

Duplicat

838/81



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE CIENCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

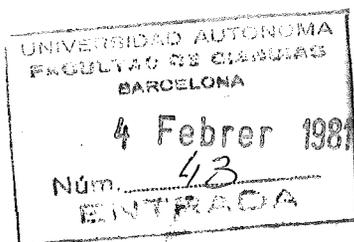
FUNCIONALIDAD LATENTE: EL PUENTE 1,3-DIMETOXI-1,3-PROPILIDENO
COMO PRECURSOR DE DOS GRUPOS CARBOXILO.

Carlos Jaime Cardiel

Universitat Autònoma de Barcelona
Servei de Biblioteques



1500427782



FUNCIONALIDAD LATENTE: EL PUENTE 1,3-DIMETOXI-1,3-PROPILIDENO
COMO PRECURSOR DE DOS GRUPOS CARBOXILO.

Memoria presentada para
aspirar al grado de Doctor
en Ciencias (Sección Química)
por Carlos JAIME CARDIEL

A handwritten signature in black ink, appearing to read "C. Jaime Cardiel", with a long horizontal flourish underneath.

Revisada

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Pelayo Camps García", with a long horizontal flourish underneath.

Dr. Pelayo Camps García
Bellaterra, Febrero de 1981

A Esther y a mis padres.

PROLOGO

Los trabajos que han permitido redactar la presente memoria, han sido realizados en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Barcelona, durante el periodo de tiempo transcurrido entre los meses de Septiembre de 1977 y de Febrero de 1981, bajo la dirección del Dr. Pelayo Camps García, Profesor Agregado Numerario de Química Orgánica de dicha Universidad, a quien expreso mi más sincero agradecimiento por su ayuda, por sus valiosos consejos y por su supervisión cotidiana durante la realización de estos trabajos.

Quiero agradecer a los Dres. José Font Cierco y Marcial Moreno Mañas, Catedrático y Profesor Agregado Numerarios de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Barcelona respectivamente, las facilidades prestadas para la realización de este trabajo.

Agradezco a todos los miembros del Departamento, en particular al Dr. Francisco Sánchez Ferrando, su colaboración a través de sus fructíferos comentarios y sugerencias.

Deseo agradecer especialmente a Marta Figueredo Galimany y a Josep Molas, su valiosa colaboración en las líneas de trabajo relacionadas con el contenido de esta Tesis.

Quiero hacer constar mi agradecimiento al Dr. Albert Virgili y al Dr. Pere de March por los registros de los espectros de masas. Así mismo, deseo agradecer a Rosa Segura el registro de los espectros de RMN y a María Guerra la realización de los aná-

lisis elementales.

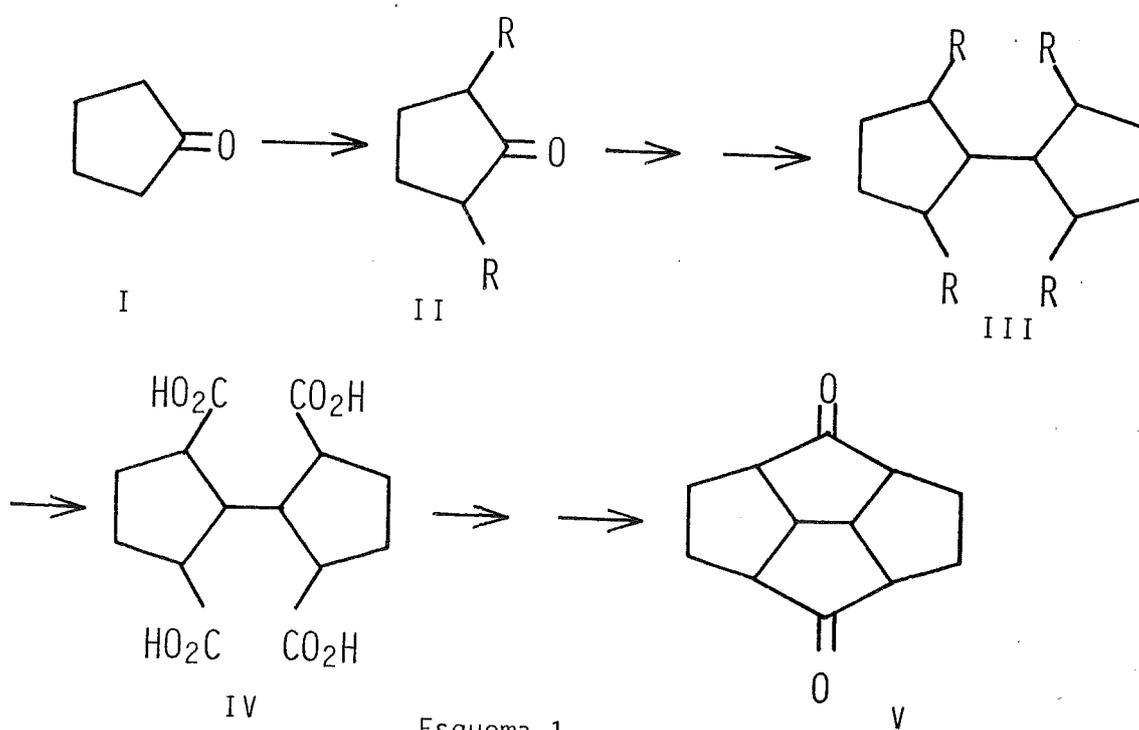
Durante la realización de este trabajo se ha disfrutado de una Beca de Formación de Personal Investigador, del Ministerio de Educación y Ciencia, concedida por el periodo de Mayo de 1977 a Abril de 1980.

De los trabajos efectuados en esta Tesis, se han hecho las siguientes publicaciones:

1. "A one step synthesis of 2,4-dialkoxybicyclo[3.2.1]octan-8-ones", P.Camps y C.Jaime, Tetrahedron, 36, 393 (1980).
2. "The conformation of (1R,2S,4R,5S)-2,4-dimethoxybicyclo[3.3.1]nonan-9-one and some related compounds", P.Camps y C.Jaime, Org.Mag.Res., 14(3), 177 (1980).
3. "The 1,3-dimethoxy-1,3-dipropylidene bridge as two latent carboxyl groups. Synthesis of cis-Isoaposantenic and cis-Apocamphoric acids", P.Camps y C.Jaime, enviado para publicación.
4. "A study on the reduction of bicyclo[4.2.1]non-3-en-9-one with Ti(0) and Ti(II) species: Synthesis, isolation and characterization of (Z)- and (E)-9-(bicyclo[4.2.1]non-3-en-9-yliden)bicyclo[4.2.1]non-3-ene", R.Amposta, P.Camps, M.Figueroa, C.Jaime y A.Virgili, enviado para publicación.

1. INTRODUCCION Y OBJETO

La presente tesis doctoral está encuadrada dentro de una línea de investigación que pretende desarrollar una nueva metodología en la síntesis de poliquinanos, cuya idea básica puede visualizarse en el esquema 1.



Esquema 1

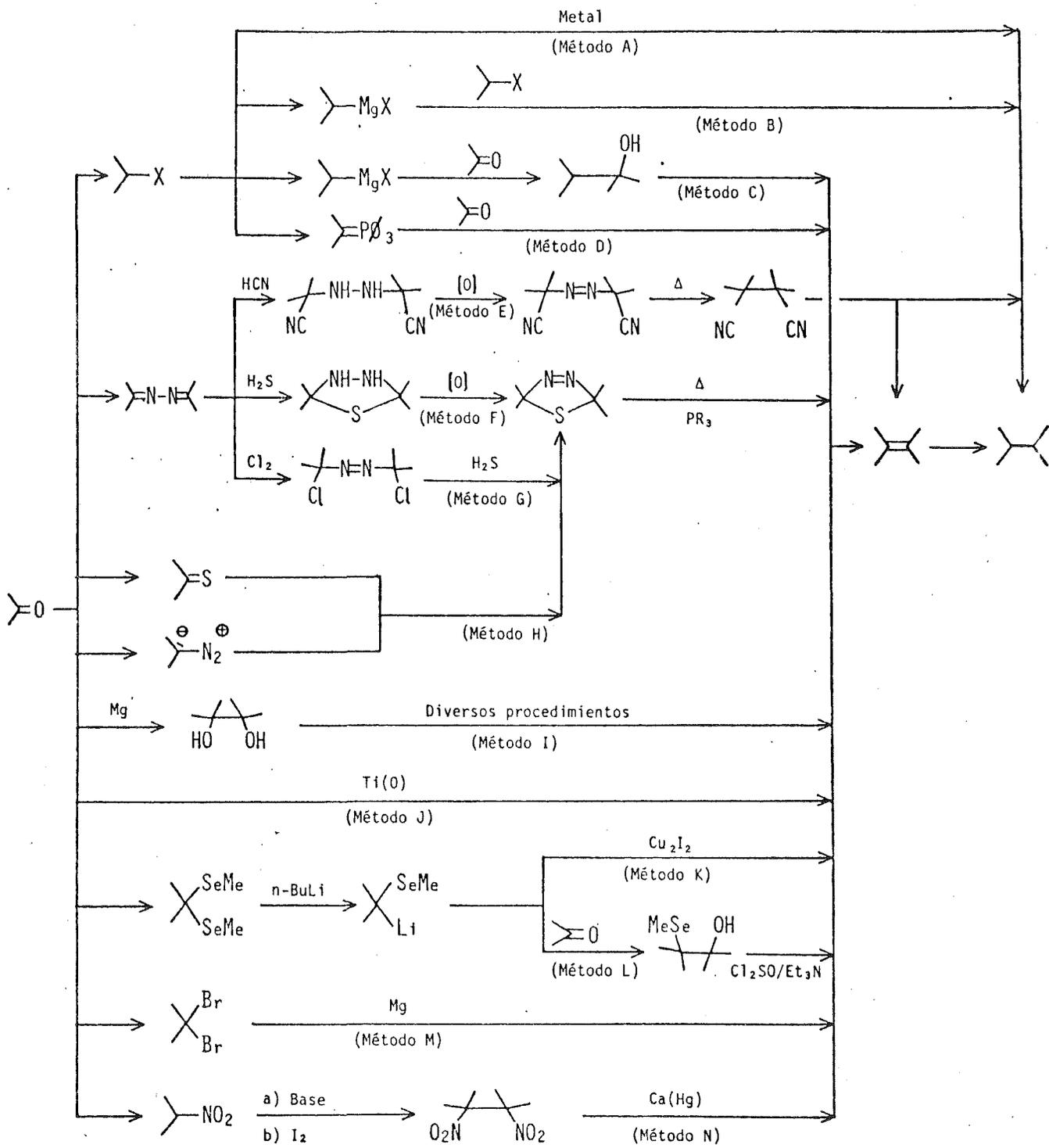
Como se desprende del esquema anterior, se trata de introducir dos sustituyentes en las posiciones 2 y 5 de la ciclopentanona, que sean apropiados para ser transformados en grupos carboxilo en un momento dado de la secuencia, y que sean compatibles con las condiciones utilizadas para transformar la ciclopentanona 2,5-disustituida, II, en su dímero III. La última transformación de la secuencia, (IV \rightarrow V), puede visualizarse como una doble reacción de Dieckmann, seguida de hidrólisis y descarboxilación o transformaciones equivalentes.

Así pues, los puntos fundamentales a resolver son:

- a) Elección de los grupos R en función del método utilizado para transformar II en III.
- b) Obtención de la ciclopentanona 2,5-disustituida (I \rightarrow II).
- c) Conversión de los grupos R en grupos carboxilo en modelos adecuados.

Resueltos los puntos anteriores, el paso siguiente sería materializar la totalidad de la secuencia mostrada en el esquema 1.

Para efectuar la transformación II \rightarrow III, existe una gran cantidad de procedimientos que, en principio, permitirían llevarla a cabo. En el esquema 2 se recogen de modo no exhaustivo una serie de ellos.



Esquema 2

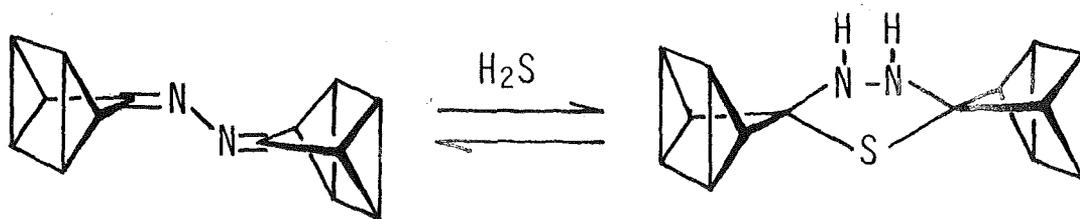
La reacción de Wurtz o la reacción de haluros de alquilmagnesio con haluros de alquilo (métodos A y B), tiene un valor sintético muy limitado, debido a la competencia de varias reacciones laterales, y aunque recientemente se han conseguido elevados rendimientos en la dimerización de bromuros alílicos con $\text{Ni}(\text{CO})_4$ ¹, así como en la reacción de dialquilcupratos de litio con haluros de alquilo², sigue siendo un procedimiento menos general que otros del esquema 2.

La reacción de un haluro de alquilmagnesio con una cetona, es un buen procedimiento para obtener alcoholes terciarios, a no ser que hayan serios problemas estéricos. Sin embargo, la deshidratación posterior puede dar lugar a mezclas complejas de alquenos o productos de transposición que hacen desaconsejable el método C.

La reacción de Wittig (método D), sería un procedimiento válido aunque puede plantear problemas cuando, como en este caso, se pretende aplicar a la síntesis de alquenos tetrasustituidos con grandes problemas estéricos, y en todo caso representa un procedimiento bastante más elaborado que otros del esquema 2.

La descomposición térmica de azoalcanos para dar alcanos, sólo transcurre a bajas temperaturas y sus rendimientos son buenos cuando los radicales formados como intermedios en esta reacción, están suficientemente estabilizados (p. ej. por grupos arilo^{3a} o ciano^{3b}). El dicianocompuesto obtenido (método E) puede ser transformado en el alcano correspondiente bien directa⁴ bien indirectamente⁵, representando en cualquier caso un procedimiento muy elaborado.

Los métodos F, G y H representan, en realidad, variantes de un mismo procedimiento, en el que se obtienen alquenos por doble extrusión de nitrógeno y azufre a partir de tiadiazolinas, que en el método original de Barton (método F), se obtenían por oxidación de una tiadiazolidina, la cual se obtenía a su vez por adición de H_2S a una azina. Este método plantea el problema de que la adición de H_2S a la azina es reversible, y el equilibrio puede no ser favorable a la tiadiazolidina en algunos casos. Así, la azina derivada de la cuadríciclona, por reacción con H_2S da una mezcla de azina y tiadiazolidina en la relación aproximada 1:1⁶.



La oxidación de esta mezcla, seguida de pirólisis en presencia de fosfito de trietilo, da solamente un rendimiento del 20% en el alqueno correspondiente (tabla 1).

En el método G, debido a Kellogg⁷, se obtiene la tiadiazolina por cloración de la azina seguida de reacción con H_2S , lo que permite el acceso a tiadiazolinas derivadas de cetonas impedidas.

En el método H, la tiadiazolina se obtiene por cicloaddición 1,3-dipolar entre una tiocetona y un diazoalcano. Quizás,

éste sea el más versátil de los tres métodos, pues permite el acceso a alquenos tetrasustituídos no simétricos, y a su vez es el de mejor rendimiento para la obtención de alquenos muy impedidos (ver tabla 1).

En otras variantes del método original de Barton, se utilizan selenocetonas en lugar de tiocetonas, pero los resultados obtenidos son similares.

Otro procedimiento (método I) consistiría en combinar la reducción pinacolínica con cualquiera de los múltiples métodos descritos para transformar 1,2-dioles en alquenos. Si bien Corey⁸ ha descrito un procedimiento de elevado rendimiento para convertir cetonas en pinacoles, usando especies de Ti(II) generadas por reducción de $TiCl_4$ con amalgama de magnesio, la posterior transformación del pinacol en alqueno, lo convierte en un proceso más largo y menos ventajoso que el método J, en el que la reducción del compuesto carbonílico con Ti(0) (método de McMurry⁹), conduce con buenos rendimientos a los alquenos correspondientes en una sola etapa, siendo los pinacoles correspondientes, intermedios de esta reacción. El método, como puede verse en la tabla 1, es de buen rendimiento con una gran variedad de cetonas, dando lugar en algunos casos a alquenos fuertemente impedidos, aunque es de destacar el bajo rendimiento (40%) de alqueno obtenido a partir de ciclopentanona (tabla 1).

Los métodos K, L, M y N podrían ser adecuados para llevar a cabo la transformación deseada con rendimientos aceptables, pero son bastante elaborados y no ofrecen ventajas respecto de los métodos H y J.

En la tabla 1 se pueden ver ejemplos de transformaciones relacionadas con algunos de los métodos del esquema 2.

En base a las consideraciones anteriores, el procedimiento elegido para realizar la transformación II \rightarrow III, fue la dimerización reductiva de cetonas a alquenos usando Ti(0) (método J), y como procedimiento alternativo, la extrusión de nitrógeno y azufre a partir de una tiadiazolina (métodos F, G o H).

Había que elegir pues, los grupos R de modo que fueran estables frente a la reducción con Ti(0), el cual hemos podido constatar¹⁰ que es capaz de reducir incluso dobles enlaces carbono-carbono aislados.

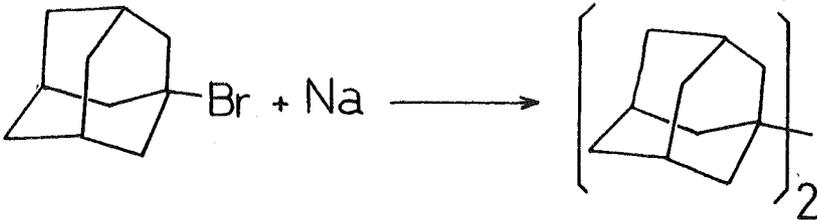
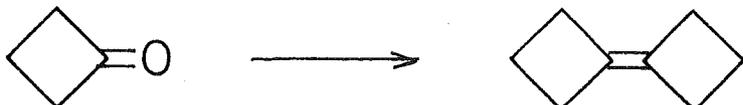
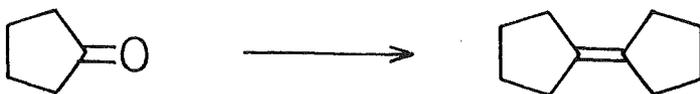
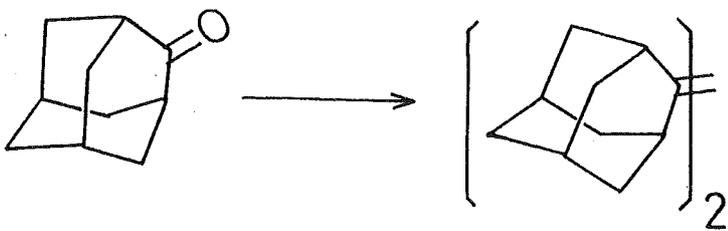
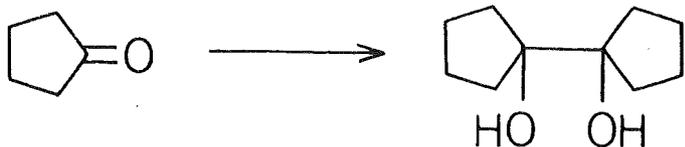
La función éter parecía, por tanto, la más adecuada, y por otro lado es compatible también con las condiciones de dimerización implicadas en la mayor parte de los métodos indicados en el esquema 2, y en particular con las de los métodos F, G o H.

Por otro lado, la conexión de los grupos R entre sí, podría simplificar el proceso de introducción de los mismos y mejorar el rendimiento de su posterior conversión en grupos carboxilo.

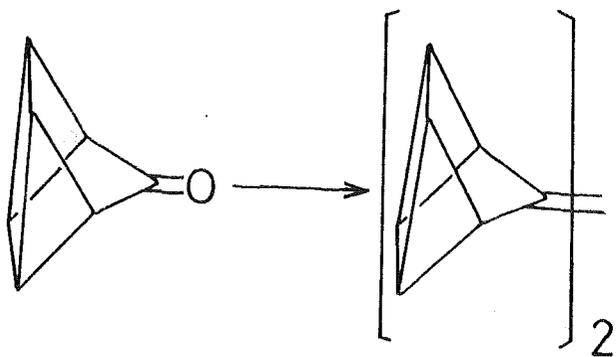
Como consecuencia de estas consideraciones, esta Tesis ha ido dirigida esencialmente a:

1. Obtención de un sintón equivalente al ácido 2-oxociclopentano-1,3-dicarboxílico, en el que los grupos carboxilo estuvieran en forma latente, por introducción de un puente adecuado entre los carbonos 2 y 5 de la ciclopentanona cuya única funcionalización fueran grupos éter.
2. Generación de los grupos carboxilo a partir de la funcionalidad latente en modelos adecuados.

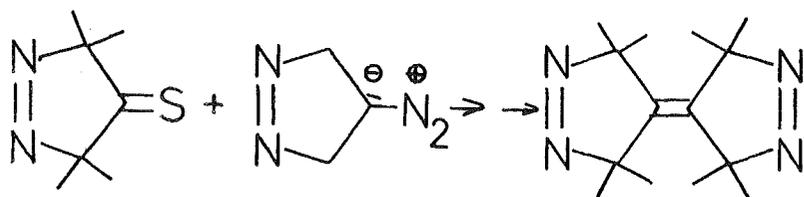
Tabla 1

	<u>Rdto.</u>	<u>Método</u>
	48%	(A)
	67%	(F)
	40%	(J)
	73% 79%	(F) (J)
	85%	(J)
	66% 82% 72%	(F) (J) (M)
	95%	(I)

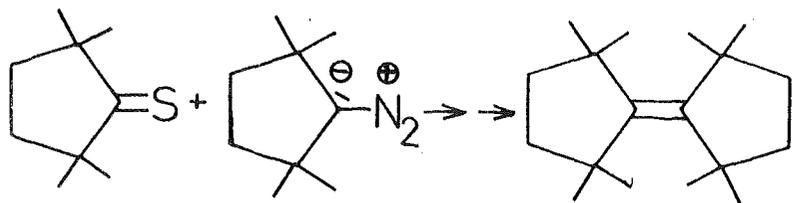
Rdto. Método



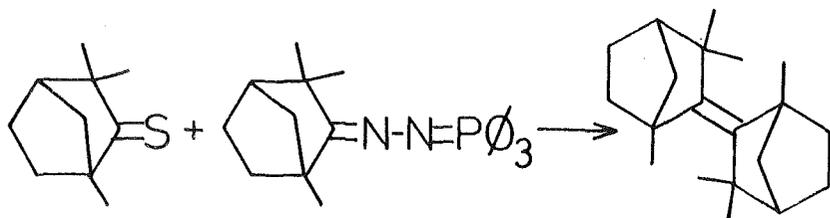
20% (F)



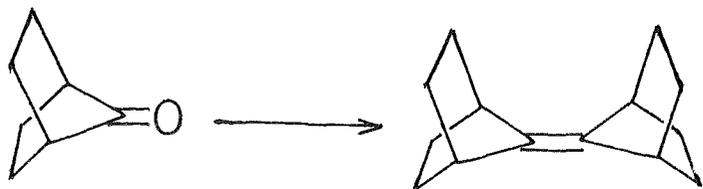
70% (H)



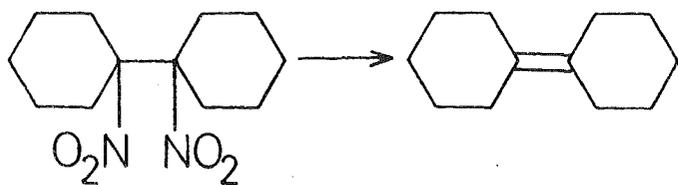
26% (H)



70% (H)



28% (M)

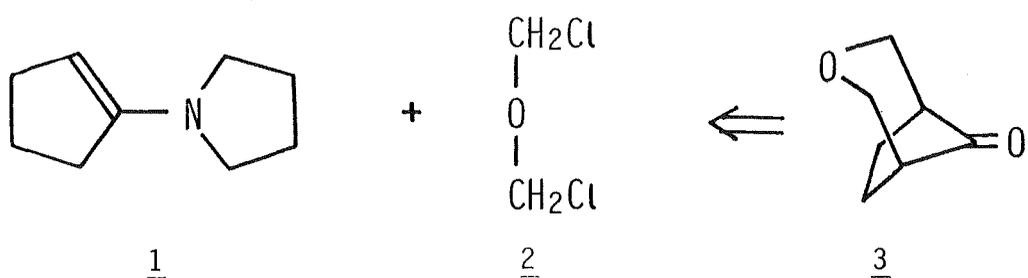


86% (N)

2. PARTE TEORICA

2.1. INTENTO DE OBTENCION DE 3-OXABICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ONA.

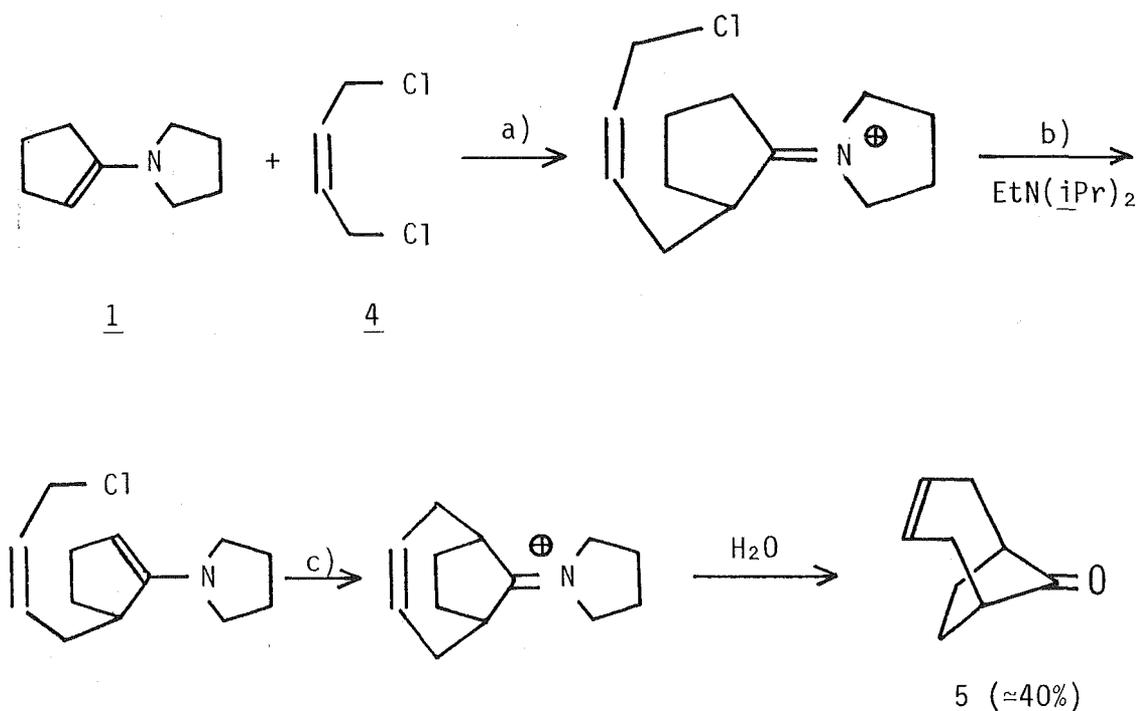
De acuerdo con el planteamiento expuesto en la introducción de la Tesis, el primer objetivo propuesto fue la síntesis de la 3-oxabicyclo[3.2.1]octan-8-ona, 3, a través de una doble alquilación de la N-(1-ciclopentenil)pirrolidina, 1, con éter bisclorometílico, 2.



Existen varios precedentes de obtención de sistemas bicíclicos por doble alquilación de enaminas, pero el más semejante a nuestro objetivo inicial es la reacción de 1 con cis-1,4-dicloro-2-buteno, 4, en presencia de 1,5 eq. de etildiisopropilamina y en DMF como disolvente, para dar biciclo[4.2.1]non-3-en-9-ona, 5¹¹.

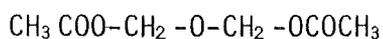
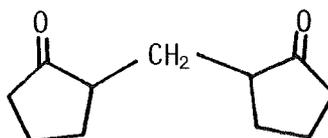
El mecanismo de esta reacción implica (esquema 3):

- Alquilación de la enamina con formación de la correspondiente sal de imonio.
- Formación de una nueva enamina por abstracción preferente de un protón de la posición α menos impedida de la sal de imonio, lo cual se favorece por el uso de una amina muy voluminosa como la etildiisopropilamina, y
- Alquilación intramolecular de esta nueva enamina.

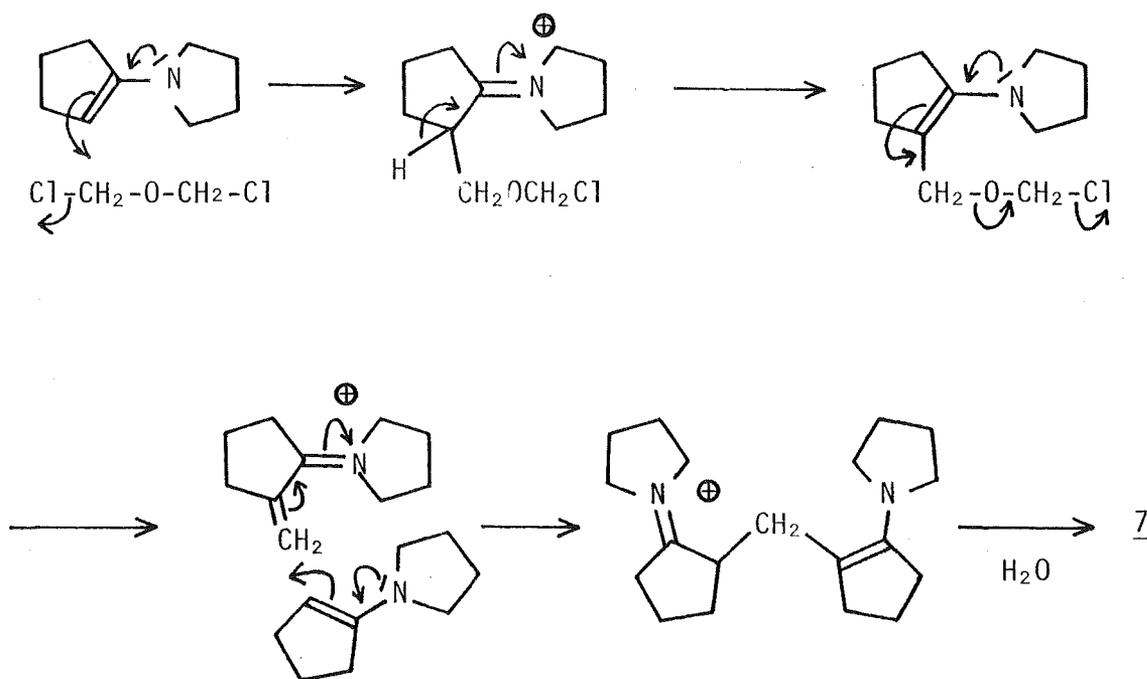


Esquema 3

La reacción de 1 con 2 usando Et_3N como base y CH_3CN como disolvente, después de un tratamiento en el que se utilizó ácido acético en la etapa de hidrólisis, dio como únicos productos definidos, acetato de acetoximetoximetilo, 6, (0,75%) y 2-(2-oxociclopentilmetil)ciclopentanona, 7, (0,36%), no detectándose en ningún caso la formación de 3.

67

Obviamente, 6 procede de la acetólisis de 2, y 7 puede haberse formado como se indica en el esquema 4.



Esquema 4

Tampoco la reacción de 1 con 2, en presencia de etildiisopropilamina como base y en CH_3N como disolvente, condujo a 3.

2.2. OBTENCION DE 2,4-DIALCOXIBICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ONAS.

A la vista de los resultados negativos expuestos en el apartado anterior, se planeó la síntesis de 2,4-dialcoxibiciclo [3.2.1] octan-8-onas, 16-19, por reacción de 1 con 1,3-dialcoxi-1,3-dicloropropanos, 12-15, en condiciones similares a las descritas para la obtención de 5 (esquema 5).

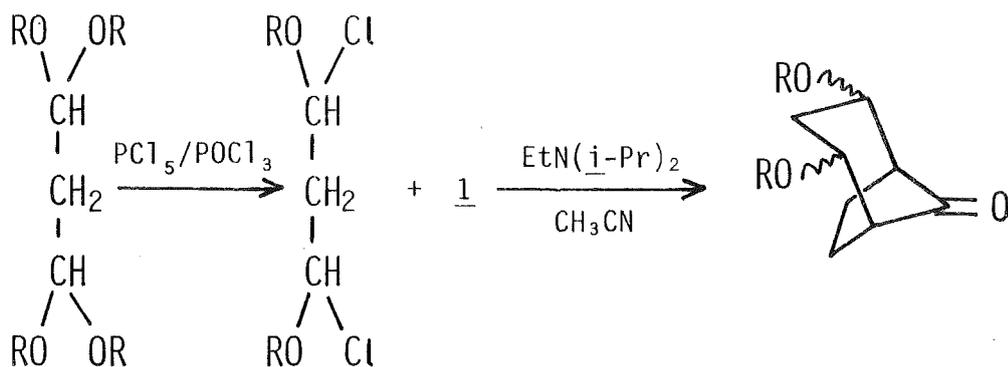
Los primeros ensayos se efectuaron con 1,3-dicloro-1,3-dietoxipropano, 13, preparado por reacción de 1,1,3,3-tetraetoxipropano, 9, con una mezcla de PCl_5 y POCl_3 ¹².

Los rendimientos obtenidos en la reacción de formación de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 17, en diferentes condiciones, se recogen en la tabla 2. Las mejores condiciones encontradas implican el uso de CH_3CN como disolvente, etildiisopro-

Base (1,5 eq.)	Disolvente (mmol <u>1</u> /ml)	Condiciones adición de <u>13</u>	Condiciones reacción	Tratamiento	Extracción	Rdto. <u>17</u> (%)
Et ₃ N	DMF (1,5)	t. amb.	100°C/16h	H ₂ O+NH ₄ Cl	CH ₂ Cl ₂	1,2%
Et ₃ N	DMF (1,5)	-65°C	100°C/3h	H ₂ O+HCl 5%	Pentano	1,6%
Et ₃ N	CH ₃ CN (0,83)	t. amb.	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Continua éter (7d.)	18%
Et ₃ N	CH ₃ CN (2,5)	Baño hielo	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Eter	7%
Et ₃ N	CH ₃ CN (0,83)	Baño hielo	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Continua éter (19d)	22%
EtN(<u>i</u> -Pr) ₂	CH ₃ CN (0,73)	Reflujo	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Continua éter (2d.)	11%
EtN(<u>i</u> -Pr) ₂	CH ₃ CN (2,9)	Baño hielo	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Continua éter (10d)	12%
EtN(<u>i</u> -Pr) ₂	CH ₃ CN (2,9)	Baño hielo	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Continua éter (19d)	31%
EtN(<u>i</u> -Pr) ₂	CH ₃ CN (0,84)	Baño hielo	100°C/16h	Resina DOWEX 50W8x50/100m.	Eter	29%
EtN(<u>i</u> -Pr) ₂	CH ₃ CN (0,84)	Baño hielo	100°C/16h	NaOH 3N	Eter	48%
EtN(<u>i</u> -Pr) ₂	CH ₃ CN (0,83)	t. amb.	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Continua éter (19d)	28%
Et ₃ N/Et ₃ N·HCl	CH ₃ CN (0,83)	Reflujo	100°C/16h	H ₂ O+HCl 5%	Eter	--

Tabla 2.- Condiciones empleadas y rendimientos obtenidos en la reacción de formación de 17 a partir de 1y 13.

pilamina como base, adición lenta de 13 sobre la solución fría de 1 (baño de hielo), y extracción convencional con éter después de basificar la mezcla de reacción con solución acuosa de NaOH.



<u>8</u> , R=Me	<u>12</u> , R=Me	<u>16</u> , R=Me
<u>9</u> , R=Et	<u>13</u> , R=Et	<u>17</u> , R=Et
<u>10</u> , R=i-Pr	<u>14</u> , R=i-Pr	<u>18</u> , R=i-Pr
<u>11</u> , R=∅CH ₂ -	<u>15</u> , R=∅CH ₂ -	<u>19</u> , R=∅CH ₂ -

Esquema 5

La 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 17, obtenida por este procedimiento es una mezcla de estereoisómeros (figura 1), y aunque desde el punto de vista de la ulterior conversión del puente 1,3-dietoxi-1,3-propilideno en dos grupos carboxilo podría utilizarse la mezcla como tal, se consideró interesante separarla en sus componentes y efectuar la asignación de configuraciones.

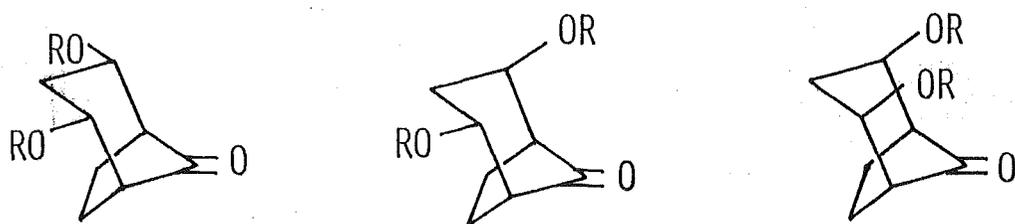
R=Me, 16a16b16cR=Et, 17a17b17cR=i-Pr, 18a18b18cR=ØCH₂-, 19a19b19c

Figura 1

Por cromatografía en columna de gel de sílice (Substrato/SiO₂: 1/100), y eluyendo con mezclas de hexano:éter, se logró una buena separación de los componentes: (1R,2R,4S,5S)-2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 17a, y la mezcla racémica (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 17b, en la relación 17a/17b : 13/87, relación que fue obtenida tanto a partir de los pesos de 17a y 17b obtenidos en la cromatografía en columna, como por análisis cuantitativo de la mezcla de estereoisómeros 17 por cromatografía de gases. Mediante patrones adecuados se estableció que la relación de áreas del cromatograma se correspondía muy bien con la relación molar de estereoisómeros, es decir, que la relación de las respuestas cromatográficas de los estereoisómeros es muy próxima a la unidad.

La asignación estereoquímica se describe conjuntamente con la de otras 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas en el apartado 3 de esta parte teórica.

A fin de establecer la influencia del grupo R en la proporción de estereoisómeros de las 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas, 16-19, se realizó la reacción anterior utilizando diferentes 1,3-dialcoxi-1,3-dicloropropanos.

La reacción del 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano¹², 12, (preparado de modo semejante a como se preparó el dietoxiderivado, 13), con 1 en las condiciones óptimas encontradas para la obtención de 17, dio 44,2% de 2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16, como mezcla de estereoisómeros, que pudo separarse en sus componentes de modo análogo a como se hizo con 17, obteniendo (1R,2R,4S,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16a, mezcla racémica (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16b, y (1R,2S,4R,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16c, en la relación 34:61:5. Esta relación concuerda con las áreas relativas para los estereoisómeros en el cromatograma de gases de la mezcla. Con patrones adecuados se comprobó que la relación de respuestas cromatográficas de 16a y 16b era sensiblemente igual a la unidad.

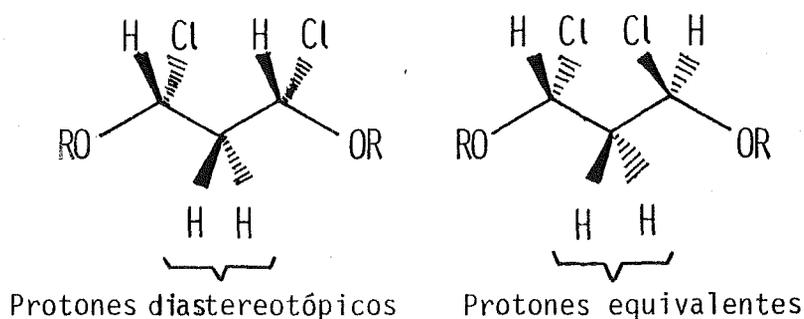
La obtención de 2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 18, exigió preparar 1,1,3,3-tetraisopropoxipropano, 10, producto descrito¹³, no comercial, cuya preparación se efectuó por transcetalización de 8 con isopropanol en exceso y catálisis ácida. A partir de 10, y por reacción con una mezcla de PCl_5 y POCl_3 ¹², se obtuvo con 54% de rendimiento el 1,3-dicloro-1,3-diisopropoxipropano, 14. La reacción de 14 con 1 condujo solamente

a un 8% de 18, también como mezcla de estereoisómeros que se separó por cromatografía en columna, obteniéndose mezcla racémica (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 18b, y (1R,2S,4R,5S)-2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 18c, en la relación 79:21.

La obtención de 2,4-dibenciloxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 19, exigió preparar 1,1,3,3-tetrabenciloxipropano, 11, producto no descrito y que se obtuvo de modo análogo al utilizado para preparar 10, por transcetalización de 8 con alcohol bencílico en exceso y catálisis ácida. Por reacción de 11 con una mezcla de PCl_5 y POCl_3 ¹² se obtuvo 1,3-dibenciloxi-1,3-dicloropropano, 15, el cual descompone al destilarlo, por lo que se utilizó el producto crudo. La reacción de 15 con 1 dio, después de destilar y cromatografiar el producto de reacción, sólo un 2,6% de 19, que resultó ser la mezcla racémica (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dibenciloxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 19b.

La relación de estereoisómeros de las 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas, 16-19, tiene poco significado en los casos de 18 y 19 debido al bajo rendimiento de la reacción. Sin embargo, puede ser significativa la formación preferente de los estereoisómeros no-simétricos 16b o 17b frente a los simétricos 16a y 16c o 17a y 17c, en el caso de 16 y 17.

El estudio de los espectros de RMN protónica de 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano, 12, y 1,3-dicloro-1,3-dietoxipropano, 13, muestra que en ambos casos el producto es una mezcla de estereoisómeros meso y dl (figura 2), en la relación aproximada 1:3.



<u>12</u> , R=Me,	<u>meso-12</u>	<u>dl-12</u>
<u>13</u> , R=Et,	<u>meso-13</u>	<u>dl-13</u>
<u>14</u> , R= <u>i</u> -Pr,	<u>meso-14</u>	<u>dl-14</u>
<u>15</u> , R=ØCH ₂ -,	<u>meso-15</u>	<u>dl-15</u>

Figura 2

El espectro de RMN protónica del 1,3-dicloro-1,3-dietoxipropano, 12, presenta una absorción en forma de triplete centrado a δ 2,66, correspondiente a los protones metilénicos del carbono-2 de la forma dl, ya que en esta forma dichos protones son equivalentes. En la forma meso los protones del carbono-2 son diastereotópicos y su absorción en el espectro de RMN protónica se presenta en forma de dos tripletes de la misma intensidad centrados a δ 2,63 y 2,64 como puede verse en la figura 3.

Así mismo, el espectro de RMN protónica del 1,3-dicloro-1,3-dietoxipropano, 13, presenta una absorción en forma de triplete centrado a δ 2,67, correspondiente a los protones metilénicos del carbono-2 de la forma dl. En la forma meso dichos protones presentan una absorción en forma de dos tripletes de la

misma intensidad centrados a δ 2,63 y 2,64 como puede verse en la figura 4.

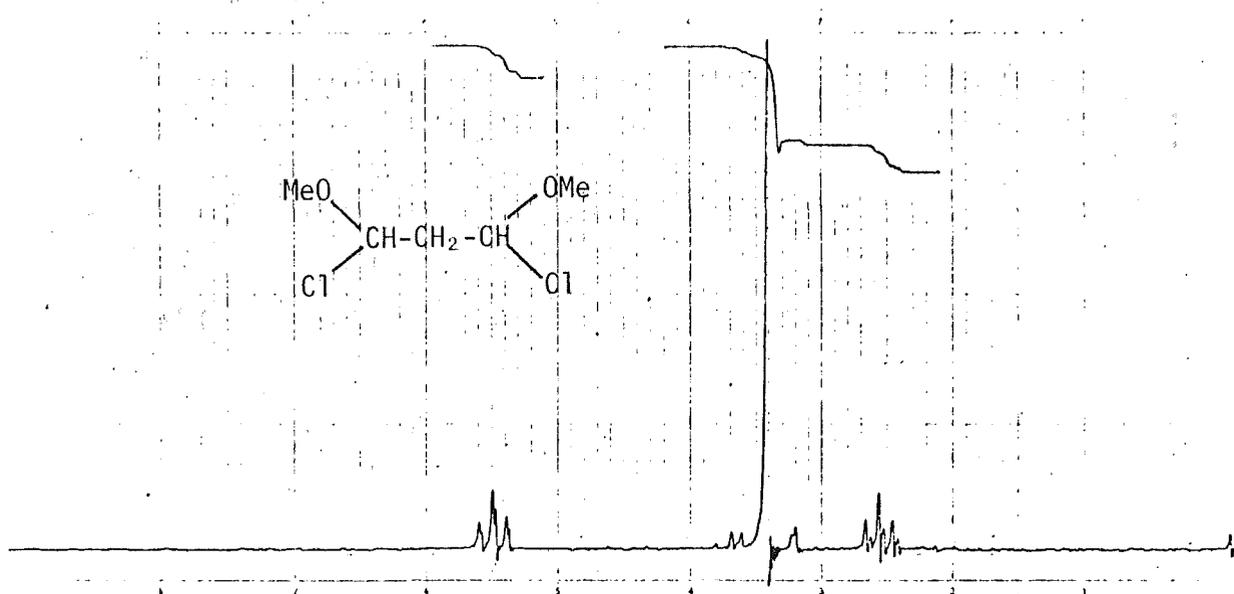


Figura 3

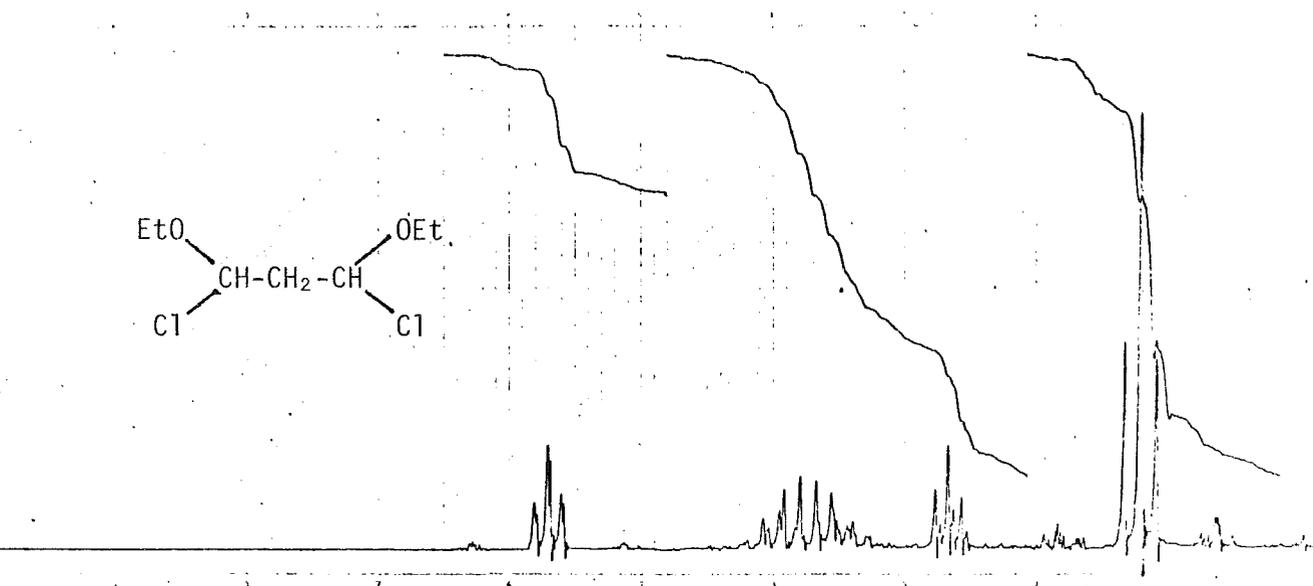


Figura 4

Hay que hacer notar que en el caso del 1,3-dicloro-1,3-diisopropoxipropano, 14, la diferencia entre los protones diastereotópicos del carbono-2 de la forma meso no es tan acusada, presentándose su absorción en forma de triplete amplio centrado a δ 2,60. Los protones equivalentes de la forma dl presentan, en este caso, una absorción en forma de triplete centrado a δ 2,65.

Si se admite que el mecanismo de la alquilación de la enamina implica inversión de configuración en los átomos de carbono del agente alquilante en los que tiene lugar la sustitución, 16b debe proceder de dl-12, 17b de dl-13, 16a y 16c de meso-12 y 17a de meso-13, lo que explicaría, al menos en parte, los resultados experimentales.

2.3. ASIGNACION DE LA CONFIGURACION A LOS ESTEREOISOMEROS DE LAS 2,4-DIALCOXIBICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ONAS.

La asignación de la configuración a los estereoisómeros no simétricos de las distintas 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas, 16-19, pudo efectuarse fácilmente por RMN protónica, especialmente en presencia de una pequeña cantidad del reactivo de desplazamiento químico tris(1,1,1,2,2,3,3-heptafluoro-7,7-dimetiloctanodionato) de Europio (III), $\text{Eu}(\text{fod})_3$, debido a la aparición de absorciones diferenciadas correspondientes a los dos grupos alcoxilo.

Así, en el espectro de RMN protónica de 16b en presencia de 0,30 equivalentes de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, se observa la presencia de dos singletes a δ 4,42 y 3,80, correspondientes a los grupos metoxilo (figura 5).

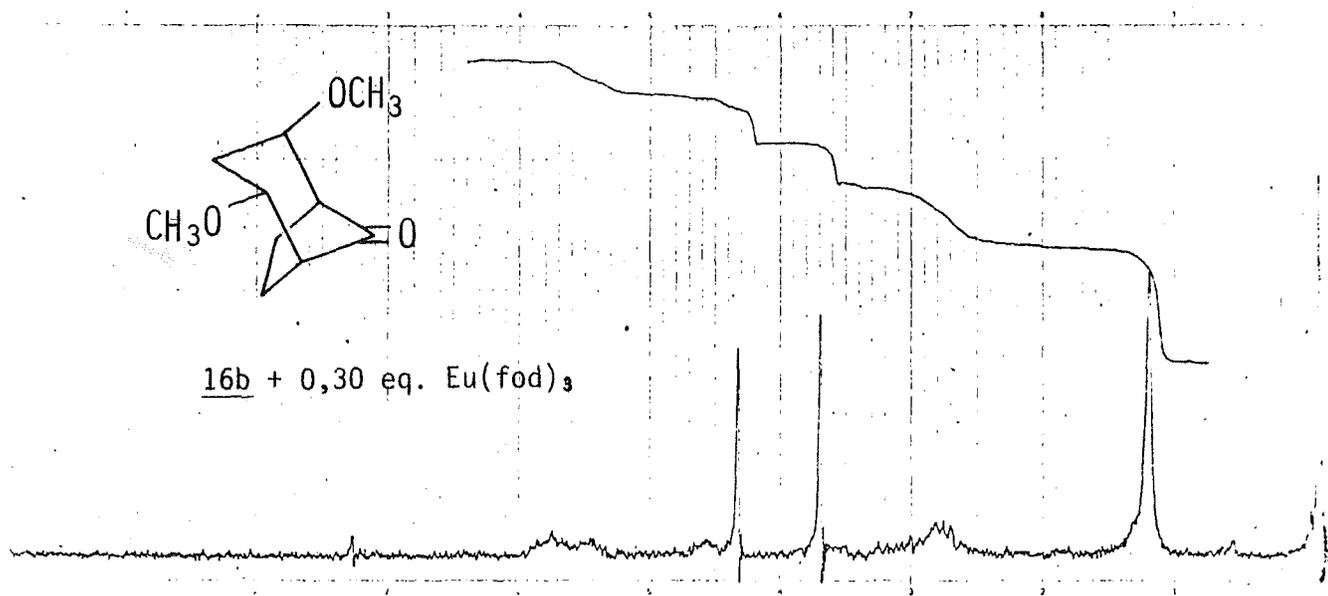


Figura 5

En el espectro de RMN protónica de 17b en presencia de 0,29 equivalentes de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, se observan dos sistemas ABX_3 correspondientes a los grupos etoxilo (figura 6).

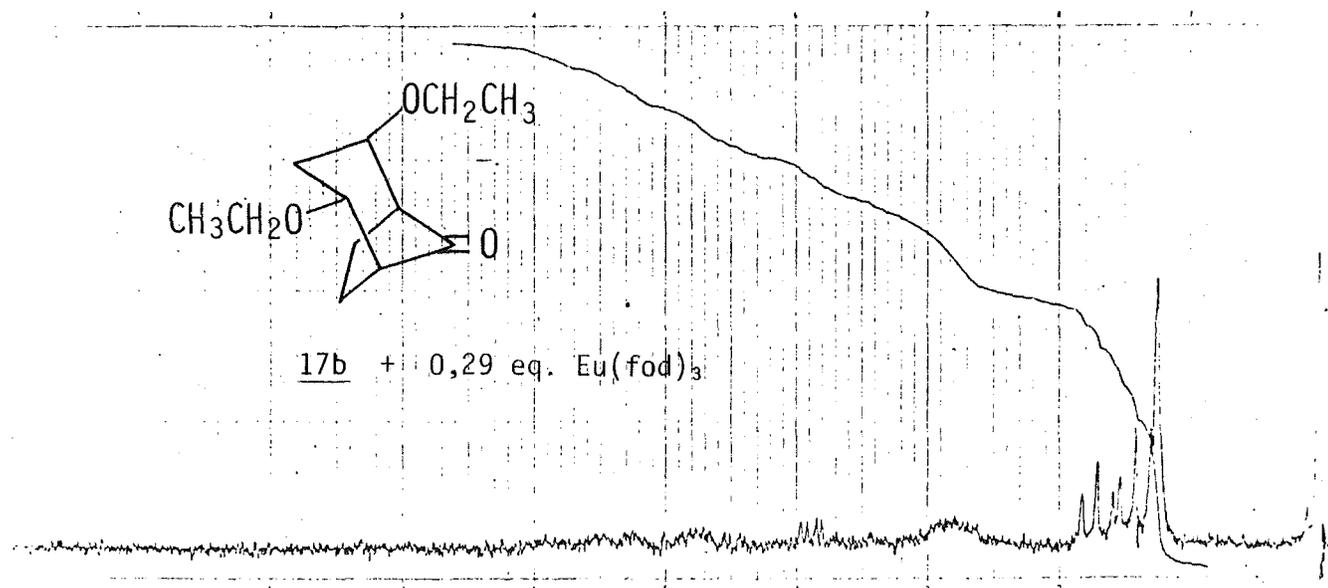


Figura 6

La misma situación se encuentra en el espectro de RMN protónica de 18b en presencia de 0,30 equivalentes de $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Se insinúan dos heptupletes centrados a δ 4,07 y 5,0, correspondientes a los metinos de los grupos isopropoxilo. Por otro lado, las absorciones correspondientes a los metilos diastereotópicos de los grupos isopropoxilo, aparecen en forma de dobletes de $J=6$ Hz centrados a δ 1,34, 1,38, 1,76 y 1,79 (figura 7).

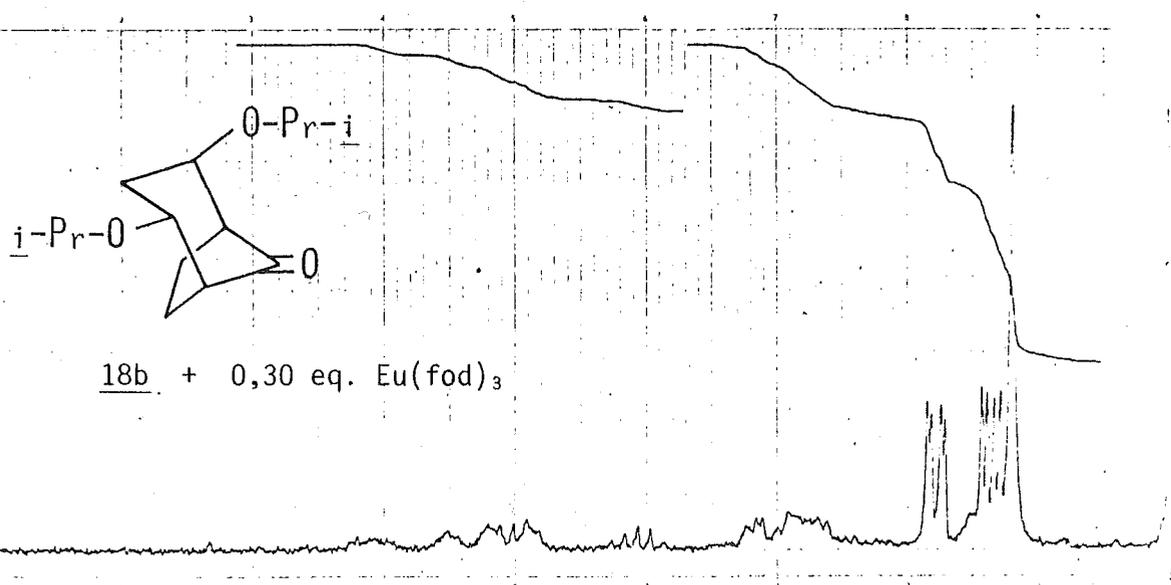


Figura 7

Finalmente, en el espectro de RMN protónica de 19b en presencia de 0,30 equivalentes de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, se observa un singlete a δ 4,75, correspondiente a uno de los metilenos bencílicos, y un sistema AB centrado a δ 5,38, correspondiente a los protones metilénicos del otro (figura 8).

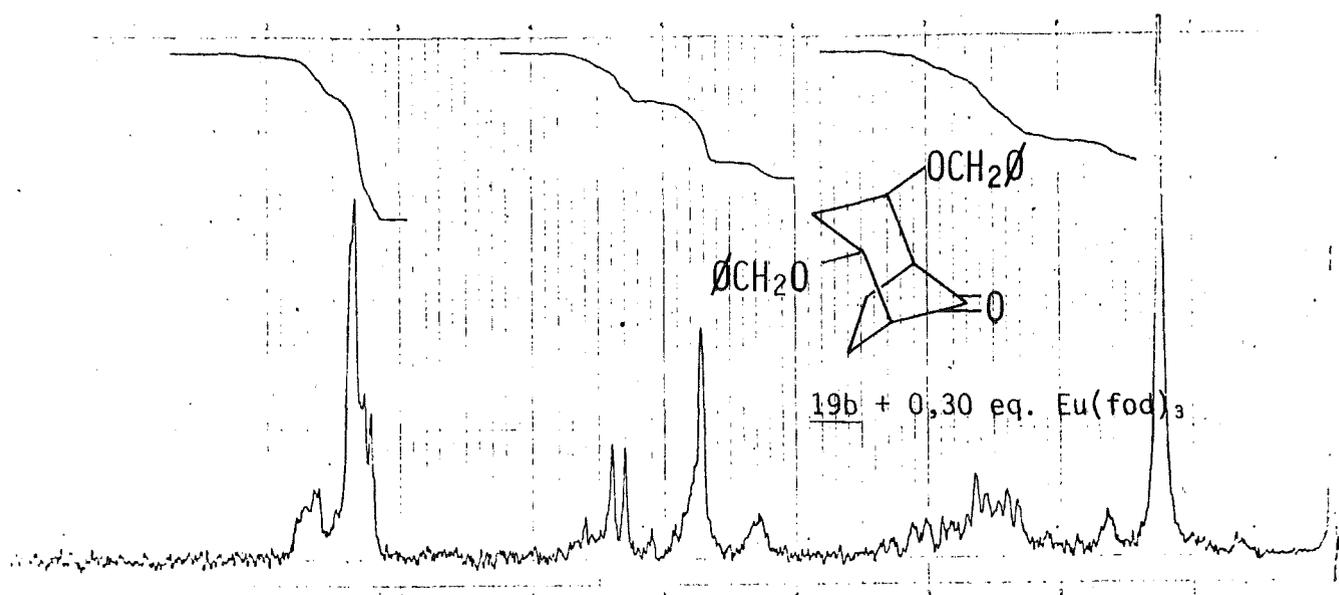


Figura 8

La asignación de la configuración a los estereoisómeros simétricos de las distintas 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas, 16-18, resultó más difícil, pero pudo llevarse a cabo mediante el registro de espectros de RMN protónica de cada uno de los estereoisómeros en presencia de cantidades variables de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, y representando gráficamente los valores de los desplazamientos químicos inducidos para los distintos protones anulares a distintas relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$, frente a $1/r_i^3$, siendo r_i la distancia entre el átomo de Europio y el protón o grupo de protones en cuestión.

Cuando este estudio se efectuó sobre el estereoisómero menos polar de 16, se obtuvieron unos valores experimentales de desplazamientos químicos inducidos que se recogen en la tabla 3.

Eu(fod) ₃ /Sust.	0,00	0,29	0,55	0,83
δ_1	2,60	5,55	7,57	8,90
$\Delta\delta_1$	0,00	2,95	4,97	6,30
δ_2	3,40	5,50	6,85	7,82
$\Delta\delta_2$	0,00	2,10	3,45	4,42
$\delta_{\text{O-Me}}$	3,28	3,73	4,05	4,25
$\Delta\delta_{\text{O-Me}}$	0,00	0,45	0,77	0,97
$\delta_{3,3',6,6'}$	2,3-1,2	3,0-3,5	4,3-3,5	4,8-4,3
$\Delta\delta_{3,3',6,6'}^{\text{m} \ddot{a} \text{x.}} - \Delta\delta_{3,3',6,6'}^{\text{m} \ddot{I} \text{n.}}$	0,00	2,3-0,7	3,1-1,2	3,6-2,0

Tabla 3.- Desplazamientos químicos inducidos de los protones del estereoisómero menos polar de 16, para distintas relaciones molares Eu(fod)₃/sustrato.

Si representamos estos valores experimentales frente a las distintas relaciones molares Eu(fod)₃/sustrato, obtenemos la gráfica de la figura 9.

Quando se representan gráficamente los corrimientos químicos inducidos para los distintos protones anulares del estereoisómero menos polar de 16 a distintas relaciones molares de Eu(fod)₃/sustrato (tabla 3), frente al término $1/r_i^3$, se obtienen líneas rectas que pasan por el origen si se supone (figura 10):

- Coordinación preferente del Europio en el oxígeno carbonilico¹⁴ a 300 pm del átomo de oxígeno y en la dirección del enlace C=O.
- Conformación silla para el anillo de ciclohexanona, y
- Grupos metoxilo en posición ecuatorial.

Esto permite concluir que el estereoisómero menos polar de 16, es 16a.

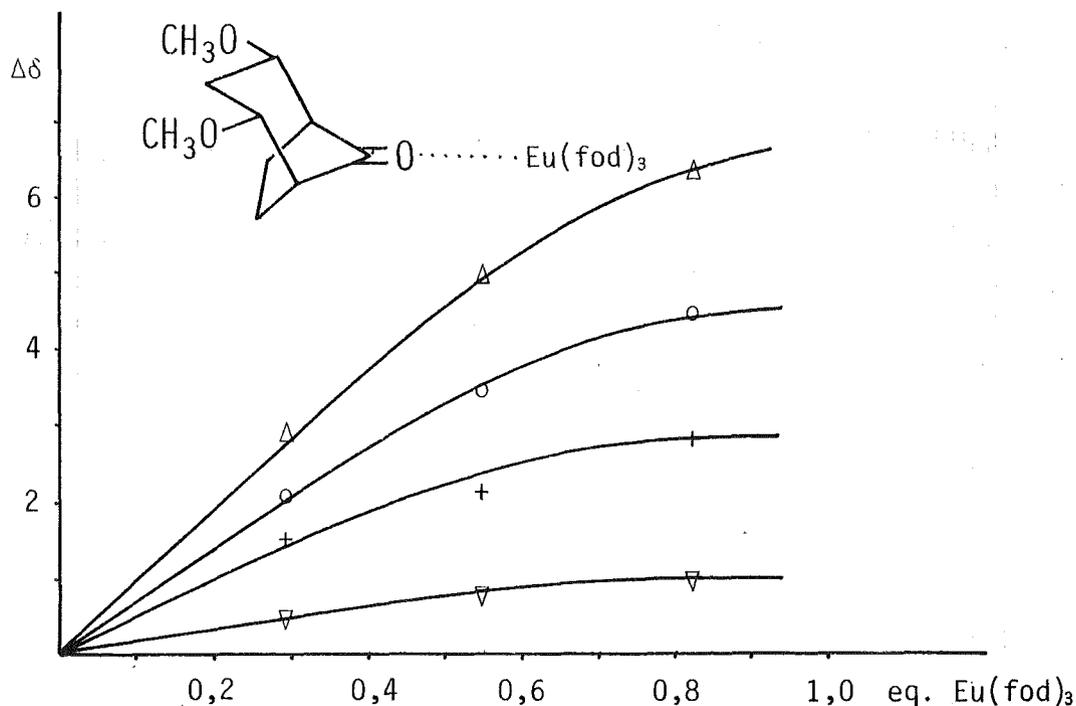


Figura 9.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $\text{Eu}(\text{fod})_3$ /sustrato para al estereoisómero menos polar de 16. $\text{H}_{1,5}(\Delta)$, $\text{H}_{2,4}(\circ)$, $\text{H}_{3,6}(+)^a$, y $\text{O-CH}_3(\nabla)$.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ son $(+)\pm 0,95$ ppm.

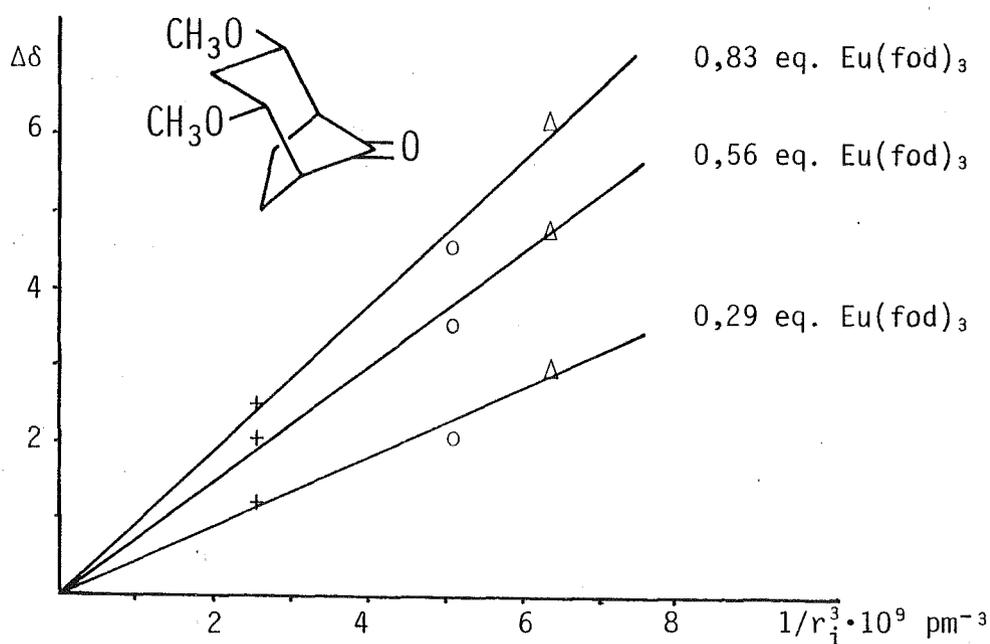


Figura 10.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $1/r_i^3$ para el estereoisómero menos polar de 16. $\text{H}_{1,5}(\Delta)$, $\text{H}_{2,4}(\circ)$, $\text{H}_{3,6}(+)^a$.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ y de $1/r_i^3$ son $(+)\pm 0,7$ ppm y $(+)\pm 0,65$ pm^{-3} respectivamente.

El estereoisómero más polar de 16 debe ser, por exclusión, 16c. En la figura 11 se representan los desplazamientos químicos inducidos para los distintos protones de este estereoisómero (tabla 4) frente a las diferentes relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$.

$\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{Sustrato}$	0,00	0,27	0,54	0,81
δ_1	2,65	5,35	8,30	10,30
$\Delta\delta_1$	0,00	2,70	5,65	7,65
δ_2	3,77	7,40	11,15	14,35
$\Delta\delta_2$	0,00	3,63	7,38	10,58
$\delta_{3\text{-exo}}$	1,85	5,35	9,50	12,25
$\Delta\delta_{3\text{-exo}}$	0,00	3,50	7,65	10,40
$\delta_{\text{O-Me}}$	3,37	3,45	3,30	3,10
$\Delta\delta_{\text{O-Me}}$	0,00	0,08	-0,07	-0,13
$\delta_{3\text{-endo}, 6, 6'}$	2,3-1,4	3,8-3,0	5,8-4,6	7,3-5,7
$\Delta\delta_{3\text{-endo}, 6, 6'}^{\text{máx.}} - \Delta\delta_{3\text{-endo}, 6, 6'}^{\text{mín.}}$	0,00	2,4-0,7	4,4-2,3	5,9-3,4

Tabla 4.- Desplazamientos químicos inducidos de los protones del estereoisómero más polar de 16, para distintas relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$.

Al representar los desplazamientos químicos inducidos (tabla 4) frente a $1/r_i^3$ para los protones anulares de 16c, la mejor correlación se obtuvo suponiendo conformación silla con grupos metoxilo axiales para el anillo de ciclohexanona, y que el Europio coordinaba preferentemente con las dos funciones éter,

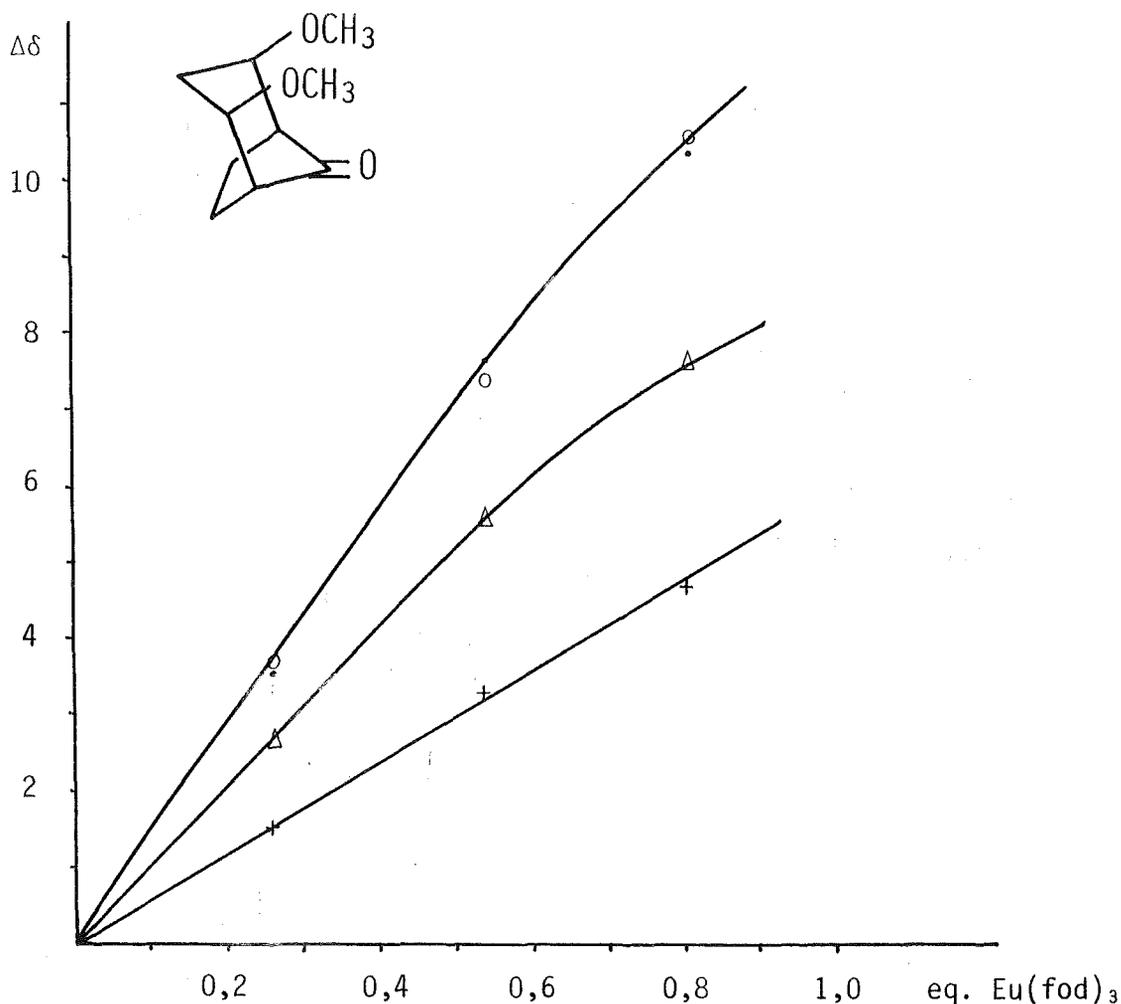


Figura 11.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $\text{Eu}(\text{fod})_3$ /sustrato para el estereoisómero más polar de 16, 16c. $\text{H}_{1,5}$ (Δ), $\text{H}_{2,4}$ (\circ), $\text{H}_{3-\text{exo}}$ (\bullet), $\text{H}_{3-\text{endo},6}$ ($+$)^a.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ son ($+$) $\pm 1,75$ ppm.

estando situado, en promedio, en la intersección del plano de simetría de 16c y el plano determinado por los enlaces C_2-O y C_4-O , a una distancia de 300 pm de los átomos de oxígeno de las funciones éter (figura 12).

Esta situación promedio del átomo de Europio permite explicar los valores de $\Delta\delta$ observados para los protones del grupo

metoxilo, ya que considerando que la intersección del plano de simetría de 16c y el plano que contiene a los enlaces C_2-O y C_4-O es el eje magnético principal del complejo 16c-Eu(fod)₃, el ángulo entre este eje y el vector que une el átomo de Europio y los protones metoxílicos es aproximadamente de 50-60°, y para valores del ángulo mayores de 54,7°, los desplazamientos químicos inducidos por el Eu(fod)₃ cambian de signo.

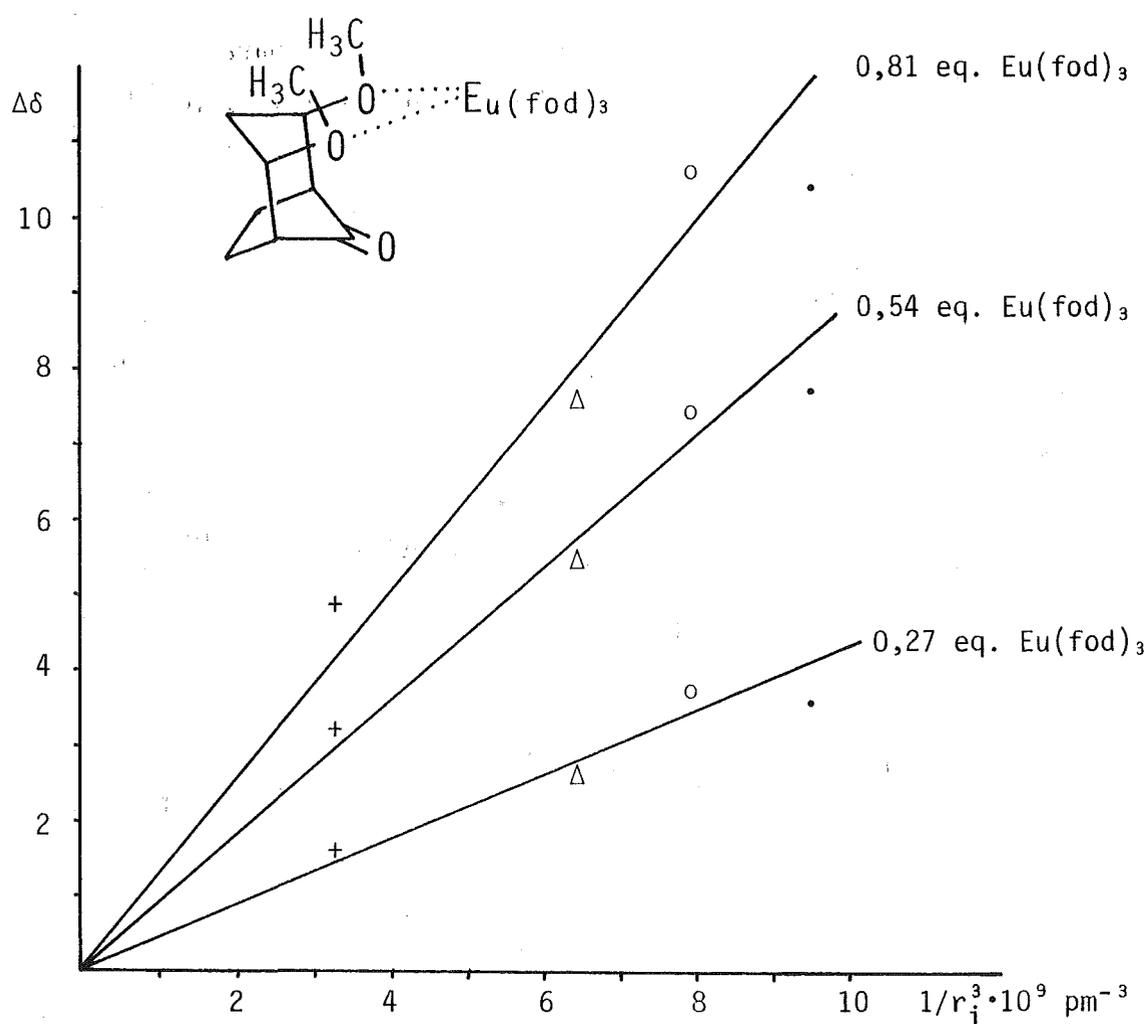


Figura 12.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $1/r_i^3$ para el estereoisómero más polar de 16, 16c. $H_{1,5}(\Delta)$, $H_{2,4}(o)$, $H_{3\text{-exo}}(\cdot)^a$, $H_{3\text{-endo},6}(+)^a$.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ y $1/r_i^3$ son $(+)\pm 1,75 \text{ ppm}$ y $(+)\pm 0,8 \text{ pm}^{-3}$ y $(\cdot)\pm 0,5 \text{ ppm}$.

Aunque el $\text{Eu}(\text{fod})_3$ coordina preferentemente con funciones carbonílicas que con grupos éter¹⁴, la posibilidad de coordinación simultánea con dos funciones éter, puede ser la causa de la diferencia observada en la coordinación del átomo de Europio en los estereoisómeros 16a y 16c.

En el estereoisómero menos polar de 17, se efectuó un estudio similar al realizado en 16a. En la tabla 5 se dan los valores experimentales de los desplazamientos químicos inducidos a distintas relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$ para los distintos protones de este estereoisómero.

$\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{Sustrato}$	0,00	0,28	0,58
δ_1	2,55	5,30	7,70
$\Delta\delta_1$	0,00	2,75	5,15
δ_2	3,57	5,45	7,15
$\Delta\delta_2$	0,00	1,88	3,58
$\delta_{\text{O-CH}_2\text{-CH}_3}$	3,47	3,90	4,15
$\Delta\delta_{\text{O-CH}_2\text{-CH}_3}$	0,00	0,43	0,68
$\delta_{3,3',6,6'}$	2,4-1,4	3,3-2,6	4,5-3,4
$\Delta\delta_{3,3',6,6'}^{\text{máx.}} - \Delta\delta_{3,3',6,6'}^{\text{mín.}}$	0,00	1,9-0,2	3,1-1,0
$\delta_{\text{O-CH}_2\text{-CH}_3}$	1,15	1,40	1,55
$\Delta\delta_{\text{O-CH}_2\text{-CH}_3}$	0,00	0,25	0,40

Tabla 5.- Desplazamientos químicos inducidos de los protones del estereoisómero menos polar de 17, para distintas relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$

En la figura 13 se da la gráfica obtenida al representar los corrimientos químicos inducidos (tabla 5) frente a las diferentes relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$.

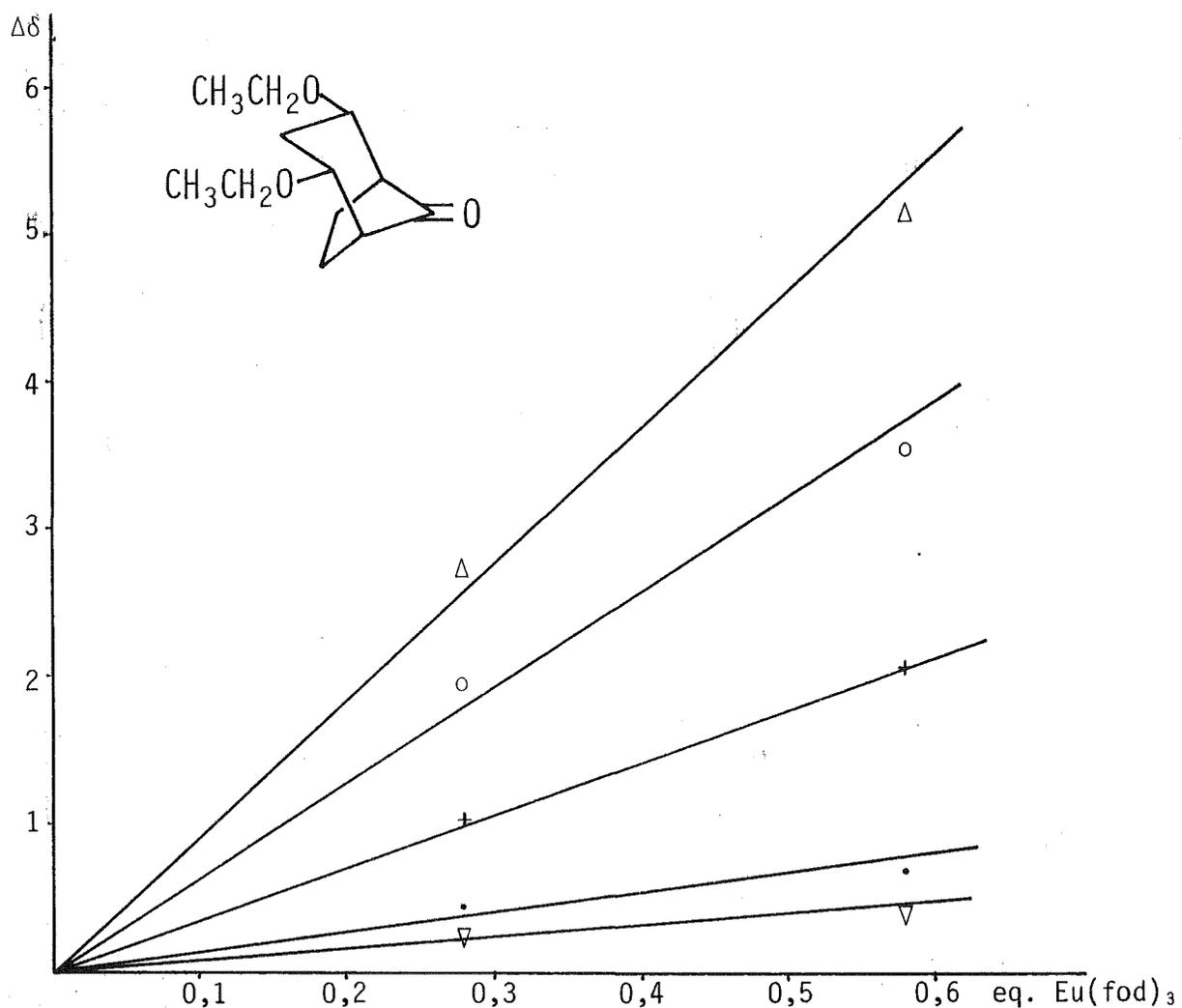


Figura 13.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$ para el estereoisómero menos polar de 17, 17a. $\text{H}_{1,5}$ (Δ), $\text{H}_{2,4}$ (\circ), $\text{H}_{3,6}$ ($+$)^a, $\text{O}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}_3$ (\bullet) y $\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{CH}_3}$ (∇).

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ son $(+)\pm 1,0$ ppm.

Por último, al representar los valores de los desplazamientos químicos inducidos frente al término $1/r_i^3$ para los distintos protones anulares de este estereoisómero, encontramos una bue-

na correlación (figura 14) suponiendo conformación silla en el anillo de ciclohexanona, grupos etoxilo ecuatoriales y coordinación preferente del Europio en el oxígeno carbonílico, encontrándose a una distancia de 300 pm en la dirección del enlace C=O.

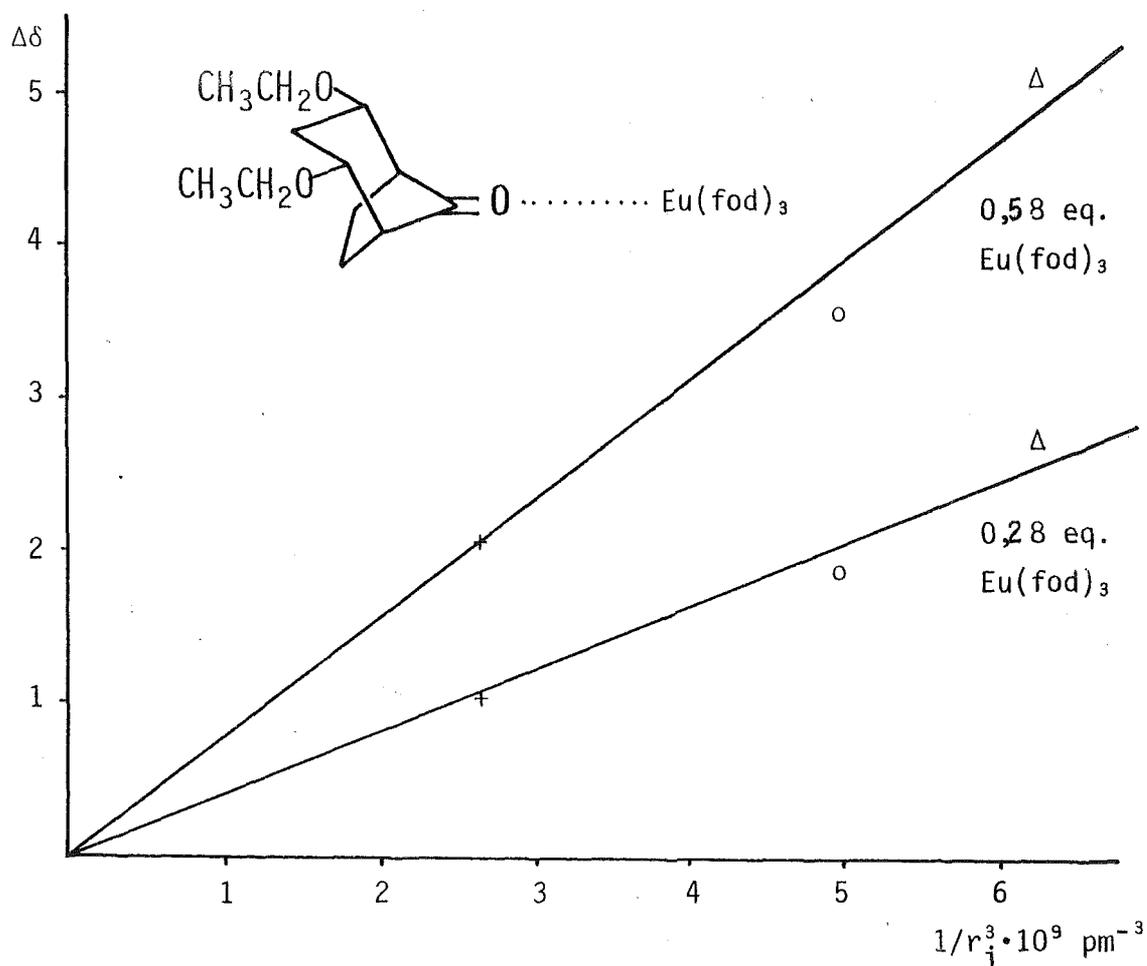


Figura 14.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $1/r_i^3$ para el estereoisómero menos polar de 17, 17a. $\text{H}_{1,5}(\Delta)$, $\text{H}_{2,4}(\circ)$ y $\text{H}_{3,6}(+)^a$.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ y $1/r_i^3$ son $(+)\pm 1,0 \text{ ppm}$ y $(+)\pm 0,65 \text{ pm}^{-3}$ respectivamente.

Al llevar a cabo el estudio configuracional sobre el estereoisómero simétrico de la mezcla 18, que en este caso era el más polar, se obtuvieron resultados similares a los encontrados para 16c. En la tabla 6 se dan los valores experimentales de los desplazamientos químicos inducidos en el estereoisómero simétrico de 18, para diferentes relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$, y en la figura 15 se da la representación gráfica de estos valores.

$\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{Sustrato}$	0,00	0,29	0,61	0,89
δ_1	2,42	4,15	6,22	7,70
$\Delta\delta_1$	0,00	1,73	3,80	5,28
δ_2	3,95	4,91	6,15	6,86
$\Delta\delta_2$	0,00	0,96	2,20	2,91
$\delta_{3\text{-exo}}$	1,92	3,00	4,40	5,45
$\Delta\delta_{3\text{-exo}}$	0,00	1,08	2,48	3,53
$\delta_{3\text{-endo},6,6'}$	2,2-1,3	2,8-1,9	3,1-2,6	3,6-3,1
$\Delta\delta_{3\text{-endo},6,6'}^{\text{máx.}}$ $-\Delta\delta_{3\text{-endo},6,6'}^{\text{mín.}}$	0,00	1,5-0,0	1,8-0,4	2,3-0,9

Tabla 6.- Desplazamientos químicos inducidos de los protones anulares del estereoisómero más polar de 18, 18c, para distintas relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$.

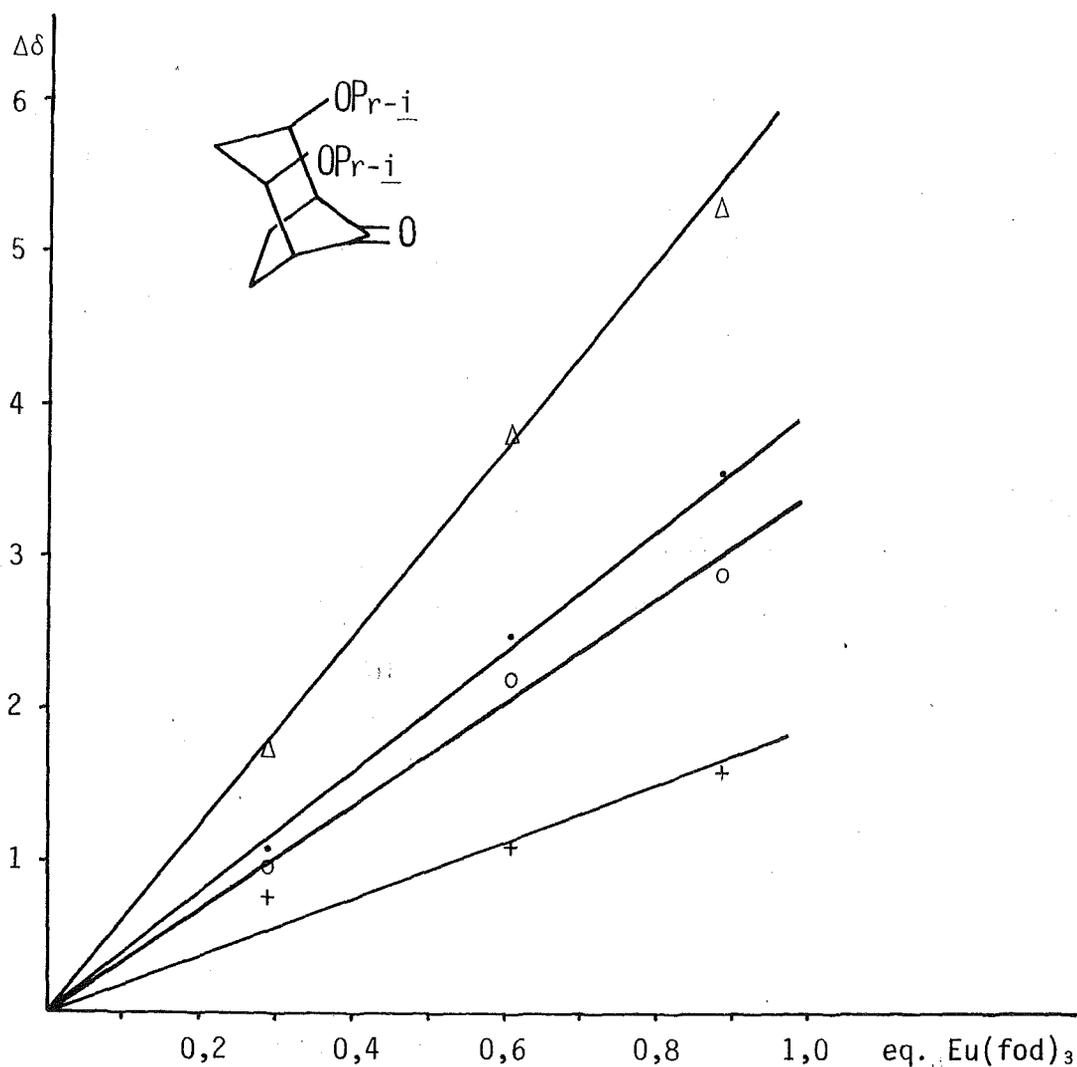


Figura 15.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $\text{Eu}(\text{fod})_3$ /sustrato para el estereoisómero más polar de 18, 18c. $\text{H}_{1,5}(\Delta)$, $\text{H}_{2,4}(\circ)$, $\text{H}_{3\text{-exo}}(\bullet)$, $\text{H}_{3\text{-endo},6,7}(+)^a$.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ son $(+)\pm 0,7$ ppm.

La mejor correlación obtenida en este caso al representar los desplazamientos químicos inducidos de los distintos protones anulares (tabla 6) frente al término $1/r_i^3$ (figura 16), implica las suposiciones siguientes:

- Anillo de ciclohexanona en conformación silla,
- Grupos isopropoxilo en posición axial, y

c) Coordinación del Europio bien con los dos oxígenos de las funciones éter, bien con una función éter y el oxígeno carbonílico, encontrándose en promedio en el plano de simetría de la molécula, a 300 pm del oxígeno carbonílico y con un ángulo $\widehat{C=O-Eu}$ de 120° .

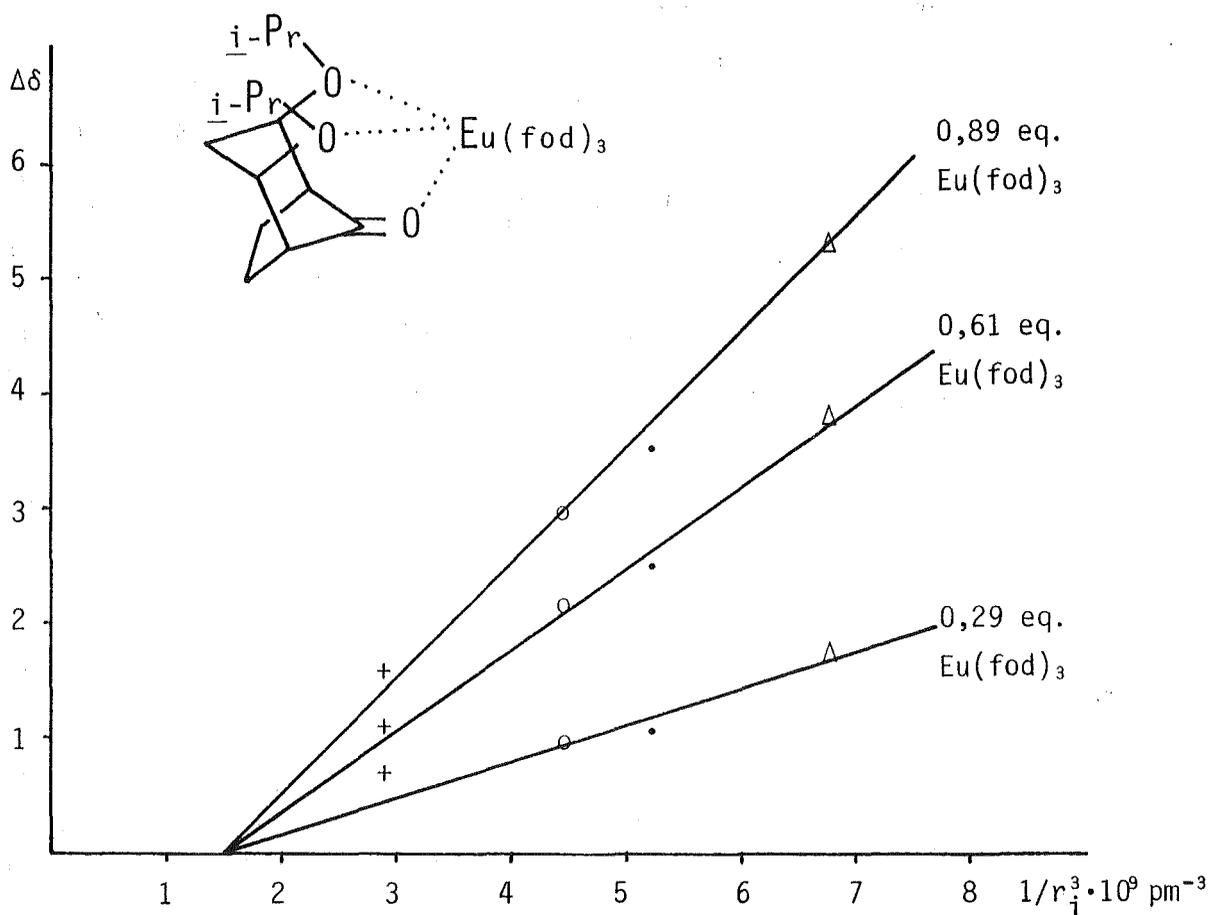


Figura 16.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $1/r_i^3$ para el estereoisómero más polar de 18, 18c. $H_{1,5}(\Delta)$, $H_{2,4}(o)$, $H_{3-exo}(\cdot)$, $H_{3-endo,6,7}(+)^a$.

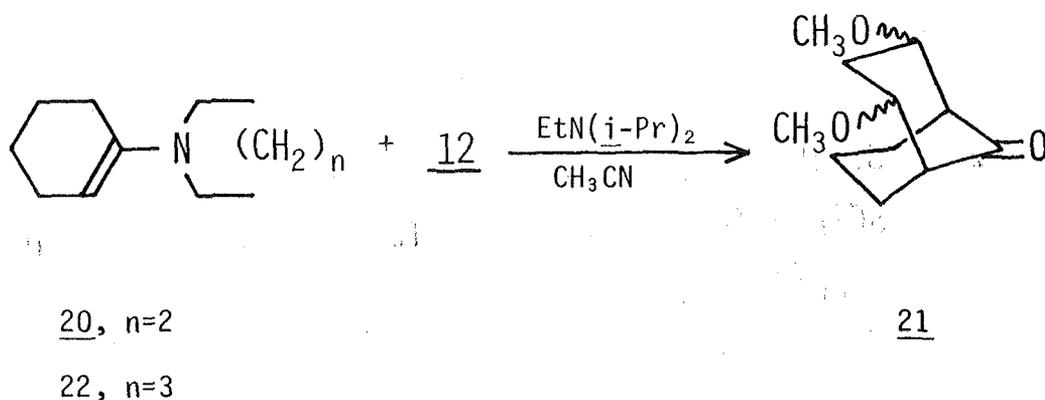
a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ y de $1/r_i^3$ son $(+)\pm 0,7$ ppm y $(+)\pm 0,3$ pm^{-3} respectivamente.

Esta situación promedio del Europio puede ser debida a la coordinación preferente del Europio con los oxígenos de las funciones éter, al igual que en 16c, desplazándose ahora el complejo lantánido hacia el grupo carbonilo como consecuencia del efecto estérico de los grupos isopropoxilo.

Las correlaciones $\Delta\delta/1/r_i^3$ obtenidas para los estereoisómeros simétricos de las 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas, 16-18, nos permiten afirmar que, en presencia de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, la conformación preferida por el anillo de ciclohexanona es silla, coordinando el Europio con el oxígeno carbonílico si los grupos alcoxilo están en posición ecuatorial (16a y 17a), o bien con ambas funciones éter si dichos grupos están en posición axial (16c y 18c).

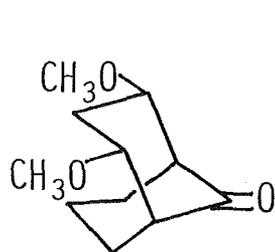
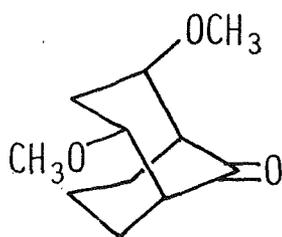
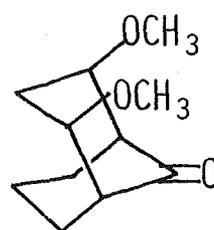
2.4. SÍNTESIS DE 2,4-DIMETOXIBICICLO[3.3.1]NONAN-9-ONA. SEPARACION DE ESTEREOISOMEROS Y ASIGNACION DE SUS CONFIGURACIONES.

A fin de generalizar la reacción de introducción de un puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno a otras cicloalcanonas, se efectuó la reacción entre la N-(1-ciclohexenil)pirrolidina, 20, y 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano, 12, en las condiciones descritas en la parte experimental, obteniendo 23% de 2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21, como una mezcla de estereoisómeros (ver esquema 6).



Esquema 6

Al igual que se hizo con las cetonas 16-18, se separaron los componentes de la mezcla 21 por cromatografía en columna de gel de sílice, aislándose (1R,2R,4S,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21a, mezcla racémica (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21b, y (1R,2S,4R,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21c, en la relación 27:39:34 respectivamente, basada tanto en los pesos de los estereoisómeros aislados de la columna cromatográfica, como por análisis cuantitativo por cromatografía de gases de la mezcla 21, previo calibrado de las respuestas cromatográficas de los distintos estereoisómeros.

21a21b21c

Una operación realizada con N-(1-ciclohexenil)piperidina, 22, en lugar de 20, dio tan sólo 6% de rendimiento de 21 (esquema 6). Probablemente, este hecho está relacionado con la menor reactividad de las enaminas derivadas de la piperidina comparadas con las derivadas de la pirrolidina. A su vez, el menor rendimiento obtenido al pasar de la N-(1-ciclopentenil)pirrolidina, 1, a la N-(1-ciclohexenil)pirrolidina, 20, puede estar relacionado con la menor reactividad de esta última.

La relación de estereoisómeros es poco significativa en este caso, dado el bajo rendimiento de la reacción.

La asignación de configuraciones a cada estereoisómero se hizo de modo análogo a como se procedió con los estereoisómeros de las cetonas 16-18.

Así pues, 21b fue rápidamente identificado, puesto que en su espectro de RMN protónica en ausencia de $\text{Eu}(\text{fod})_3$ se aprecian dos singletes a δ 3,35 y 3,38, correspondientes a los dos grupos metoxilo (ver pág. 122).

Al registrar el espectro de RMN protónica de 21b en presencia de 0,36 equivalentes de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, los singletes correspondientes a los grupos metoxilo aparecen a δ 4,35 y 3,88 (figura 17).

Con el estereoisómero menos polar de 21, se realizó un estudio semejante al efectuado con 16a o 17a.

Los desplazamientos químicos inducidos sobre el mismo, a diferentes relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$, se dan en la tabla 7.

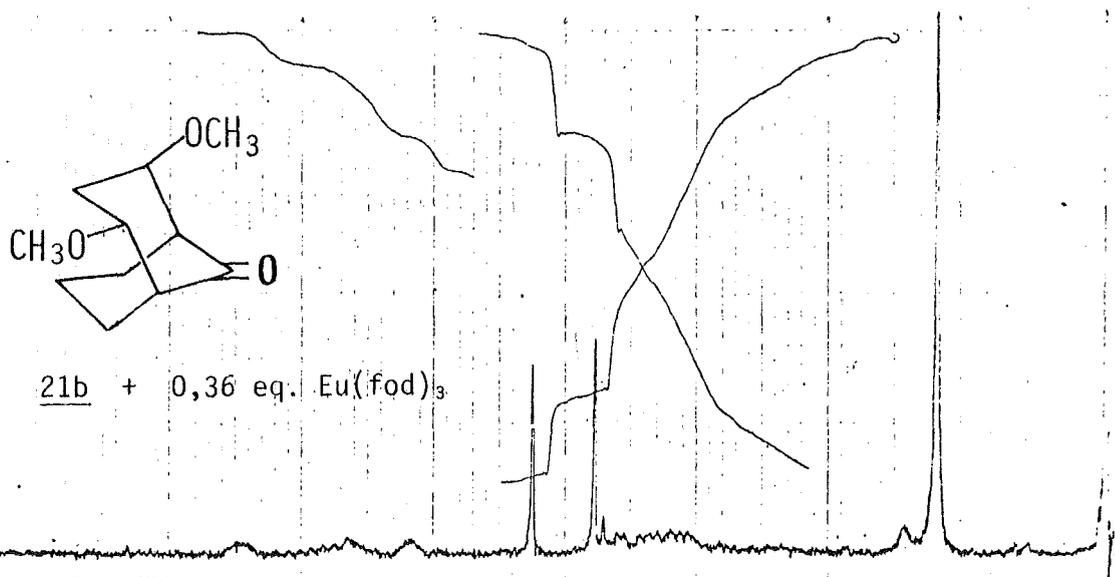


Figura 17

Eu(fod) ₃ /Sustrato	0,00	0,27	0,54	0,77
δ_1	2,77	4,75	7,00	8,60
$\Delta\delta_1$	0,00	1,98	4,23	5,83
δ_2	3,45	4,57	5,82	6,70
$\Delta\delta_2$	0,00	1,12	2,37	3,25
$\delta_{\text{O-Me}}$	3,32	3,62	3,97	4,17
$\Delta\delta_{\text{O-Me}}$	0,00	0,30	0,65	0,85
$\delta_{3,3',6,6',7,7'}$	2,5-1,3	3,3-2,2	4,0-3,0	4,8-3,9
$\Delta\delta_{3,3',6,6',7,7'}^{\text{m} \acute{a} \text{x.}} - \Delta\delta_{3,3',6,6',7,7'}^{\text{m} \acute{i} \text{n.}}$	0,00	2,0-0,0	2,7-0,5	3,5-1,4

Tabla 7.- Desplazamientos químicos inducidos para los protones del estereoisómero menos polar de 21, 21a, para distintas relaciones molares Eu(fod)₃/sustrato.

En la figura 18 se representan gráficamente los valores de la tabla 7.

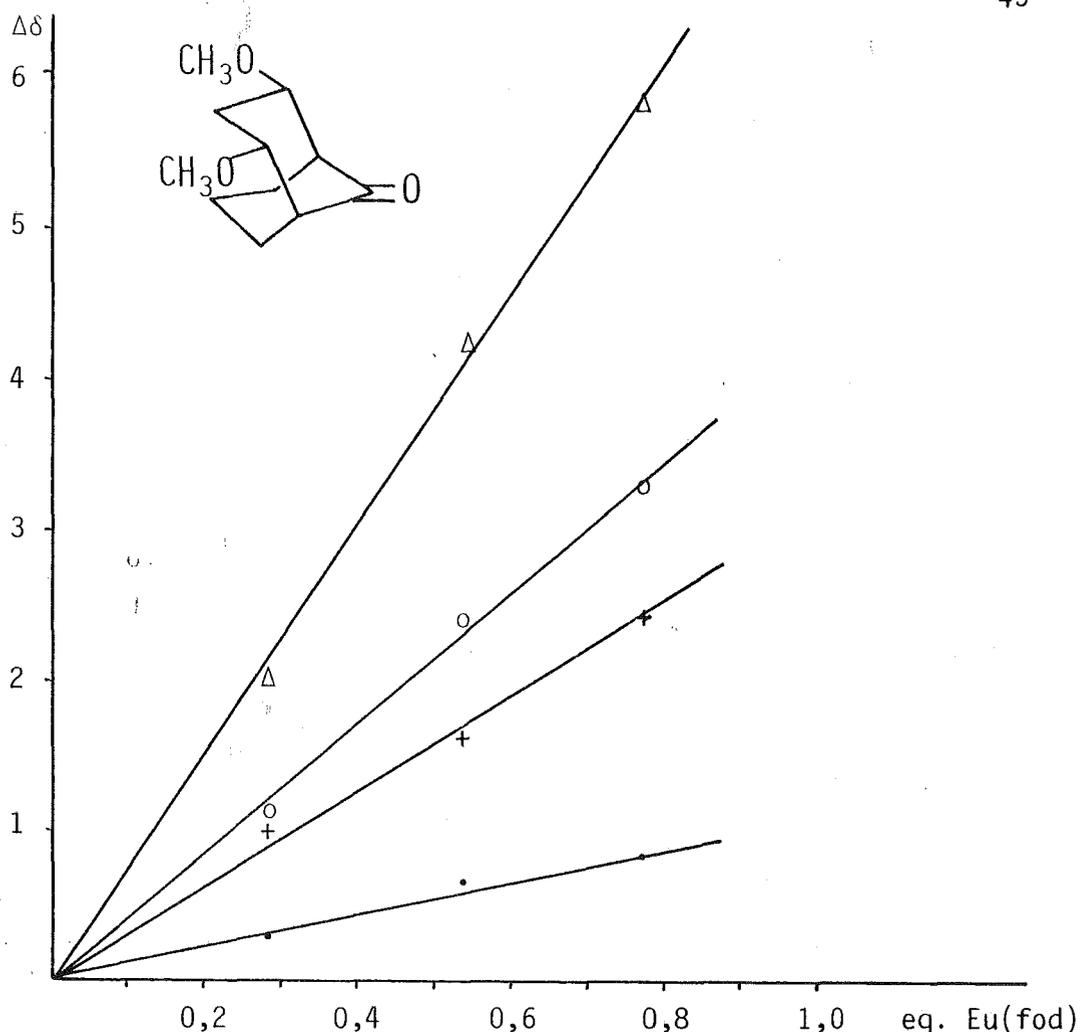


Figura 18.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$ para el estereoisómero menos polar de 21, 21a. H_{15} (Δ), H_{24} (\circ), $\text{H}_{36,7}$ ($+$)^a y $\text{O}-\text{CH}_3$ (\cdot).

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ son $(+)\pm 1,1$ ppm.

Al representar los desplazamientos químicos inducidos para los distintos protones anulares del estereoisómero menos polar de la mezcla 21 frente a $1/r_1^3$, se obtuvo una buena correlación suponiendo conformación doble-silla con grupos metoxilo en posición ecuatorial, y coordinación preferente del Europio con el oxígeno carbonílico, encontrándose en promedio a 300 pm en la dirección del enlace $\text{C}=\text{O}$. En la figura 19 se da la correlación obtenida en este caso.

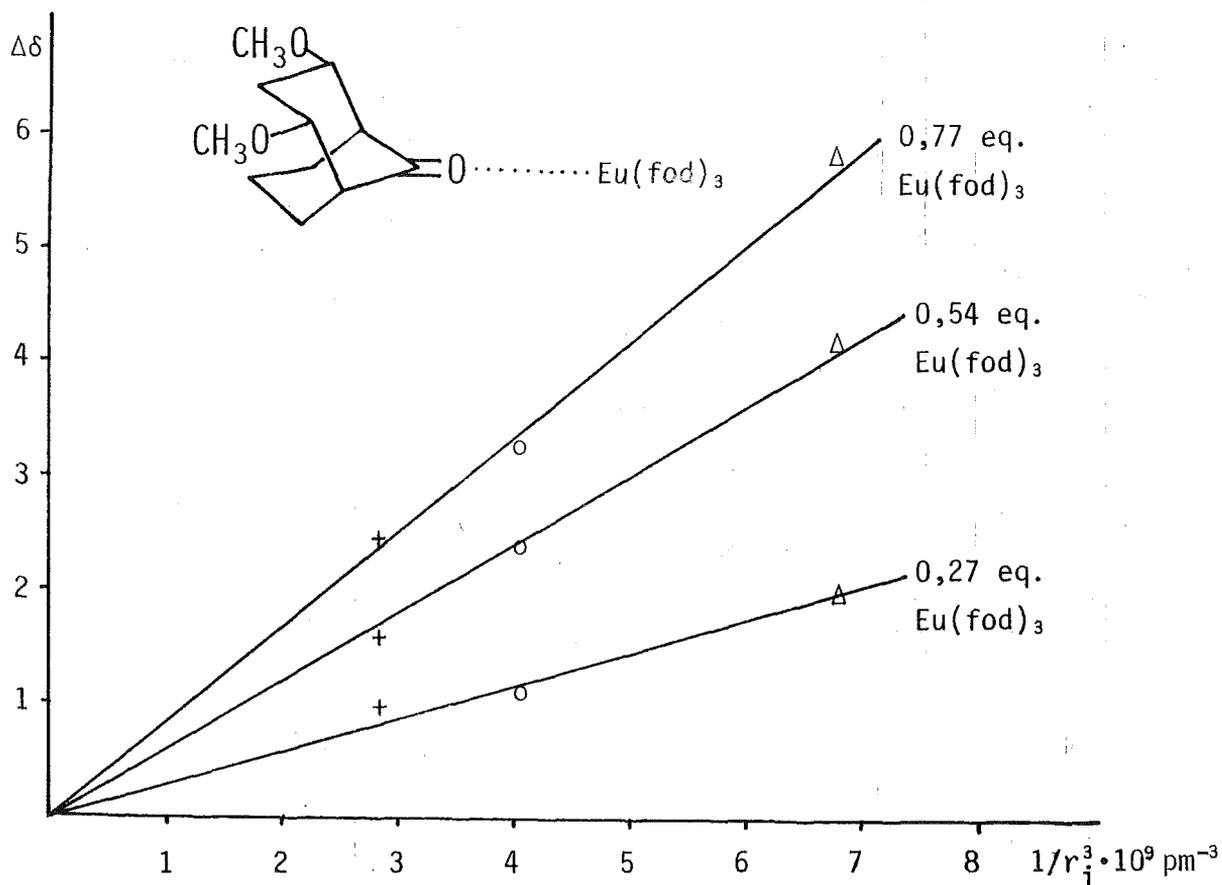


Figura 19.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $1/r_i^3$ para el estereoisómero menos polar de **21**, **21a**. $H_{1,5}(\Delta)$, $H_{2,4}(o)$ y $H_{3,6,7}(+)$ ^a.

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ y de $1/r_i^3$ son $(+)\pm 1,1 \text{ ppm}$ y $(+)\pm 1,1 \text{ pm}^{-3}$.

Así pues, podemos afirmar que el estereoisómero menos polar de **21** es **21a**.

Finalmente aplicamos el procedimiento al estereoisómero más polar de **21**, que por exclusión debía ser **21c**. Los valores experimentales de los desplazamientos químicos inducidos en este estereoisómero, para diferentes relaciones molares $\text{Eu}(\text{fod})_3/\text{sustrato}$, se dan numéricamente en la tabla 8 y gráficamente en la figura 20.

Eu(fod) ₃ /Sustrato	0,00	0,25	0,53	0,83
δ_1	2,70	4,45	6,40	8,82
$\Delta\delta_1$	0,00	1,75	3,70	6,12
δ_2	3,73	5,55	7,80	10,70
$\Delta\delta_2$	0,00	1,82	4,07	6,97
$\delta_{3\text{-exo}}$	1,85	4,92	8,70	13,50
$\Delta\delta_{3\text{-exo}}$	0,00	3,07	6,85	11,65
$\delta_{7\text{-exo}}$	1,85	2,20	3,00	3,70
$\Delta\delta_{7\text{-exo}}$	0,00	0,35	1,25	1,85
$\delta_{0\text{-Me}}$	3,31	3,67	3,90	4,17
$\Delta\delta_{0\text{-Me}}$	0,00	0,36	0,59	0,86
$\delta_{3\text{-endo}, 6, 6', 7\text{-endo}}$	2,4-1,3	3,1-1,8	4,0-3,6	5,3-4,5
$(\Delta\delta^{\text{máx.}} - \Delta\delta^{\text{mín.}})_{3\text{-endo}, 6, 6', 7\text{-endo}}$	0,00	1,8-0,0	2,7-1,2	4,0-2,1

Tabla 8.- Desplazamientos químicos inducidos para los protones del estereoisómero más polar de 21, 21c.

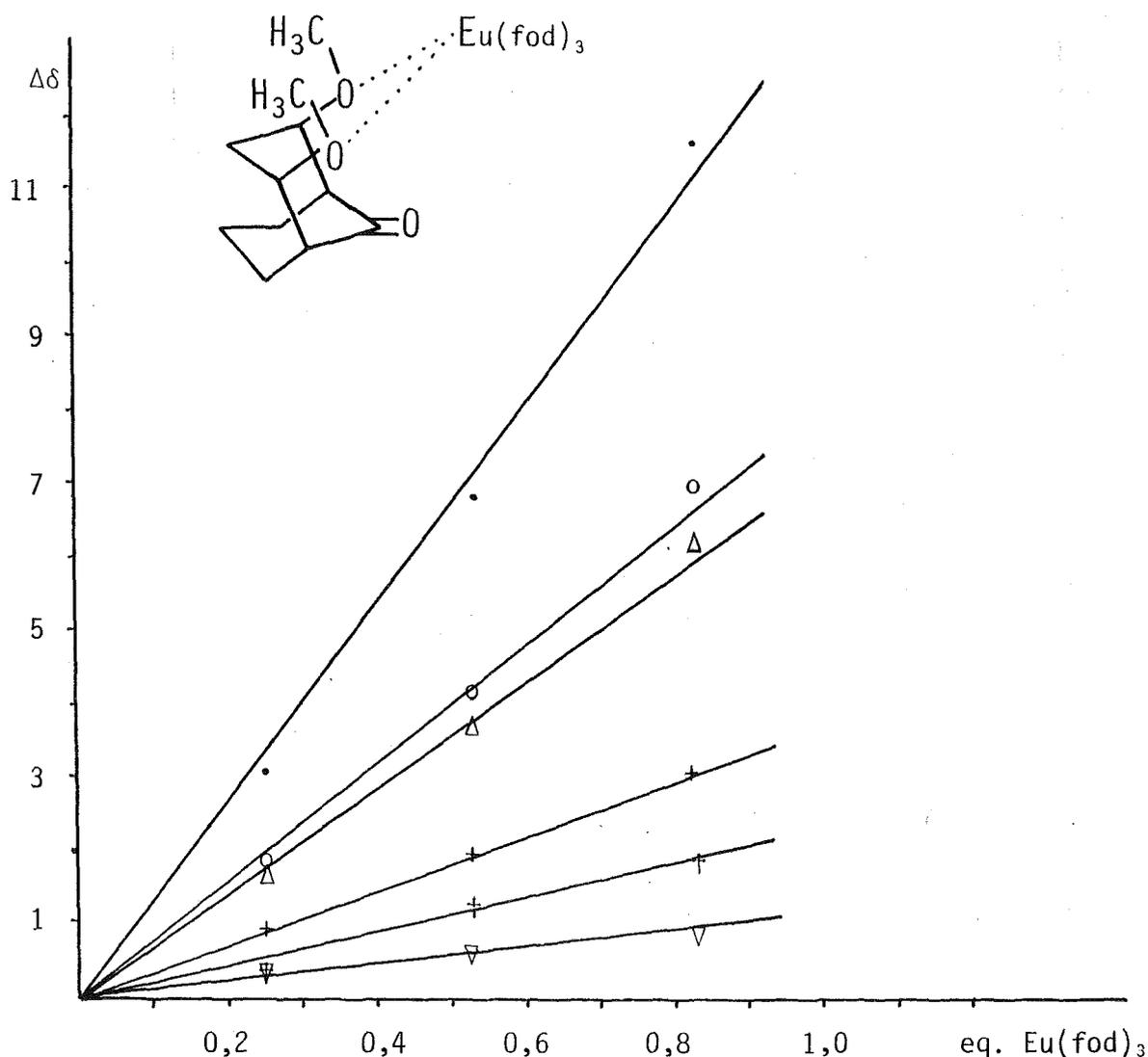
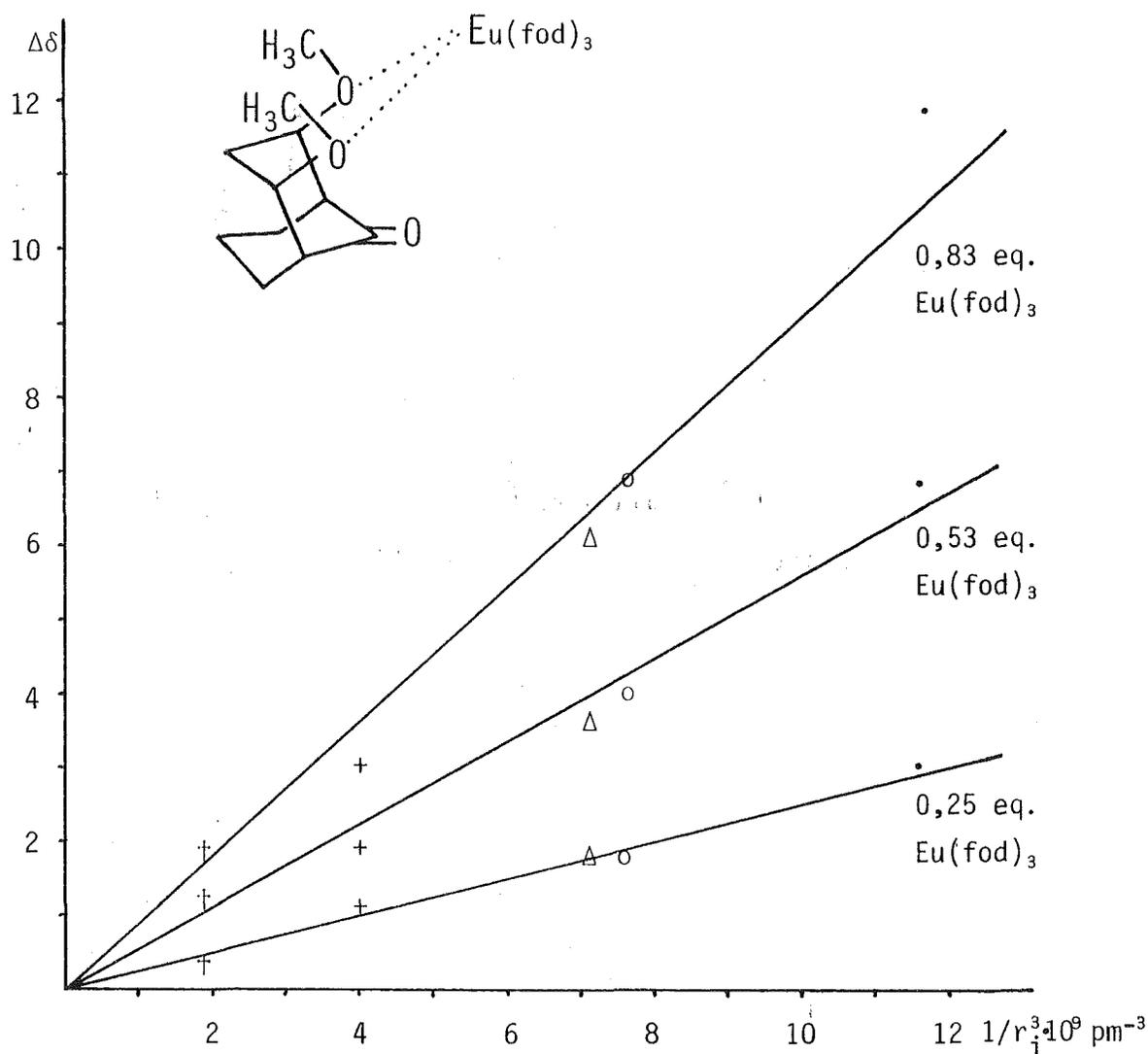


Figura 20.- Representación gráfica de $\Delta\delta$ frente a $\text{Eu}(\text{fod})_3$ /sustrato para el estereoisómero más polar de 21, 21c. $\text{H}_{1,5}$ (Δ), $\text{H}_{2,4}$ (o), H_3 -exo (\bullet), H_7 -exo ($+$), H_3 -endo, $6,7$ -endo ($+$)^a y $\text{O}-\text{CH}_3$ (∇).

a) Para estos protones $\Delta\delta$ no puede precisarse. Los valores máx. y mín. de $\Delta\delta$ son ($+$) $\pm 0,95$ ppm.

Cuando se representaron gráficamente los valores de $\Delta\delta$ (tabla 8) frente al término $1/r_i^3$, sólo se obtuvo una buena correlación suponiendo conformación doble-silla con grupos metoxilo en posición axial y coordinación preferente del Europio con los oxígenos de las funciones éter, encontrándose en promedio, en la in-

tersección del plano de simetría de la molécula y el plano formado por los enlaces C₂-O y C₄-O, a una distancia de 300 pm de los oxígenos (figura 21).



El estereoisómero más polar de 21 debe ser, pues, 21c.

2.5. ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS ESTEREOISOMEROS DE LAS 2,4-DIALCOXIBICICLO[3.n.1]ALCAN-(n+6)-ONAS.

Como hemos visto en los apartados anteriores, los desplazamientos químicos para los distintos protones anulares de los estereoisómeros simétricos de las 2,4-dialcoxibiciclo[3.n.1] alcan-(n+6)-onas, inducidos por el reactivo de desplazamiento químico $\text{Eu}(\text{fod})_3$, correlacionan bien admitiendo en todos los casos que el(los) anillo(s) de ciclohexanona posee(n) conformación silla, con grupos alcoxilo en posición axial o ecuatorial según corresponda, de acuerdo con cada estereoisómero.

Sin embargo, es conocido que los reactivos de desplazamiento químico pueden afectar los equilibrios conformacionales, de modo que no puede extrapolarse que dichas conformaciones sean

las más favorables en ausencia del reactivo $\text{Eu}(\text{fod})_3$.

El espectro de RMN protónica de 21c, en ausencia de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, muestra un doble triplete centrado a δ 3,74, correspondiente a los protones de las posiciones 2 y 4, el cual se convierte en un triplete por irradiación a δ 2,66 (H_1 y H_5). Las constantes de acoplamiento para los protones H_2 (H_4) son:

$J_{1,2} \approx 2,0$ Hz y $J_{2,3\text{exo}} \approx J_{2,3\text{endo}} \approx 4,0$ Hz (figura 22).

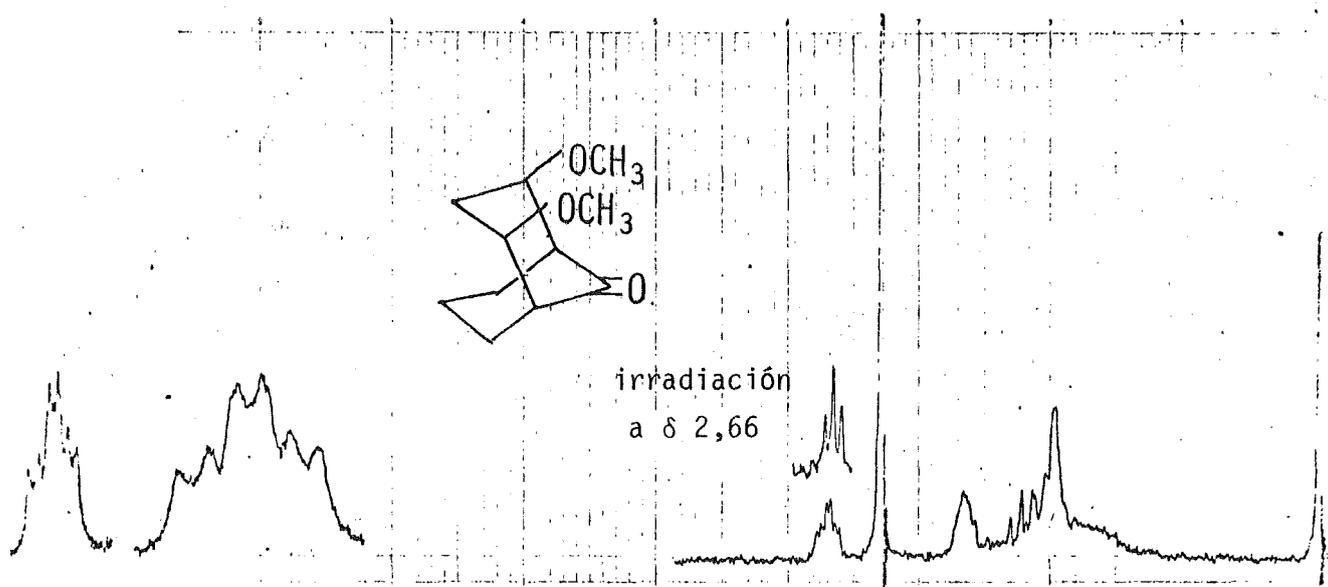
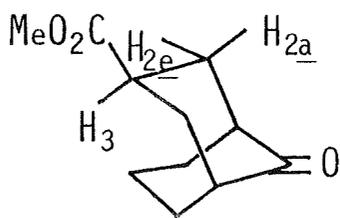


Figura 22

Estos valores están de acuerdo con una conformación silla para el anillo de ciclohexanona portador de los grupos metoxilo, en el cual los ángulos dihédricos $\text{H}_2\text{-C-C-H}_{3\text{exo}}$ y $\text{H}_2\text{-C-C-H}_{3\text{endo}}$ son del mismo orden ($\approx 60^\circ$), y correlaciona muy bien con los valores de J descritos para algunas biciclo[3.3.1]nonan-9-onas 3,7-disustituidas¹⁵ (figura 23).

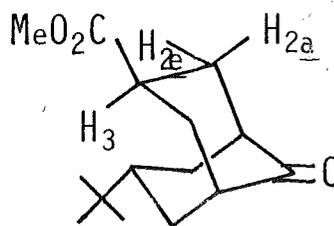


$$J_{2e,3} = 5,2 \text{ Hz}$$

$$J_{2a,3} = 12,7 \text{ Hz}$$

$$J_{1,2e} = 3 \text{ Hz}$$

$$J_{1,2a} = 4,3 \text{ Hz}$$



$$J_{2e,3} = 5,5 \text{ Hz}$$

$$J_{2a,3} = 12 \text{ Hz}$$

$$J_{1,2e} < 3 \text{ Hz}$$

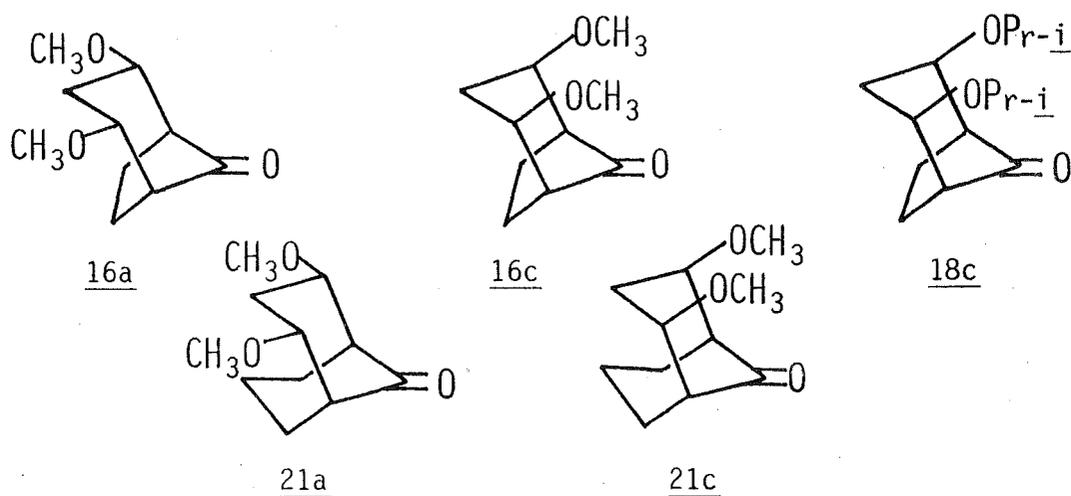
$$J_{1,2a} = 4,2 \text{ Hz}$$

Figura 23

Así mismo, en el espectro de RMN protónica de 21a, en el que la conformación silla para el anillo de ciclohexanona portador de los grupos metoxilo debe ser la preferida, se observa un quintuplete centrado a δ 3,45 que corresponde a los protones axiales de las posiciones 2 y 4 (ver pág. 121). Es de destacar que el mayor campo al que absorben los protones axiales de las posiciones 2 y 4 de 21a, comparado con el menor campo al que lo hacen los protones ecuatoriales de las posiciones 2 y 4 de 21c, es lo que se esperaría en un sistema ciclohexánico¹⁶.

A pesar de que las constantes de acoplamiento para $H_2(H_4)$ no pudieron determinarse en el caso de 21a, puesto que los experimentos de doble resonancia fallaron debido a la proximidad de la absorción de los protones $H_1(H_5)$, la anchura de absorción es

aproximadamente de 24 Hz, mientras que en 21c sólo es de 10 Hz (ver tabla 9). Esto es debido a una mayor $J_{2,3\text{endo}}$, ya que en 21a el ángulo dihédrico $H_2-C-C-H_{3\text{endo}}$ es de aproximadamente 180° , y los valores de J descritos para este tipo de protones en compuestos relacionados oscilan entre 12-15 Hz¹⁵ (ver figura 23).



$H_2(H_4)$	<u>16a</u>	<u>16c</u>	<u>18c</u>	<u>21a</u>	<u>21c</u>
δ (ppm)	3,40	3,77	3,95	3,45	3,74
Anchura de absorción (Hz)	24	12	12	24	10

Tabla 9.- Valores de δ y de las anchuras de absorción de los hidrógenos 2 y 4 para los compuestos 16a, 16c, 18c, 21a y 21c.

Como puede verse en la tabla 9, el menor desplazamiento químico y la mayor anchura de absorción para los protones $H_2(H_4)$ en 21a, también se observan en el compuesto relacionado 16a, y el mayor desplazamiento químico y la menor anchura de absorción para los protones $H_2(H_4)$ en 21c, se observan también en los compuestos relacionados 16c y 18c.

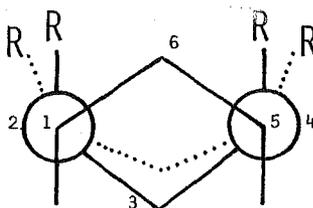
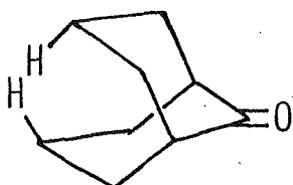
De los datos anteriores se deduce que, en ausencia de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, los compuestos 16a, 16c y 18c poseen el anillo de ciclohexanona en conformación silla con grupos alcoxilo en posición ecuatorial o axial según corresponda. Parece razonable suponer que los estereoisómeros no simétricos 16b y 18b, así como los compuestos 17a, 17b y 19b, posean también el anillo de ciclohexanona en conformación silla, aunque en estos casos dada la mayor complejidad de los espectros de RMN protónica, no es posible determinar con precisión ni los valores de $\delta \text{H}_2(\text{H}_4)$, ni la anchura de las absorciones correspondientes.

Por lo que respecta a los estereoisómeros 21a y 21c, se puede afirmar que el anillo de ciclohexanona portador de los grupos metoxilo tiene una conformación silla, y parece razonable que la misma situación se encuentre en 21b.

Se han realizado muchos estudios conformacionales sobre el sistema de biciclo[3.3.1]nonano, los cuales indican que existe en una conformación doble-silla algo aplanada¹⁷, habiéndose estimado la diferencia de entalpía libre (ΔG°) entre la conformación doble-silla y la silla-nave en $\approx 11,3$ KJ/mol a 20°C por Graham¹⁸ y en $\approx 10,50$ KJ/mol a 94°C por Marwell¹⁹.

También ha sido estudiada la conformación de distintas biciclo[3.3.1]nonan-9-onas 3,7-disustituidas¹⁵. En este sistema, la diferencia de entalpía libre (ΔG°) entre la conformación doble-silla y la silla-nave es de $\approx 6,7$ KJ/mol, debido a la ausencia de las repulsiones 1,4-diaxiales en la conformación silla-nave, y como consecuencia de ello, en algunos derivados de la biciclo[3.3.1]nonan-9-ona, la conformación silla-nave es la más favorable¹⁵.

[3.3.1]nonan-9-ona, ya que como indicamos anteriormente, la conformación doble-silla presenta un aplanamiento de los anillos ciclohexánicos como consecuencia de la repulsión entre los hidrógenos de las posiciones 3-endo y 7-endo, que se traduce en un alejamiento de los sustituyentes de las posiciones 2-exo y 4-exo, y consecuentemente en una disminución de la repulsión entre los mismos (figura 25).



Ciclohexano en proyección de Newman.

..... Posición producida por el aplanamiento del anillo.

Figura 25

En apoyo de esta hipótesis, Marwell¹⁹ ha encontrado dos valores de ΔG_{-OH}° para el equilibrio entre el exo- y el endo-bicyclo[3.3.1]nonan-9-ol: -2,34 y -1,05 KJ/mol en isopropanol y ciclohexano respectivamente, que difieren en gran medida de los valores obtenidos en el equilibrio ciclohexanol axial-ecuatorial, estimados en -3,77 y -2,72 KJ/mol en medios prótico y aprótico respectivamente.

El análisis conformacional de los estereoisómeros simétricos de las 2,4-dialcoxibicyclo[3.n.1] alcan-(n+6)-onas, basado en datos de RMN protónica, concuerda con otros datos experimentales;

Polaridad: El orden de polaridad encontrado experimentalmente es el previsible asumiendo conformación silla para el anillo de ciclohexanona portador de los grupos alcoxilo, es decir, $\underline{16a} < \underline{16b} < \underline{16c}$

$$\underline{17a} < \underline{17b}$$

$$\underline{18b} < \underline{18c}$$

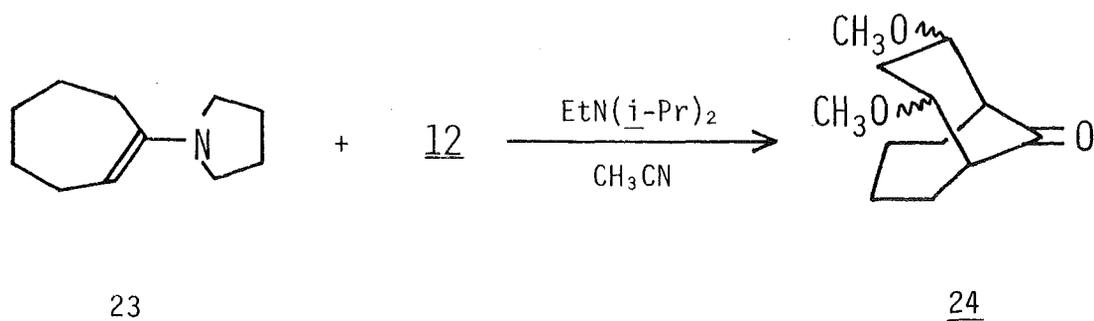
$$\underline{21a} < \underline{21b} < \underline{21c}$$

IR: Se observa un desplazamiento de la absorción carbonílica a frecuencias mayores al pasar de los estereoisómeros con los grupos alcoxilo ecuatoriales a los estereoisómeros en los que uno ($10-15 \text{ cm}^{-1}$) o los dos ($10-20 \text{ cm}^{-1}$) alcoxilos están en posición axial, lo que puede ser debido a efectos de campo de los grupos alcoxilo sobre el grupo carbonilo²¹.

EM: En los EM de todos estos compuestos se observa el pico correspondiente al ión molecular, y como picos importantes se ven los correspondientes a los iones M^+-ROH , $RO-\overset{+}{C}H-CH=CH-OR$ y $RO-\overset{+}{C}H-CH=CH_2$. Es de destacar que aunque no existe una clara correlación entre las intensidades relativas de los picos y la configuración de los estereoisómeros, la intensidad relativa del ión molecular aumenta en aquellos estereoisómeros en los que al menos un grupo alcoxilo está en posición axial. Así mismo, la relación entre las intensidades de los iones $RO-\overset{+}{C}H-CH=CH_2$ y $RO-\overset{+}{C}H-CH=CH-OR$ aumenta considerablemente al pasar de los estereoisómeros con grupos alcoxilo ecuatoriales a los estereoisómeros con grupos alcoxilo axiales.

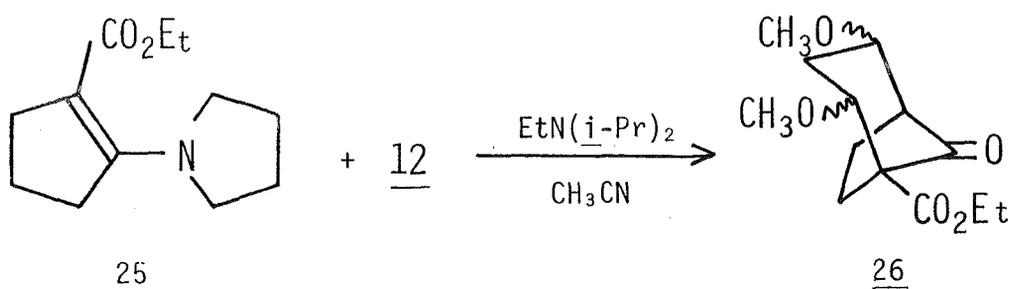
2.6. OTRAS REACCIONES DE ENAMINAS DERIVADAS DE CETONAS CÍCLICAS Y PIRROLIDINA CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXI-PROPANO.

La reacción de la N-(1-cicloheptenil)pirrolidina, 23, con 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano, 12, condujo a 7,9-dimetoxibiciclo[4.3.1]decan-10-ona, 24, con 11% de rendimiento únicamente, como mezcla de estereoisómeros que en este caso, y dado el escaso interés sintético de la reacción, no se separó en sus componentes (esquema 7).



Esquema 7

En la misma línea se hizo reaccionar el 2-(N-pirrolidinil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo, 25, con 12, obteniendo en este caso tan sólo 0,64% de un producto cuyas características espectrales concordaban con lo esperado para una mezcla de estereoisómeros del 2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26 (esquema 8).

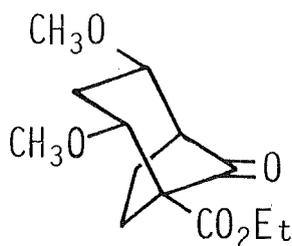


Esquema 8

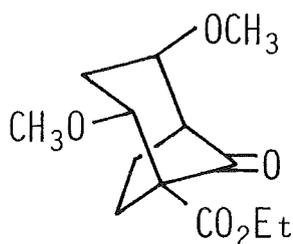
Probablemente el mayor impedimento estereo en el carbono β de la enamina y una menor densidad electrónica en el mismo debido a la presencia del sustituyente electronegativo, favorecen la N-alkilación de la enamina, disminuyendo por tanto, el ren-

dimiento de la reacción.

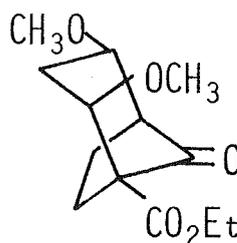
La mezcla de estereoisómeros 26 se separó en sus componentes por cromatografía en columna de gel de sílice, separándose dos fracciones. La fracción menos polar parece corresponder a la mezcla racémica (1RS,2SR,4RS,5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26a, en base a los valores de $J_{2,3\text{-exo}} \approx 6$ Hz, $J_{2,3\text{-endo}} \approx 9,3$ Hz que indican que el metoxilo en C_2 es ecuatorial, y al valor $\delta_{H_4} \approx 3,5$ ppm que se corresponde bien para H_4 axial (ver tabla 9, pág. 53). La fracción más polar corresponde a una mezcla de al menos dos estereoisómeros, probablemente (1RS,2SR,4SR,5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26b, y (1RS,2RS,4RS,5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26b' (ver RMN pág. 127).



26a



26b



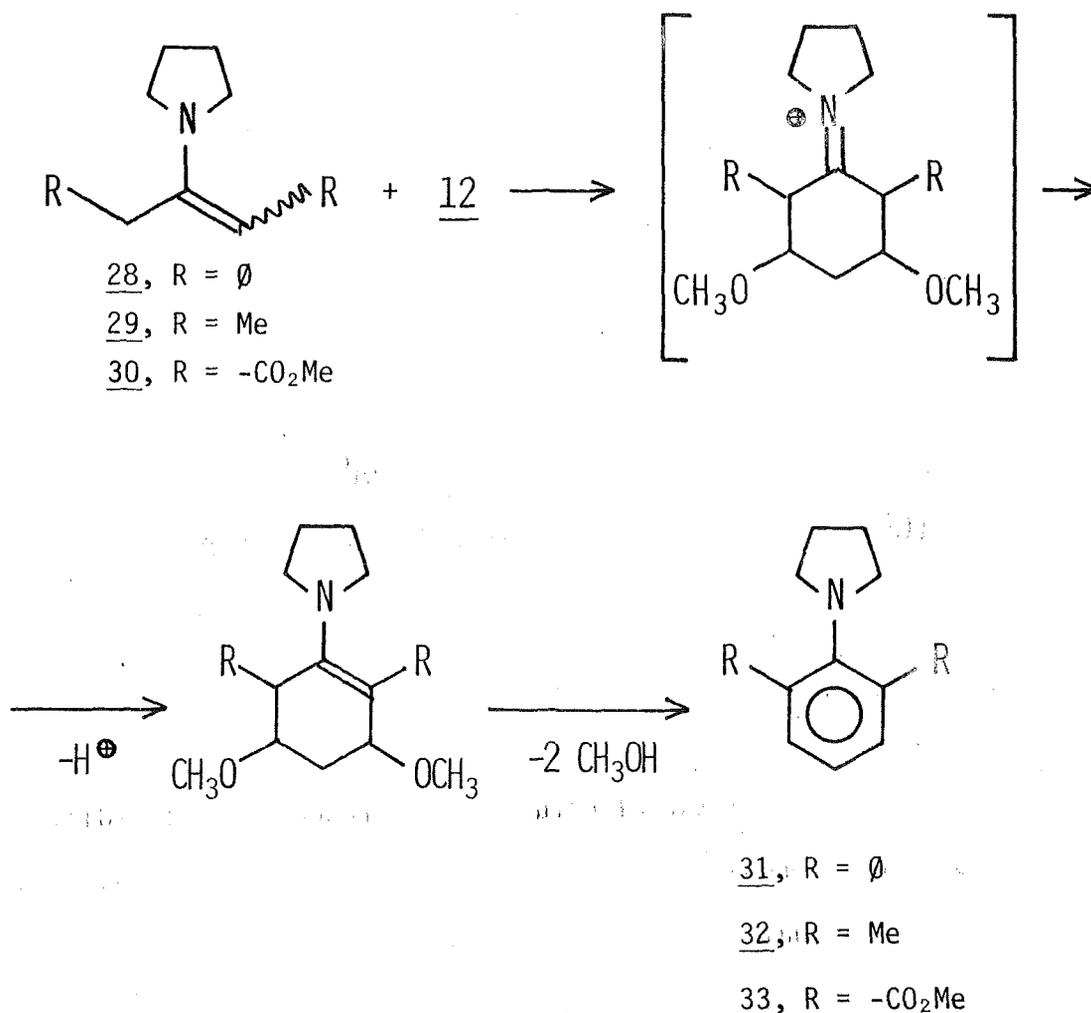
26b'

2.7. REACCIONES DE ENAMINAS DERIVADAS DE CETONAS NO CICLICAS CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO.

Para completar el estudio de la reacción de 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano, 12, con enaminas, se realizó la reacción del mismo con enaminas derivadas de cetonas no cíclicas.

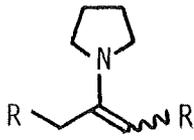
La reacción de N-(1-bencil-2-fenileténil)pirrolidina, 28²², N-(1-etilprop-1-enil)pirrolidina, 29²³ y 3-(N-pirrolidinil)pent-2-enodioato de dimetilo, 30, con 12, en el seno de CH₃CN y en presencia de etildiisopropilamina como base, condujo con rendimientos medios a anilinas 2,6-disustituidas: N-(2'-m-terfenil)pirrolidina, 31, N-(2,6-dimetilfenil)pirrolidina, 32, y 2-(N-pirrolidinil)isofталato de dimetilo, 33, respectivamente.

En estos casos, la sal de imonio formada después de la segunda alquilación puede perder un protón, dando una enamina que por pérdida de metanol daría la anilina 2,6-disustituída, como se indica en el esquema 9.



Esquema 9

En la tabla 10 se dan las condiciones de reacción y los rendimientos de las operaciones efectuadas. Las diferencias observadas entre las condiciones óptimas en cada caso, deben estar relacionadas con la acidez de los protones α de la sal de imonio formada después de la segunda alquilación y con el mecanismo de la eliminación de metanol.

	Equiv. EtN(i-Pr) ₂	Condiciones adición	Condiciones reacción	Rdto. prod. cromatog.	Rdto. prod. cristalizado
R= ∅ <u>28</u>	0	Baño hielo	100°C/16h	25%	--
	1	"	"	49%	29%
	1,5	"	"	45%	--
	2	"	"	63,5%	53%
	2,5	"	"	30,7%	17%
R= Me <u>29</u>	1,2	Baño hielo	100°C/13h	1,7%	--
	1,5	"	"	20,4%	15,5% ^a
	2,5	"	"	41%	38,2% ^a
R= -CO ₂ Me <u>30</u>	0	Baño hielo	t. amb./65h	35%	24,5%
	1	"	"	43,4%	31,3%
	1,5	"	"	38,3%	25%
	1,5	"	65°C/24h	24,6%	15%
	1,5	"	100°C/15h	11% ^b	--
	2	"	t. amb./63h	--	3%
	2,5	t. amb.	t. amb./63h	-- ^c	--
	2,5	Baño hielo	100°C/15h	9,4%	--

a) Rendimiento en producto destilado.

b) Se aisló también un 2% de 2-(N-pirrolidinil)benzoato de metilo.

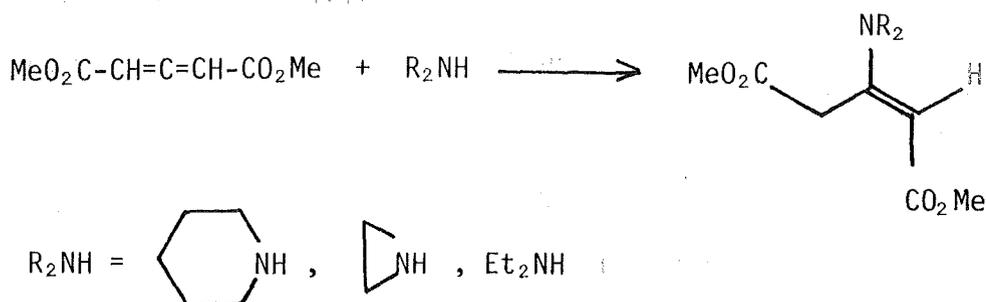
c) Se aisló únicamente un 1% de 2-(N-pirrolidinil)benzoato de metilo.

Tabla 10.- Condiciones y rendimientos de las reacciones efectuadas entre 12 y las enaminas derivadas de cetonas lineales.

Esta reacción representa una síntesis directa de anilinas 2,6-disustituidas a partir de compuestos alifáticos. La obtención de dichas anilinas por sustitución electrofílica a partir de derivados bencénicos sería problemática, lo que aumenta el valor sintético del método, el cual está siendo objeto de un estudio más detallado en una tesis de licenciatura²⁴.

Hay que mencionar que las enaminas 28, 29 y 30, se han preparado por métodos convencionales, estando descritas con anterioridad las dos primeras. La enamina 30 es utilizada en el paso siguiente sin previa purificación.

Curiosamente, en trabajos paralelos efectuados en la tesis de licenciatura de Josep Molas, no ha sido posible obtener las enaminas correspondientes a la reacción del 3-oxopentanodioato de dimetilo con piperidina o morfolina por el procedimiento convencional. Un estudio bibliográfico del tema, ha llevado a un único trabajo en el que se describen enaminas formalmente derivadas del 3-oxopentanodioato de dimetilo, pero cuya preparación implica la adición de aminas secundarias al penta-2,3-dienodioato de dimetilo, sin que se mencionen los rendimientos de las reacciones²⁵ (esquema 10).



Esquema 10

Cabe pensar que las enaminas tipo 30 sean compuestos bastante ácidos, como lo es el propio 3-oxopentanoedioato de dimetilo, y por tanto, bajo la influencia de bases como las aminas secundarias, pueden dar lugar a reacciones diversas (figura 26).

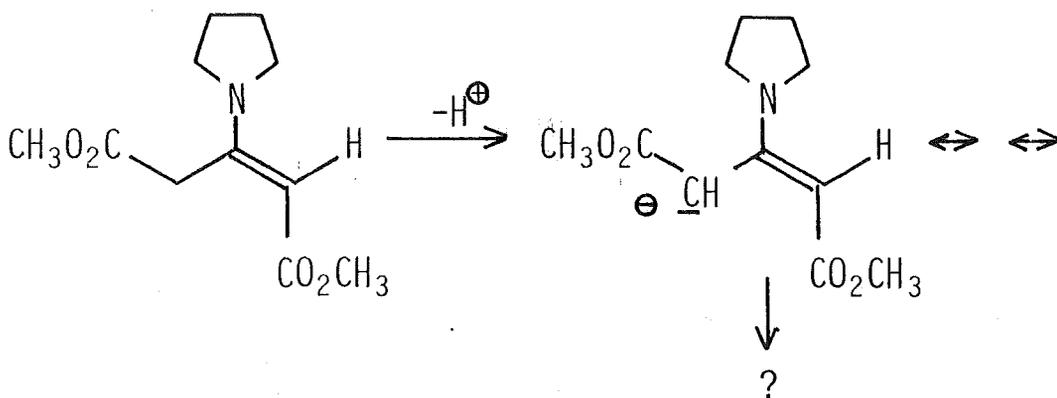


Figura 26

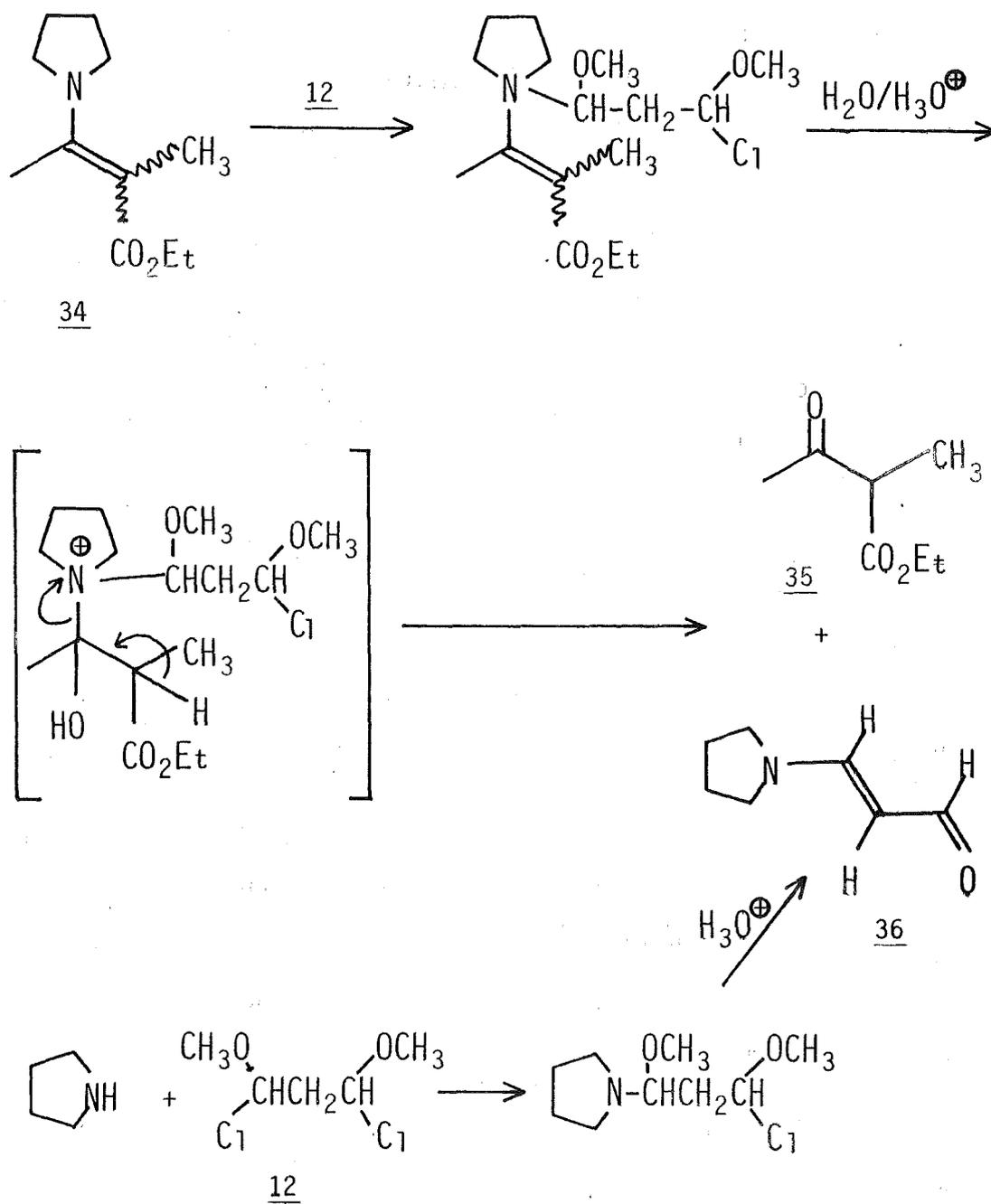
La diferencia entre carácter nucleófilo y básico de las aminas: pirrolidina, piperidina y morfolina, debe ser la causa del diferente comportamiento observado.

Las enaminas 28, 29 y 30 tienen en común el hecho de derivar de cetonas no cíclicas bis- α -metilénicas, condición esta última indispensable para poder evolucionar hasta una anilina en la reacción con 12.

A fin de impedir la formación de la anilina y pensando en la posible obtención de una ciclohexadienona, se efectuó la reacción del 2-metil-3-(1-pirrolidinil)-2-butenato de etilo, 34, con 12 (esquema 11).

De la reacción de 34 con 12, a temperatura ambiente, se aislaron 2-metilacetoacetato de etilo, 35, y 1,1,3,3-tetrametoxipropano que debía impurificar el producto de partida 12, pero no

pudo identificarse ningún otro producto de alquilación. Cuando la reacción se efectuó a 100°C, se aisló 3-(N-pirrolidinil)acroleína, 36, con 33% de rendimiento, producto que fue preparado por métodos descritos²⁶ con fines de comparación. La formación de 36 puede justificarse como se indica en el esquema 11.



Esquema 11

La N-alquilación de 34 se vería favorecida, en este caso, frente a la C-alquilación, por razones de tipo estéreo, sin embargo, 36 podría haberse formado por reacción de 12 con pirrolidina procedente de la hidrólisis de 34.

La enamina 34 se preparó convencionalmente, y los datos espectrales de que se dispone (ver pág. 132) están de acuerdo con lo esperado, aunque se trata de un producto fácilmente hidrolizable.

Curiosamente, Tiscler y Weiler²⁷ publicaron recientemente un artículo en el que manifestaban que la preparación de enaminas derivadas de β -cetoesteres monosustituídos en α , con excepción de los β -cetoesteres cíclicos, requiere condiciones muy enérgicas y da bajos rendimientos, citando en particular la reacción del 2-metilacetoacetato de etilo y la pirrolidina.

2.8. RESUMEN DE LA BISALQUILACION DE ENAMINAS CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO.

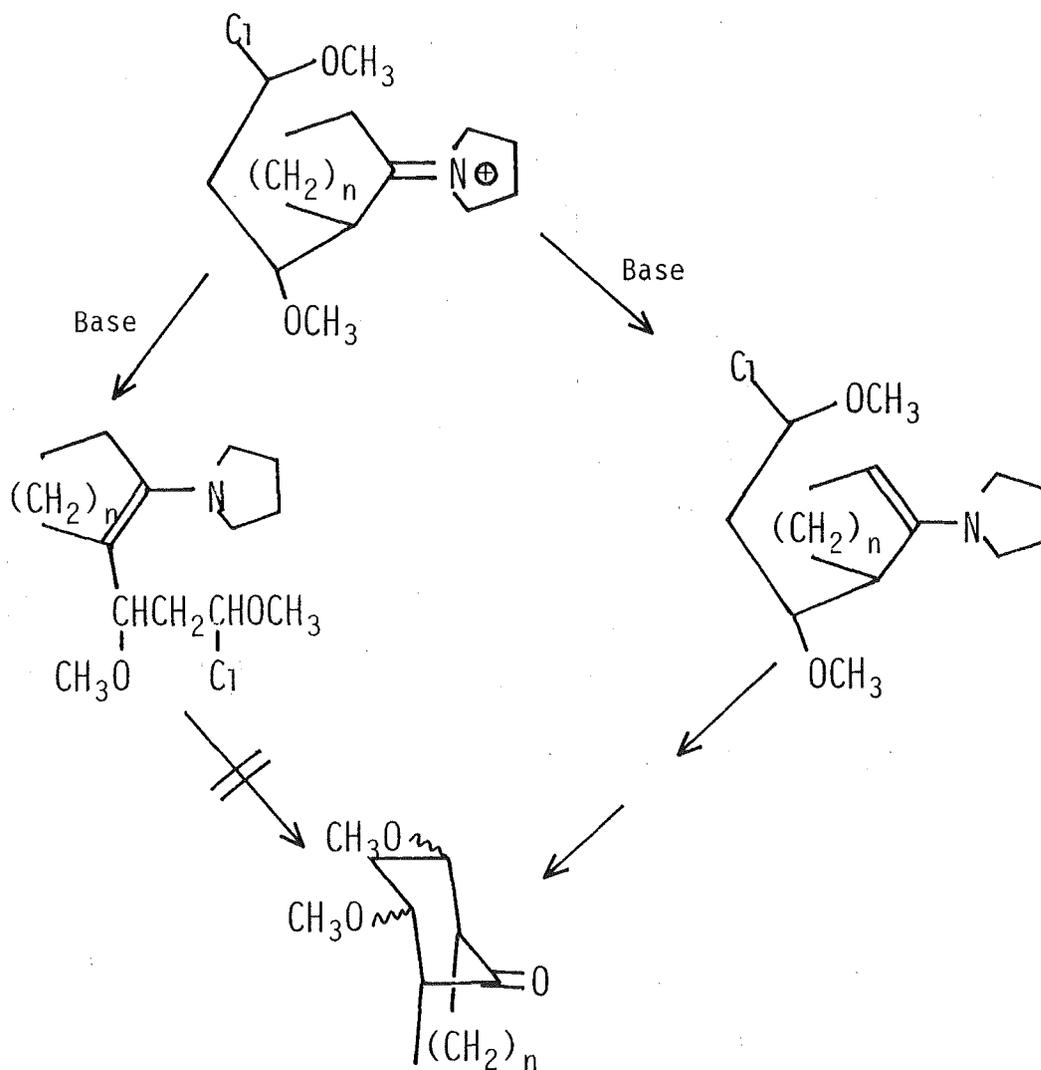
a.- La reacción de enaminas derivadas de cetonas cíclicas bis- α -metilénicas y pirrolidina, da medianos rendimientos de 2,4-dimetoxibiciclo[3.n.1]alcan-(n+6)-onas, decreciendo el rendimiento al aumentar n.

b.- La reacción de enaminas derivadas de cetonas lineales bis- α -metilénicas y diversas aminas secundarias, da medianos rendimientos de anilinas 2,6-disustituidas, en las que los sustituyentes pueden ser alquilo, arilo o alcoxicarbonilo.

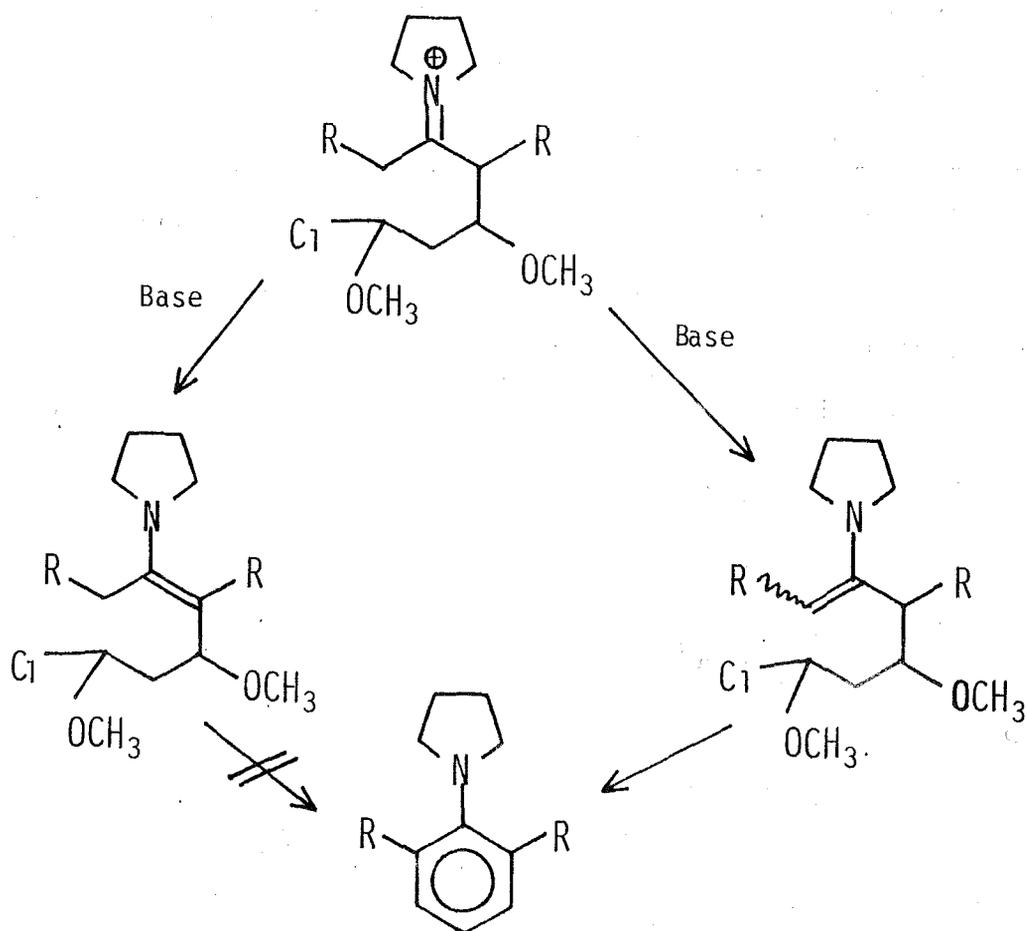
c.- El uso de enaminas derivadas de β -cetoesteres cíclicos o lineales α -sustituidos, se traduce en una drástica reducción del rendimiento en productos de C-alquilación, probablemente

como consecuencia de un incremento de la N-alquilación.

d.- El éxito de la reacción, cuando se usan enaminas derivadas de cetonas cíclicas o acíclicas bis- α -metilénicas, depende de la selectividad con que la sal de imonio formada después de la primera C-alquilación, se transforme en una nueva enamina por pérdida del protón de la posición α no alquilada, para lo cual es esencial el uso de una amina muy voluminosa como lo es la etil-diisopropilamina (esquema 12).



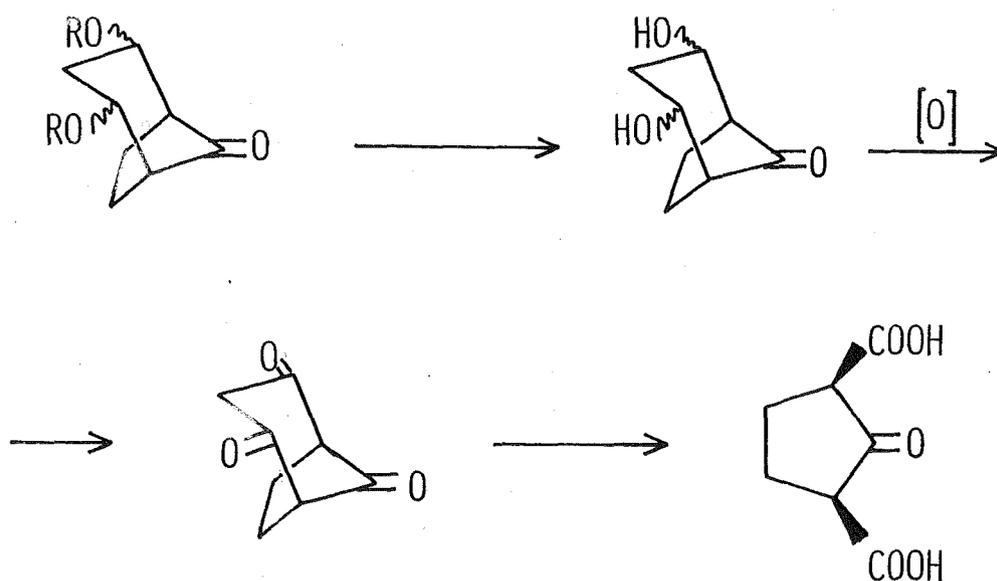
Esquema 12



Esquema 12 (cont.)

2.9. PLANTEAMIENTO Y RESOLUCION DE LA CONVERSION DEL PUENTE 1,3-DIALCOXI-1,3-PROPILIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO.

La conversi3n del puente 1,3-dialcoxi-1,3-propilideno en dos grupos carboxilo, fue visualizada como se indica en el esquema 13 para las 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1] octan-8-onas.

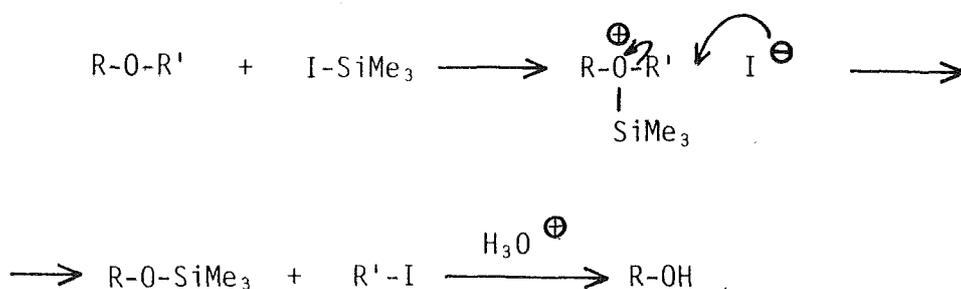


Esquema 13

Evidentemente, desde el punto de vista de la primera transformación, sería más conveniente el uso de 19, en el que los grupos R son bencilo, ya que por hidrogenolisis compatible con la función carbonílica, podría obtenerse fácilmente el diol correspondiente. Sin embargo, la reacción de obtención de 19, es de muy bajo rendimiento (2,6%) para utilizarlo como producto de partida, por lo que se consideró más adecuado utilizar 16 o 17, en los que R=Me o Et respectivamente, ya que el rendimiento de sus reacciones de obtención es, cuando menos, aceptable.

Aunque la rotura de éteres arilalquílicos para dar fenoles es una transformación que puede efectuarse con una amplia gama de reactivos entre los que pueden citarse: HI²⁸, BBr₃²⁹, ISiMe₃³⁰, etc., la rotura de éteres dialquílicos plantea, en general, grandes problemas. Sin embargo, recientemente, el uso de ioduro de trimetilsililo permite efectuar la conversión de éteres dialquílicos en alcoholes con cierta selectividad.

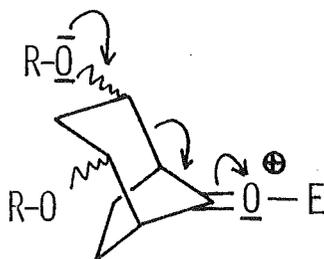
El mecanismo de la transformación de éteres en alcoholes por reacción con ISiMe₃ puede visualizarse como se indica en el esquema 14.



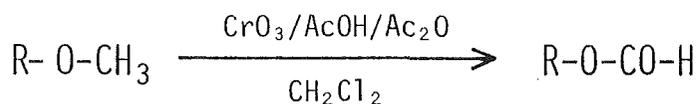
Esquema 14

El ataque del ión ioduro tiene lugar preferentemente en el grupo alquilo menos impedido (el orden de ataque será: primario > secundario > terciario).

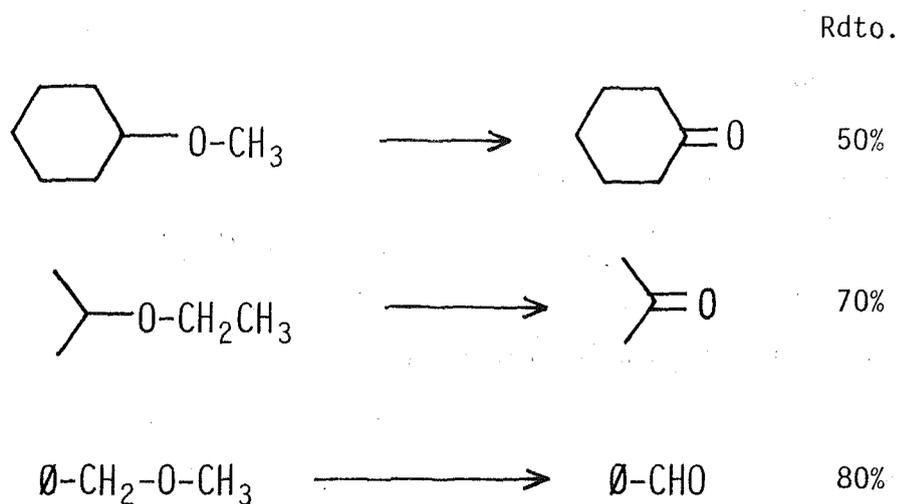
A la vista de estos hechos, se ensayó la reacción de 16 con ISiMe_3 , no obteniendo en ningún caso productos definidos. Probablemente, el hecho de que el diol resultante tenga los grupos hidroxilo en β respecto de la función carbonílica, y la posibilidad consiguiente de que experimente reacciones retroaldólicas, pueden ser la causa de que no se haya detectado en esta reacción el producto buscado.



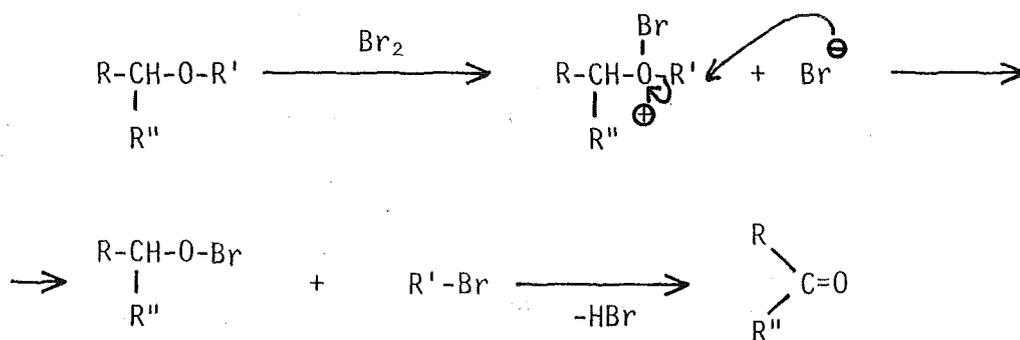
Quizás por la misma razón tampoco se obtuvo el producto buscado en la oxidación de 16 con $\text{CrO}_3/\text{AcOH}/\text{Ac}_2\text{O}$, procedimiento que permite convertir éteres alquilméticos en formatos de alquilo³¹.



La reacción de éteres dialquílicos con Br_2 a pH 5 (AcOH/AcO^-)³², conduce a compuestos carbonílicos con rendimientos medianos a buenos, mostrándose a continuación algunos ejemplos.



El mecanismo de esta reacción puede visualizarse como se indica en el esquema 15.



Esquema 15

Esta reacción, aplicada a un compuesto que contenga un puente de 1,3-dialcoxi-1,3-propilideno, podría conducir a un compuesto 1,3-dicarbonílico, que podría bromarse en las condiciones de reacción para dar, bien un compuesto 2-bromo-1,3-dicarbonílico o bien 2,2-dibromo-1,3-dicarbonílico, que por tratamiento con base y en presencia de exceso de bromo, podría experimentar la reacción del haloformo para dar finalmente un ácido dicarboxílico. Esto significa que las tres etapas indicadas en el esquema 13 podrían efectuarse en una operación.

Para evitar el problema que podía representar la presencia de la función carbonílica en la transformación de las funciones éter en alcohol, se efectuó la reducción de Wolff-Kishner de 16, que condujo con 87% de rendimiento a 2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1]octano, 37 (figura 27).

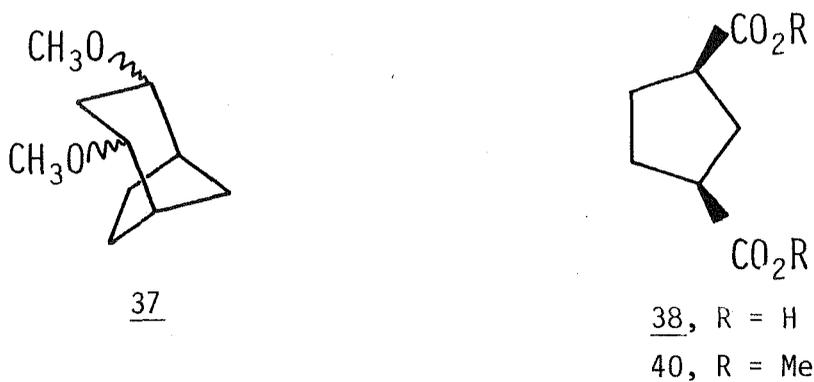


Figura 27

La reacción de 37 con Br_2 en el seno de un tampón AcOH/AcO^- de pH 5 durante 3 días a temperatura ambiente, seguida de una reacción del haloformo, como se describe en la parte experimental, permitió aislar el ácido cis-ciclopentano-1,3-dicarboxílico, 38 (figura 27), con 22% de rendimiento, y un pequeño porcentaje de un producto que fue caracterizado como el ácido cis-3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxílico, 39 (2,6%) (ver esquema 16).

A la vista de este resultado, se procedió a realizar un estudio detallado de esta reacción en función del pH de la solución antes de la reacción del haloformo.

Los productos y rendimientos obtenidos en las diversas condiciones utilizadas se recogen en la tabla 11.

Sustrato	M _{ácido} tampón	M _{base} tampón	mol base tampón / mol sustrato	pH inicial	Tiempo	pH final	Producto (%) ^a
<u>37</u>	1,00M AcOH	1,78M AcONa	9,5	5	30h	5	<u>38</u> (22%) ^c , <u>39</u> (2,6%).
<u>37</u>	0,17M AcOH	0,30M AcONa	6	5	66h	5	<u>40</u> (34,4%), <u>41</u> (21%).
<u>37</u>	1,20M PO ₄ H ₂ ⁻	0,15M PO ₄ H ₂ ⁻	6	6	66h	6	<u>40</u> (43%), <u>41</u> (5%).
<u>37</u>	1,20M PO ₄ H ₂ ⁻	0,15M PO ₄ H ₂ ⁻	6	6	72h	6	<u>38</u> (37,5%) ^c .
<u>37</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	7	7	63h	7	<u>40</u> (31%), <u>41</u> (7%), <u>42</u> (8,5%).
<u>37</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	7	7	63h	7	<u>40</u> (21,5%), <u>41</u> (31,5%).
<u>37</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	8,3	7	7 días	7	<u>40</u> (31%) ^b , <u>41</u> (10,4%).
<u>37</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	9	7	15 "	7	<u>40</u> (32%).
<u>37</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,2	7	63h	ácido	<u>38</u> (47%) ^c .
<u>37</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,3	7	64h	"	<u>40</u> (46,5%).
<u>37</u>	0,012M PO ₄ H ₂ ⁻	0,044M PO ₄ ³⁻	0,5	8	89h	"	<u>40</u> (44%).
<u>37</u>	1,2-3,0 HBr	---	0,4-1,0	ácido	108h	"	-----

a) Si no se indica, el rdto. es sobre producto cromatografiado.

b) Rdto. sobre producto cromatografiado y destilado.

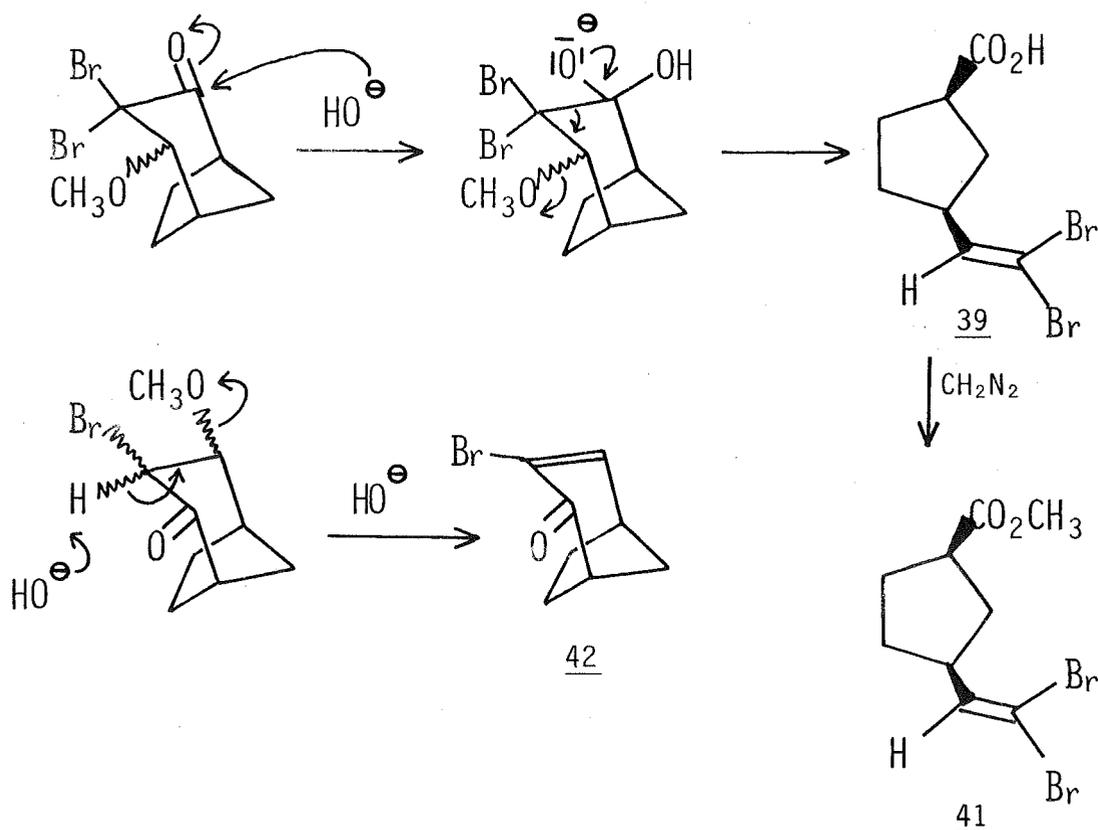
c) Rdto. sobre producto cristalizado o cromatografiado y cristalizado.

Tabla 11.- Rendimientos y productos obtenidos en la reacción de 37 con bromo en diferentes condiciones de pH y tiempo, seguida de reacción del haloformo.

Como puede deducirse de la tabla 11, las condiciones óptimas se consiguen utilizando una cantidad limitada de un tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 7, que trae como consecuencia que al final de la oxidación el pH sea ácido, o utilizando suficiente cantidad de tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 6, antes de la reacción del haloformo.

En algunas de estas reacciones se han aislado como productos secundarios: 3-bromobiciclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, 42, y cis-3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxilato de metilo, 41, o bien el ácido cis-3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxílico, 39, dependiendo del tratamiento utilizado.

La formación de estos productos secundarios puede visualizarse como se indica en el esquema 16.

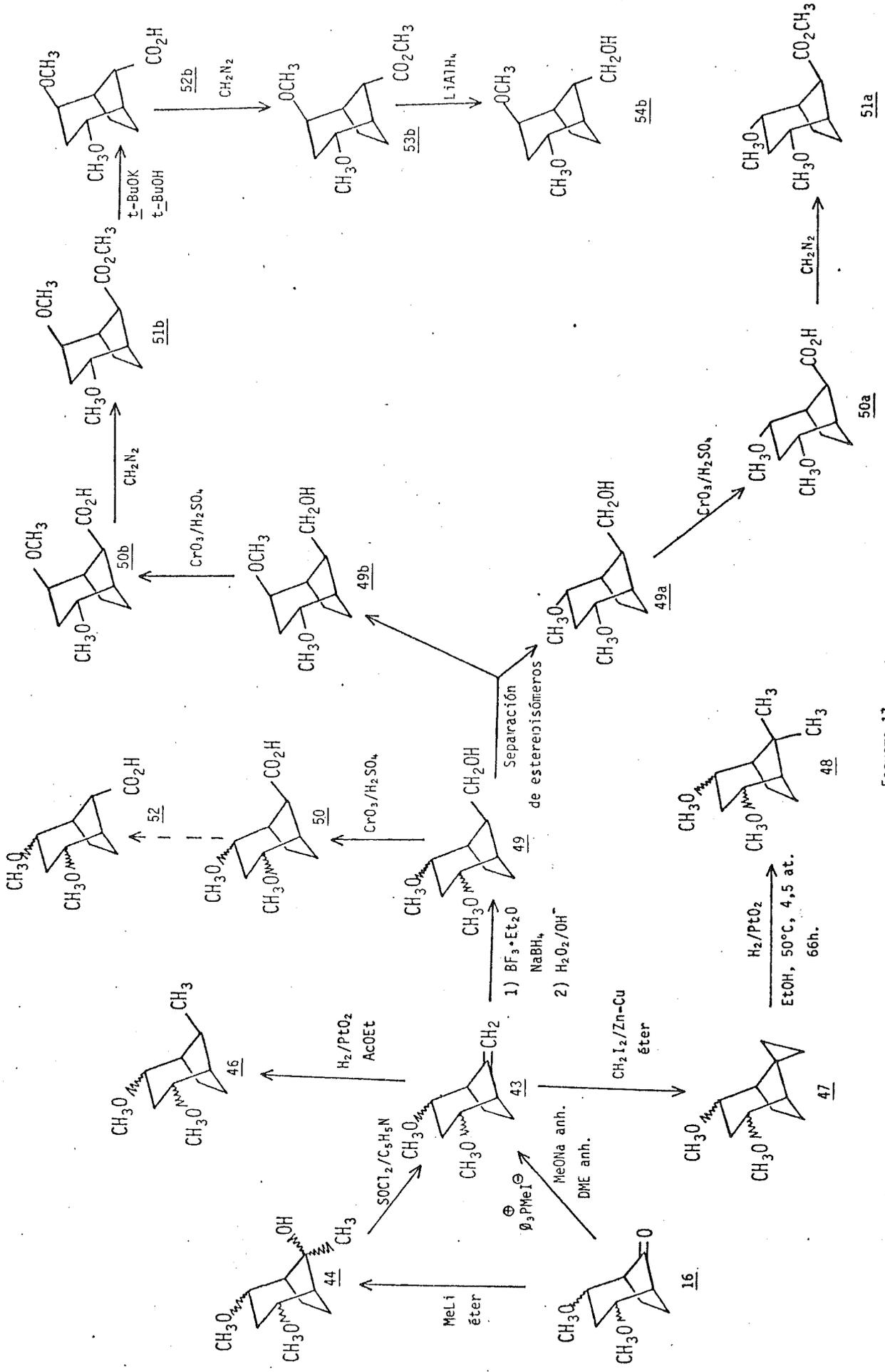


Esquema 16

2.10. PREPARACION DE DIVERSOS SUSTRATOS CON VISTAS A ENSAYAR SOBRE ELLOS LA CONVERSION DEL PUENTE DE 1,3-DIMETOXI-1,3-PROPILIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO.

A fin de estudiar la validez del puente 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno como dos grupos carboxilo latentes, se prepararon una serie de sustratos derivados de las 2,4-dialcoxibiciclo [3.n.1] alcan-(n+6)-onas, 16, 17, 21 y 24, para ensayar sobre ellos la mencionada transformación.

El esquema 17 recoge todas las transformaciones que se han realizado partiendo de la mezcla de estereoisómeros de la 2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octan-8-ona, 16.



Los sustratos derivados de 16 sobre los que se ha efectuado la conversión del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno en dos grupos carboxilo son los siguientes:

sin-8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano, 46.

8,8-dimetil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano, 48.

ácido sin-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano-8-carboxílico, 50, y

ácido (1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano-8-carboxílico, 52b.

En todos estos compuestos, la función carbonílica de 16 ha sido transformada en grupos estables frente a las condiciones de conversión del puente 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno en grupos carboxilo.

La reacción de 16 con metilentrifenilfosforano, en el seno de DME anh., condujo con 77% de rendimiento a 8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano, 43, siendo de destacar el empleo de MeONa anh. como base para generar el fosforano. Es fundamental para el éxito de esta reacción el uso de condiciones extremadamente anhidras, para lo cual el MeONa, que es preparado por reacción de Na metal con exceso de MeOH anhidro y eliminación del exceso de MeOH, se seca en un desecador calentado por una manta calefactora aplicando vacío con una bomba de aceite (≈ 2 mm Hg) durante 66h.

Alternativamente, 43 se intentó preparar por adición de MeLi sobre 16 y posterior deshidratación. La adición de MeLi a 16 dio con buen rendimiento (94%) el alcohol correspondiente,

8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ol, 44 (figura 28).

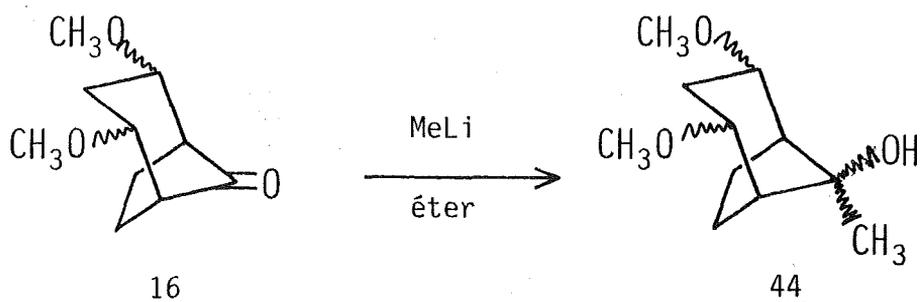


Figura 28

Trabajando con el estereoisómero 16b puro, se obtuvo un único producto (CG), 44b, en el que se observa un puente de hidrógeno intramolecular (ver figura 29), lo que permite deducir que 44b es (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ol.

Los intentos de deshidratación de 44b con SOCl₂³³ en distintas condiciones, condujeron sistemáticamente a mezclas de (1RS,2RS,4RS,5SR)-8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 43b, 8-cloro-8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 45, y producto de partida sin reaccionar (figura 30).

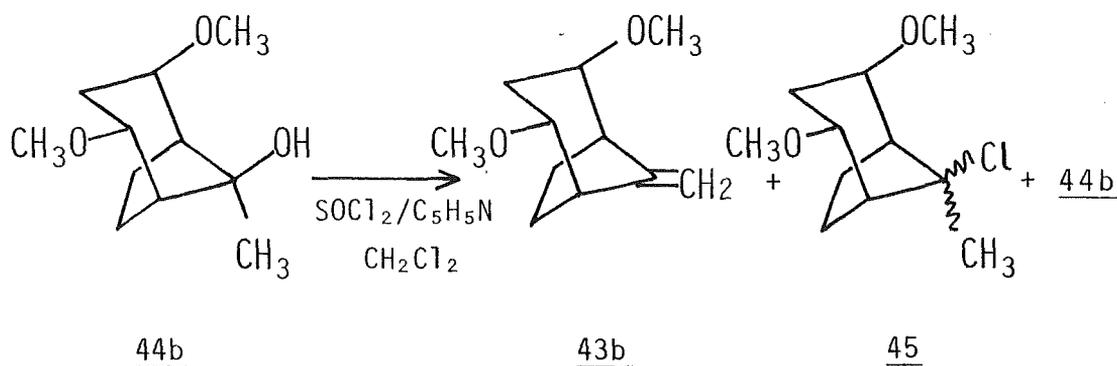
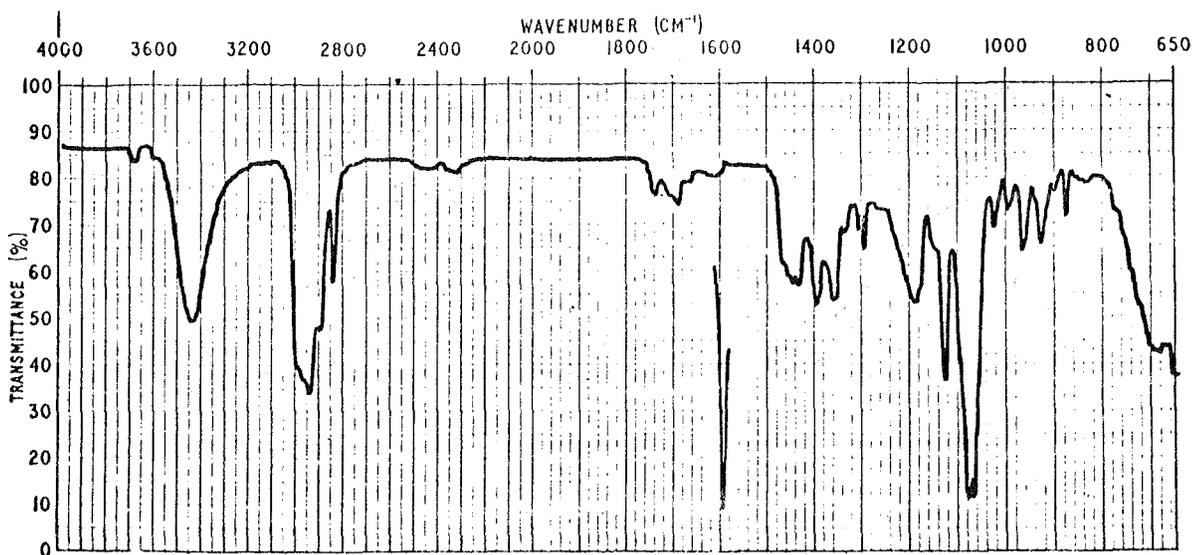
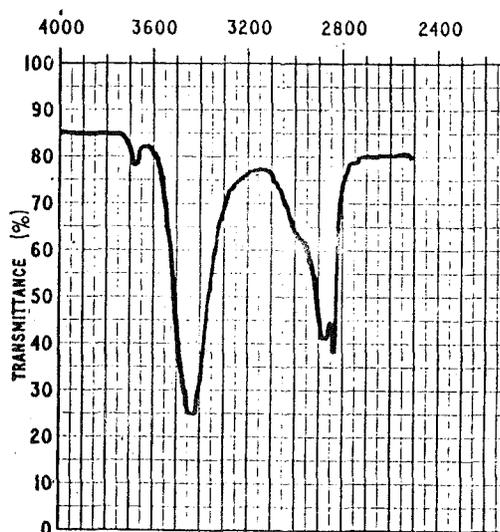
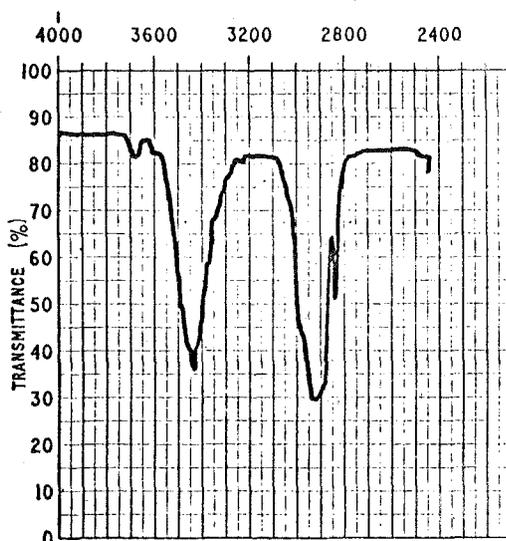


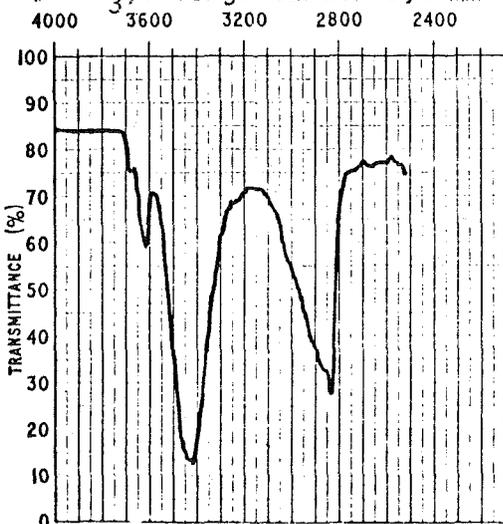
Figura 30



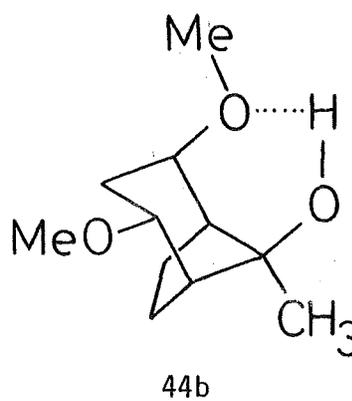
IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.



IR (CHCl_3): long. cubeta 0,2 mm



IR (CHCl_3): long. cubeta 0,4 mm.



IR (CHCl_3): long. cubeta 0,8 mm.

A partir de 43 y como puede verse en el esquema 17 (pág. 79), se hicieron distintas transformaciones.

Por una parte, se hidrogenó catalíticamente para dar, con un rendimiento del 93%, 8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 46, que debe ser sin, ya que como se verá más adelante, por oxidación con bromo dio el ácido cis-Isoaposanténico, en el que el grupo metilo es cis respecto de los dos grupos carboxilo (figura 31).

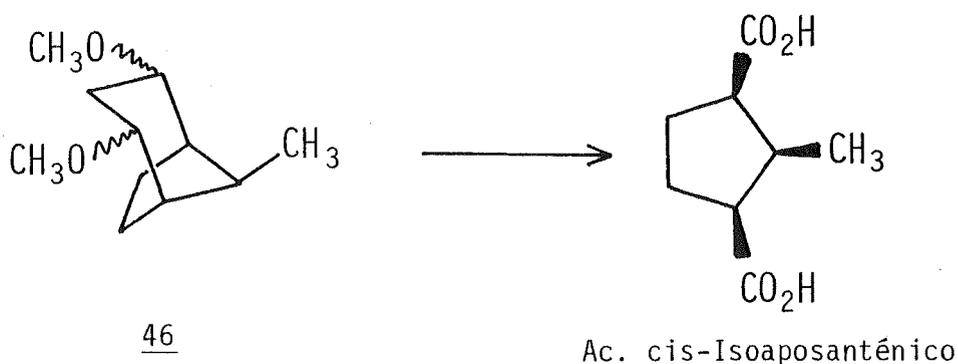


Figura 31

Por otro lado, 43 se sometió a una reacción de Simmons-Smith ($\text{CH}_2\text{I}_2/\text{Zn-Cu}$)³⁴, que condujo, con un 66,7% de rendimiento, a 8,8-etilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 47, que por hidrogenación catalítica en el seno de EtOH a 50°C y 4,5 atmósferas durante 3 días, dio con 79,7% de rendimiento el 8,8-dimetil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 48. Ensayos de hidrogenación de 47 en el seno de AcOEt resultaron negativos, y en el seno de AcOH, el rendimiento en 48 disminuye, observándose absorción en la zona aromática en el espectro de RMN protónica del crudo de reacción.

A fin de preparar los ácidos estereoisómeros sin- y anti-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 50 y 52 respectivamente, se efectuó la hidrobioración de 43, que condujo, con 87,5% de rendimiento, a una mezcla de estereoisómeros de (2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]oct-8-il)metanol, 49, que fue separada en sus componentes por cromatografía en columna de sílice de 230-400 mesh, utilizando una ligera sobrepresión³⁵.

El componente mayoritario resultó ser {(1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]oct-8-il}metanol, 49b, y el minoritario {(1R,2S,4R,5S,8s)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]oct-8-il}metanol, 49a, de acuerdo con la composición estereoisomérica de 43.

La estereoquímica de 49b pudo asignarse fácilmente, ya que en el espectro de RMN protónica presentaba dos absorciones metoxílicas claramente diferenciadas a δ 3,31 y 3,33, y por la presencia en el espectro de IR de una absorción hidroxílica que no varía con la dilución (ver pág. 149), lo que indica la existencia de un puente de hidrógeno intramolecular.

Más difícil resultó la asignación de la estereoquímica de 49a, de cuyos espectros RMN e IR se deduce la existencia de un sólo tipo de metoxilo y la ausencia de puente de hidrógeno intramolecular (ver pág. 151). El espectro de RMN protónica de 49a en presencia de 0,385 eq. de $\text{Eu}(\text{fod})_3$, permite obtener los valores $J_{1,8'}$ y $J_{1',8'}$ haciendo uso de la técnica de doble irradiación (figura 32).

En la figura 33 se da el espectro de RMN protónica de 49b en presencia de una pequeña cantidad de D_2O , en el que se ha irradiado en distintas regiones y que nos permite calcular $J_{1',8'}$, $J_{5',8'}$ y $J_{1,8'}$.

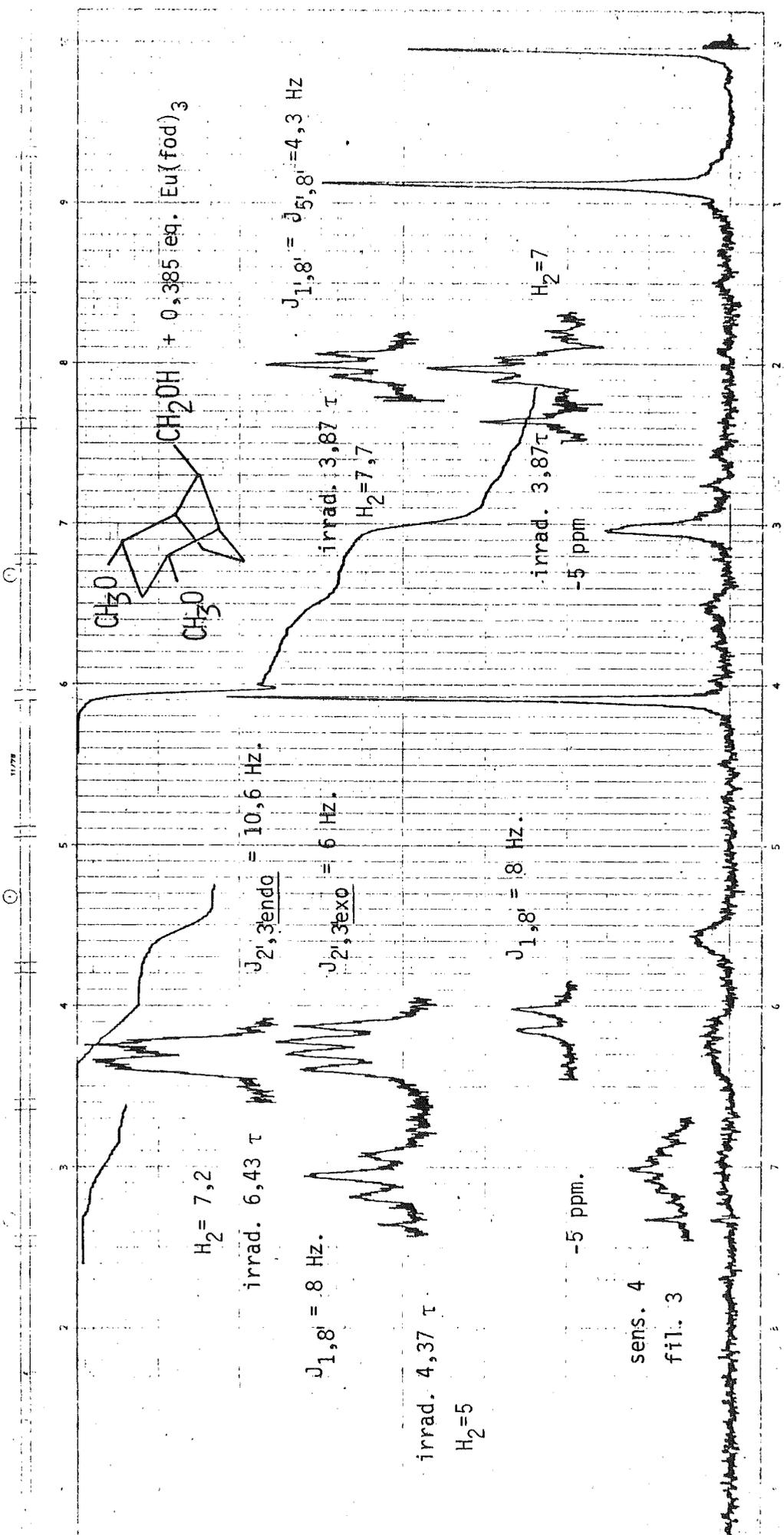
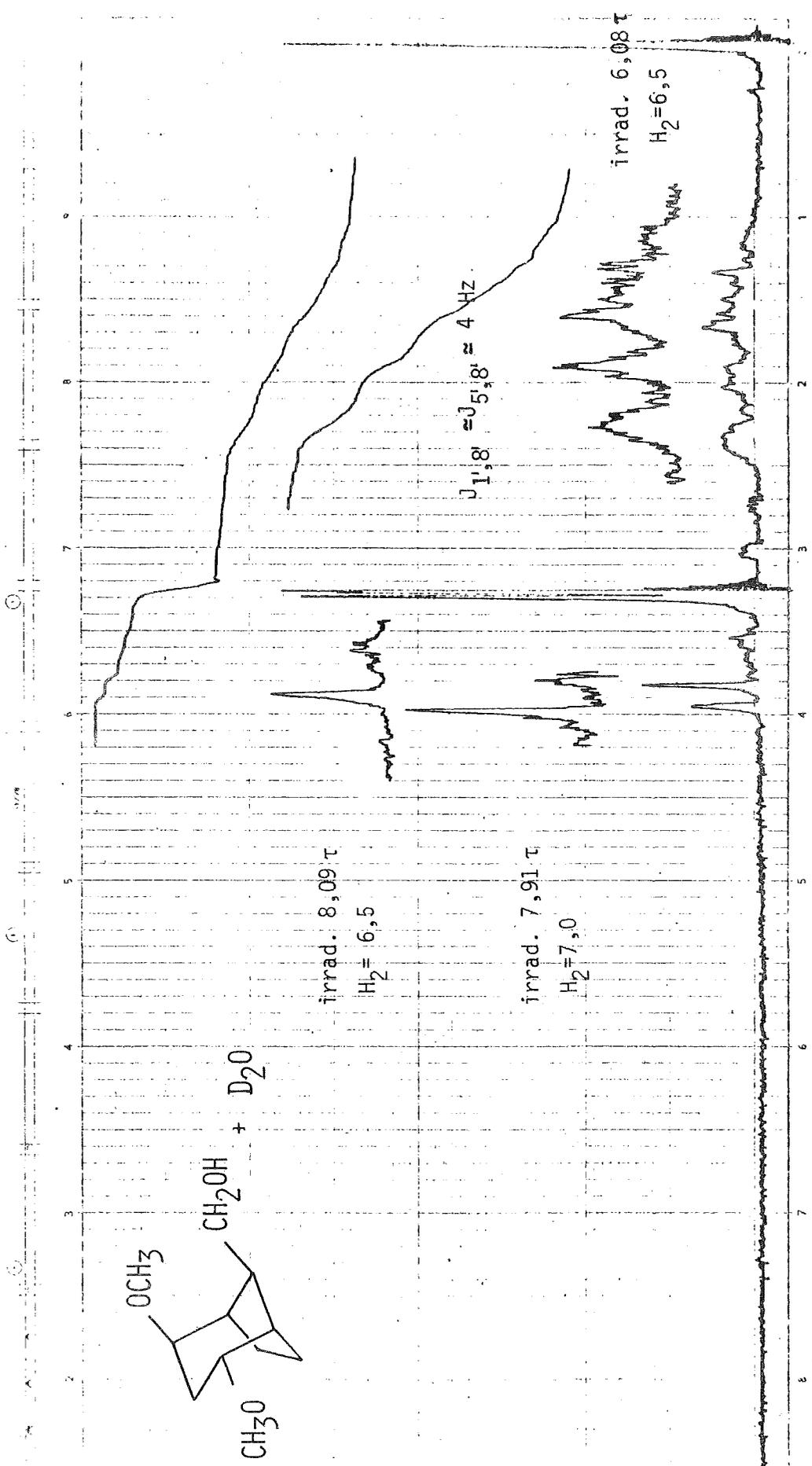


Figura 32



© 1971 PERKIN-ELMER LTD. PART NO 5660-6671
MADE IN GREAT BRITAIN

Figura 33

En la tabla 12 se dan los valores de $J_{1',8'}$, $J_{5',8'}$ y $J_{1,8'}$ para los compuestos 49a y 49b, así como los valores $J_{1,8}$ y $J_{5,8}$ para toda una serie de derivados del biciclo [3.2.1] octano de estereoquímica conocida, y los valores de $J_{1,9}$ para una serie de compuestos relacionados cuya estereoquímica es también conocida.

Observando la tabla 12 se ve que en los compuestos I y II, $J_{1,8} \approx J_{5,8} \approx 4-5$ Hz, en tanto que en el compuesto III, $J_{1,8} \approx J_{5,8} \approx 0$ Hz. Análogamente, en los compuestos V y VII, $J_{1,9} \approx 0$ Hz, en tanto que en los compuestos IV y VI, $J_{1,9} \approx 7$ Hz. Dado que $J_{1',8'}$ para 49b vale ≈ 4 Hz y que $J_{1',8'} \approx J_{5',8'} \approx 4$ Hz para 49a, en ambos compuestos el grupo hidroximetilo debe encontrarse en la cara ciclohexánica de la molécula.

Por consiguiente y dado que 49a no presenta puente de hidrógeno intramolecular, queda asignada totalmente su estereoquímica.

Es de destacar así mismo, que en la cromatografía que permitió separar 49a de 49b, se separaron pequeñas cantidades de (1R,2S,4R,5S)-8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano, 43a, y (1RS,2RS,4RS,5SR)-8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano, 43b, no reaccionados, que pudieron ser identificados gracias a la distinta absorción de los protones etilénicos en sus espectros de RMN protónica. Así, mientras que 43a presenta un singlete a δ 4,90, 43b presenta un sistema AB centrado a δ 4,90 (ver pág. 142 y 143 respectivamente).

Conocida la estereoquímica de 49a y 49b, se procedió a la oxidación de la mezcla de estereoisómeros 49 con reactivo de Jones, que condujo con 89% de rendimiento a 50.

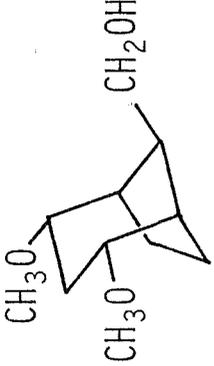
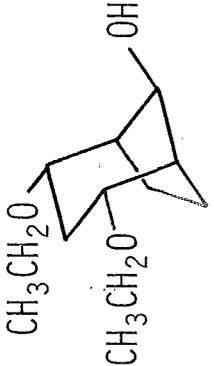
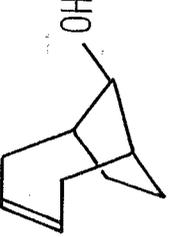
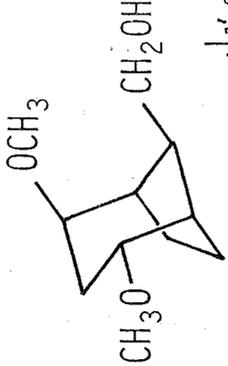
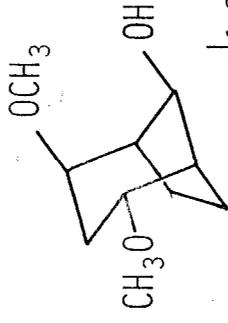
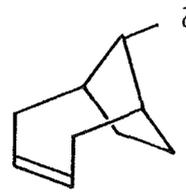
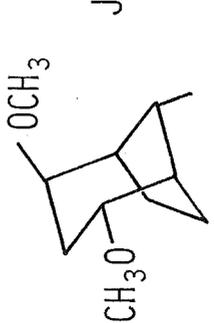
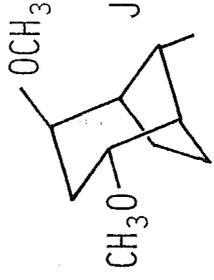
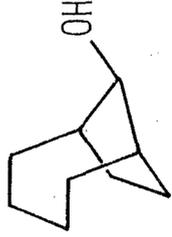
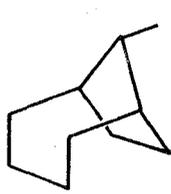
Cte. acoplamiento (Hz)	Cte. acoplamiento (Hz)	Cte. acoplamiento (Hz)
$J_{1,8'} = 4$ $J_{1,8''} = 8$	$J_{1,8} = 5$	$J_{1,9} = 7$
 49a	 I ³⁶	 IV ^{37a}
$J_{1,8'} \approx J_{5,8'} \approx 4$ $J_{1,8''} \approx 10$	$J_{1,8} \approx J_{5,8} \approx 4$	$J_{1,9} = 0$
 49b	 II ³⁶	 V ^{37a}
$J_{1,8'} \approx J_{5,8'} \approx 0$ $J_{1,8''} \approx 8$	$J_{1,8} \approx J_{5,8} \approx 0$	$J_{1,9} = 7$
 54b	 III ³⁶	 VI ^{37b}
		 VII ^{37b}

Tabla 12

La preparación de 52 exigía la epimerización de 50, reacción que debe ser favorable desde un punto de vista termodinámico. Sin embargo, dado que 50 es una mezcla de estereoisómeros, y tratando de simplificar el seguimiento de la reacción de epimerización, se procedió en un principio, a trabajar con cada uno de los estereoisómeros 49a y 49b por separado. Por oxidación de 49a se obtuvo el ácido (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 50a, que fue esterificado por reacción con CH_2N_2 para dar el (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo, 51a. Análogamente, partiendo de 49b, se obtuvo el ácido (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 50b, que fue esterificado con CH_2N_2 a (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo, 51b, (esquema 17).

Varios intentos de epimerización de 51b con MeONa/MeOH o t-BuOK/t-BuOH en cantidades catalíticas, resultaron negativos. Por tratamiento de 51b con 4-5 eq. de t-BuOK en el seno de t-BuOH a reflujo (60h), se aisló con 71,6% de rendimiento, un producto que fue identificado como el ácido (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 52b. La caracterización de 52b se hizo por esterificación con CH_2N_2 para dar el (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo, 53b, cuyo tiempo de retención en CG es distinto del de 51b (ver parte experimental). Por otro lado, 53b fue reducido con LiAlH_4 para dar {(1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]oct-8-il}metanol, 54b, (esquema 17).

En el espectro de IR de 54b se observa una absorción hidroxílica que varía con la dilución, de acuerdo con la ausencia en este caso de puente de hidrógeno intramolecular (ver pág. 160). Por otra parte, en la tabla 12 y en la figura 34, puede verse como $J_{1',8'} \approx J_{5',8'} \approx 0$ Hz, lo que confirma que el grupo hidroximetilo se encuentra en la cara ciclopentánica de la molécula.

La dificultad de epimerización de 51b puede estar relacionada con dificultades estéricas para arrancar el protón de la posición 8. Al forzar las condiciones, utilizando un gran exceso de t-BuOK en condiciones anhidras, el producto de epimerización, 53b, puede "saponificarse" por rotura del enlace Me-O como se indica en la figura 35, lo cual es conocido que ocurre en el caso de esteres impedidos estéricamente³⁸.

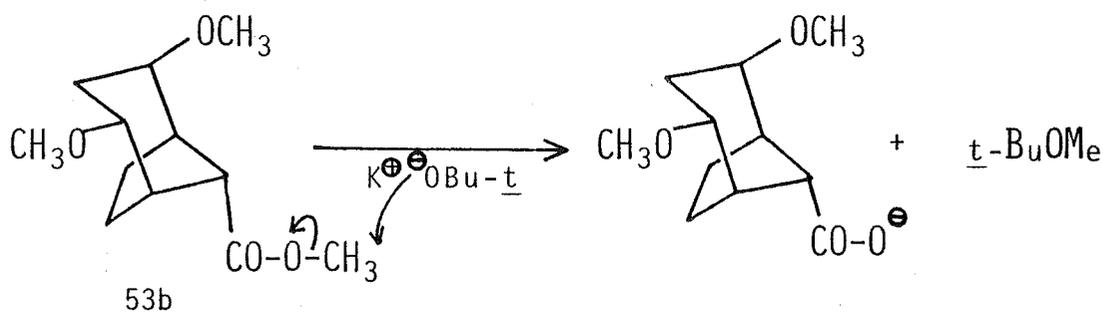
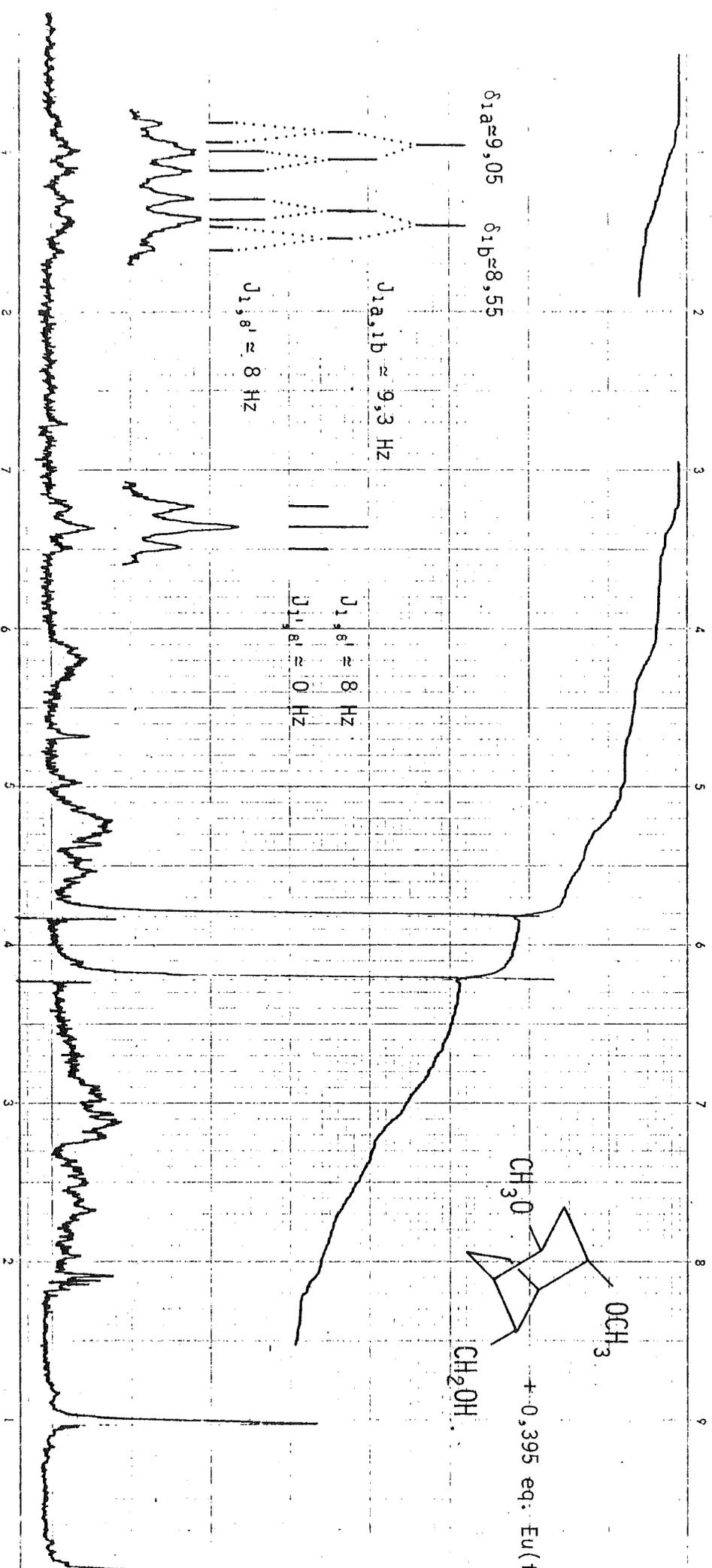


Figura 35

Parece razonable que primero ocurra la epimerización y después la "saponificación", ya que de lo contrario, el anión carboxilato correspondiente a 50b difícilmente podría epimerizarse bajo la influencia de una base.



Después de los resultados anteriormente expuestos, y considerando:

1. que 49b es el producto mayoritario en la hidrobioración de 43,
2. que en las distintas reacciones de hidrobioración efectuadas sobre 43, siempre queda una pequeña cantidad de producto de partida sin reaccionar que hay que separar por cromatografía en columna,
3. que 49b se separa sin problemas de la mezcla de reacción por cromatografía en columna, y
4. que desde el punto de vista de la reacción posterior con bromo para convertir el puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno en dos grupos carboxilo, es indistinto utilizar la mezcla de estereoisómeros 52, o el racémico 52b,

se decidió no llevar a cabo la epimerización de 51a.

Otros sustratos que se han preparado con vistas a su posterior oxidación con bromo, son las mezclas de estereoisómeros de: 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octano, 55, 2,4-dietoxibiciclo[3.3.1]nonano, 56, y 7,9-dietoxibiciclo[4.3.1]decano, 57, obtenidos por reducción de Wolff-Kishner de 17, 21 y 24 respectivamente (figura 36).

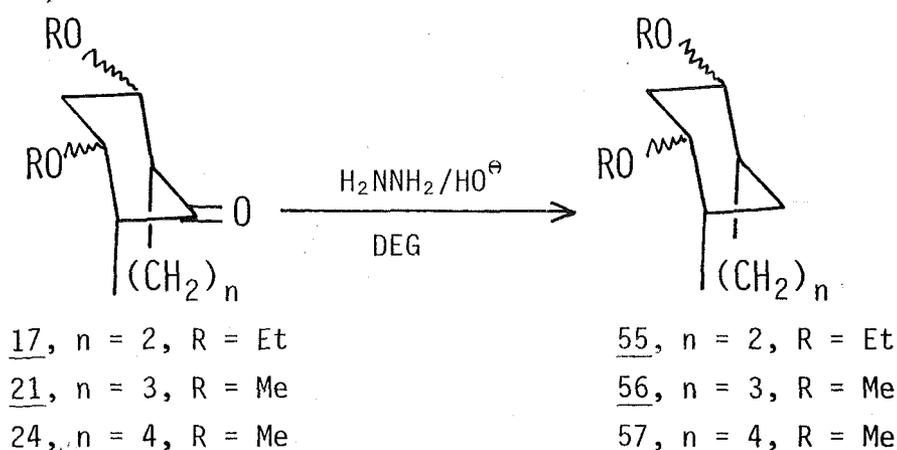


Figura 36

2.11. CONVERSION DEL PUENTE 1,3-DIALCOXI-1,3-PROPILIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO EN DIVERSOS SUSTRATOS.

Como se deduce de la tabla 11 (pág. 76), las mejores condiciones para la conversión del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno en dos grupos carboxilo, implicaban efectuar la reacción de oxidación con bromo en el seno de suficiente tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 6, o el uso de defecto de tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 7, antes de la reacción del haloformo. La aplicación de estas condiciones a algunos de los sustratos cuya preparación se ha descrito en el apartado anterior, se resume en la tabla 13.y en la figura 37.

Sustrato	M _{ácido} tampón	M _{base} tampón	mol base tampón / mol sustrato	pH inicial	Tiempo	pH final	Producto (%) ^a
<u>46</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	72h	ácido	<u>58</u> (44,6%) ^b .
<u>46</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	6,2	7	63h	7	<u>58</u> (51,5%).
<u>48</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	63h	ácido	<u>62</u> (53% o 43%) ^b .
<u>48</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	8,7	7	68h	7	<u>62</u> (34,5%).
<u>56</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	65h	ácido	<u>64</u> (42%).
<u>56^e</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	53h	ácido	<u>64</u> (42%).
<u>56^f</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	66h	ácido	<u>65</u> (11%) ^c .
<u>56</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	6,2	7	60h	7	<u>64</u> (38%) ^d , <u>65</u> (38%) ^c .
<u>56^g</u>	0,32M PO ₄ H ₂ ⁻	0,42M PO ₄ H ₂ ⁻	6,2	7	72h	7	<u>64</u> (24%) ^d , <u>65</u> (37%) ^c .
<u>56</u>	0,008M B ₂ O ₄ H ⁻	0,016M B ₂ O ₄ ²⁻	0,25	9	64h	ácido	<u>65</u> (23%) ^c .
<u>57</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	84h	ácido	<u>67</u> y <u>68</u> (total 27%).
<u>55</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	63h	ácido	<u>38</u> (44%) ^c .
<u>55</u>	0,026M PO ₄ H ₂ ⁻	0,036M PO ₄ H ₂ ⁻	0,4	7	56h	ácido	<u>40</u> (54%).

a) Si no se indica, rdto. sobre producto cromatografiado.

e) La reacción del haloformo se efectuó con NaOCl, y el crudo de reacción se esterificó con CH₂N₂.

b) Rdto. sobre producto cromatografiado y destilado.

f) Se añadieron 15 ml de DMF como codisolvente.

c) Rdto. sobre producto cristalizado:

g) Se hizo reaccionar con Br₂ 24h a pH < 1, antes de la reacción del haloformo.

d) Producto puro por RMN.

Tabla 13.- Productos y rendimientos obtenidos en la reacción de diversos sustratos con bromo, en el seno de soluciones tampón, seguidas de reacción del haloformo.

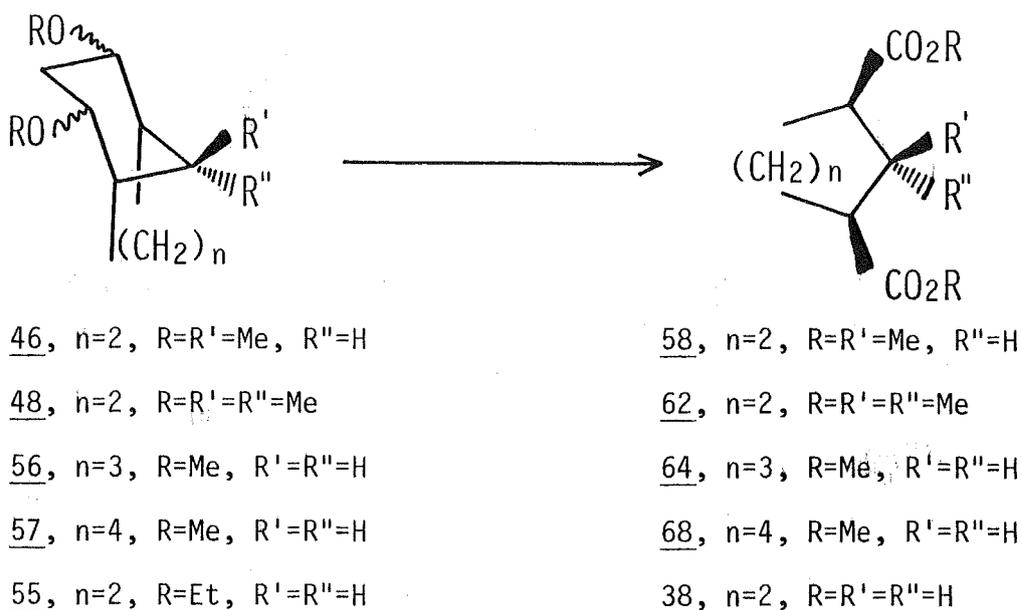


Figura 37

Como puede verse tanto en la tabla 13 como en la figura 37, la oxidación de 46 permitió obtener (1R,2S,3S)-2-metilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 58, con rendimientos del 45-51%, a partir del cual, por hidrólisis, se obtuvo el ácido cis-Isoaposan-ténico, 59, que fue caracterizado por conversión en su anhídrido cí-clico, 60, por reacción con AcCl, y por transformación de éste en la correspondiente monoanilida, 61, por reacción con anilina, y compara-ción de sus puntos de fusión con los descritos³⁹ (figura 38).

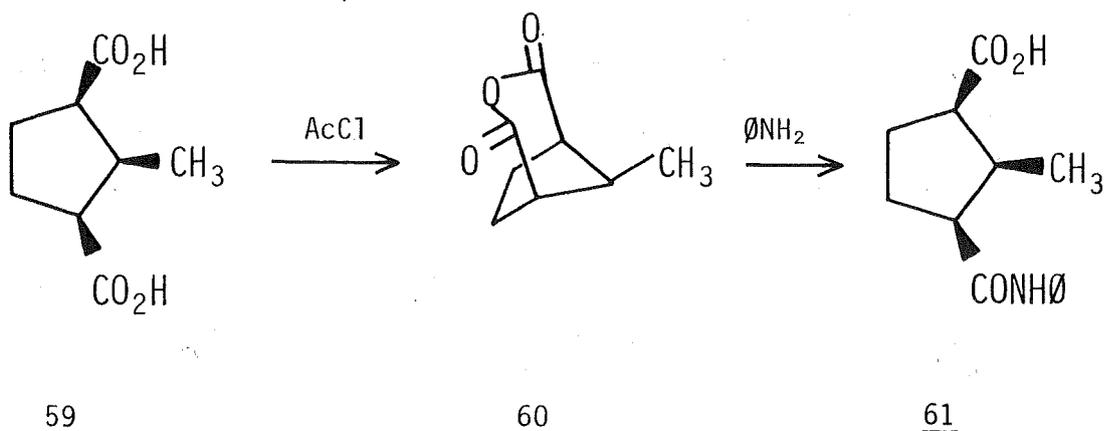
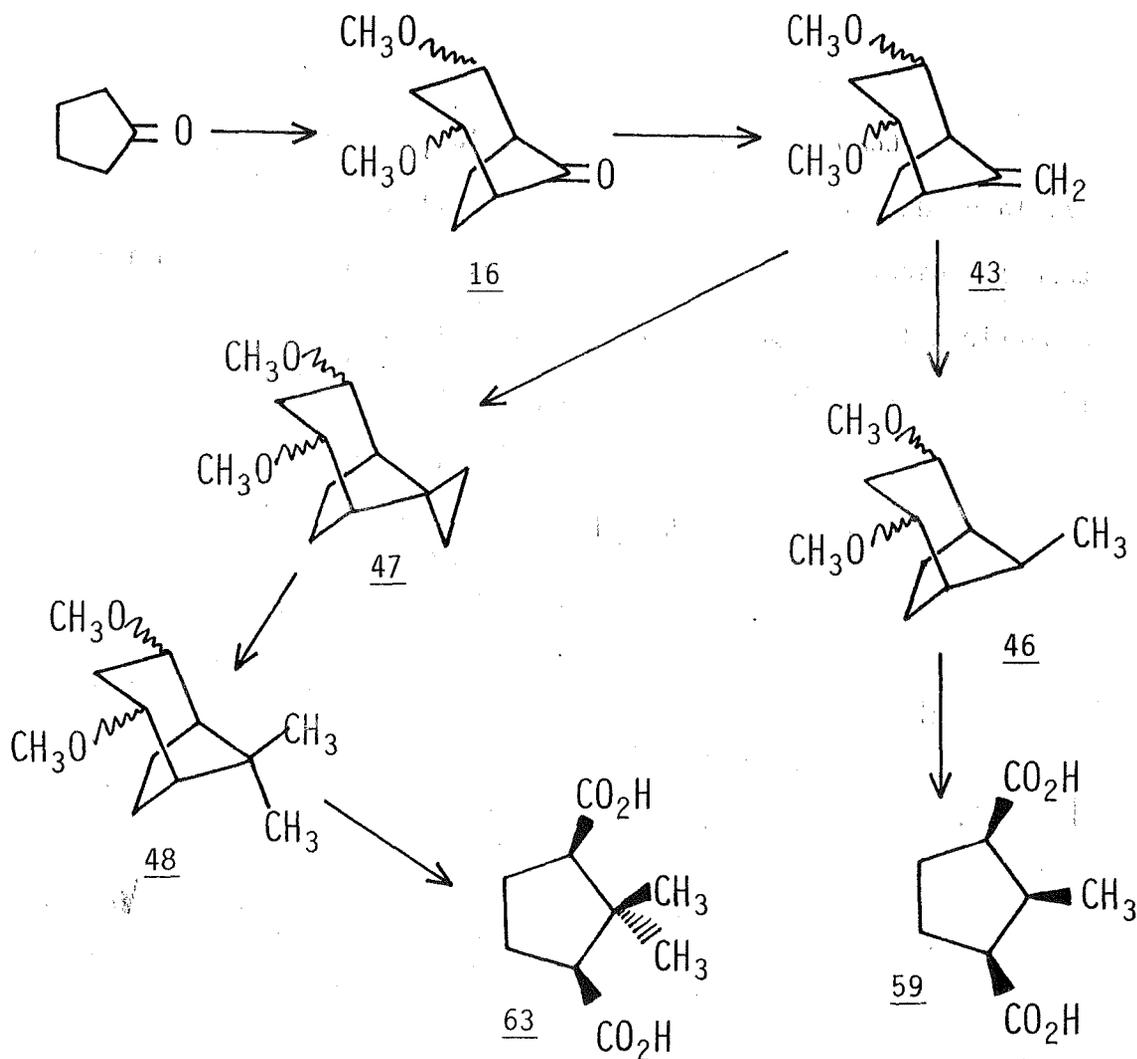


Figura 38

Análogamente, la oxidación de 48 condujo con 43% de rendimiento al cis-2,2-dimetilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 62, que por hidrólisis dio el ácido cis-Apocanfórico, 63 (esquema 18).

La secuencia indicada en el esquema 18, representa la primera síntesis total de los ácidos cis-Isoapocanfórico, 59, y cis-Apocanfórico, 63, los cuales habían sido previamente preparados por degradación de productos naturales^{39,40}, siendo el paso clave de la secuencia el uso del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno como dos grupos carboxilo latentes.



Esquema 18

La oxidación de 56, utilizando un defecto de solución tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 7, dio con un rendimiento del 42% el cis-ciclohexano-1,3-carboxilato de dimetilo, 64, idéntico al descrito por Stille⁴¹ (tabla 13, figura 37). Hay que destacar que cuando se usó un exceso de la mencionada solución tampón de pH 7, junto a un 38% de 64, se obtuvo un 38% de 3-bromobiciclo[3.3.1]nonan-2,4-diona, 65, que existe totalmente en forma enólica (figura 39).

Este producto fue el único aislado en un ensayo de oxidación de 56 en el seno de la misma solución tampón conteniendo DMF como codisolvente; o bien, cuando la oxidación con bromo se efectuó usando defecto de solución tampón de $\text{B}_2\text{O}_4^{2-}/\text{B}_2\text{O}_4\text{H}^-$ de pH 9 (tabla 13).

En un ensayo en el cual 56 se oxidó con bromo en el seno de exceso de tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 7, seguido de reacción con Br_2 a pH < 1 durante 24h, se aisló después de la reacción del haloformo y esterificación con MeOH/HCl un 37% de 65 y un 24% de 64 (tabla 13).

En la única operación en que no se aisló 65, la esterificación del crudo de reacción se efectuó con CH_2N_2 , el cual pudo reaccionar con 65, por lo que no se puede decir que no se hubiera formado.

Probablemente, la bromación de 65 para dar 3,3-dibromobiciclo[3.3.1]nonan-2,4-diona, 66, sea un proceso poco favorable, debido a las serias interacciones estéricas que existirían en 66 entre el bromo endo de la posición 3 y el hidrógeno endo de la posición 7, interacciones que no pueden liberarse, al menos en su

totalidad, en una conformación en la que alguno de los anillos ciclohexánicos adoptara una conformación nave, ya que por tratarse de un sistema rígido, la nave no puede distorsionarse para reducir las interacciones 1,4-diaxiales (figura 39).

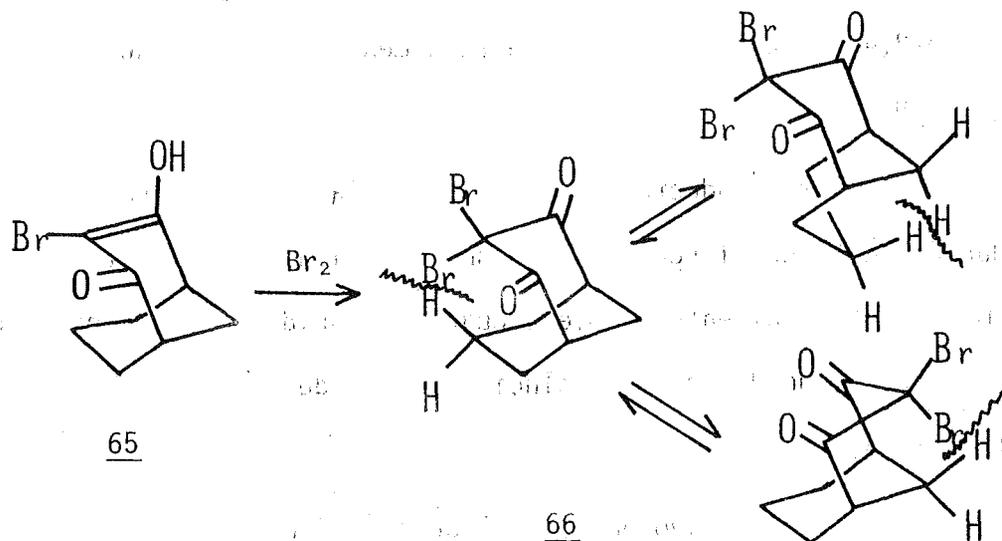


Figura 39

Como 65 se aísla después de la reacción del haloformo, cabe pensar que es estable en esas condiciones, lo cual en principio no sería predecible, pero puede explicarse admitiendo que el anión de 65 es estable frente al hipobromito para dar 66 (figura 40).

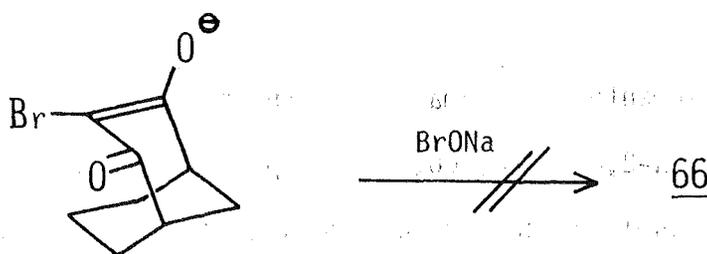


Figura 40

Puesto que en algunas de estas reacciones se aislan cantidades importantes del diester 64, cabe pensar que durante la primera fase de la reacción con bromo, se haya formado una cantidad apreciable de 66, probablemente en equilibrio con 65 según se indica en la figura 41.

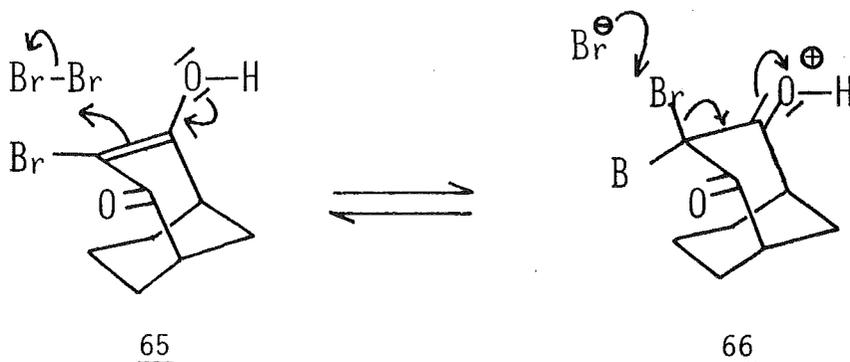


Figura 41

Sin embargo, probablemente cuando 66 se trata con bromo y base, experimenta preferentemente la reacción del haloformo antes que su posible conversión en el anión de 65 como se indica en la figura 42.

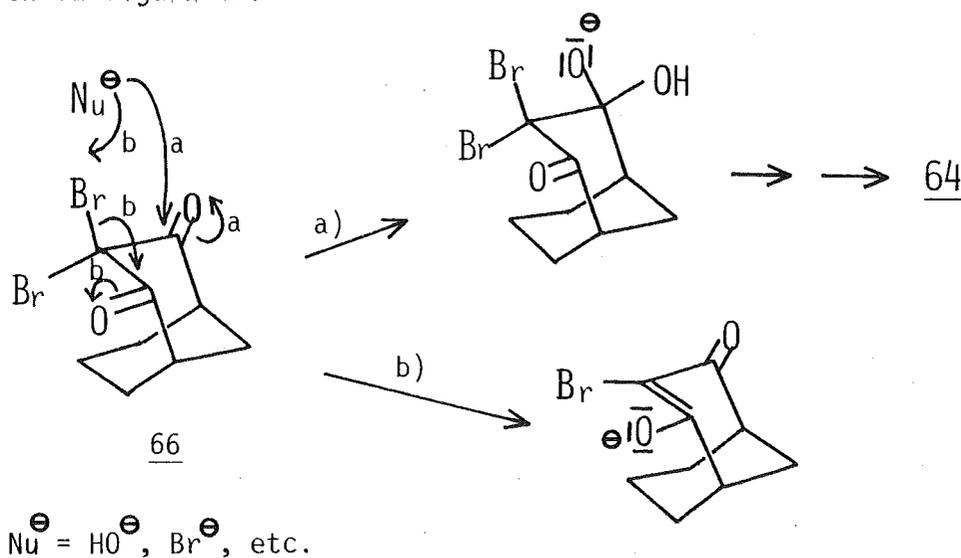


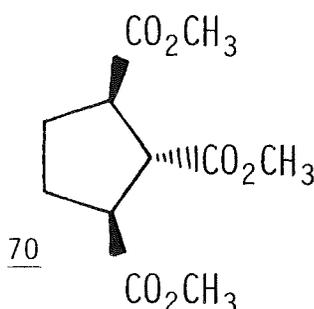
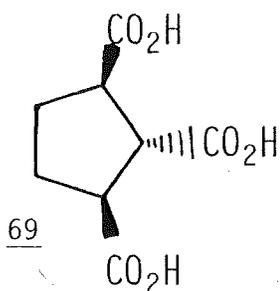
Figura 42

La oxidación de 57 con bromo, no dio resultados satisfactorios, si bien en una operación se aisló en pequeña cantidad una mezcla de dos sustancias principalmente, que analizada por CG-EM parecía contener 1-ciclohepteno-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 67, y cicloheptano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 68, que debía ser cis por su origen (tabla 13, figura 37).

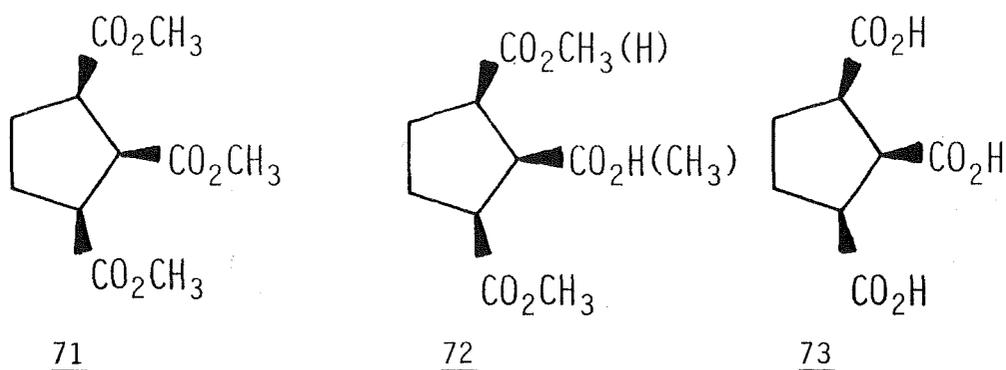
Como se ve en los ejemplos anteriores, exceptuando el caso de 57, el puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno es un precursor aceptable de dos grupos carboxilo.

Un ensayo de oxidación de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octano, 55, con bromo, en las condiciones indicadas en la tabla 13, dio ácido cis-ciclopentano-1,3-dicarboxílico, 38, con 44% de rendimiento (tabla 13, figura 37), lo que permite suponer que el puente de 1,3-dietoxi-1,3-propilideno puede ser utilizado también como precursor de dos grupos carboxilo, si bien no ofrece ventajas respecto del puente estudiado anteriormente.

Finalmente, se ha realizado un ensayo de oxidación de 52b con bromo, utilizando defecto de solución tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^- / \text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 7, seguida de reacción del haloformo y esterificación con MeOH/HCl, que ha permitido aislar un 5,5% de ácido (1R, 2r, 3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico, 69, y un 15,5% de su correspondiente ester, el (1R, 2r, 3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxilato de trimetilo, 70, con un rendimiento global en 69 y 70 del 21%.



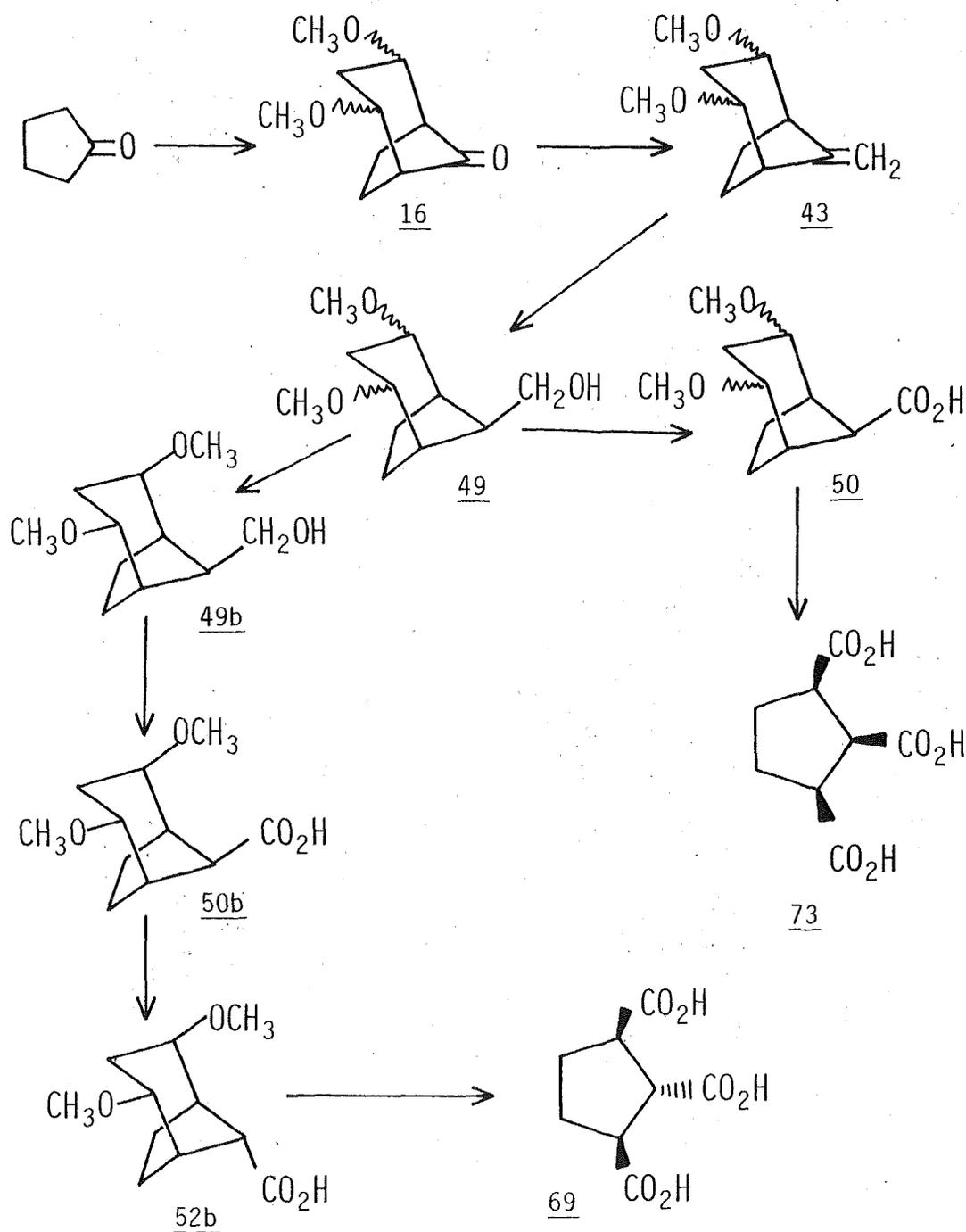
Así mismo, se ha realizado un único ensayo de oxidación de 50 con bromo, usando defecto de solución tampón de $\text{PO}_4\text{H}_2^-/\text{PO}_4\text{H}^{2-}$ de pH 7, seguida de reacción del haloformo y esterificación con CH_2N_2 , que ha llevado a la obtención de pequeñas cantidades de un producto que parece ser el (1R,2S,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxilato de trimetilo, 71, en base a sus características espectrales (RMN y EM). En la misma operación se ha aislado también, otra pequeña cantidad de un producto que parece ser un diester-monoácido, 72, también en base a sus características espectrales (RMN y EM). La hidrólisis de 71 y 72 ha conducido a un líquido viscoso cuya RMN protónica está de acuerdo con la esperada para el ácido (1R,2S,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico, 73. Sin embargo, hasta la fecha no se ha conseguido caracterizar plenamente ninguno de los productos obtenidos en esta operación.



Hay que hacer notar en este punto que de los dos ácidos meso-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílicos, sólo existe uno descrito en la bibliografía⁴² sin conocerse su estereoquímica, y cuyo punto de fusión coincide con el de 69, por lo que el ácido descrito debe ser el (1R,2r,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico, 69.

Así mismo, la secuencia indicada en el esquema 19 re-

presenta la primera síntesis total de los ácidos meso-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílicos, y como se desprende de los resultados expuestos anteriormente, se ha conseguido la obtención de 69, faltando por completar la síntesis de 73, en la que se sigue trabajando.



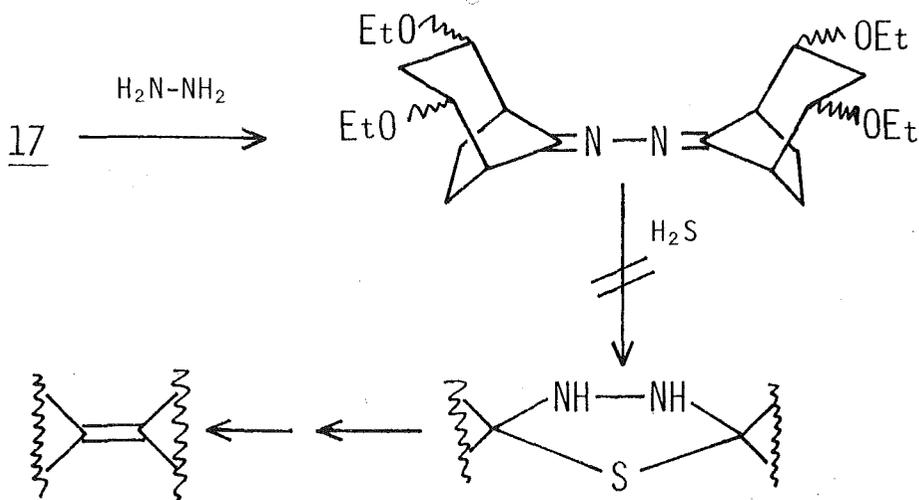
Esquema 19

2.12. ENSAYOS DE DIMERIZACION DE 2,4-DIETOXIBICICLO [3.2.1] OCTAN-8-ONA.

Resuelta la metodología para la introducción del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno entre las posiciones 2 y 5 de la ciclopentanona, y su posterior conversión en grupos carboxilo en modelos adecuados, para completar la secuencia indicada en el esquema 1 (pág. 2), quedaba únicamente por resolver la dimerización de la 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16, por alguno de los procedimientos recogidos en el esquema 2 (pág. 4).

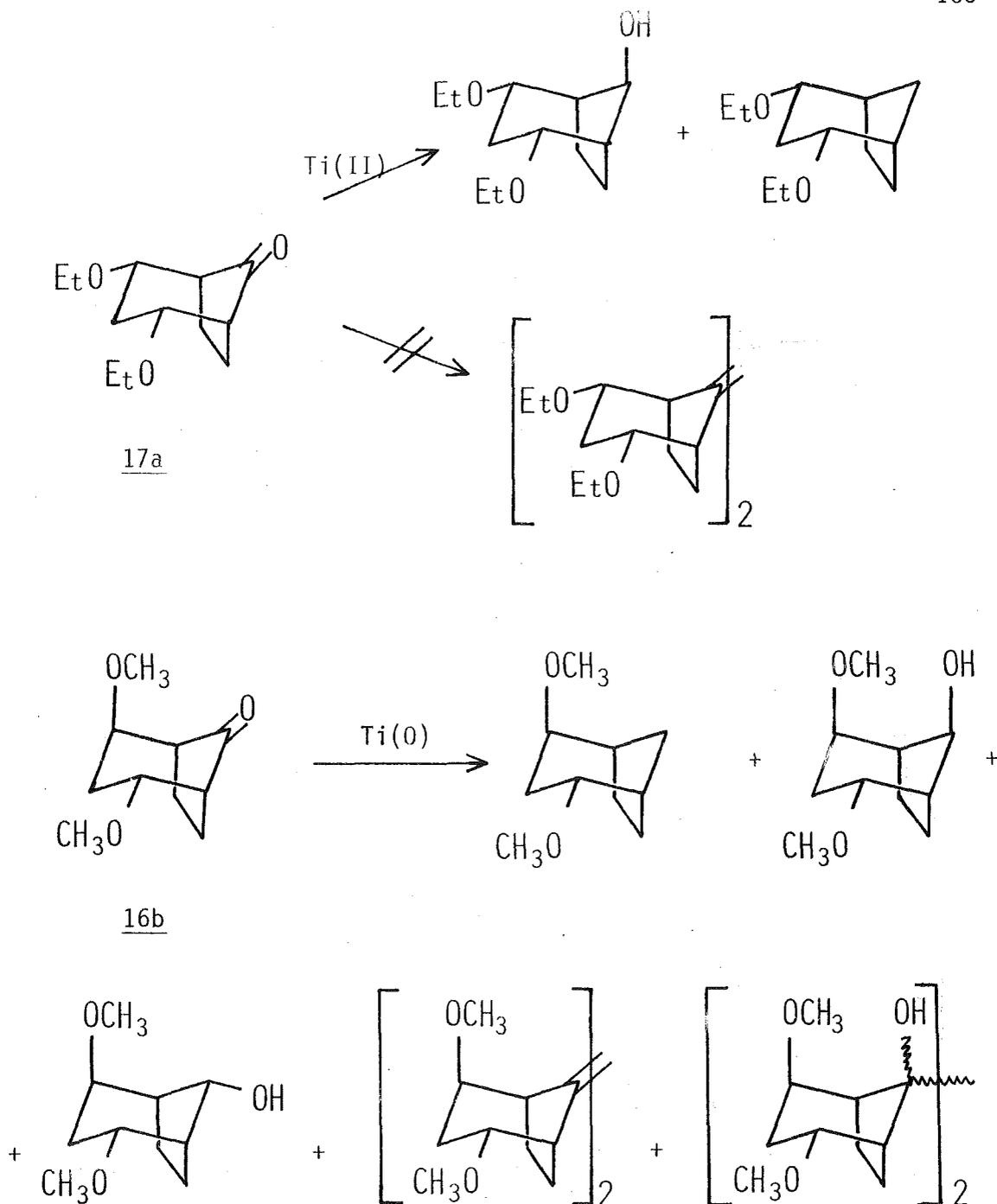
A tal fin, y como modelo, se preparó la azina 74, derivada de la 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 17, la cual, por reacción con sulfuro de hidrógeno, resultó inalterada, por lo que no pudo aplicarse el método original de Barton de dimerización de

cetonas a alquenos por doble extrusión de N_2 y S a partir de una tiadiazolina (método F del esquema 2).



En trabajos paralelos³⁶ a la realización de esta Tesis Doctoral, se ha ensayado la dimerización de los estereoisómeros puros 17a y 16b por reducción con $Ti(0)$ o $Ti(II)$ (método de McMurry, método J del esquema 2), (esquema 20), y si bien se ha podido detectar por EM la presencia de los dímeros alquénicos correspondientes, éstos representan una pequeña proporción de la compleja mezcla de reacción, en la que se han detectado productos de reducción tipo Clemensen, alcoholes y pinacoles, por lo que tampoco este procedimiento parece muy adecuado para llevar a cabo la dimerización de las 2,4-dialcoxibiciclo[3.2.1]octan-8-onas.

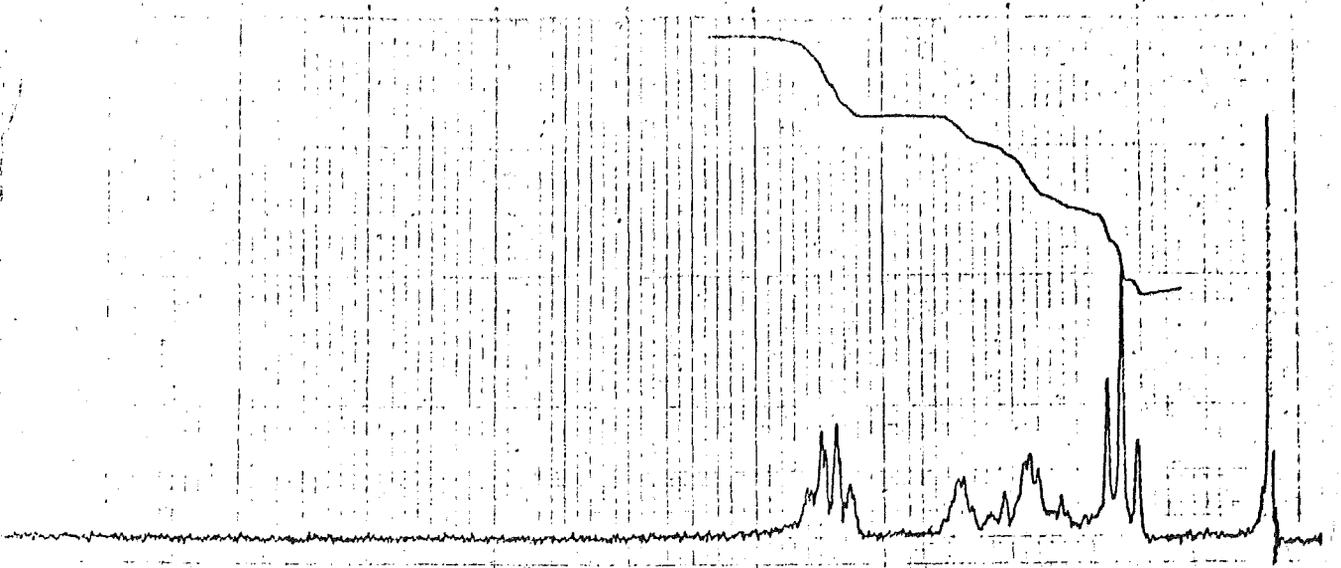
Queda, sin embargo, abierto el camino para ensayar la dimerización de 16 por cualquiera de los procedimientos indicados en el esquema 2 (pág. 4), ya que cabe esperar que el puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno sea estable en las condiciones de reacción implicadas en los distintos procedimientos.



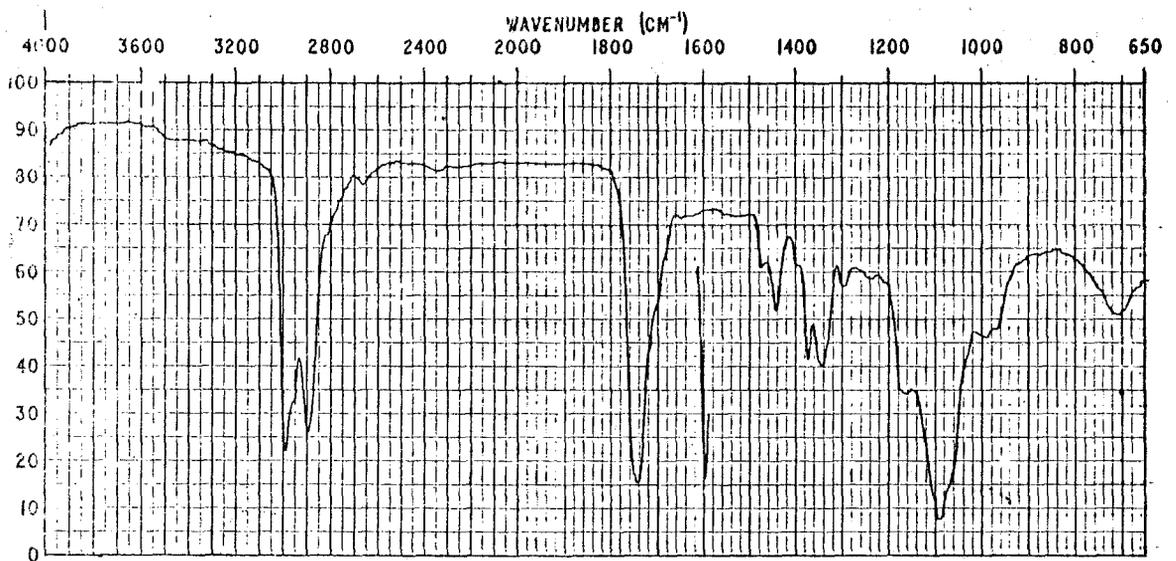
Esquema 20

La dimerización de 16 permitiría materializar la secuencia del esquema 1 (pág. 2), si bien el rendimiento de la misma no es previsible que sea elevado.

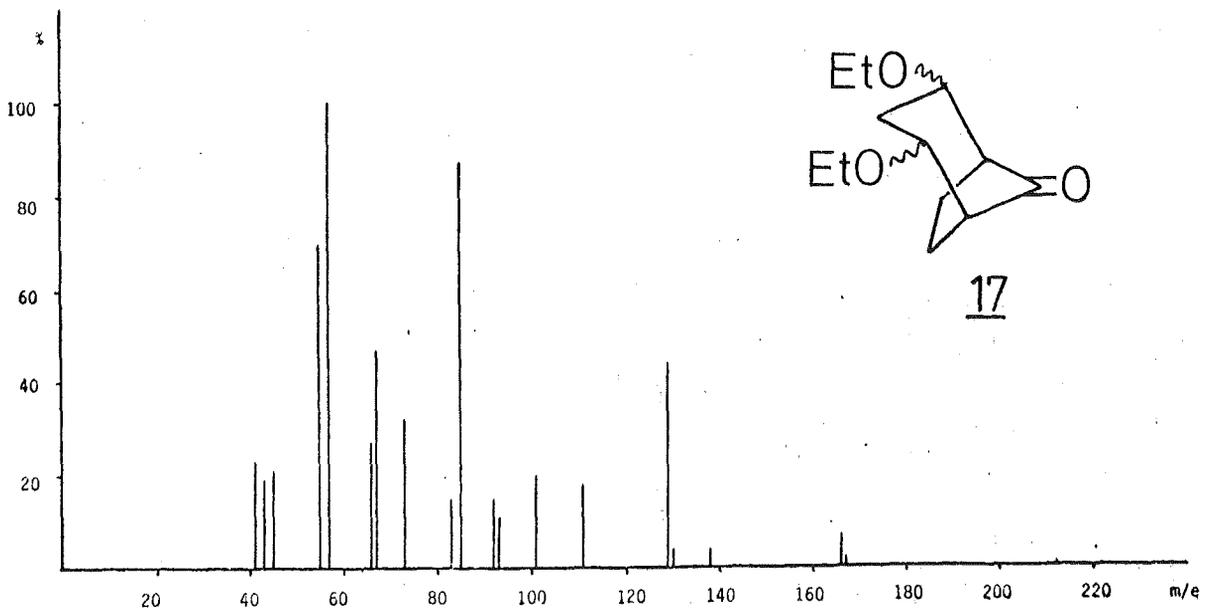
3. ESPECTROS

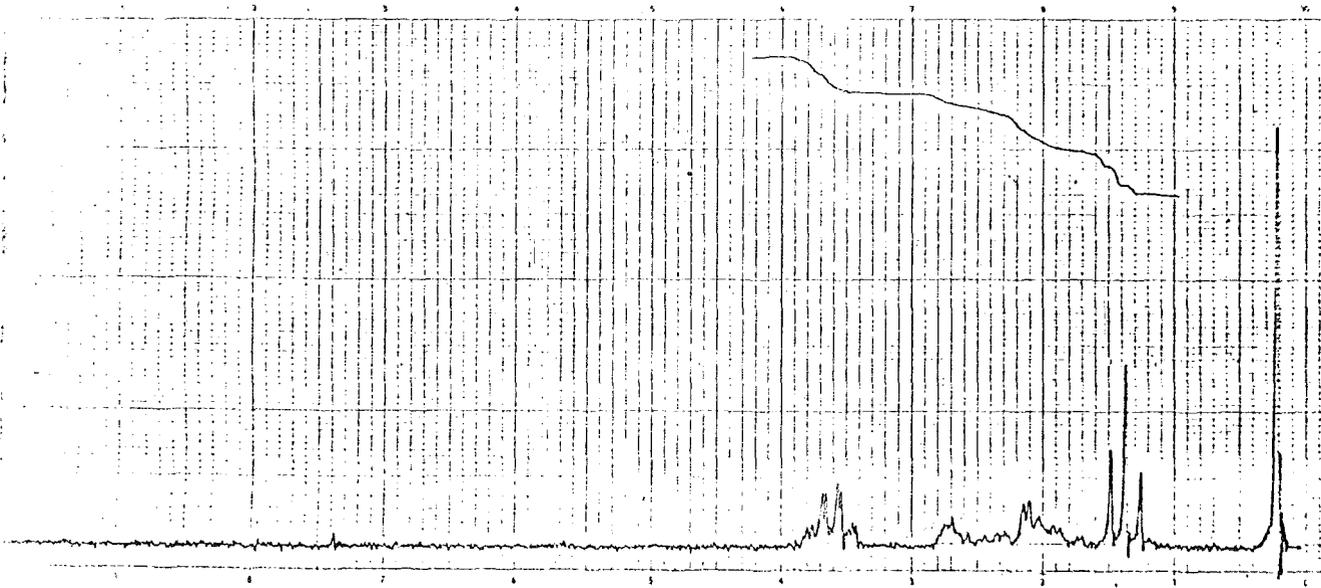


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$.

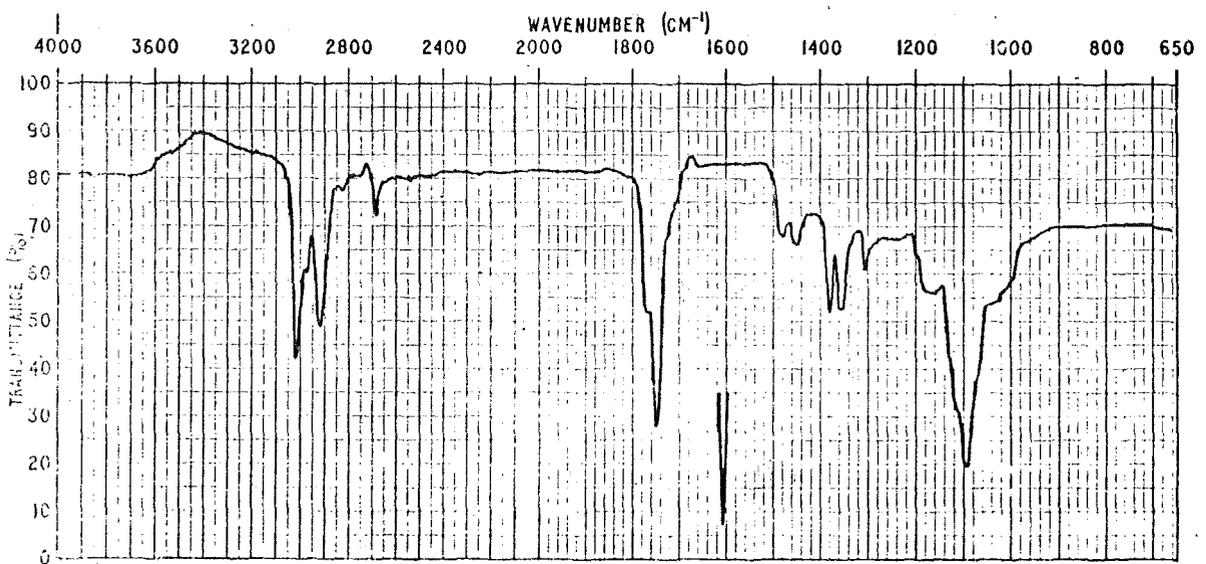


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

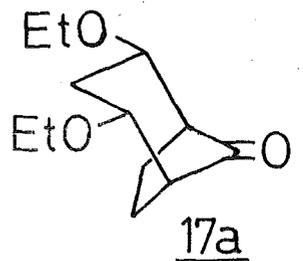
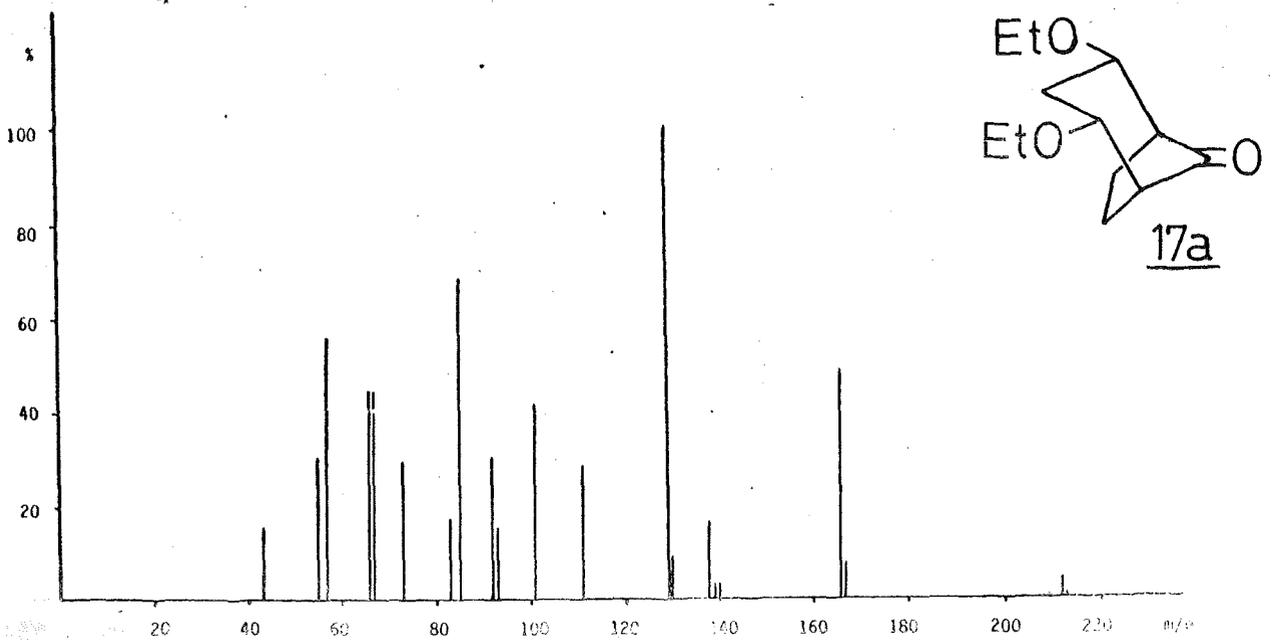


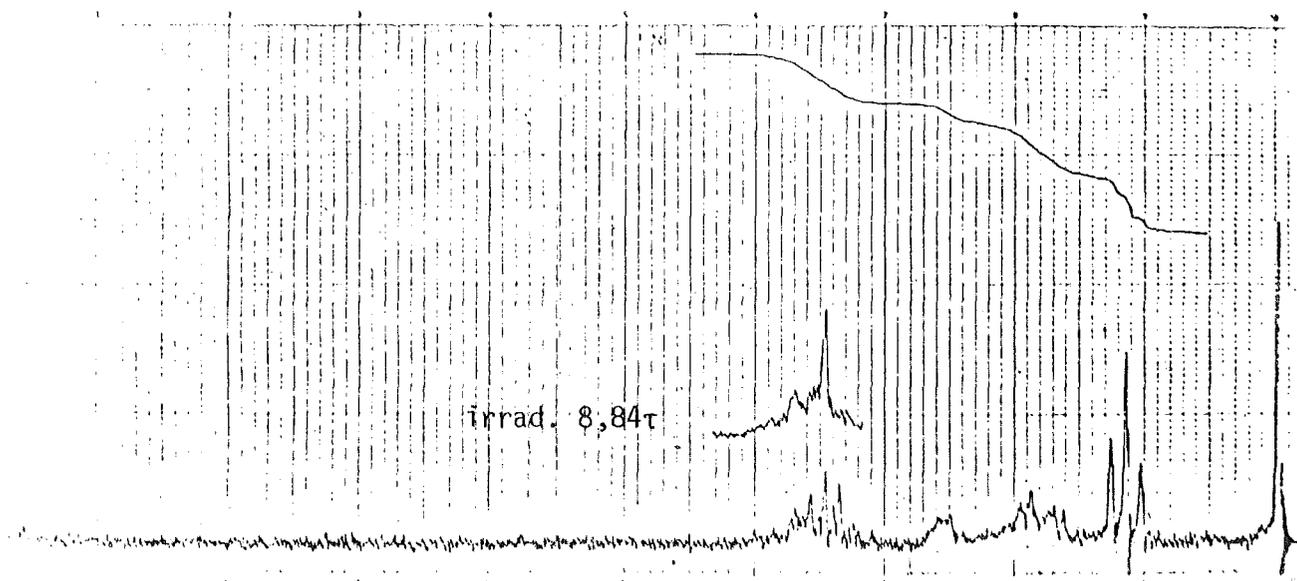


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.

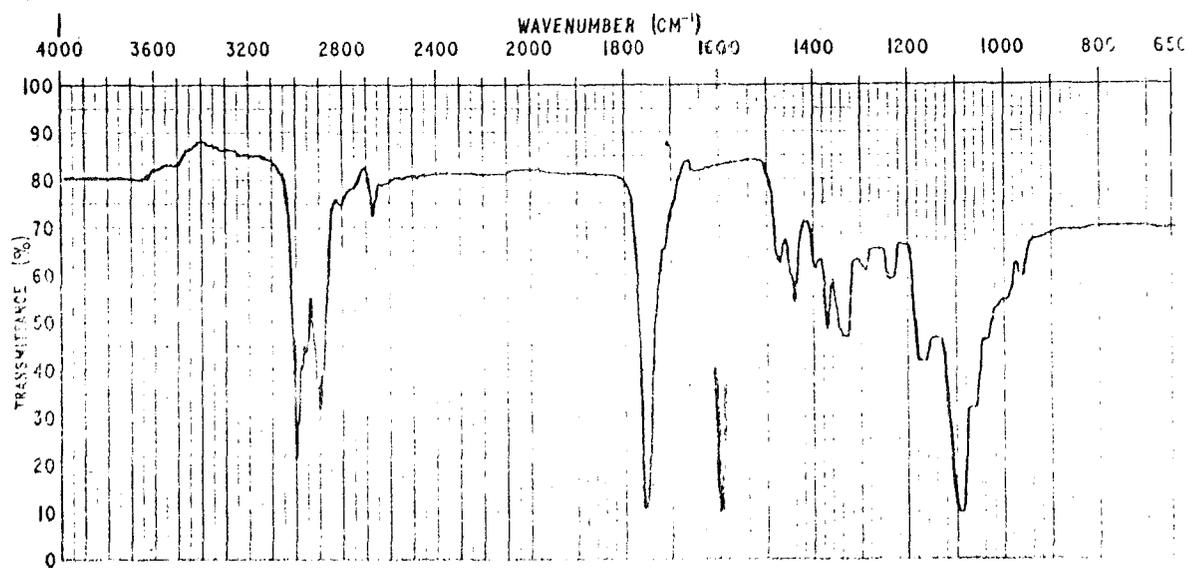


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,1 mm.

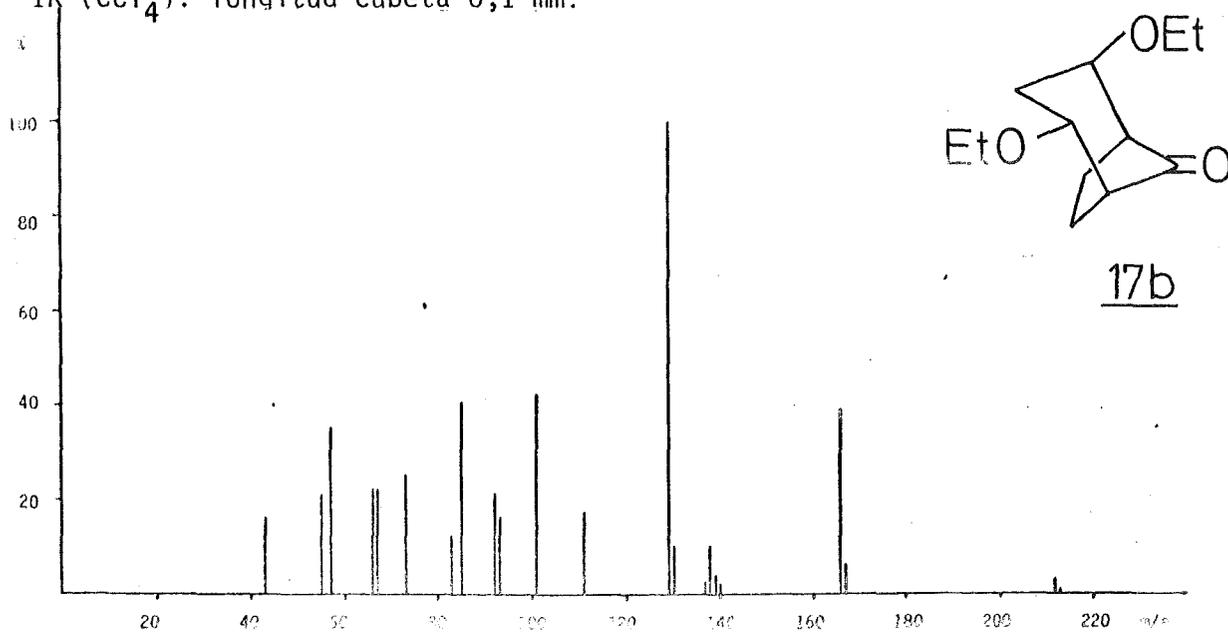


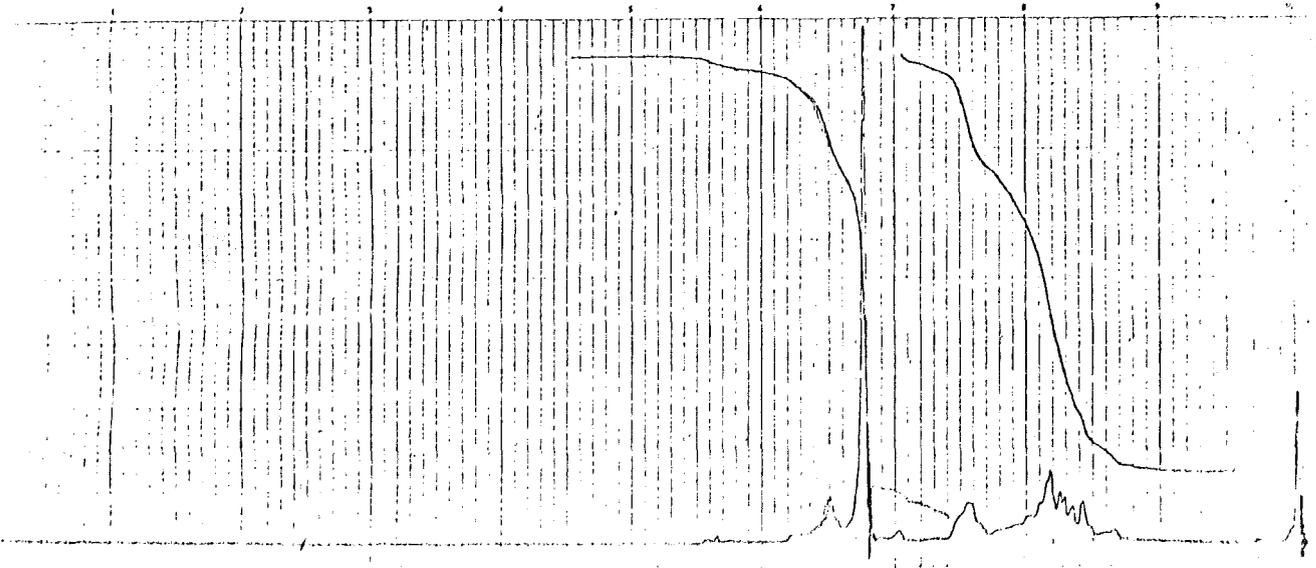


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 4, filtro 2, $H_1=5$.
Offset: sens. 2, filtro 3.

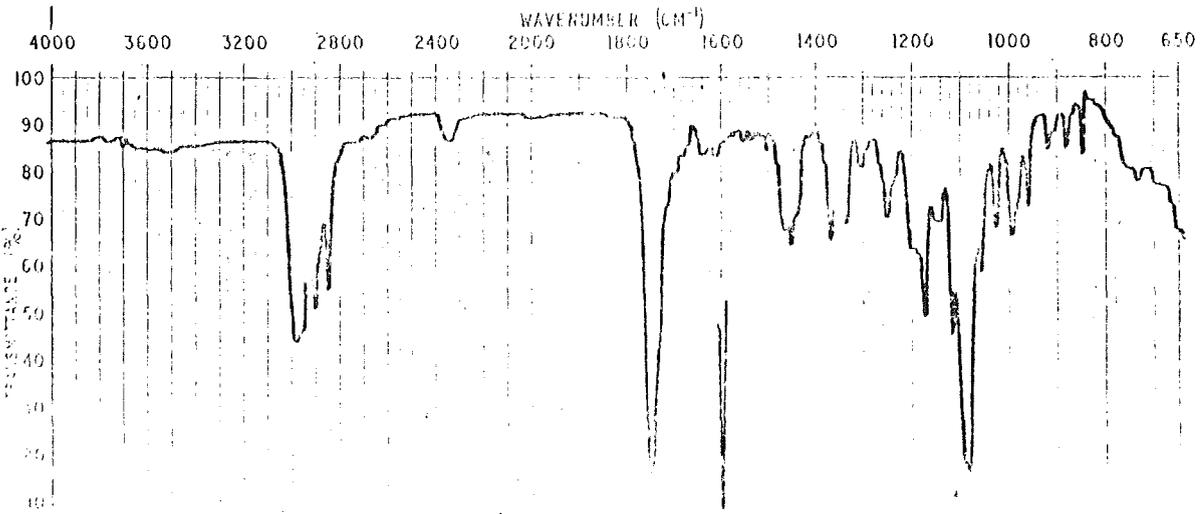


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,1 mm.

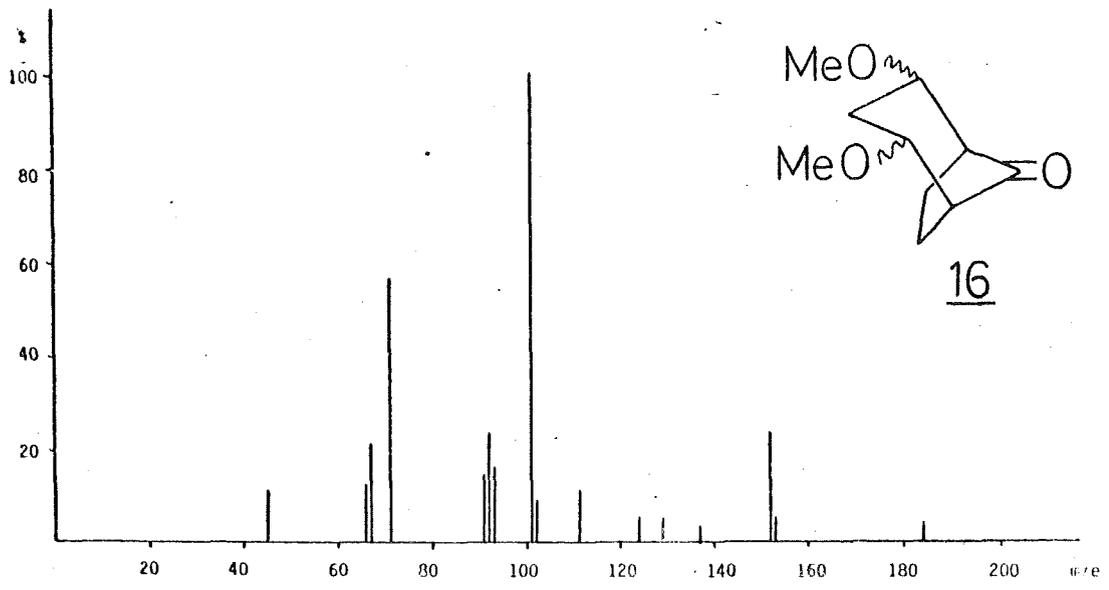


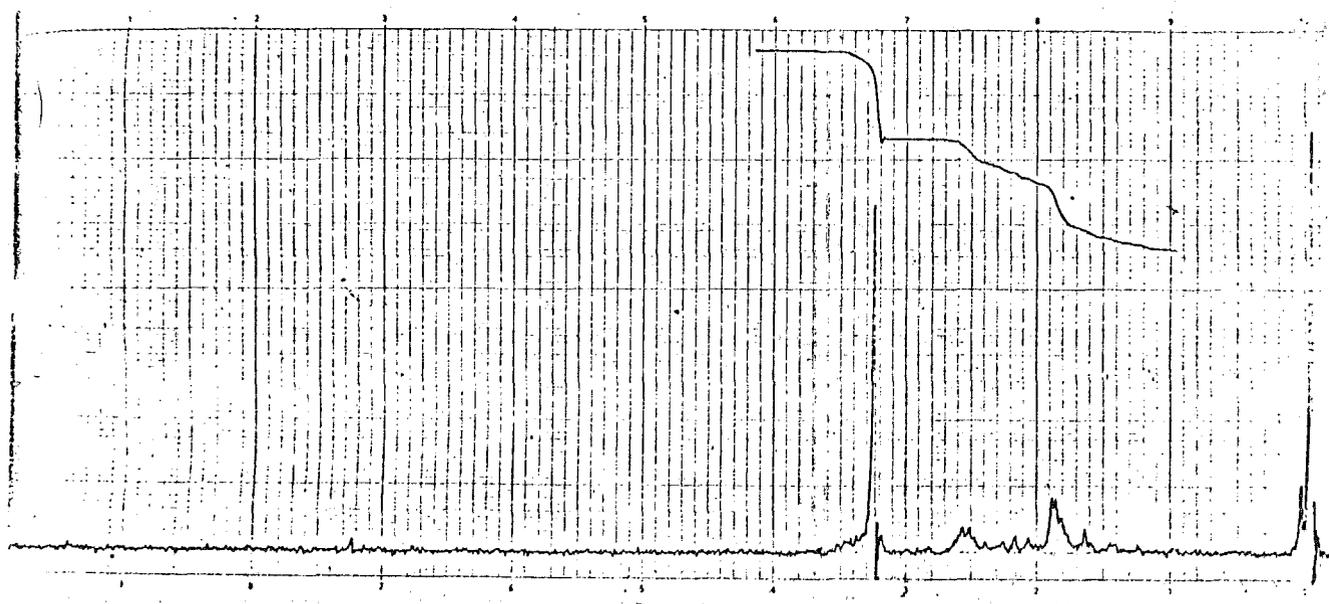


RMN (CCl₄): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 2, H₁=6.

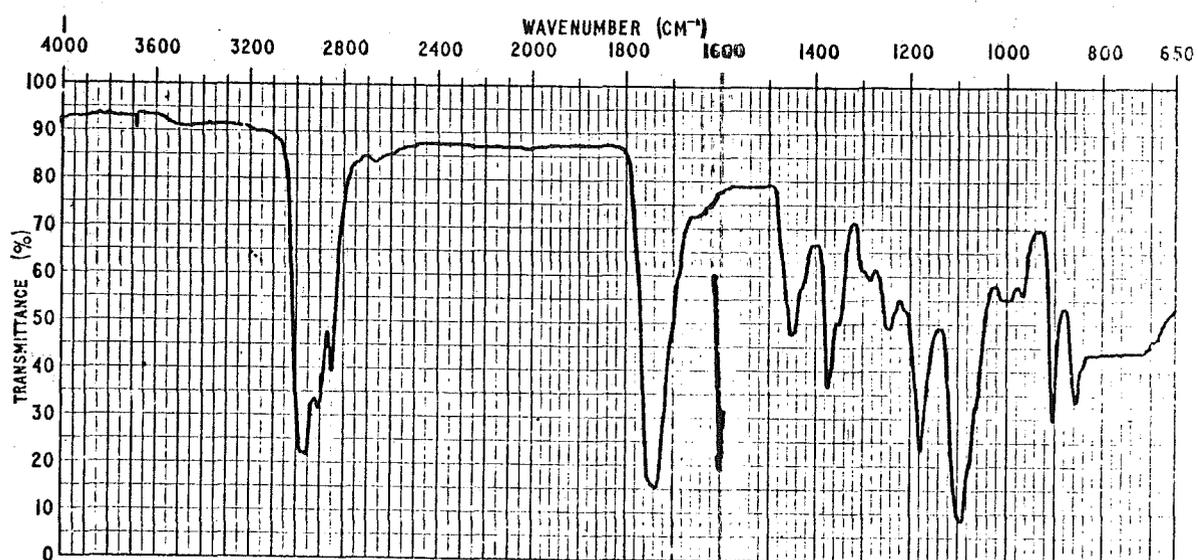


IR (film).

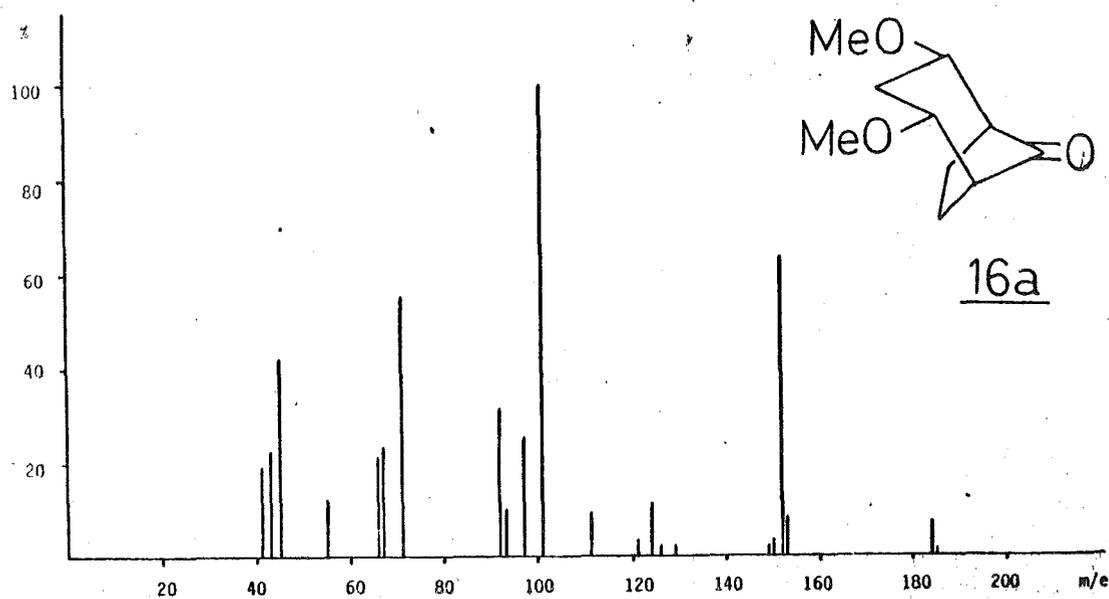


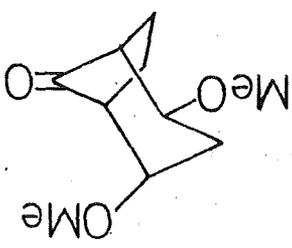
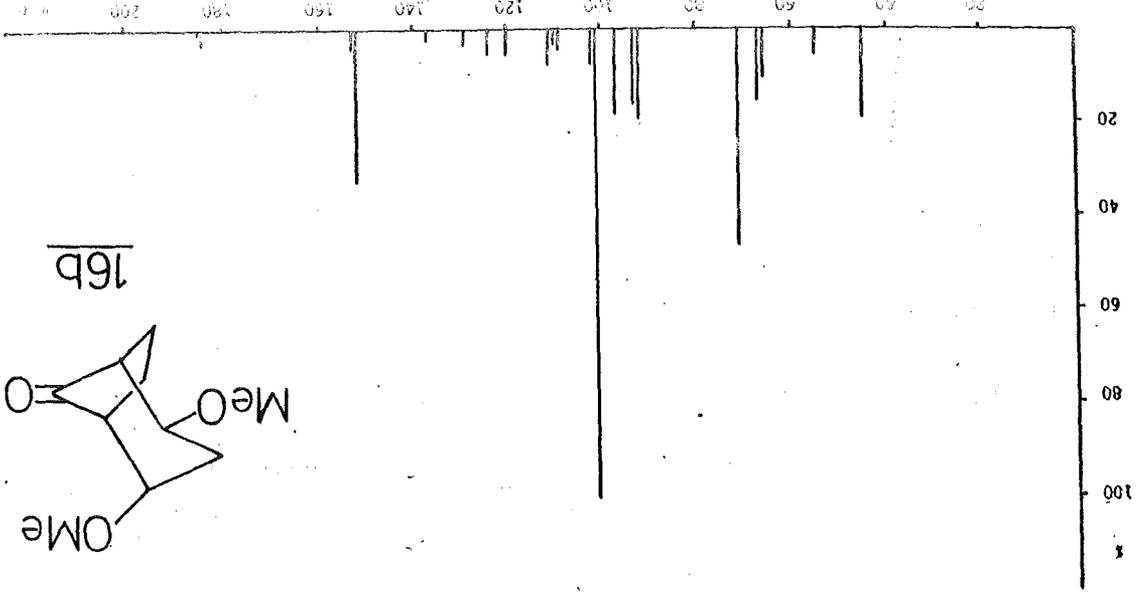


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.

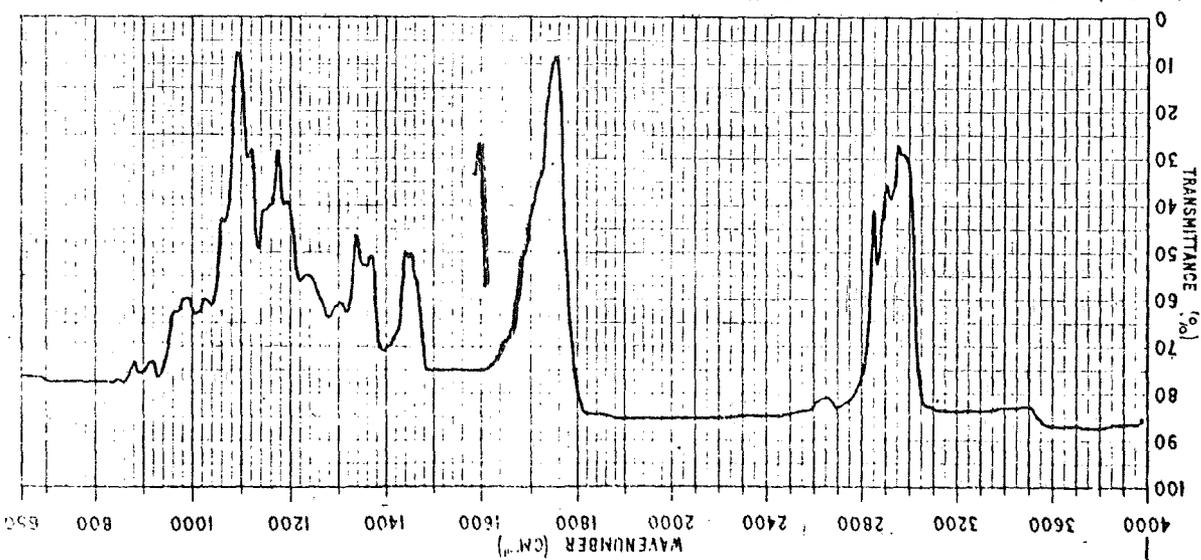


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

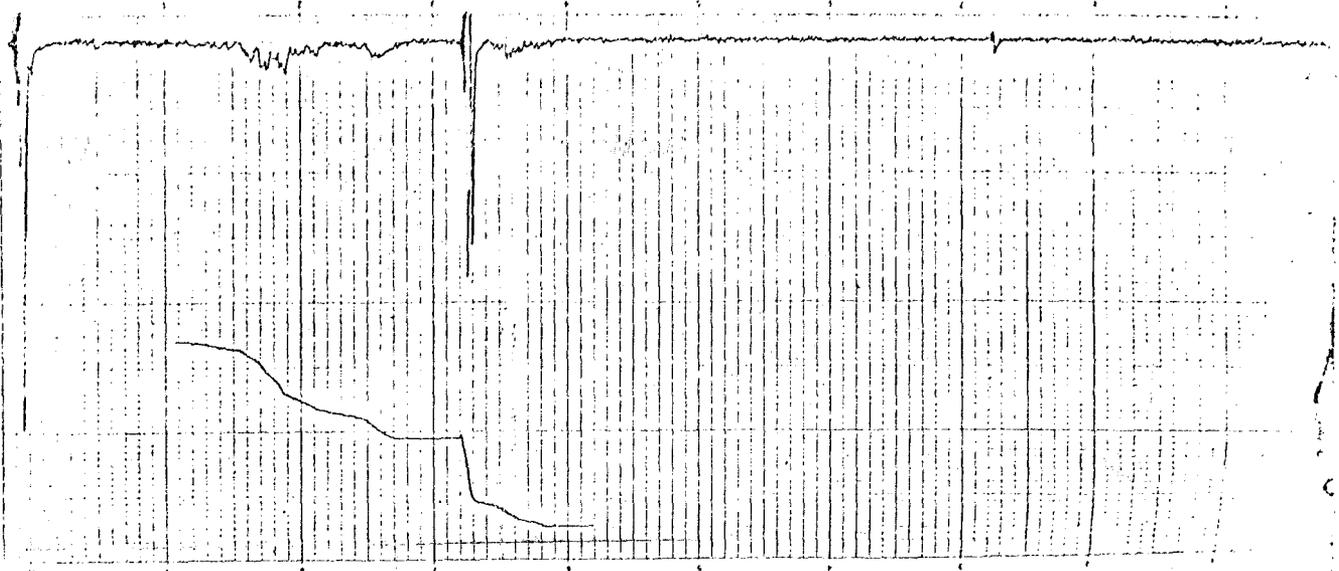




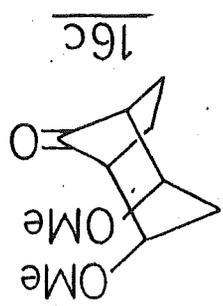
IR (CCl₄): longitud cubeta 0,5 mm.



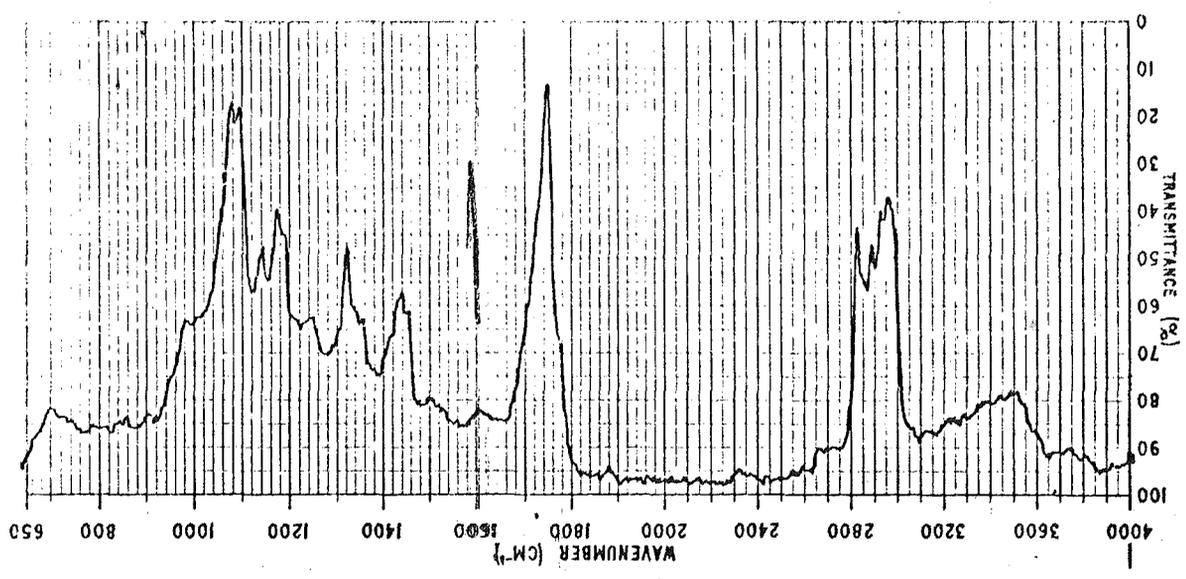
RMN (CDCl₃): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, H₁ = 7.



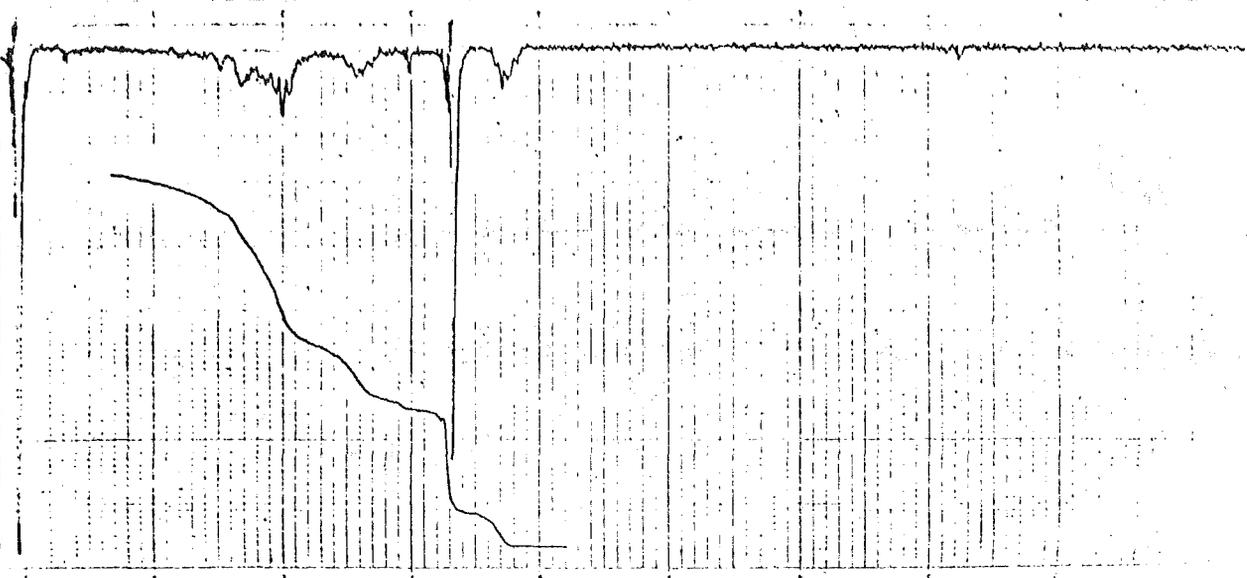
m/e 200 180 160 140 120 100 80 60 40 20

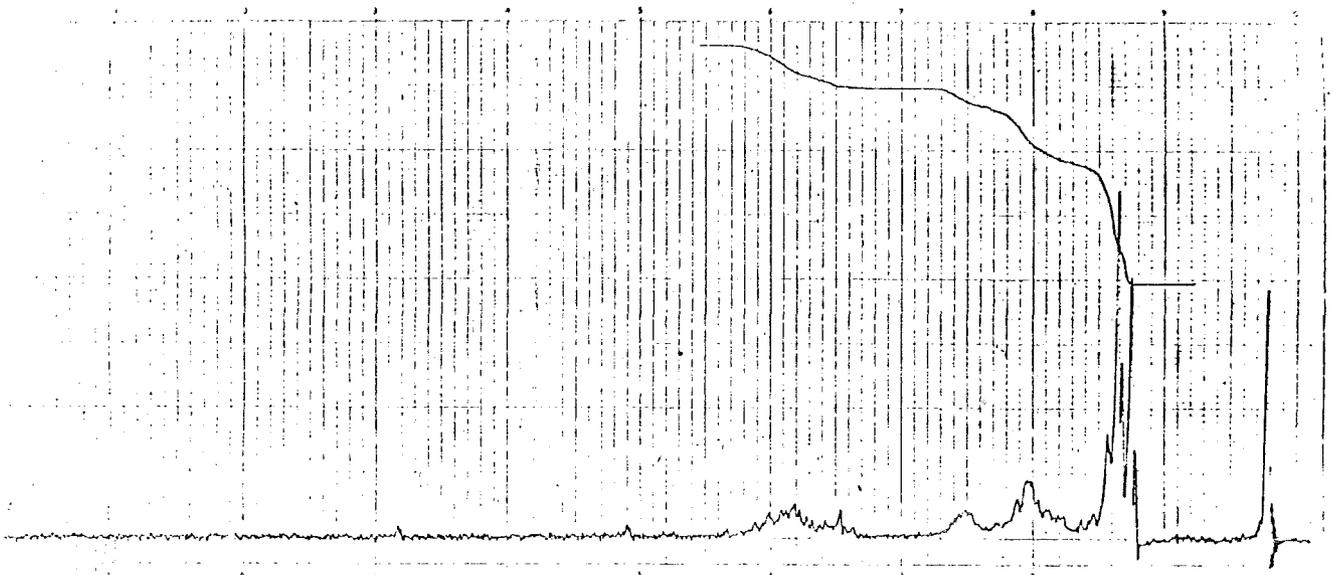


IR (CCl₄): longitud cubeta 0,5 mm.

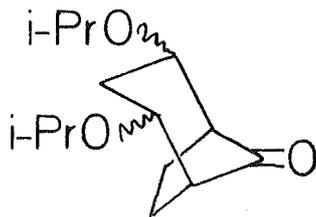


RMN (CDCl₃): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, H_T=7.

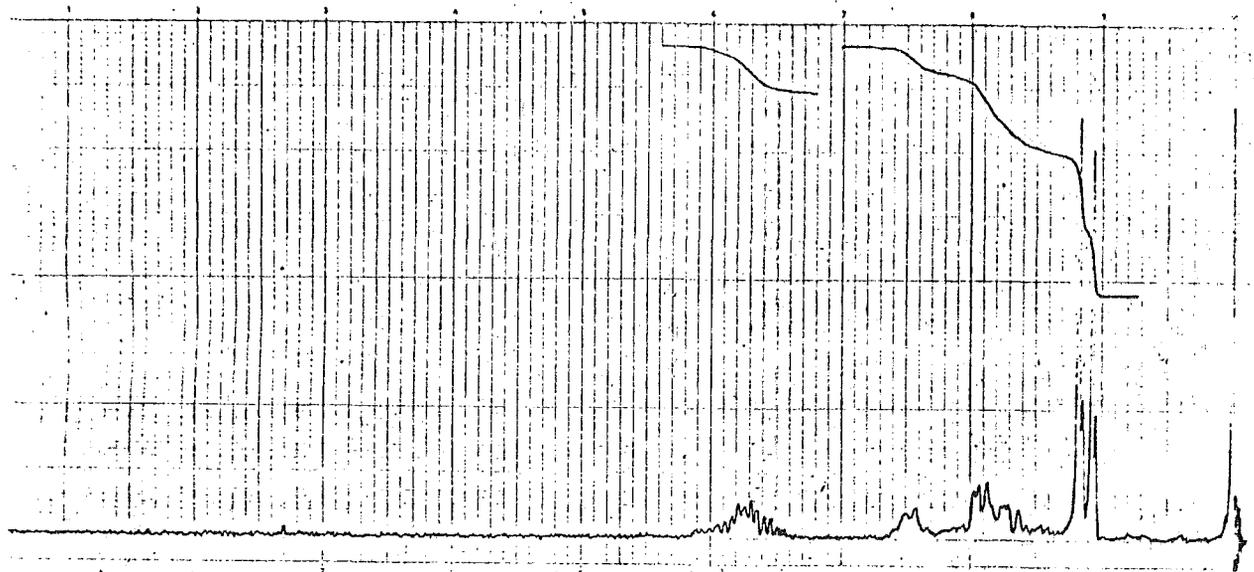




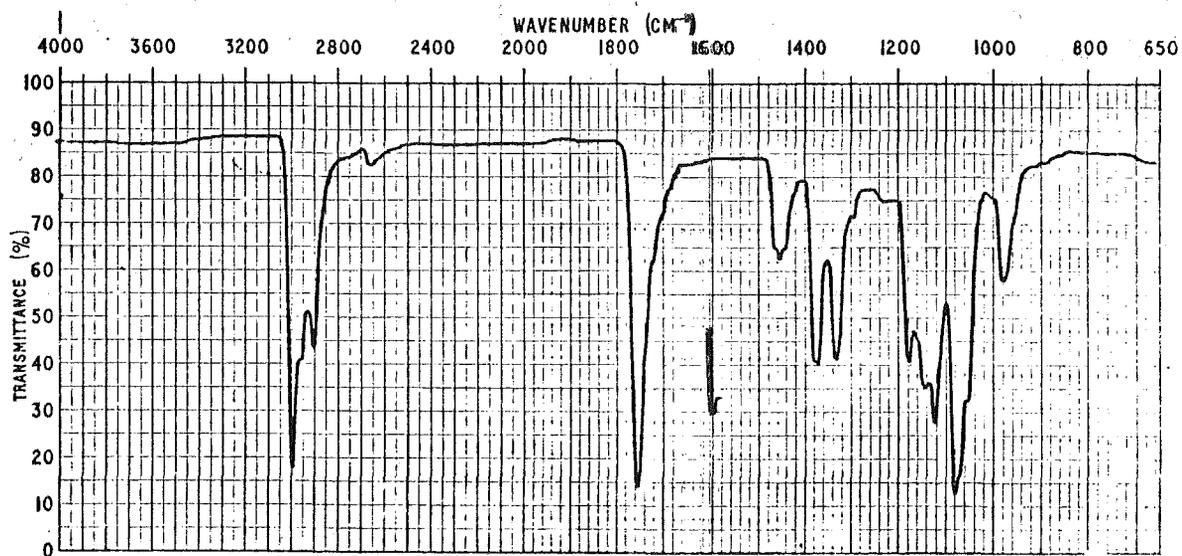
RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.



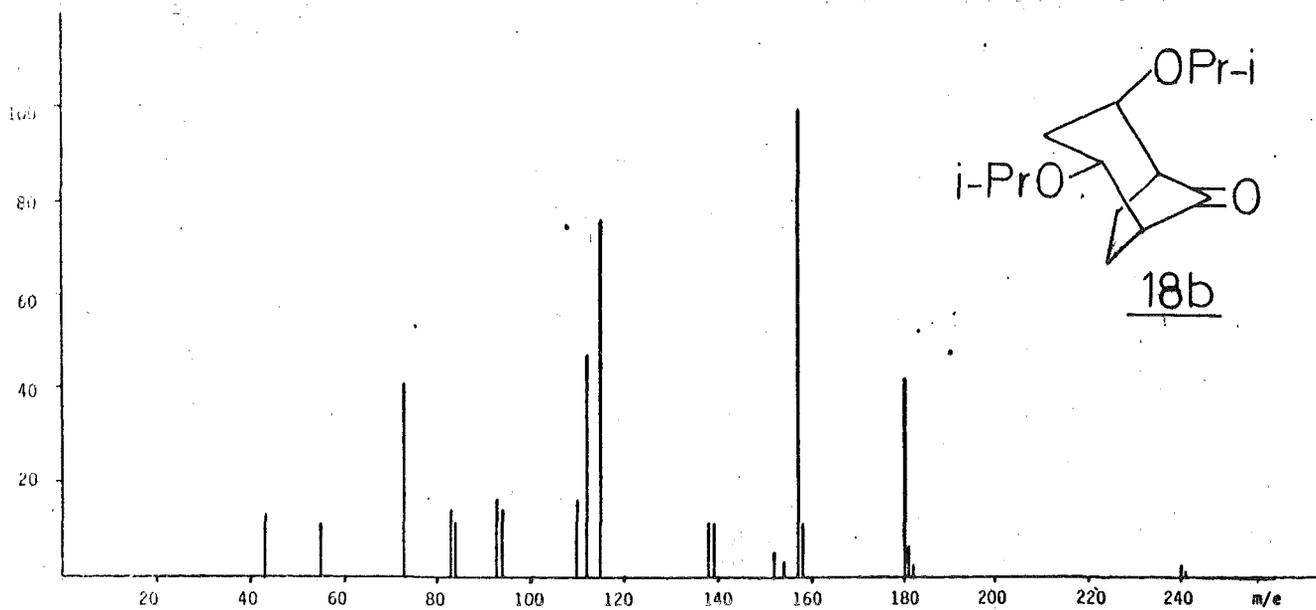
18

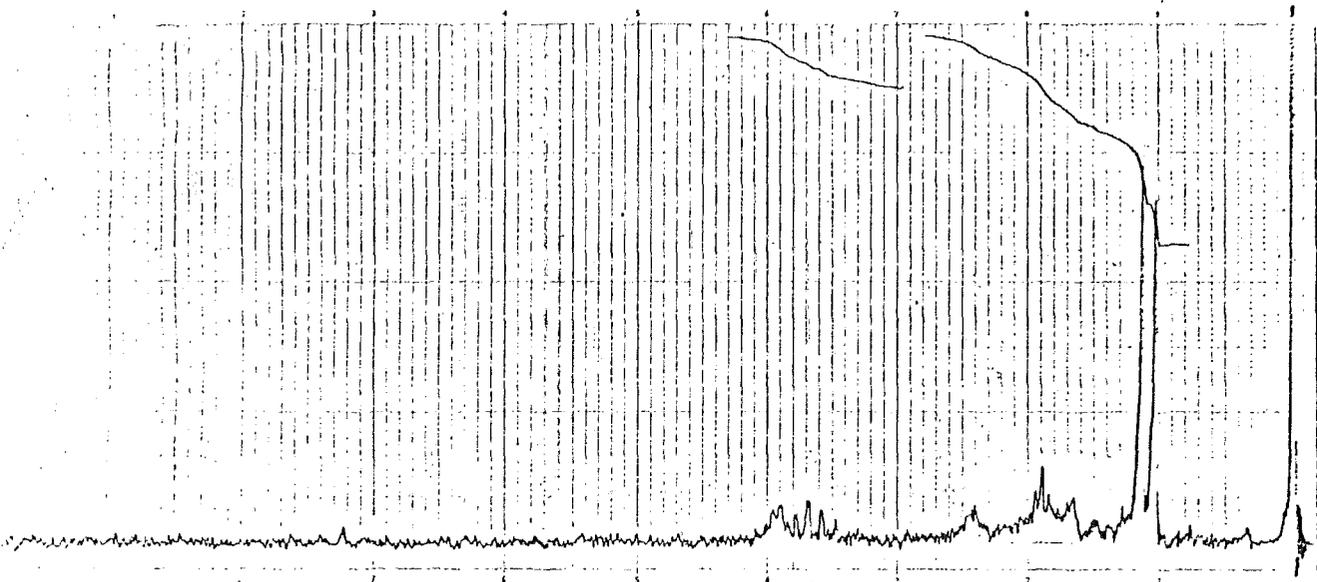


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.

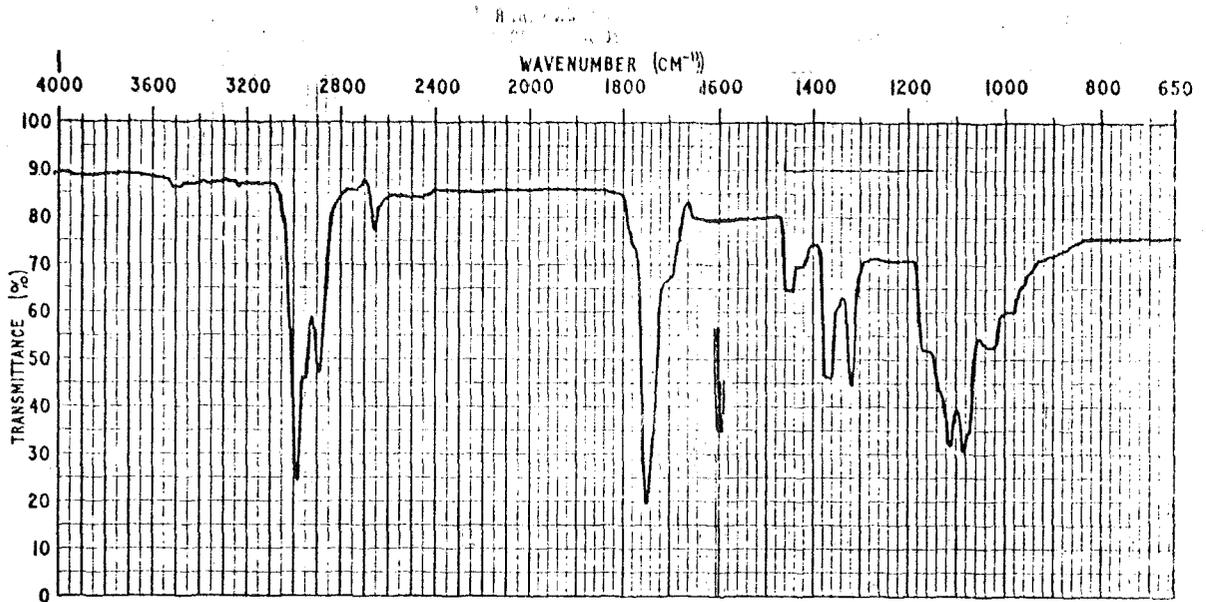


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

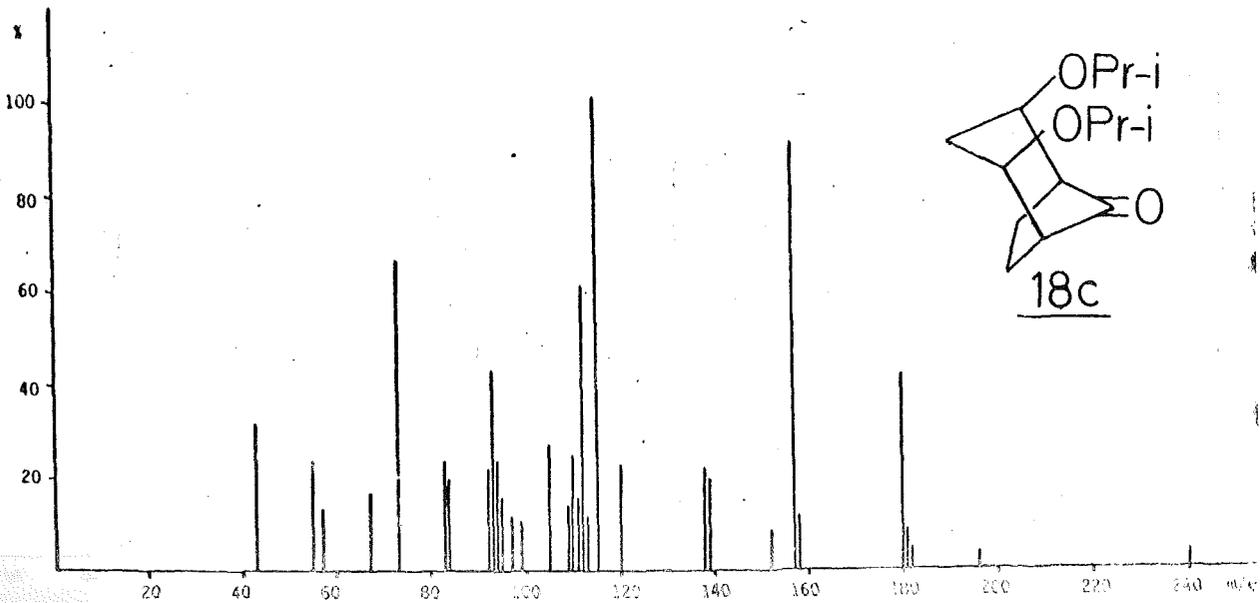


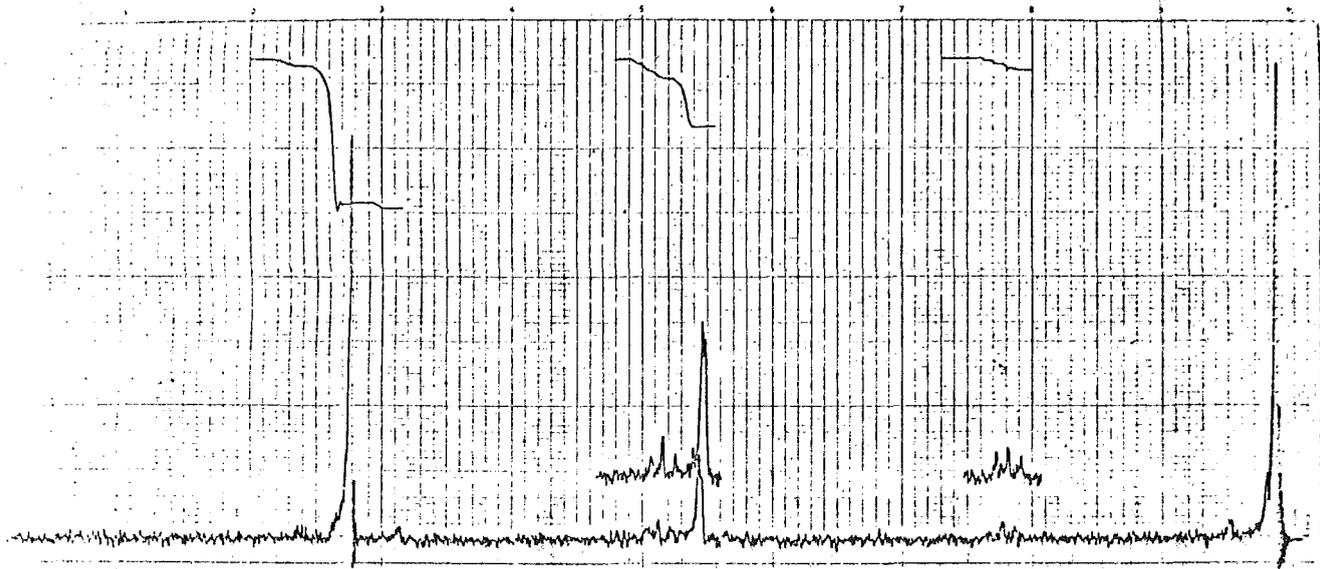


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 4, filtro 2, $H_1=8$.



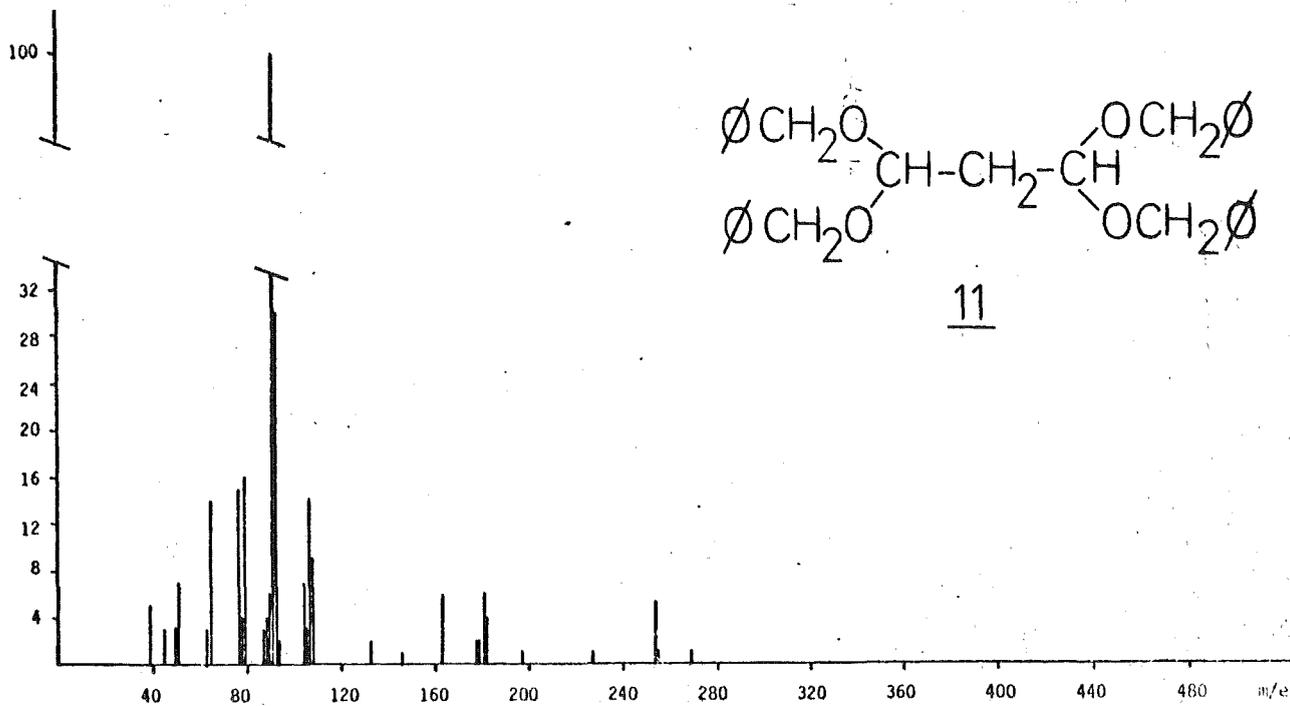
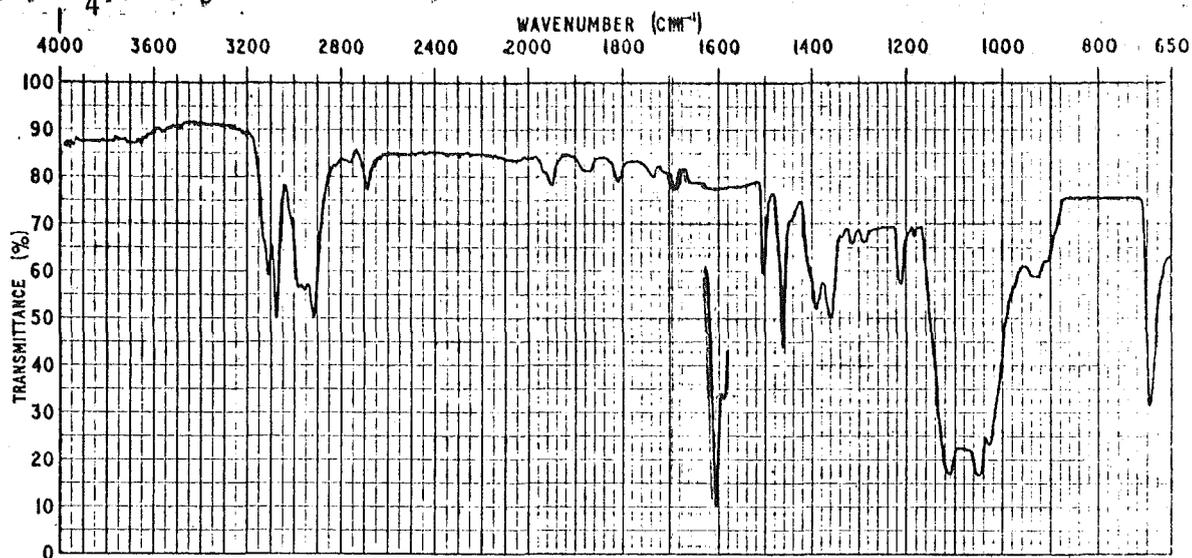
IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

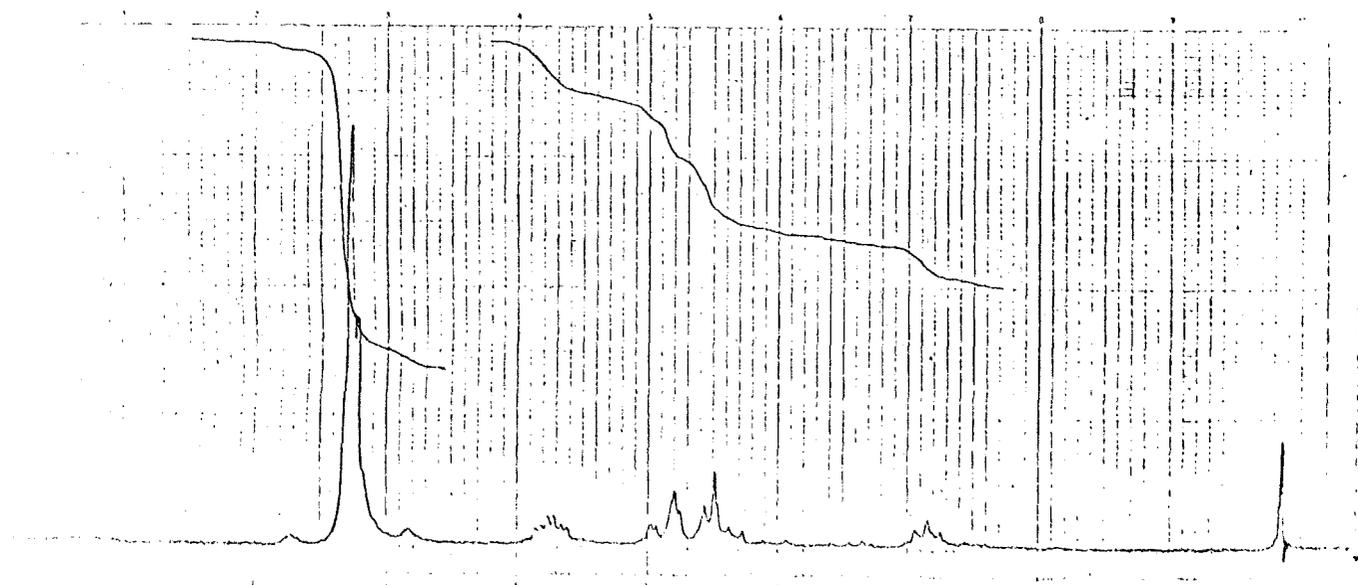




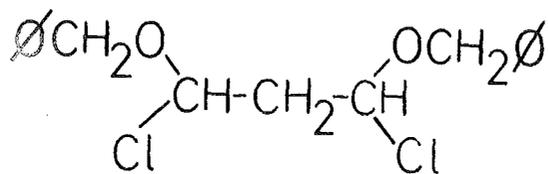
RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 4, filtro 2, $H_1=7$.
Offset: vel. 9, sens. 8, filtro 3.

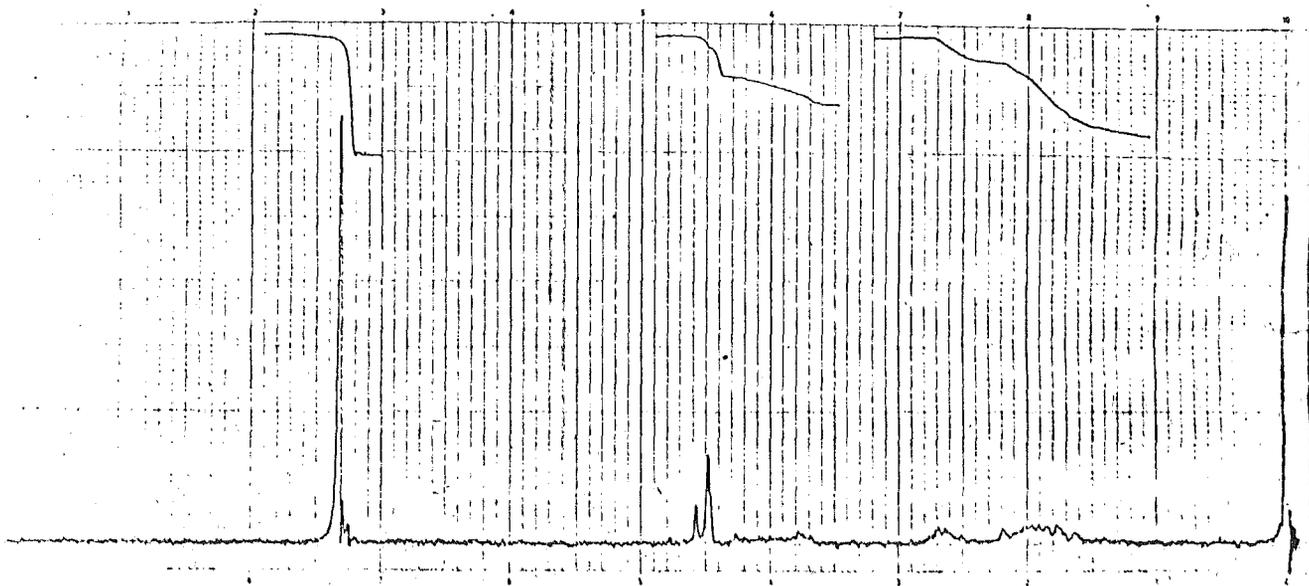
IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.



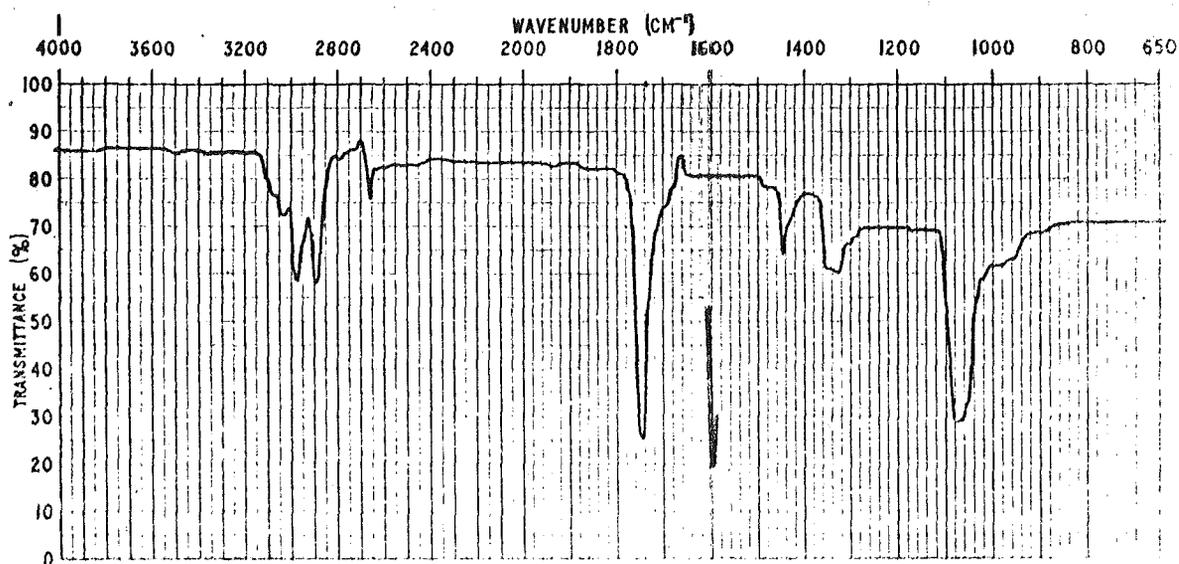


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=7$.

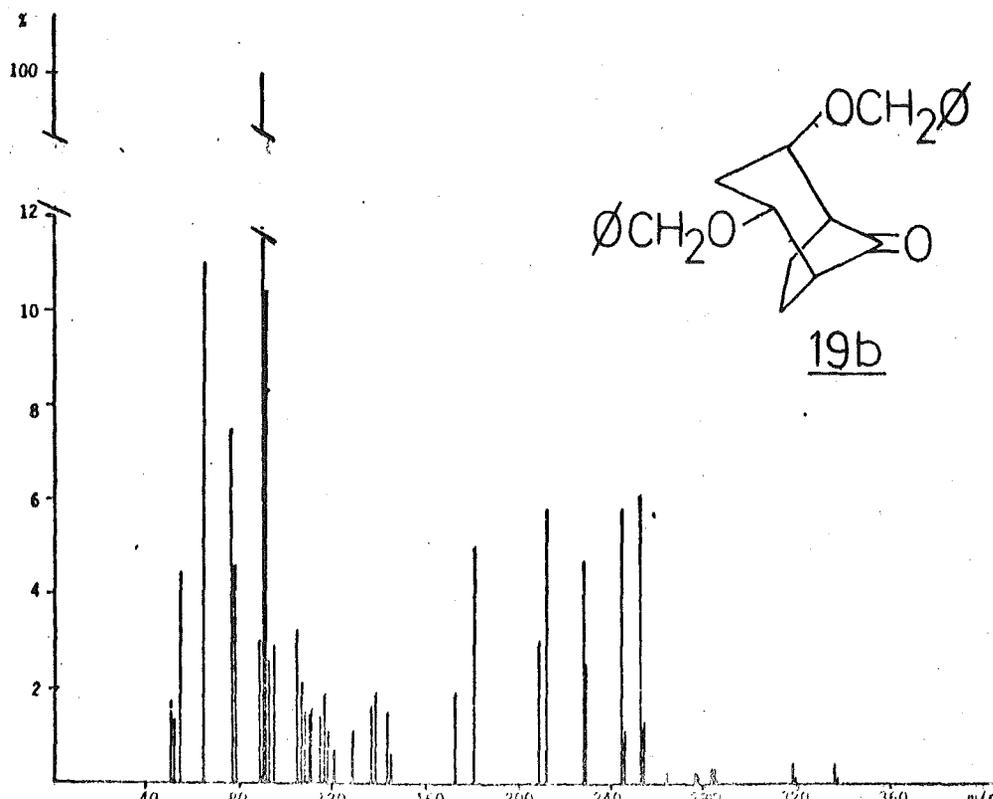


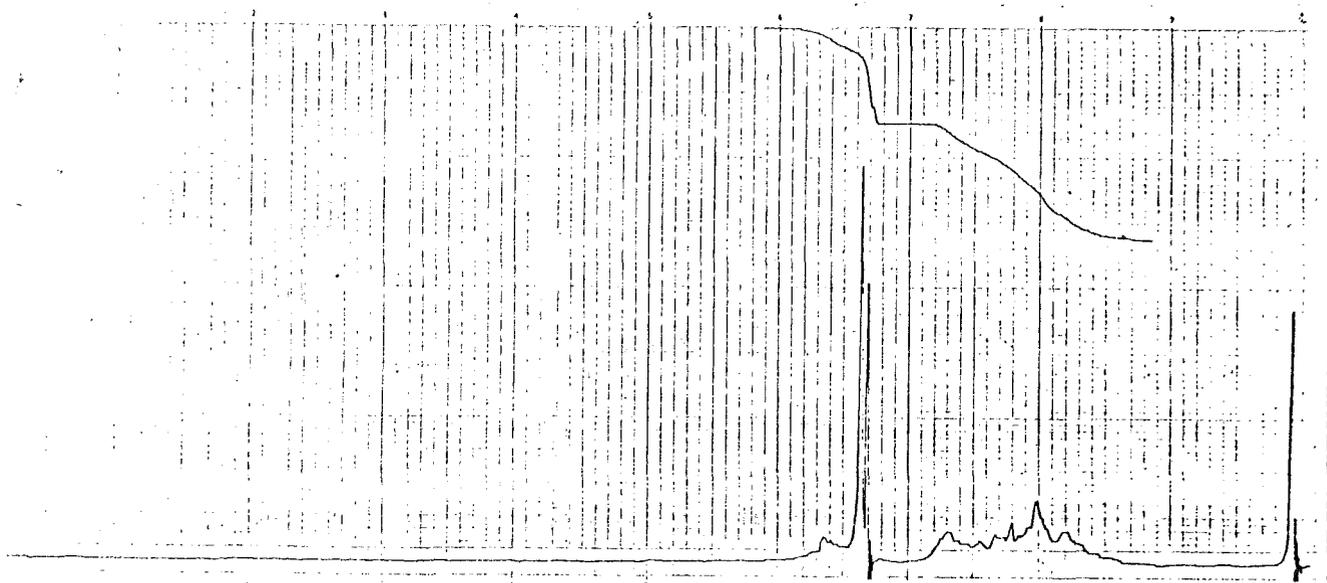


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$.

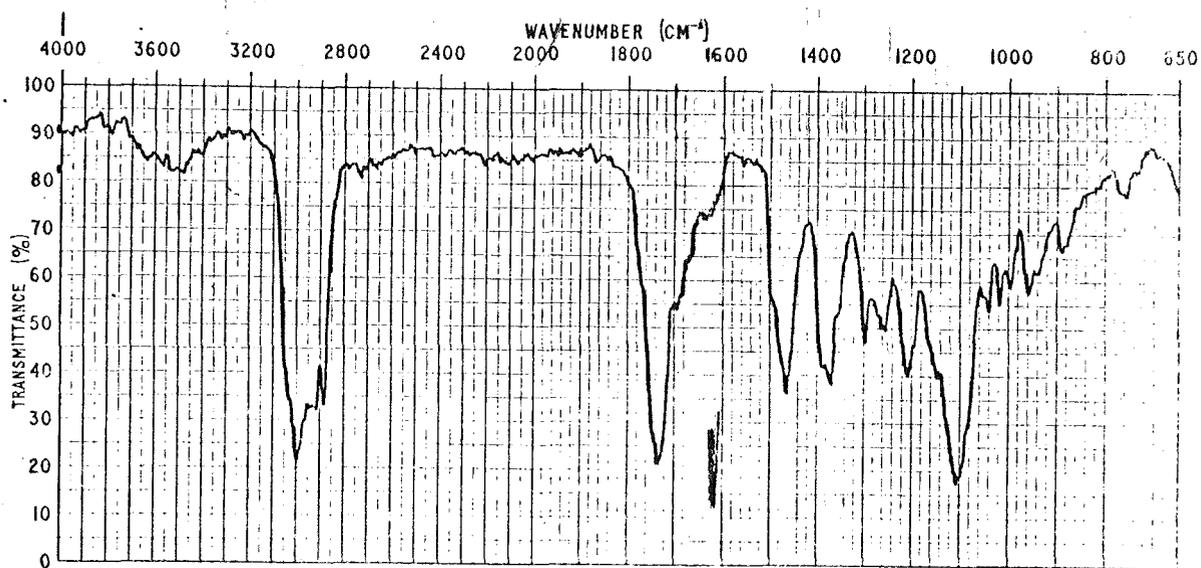


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

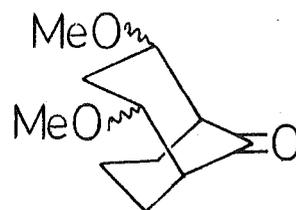
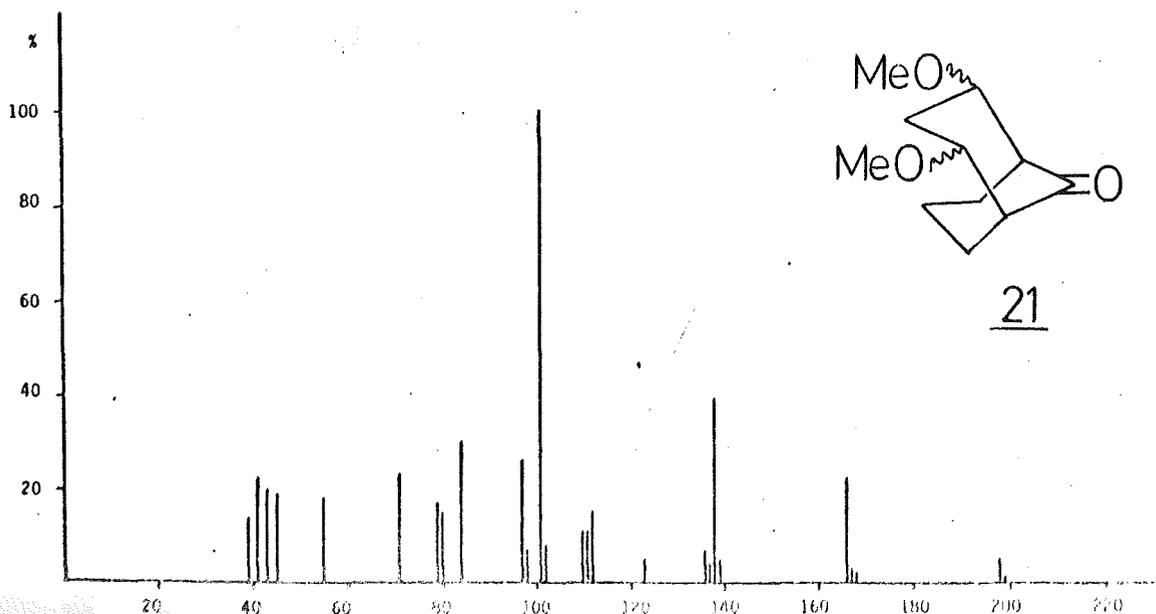




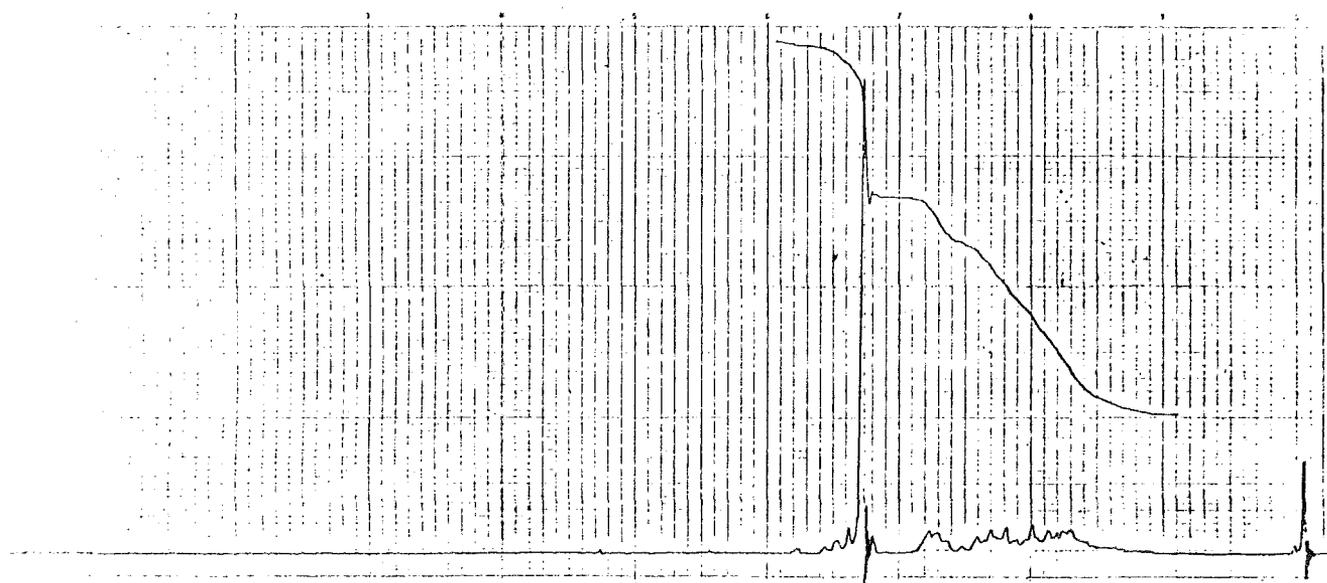
RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.



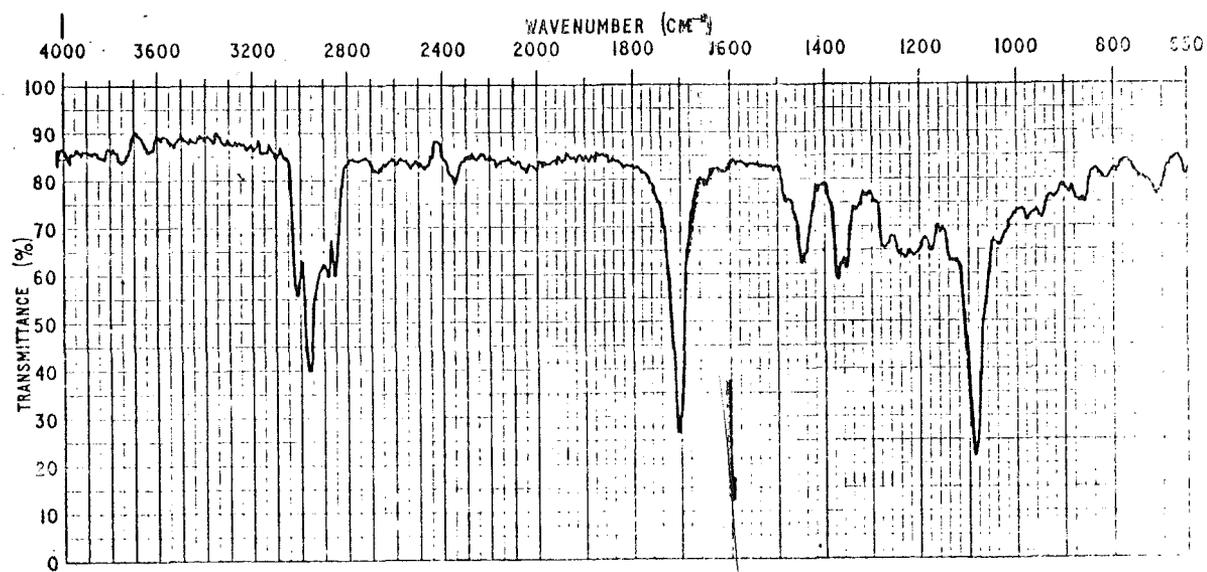
IR (film).



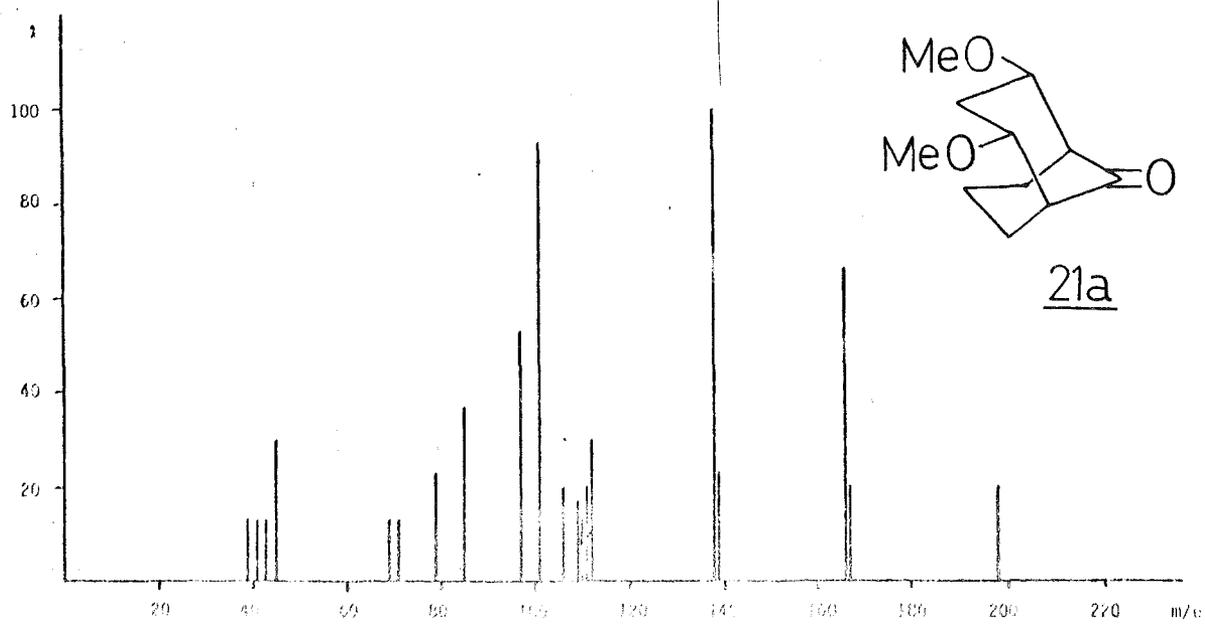
21

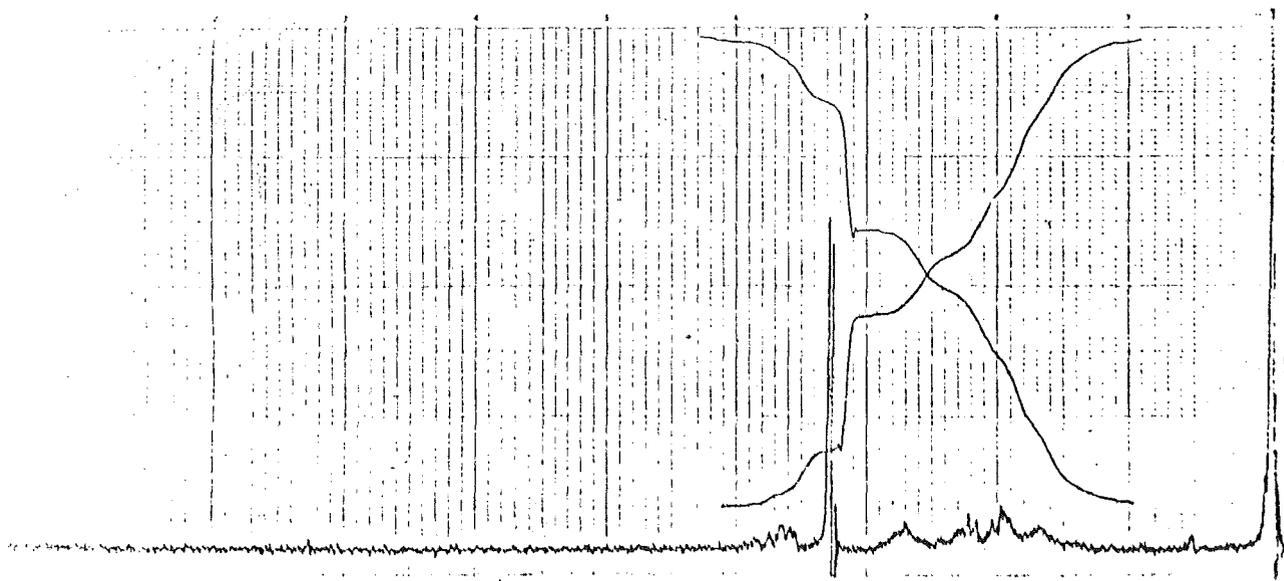


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=7$.

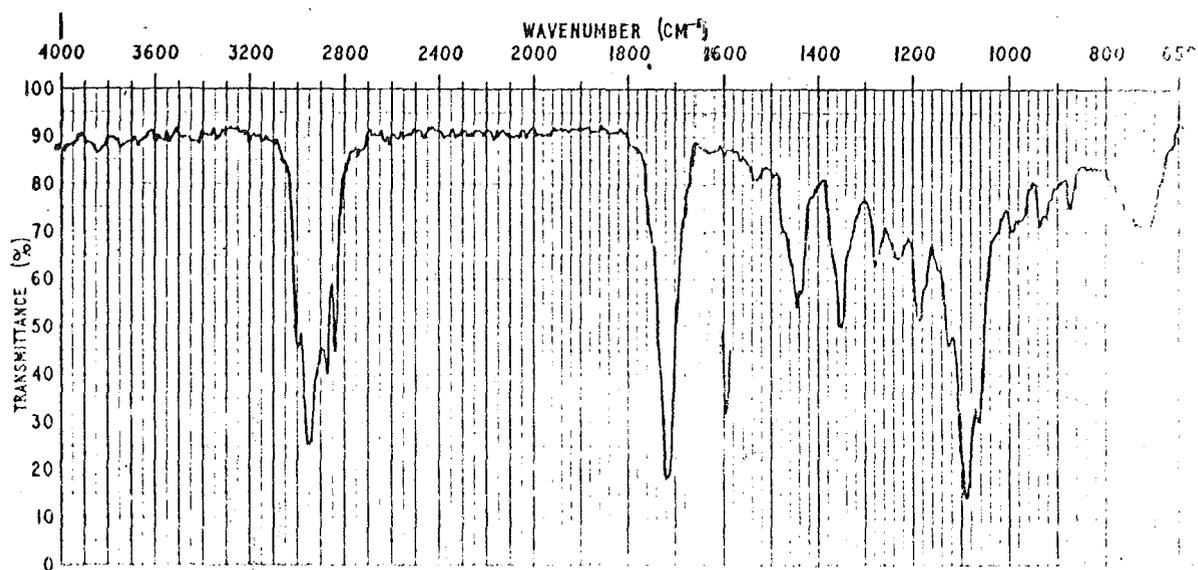


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

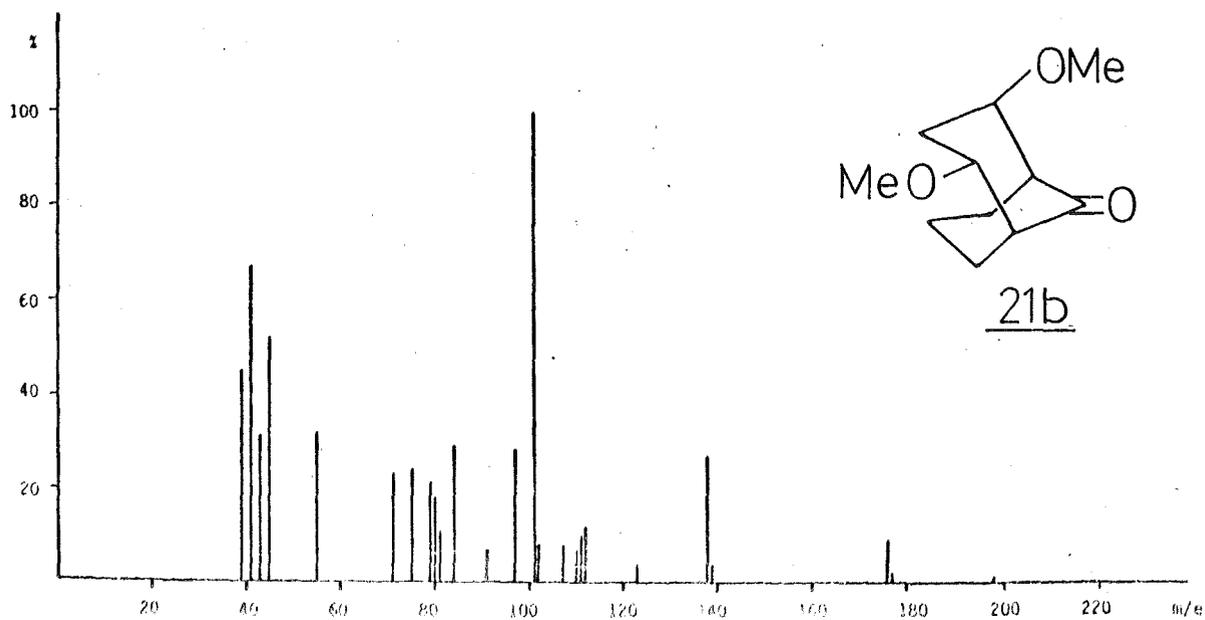


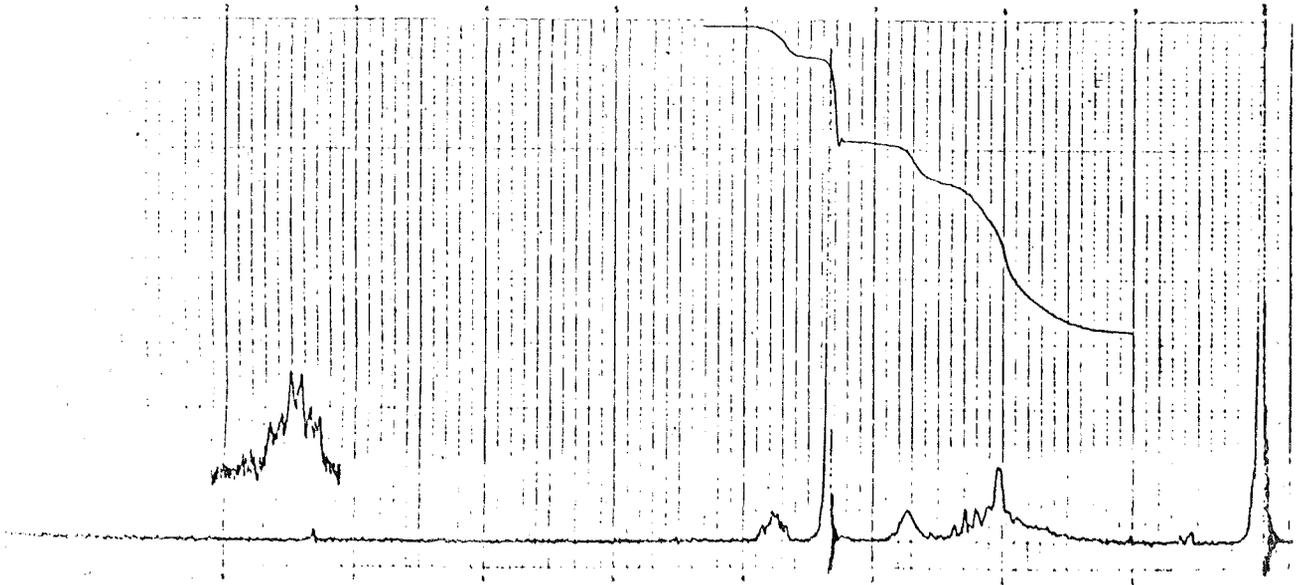


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens, 2, filtro 2, $H_1=5$.

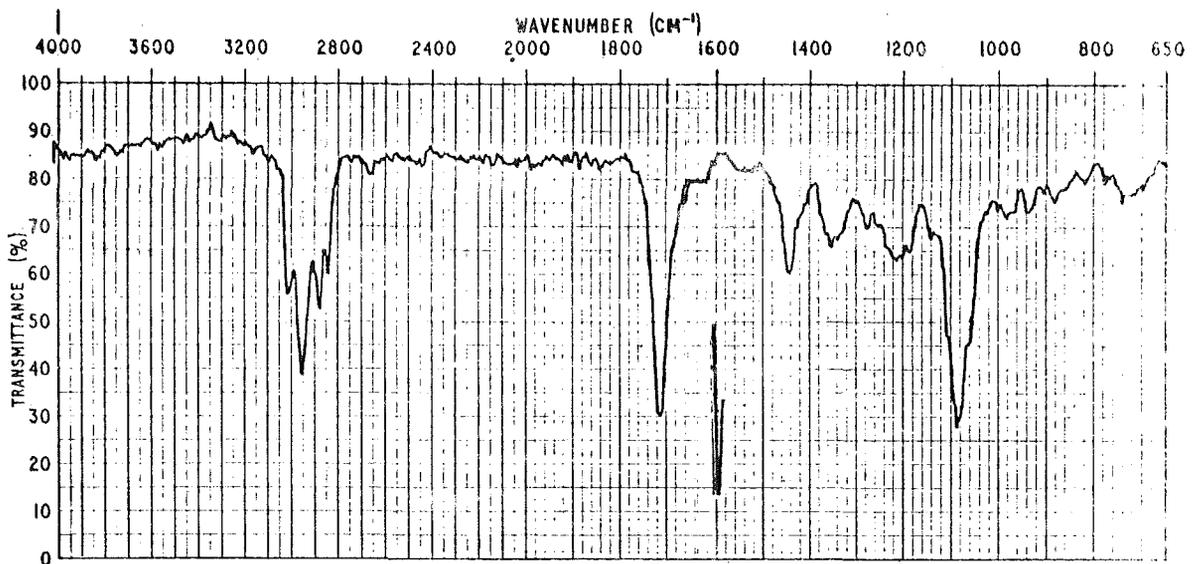


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

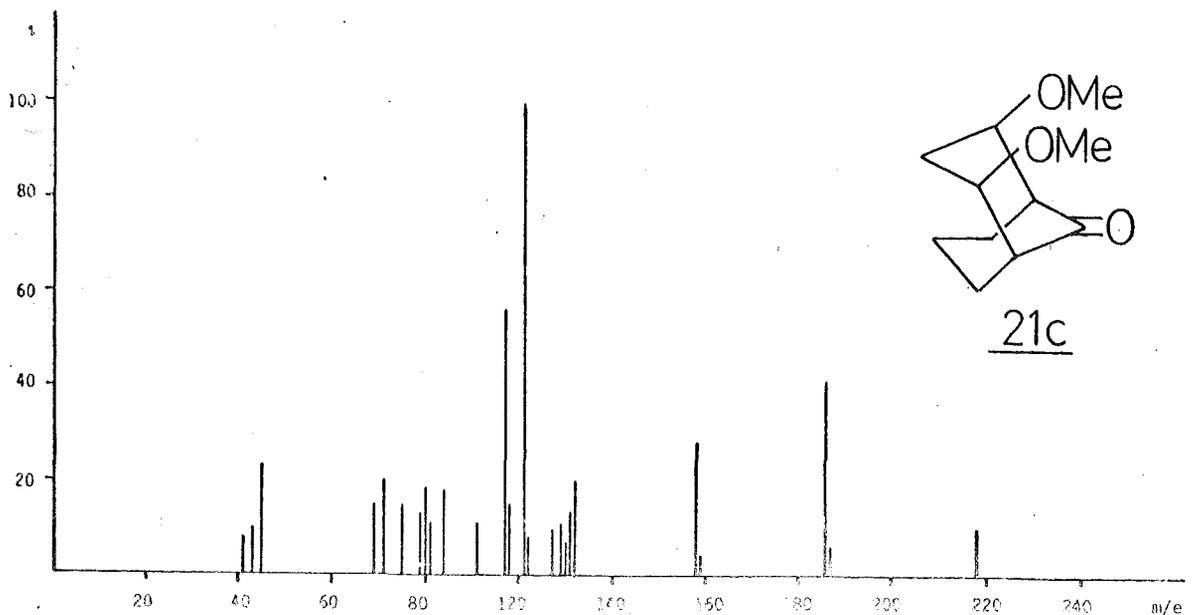


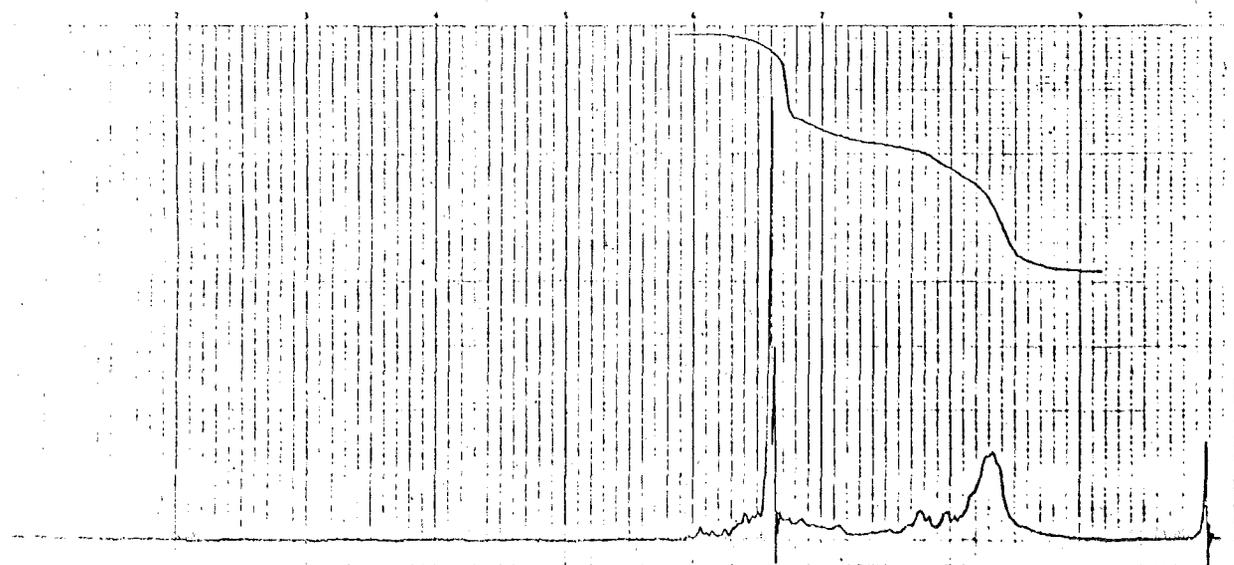


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=7$.
 Offset: 5 ppm, vel. 9, sens. 4, filtro 2, $H_1=7$.

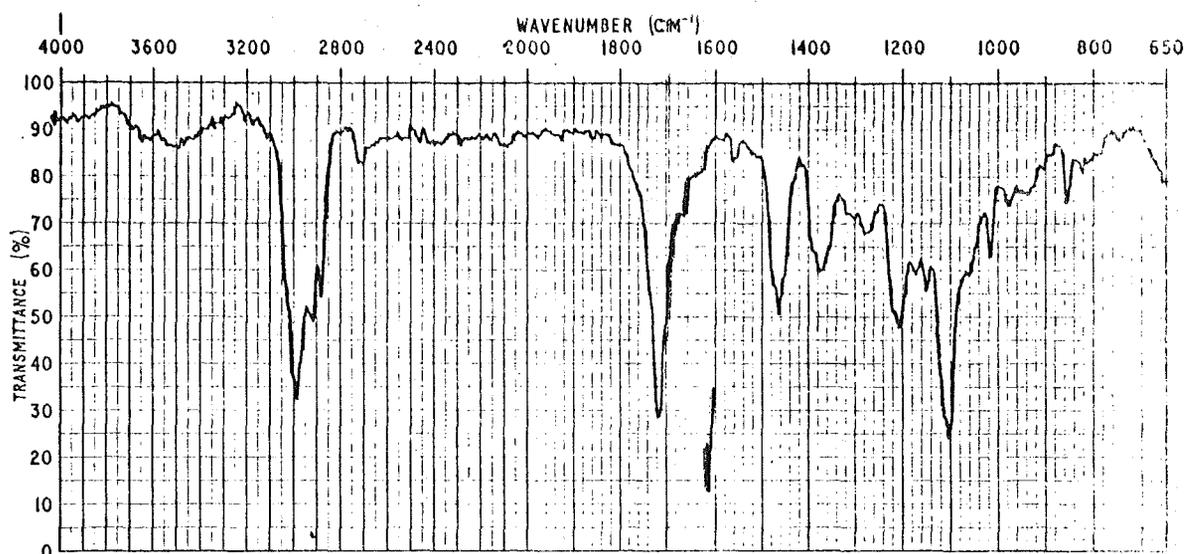


IR(CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

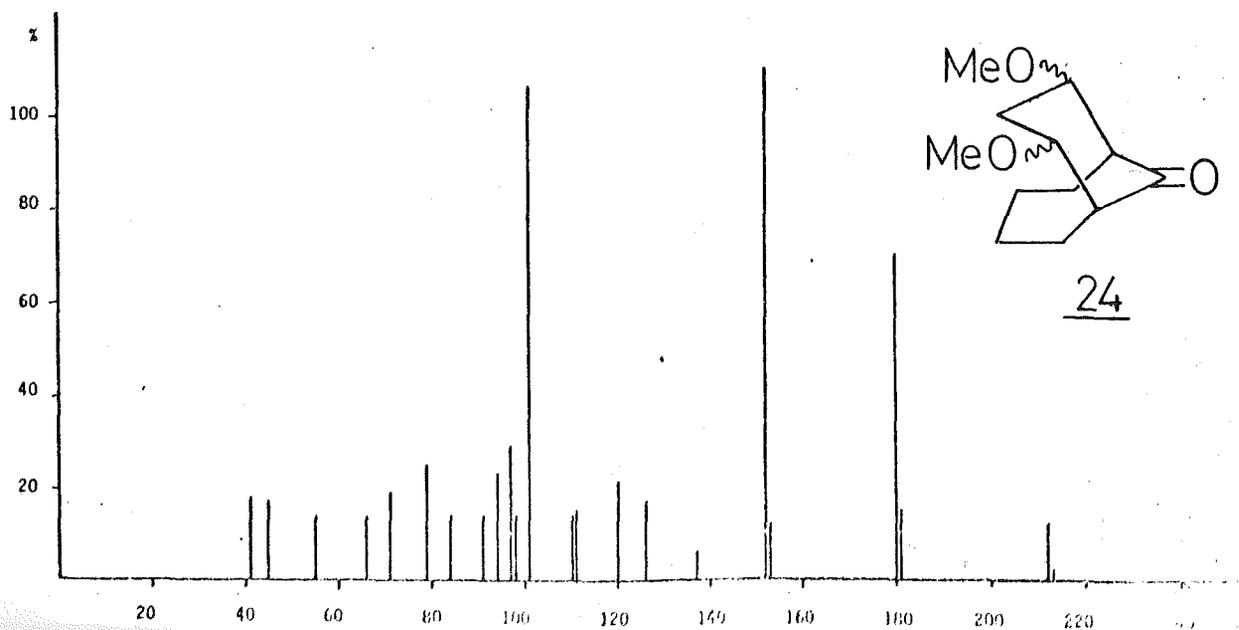


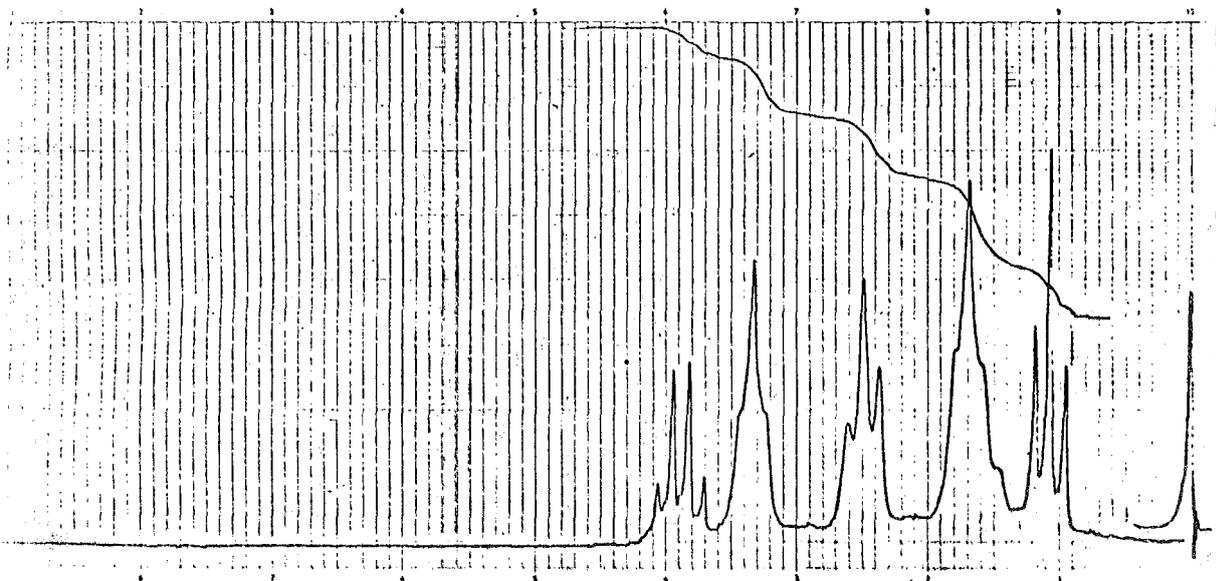


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=5$.

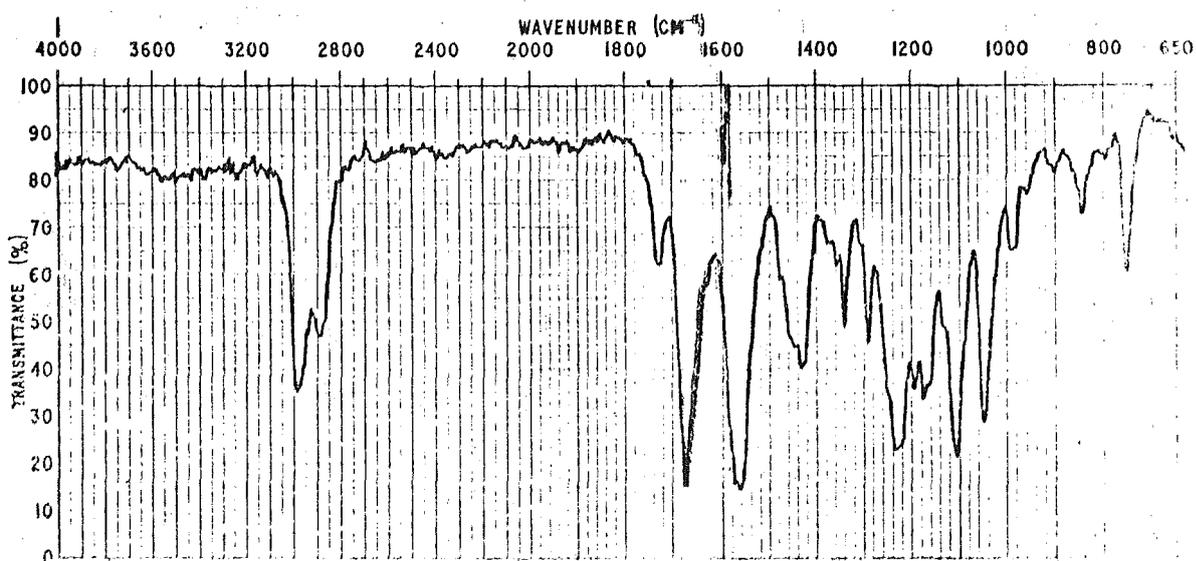


IR (film).

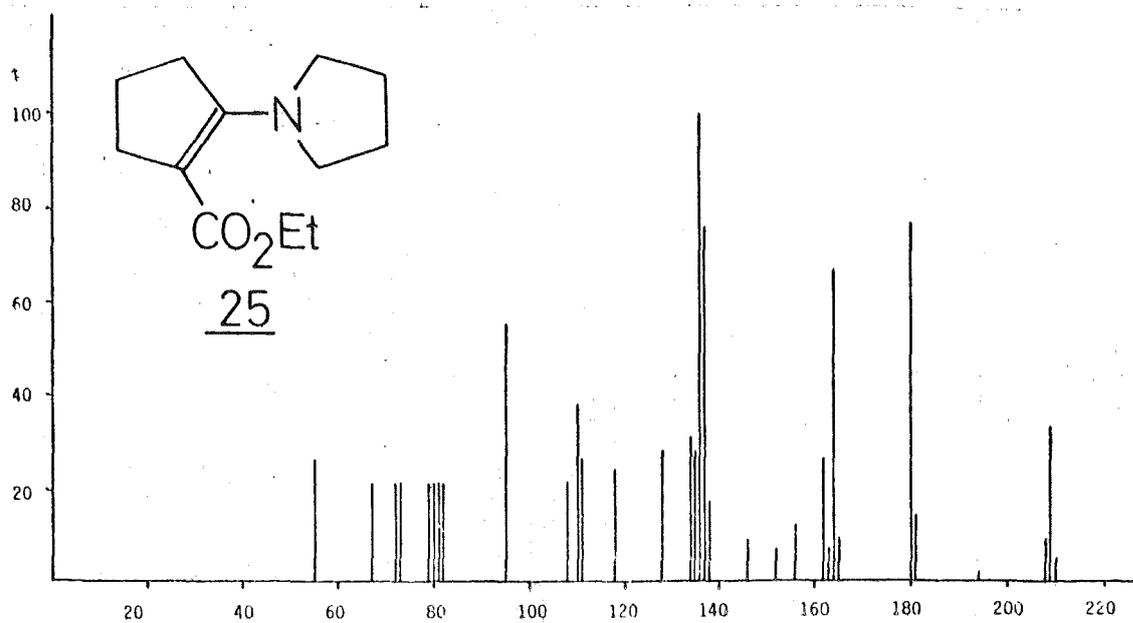


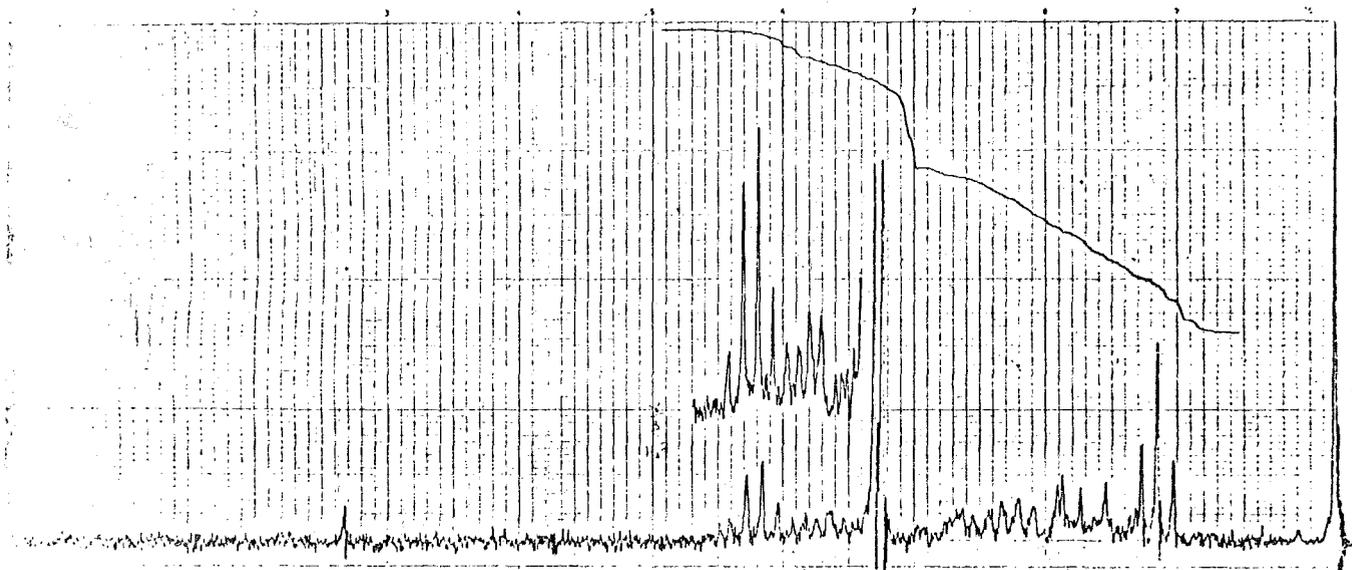


RMN (liq. puro): Ref. TMS (ext.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 2, $H_1=5$.

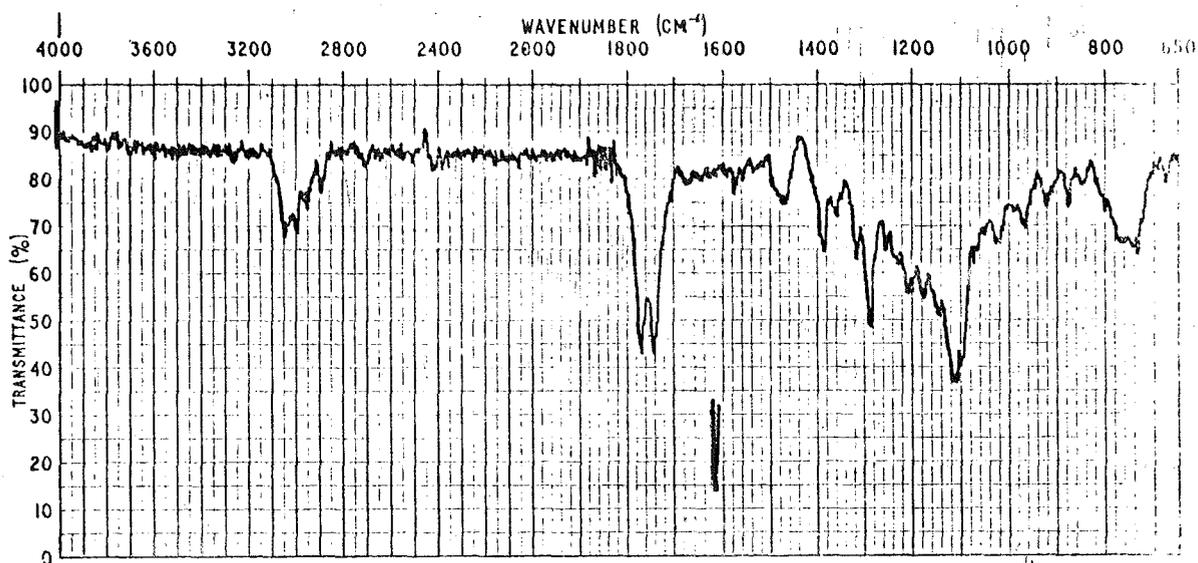


IR (film).

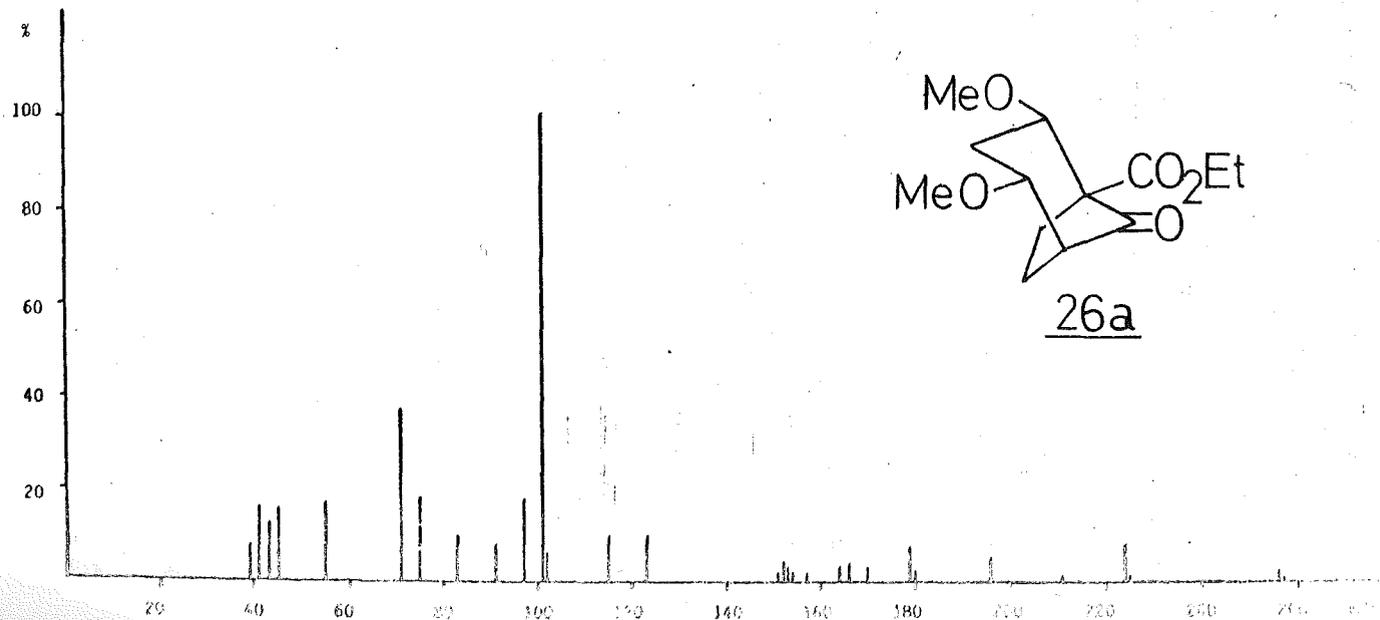


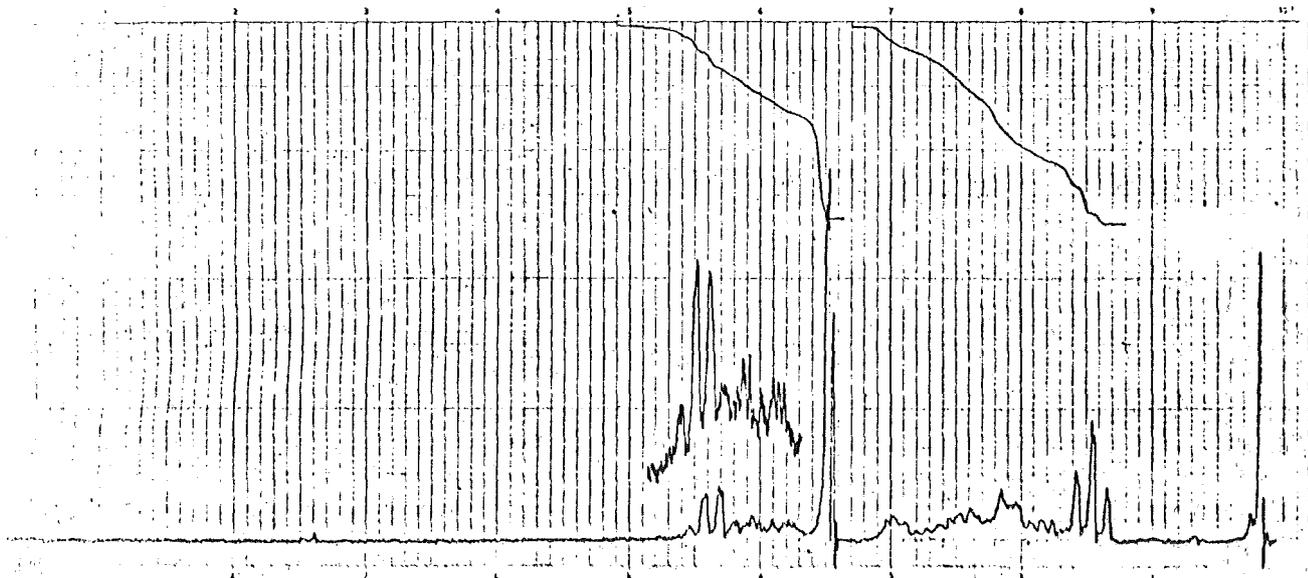


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 4, filtro 2, $H_1=5$.
 Offset: sens. 8, filtro 3, $H_1=7$.

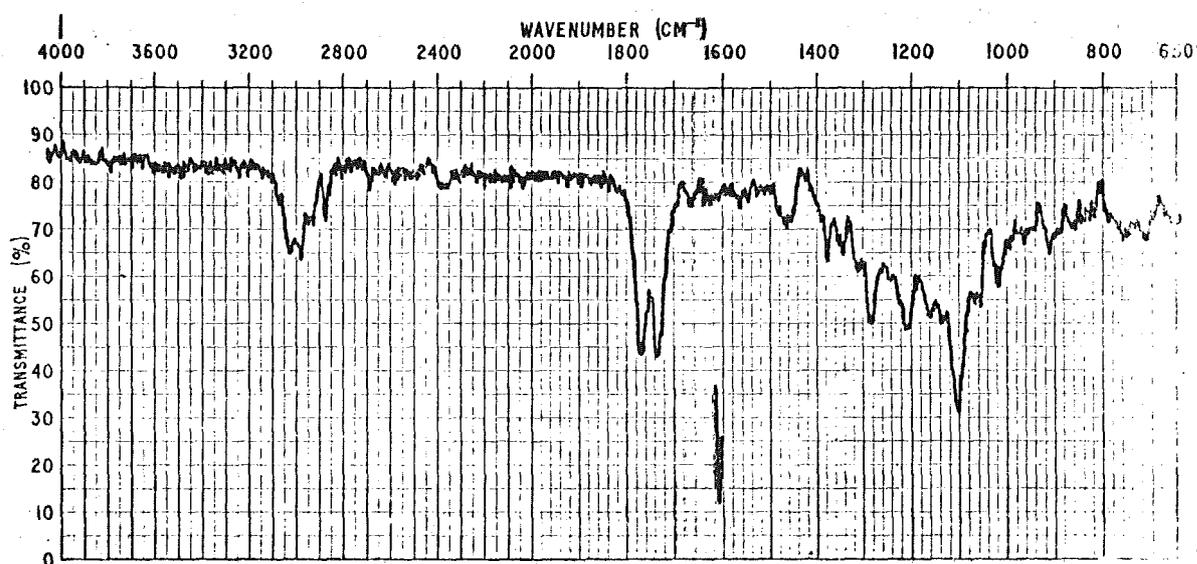


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

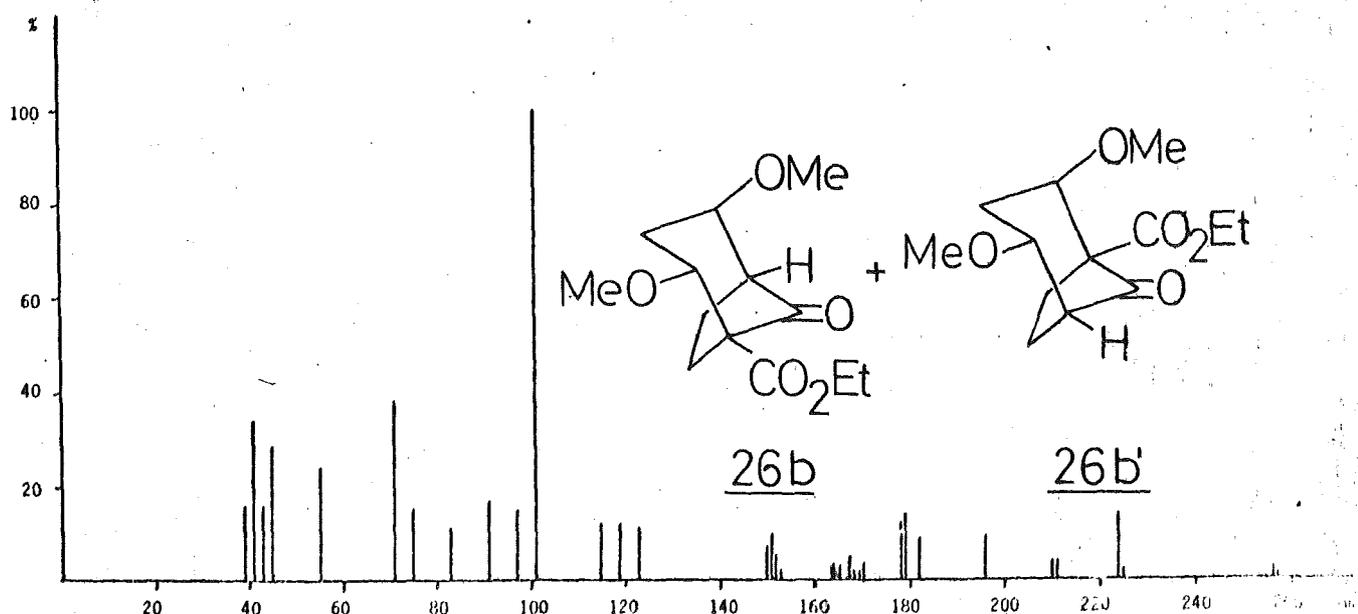


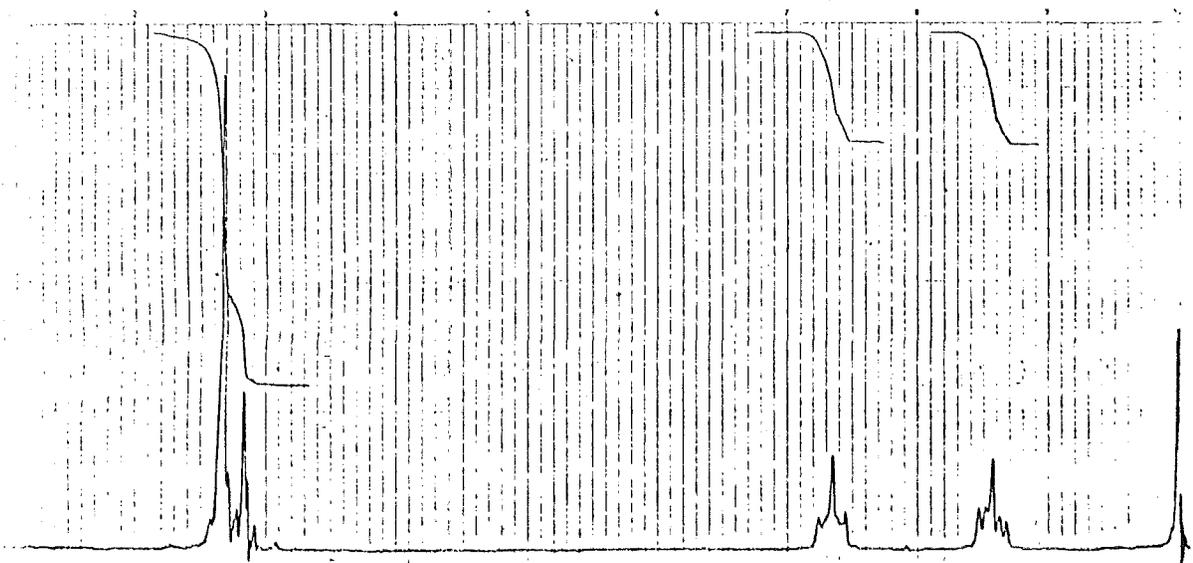


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=6$.
Offset: sens. 4, filtro 2, $H_1=7$.

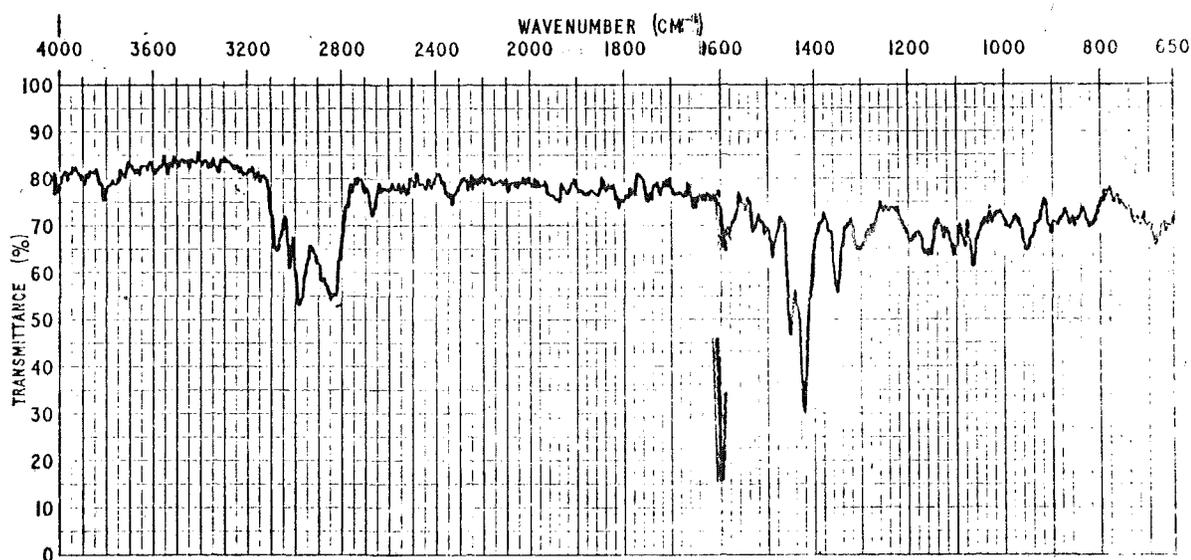


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

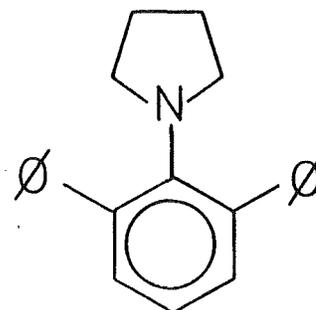
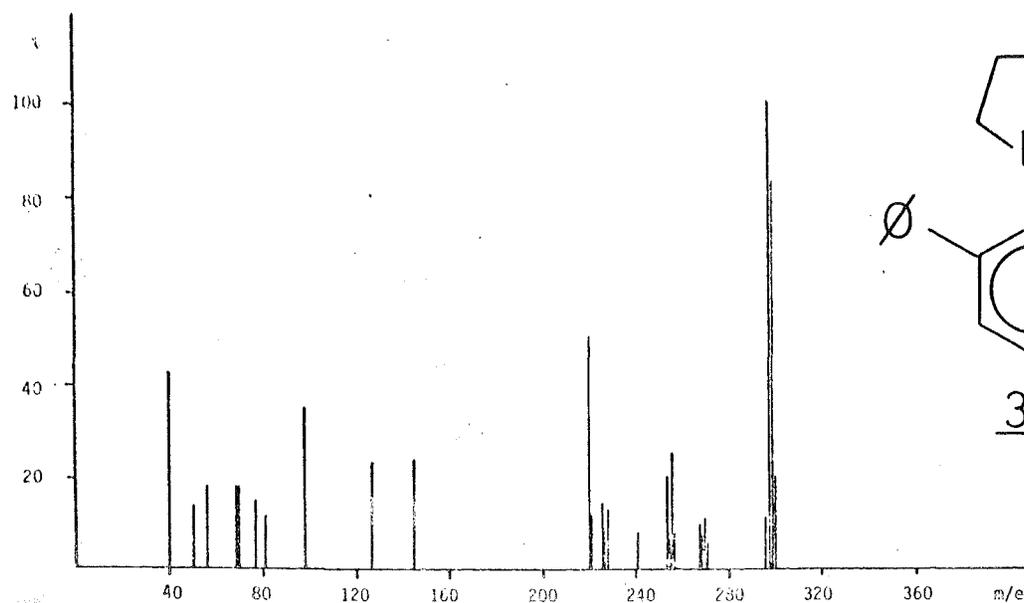




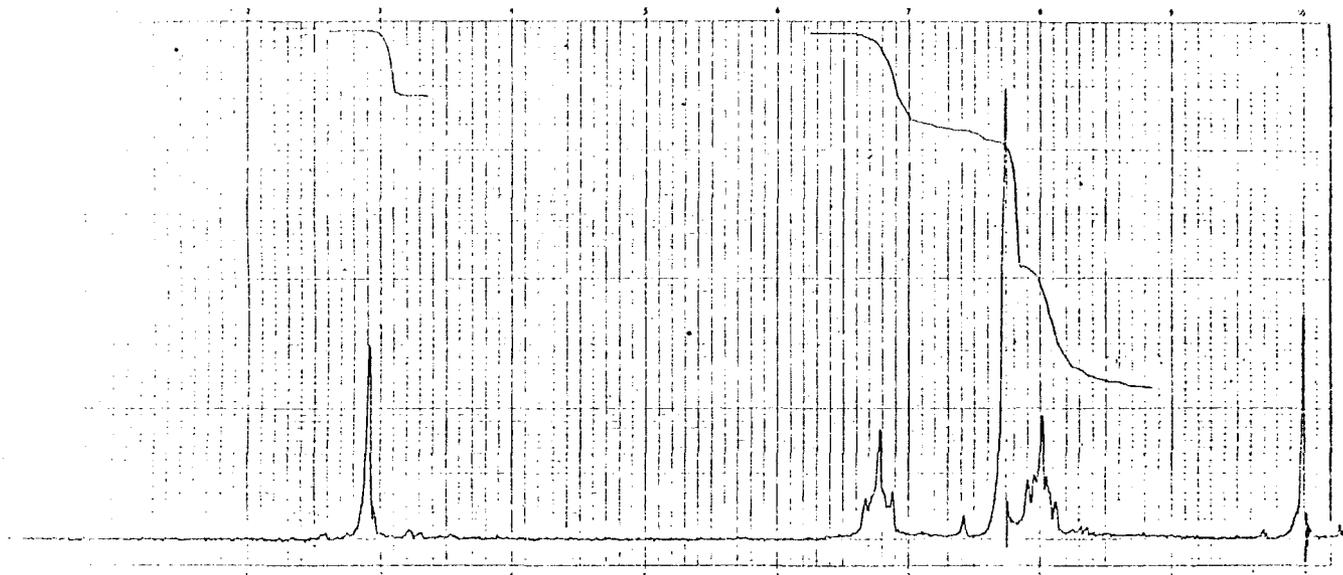
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.



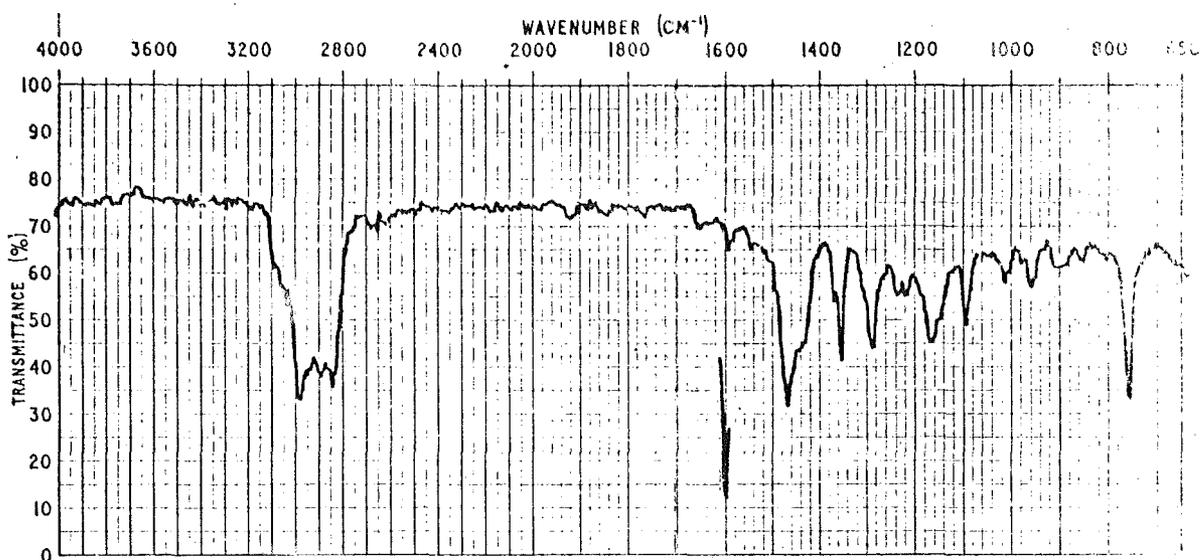
IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.



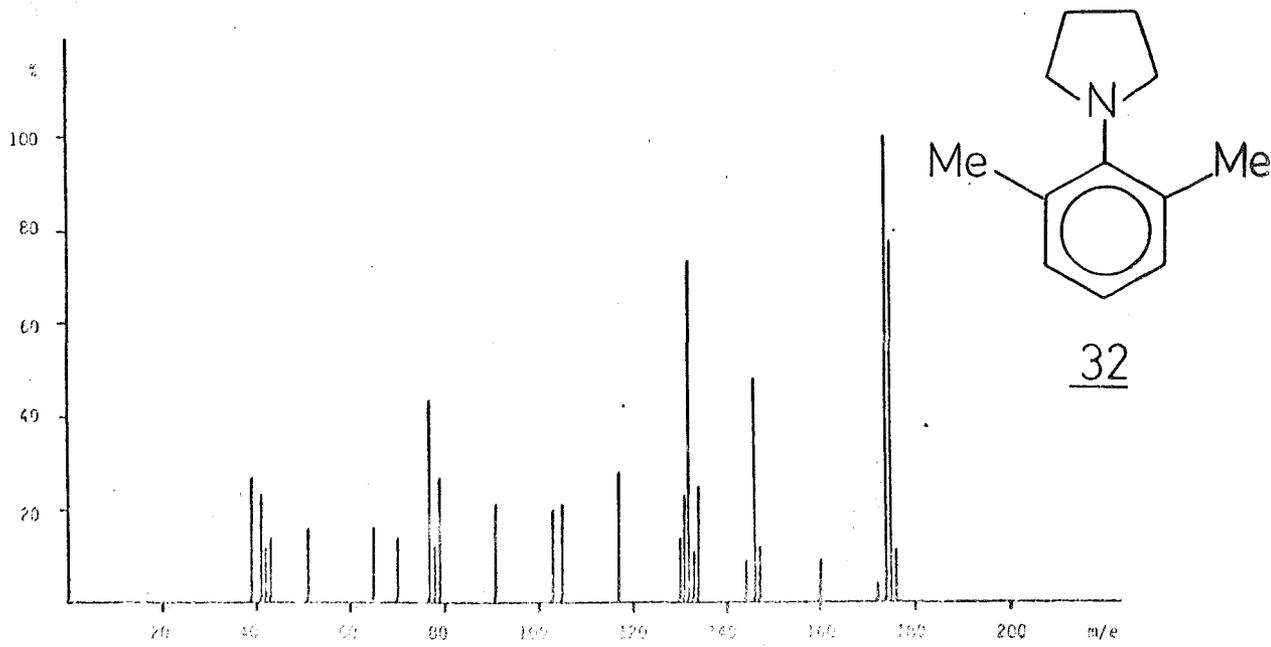
31

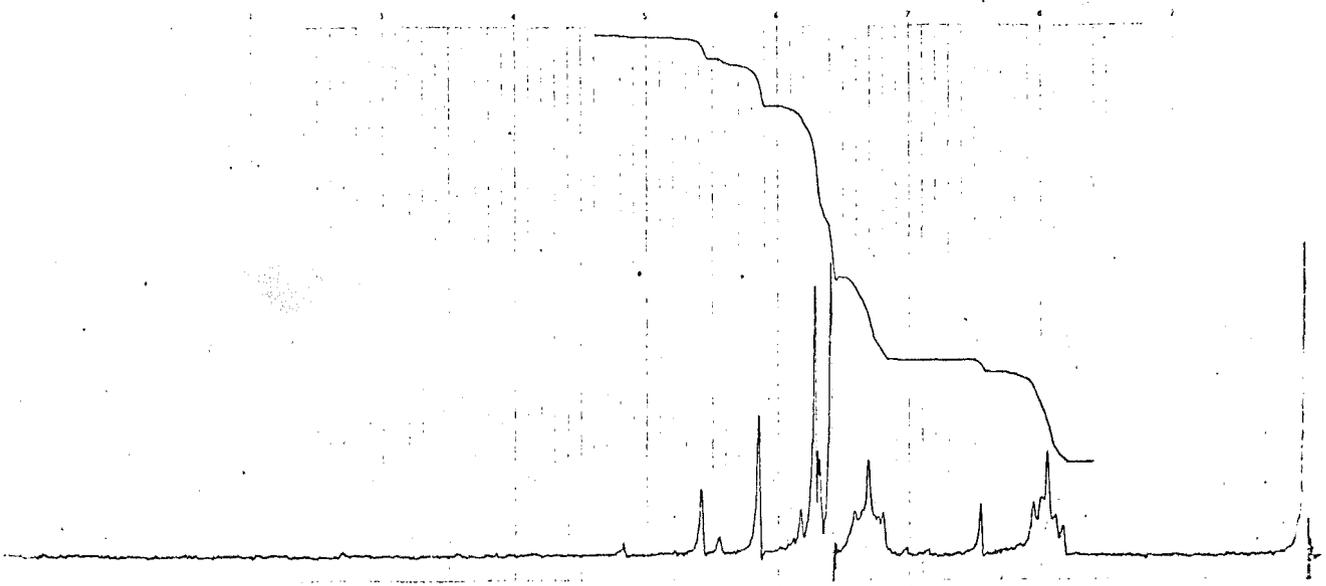


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 1, $H_1=5$.

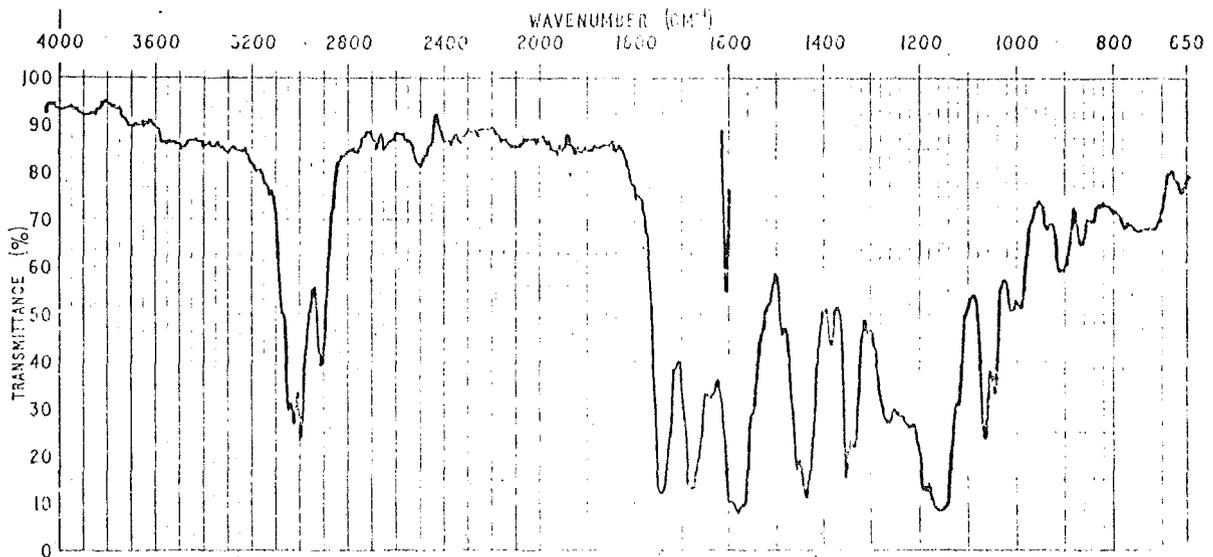


IR (film).

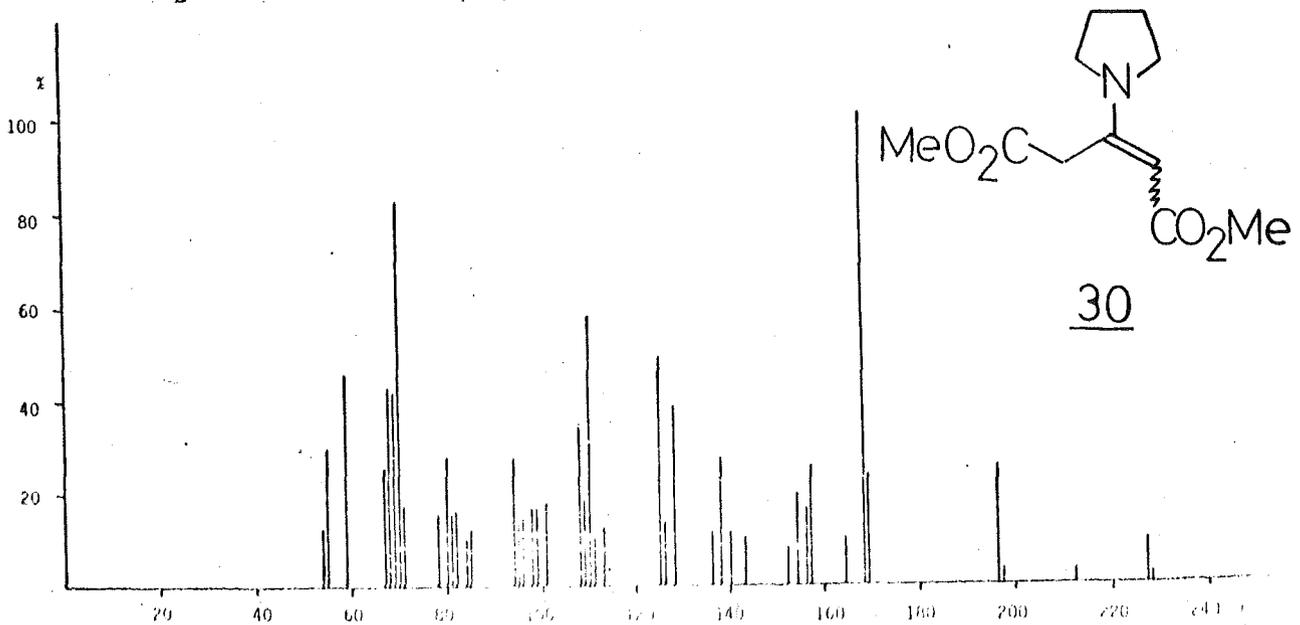


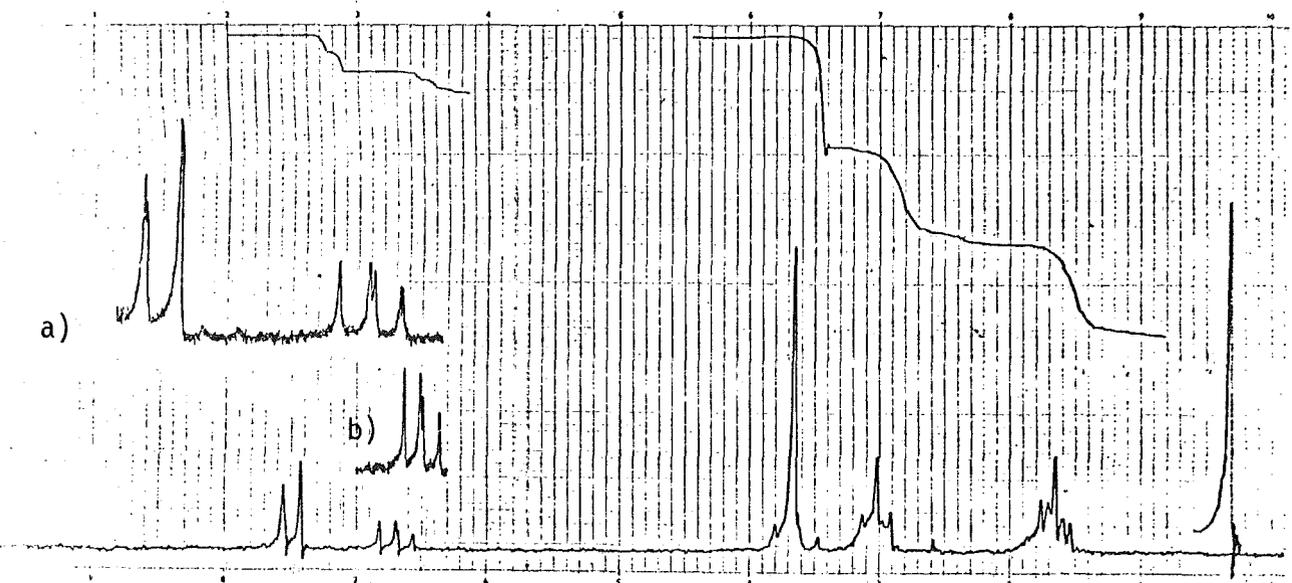


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.



IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

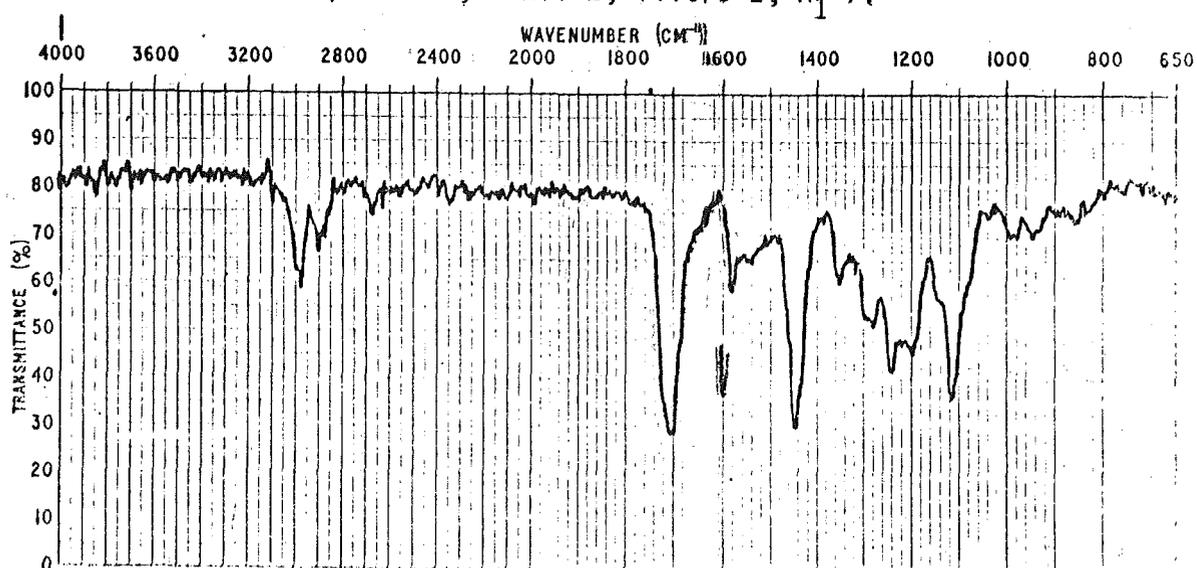




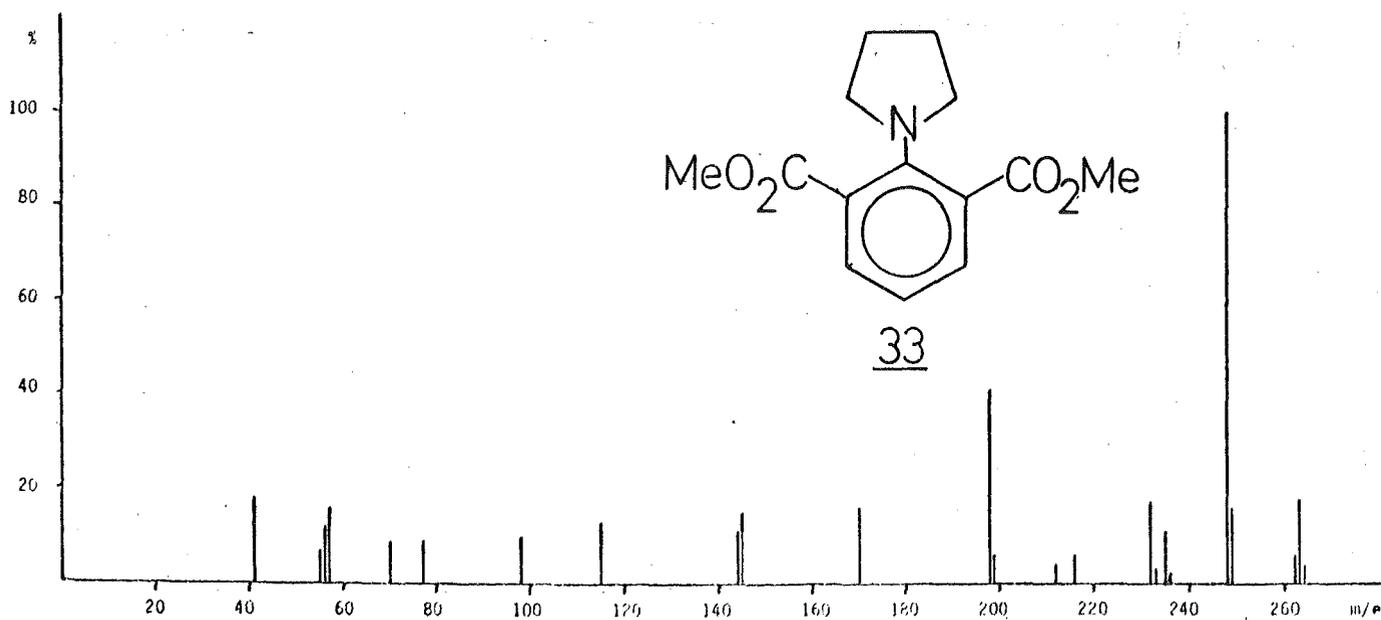
RMN (Ac-d_6): Ref. TMS (ext.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.

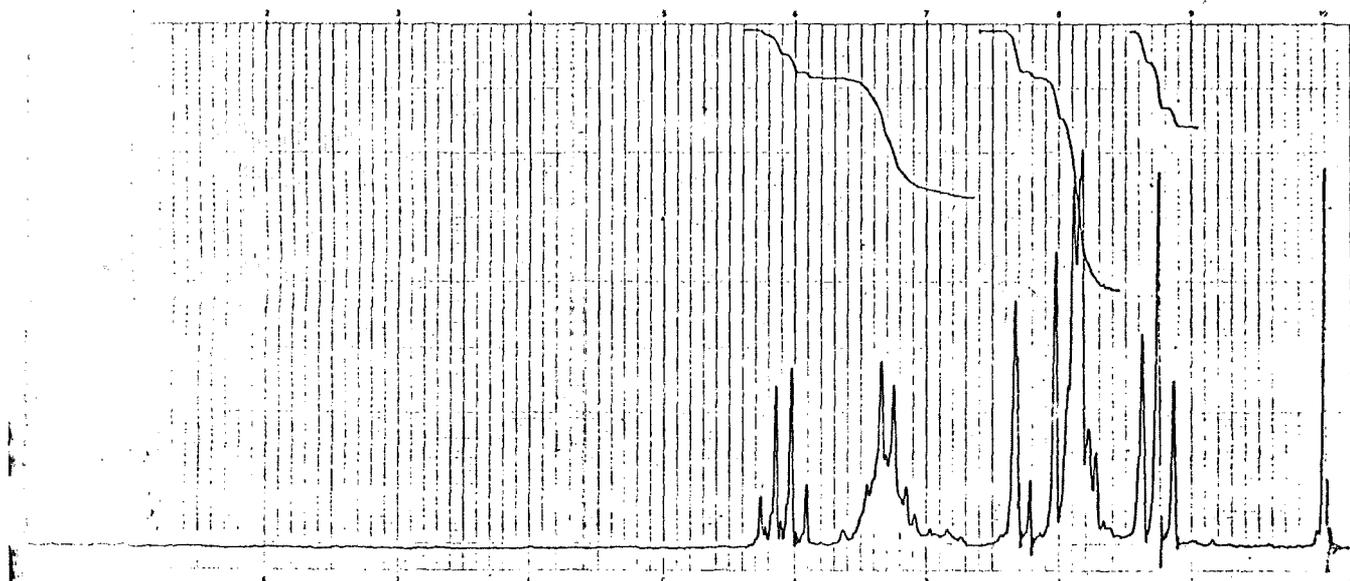
Offset: a) 5 ppm, vel. 4,5, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.

b) vel. 9, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.

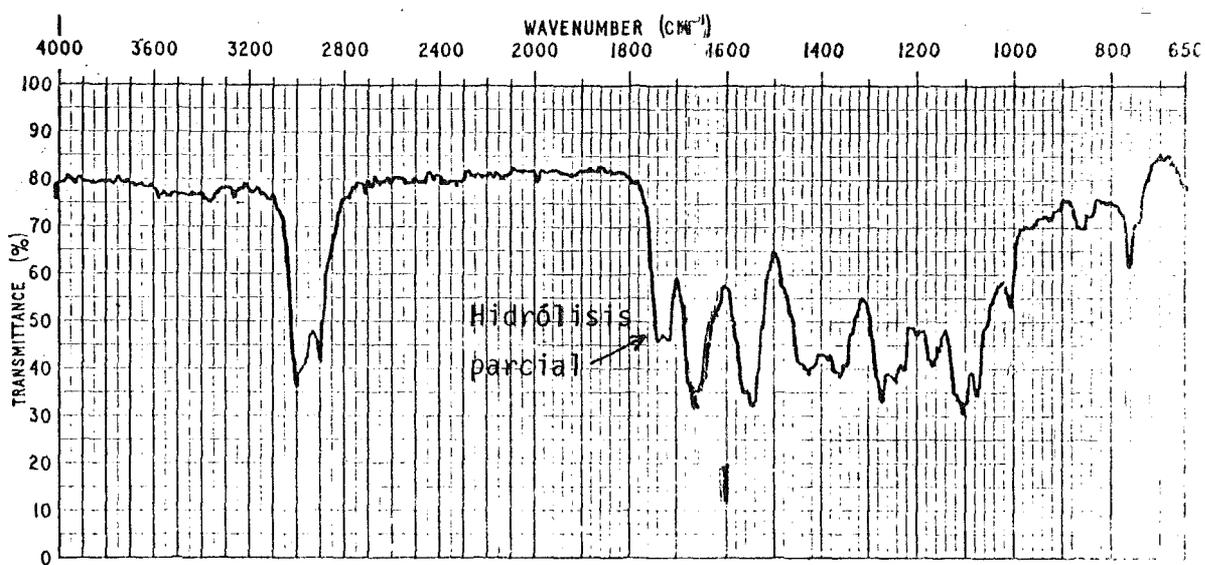


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

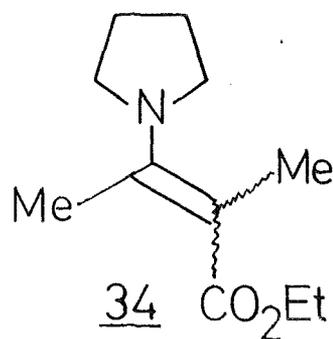
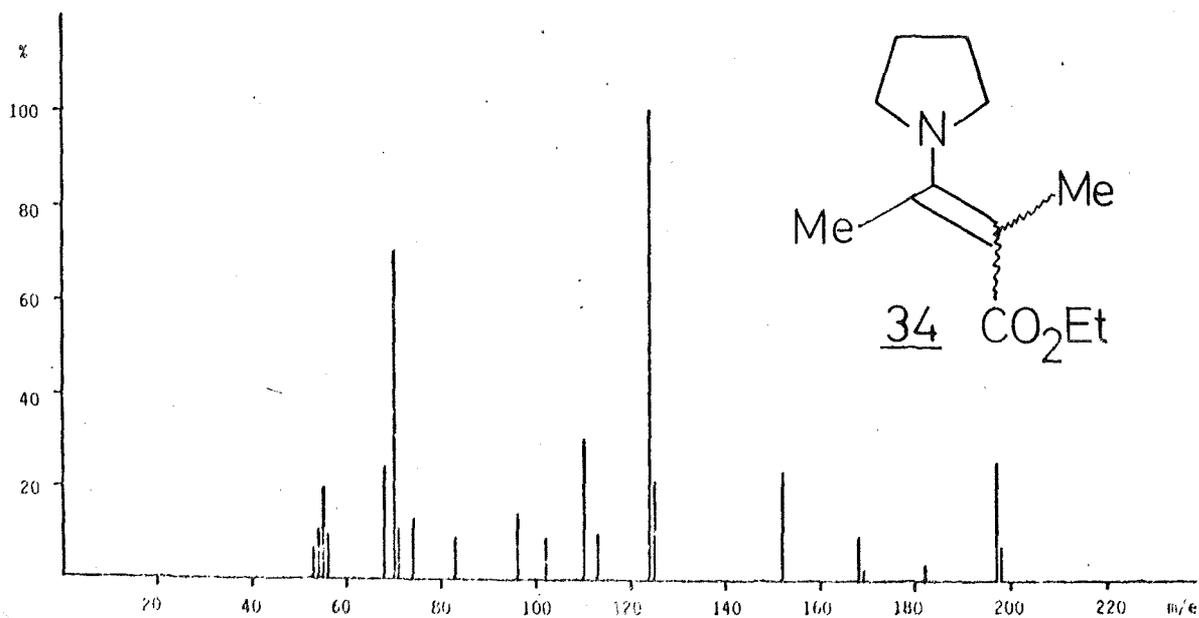


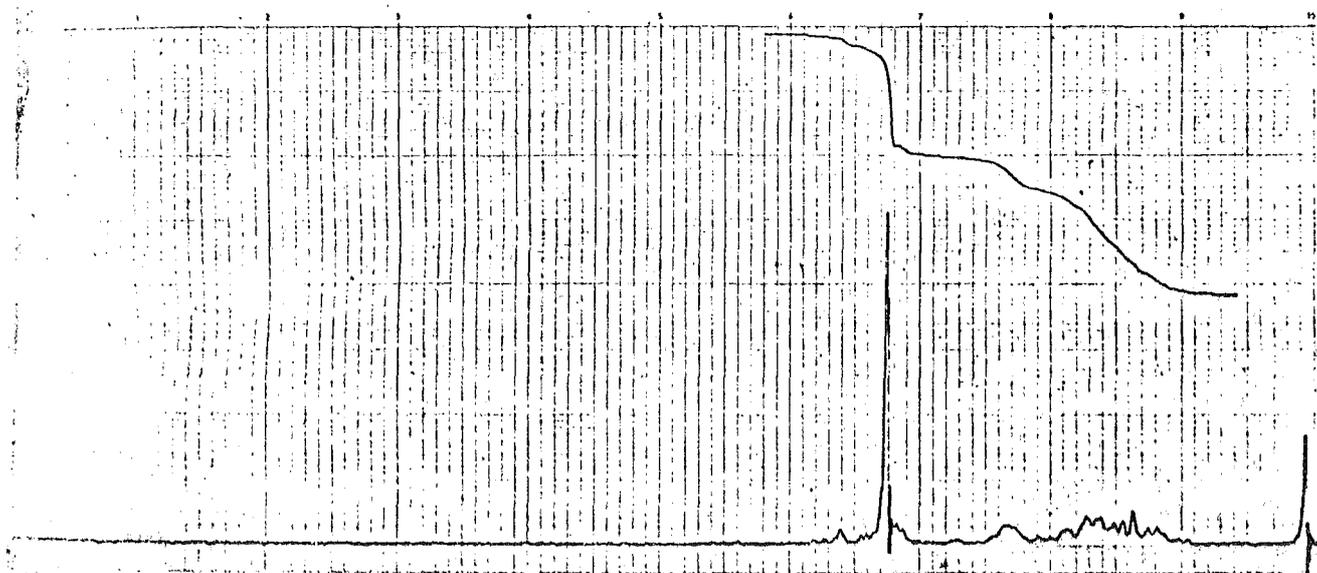


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1 = 5$.

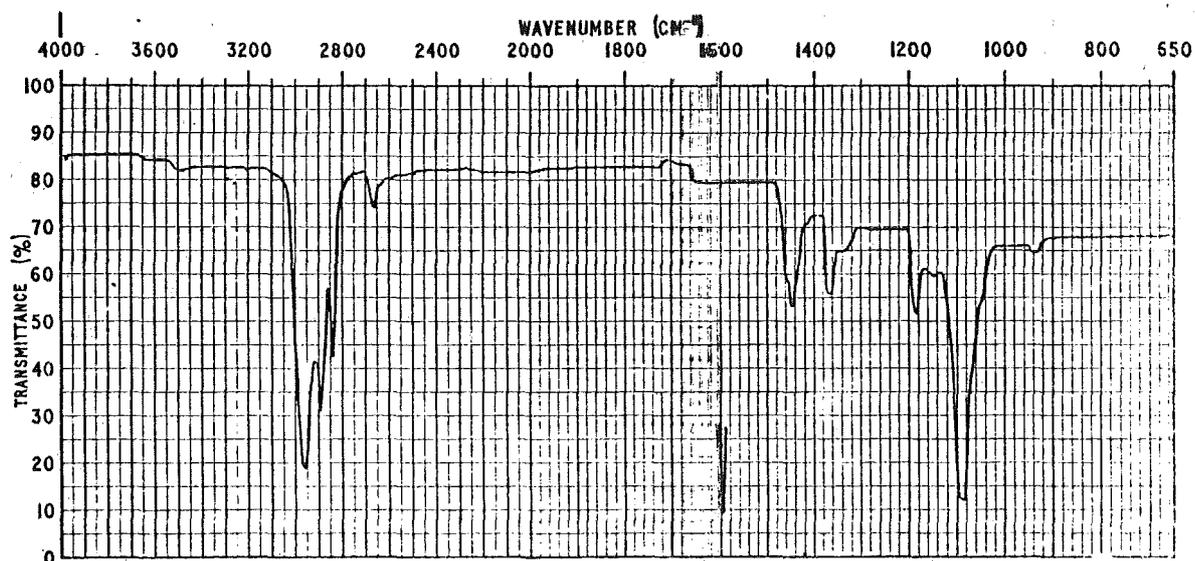


IR (film).

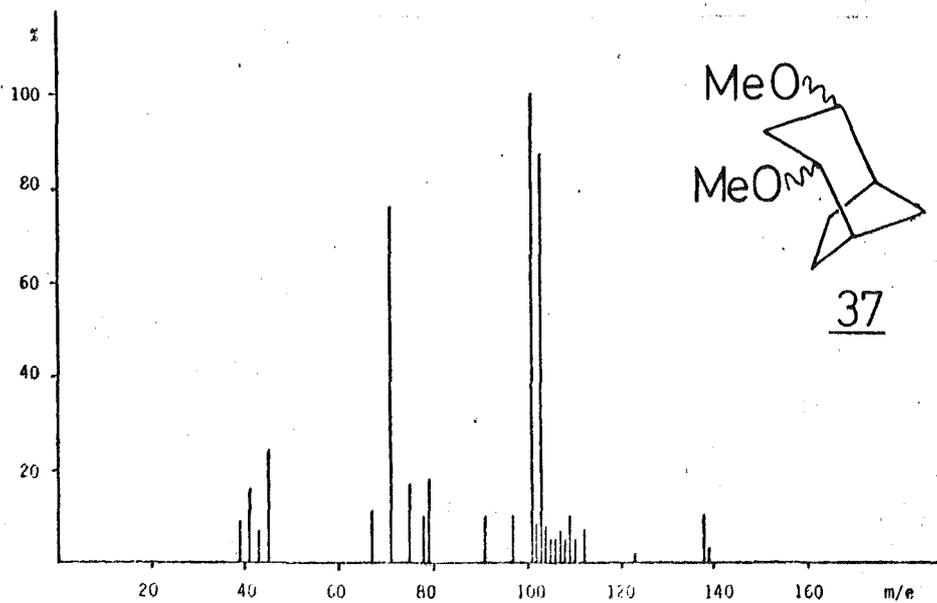


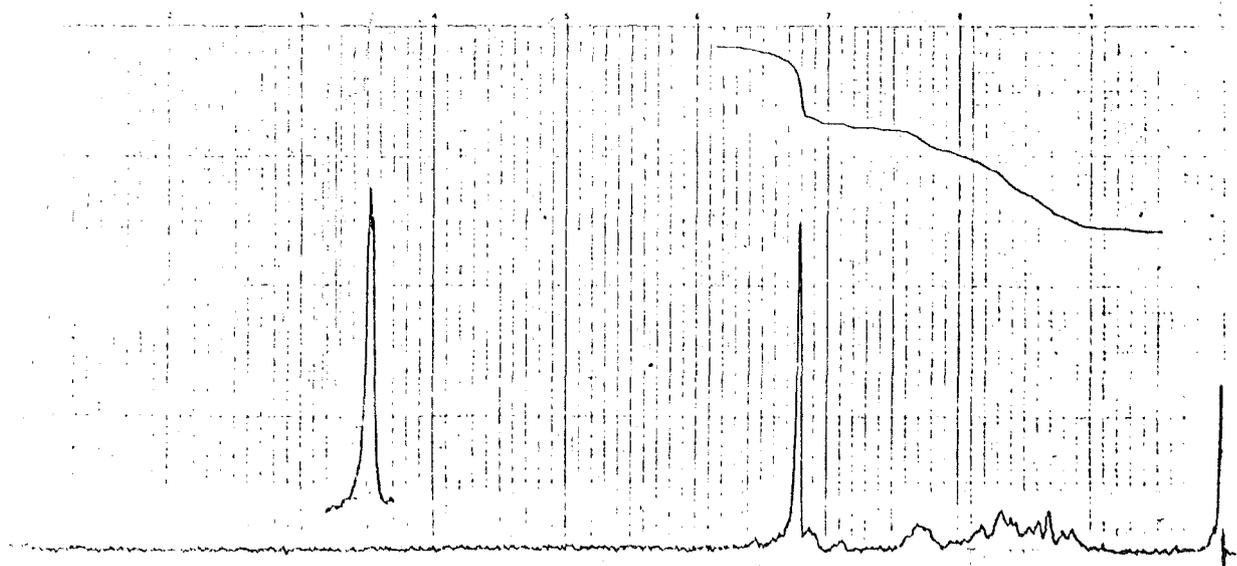


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=7$.

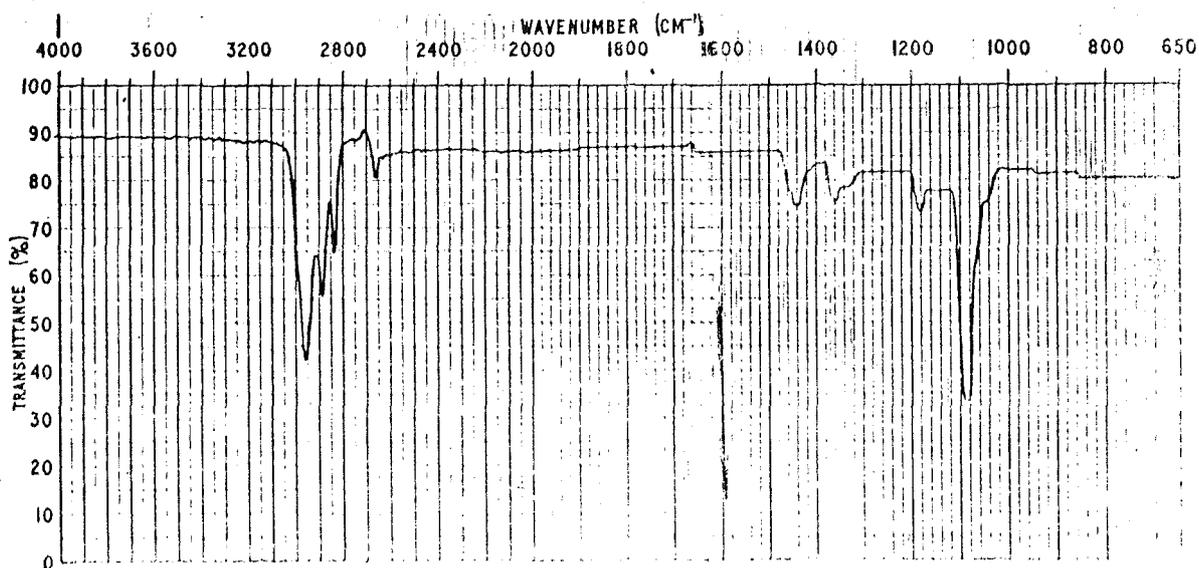


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

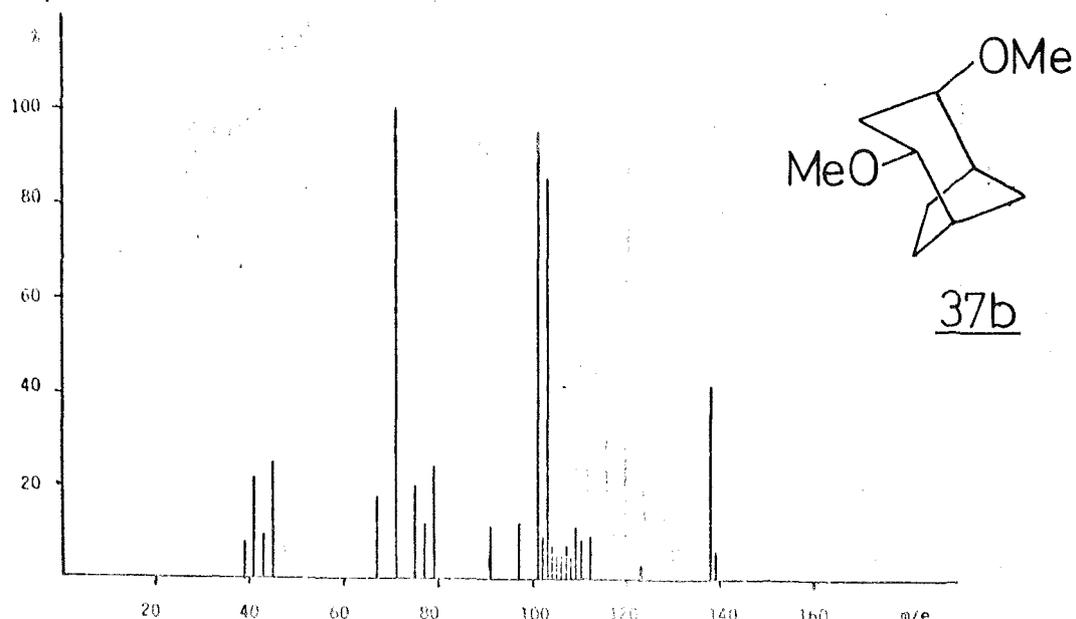


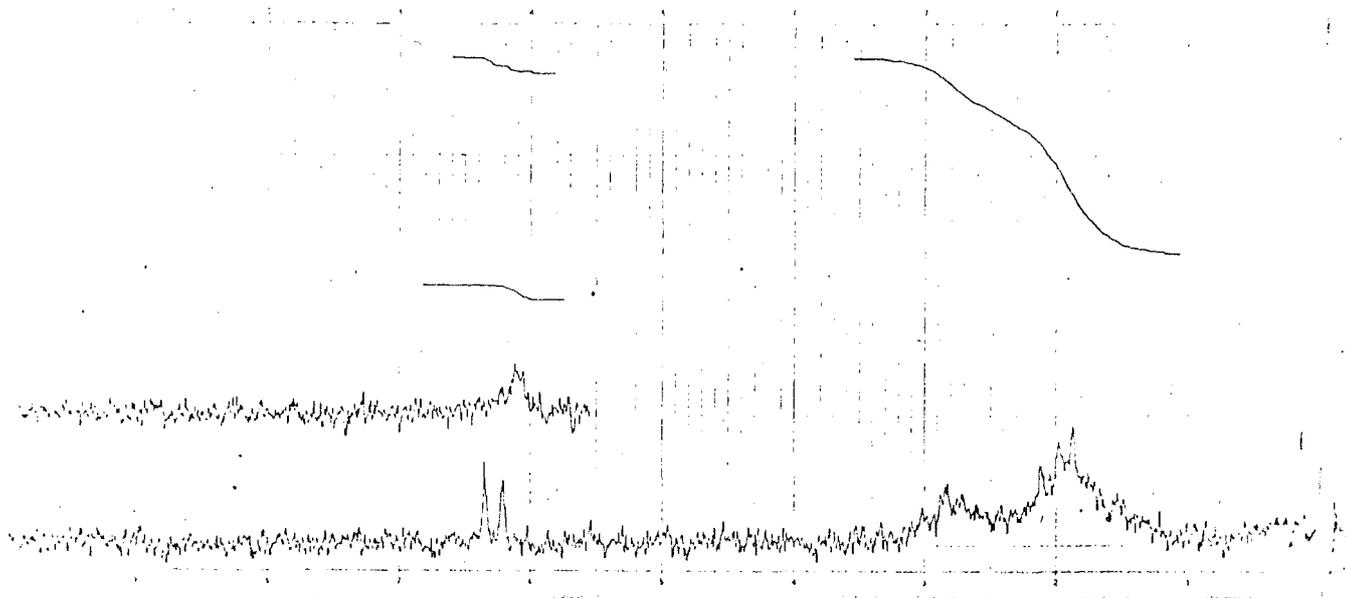


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1 = 7$.
Offset: 5 ppm, vel. 9.

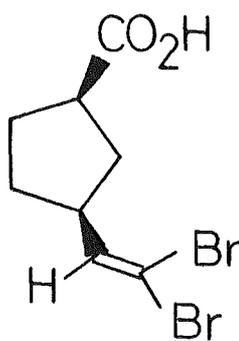


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

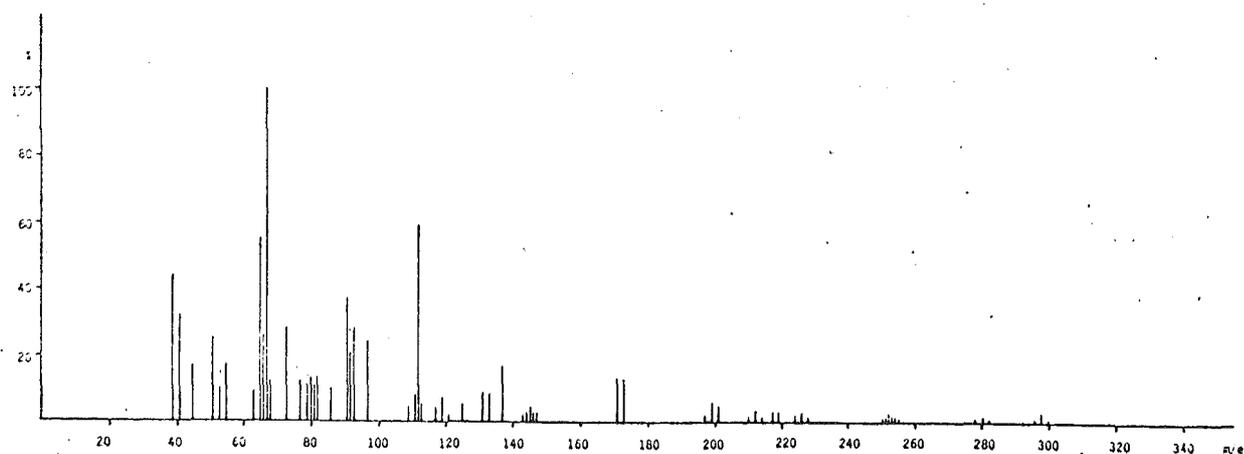


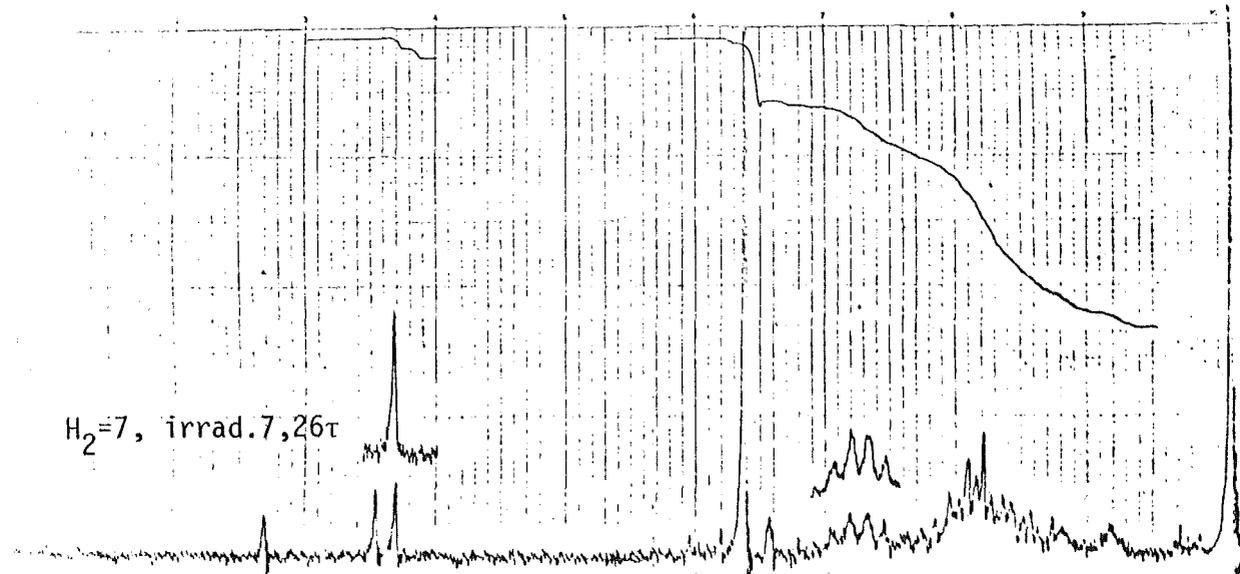


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 8, filtro 3, $H_1=7$.
Offset: -5 ppm.



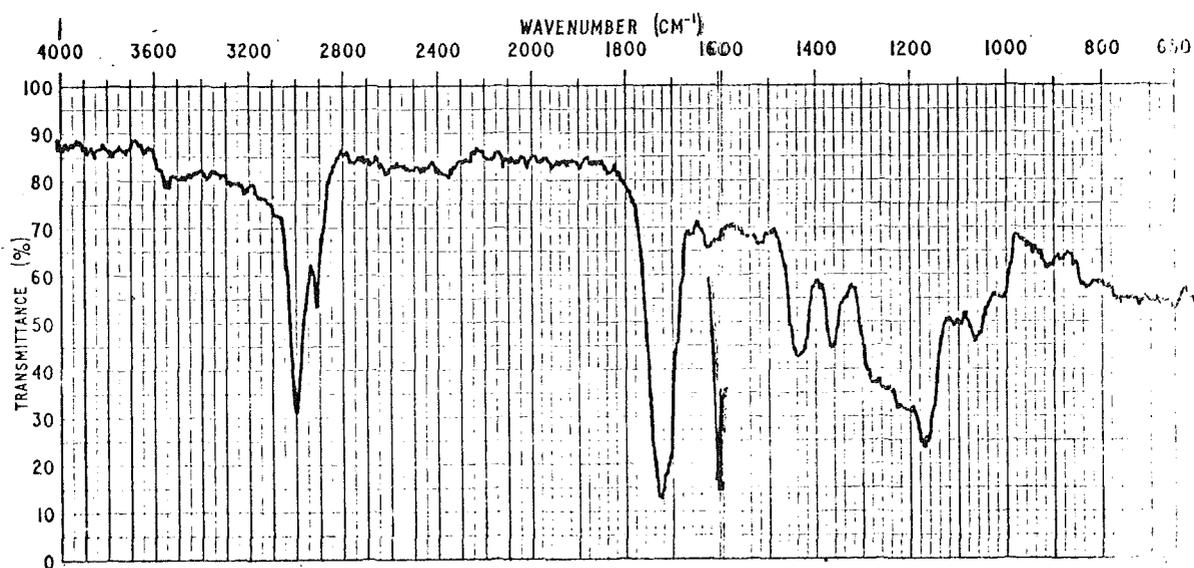
39



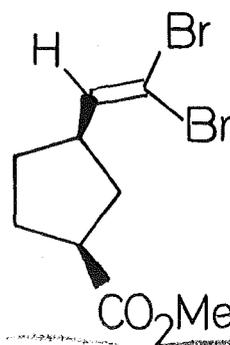
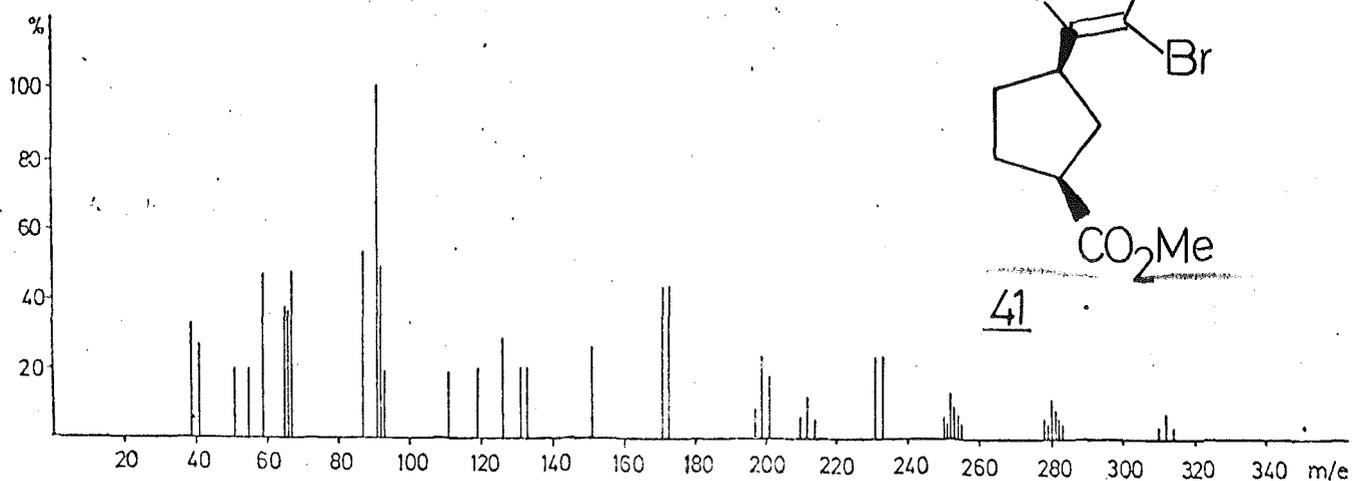


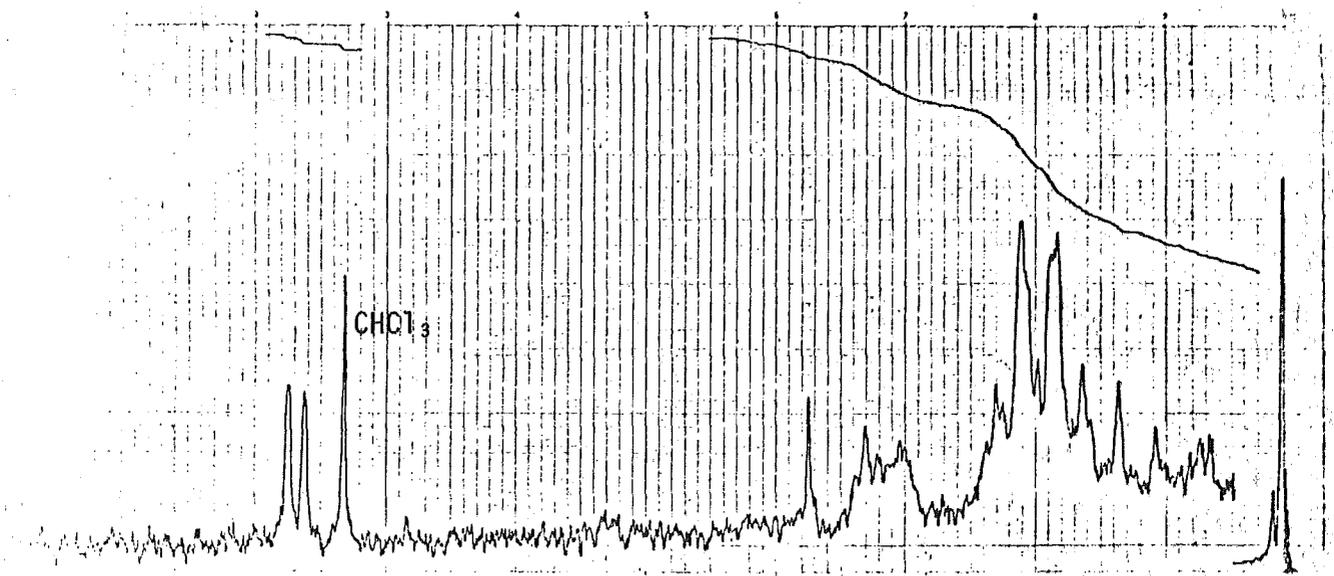
RMN (CDCl₃): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, H₁=5.

Offset: vel. 4,5, sens. 2, filtro 3, H₁=7.

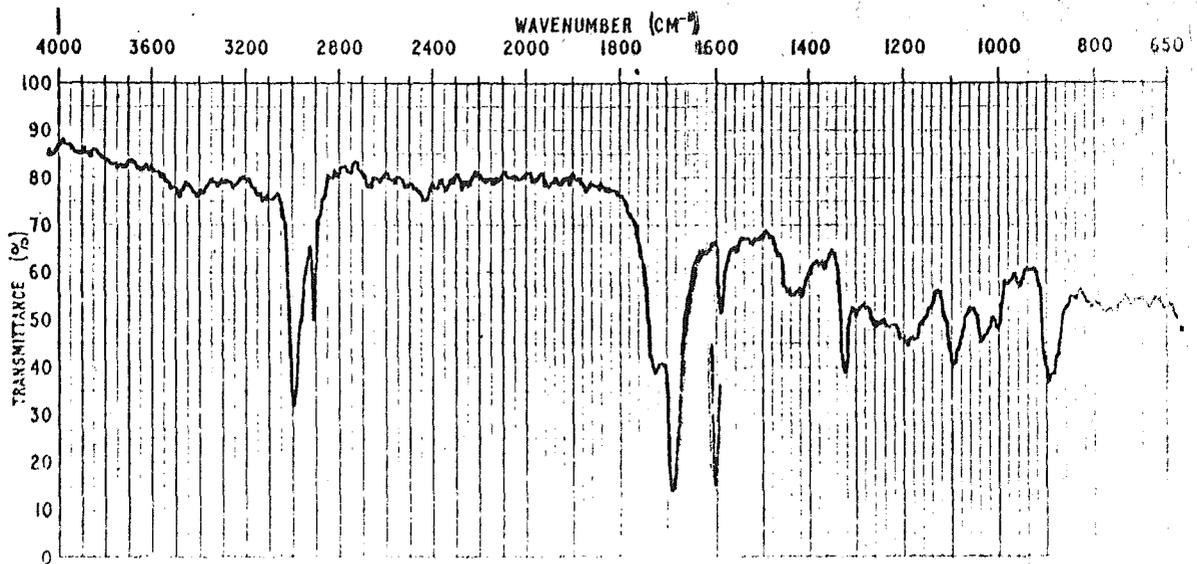


IR (CHCl₃): longitud cubeta 0,5mm.

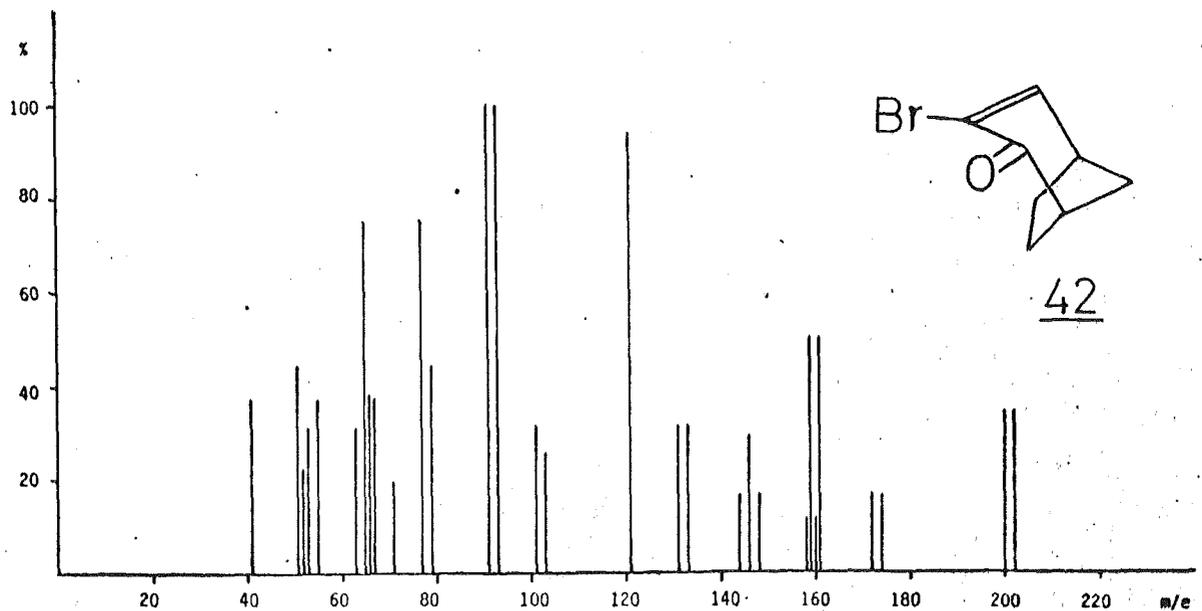


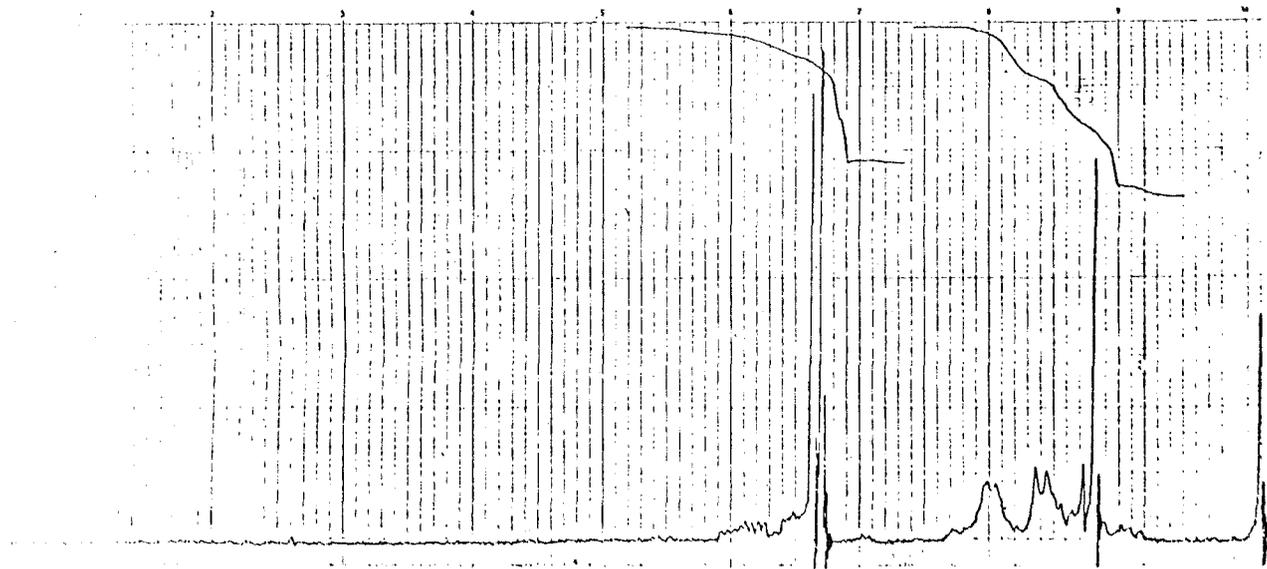


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 16, filtro 4, $H_1=8$.

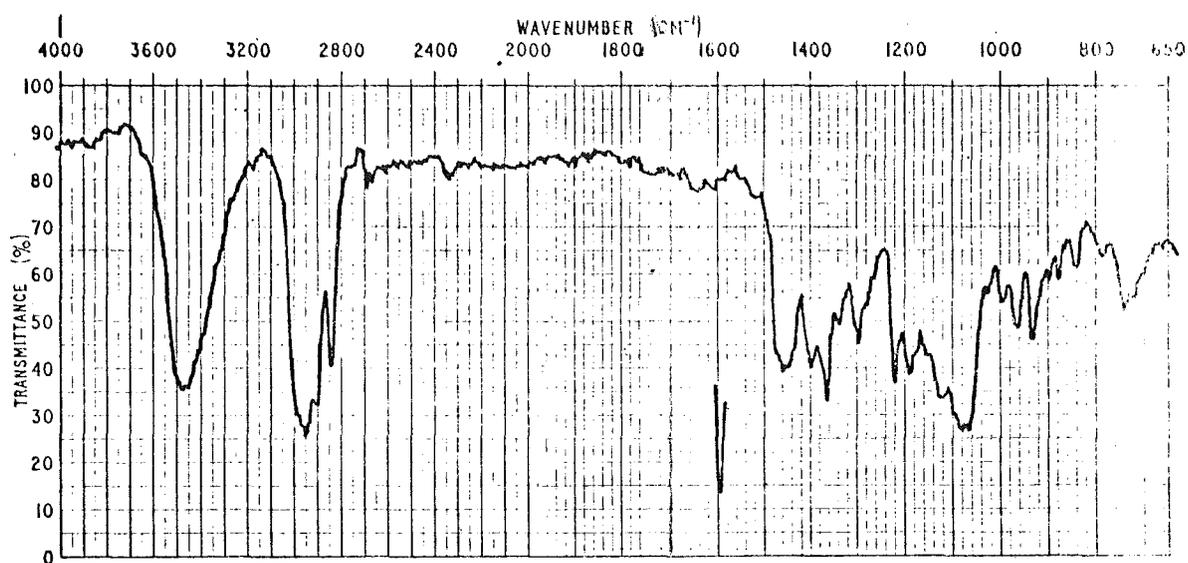


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.

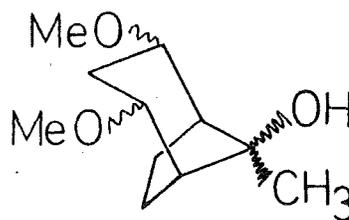
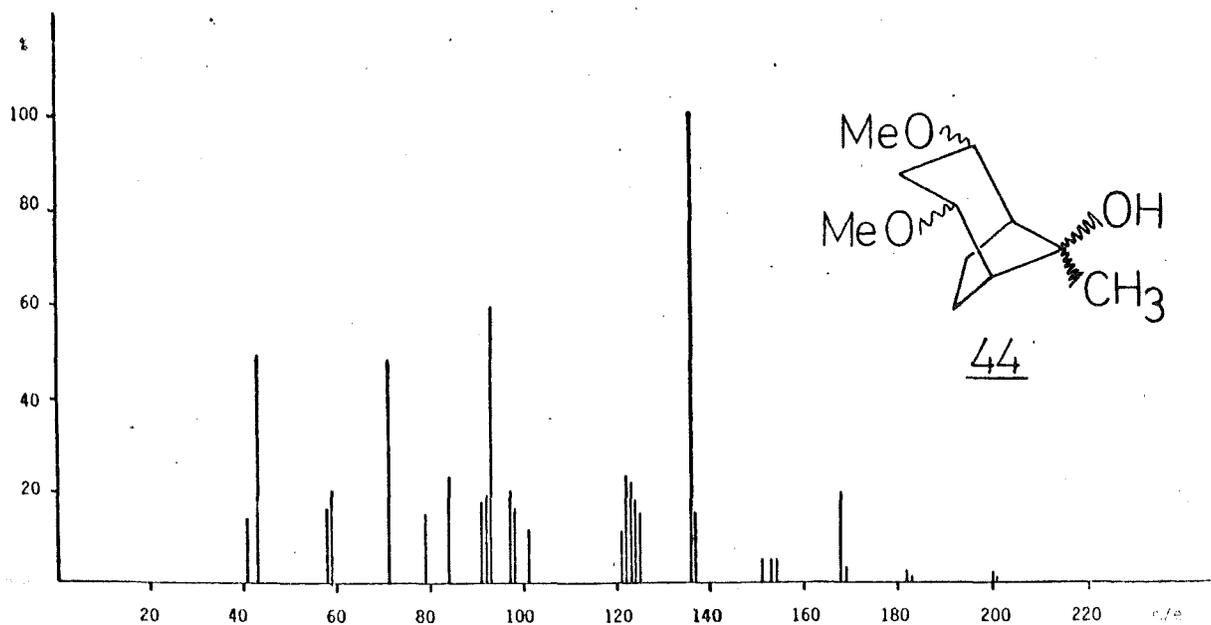




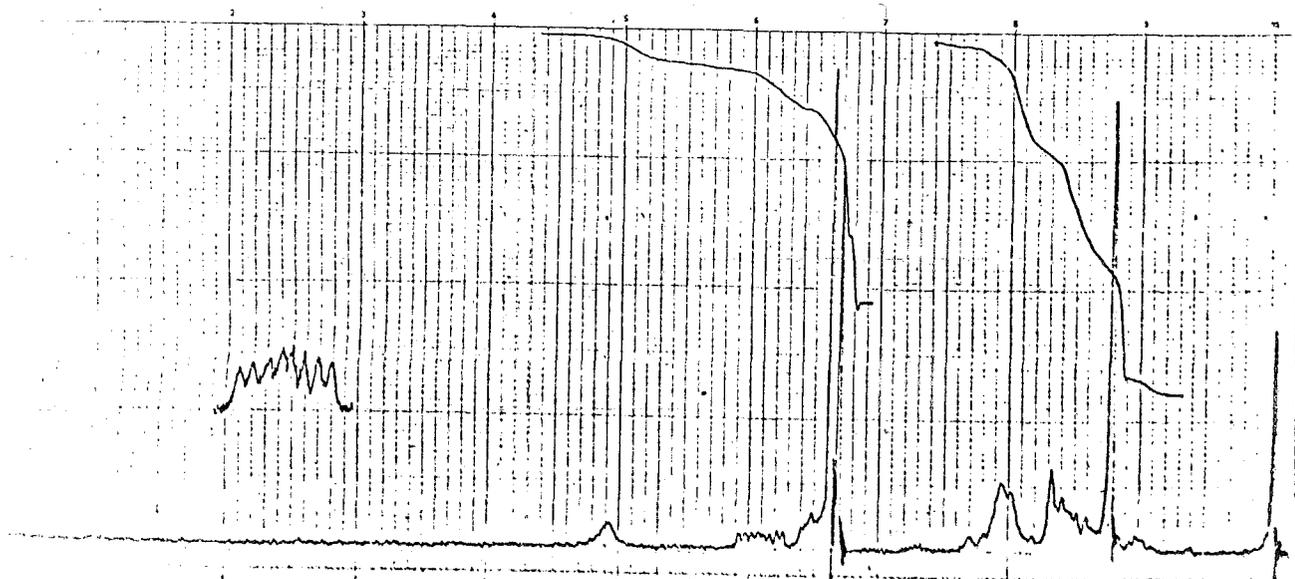
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.



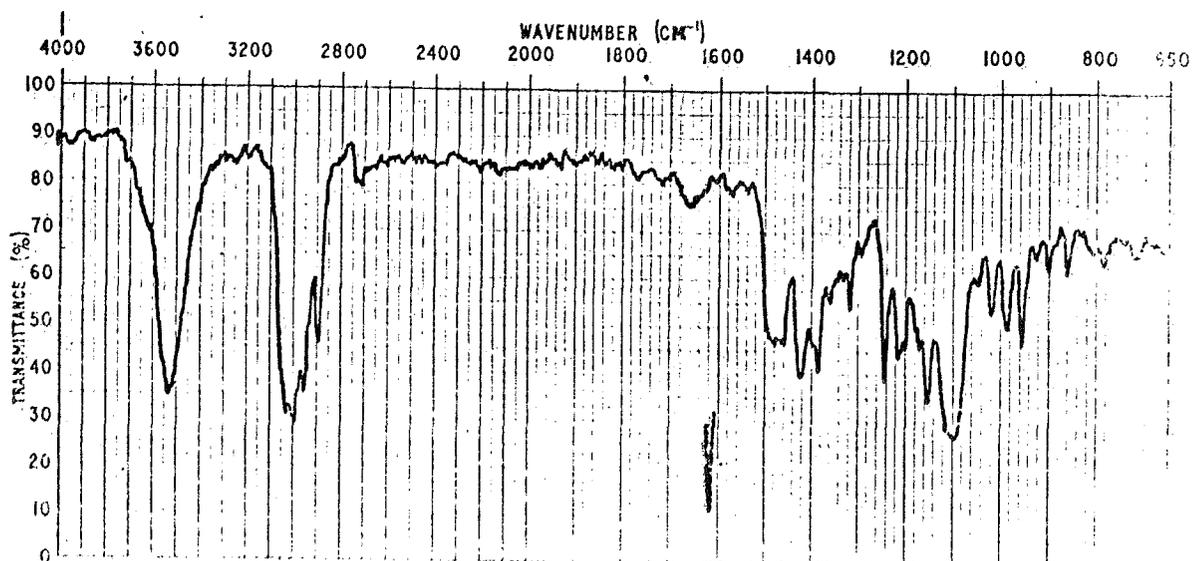
IR (film).



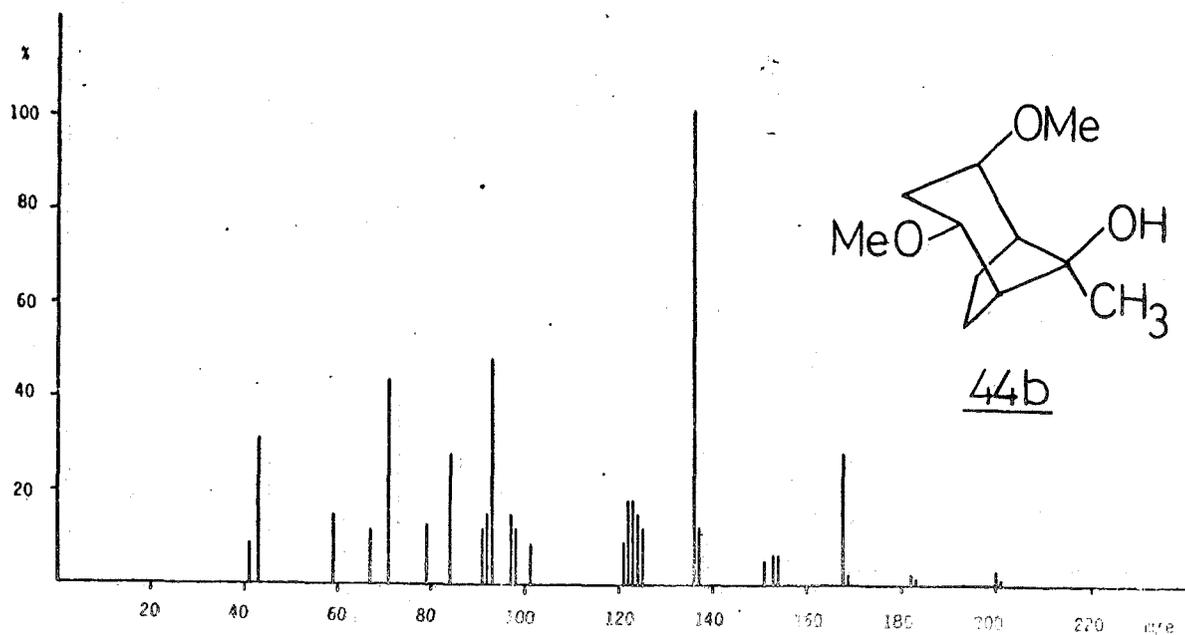
44

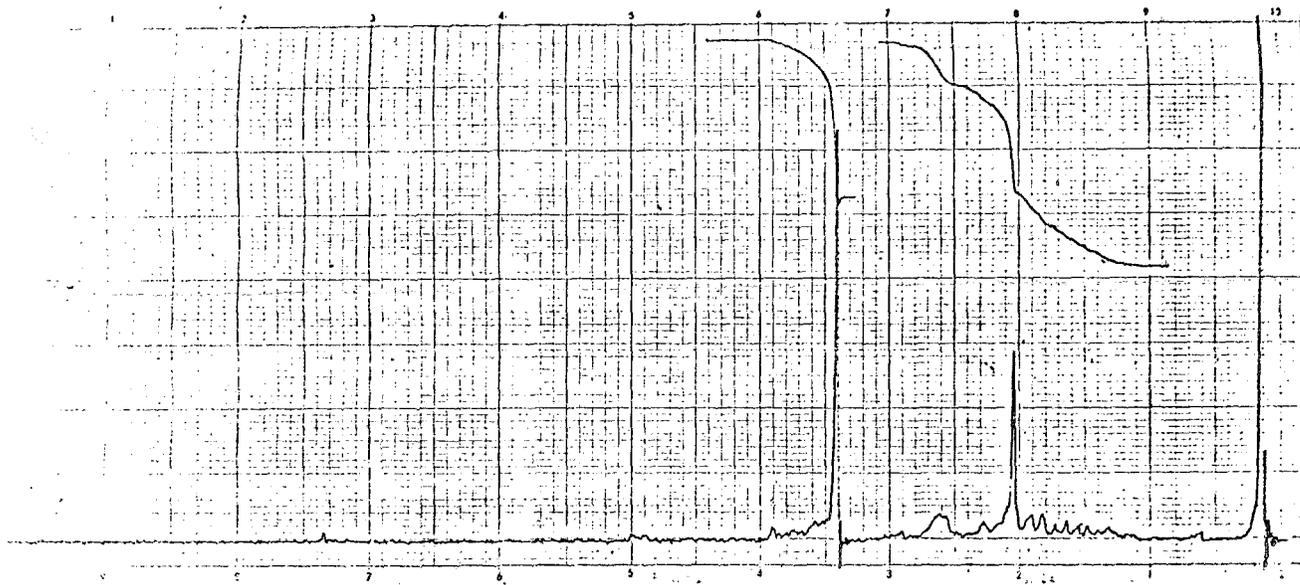


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 1, $H_1=5$.
 Offset: 5ppm, vel. 9, sens. 4, filtro 2, $H_1=7$.

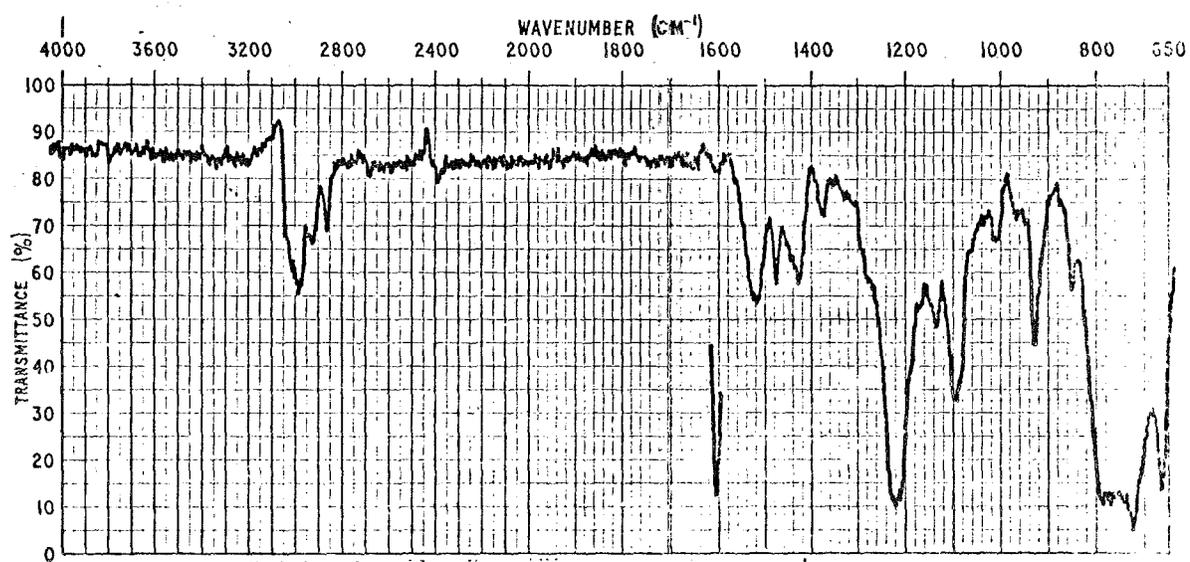


IR (film).

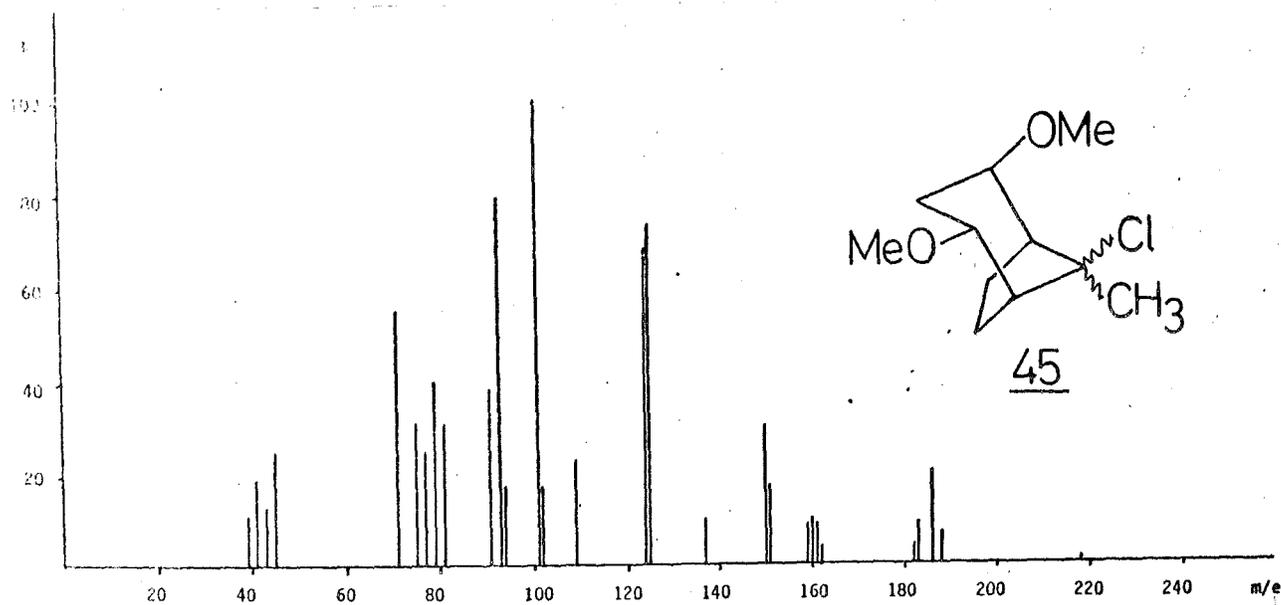


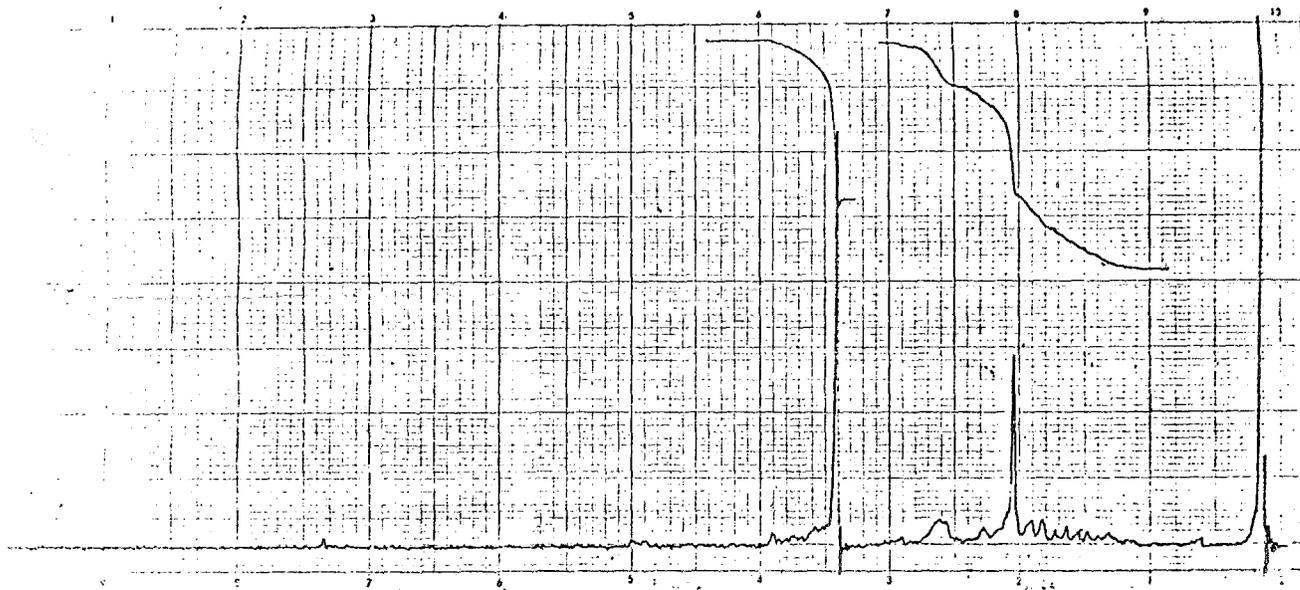


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 1, $H_1=6$.

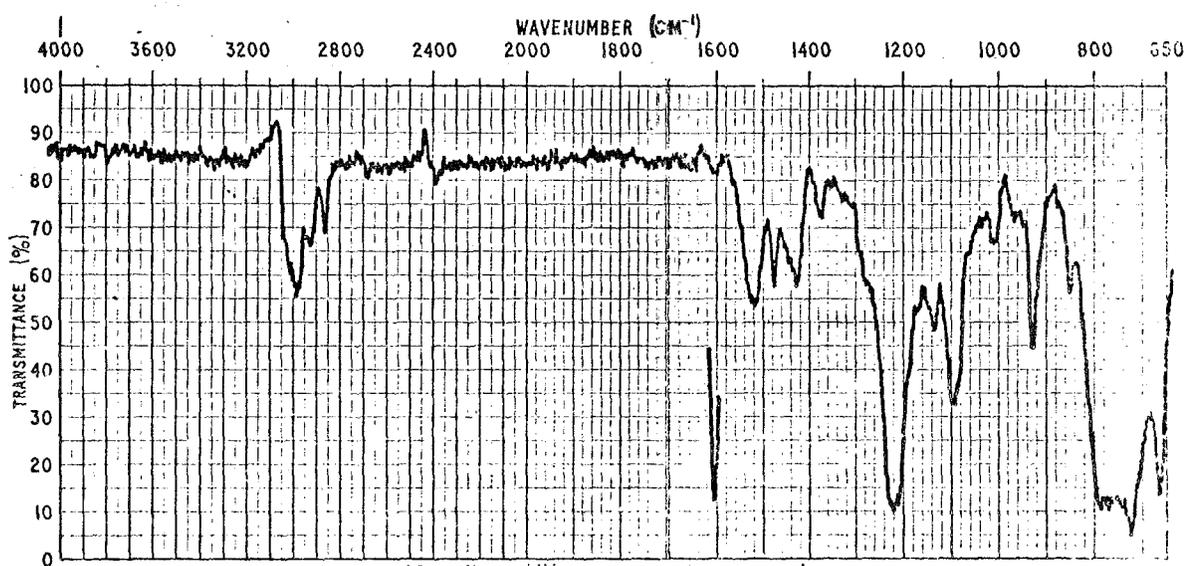


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

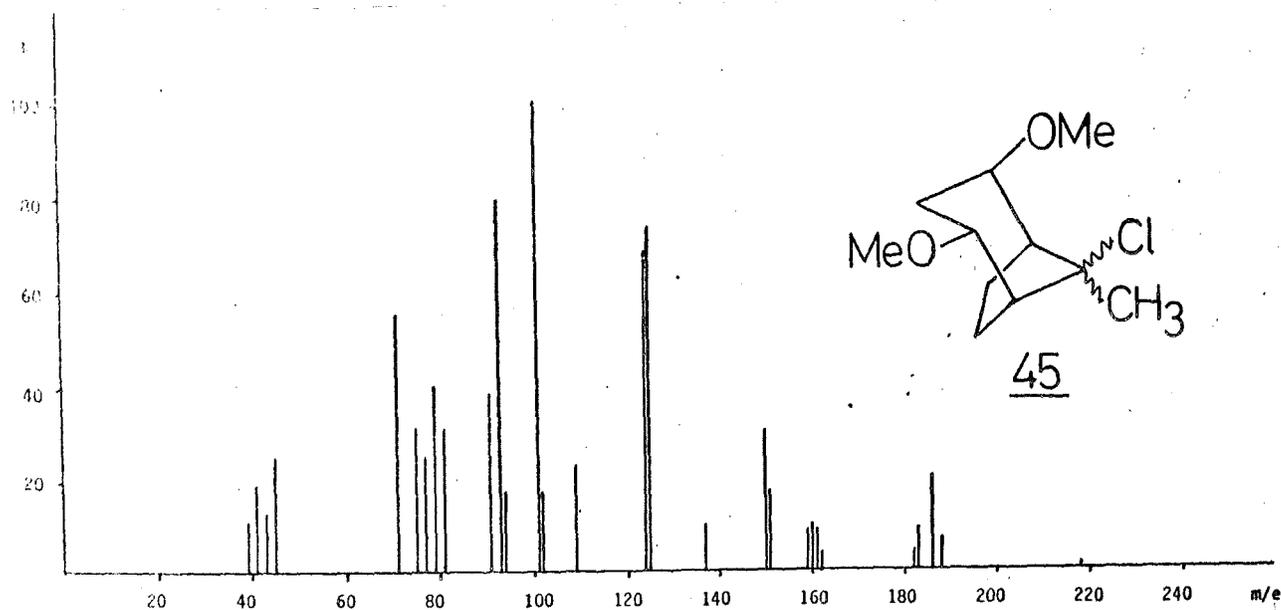


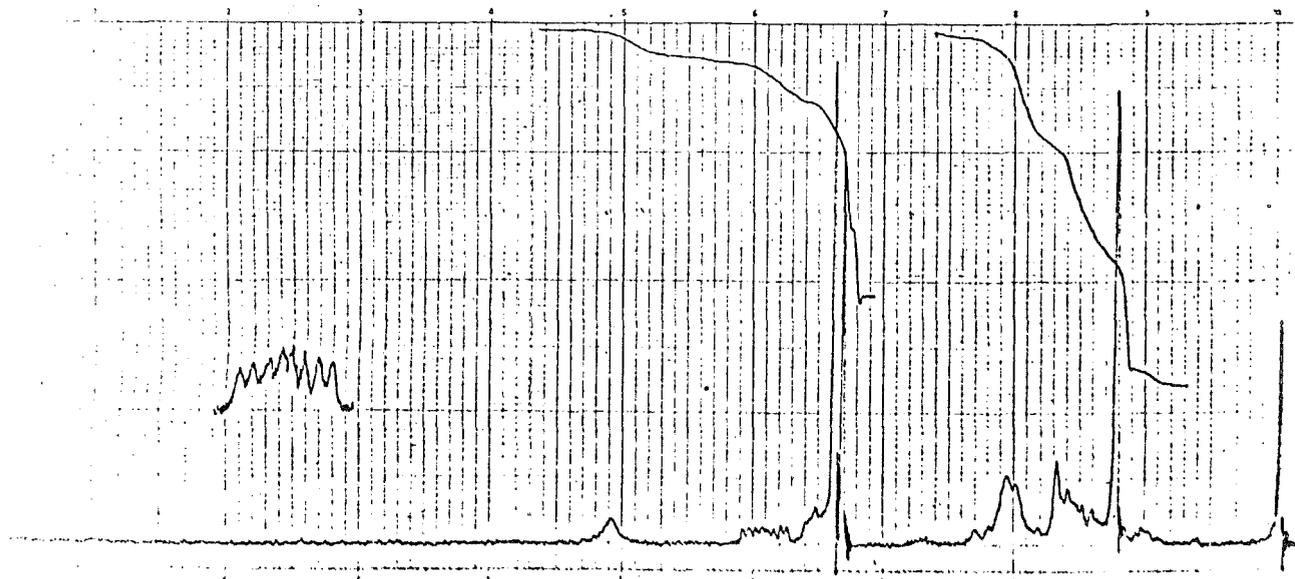


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 1, $H_1=6$.

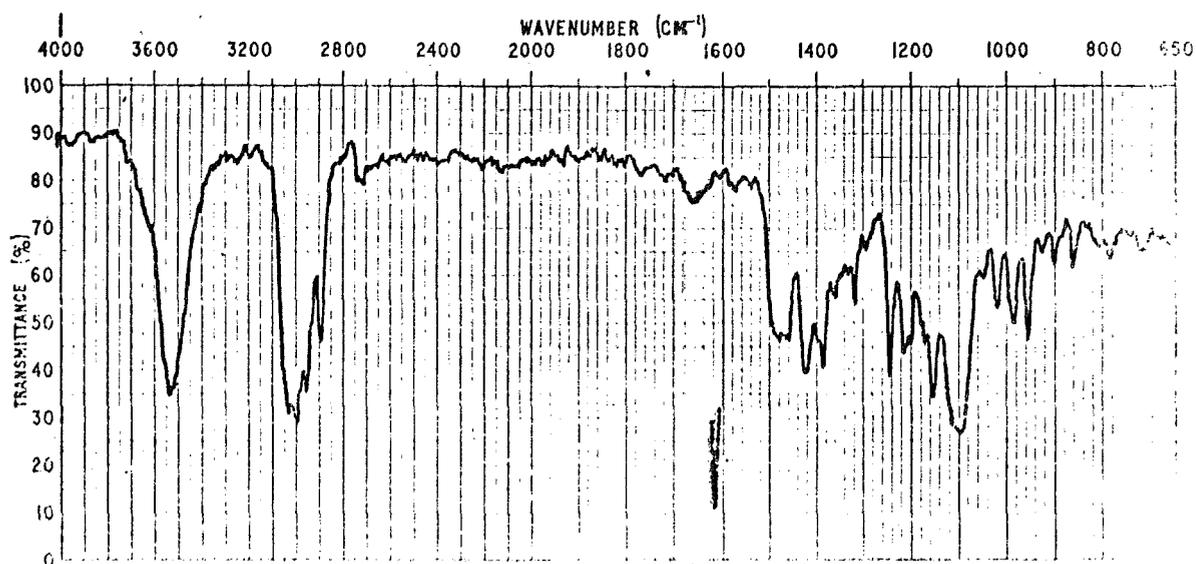


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

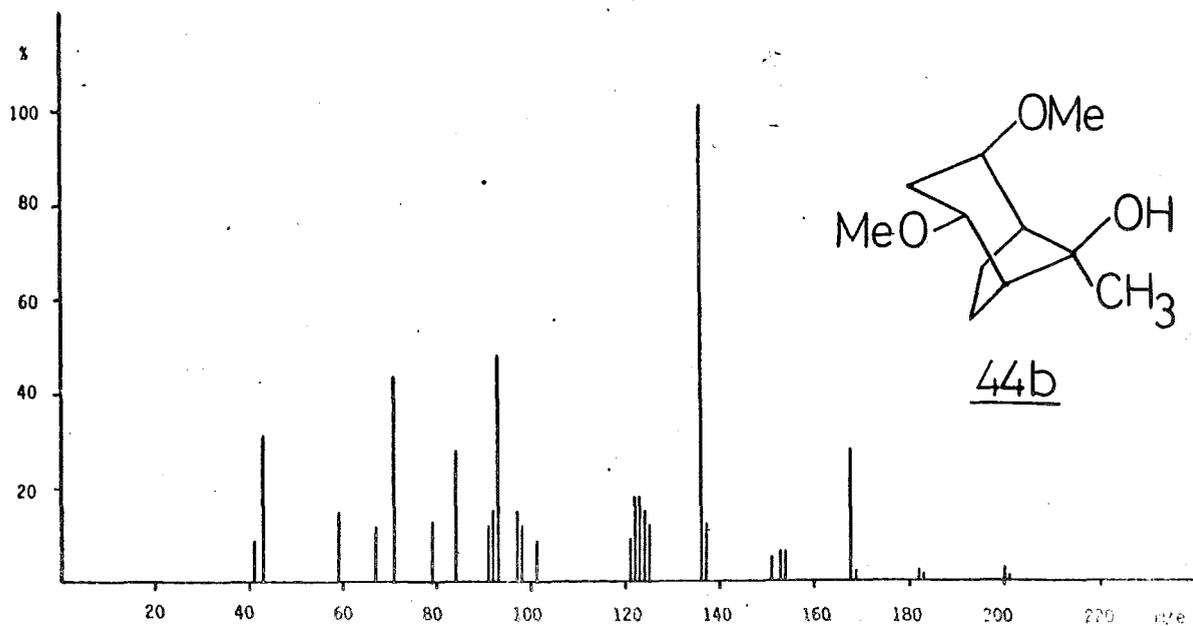


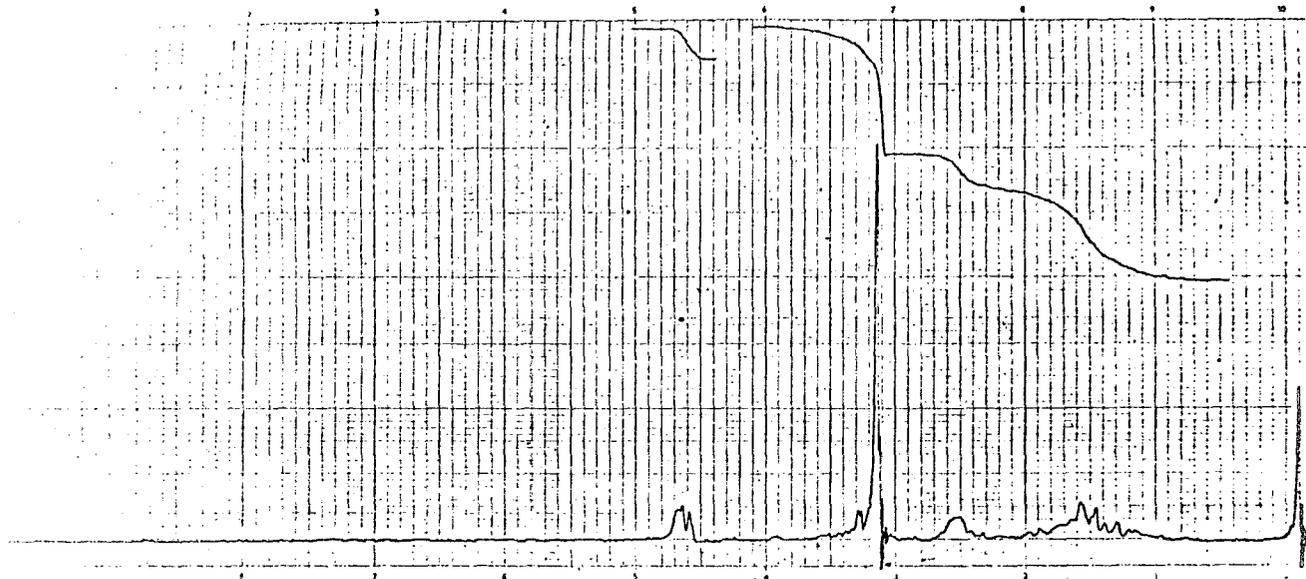


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 1, $H_1=5$.
 Offset: 5ppm, vel. 9, sens. 4, filtro 2, $H_1=7$.

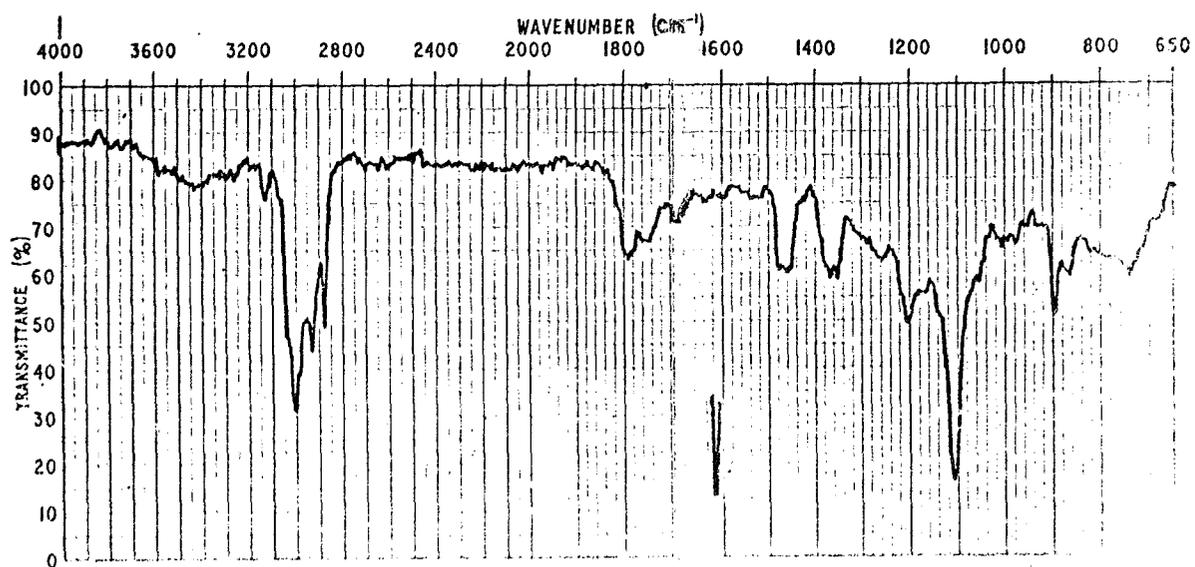


IR (film).

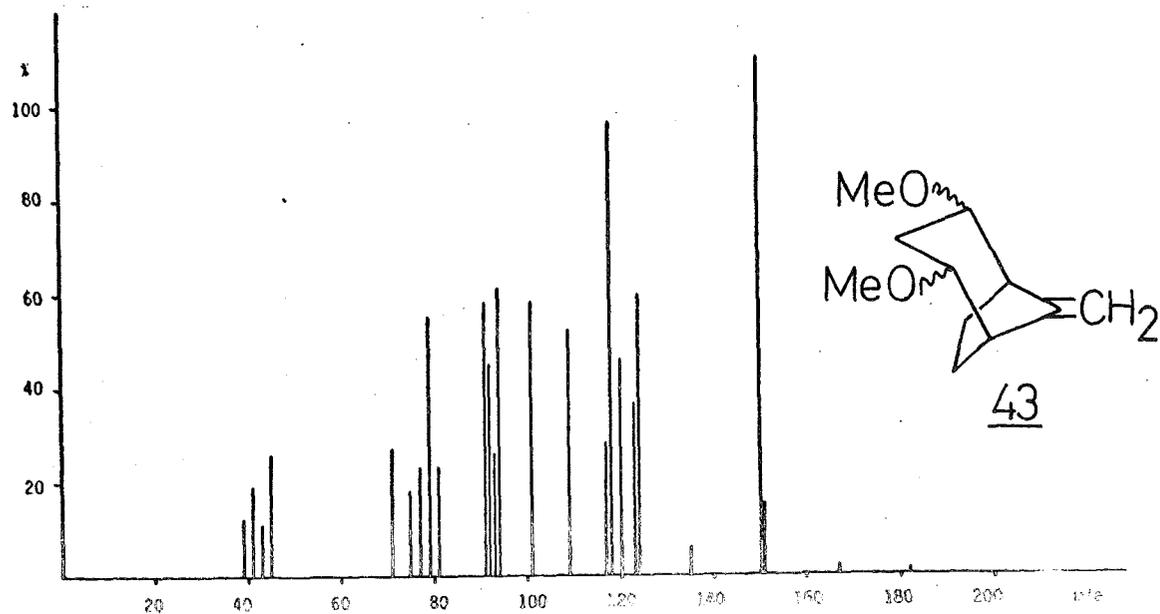


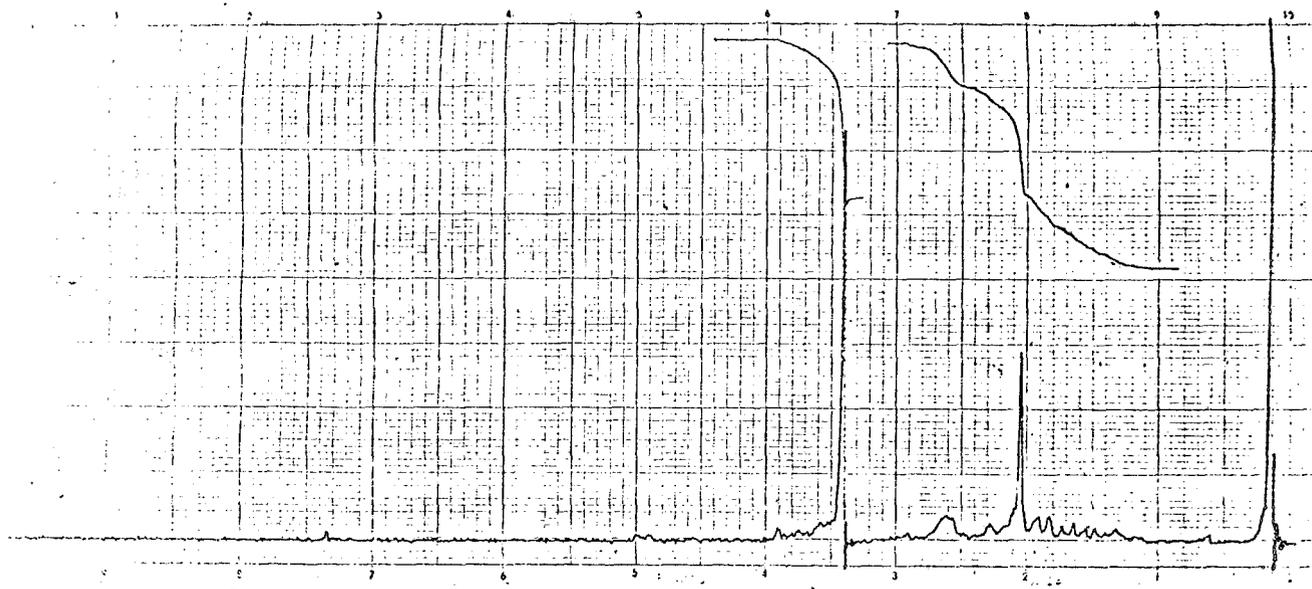


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=5$.

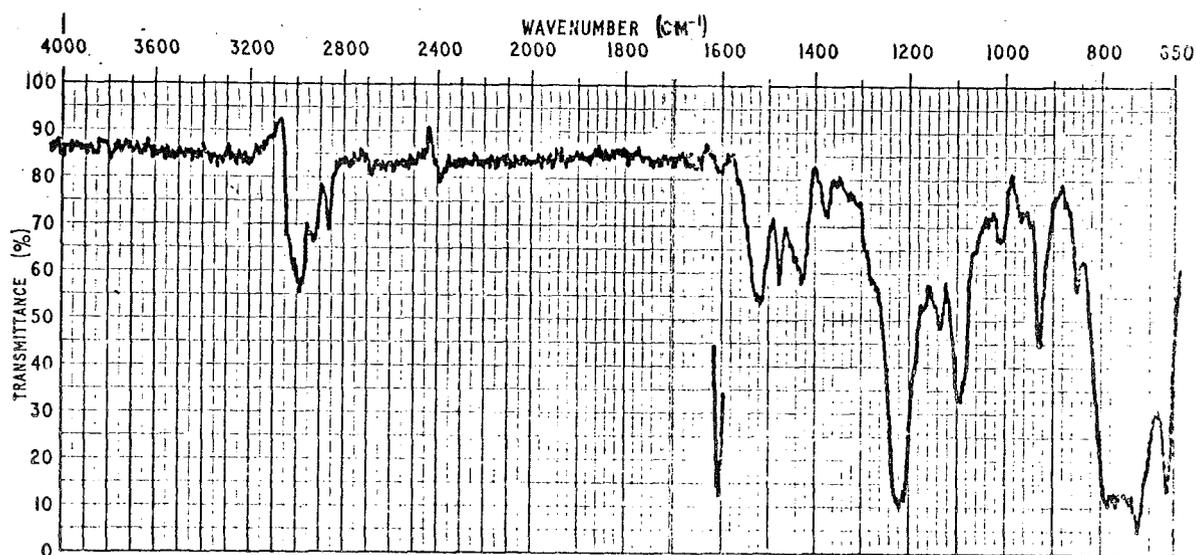


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.





RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 1, $H_1=6$.



IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

