.

S'obtenen, d'aquesta manera, 18 mg (0.05 mmol, 11%) de producte de partida i 144 mg d'una mescla de diastereòmers **78** (0.40 mmol, 89% de rendiment, proporció *anti:sin* 80:20, 60% e.d.). La

mescla anterior es purifica mitjançant cromatografia en columna a pressió en una columna d'1 cm de diàmetre i 6 g de gel de sílice utilitzant una barreja d'AcOEt:hexà 1:9 com eluent, obtenint-se per ordre d'elució:

–un sòlid que s'identifica com (1*R*,4*S*,5*S*)-4-[(1*S*)-1,2-dipivaloïloxietil]-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **78-anti**, a $t_r=9.14$ min, i

–un sòlid que s'identifica com (1*S*,4*S*,5*R*)-4-[(1*S*)-1,2-dipivaloïloxietil]-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **78-sin**, a $t_r=9.34$ min.

Dades espectroscòpiques de **78-anti**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.18 (ddd, $J_{8,9}=7.4$ Hz, $J_{8,9}=5.1$ Hz, $J_{8,4}=0.6$ Hz, 1H, H-8), 4.32 (m, 2H, H-4, H-9), 4.12 (dd, $J_{gem}=11.4$ Hz, $J_{9,8}=7.4$ Hz, 2H, H-9), 2.62 (m, 1H, H-ciclobutans), 2.52 (m, 1H, H-ciclobutans), 2.34 (m, 1H, H-ciclobutans), 2.06 (m, 1H, H-ciclobutans), 1.91 (m, 1H, H-ciclobutans), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 179.6 (C=O), 177.9 (C=O), 176.7 (C=O), 84.7 (C-4), 69.6 (C-8), 63.1 (C-9), 43.4 (C-1), 43.3 (C-5), 38.8 (C(CH₃)₃), 38.7 (C(CH₃)₃), 32.6 (C-6/C-7), 27.1 (C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 21.5 (C-6/C-7), 17.5 (CH₃).

IR (ATR): 2970, 2940, 2911, 2873, 1766, 1735, 1724, 1481, 1272, 1149 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$: -28.3 (c 1, CHCl₃).

p.f.: 76–78 °C (AcOEt:Hexà).

HRMS m/z (FAB+) (mescla *anti/sin* C₁₉H₃₀O₆): Calculat ([M+H]⁺): 377.1935.

Experimental: 377.1934.

Dades espectroscòpiques de **78-sin**

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ : 5.33 (ddd, $J_{8,4}=7.7$ Hz, $J_{8,9}=4.8$ Hz, $J_{8,9}=3.0$ Hz, 1H, H-8), 4.46 (dd, $J_{gem}=12.4$ Hz, $J_{9,8}=3.0$ Hz, 1H, H-9), 4.29 (d, $J_{4,8}=7.7$ Hz, 1H, H-4), 3.83 (dd, $J_{gem}=12.4$ Hz, $J_{9,8}=4.8$ Hz, 1H, H-9), 2.75 (m, 1H, H-ciclobutànic), 2.52 (m, 2H, H-ciclobutànics), 2.09 (m, 1H, H-ciclobutànic), 1.79 (m, 1H, H-ciclobutànic), 1.42 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ : 178.6 (C=O), 177.7 (C=O), 177.3 (C=O), 84.6 (C-4), 70.3 (C-8), 62.0 (C-9), 45.1 (C-1), 43.0 (C-5), 38.8 (C(CH₃)₃), 29.7 (C(CH₃)₃), 27.1 (C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃), 25.7 (C-6/C-7), 22.0 (CH₃), 20.4 (C-6/C-7).

IR (ATR): 2960, 2920, 2873, 2851, 1777, 1722, 1480, 1282, 1158 cm⁻¹.

$[\alpha]_D^{25}$: +67.5 (c 0.4, CHCl₃).

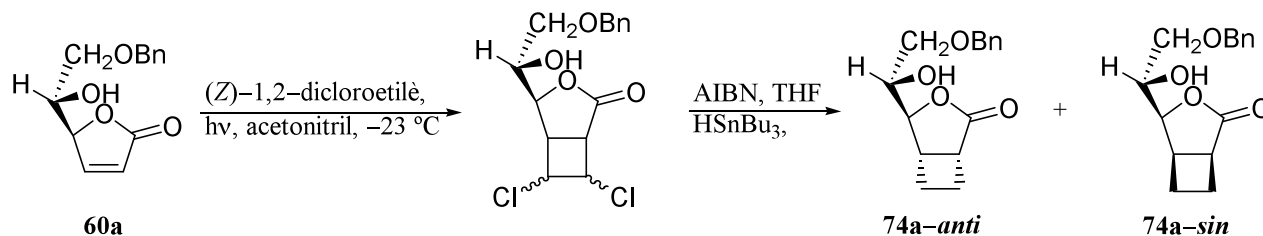
p.f.: 97–99 °C (AcOEt:Hexà).

HRMS *m/z* (FAB+) (mescla *anti/sin* C₁₉H₃₀O₆): Calculat ([M+H]⁺): 377.1935.

Experimental: 377.1934.

5.3.3. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones γ -substituïdes a (Z)-1,2-dicloroetilè

5.3.3.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**, a (Z)-1,2-dicloroetilè. Intent d'obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabisciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74a-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabisciclo[3.2.0]heptan-2-ona, **74a-sin**



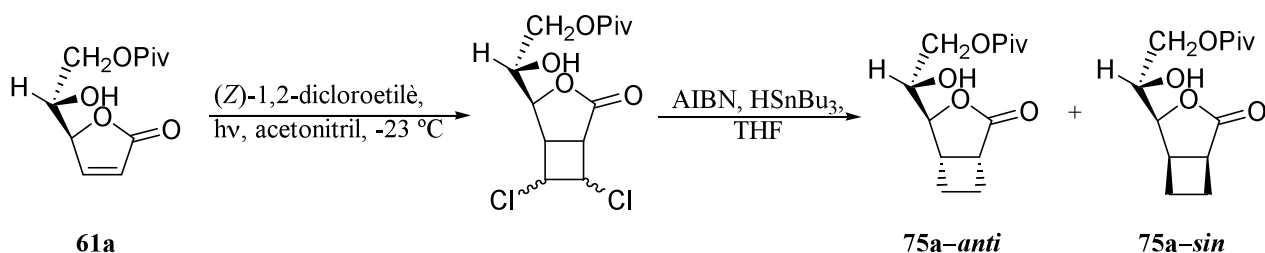
En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de quars, es dissolen 169 mg (0.721 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **60a**, en 70 mL d'acetonitril i s'afegeixen 270 μ l (3.61 mmol) de (Z)-1,2-dicloroetilè. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a -15 °C i tot el reactor s'introdueix en un bany a -23 °C de CCl₄/CO_{2(s)}.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 3 hores. L'evolució de la reacció es controla mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna utilitzant AcOEt:Hexà 1:4 com eluent. Els productes no se separen i l'oli obtingut es dissol en 3.5 mL de THF anhidre.

En un baló de 25 mL amb agitació magnètica i atmosfera de N₂ es dissolen 118 mg de AIBN (0.718 mmol) en 4.0 mL de THF anhidre i a continuació s'afegeixen 970 μ L de hidrur de tributilestany (3.60 mmol). La mescla es porta a reflux i s'afegeix gota a gota la dissolució de la reacció anterior. Es continua refluïnt durant 35 minuts. S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'1 cm de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins a AcOEt:hexà 1:4. En aquest cru no es troben senyals identificables dels productes desitjats.

5.3.3.2. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **61a**, a (Z)-1,2-dicloroetilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona, **75a-anti**, i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo [3.2.0]heptan-2-ona, **75a-sin**



En un matràs de reactor fotoquímic de 70 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de quars, es dissolen 179 mg (0.78 mmol) de (5S)-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, **61a**, en 70 mL d'acetonitril i s'afegeixen 285 μ l de (Z)-1,2-dicloroetilè (3.75 mmol). Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a -15 °C i tot el reactor s'introdueix en un bany a -23 °C de CCl₄/CO_{2(s)}.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 3 hores. L'evolució de la reacció es controla mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

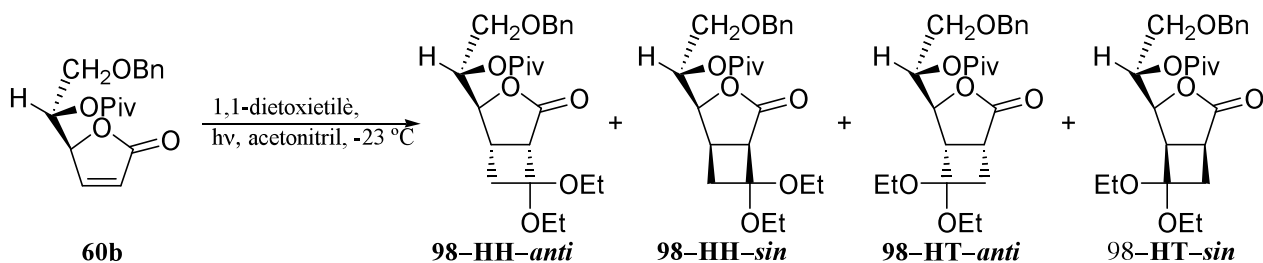
S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia en columna utilitzant AcOEt:Hexà 1:4 com eluent. Els productes no se separen i l'oli obtingut es dissol en 3.5 mL de THF anhidre.

En un baló de 25 mL amb agitació magnètica i atmosfera de N₂ es dissolen 128 mg de AIBN (0.78 mmol) en 4.0 mL de THF anhidre i a continuació s'afegeixen 1.0 mL de hidrur de tributilestany (3.72 mmol) i es porta a reflux. Quan la mescla es troba a reflux s'afegeix, gota a gota, la dissolució de la reacció anterior. Es continua refluint durant 35 minuts. S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna d'1 cm de diàmetre i 5 g de gel de sílice utilitzant hexà com a eluent i augmentant gradualment la polaritat fins a AcOEt:hexà 1:4.

S'obtenen, d'aquesta manera, 134 mg d'una mescla de diastereòmers **75a** (0.52 mmol, 67% de rendiment, proporció *ant:sin* 88:12, 72% e.d.). Les dades espectroscòpiques de **75a-anti** i **75a-sin** es troben descrites a l'apartat 5.3.2.5.

5.3.4. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones γ -substituïdes a 1,1-dietoxietilè

5.3.4.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60b**, a 1,1-dietoxietilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-6,6-dietoxi-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **98-HH-anti**, i (1S,4S,5R)-6,6-dietoxi-4[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, **98-HT-sin**



En un matràs de reactor fotoquímic de 300 mL de capacitat proveït d'agitació magnètica i equipat amb una camisa de refrigeració de quars, es dissolen 506 mg (1.58 mmol) de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, **60b**, en 300 mL de acetonitril i s'hi afegeixen 2.1 mL (15.9 mmol) d'1,1-dietoxietilè. Per la camisa refrigerant del reactor es fa circular un flux de metanol a $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ i tot el reactor s'introdueix en un bany a $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$ de $\text{CCl}_4/\text{CO}_2(\text{s})$.

S'irradia amb una làmpada de mercuri d'alta pressió de 125 W durant 2 hores. L'evolució de la reacció es controla mitjançant cromatografia de gasos, tal com es descriu a observacions a la part experimental, 5.1.

S'evapora el dissolvent i el cru obtingut es cromatografia a pressió en una columna de 2 cm de diàmetre i 30 g de gel de sílice utilitzant AcOEt:hexà 1:9 com eluent.

D'aquesta forma s'obtenen 370 mg d'una barreja d'isòmers **98** (0.85 mmol, 54% de rendiment, proporció HT-*anti*:HT-*sin*, 79:21).

Quan s'irradien 102 mg (0.320 mmol) de la lactona **60b** i 420 μL (3.2 mmol) d'1,1-dietoxietilè en èter (70 mL) durant 5 hores s'obté de 62 mg d'una mescla de **98** (0.143 mmol, 44% de rendiment, proporció HT-*anti*:HT-*sin*, 76:24).

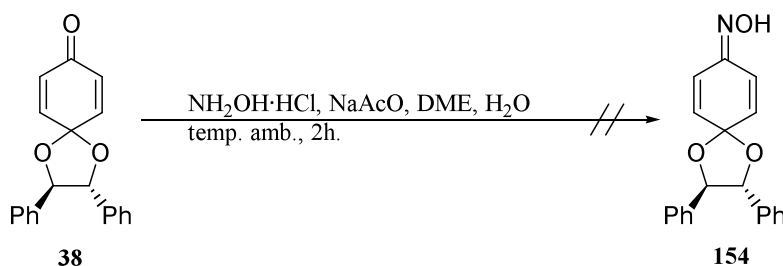
Quan s'irradien 146 mg (0.459 mmol) de la lactona **60b** i 600 μL (4.5 mmol) d'1,1-dietoxietilè en hexà (70 mL) durant 2 hores s'obté de 122 mg d'una mescla de **98** (0.281 mmol, 61% de rendiment, proporció HT-*anti*:HT-*sin*, 79:21).

Les mescles anteriors es purifiquen mitjançant successives cromatografia en columna (AcOEt:Hexà 1:9), obtenint-se per ordre d'elució:

- un oli que s'identifica com **98-HT-anti**, a $t_r=11.15$ min, i
- un oli que s'identifica com **98-HT-sin**, a $t_r=11.75$ min.

5.4. Síntesi de derivats ciclohexànics nitrogenats

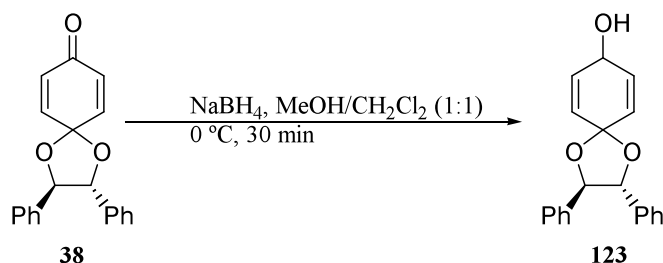
5.4.1. Intent de preparació de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-9,6-dien-8-oxima, **154**



En un baló de 10 mL proveït d'agitació magnètica es col·loquen 100 mg (0.328 mmol) de **38** i s'hi afegeixen 2.0 mL de DME. A continuació s'hi afegeixen 32 mg (0.460 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ i 46 mg (0.561 mmol) d'acetat sòdic en 1.0 mL d'aigua destil·lada. La solució s'escalfa espontàniament i es deixa agitar durant 2 hores.

S'eliminen els dissolvents a pressió reduïda i l'oli resultant s'extreu amb una mescla CH_2Cl_2 /solució saturada de clorur sòdic. La fase orgànica s'asseca amb sulfat magnèsic anhidre i s'evapora. A l'oli resultant se li afegeix hexà i apareix un sòlid blanc. El cru obtingut s'analitza per ^1H -RMN, ^{13}C -RMN i IR, on no s'observen els senyals del producte desitjat.

5.4.2. Síntesi de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6,9-dien-8-ol, **123**¹³³



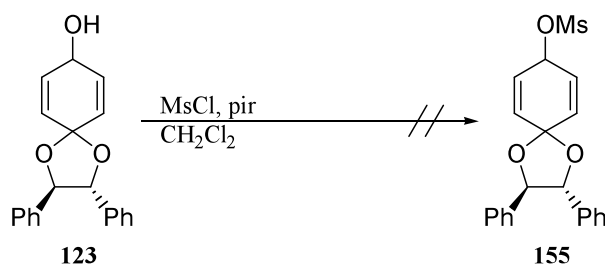
En una baló de 10 mL amb agitació magnètica es dissolen 315 mg de **38** (1.035 mmol) en 5.0 mL d'una mescla de CH_2Cl_2 /MeOH 1:1. La suspensió es refreda a 0 °C, s'afegeixen en petites porcions 45 mg (1.19 mmol) de NaBH_4 i es deixa reaccionar durant 30 minuts a 0 °C.

S'evaporen els dissolvents i s'afegeixen 5.0 mL d'aigua i 0.5 mL solució d'àcid clorhídric al 10%. La solució s'extreu amb 2x 5 mL de CH_2Cl_2 , les fases orgàniques s'ajunten i s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre. S'evapora el dissolvent, obtenint-se un oli que en cristal·litzar en AcOEt/Hexà s'obtenen 269 mg (0.878 mmol, 85% de rendiment) d'un sòlid que es caracteritza com a (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6,9-dien-8-ol, **123**.

Dades espectroscòpiques de **123**¹³³

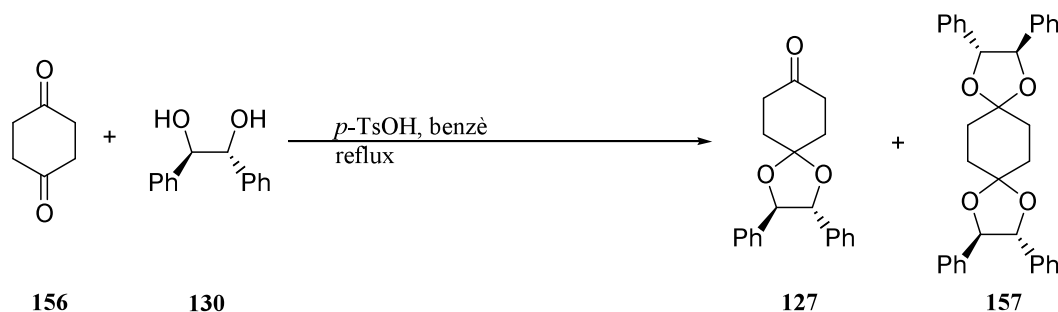
¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 7.40–7.30 (6H, m, H-Ar), 7.30–7.20 (4H, m, H-Ar), 6.33 (d, 2H, H-6, H-10), 6.22 (t, 2H, H-7, H-9), 4.89 (s, 2H, H-2, H-3), 4.55 (d, 1H, H-8).

5.4.3. *Intent de preparació del mesilat de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-6,9-dien-8-ol, **155***



En una baló de 10 mL amb agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 130 µL (1.68 mmol) de clorur de mesil i 270 µL (3.35 mmol) de piridina en 1.0 mL de CH₂Cl₂. A continuació s'hi afegeixen 102 mg (0.333 mmol) de **123** dissolts en 1.0 mL de CH₂Cl₂. La mescla s'agita tota la nit. L'anàlisi per ¹H-RMN no mostra senyals del producte esperat.

5.4.4. *Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **127**¹⁶⁰*



En una baló de 50 mL es dissolen 1,73 g (15.4 mmol) de **156**, 1,499 g (6.99 mmol) de **130**, 30 mg (0.158 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic monohidratat en 30 mL de benzè anhidre i es reflueix amb un muntatge de Dean-Stark durant 6 hores. A continuació, s'evapora el dissolvent a pressió reduïda i el cru es cromatografia en columna a pressió utilitzant AcOEt:Hexà 1:9 com eluent. Finalment, s'obtenen 0.739 g (1.46 mmol, 21%) d'un sòlid que s'identifica com a (2R,3R,10R,11R)-2,3,10,11-tetrafenil-1,4,9,12-tetraoxadiespiro[4.2.4.2]tetradecà, **157**, i 1.148 g (3.72 mmol, 53%) d'un sòlid que s'identifica com a (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-ona, **127**.

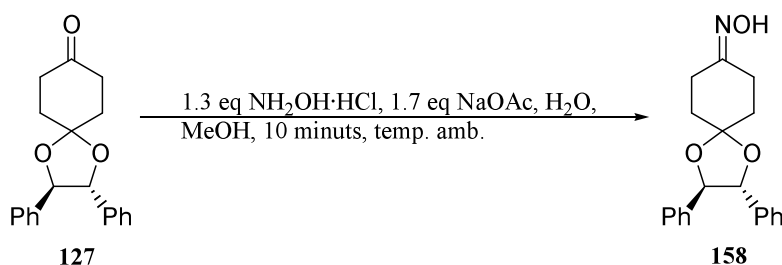
Dades espectroscòpiques de 127¹⁶⁰

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 7,40–7,30 (m, 5H, H-Ar), 7,30–7,20 (m, 5H, H-Ar), 4,86 (s, 2H, H-2, H-3), 2,68 (m, 4H, H-6, H-10), 2,35 (m, 4H, H-7, H-9).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 209.8 (C=O), 135.9 (C-*ipso*), 128.3/126.4 (C-Ar), 107.6 (C-5), 85.2 (C-2, C-3), 37.8 (C-6, C-10), 35.0 (C-7, C-9).

Dades espectroscòpiques de 157

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 7,40–7,30 (m, 10H, H-Ar), 7,30–7,15 (m, 10H, H-Ar), 4,82 (s, 4H, H-2, H-3, H-10, H-11), 2,28 (s, 8H, H-6, H-7, H-13, H-14).

5.4.5. Síntesi de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-oxima, 172

Sobre una dissolució de 511 mg (1.657 mmol) de **127** en 5.0 mL de metanol en un baló de 25 mL i amb agitació magnètica, s'hi afegeix una dissolució de 160 mg (2.302 mmol) de NH₂OH·HCl i 244 mg (2.974 mmol) d'acetat sòdic en 5.0 mL d'aigua destil·lada. La mescla s'escalfa espontàniament i es deixa agitar durant 10 minuts. A continuació s'evapora el dissolvent i les restes d'aigua s'extreuen amb 2x5mL de CH₂Cl₂. S'ajunten les fraccions orgàniques i s'assequen amb sulfat magnèsic anhidre, s'evapora el dissolvent i s'obtenen 482 mg (1.490 mmol, 90%) d'un sòlid blanc que s'identifica com **158**.

Dades físiques i espectroscòpiques de 158

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 8.82 (b.a., 1H, OH), 7.40–7.00 (m, 10H, H-Ar), 4.81 (s, 2H, H-2, H-3), 2.88 (dt, *J*=6.5 Hz, *J*=1.7 Hz, 2H, H-9), 2.62 (t, *J*=6.7 Hz, 2H, H-7), 2.18 (m 4H, H-6, H-10).

¹³C-RMN (90 MHz, CDCl₃) δ: 159.0 (C-8), 136.9 (C-*ipso*), 128.8/128.9/127.1 (C-Ar), 109.3 (C-5), 85.8 (C-2, C-3), 36.3/35.0 (C-6/C-10), 29.4 (C-9), 21.5 (C-7).

IR (ATR): 3211, 3031, 2955, 2884, 1493, 1445, 1430, 1126, 1197, 941, 910 cm⁻¹.

[α]_D²⁵: +63.2 (*c* 2.2, CHCl₃).

p.f.: 55–57 °C (AcOEt/Hexà).

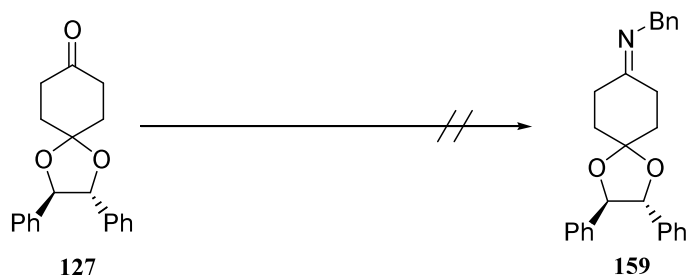
EM m/z (ESI): 362.1 ($[M+K]^+$, 100), 324.1 ($[M+H]^+$, 84), 346.1 ($[M+Na]^+$, 21).

Anàlisi elemental: Calculada per ($C_{20}H_{21}NO_3 \cdot \frac{1}{4} H_2O$): C 73.26%, H 6.61%, N 4.27%.

Experimental: C 73.27%, H 6.57%, N 4.34%.

S'han enregistrat els espectres COSY, HSQC i HMBC.

5.4.6. Intent de preparació de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-benzilimina, **159**



Mètode a

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 115 mg (0.373 mmol) de **127** i 4 mg (0.02 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic en 1.5 mL de benzè anhidre. A continuació, s'hi addicionen 160 μ L (1.46 mmol) de benzilamina i es porta a reflux durant 2 hores. L'anàlisi dels espectres de 1H -RMN i ^{13}C -RMN revela la possible presència de **159**, però la mescla és inestable i evoluciona amb el temps.

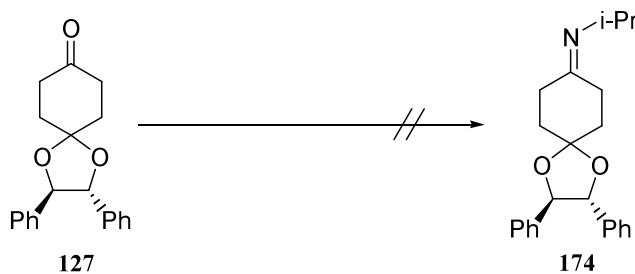
Mètode b

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 112 mg (0.363 mmol) de **127** i 10 mg (0.05 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic en 1.5 mL de benzè anhidre. A continuació, s'hi addicionen 200 μ L (1.83 mmol) de benzilamina i es porta a reflux durant 3 hores. La mescla sembla contenir **127** i s'intenta purificar per cromatografia en columna amb gel de sílice, però no s'obté cap producte definit.

Mètode c

En una baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 100 mg (0.324 mmol) de **127** en 0.5 mL de metanol anhidre i es col·loca en un bany d'aigua/gel. A continuació, s'hi addiciona una mescla de 200 μ L (3.49 mmol) d'àcid acètic, i 390 μ L (3.57 mmol) de benzilamina en 0.5 mL de metanol anhidre. Un cop acabada l'addició es retira el bany de gel i es controla durant 48 hores i no evoluciona.

5.4.7. Intent de preparació de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-isopropilimina, **160**



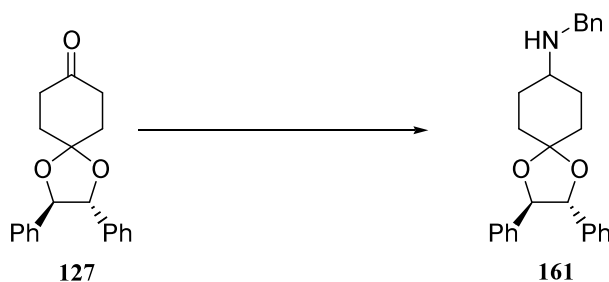
Mètode a

En un baló de 25 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 100 mg (0.324 mmol) de **127** i 3 mg (0.016 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic monohidratat en 7.0 mL de benzè anhidre. A continuació s'hi addicionen 30 μ L (0.349 mmol) d'isopropilamina i es porta a reflux amb un muntatge de Dean-Stark. Es controla la reacció mitjançant cromatografia en capa prima i a les 2 hores es para per ja que no s'observa cap evolució.

Mètode b

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 105 mg (0.340 mmol) de **127**, 23 mg (0.121 mmol) d'àcid *p*-toluensulfònic i tamisos moleculars en 1.5 mL de benzè anhidre. A continuació, s'hi addicionen 110 μ L (1.28 mmol) de isopropilamina i es porta a reflux en un Dean-Stark. Es controla la reacció mitjançant cromatografia en capa prima i a les 24 hores es para ja que no s'observa evolució.

5.4.8. Síntesi de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-benzilamina, **161**



Mètode a¹⁶³

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen en un bany de gel/aigua es dissolen 100 mg (0.32 mmol) de **127** en 0.5 mL de metanol anhidre. Seguidament,

s'afegeixen 0.5 mL d'una dissolució 6.9M (3.45 mmol) d'acetat de benzilamina en metanol anhidre i 24 mg (0.32 mmol, 85% puresa) de NaBH_3CN . Es deixa que la mescla arribi a temperatura ambient i es controla la reacció durant 24 hores. A continuació, s'evapora el dissolvent i el producte es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 i augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH: NH_3 85:15:1. S'obté una mescla de **127**, **161** i benzilamina.

Mètode b

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen en un bany de gel/aigua es dissolen 102 mg (0.33 mmol) de **127** en 0.9 mL de metanol anhidre. Seguidament, s'afegeixen 0.1 mL d'una dissolució 6.5M (0.65 mmol) d'acetat de benzilamina en metanol anhidre i 24 mg (0.324 mmol, 85% puresa) de NaBH_3CN . La mescla es deixa que arribi a temperatura ambient i es deixa reaccionar durant 48 hores. A continuació, s'evapora el dissolvent i el producte es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 i augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH: NH_3 85:15:1. S'obtenen 58 mg (0.145 mmol, 44 % de rendiment) d'un producte que es caracteritza com a **161**.

Mètode c

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen i tamisos moleculars es dissolen 204 mg (0,66 mmol) de **127** en 1.8 mL de metanol anhidre. La solució es col·loca en un bany de gel/aigua i s'hi addicionen en petites porcions 48 mg (0.65 mmol, 85% puresa) de NaBH_3CN i 0.2 mL d'una dissolució 6.5 M d'acetat de benzilamina (1.30 mmol). La solució es deixa temperar a temperatura ambient i es deixa reaccionar durant 48 hores. En acabat, s'evapora el dissolvent, el producte es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH: NH_3 85:15:1 i s'obtenen 99 mg (0.248 mmol, 37% de rendiment) d'un producte que s'identifica com a **161**.

Mètode d¹⁶⁴

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 102 mg (0,331 mmol) de **127** en 3.5 mL de dicloroetà anhidre. A continuació, se li addicionen 20 μL (0.349 mmol) d'àcid acètic, 365 μL (0.344 mmol) de benzilamina i 103 mg (0.486 mmol) de $\text{NaHB}(\text{OAc})_3$. La dissolució es deixa reaccionar durant 40 minuts. A continuació, s'evapora el dissolvent i el producte es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH: NH_3 85:15:1. El producte que s'obté es recristal·litza amb 1.0 equivalent d'àcid acètic en acetat d'etil i es fa precipitar amb hexà.

D'aquesta forma s'obtenen 136 mg (0.296 mmol, 89 % de rendiment) d'un sòlid que s'identifica com l'acetat de **161**.

Dades espectroscòpiques de l'acetat de **161**

$^1\text{H-RMN}$ (360 MHz, CDCl_3) δ : 7.45–7.20 (m, 15H, H-Ar), 6.15 (s, 2H, NH_2^+), 4.76 (d, $J_{\text{gem}}=8.7$ Hz, 1H, H-2/ H-3), 4.73 (d, $J_{\text{gem}}=8.7$ Hz, 1H, H-2/H-3), 3.98 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 2.87 (m, 1H, H-8), 2.15 (m, 4H, H-6, H-7, H-9, H-10), 1.98 (s, 3H, CH_3COO), 1.83 (m, 4H, H-6/7/9/10).

$^{13}\text{C-RMN}$ (90.0 MHz, CDCl_3) δ : 176.6 (C=O), 136.8 (C-*ipso*), 136.7 (C-*ipso*), 136.7 (C-*ipso*), 128.9/128.7/128.4/128.4/128.3/128.2/127.8/126.8/126.6 (C-Ar), 108.8 (C-5), 85.3 (C-2/C-3), 85.2 (C-2/C-3), 54.1 (C-8), 49.6 ($\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$), 34.6/34.0/28.5/28.2 (C-6/C-7/C-9/C-10), 22.4 (CH_3COO).

IR (ATR): 3033, 3000–2500, 2955, 2928, 2872, 1605 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +23.1 (c 0.54, CHCl_3).

p.f.: 81–84 °C (AcOEt/Hexà).

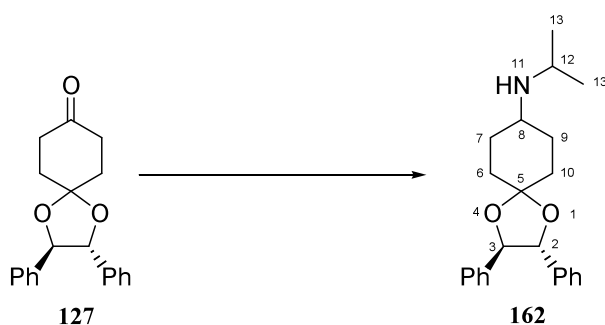
EM m/z (ESI): 400.2 ($[\text{M}]^+$, 100).

Anàlisi elemental: Calculada per ($\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{AcOH}$): C 73.59%, H 7.21%, N 2.86%.

Experimental: C 73,65%, H 7.24%, N 2.96%.

S'han enregistrat els espectres HSQC i HMBC.

5.4.9. Síntesi de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-isopropilamina, **162**



Mètode a

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen i tamisos moleculars es dissolen 201 mg (0.65 mmol) de **127** en 1.8 mL de metanol anhidre. La solució es col·loca en un bany de gel/aigua i s'hi addicionen en petites porcions 48 mg (0.65 mmol, 85% puresa) de NaBH_3CN i 0.2 mL d'una dissolució 6.5 M d'acetat de isopropilamina (1.30 mmol) en metanol

anhidre. La solució es deixa temperar a temperatura ambient i es deixa reaccionar durant 48 hores. S'evapora el dissolvent i el producte es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 i augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH:NH₃ 85:15:1 i s'obtenen 201 mg (0.572 mmol, 88%) d'un producte que s'identifica com a **162**.

Mètode b¹⁶⁴

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació mecànica i atmosfera de nitrogen es dissolen 101 mg (0,33 mmol) de **127** en 3.5 mL de dicloroetà anhidre. A continuació, s'hi addicionen 20 µL (0.35 mmol) d'àcid acètic, 28 µL (0.33 mmol) d'isopropilamina i 102 mg de NaHB(OAc)₃ (0.481 mmol). La dissolució es deixa reaccionar durant 40 minuts i finalment s'acaba obtenint una mescla impura de **127** i **162**.

Mètode c¹⁶⁴

En un baló de 10 mL i proveït d'agitació mecànica i atmosfera de nitrogen es dissolen 103 mg (0,334 mmol) de **127** en 3.5 mL de dicloroetà anhidre. A continuació, s'hi addicionen 20 µL (0.35 mmol) d'àcid acètic, 57 µL (0.663 mmol) d'isopropilamina i 104 mg de NaHB(OAc)₃ (0.49 mmol). La dissolució es deixa reaccionar durant 2 hores. A continuació, s'evapora el dissolvent i el producte es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzat una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 i augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH:NH₃ 85:15:1. El producte que s'obté es recristal·litza amb 1.0 equivalents d'àcid acètic en acetat d'etil i es fa precipitar amb hexà. D'aquesta forma s'obtenen 115 mg (0.28 mmol, 84 % de rendiment) d'un sòlid que s'identifica com l'acetat de **162**.

Dades espectroscòpiques de l'acetat de **162**

¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) δ: 7.37–7.17 (m, 10H, H-Ar), 6.44 (b.a., 2H, NH₂⁺*i-Pr*), 4.77 (d, *J*_{gem}=8.6 Hz, 1H, H-2/H-3), 4.73 (d, *J*_{gem}=8.6 Hz, 1H, H-2/H-3), 3.18 (h, *J*_{12,13}=6.3 Hz, 1H, ⁺NH₂CH(CH₃)₂), 2.90 (m, 1H, H-8), 2.21–2.03 (m, 4H, H-6/7/9/10), 1.92 (s, 3H, CH₃COO), 1.91–1.68 (m, 4H, H-6/H-7/H-9/H-10), 1.22 (d, 3H, *J*_{12,13}=6.3 Hz, NH₂CH(CH₃)₂), 1.21 (d, 3H, *J*_{12,13}=6.3 Hz, NH₂CH(CH₃)₂).

¹³C-RMN (90.0 MHz, CDCl₃) δ: 177.1 (C=O), 136.9 (C-*ipso*), 136.7 (C-*ipso*), 128.4/128.4/128.2/126.8/126.5 (C-Ar), 108.8 (C-5), 85.3 (C-2/3), 85.2 (C-2/3), 51.8 (C-8), 45.5 (CH(CH₃)₂), 34.9/34.3/28.9/28.4 (C-6/C-7/C-9/C-10), 23.8 (CH₃COO), 21.6 (CH(CH₃)₂), 21.5 (CH(CH₃)₂).

IR (ATR): 2945, 2880, 2703, 2439, 1621, 1549, 1391, 1112, 1006, 769, 699 cm⁻¹.

[α]_D²⁵: +28.6 (c 0.42, CHCl₃).

p.f.: 60–62 °C (AcOEt/Hexà).

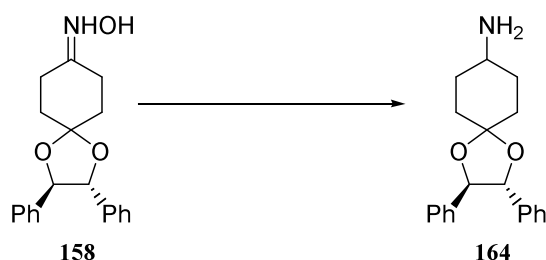
EM m/z (ESI): 352.3 ($[M]^+$, 100).

Anàlisi elemental: Calculada per ($C_{25}H_{33}NO_4 \cdot \frac{1}{2} AcOH$): C 70.72%, H 7.99%, N 3.17%.

Experimental: C 70.87%, H 7.92%, N 3.24%.

S'han enregistrat els espectres HSQC i HMBC.

5.4.10. Síntesi de (2*R*,3*R*)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina, **164**



Mètode a¹⁶⁵

En una baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 100 mg (0.31 mmol) de **158** en 0.25 mL de toluè anhidre i es col·loca en un bany de gel/aigua. A continuació, s'hi addicionen 0.8 mL (0.80 mmol) de DIBAL-H 1.0 M en toluè i es deixa reaccionar durant 6 hores. L'anàlisi dels espectres de 1H -RMN i ^{13}C -RMN del cru de reacció revela que es tracta d'una mescla de **158** i **164**.

Mètode b¹⁶⁵

En una baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 102 mg (0.32 mmol) de **158** en 0.25 mL de toluè anhidre i es col·loca en un bany de gel/aigua. A continuació, s'hi addicionen 1.25 mL (1.25 mmol) de DIBAL-H 1.0 M en toluè, es deixa temperar a temperatura ambient i s'agita durant tota la nit. L'anàlisi dels espectres de 1H -RMN i ^{13}C -RMN del cru de reacció revela que es tracta d'una mescla de **158** i **164**.

Mètode c

En una baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 162 mg (0.50 mmol) de **158** en 1.5 mL de metanol anhidre. A continuació s'hi addicionen 21 mg (0.33 mmol) de $NaBH_3CN$. Es deixa reaccionar durant 4 hores, però no s'observa evolució.

Mètode d

En un baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 12 mg (0.316 mmol) de LiAlH_4 en 0.5 mL de THF anhidre i es col·loca en un bany de gel i aigua. A continuació, s'hi addiciona una dissolució de 100 mg (0.309 mmol) de **158** en 0.5 mL de THF anhidre. Es deixa reaccionar durant 4 hores a temperatura ambient. L'anàlisi dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN del cru de reacció revela que es tracta d'una mescla de **158** i **164**.

Mètode e

En un baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 25 mg (0.66 mmol) de LiAlH_4 en 0.5 mL de THF anhidre i es col·loca en un bany de gel i aigua. A continuació, s'hi addiciona una dissolució de 105 mg (0.33 mmol) de **158** en 0.5 mL de THF anhidre. La mescla es reflueix durant 5 hores. A continuació, es deixa refredar i s'hi afegeix sulfat magnèsic decahidratat fins que no s'observa evolució de gas. La mescla es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. La mescla que en resulta es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 fins a AcOEt:MeOH: NH_3 85:15:1. D'aquesta forma s'obtenen 82 mg (0.25 mmol, 77 % de rendiment) d'un producte que s'identifica com a **164**.

Mètode f

En un baló de 5 mL proveït d'agitació magnètica i atmosfera de nitrogen es dissolen 12 mg (0.32 mmol) de LiAlH_4 en 0.5 mL de THF anhidre i es col·loca en un bany de gel i aigua. A continuació s'hi addiciona una dissolució de 100 mg (0.31 mmol) de **158** en 0.5 mL de THF anhidre. La mescla es reflueix durant 2 hores. A continuació, es deixa refredar i s'hi afegeix sulfat magnèsic decahidratat fins que no evoluciona gas. La mescla es filtra i s'elimina el dissolvent a pressió reduïda. La mescla que en resulta es cromatografia en columna de gel de sílice utilitzant una mescla d'hexà:AcOEt 2:1 i augmentant la polaritat fins a AcOEt:MeOH: NH_3 85:15:1. El producte que s'obté es recristal·litza amb 1.0 equivalents d'àcid acètic en acetat d'etil i es fa precipitar amb hexà. D'aquesta forma s'obtenen 110 mg (0.30 mmol, 96 % de rendiment) d'un producte que s'identifica com l'acetat de **164**.

Dades espectroscòpiques de l'acetat de **164**

^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) δ : 7.36–7.16 (m, 10H, H-Ar), 5.86 (s, 3H, NH_3^+), 4.74 (s, 2H, H-2,3), 3.07 (m, 1H, H-8), 2.21–2.04 (m, 4H, H-6/H-7/H-9/H-10), 1.92 (s, 3H, CH_3COO), 1.96–1.76 (m, 4H, H-6/H-7/H-9/H-10).

^{13}C -RMN (90 MHz, CDCl_3) δ : 178.7 (C=O), 136.6 (C-*ipso*), 136.5 (C-*ipso*), 128.5/128.4/128.3/126.8/126.5 (C-Ar), 108.2 (C-5), 85.3 (C-2 C-3), 85.2 (C-2/C-3), 48.5 (C-8), 34.6/33.9/29.4/29.1 (C-6/C-7/C-9/C-10), 24.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{COO}$).

IR (ATR): 2961, 2877, 2717, 2572, 2187, 1526, 1397, 1133, 763, 752, 702 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: +38.1 (c 0.63, CHCl_3).

p.f.: 160–162 °C (AcOEt/Hexà).

HRMS (m/z FAB⁺): Calculat ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_2$): 310.1802 (100), 311.1841 (21.6), 312.1874 (2.2).

Experimental: 310.1799 (100), 311.1828 (21.9), 312.1864 (2.4).

Anàlisi elemental: Calculada ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot \frac{1}{4} \text{AcOH}$): C 70.29%, H 7.34%, N 3.64%.

Experimental: C 70.30%, H 7.23%, N 3.76%.

S'han enregistrat els espectres HSQC i HMBC.

1.	Introducció i objectius.....	1
1.1.	Ciclobutans.....	1
1.2.	Modelització de farmacòfors.....	9
2.	Fotocicloaddicions [2+2] de lactones α,β -insaturades a alquens.....	11
2.1.	Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a alquens, resultats experimentals.....	11
2.1.1.	Precedents	11
2.1.1.1.	Fotocicloaddicions [2+2] de 2(5H)-furanones a olefines.....	13
2.1.1.2.	Fotocicloaddicions [2+2] d'enones cícliques a olefines no simètriques.....	19
2.1.2.	Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè, estudi experimental	23
2.1.2.1.	Síntesi de les 2(5H)-furanones 60a-d i 61a-c	23
2.1.2.2.	Reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones 60a-d i 61a-c a etilè.....	28
2.1.2.3.	Reacció de fotocicloaddició [2+2] de les 2(5H)-furanones 60a i 61a a (Z)-1,2-dicloroetilè.....	30
2.1.2.4.	Fotocicloaddició de la (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxiètil]-4-metil-2(5H)-furanona, 76 , a etilè.....	31
2.1.2.5.	Elucidació estructural.....	32
2.1.2.6.	Elucidació completa de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxiètil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75c-anti	36
2.2.	Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a etilè, resultats teòrics.....	39
2.2.1.	Precedents teòrics de la fotocicloaddició [2+2] d'enones amb olefines	39
2.2.1.1.	Precedents de la fotocicloaddició [2+2] d'etilè a enones α,β -insaturades.....	39
2.2.1.2.	Fotocicloaddició [2+2] d'al·lè a ciclopentenona.....	44
2.2.1.3.	Fotocicloaddició [2+2] d'olefines a 2(5H)-furanones.....	45
2.2.2.	Estudi teòric de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanona, 37 , a etilè	47
2.2.3.	Estudi de fotòlisi de flaix del camí del triplet de l'etilè, l'1,1-dimetoxietilè i la 2(5H)-furanona, 37	58
2.2.4.	Energia d'excitació d'olefines i enones d'interès sintètic.....	68
2.2.4.1.	Energia d'excitació d'olefines d'interès sintètic.....	68
2.2.4.1.1.	Estudi de l'excitació de l'etilè, 82	68
2.2.4.1.2.	Estudi de l'excitació de l'1,1-dimetoxietilè, 83	70
2.2.4.1.3.	Estudi de l'excitació de l'acetilè, 84	71
2.2.4.1.4.	Estudi de l'excitació de l'1,4-dicloro-2-butè, 85	73
2.2.4.2.	Energia d'excitació de diferents enones d'interès sintètic	74
2.2.4.2.1.	Energia del triplet de la 2(5H)-furanona, 37	74
2.2.4.2.2.	Energia del triplet de la 2-ciclopentenona, 79	77
2.2.4.2.3.	Energia del triplet de la 5,6-dihidropiran-2-ona, 86	78
2.2.4.2.4.	Energia del triplet de la 2-ciclohexenona, 59	79
2.2.4.2.5.	Energia del triplet de (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, 10	81
2.2.4.2.6.	Energia del triplet de (5S)-[(1S)-2-benziloïloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, 60a	85
2.2.4.2.7.	Comparació lactones i cetones α,β -insaturades	89
2.2.4.3.	Parelles de reacció.....	93
2.2.5.	Estudi teòric de la fotocicloaddició [2+2] de la (5S)-hidroximetil-2(5H)-furanona, 10 , a etilè	97
2.2.5.1.	Confòrmer HB-in	98
2.2.5.2.	Confòrmer HB-out	105
2.2.5.3.	Confòrmer noHB.....	113
2.2.5.4.	Resum.....	120

2.3.	Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a 1,1-dialcoxietilens, resultats experimentals	123
2.3.1.	Precedents sintètics de la reacció fotocicloaddició [2+2] d'enones a 1,1-dialcoxietilens	123
2.3.1.1.	Fotocicloaddicions de 1,1-dialcoxietilens a 2(5H)-furanones.....	125
2.3.2.	Estudi experimental de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones 60b i 61b a 1,1-dietoxietilè	128
2.3.2.1.	Dades espectroscòpiques dels cicloadductes obtinguts de la reacció de les 2(5H)-furanones 60b i 61b amb 1,1-dietoxietilè	129
2.4.	Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones a 1,1-dimetoxietilè, resultats teòrics	133
2.4.1.	Precedents teòrics de la reacció de fotocicloaddició [2+2] d'enones a olefines 1,1-disubstituídes.....	133
2.4.2.	Estudi teòric de la fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanona, 37 , a 1,1-dimetoxietilè.....	136
3.	Modelització de farmacòfors	149
3.1.	Introducció	149
3.1.1.	3D-QSAR	151
3.1.2.	Catalyst.....	153
3.2.	Disseny farmacofòric de compostos tuberculostàtics	161
3.2.1.	Introducció	161
3.2.2.	Modelització i cerques de compostos tuberculostàtics	166
3.2.3.	Classificació dels compostos resultats de la cerca	177
3.2.3.1.	Profàrmacs o anàlegs de la isoniazida.....	177
3.2.3.2.	Inhibidors de l'acetohidroxiàcid sintasa	177
3.2.3.3.	Inhibidors de canals iònics.....	178
3.2.3.4.	Anàlegs de la clofacimina	178
3.2.3.5.	Flavonoides, biflavonoides i calcones	179
3.2.3.6.	Altres.....	179
3.2.3.7.	Resum.....	179
3.2.4.	Síntesi de compostos ciclohexànics nitrogenats	181
3.2.4.1.	Intents de preparació de derivats nitrogenats de 38	181
3.2.4.2.	Preparació de derivats nitrogenats de 127	182
3.2.5.	Resultats del assajos biològics sobre els compostos	189
4.	Conclusions.....	191
5.	Part Experimental.....	193
5.1.	Observacions a la part experimental	193
5.2.	Mètodes utilitzats en els càlculs Químic-Quàntics	197
5.2.1.	Mètode Hartree-Fock (HF).....	197
5.2.2.	Mètodes post-Hartree-Fock	199
5.2.2.1.	Mètodes CASSCF i CASPT2	199
5.2.2.1.1.	Teoria de pertorbacions.....	199
5.2.2.2.	Mètode CCSD(T).....	200
5.2.3.	Mètodes DFT	201
5.2.3.1.	Aproximació de la densitat local.....	202
5.2.3.2.	Aproximació de gradients generalitzats.....	202
5.2.3.3.	Funcionals híbrids	203
5.2.4.	Punts estacionaris.....	204
5.2.5.	Creuament entre sistemes.....	205

5.2.6. Model de dissolvent PCM.....	207
5.2.7. Estimació de les poblacions relatives i de les velocitats de reacció.....	208
5.2.8. Descripció de biradicals singlets, funció d'ona de simetria trencada (broken simetry functions).....	209
5.3. Síntesi i estudi de reactivitat de 2(5H)-furanones 6,7-substituïdes	211
5.3.1. Síntesi de 2(5H)-furanones γ -substituïdes.....	211
5.3.1.1. Síntesi de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-tartrat de dimetil, 63	211
5.3.1.2. Síntesi de 2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-treitol, 64	211
5.3.1.3. Síntesi de 4- <i>O</i> -benzil-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-treitol, 65	212
5.3.1.4. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60a	213
5.3.1.5. Síntesi de 4- <i>O</i> -pivaloïl-2,3- <i>O</i> -isopropiliden-L-treitol, 69	216
5.3.1.6. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-hidroxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 61a	217
5.3.1.7. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60b	220
5.3.1.8. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60c	221
5.3.1.9. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1- <i>tert</i> -butildimetilsililoxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60d	222
5.3.1.10. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 61b	223
5.3.1.11. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 61c	224
5.3.1.12. Síntesi de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-4-metil-2(5 <i>H</i>)-furanona, 76	225
5.3.2. Fotocicloaddició de 2(5H)-furanones γ -substituïdes a etilè	228
5.3.2.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60a , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74a-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74a-sin	228
5.3.2.2. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60b , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74b-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74b-sin	229
5.3.2.3. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60c , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74c-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1-benzoïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74c-sin	231
5.3.2.4. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1- <i>tert</i> -butildimetilsililoxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 60d , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-benziloxi-1- <i>tert</i> -butildimetilsililoxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74d-anti ,.....	233
5.3.2.5. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-hidroxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 61a , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75a-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75a-sin	234
5.3.2.6. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 61b , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75b-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75b-sin	236
5.3.2.7. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 61c , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75c-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-2-pivaloïloxi-1-isovaleroïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75c-sin	237
5.3.2.8. Fotocicloaddició [2+2] de (5 <i>S</i>)-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5 <i>H</i>)-furanona, 76 , a etilè. Obtenció de (1 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 78-anti , i (1 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-4-[(1 <i>S</i>)-1,2-dipivaloïloxietil]-5-metil-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 78-sin	239

5.3.3. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones γ -substituïdes a (Z)-1,2-dicloroetilè	242
5.3.3.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, 60a , a (Z)-1,2-dicloroetilè. Intent d'obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74a-anti , i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-benziloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 74a-sin	242
5.3.3.2. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-2(5H)-furanona, 61a , a (Z)-1,2-dicloroetilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75a-anti , i (1S,4S,5R)-4-[(1S)-2-pivaloiloxi-1-hidroxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 75a-sin	243
5.3.4. Fotocicloaddició [2+2] de 2(5H)-furanones γ -substituïdes a 1,1-dimetoxietilè	244
5.3.4.1. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, 60b , a 1,1-dietoxietilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-7,7-dietoxi-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 98-HH-anti , (1R,4S,5S)-6,6-dietoxi-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 98-HT-anti , (1S,4S,5R)-7,7-dietoxi-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 98-HH-sin , i (1S,4S,5R)-6,6-dietoxi-4-[(1S)-2-benziloxi-1-pivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 98-HT-sin	244
5.3.4.2. Fotocicloaddició [2+2] de (5S)-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-2(5H)-furanona, 61b , a 1,1-dietoxietilè. Obtenció de (1R,4S,5S)-7,7-dietoxi-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 99-HH-anti , (1R,4S,5S)-6,6-dietoxi-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 99-HT-anti , (1S,4S,5R)-7,7-dietoxi-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 99-HH-sin , i (1S,4S,5R)-6,6-dietoxi-4-[(1S)-1,2-dipivaloïloxietil]-3-oxabicyclo[3.2.0]heptan-2-ona, 99-HT-sin	246
5.4. Síntesi de derivats ciclohexànics nitrogenats	249
5.4.1. Intent de preparació de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-9,6-dien-8-oxima, 154	249
5.4.2. Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6,9-dien-8-ol, 123	249
5.4.3. Intent de preparació del mesilat de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-6,9-dien-8-ol, 155	250
5.4.4. Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona, 127	250
5.4.5. Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-oxima, 172	251
5.4.6. Intent de preparació de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-benzilimina, 159	252
5.4.7. Intent de preparació de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-isopropilimina, 160	253
5.4.8. Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-benzilamina, 161	253
5.4.9. Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-isopropilamina, 162	255
5.4.10. Síntesi de (2R,3R)-2,3-difenil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-amina, 164	257