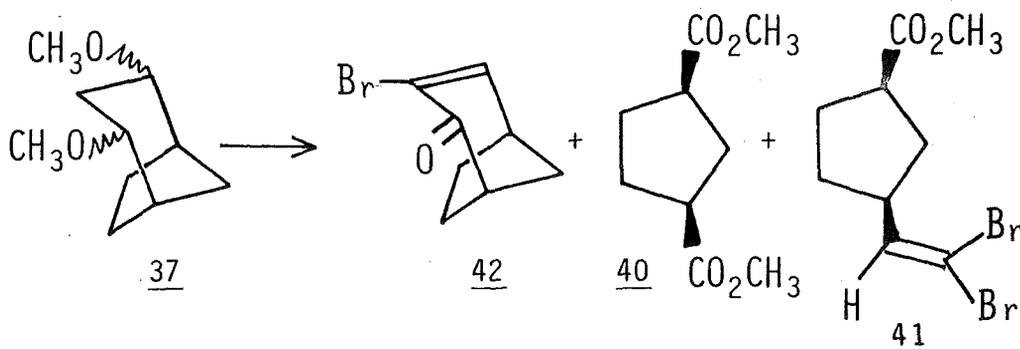


4.7.2.5. Con defecto de solución tampón de pH 8 y posterior esterificación con CH_2N_2 .

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 0,253 gr (1,5 mmoles) de 37, 2,290 gr (14 mmoles) de Br_2 y 14 ml de solución tampón de pH 8 conteniendo 0,175 mmoles de PO_4^{3-} y 0,450 mmoles de PO_4H^{2-} . Se agitó a temp. ambiente 88h, se añadieron 1,800 gr (45 mmoles) de NaOH y 1,200 gr (7,5 mmoles) de Br_2 , y se agitó 24h más.

Un tratamiento similar al del apartado 4.7.2.4. condujo a 0,122 gr (0,65 mmoles) de 40. Rdto. 44%.

4.7.2.6. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con CH_2N_2 .



En un balón de 50 ml se colocaron 0,405 gr (2,38 mmoles) de 37, 1,1 ml (21 mmoles) de Br_2 y 40 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 13,0 mmoles de PO_4H_2^- y 16,8 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 63h. Se añadieron 4,770 gr (119,2 mmoles) de NaOH, 0,28 ml (5,4 mmoles) de Br_2 y se agitó a temp. ambiente 24h.

Después de un tratamiento análogo al descrito en el apartado 4.7.2.4., se aislaron los siguientes productos:

a) Eluyendo con hexano:éter/9:1.- 0,052 gr (0,167 mmoles) de cis-3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxilato de metilo, 41.

Rdto. 7%.

RMN (CDCl_3), δ : 6,41 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,2-2,5 (abs. compleja, 2H), 2,5-1,2 (abs. compleja, 6H).

IR (CHCl_3), ν : 3000(s), 2910(m), 1725(s), 1440(m), 1360(m), 1170(m).

EM: 314(3), 312(6), 310(M^+ ,3), 283(4), 281(8), 179(M^+ -MeO,4), 282(6), 280(12), 278(M^+ -MeOH,6), 255(6), 253(11), 251(M^+ -MeO- C_2H_4 ,6), 254(7), 252(14), 250(M^+ - HCO_2Me ,7), 233(24), 231(M^+ -Br,24), 214(9), 212(19), 210($\text{C}_4\text{H}_4\text{Br}_2^+$,9), 201(12), 199(24), 197($\text{Br}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2^+$,12), 173(50), 171(Br_2CH^+ ,50), 151(M^+ -HBr-Br, 25), 91(C_7H_7^+ ,100).

CG: PE Sigma 1, columna DEGS 2 m., 180°C, 10 ml/min, 6,17 min.

Análisis: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ requiere 34,65% C, 3,88% H, 51,22% Br.

Encontrado 34,92% C, 3,75% H, 50,30% Br.

b) Eluyendo con hexano:éter/17:3.- 0,040 gr (0,20 mmoles) de 3-bromobicyclo[3.2.1]oct-3-en-2-ona, 42. Rdto. 8,4%.

RMN (CDCl_3), δ : 7,58 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3,4-2,7(abs. compleja, 2H), 2,5-1,0 (abs. compleja, 6H).

IR (CHCl_3), ν : 3000(s), 2900(m), 1685(s), 1590(w), 1320(m), 895(m).

EM: 202(34), 200(M^+ ,34), 174(16), 172($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$,16), 161(50),
159($\text{M}^+ - \text{C}_3\text{H}_5$,50), 133(31), 131(C_3OBr^+ ,31), 121($\text{M}^+ - \text{Br}$, 94),
93(100), 91(BrC^+ ,100), 77(C_6H_5^+ ,75).

Análisis: $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}$ requiere 47,81% C, 4,51% H, 39,76% Br.

Encontrado 47,77% C, 4,79% H, 39,71% Br.

c) Eluyendo con hexano:éter/8:2.- 0,137 gr (0,73 mmoles) de 40.
Rdto. 31%.

4.7.2.7. Con exceso de solución tampón de pH 7, en ausencia de luz y 7 días de reacción.

En un balón de 50 ml se colocaron 0,206 gr (1,21 mmoles) de 37, 0,52 ml (10 mmoles) de Br_2 y 24 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 7,81 mmoles de PO_4H_2^- y 10,07 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó, se cubrió con papel de aluminio y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 7 días. Se añadieron 2,890 gr (72,25 mmoles) de NaOH y 0,30 ml (5,8 mmoles) de Br_2 , y se agitó a temp. ambiente 24h más.

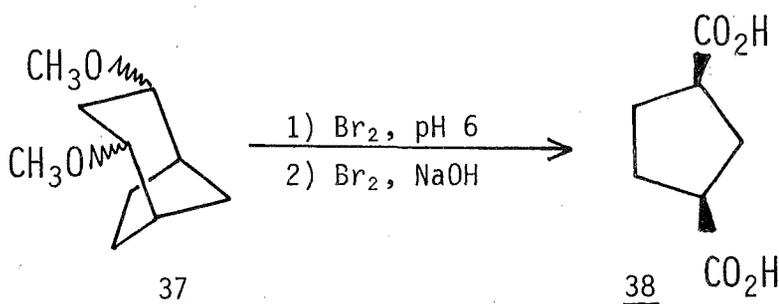
Después de un tratamiento como el descrito en el apartado 4.7.2.4., se aislaron 0,039 gr (0,126 mmoles) de 41 (10,4% de rdto.) y 0,069 gr (0,37 mmoles) de 40 (31% de rdto.).

4.7.2.8. Con exceso de solución tampón de pH 7, en ausencia de luz y 14 días de reacción.

En un balón de 50 ml se colocaron 0,118 gr (0,694 mmoles) de 37, 0,30 ml (5,85 mmoles) de Br₂ y 15 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 4,9 mmoles de PO₄H₂⁻ y 6,3 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se cerró, se cubrió con papel de aluminio y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 14 días. Se añadieron 1,500 gr (37,5 mmoles) de NaOH, 0,15 ml (2,9 mmoles) de Br₂, y se agitó a temp. ambiente 24h más.

Un tratamiento como el efectuado en el apartado 4.7.2.4., permitió aislar 0,041 gr (0,22 mmoles) de 40. Rdto. 32%.

4.7.2.9. Con exceso de solución tampón de pH 6.



En un balón de 100 ml se colocaron 0,260 gr (1,52 mmoles) de 37, 0,60 ml (11,7 mmoles) de Br₂ y 61 ml de solución tampón de pH 6 conteniendo 73,20 mmoles de PO₄H₂⁻ y 9,15 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 72h. Se añadieron 5,0 gr (125 mmoles) de NaOH, 0,30 ml (5,85 mmoles) de Br₂ y se agitó a temp. ambiente 36h.

Un tratamiento como el descrito en el apartado 4.7.2.2.,

permitió aislar 0,090 gr (0,57 mmoles) de 38. Rdto. 37,5%.

4.7.2.10. Con exceso de solución tampón de pH 6 y posterior esterificación con CH_2N_2 .

En un balón de 100 ml se colocaron 0,257 gr (1,40 mmoles) de 37, 0,59 ml (11,5 mmoles) de Br_2 y 56 ml de solución tampón de pH 6 conteniendo 67,2 mmoles de PO_4H_2^- y 8,4 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 66h. Se añadieron 5,0 gr (125 mmoles) de NaOH, 0,30 ml (5,8 mmoles) de Br_2 y se agitó a temp. ambiente 24h.

Después de un tratamiento análogo al descrito en el apartado 4.7.2.4., se aislaron 0,023 gr (0,074 mmoles, 5,3%) de 41 y 0,112 gr (0,60 mmoles) de 40. Rdto 43%.

4.7.2.11. Con exceso de solución tampón de pH 5 y posterior esterificación con CH_2N_2 .

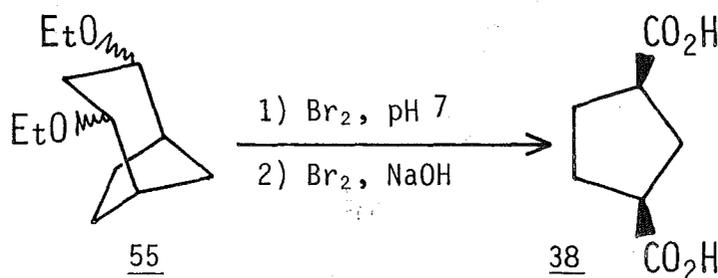
En un balón de 50 ml se colocaron 0,251 gr (1,36 mmoles) de 37, 0,58 ml (11,3 mmoles) de Br_2 y 27 ml de solución tampón de pH 5 conteniendo 4,54 mmoles de AcOH y 8,1 mmoles de AcONa. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 66h. Se añadieron 2,915 gr (63 mmoles) de NaOH, 0,29 ml (5,65 mmoles) de Br_2 y se agitó a temp. ambiente 24h más.

Un tratamiento análogo al descrito en el apartado 4.7.2.4., condujo a 0,089 gr (0,28 mmoles) de 41 (rdto. 21%), y a 0,087 gr (0,47 mmoles) de 40 (rdto. 34,4%).

4.7.3. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 2,4-DIETOXIBICICLO

[3.2.1] OCTANO, 55, CON BROMO.

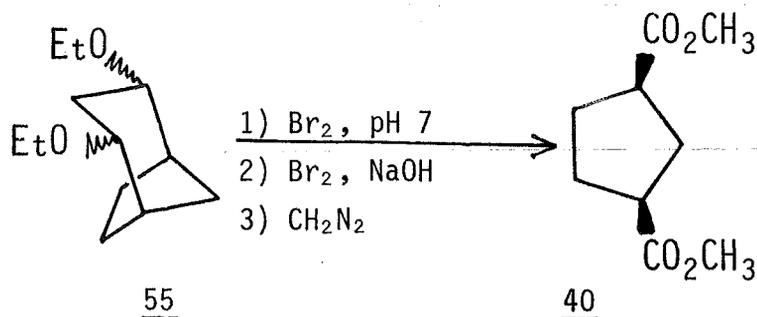
4.7.3.1. Con defecto de solución tampón de pH 7.



En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 0,200 gr (1,01 mmoles) de 55, 1,293 gr (8,08 mmoles) de Br_2 y 9,8 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,262 mmoles de PO_4H_2^- y 0,363 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó a temp. ambiente durante 60h. Se añadieron 0,732 gr (18,3 mmoles) de NaOH y 0,90 gr (5 mmoles) de Br_2 , y se agitó a temp. ambiente 24h más.

Un tratamiento análogo al descrito en el apartado 4.7.2.2. condujo a 0,146 gr de un sólido blanco, que cristalizado en benceno dio 0,071 gr (0,45 mmoles) de 38 de p.f.:119-121°C (lit. 121°C)⁵². Rdto. 44%.

4.7.3.2. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con CH₂N₂.

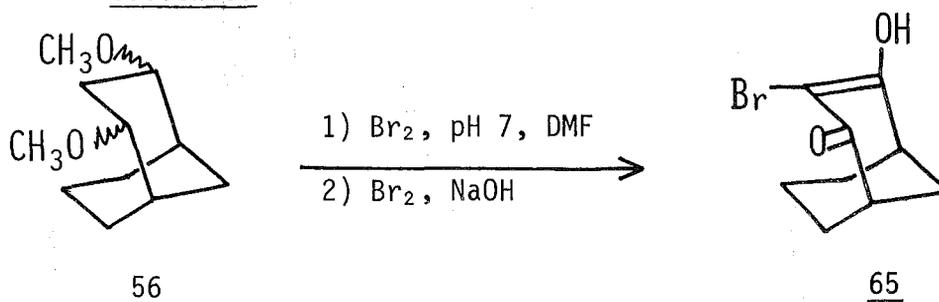


En un balón de 25 ml se colocaron 0,204 gr (1,03 mmoles) de 55, 1,290 gr (7,17 mmoles) de Br₂ y 10 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,262 mmoles de PO₄H₂⁻ y 0,363 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 56 h. Se añadieron 1,208 gr (30,2 mmoles) de NaOH, 0,90 gr (5,6 mmoles) de Br₂ y se agitó a temp. ambiente 24 h más.

Un tratamiento análogo al descrito en el apartado 4.7.2.4., permitió aislar 0,101 gr (0,54 mmoles) de 40. Rdto. 54%.

4.7.4. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 2,4-DIMETOXIBICICLO[3.3.1]NONANO, 56, CON BROMO.

4.7.4.1. Con defecto de solución tampón de pH 7 y DMF como codisolvente.



En un balón de 50 ml se colocaron 0,374 gr (2,03 mmoles) de 56, 0,86 ml (16,7 mmoles) de Br_2 , 15 ml de DMF y 20 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,524 mmoles de PO_4H_2^- y 0,726 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 66h, desapareciendo el color del bromo. Se añadieron 2,817 gr (70,4 mmoles) de NaOH y 0,53 ml (10,3 mmoles) de Br_2 , agitándose a temp. ambiente 24h más.

Se extrajo con CHCl_3 para eliminar la mayor parte de DMF. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se añadió Na_2SO_3 para destruir el exceso de Br_2 , se extrajo con éter (3x25 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,142 gr de un sólido blanco. Se intentó cristalizar en hexano, pero sólo se disolvió una parte de la que cristalizaron 0,074 gr de un sólido que no pudo ser identificado.

El sólido no soluble en hexano, se cristalizó en EtOH, obteniéndose 0,051 gr (0,22 mmoles) de cristales de p.f.:203-6°C que se identificaron como 3-bromobiciclo[3.3.1]nonan-2,4-diona,65. Rdto. 11%.

RMN (CDCl_3), δ : 9,9-7,7 (abs. amplia, 1H), 2,9-0,7 (abs. compleja, 10H).

IR (KBr), ν : 3400-2500(m), 1690(s), 1650(m), 1420(m), 1295(s), 1205(m), 1000(w).

EM: 232(26), 230(M^+ ,26), 204(2), 202(M^+ - C_2H_4 ,2), 203(4), 201(M^+ - C_2H_5 ,4), 191(4), 189(M^+ - C_3H_5 ,4), 190(6), 188(M^+ - C_3H_6 ,6), 177(14), 175(M^+ - C_4H_7 ,14), 164(5), 162(M^+ - C_5H_8 ,5), 151(M^+ -Br,59), 150(M^+ -HBr,11), 133(M^+ -BrH-OH,14), 123(M^+ - C_2H_4 -Br,21), 109(M^+ - C_3H_6 -Br,29), 108(M^+ - C_3H_7 -Br,26), 97($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$,14), 95($\text{C}_6\text{H}_7\text{O}^+$,26), 81($\text{C}_5\text{H}_5\text{O}^+$,100).

Análisis: $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_2$ requiere 46,78% C, 4,80% H, 34,58% Br.

Encontrado 46,63% C, 4,73% H, 34,48% Br.

4.7.4.2. Con defecto de solución tampón de pH 9.

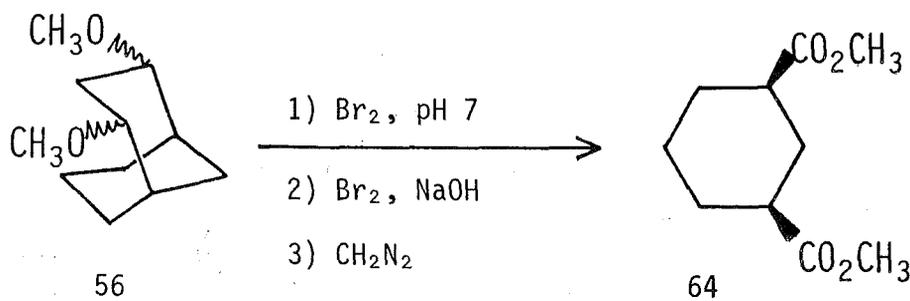
En un balón de 25 ml se colocaron 0,180 gr (0,98 mmoles) de 56, 4,3 ml (8,4 mmoles) de Br_2 y 10,9 ml de solución tampón de pH 9 preparada añadiendo 0,9 ml de HCl 0,1N a 10 ml de una solución 0,025M de Bórax. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 64h. Se añadieron 1,374 gr (34 mmoles) de

NaOH y 0,800 gr (5 mmoles) de Br_2 , agitándose a temp. ambiente 24h.

Se añadió Na_2SO_3 para destruir el exceso de Br_2 , se acidificó con HCl conc., se extrajo con éter (4x10 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,184 gr de un sólido blanco.

El producto se cristalizó tres veces en benceno, obteniendo 0,052 gr (0,22 mmoles) de un sólido blanco de p.f.:175-8°C que se identificó como 65 en base a sus características espectrales. Rdto. 23%.

4.7.4.3. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con CH_2N_2 .



En un balón de 25 ml se colocaron 0,184 gr (1 mmol) de 56, 0,43 ml (8,4 mmoles) de Br_2 y 10 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,262 mmoles de PO_4H_2^- y 0,363 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó a temp. ambiente 65h. Se añadieron 1,391 gr (34,7 mmoles) de NaOH y 0,800 gr (5 mmoles) de Br_2 , agitándose a temp. ambiente 24 h más. Se añadió Na_2SO_3 para destruir el exceso de Br_2 , se acidificó con HCl conc. y se extrajo con éter. Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el di-

solvente, obteniendo un crudo sólido de 0,217 gr, que se trató con una solución etérea de CH_2N_2 . Por evaporación del disolvente se obtuvo un crudo líquido de 0,230 gr que se cromatografió a través de 20 gr de gel de sílice, y eluyendo con hexano:éter/8:2, se obtuvieron 0,113 gr de un líquido cuyo análisis por CG indicó que era una mezcla de dos productos, por lo que se recromatografió a través de 20 gr de gel de sílice, obteniendo al eluir con hexano:éter/8:2, 0,084 gr (0,42 mmoles) de un producto único que se identificó como cis-ciclohexano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 64.
Rdto. 42%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,65 (s, 6H), 2,4-1,1 (abs. compleja, 10H).

IR (film), ν : 2975(s), 2890(m), 1730(s), 1435(m), 1370(m),
1250(s), 1205(s), 1160(s), 1035(m), 1000(m).

EM: 200(M^+ ,5), 169(M^+ -MeO,69), 168(M^+ -MeOH,100), 140(M^+ - HCO_2Me ,100),
109(M^+ - HCO_2Me -MeO,69), 108(M^+ - HCO_2Me -MeOH,69), 81(M^+ - HCO_2Me -
 CO_2Me ,96).

CG: PE Sigma 1, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 3,36 min.

4.7.4.4. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con MeOH/H^+ .

En un balón de 50 ml se colocaron 0,233 gr (1,26 mmoles) de 56, 0,54 ml (10,5 mmoles) de Br_2 y 20 ml de una solución tampón de pH 7 conteniendo 6,5 mmoles de PO_4H_2^- y 8,4 mmoles de PO_4H^{2-} .

El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 64h, depositándose un sólido blanco (el pH final era 7).

Se añadieron 1,890 gr (47,25 mmoles) de NaOH y 0,36 ml (7 mmoles) de Br₂, continuando la agitación 24h más, observándose al final de ellas que había un sólido blanco depositado. Se destruyó el Br₂ con Na₂SO₃, se acidificó con HCl conc., se añadieron 25 ml de agua, se extrajo con éter (4x15 ml), los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo sólido de 0,240 gr.

El crudo se reflujo con 12 ml de MeOH y 2 gotas de H₂SO₄ durante 16h. Se neutralizó con NaHCO₃, se añadieron 10 ml de H₂O y se extrajo con CHCl₃ (3x15 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,224 gr de un sólido blanco que, disuelto en CCl₄, cristalizó lentamente, dando 0,110 gr de 65 (0,48 mmoles). Rdto. 38%.

Por evaporación del CCl₄ se obtuvieron 0,097 gr de un líquido identificado como 64, puro por RMN (0,485 mmoles). Rdto. 38%.

4.7.4.5. Con exceso de solución tampón de pH 7, posterior agitación a pH 1 durante 24h antes de la reacción del haloformo y esterificación con MeOH/HCl.

En un balón de 50 ml se colocaron 0,238 gr (1,29 mmoles) de 56, 0,55 ml (10,7 mmoles) de Br₂ y 20 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 6,50 mmoles de PO₄H₂⁻ y 8,40 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 64h,

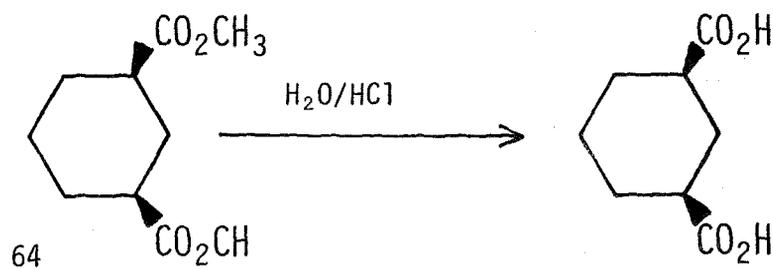
siendo el pH final = 7.

Se acidificó a pH < 1 con HCl conc., se añadieron 0,1 ml (1,95 mmoles) de Br₂ y se agitó a temp. ambiente 24h. Se añadieron 3,927 gr (98,17 mmoles) de NaOH (pH final fuertemente alcalino), 0,36 ml (6,75 mmoles) de Br₂ y se reflujo 20h. Se dejó enfriar, se destruyó el exceso de Br₂ con Na₂SO₃, se acidificó con HCl conc. y se extrajo con éter (4x25 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,211 gr de un sólido blanco que se reflujo 16h con 5 ml de MeOH y 3 gotas de HCl conc. Se evaporó a sequedad y se obtuvo un crudo mezcla de un sólido y un líquido, Por cristalización en CHCl₃ se obtuvieron 0,111 gr (0,48 mmoles) de 65. Rdto. 37%.

Las aguas de cristalización dieron por evaporación 0,097 gr de un líquido que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, obteniéndose a 115-120°C(horno)/18 torr 0,062 gr (0,31 mmoles) de 64 cromatográficamente puro. Rdto. 24%.

4.7.4.6. Obtención del ácido cis-ciclohexano-1,3-dicarboxílico.

Comprobación de la estereoquímica cis.

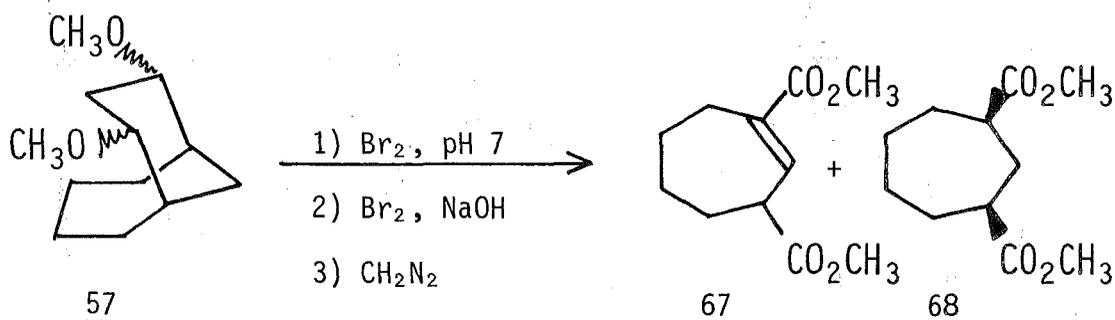


En un balón de 25 ml se colocaron 0,106 gr (0,53 mmoles)

de 64, 10 ml de H₂O y 2 gotas de HCl conc. La mezcla se refluyó 16h y se evaporó a sequedad, obteniendo 0,092 gr (0,53 mmoles) de un sólido blanco identificado como ácido cis-ciclohexano-1,3-dicarboxílico de p.f.: 165-167°C (lit. 167-167,8°C)⁵³.

4.7.5. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 7,9-DIMETOXIBICICLO

[4.3.1] DECANO, 57, CON BROMO.



En un balón de 25 ml se colocaron 0,252 gr (1,27 mmoles) de 57, 1,629 gr (10,18 mmoles) de Br₂ y 10 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,262 mmoles de PO₄H₂⁻ y 0,363 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 84h. Se añadieron 1,778 gr (44,45 mmoles) de NaOH y 0,34 ml (6,6 mmoles) de Br₂, agitándose a temp. ambiente 24 h más. Se añadió Na₂SO₃ para destruir el exceso de Br₂, se acidificó con HCl conc. y se extrajo con éter (3x10 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,252 gr de un líquido espeso que se trató con una solución etérea de CH₂N₂. Por evaporación del disolvente, se obtuvieron 0,274 gr de crudo que se cromatografiaron a baja presión a través de 20 gr de gel de sílice

(230-400 mesh)³⁵ eluyendo con mezclas de hexano:AcOEt.

Las fracciones eluidas con hexano:AcOEt/95:5 (0,021 gr) y con Hexano:AcOEt/9:1 (0,054 gr), eran una mezcla de dos sustancias principalmente. Por CG-EM se registraron los espectros de masas correspondientes.

Sustancia de menor tiempo de retención:

EM: 212(M^+ ,6), 181(M^+ -MeO,12), 180(M^+ -MeOH,9), 152(M^+ -HCO₂Me,38), 121(M^+ -HCO₂Me-MeO,12), 120(M^+ -HCO₂Me-MeOH,16), 93(M^+ -HCO₂Me-CO₂Me,100), 92(M^+ -2HCO₂Me,55), 91(C₇H₇⁺,63), 79(C₆H₇⁺,60), 77(C₆H₅⁺,55).

El espectro de masas está de acuerdo con lo esperable para el 1-ciclohepteno-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 67.

Sustancia de mayor tiempo de retención:

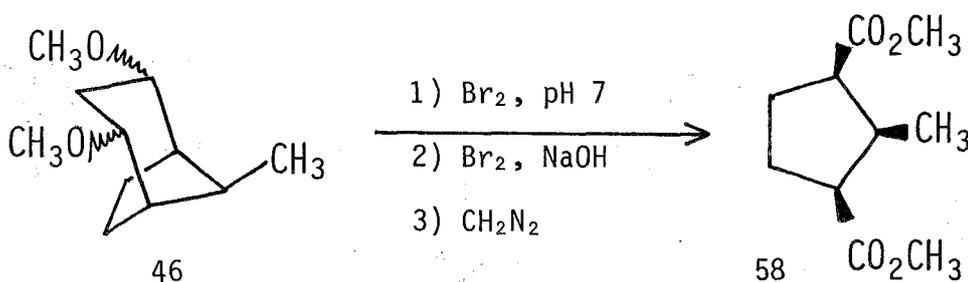
EM: 199(M^+ -CH₃,3), 183(M^+ -MeO,7), 182(M^+ -MeOH,7), 155(M^+ -CO₂Me,6), 154(M^+ -HCO₂Me,13), 123(M^+ -HCO₂Me-MeO,14), 122(M^+ -HCO₂Me-MeOH,28), 95(M^+ -HCO₂Me-CO₂Me,100), 94(M^+ -2HCO₂Me,36), 93(C₇H₉⁺,24), 91(C₇H₇⁺,22), 79(C₆H₇⁺,32), 77(C₆H₅⁺,27).

Está de acuerdo con lo esperable para cis-cicloheptano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 68.

El resto de fracciones de la cromatografía no pudieron ser identificadas.

4.7.6. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE *sin*-8-METIL-2,4-DIMETOXIBICICLO[3.2.1]OCTANO, 46, CON BROMO.

4.7.6.1. Obtención de (1*R*,2*S*,4*S*)-2-metilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 58.



4.7.6.1.1. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con MeOH/HCl.

En un balón de 50 ml se colocaron 0,249 gr (1,35 mmoles) de 46, 0,57 ml (11,1 mmoles) de Br₂ y 20 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 6,5 mmoles de PO₄H₂⁻ y 8,4 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se tapó y se agitó magnéticamente durante 63h a temp. ambiente (pH final = 7). Se añadieron 2,894 gr (72,25 mmoles) de NaOH, 0,3 ml (5,8 mmoles) de Br₂, y se agitó a temp. ambiente 24h. Se añadieron 20 ml de H₂O, Na₂SO₃ y HCl conc. hasta pH ácido. Se extrajo con éter (4x20 ml), los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y por evaporación del disolvente se obtuvo un crudo sólido de 0,272 gr.

El crudo se disolvió en 10 ml de MeOH, se añadieron 3 gotas de HCl conc. y se reflujo 16h. Se evaporó a sequedad, obte-

niendo 0,205 gr de un líquido que se cromatografió a través de 30 gr de gel de sílice, y eluyendo con hexano:AcOEt/85:15 se obtuvieron 0,139 gr (0,695 mmoles) de (1R,2S,3S)-2-metilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 58. Rdto. 51%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,58 (s, 6H), 3,1-2,5 (abs. compleja, 3H), 2,5-1,5 (abs. compleja, 4H), 0,73 (d, $J=7$ Hz, 3H).

IR (CHCl_3), ν : 2980(m), 1725(s), 1430(m), 1355(m), 1160(m)..

EM: 169(M^+ -MeO,18), 168(M^+ -MeOH,11), 140(M^+ - HCO_2Me ,55), 108(M^+ - HCO_2Me -MeOH,45), 81(M^+ - HCO_2Me - CO_2Me ,100).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 3,21 min.

Análisis: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_4$ requiere 59,99% C, 8,05% H.

Encontrado 59,72% C, 8,05% H.

4.7.6.1.2. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con MeOH/ H_2SO_4 .

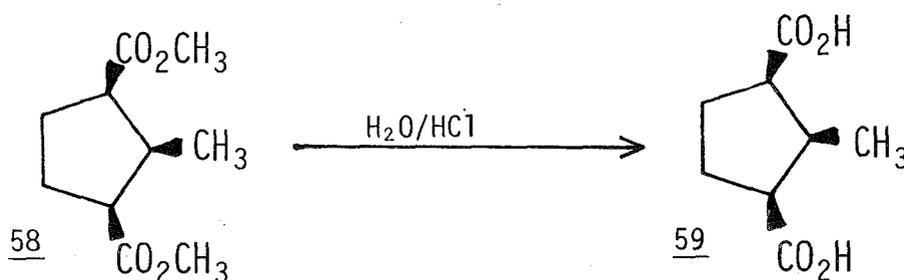
En un balón de 25 ml se colocaron 0,163 gr (0,89 mmoles) de 46, 0,23 ml (4,6 mmoles) de Br_2 y 10 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,262 mmoles de PO_4H_2^- y 0,363 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 72h. Se añadieron 1,752 gr (43,8 mmoles) de NaOH, 0,3 ml (5,8 mmoles) de Br_2 y se agitó a temp. ambiente 89h.

Se añadió Na_2SO_3 , 5 ml de H_2O y se acidificó con HCl conc.

Se extrajo con éter (4x 15 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,128 gr de crudo sólido que se lavó con CHCl_3 , obteniéndose una fracción soluble de 0,055 gr y una insoluble de 0,071 gr. La fracción insoluble se trató con 5 ml de MeOH y 4 gotas de H_2SO_4 , dejándose a reflujo 16h. Se dejó enfriar, se añadieron 35 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (3x10 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,079 gr (0,395 mmoles) de 58. Rdto. 44,6%.

La fracción soluble no pudo identificarse.

4.7.6.2. Obtención de ácido cis-Isoaposanténico³⁹, 59.



En un balón de 25 ml se colocaron 12 ml de H_2O , 3 gotas de HCl conc., 0,266 gr (1,33 mmoles) de 58 y se refluyó 16h.

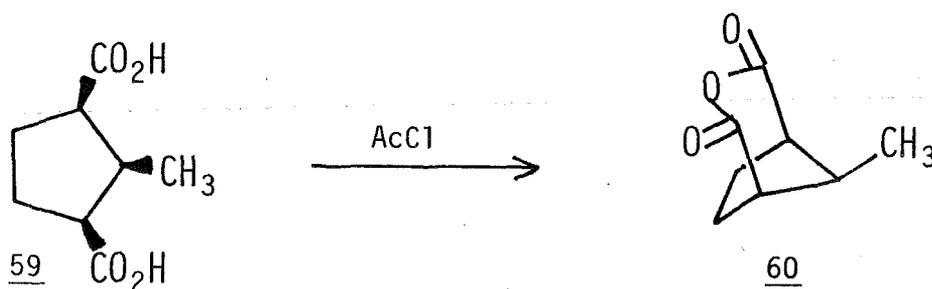
Se evaporó a sequedad y se obtuvieron 0,218 gr de un sólido que se cristalizó en AcOEt/hexano, obteniéndose 0,192 gr (1,12 mmoles) de 59 de p.f.: 160-163°C (lit. 155°C)³⁹. Rdto. 84%.

RMN (acetona- d_6), δ : 9,5 (abs. amplia, 2H), 3,4-2,5 (abs. compleja, 3H), 2,5-1,5 (abs. compleja, 4H), 0,88 (d, $J=7$ Hz, 3H).

IR (KBr), ν : 3600-2400(amplio,m), 1685(s), 1410(m), 1290(m), 1240(m).

EM: 173($M^+ + 1, 2$), 155($M^+ - OH, 8$), 154($M^+ - H_2O, 11$), 136($M^+ - 2H_2O, 19$), 126($M^+ - HCO_2H, 100$), 108($M^+ - HCO_2H - H_2O, 77$), 81($M^+ - HCO_2H - CO_2H, 55$).

4.7.6.3. Obtención de (1R,5S,8s)-8-metil-3-oxabicyclo[3.2.1]octan-2,4-diona³⁹, 60.



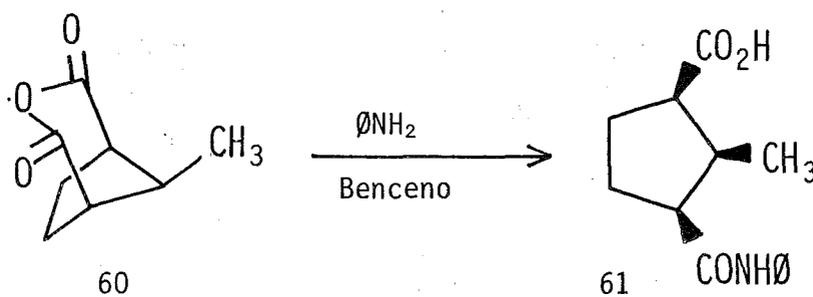
En un balón de 10 ml se colocaron 0,130 gr (0,76 mmoles) de 59 y 2 ml de $AcCl$. La mezcla se reflujoó 1h 30 min., se evaporó a sequedad, se añadió benceno anh. y se evaporó a sequedad de nuevo, obteniéndose 0,116 gr de un sólido que se identificó como 60. Rdto. 99%. P.f.: 175-176°C (lit. 174°C)³⁹.

RMN ($CDCl_3$), δ : 3,1 (abs. amplia, 2H), 2,5-1,6 (abs. compleja, 5H), 1,2 (d, $J=7$ Hz, 3H).

IR ($CHCl_3$), ν : 3000(m), 2910(w), 1815(s), 1760(s), 1050(s), 980(s), 950(s),

EM: 155($M^+ + 1, 1$), 154($M^+, 0, 5$), 126($M^+ - CO, 1$), 124($M^+ - H_2CO, 1$),
110($M^+ - CO_2, 25$), 95($M^+ - CO_2 - Me, 4$), 67(23), 55(100).

4.7.6.4. Obtención de la monoanilida del ácido (1R,2s,3S)-2-metil-
ciclopentano-1,3-dicarboxílico³⁹, 61.



En un balón de 10 ml se colocaron 0,116 gr (0,75 mmoles) de 60, 5 ml de benceno anh. y 2 ml de anilina recién destilada. Se agitó magnéticamente 16h y se reflujoó 3h, apareciendo un precipitado blanco. Se añadió AcOEt, se decantó el líquido y se lavó el sólido con AcOEt, se filtró y se dejó secar al aire, obteniendo 0,141 gr (0,57 mmoles) de 61. P.f.: 197-198°C (lit. 197-198°C)³⁹.

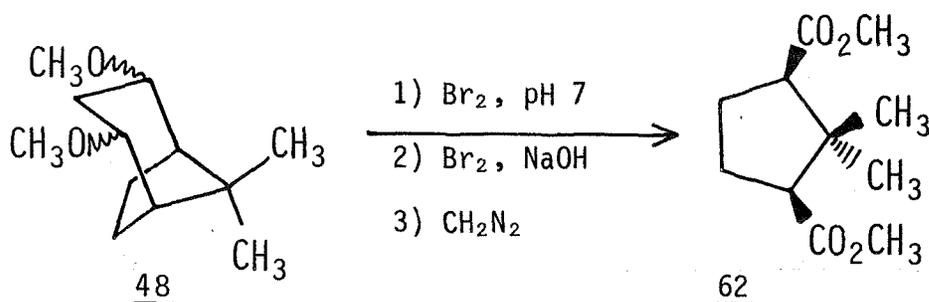
RMN (CD_3OD), δ : 8,0-7,0 (abs. compleja, 5H), 3,4-2,6 (abs. compleja, 3H), 2,6-1,5 (abs. compleja, 4H), 1,9 (d, $J=7$ Hz, 3H).

IR (KBr), ν : 3350(s), 3600-2500(amplio,m), 1700(w), 1665(w).

EM: 247($M^+, 13$), 230($M^+ - OH, 2$), 229($M^+ - H_2O, 1$), 203($M^+ - CO_2, 1$), 201($M^+ - HCO_2H, 1$), 155($M^+ - NHØ, 7$), 127($M^+ - CONHØ, 5$), 120($ØNHCO^+, 3$), 109 ($M^+ - H_2O - CONHØ, 9$), 93($ØNH_2^+, 100$), 81($M^+ - HCO_2H - CONHØ, 24$).

4.7.7. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 8,8-DIMETIL-2,4-DIMETOXIBICICLO[3.2.1] OCTANO, 48, CON BROMO.

4.7.7.1. Obtención de cis-2,2-dimetilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 62.



4.7.7.1.1. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con CH_2N_2 .

En un balón de 50 ml se colocaron 0,256 gr (1,30 mmoles) de 48, 0,55 ml (10,7 mmoles) de Br_2 y 14,8 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,39 mmoles de PO_4H_2^- y 0,54 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 63h, siendo el pH final de la solución < 1 . Se añadieron 3,6 gr (90 mmoles) de NaOH, 0,45 ml (8,8 mmoles) de Br_2 y se agitó a temp. ambiente 24h.

La solución se acidificó con HCl conc., se destruyó el exceso de Br_2 con Na_2SO_3 y se extrajo con éter (5x15 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo sólido que fue tratado con una solución de CH_2N_2 . La evaporación del disolvente condujo a 0,367 gr de crudo líquido que se cromatógrafió dos veces a través de 30 gr

de gel de sílice. Eluyendo con hexano:AcOEt/95:5 se obtuvieron 0,147 gr (0,687 mmoles) de un líquido que por destilación a 116-120°C(horno)/13 torr dio 0,120 gr (0,56 mmoles) de 62 puro por RMN. Rdto. 43%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,79 (s, 6H), 2,9-1,5 (abs. compleja, 6H),
1,38 (s, 3H), 0,81 (s, 3H).

IR (film), ν : 2970(m), 1730(s), 1435(m), 1160(m).

EM: 215($\text{M}^+ + 1, 0,5$), 214($\text{M}^+, 1$), 199($\text{M}^+ - \text{Me}, 0,5$), 183($\text{M}^+ - \text{MeO}, 12$), 182 ($\text{M}^+ - \text{MeOH}, 9$), 167($\text{M}^+ - \text{Me} - \text{MeOH}, 2$), 154($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Me}, 54$), 150($\text{M}^+ - 2\text{MeOH}, 7$), 140($\text{M}^+ - \text{Me} - \text{CO}_2\text{Me}, 8$), 139($\text{M}^+ - \text{Me} - \text{HCO}_2\text{Me}, 5$), 128 ($\text{M}^+ - \text{MeCOO} - \text{CH} = \text{CH}_2$, 15), 123($\text{M}^+ - \text{MeO} - \text{HCO}_2\text{Me}, 16$), 122($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{HCO}_2\text{Me}, 57$), 96($\text{M}^+ - 2\text{CO}_2\text{Me}, 32$), 95($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Me} - \text{CO}_2\text{Me}, 100$), 94($\text{M}^+ - 2\text{HCO}_2\text{Me}, 49$).

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ requiere 61,66% C, 8,47% H.

Encontrado 61,49% C, 8,64% H.

4.7.7.1.2. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con CH_2N_2 .

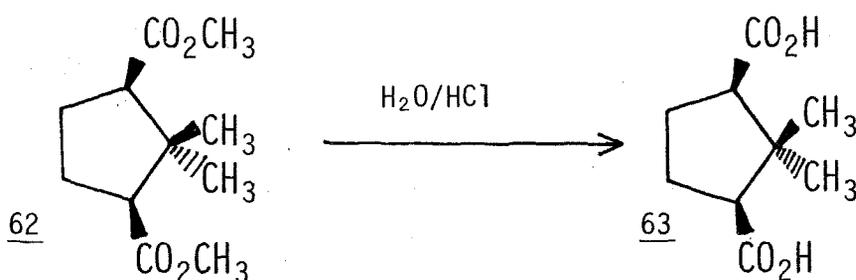
En un balón de 50 ml se colocaron 0,184 gr (0,92 mmoles) de 48, 0,40 ml (7,8 mmoles) de Br_2 y 19 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 6,17 mmoles de PO_4H_2^- y 7,98 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 68h, siendo el pH final = 7. Se añadieron 3,254 gr (81,4 mmoles) de NaOH,

0,25 ml (4,8 mmoles) de Br₂ y se agitó a temp. ambiente 24h más.

Después de un tratamiento análogo al descrito en el apartado 4.7.7.1.1., se obtuvieron 0,068 gr (0,32 mmoles) de 62.

Rdto. 34,5%.

4.7.7.2. Obtención de ácido cis-Apocanfórico⁴⁰, 63.



Una solución de 0,118 gr (0,55 mmoles) de 62 en 5 ml de H₂O, conteniendo 3 gotas de HCl conc., se reflujoó 25h. Se evaporó a sequedad obteniéndose un sólido de 0,090 gr que fue cristalizado en H₂O que contenía EtOH, obteniéndose 0,071 gr (0,38 mmoles) de 63 de p.f.: 206-8°C (lit., 203°C, 205°C, 206°C, 207°C y 209°C)⁴⁰. Rdto. 69,4%.

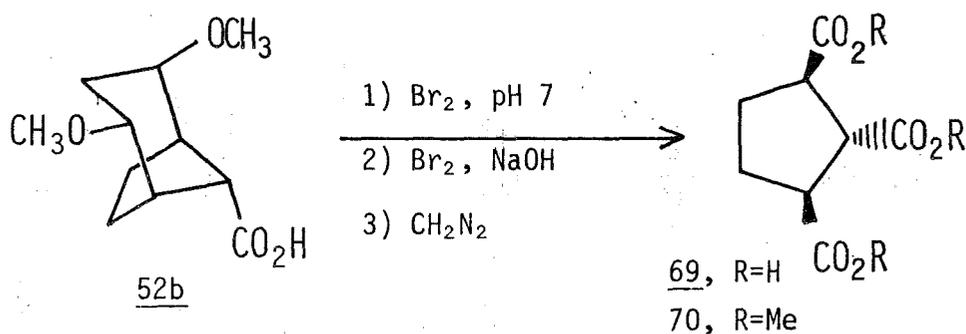
RMN (acetona-d₆), δ: 10,5-9,5 (abs. amplia, 2H), 3,0-2,4 (abs. compleja, 2H), 2,4-1,7 (abs. compleja, 4H), 1,45 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

IR (KBr), ν: 3700-2100(amplio,vs), 1680(vs), 1410(s), 1340(m), 1250(s), 1220(s), 1170(m).

EM: 169($M^+ - OH, 0,5$), 168($M^+ - H_2O, 2$), 153($M^+ - H_2O - Me, 0,5$), 150($M^+ - 2H_2O, 3$), 140($M^+ - HCO_2H, 8$), 126($M^+ - Me - CO_2H, 3$), 125($M^+ - Me - HCO_2H, 2$), 122($M^+ - H_2O - HCO_2H, 10$), 96($M^+ - 2CO_2H, 12$), 95($M^+ - CO_2H - HCO_2H, 21$), 94($M^+ - 2HCO_2H, 16$), 81($C_6H_9^+, 16$), 79($C_6H_7^+, 17$), 41($C_3H_5^+, 100$).

4.7.8. REACCION DE ACIDO (1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-DIMETOXIBICICLO

[3.2.1] OCTANO-8-CARBOXILICO, 52b, CON BROMO.



4.7.8.1. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con MeOH/HCl.

En un balón de 50 ml se colocaron 0,390 gr (1,82 mmoles) de 52b, 0,77 ml (15,4 mmoles) de Br_2 y 20 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 0,6 mmoles de PO_4H_2^- y 0,72 mmoles de PO_4H^{2-} . El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 63h. Se añadieron 7,0 gr (175 mmoles) de NaOH y 0,24 ml (4,8 mmoles) de Br_2 , agitándose a temp. ambiente 24h.

Se añadió Na_2SO_3 para destruir el exceso de Br_2 , se acidificó con HCl conc, se añadieron 25 ml de H_2O y se extrajo continuamente con éter durante 4 días. Los extractos se evaporaron a sequedad obteniendo un crudo de 0,434 gr.

Una porción de 0,306 gr de crudo se disolvió en 2 ml de NaOH 3N. Se extrajo con CH_2Cl_2 (3x2 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo una fracción neutra de 0,022 gr que no pudo identificarse. La fase acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo continuamente con éter durante 16h. Los extractos se evaporaron a sequedad, obteniendo 0,152 gr de un aceite espeso. Una porción de 0,072 gr de este aceite se cristalizó con HCl \approx 3N, obteniendo 0,020 gr de un sólido de p.f.: 167-169°C, identificado como ácido (1R,2r,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico, 69 (P.f. lit. 169°C)⁴⁰.

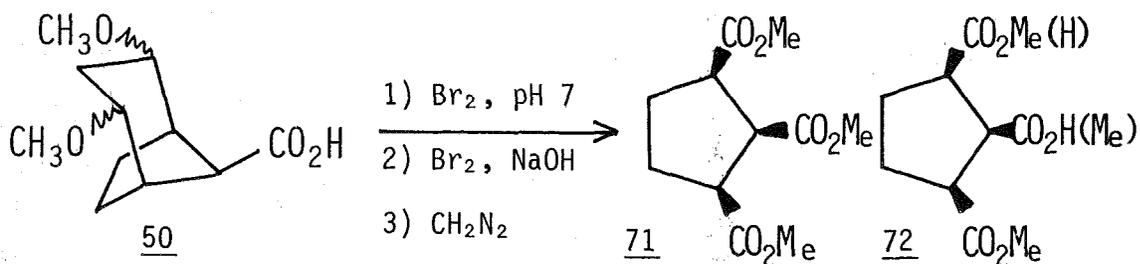
El resto de crudo (0,128 gr) y del aceite espeso (0,080 gr) se trataron conjuntamente con solución etérea de CH_2N_2 . Por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,269 gr de crudo líquido que se cromatografiaron a baja presión a través de 10 gr de gel de sílice (230-400 mesh)³⁵, obteniendo al eluir con hexano:AcOEt/95:5 una fracción de 0,069 gr de un líquido identificado como (1R,2r,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxilato de trimetilo, 70. Rdto. 0,282 mmoles.

RMN (CDCl_3), δ : 3,7 (s, 9H), 3,65-2,90 (abs. compleja, 3H),
2,2-1,9 (abs. compleja, 4H).

IR (film), ν : 2975(s), 1740-1720(s), 1440(s), 1270(s), 1220(s),
1160(s), 1000(m).

Rdto. de la operación, calculado sobre 69 y 70 juntos: 21%.

4.7.9. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DEL ACIDO sin-2,4-DI-METOXIBICICLO[3.2.1]OCTANO-8-CARBOXILICO, 50, CON BROMO.



4.7.9.1. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con CH₂N₂.

En un balón de 50 ml se colocaron 0,343 gr (1,6 mmoles) de 50, 0,68 ml (13,2 mmoles) de Br₂ y 32 ml de solución tampón de pH 7 conteniendo 10,4 mmoles de PO₄H₂⁻ y 13,4 mmoles de PO₄H²⁻. El balón se tapó y se agitó magnéticamente a temp. ambiente 68h. Se añadieron 3,92 gr (98 mmoles) de NaOH y 0,4 ml (7,8 mmoles) de Br₂, agitándose a temp. ambiente 24h más.

Se añadieron Na₂SO₃, 50 gr de hielo picado y HCl conc. hasta pH ácido. Se extrajo continuamente con éter durante 13 días. Los extractos se evaporaron a sequedad obteniéndose 0,330 gr de un crudo espeso que se trató con solución etérea de CH₂N₂. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,571 gr de un líquido que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, obteniendo a 130-135°C(horno)/15 torr una fracción de 0,245 gr cuyo análisis por CG indicó que era una mezcla de 3 productos fundamentalmente. Se cromatografió a baja presión a través de 10 gr de gel de sílice (230-400 mesh)³⁵, obteniendo las siguientes fracciones:

- a) Eluido con hexano/AcOEt/9:1.- 0,016 gr de un líquido no identificado.
- b) Eluido con hexano/AcOEt/85:15.- 0,018 gr (0,078 mmoles) de 51a.
- c) Eluido con hexano/AcOEt/8:2.- 0,072 gr de un líquido cuyas características espectrales concordaban para (1R,2S,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxilato de trimetilo, 71.

RMN (CDCl_3), δ : 3,72 (s, 9H), 3,6-2,8 (abs. compleja, 3H),
2,7-1,5 (abs. compleja, 4H).

IR (film), ν : 2970(s), 1760-1720(s), 1430(s), 1200(s).

EM: 213(M^+ -MeO,19), 212(M^+ -MeOH,10), 185(M^+ -CO₂Me,1), 184(M^+ -HCO₂Me,3), 171(M^+ -HCO₂Me-Me,4), 153(M^+ -HCO₂Me-MeO,14), 152(M^+ -HCO₂Me-MeOH,30), 125(M^+ -HCO₂Me-CO₂Me,58), 124(M^+ -2HCO₂Me,57), 93(M^+ -2HCO₂Me-MeO,51), 67(C₅H₇⁺,81), 59(MeO₂C⁺,100).

- d) Eluido con hexano:AcOEt/7:3.- 0,028 gr de un líquido cuyas características espectrales concordaban para un diester-monoácido, 72, derivado del ácido (1R,2S,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico, 73.

RMN (CDCl_3), δ : 3,79 (s), 3,7-3,1 (abs. compleja), 3,68 (s) total 9H, 2,5-1,9 (abs. compleja, 4H).

IR (film), ν : 3700-3100(m), 2970(m), 1750-1730(s), 1430(m), 1210(s).

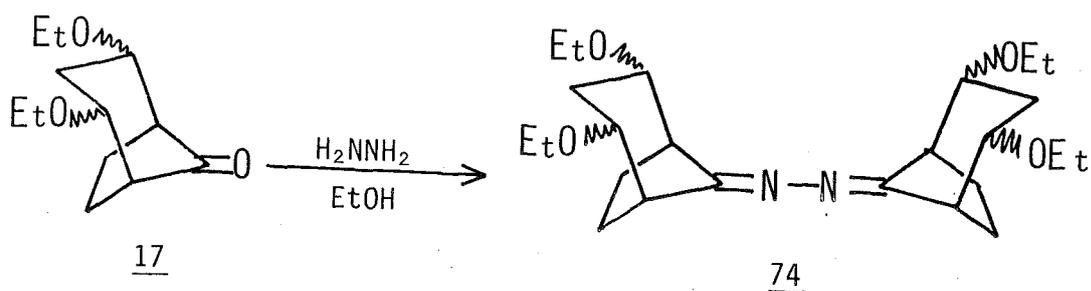
EM: 230(M^+ ,3), 229(M^+ -1,16), 213(M^+ -OH,6), 169(M^+ -1-HCO₂Me,58), 137(M^+ -1-HCO₂Me-MeOH,26), 109(M^+ -1-2HCO₂Me,52), 73(MeO₂C-CH₂⁺,100), 59(MeO₂C⁺,81).

El resto de las fracciones no pudieron ser identificadas.

Por separado, se refluieron las fracciones c) y d) de la columna anterior con 5 ml de H₂O y 5 gotas de HCl conc. durante 16h. Se evaporaron a sequedad, y en ambos casos se obtuvo rendimiento cuantitativo en un aceite viscoso que no pudo cristalizarse y cuya RMN parecía indicar que era 73.

4.8. INTENTOS DE DIMERIZACION DE 2,4-DIETOXIBICICLO [3.2.1] OCTAN-8-ONA.

4.8.1. Preparación de la azina de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona⁵⁴, 74.



En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética y atmósfera de N_2 , se introdujeron 0,500 gr (2,3 mmoles) de 17 disuel-

tos en 10 ml de EtOH absoluto y se adicionaron lentamente 0,108 gr (1,72 mmoles de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$) de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 80% en H_2O , disueltos en 5 ml de EtOH absoluto. Se reflujoó 6h 30 min. y se agitó a temp. ambiente 16h. Se eliminó el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo que se disolvió en 20 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (5x10 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,500 gr de un aceite amarillo, que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, obteniéndose a $190-200^\circ\text{C}$ (horno)/0,3 torr 0,440 gr (2,2 mmoles) de un aceite amarillo identificado como 74. Rdto. 95%.

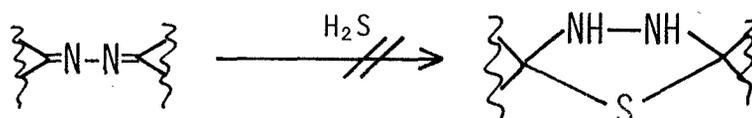
RMN (CDCl_3), δ : 4,0-3,1 (abs. compleja, 12H), 3,0-2,7 (abs. compleja, 4H), 2,3-1,5 (abs. compleja, 12H), 1,18 (t, $J=7$ Hz, 12H).

IR (CCl_4), ν : 3000(m), 2900(m), 1680 (m), 1095(s).

EM: 420(M^+ ,5), 392($\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_4$,2), 391($\text{M}^+ - \text{Et}$,7), 374($\text{M}^+ - \text{EtOH}$,2), 345 ($\text{M}^+ - \text{EtOH} - \text{Et}$,28), 210($\text{M}^+ / 2$,76), 164($\text{M}^+ / 2 - \text{EtOH}$,18), 129($\text{EtO}-\text{CH}^+-\text{CH}=\text{CH}-\text{OEt}$,100), 85($\text{EtO}-\text{CH}^+-\text{CH}=\text{CH}_2$,26).

Análisis: $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4$ requiere 68,54% C, 9,59% H, 6,66% N.

Encontrado 68,70% C, 9,65% H, 6,51% N.

4.8.2. Intentos de adición de H₂S a 74⁵⁴.74

4.8.2.1. Sin catalizador.

En un balón de 100 ml de 3 bocas se colocaron 0,430 gr (2,15 mmoles) de 74 disueltos en 20 ml de acetona:benceno/3:1. La mezcla se agitó magnéticamente y se burbujeó H₂S gaseoso durante 20h. Se evaporó el disolvente y se obtuvo un crudo de 0,400 gr cuyo IR indicaba que era el producto de partida.

4.8.2.2. Con catalizador.

En un balón de 100 ml de 3 bocas se colocaron 0,280 gr (1,40 mmoles) de 74 disueltos en 20 ml de benceno y una traza de ácido p-TsOH como catalizador. Se agitó magnéticamente y se burbujeó H₂S gaseoso durante 24h. La solución resultante se neutralizó con NaHCO₃, se lavó con H₂O (2x2 ml), se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo de 0,250 gr cuyo IR concordaba con el del producto de partida.

5. CONCLUSIONES

1. Han resultado negativos los ensayos de obtención de 3-oxabicyclo[3.2.1]octan-8-ona por reacción de éter bisclorometílico con N-(1-ciclopentenil)pirrolidina.

2. Se han sintetizado una serie de 2,4-dialcoxibicyclo[3.2.1]octan-8-onas por reacción entre la N-(1-ciclopentenil)pirrolidina y los 1,3-dialcoxi-1,3-dicloropropanos correspondientes.

3. Se ha aplicado el procedimiento puesto a punto para la síntesis de 2,4-dialcoxibicyclo[3.2.1]octan-8-onas a la obtención de 2,4-dimetoxibicyclo[3.3.1]nonan-9-ona y 7,9-dimetoxibicyclo[4.3.1]decan-10-ona, si bien los rendimientos obtenidos son netamente inferiores.

4. Mediante la espectrometría de RMN, combinada con la utilización del reactivo de desplazamiento químico $\text{Eu}(\text{fod})_3$, se han podido asignar inequívocamente las configuraciones de los estereoisómeros de las 2,4-dialcoxibicyclo[3.2.1]octan-8-onas y 2,4-dimetoxibicyclo[3.3.1]nonan-9-ona, previamente separados por cromatografía en columna.

5. Se ha efectuado un análisis conformacional, basado esencialmente en datos de RMN protónica, que ha puesto de manifiesto que en los estereoisómeros de las 2,4-dialcoxibicyclo[3.2.1]octan-8-onas, el anillo de ciclohexanona tiene conformación silla, y que en todos los estereoisómeros de la 2,4-dimetoxibicyclo[3.3.1]nonan-9-ona, la conformación preferente es la doble-silla.

6. Se ha puesto a punto un procedimiento de rendimiento medio para la obtención, en un sólo paso, de anilinas 2,6-disustituidas, mediante reacción entre enaminas derivadas de pirrolidina y cetonas lineales bis- α -metilénicas y 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano. Estas anilinas serían difícilmente obtenibles a partir de derivados bencénicos.

7. Se ha podido constatar que las enaminas derivadas de β -cetoesteres α -sustituidos, dan rendimientos muy bajos en productos de C-alkilación por reacción con 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano.

8. Se han preparado y caracterizado una larga serie de productos derivados de la 2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, mediante aplicación de procedimientos descritos, con vistas a un estudio de oxidación del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno a dos grupos carboxilo.

9. Se ha puesto a punto un procedimiento de transformación del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno en dos grupos carboxilo por reacción de los sustratos adecuados con bromo en el seno de soluciones tampón de pH 6-7, seguida de reacción del haloformo, siendo el rendimiento global de esta operación del orden del 40-50%.

10. Se han realizado por primera vez, las síntesis totales de los ácidos cis-Isoaposanténico y cis-Apocanfórico, anteriormente preparados por degradación de productos naturales, siendo

la idea básica, en ambos casos, el uso del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno como dos grupos carboxilo latentes.

11. Se ha sintetizado el ácido (1R,2r,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico haciendo uso del puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno como dos grupos carboxilo latentes, que coincide con el único ácido meso-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico descrito en la bibliografía. La síntesis del ácido (1R,2s,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico se ha conseguido con un bajo rendimiento, si bien falta caracterizarlo inequívocamente.

12. Han resultado negativos los intentos de dimerizar la 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona mediante el método descrito por Barton, y no son muy alentadores los resultados obtenidos por el método de McMurry (Ti(0)).

13. A lo largo de esta Tesis se ha desarrollado la metodología necesaria para introducir un puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno entre las posiciones 2 y 5 de la ciclopentanona y su posterior transformación en dos grupos carboxilo cis en modelos adecuados, que eran parte de los objetivos propuestos en la misma. La culminación de la secuencia indicada en el esquema 1 (pág. 2), en la que el puente de 1,3-dimetoxi-1,3-propilideno equivale a dos grupos carboxilo latentes, requiere únicamente la dimerización de la 2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona. La funcionalidad latente desarrollada, es compatible con cualquiera de los procesos indicados en el esquema 2 (pág. 4), por lo que queda a-

bierta la posibilidad de culminación de dicha secuencia, si bien no cabe esperar que el rendimiento global de la misma sea elevado.

14. A lo largo de esta Tesis se han preparado y caracterizado por métodos espectroscópicos y analíticos, los siguientes productos no descritos en la bibliografía:

2,4-Dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1R,2R,4S,5S)-2,4-Dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1R,2R,4S,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1R,2S,4R,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

2,4-Diisopropoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Diisopropoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

(1R,2S,4R,5S)-2,4-Diisopropoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

1,1,3,3-Tetrabenciloxipropano.

1,3-Dibenciloxi-1,3-dicloropropano.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dibenciloxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona.

(1R,2R,4S,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona.

(1R,2S,4R,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona.

7,9-Dimetoxibiciclo[4.3.1] decan-10-ona.

(1RS,2SR,4RS,5RS)-2,4-Dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1] octano-1-carboxilato de etilo.

(1RS,2RS,4RS,5RS)- y (1RS,2SR,4SR,5RS)-2,4-Dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1] octano-1-carboxilato de etilo.

N-(2'-m-terfenil)pirrolidina.

3-(N-pirrolidinil)pent-2-enodioato de dimetilo.

2-(N-pirrolidinil)iso-ftalato de dimetilo.

2-Metil-3-(N-pirrolidinil)-2-buteniato de etilo.

N-(2,6-Dimetilfenil)pirrolidina.

2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] octano.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] octano.

sin-8-Metil-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octan-8-ol.

(1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-8-Metil-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octan-8-ol.

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

8-Metilen-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano.

(1R,2S,4R,5S)-8-Metilen-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-8-Metilen-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano.

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

sin-(2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] oct-8-il)metanol.

{(1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] oct-8-il} metanol.

{(1R,2S,4R,5S,8s)-2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] oct-8-il} metanol.

Acido sin-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico.

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

Acido (1R,2S,4R,5S,8s)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico.

(1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo.

(1R,2S,4R,5S,8s)-2,4-Dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo.

(1R,2R,4R,5S,8R)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo.

Acido (1R,2R,4R,5S,8R)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano-8-carboxílico.

{(1R,2R,4R,5S,8R)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1] oct-8-il} metanol.

8,8-Etilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano.

8,8-Dimetil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano.

2,4-Dietoxibiciclo[3.2.1] octano.

2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1] nonano.

7,9-Dimetoxibiciclo[4.3.1] decano.

Acido cis-3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxílico.

cis-3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxilato de metilo.

3-Bromobiciclo[3.2.1] oct-3-en-2-ona.

3-Bromobiciclo[3.3.1] nonan-2,4-diona.

(1R,2s,3S)-2-Metilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo.

cis-2,2-Dimetilciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo.

Acido (1R,2r,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico.

(1R,2r,3S)-Ciclopentano-1,2,3-tricarboxilato de trimetilo.

Acido (1R,2s,3S)-ciclopentano-1,2,3-tricarboxílico.

(1R,2s,3S)-Ciclopentano-1,2,3-tricarboxilato de trimetilo.

Azina de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.

6. REFERENCIAS

1. W. Carruthers, "Some modern methods of Organic synthesis", Cambridge University Press, 1971, pág. 47.
2. Ibid, pág. 41.
3. a) C.G. Overberger y M. Lapkin, J.Amer.Chem.Soc., 77, 4651 (1955).
b) C.G. Overberger y M.B. Berenbaum, Org.Syn.Coll.Vol. IV, 273 (1963).
4. P.G.J. Arapakos, J.Amer.Chem.Soc., 89, 6795 (1967).
5. Hidrólisis de los grupos ciano a grupos carboxilo, seguida de descarboxilación oxidativa con $(AcO)_4Pb$.
6. H. Sauter, H-G. Hörster y H. Prinzbach, Angew.Chem. internat. Edit., 12(12), 991 (1973).
7. J. Buter, S. Wassenaar y R.M. Kellogg, J.Org.Chem., 37, 4045 (1972).
8. E.J. Corey, R.L. Danheiser y S. Chandrasekaran, J.Org.Chem., 41(2), 260 (1976).
9. J.E. McMurry, M.P. Fleming, K.L. Kees y L.R. Krepski, J.Org.Chem., 43(17), 3255 (1978) y referencias citadas allí.
10. R. Amposta, P. Camps, M. Figueredo, C. Jaime y A. Virgili, Anales de Química, pendiente de aceptación.
11. W. Clark Still, Synthesis, 453 (1976).
12. T.V. Protopopova y A.P. Skoldinov, Zhur.Obscheĭ.Khim., 29, 3982 (1959); (Chem.Abt., 54, 20869f).
13. Ibid, 27, 57 (1957).
14. a) R. Ammon y R.D. Fischer, Angew.Chem.internat.Edit., 11, 675 (1972).

- b) A.F. Cockerill, G.L.O. Davies, R.C. Harden y D.M. Rackham, Chem.Rev., 73, 553 (1973).
15. J.A. Peters, J.M. Van der Toorn y H. Van Bekkum, Tetrahedron, 30, 633 (1974).
16. L.M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon Press, Oxford, 1969, pág. 238.
17. a) Cita 15 de esta relación.
- b) J.A. Peters, J.M. Van der Toorn y H. Van Bekkum, Tetrahedron, 31, 2273 (1975).
- c) E.L. Osina, V.S. Mastryukov, L.V. Vilkov y N.A. Belikova, J.Chem.Soc.Chem.Comm., 12 (1976).
- d) H.J. Schneider y W. Ansorge, Tetrahedron, 33, 265 (1977).
- e) J.A. Peters, J.M. Van der Toorn y H. Van Bekkum, Tetrahedron, 33, 349 (1977).
18. R.A. Appleton, C. Egan, J.M. Evans, S.H. Graham y J.R. Dixon, J.Chem.Soc. C, 1110 (1968).
19. E.N. Marwell y R.S. Knutson, J.Org.Chem., 35, 388 (1970).
20. E.L. Eliel, "Stereochemistry of carbon compounds", McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, 1962, pág. 237.
21. J.L. Bellamy, "Advances in Infrared Group Frequencies", vol. II, Chapman and Hall, London, 1975, pág. 141.
22. J.J. Looker, J.Org.Chem., 31, 2973 (1966).
23. G. Stork, A. Brizzolara, J. Szmuszkovicz y R. Terrell, J.Amer. Chem.Soc., 85, 207 (1963).
24. J. Molas, Tesis de licenciatura, U.A.B., en curso de realización.
25. E. Winterfeldt y J. Margrit Nelke, Chem.Ber., 101, 2381 (1968).
26. J. Kucera, Z. Janousek y Z. Arnold, Collect.Czech.Chem.Comm., 35(12), 3618 (1970).

27. S.A. Tiscler y L.Weiler, Tetrahedron Letters, (51), 4903 (1979).
28. V. Deulofeu y T.H. Guerrero, Org.Syn.Coll.Vol. III, 586 (1955).
29. L.F. Fieser y M. Fieser, "Reagents for Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., New York, 1967, vol. I, pág. 66.
30. M.E. Jung y M.A. Lyster, J.Org. Chem., 42(23), 3761 (1977).
31. I.T. Harrison y S. Harrison, J.Chem.Soc.Chem.Comm., (20), 752 (1966).
32. N.C. Deno y N.H. Potter, J.Amer.Chem.Soc., 89(14), 3550 (1967).
33. E.J. Corey et al., J.Amer.Chem.Soc., 86, 478 (1964).
34. R.J. Rawson y J.T. Harrison, J.Org.Chem., 35, 2057 (1970).
35. W.C. Still, M. Kahn y A Mitra, J.Org.Chem., 43, 2923 (1978).
36. M. Figueredo, Tesis de Licenciatura, Univ. Autónoma Barcelona (1979).
37. a) R.S. Brown y R.W. Marcinko, J.Amer.Chem.Soc., 99, 6500 (1977).
b) A. Diaz y J. Fulcher, J.Amer.Chem.Soc., 96, 7954 (1974).
38. J.F.W. McOmie, "Protective groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, 1973, pág. 192.
39. G. Komppa y S. Beckmann, Liebig's Annalen der Chemie, 523, 68-87 (1936).
40. Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, H9, 741.
41. D.E. James y J.K. Stille, J.Amer.Chem.Soc., 98(7), 1810 (1976).
42. Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie, E II 9, 703.
43. S.R. Buc, Org.Syn.Coll.Vol. IV, 101 (1963).
44. S. Hünig y M. Kiessel, Chem.Ber., 91, 380 (1958).
45. Ref. 13 de esta relación.
46. R.O.Sauer, J.Amer.Chem.Soc., 66, 1707 (1944).
47. R.K. Murray y K.A. Babiak, J.Org.Chem., 38(14), 2556 (1973).
48. H.C. Brown y R.L. Sharp, J.Amer.Chem.Soc., 88(24), 5851 (1966).
49. E.D. Amstutz et al., Org.Syn.Coll.Vol. II, 462 (1943).

50. a) F. Arndt, Org.Syn.Coll.Vol. II, 165 (1943).
b) A.I. Vogel, "Practical Organic Chemistry", Longmans, 3^a Ed., 1967, pág. 971.
51. V. Buss, R. Gleiter y P. von R. Schleyer, J.Amer.Chem.Soc., 93, 3927 (1971).
52. Handbook of Chemistry and Physics, 52nd Ed., 1971-72, The Chemical Rubber Co., Cleveland, Ohio, pág. C-261.
53. Ibid, pág. C-256.
54. A.P. Schaap y G.R. Faler, J.Org.Chem., 38(17), 3061 (1973).

7. INDICE

PROLOGO

1. INTRODUCCION Y OBJETO.....	1
2. PARTE TEORICA.....	11
2.1. INTENTO DE OBTENCION DE 3-OXABICICLO [3.2.1] OCTAN-8-ONA.....	12
2.2. OBTENCION DE 2,4-DIALCOXIBICICLO [3.2.1] OCTAN-8-ONAS.....	16
2.3. ASIGNACION DE LA CONFIGURACION A LOS ESTEREOISOMEROS DE LAS 2,4-DI- ALCOXIBICICLO [3.2.1] OCTAN-8-ONAS.....	25
2.4. SINTESIS DE 2,4-DIMETOXIBICICLO [3.3.1] NONAN-9-ONA. SEPARACION DE ESTEREOISOMEROS Y ASIGNACION DE SUS CONFIGURACIONES.....	41
2.5. ANALISIS CONFORMACIONAL DE LOS ESTEREOISOMEROS DE LAS 2,4-DIAL- COXIBICICLO [3.n.1] ALCAN-(n+6)-ONAS.....	50
2.6. OTRAS REACCIONES DE ENAMINAS DERI- VADAS DE CETONAS CICLICAS Y PIRRO- LIDINA CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXI-	

PROPANO.....	58
2.7. REACCIONES DE ENAMINAS DERIVADAS DE CETONAS NO CICLICAS CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO.....	61
2.8. RESUMEN DE LA BISALQUILACION DE ENAMINAS CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO.....	68
2.9. PLANTEAMIENTO Y RESOLUCION DE LA CONVERSION DEL PUENTE 1,3-DIALCOXI-1,3-PROPILIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO.....	71
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.....	78
2.11. CONVERSION DEL PUENTE 1,3-DIALCOXI-1,3-PROPILIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO EN DIVERSOS SUSTRATOS.....	93
2.12. ENSAYOS DE DIMERIZACION DE 2,4-DIETOXIBICICLO[3.2.1] OCTAN-8-ONA.....	103
3. ESPECTROS.....	106

4. PARTE EXPERIMENTAL.....	173
4.1. INTENTOS DE PREPARACION DE 3-OXA- BICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ONA.....	176
4.1.1. Preparación de N-(1-ciclopentenil)pi- rrolidina.....	176
4.1.2. Preparación de éter bisclorometílico.....	177
4.1.3. Intentos de preparación de 3-oxabici- clo[3.2.1]octan-8-ona.....	178
4.1.3.a) Con Et ₃ N y CH ₃ CN.....	178
4.1.3.b) Con Et ₃ N y CH ₃ CN a dilución.....	179
4.1.3.c) Con Et ₃ N y DMF.....	179
4.1.3.d) Con EtN(<i>i</i> -Pr) ₂ y CH ₃ CN.....	180
4.2. PREPARACION DE 2,4-DIALCOXIBICICLO [3.2.1]OCTAN-8-ONAS Y SEPARACION DE ESTEREOISOMEROS.....	181
4.2.1. Preparación de 1,3-dicloro-1,3-dietoxi- propano.....	181
4.2.2. Preparación de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona.....	182
4.2.3. Separación de estereoisómeros de 2,4-di- etoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona.....	184
4.2.4. Calibrado de las respuestas cromatográ- ficas de los estereoisómeros de 2,4-die- toxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona.....	186
4.2.5. Preparación de etildiisopropilamina.....	187
4.2.6. Preparación de 1,3-dicloro-1,3-dimetoxi- propano.....	188

4.2.7. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo	
[3.2.1] octan-8-ona.....	188
4.2.8. Separación de los estereoisómeros de	
2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octan-8-ona.....	189
4.2.9. Calibrado de las respuestas cromatográficas de los estereoisómeros de 2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octan-8-ona.....	192
4.2.10. Preparación de 1,1,3,3-tetraisopropoxipropano.....	193
4.2.11. Preparación de 1,3-dicloro-1,3-diisopropoxipropano.....	194
4.2.12. Preparación de 2,4-diisopropoxibiciclo	
[3.2.1] octan-8-ona.....	194
4.2.13. Separación de los estereoisómeros de	
2,4-diisopropoxibiciclo [3.2.1] octan-8-ona..	195
4.2.14. Preparación de 1,1,3,3-tetrabenciloxipropano.....	197
4.2.15. Preparación de 1,3-dibenciloxi-1,3-dicloropropano.....	199
4.2.16. Preparación de 2,4-dibenciloxibiciclo	
[3.2.1] octan-8-ona.....	200
 4.3. REACCION DE OTRAS ENAMINAS DERIVADAS DE CETONAS CICLICAS CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO.....	 202
4.3.1. Preparación de N-(1-ciclohexenil)pirrolidina.....	202
4.3.2. Preparación de N-(1-ciclohexenil)piperidina.....	203

4.3.3. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo	
[3.3.1] nonan-9-ona.....	204
4.3.3.a) A partir de N-(1-ciclohexenil)pi-	
peridina.....	204
4.3.3.b) A partir de N-(1-ciclohexenil)pi-	
rrolidina.....	205
4.3.4. Separación de estereoisómeros de 2,4-di-	
metoxibiciclo [3.3.1] nonan-9-ona.....	205
4.3.5. Calibrado de las respuestas cromatográ-	
ficas de las estereoisómeros de 2,4-di-	
metoxibiciclo [3.3.1] nonan-9-ona.....	208
4.3.6. Preparación de N-(1-cicloheptenil)pi-	
rrolidina.....	208
4.3.7. Preparación de 7,9-dimetoxibiciclo	
[4.3.1] decan-10-ona.....	209
4.3.8. Preparación de 2-(N-pirrolidinil)ciclo-	
pent-1-enocarboxilato de etilo.....	210
4.3.9. Preparación de 2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo	
[3.2.1] octano-1-carboxilato de etilo.....	212
 4.4. REACCIONES DE 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXI-	
PROPANO CON ENAMINAS DERIVADAS DE CETO-	
NAS LINEALES BIS- α -METILENICAS.....	215
4.4.1. Preparación de N-(1-bencil-2-fenilete-	
nil)pirrolidina.....	215
4.4.2. Preparación de N-(2'- <u>m</u> -terfenil)pirrolidina	216
4.4.3. Preparación de 3-(N-pirrolidinil)pent-	
2-enodioato de dimetilo.....	218

4.4.4. Preparación de 2-(N-pirrolidinil)iso-	
ftalato de dimetilo.....	219
4.4.5. Preparación de N-(1-etilprop-1-enil)pi-	
rrolidina.....	220
4.4.5.a) Sin <u>p</u> -TsOH.....	220
4.4.5.b) Con <u>p</u> -TsOH.....	221
4.4.6. Preparación de N-(2,6-dimetilfenil)pi-	
rrolidina.....	221
4.4.7. Preparación de 2-metil-3-(N-pirrolidi-	
nil)-2-butenato de etilo.....	222
4.4.8. Reacción de 2-metil-3-(N-pirrolidinil)-	
2-butenato de etilo con 1,3-dicloro-	
1,3-dimetoxipropano.....	224
4.4.8.a) A temperatura ambiente.....	224
4.4.8.b) Con baño a 100°C.....	225
4.4.9. Preparación de 3-(N-pirrolidinil)acroleína.	225
4.5. INTENTOS DE CONVERSION DEL PUENTE	
DE 1,3-DIMETOXI-1,3-PROPILIDENO EN	
DOS GRUPOS CARBOXILO.....	227
4.5.1. CON ISiMe ₃	227
4.5.1.1. Preparación de hexametildisiloxano	227
4.5.1.2. Preparación de Ioduro de trime-	
tilsililo.....	228
4.5.1.3. Intentos de obtención de 2,4-di-	
hidroxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona..	229
4.5.1.3.a) Tiempo de reacción 6h..	229
4.5.1.3.b) Tiempo de reacción 2h..	229

4.5.2. CON OXIDO DE CROMO.....	230
4.5.2.1. Intento de obtención del difor- miato de la 2,4-dihidroxi-bici- clo[3.2.1] octan-8-ona.....	230
4.6. PREPARACION DE DERIVADOS DE DIAL- COXIBICICLO [3.N.1] ALCAN-(N+6)-ONAS.....	232
4.6.1. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano.....	232
4.6.2. Preparación de (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4- dimetoxibiciclo[3.2.1] octano.....	233
4.6.3. Preparación de solución etérea de MeLi.....	235
4.6.4. Obtención de 8-metil-2,4-dimetoxibici- clo[3.2.1] octan-8-ol.....	235
4.6.5. Obtención de (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-8- metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ol.	236
4.6.6. Reacción de (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-8- metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octan- 8-ol con cloruro de tionilo.....	238
4.6.6.1. A temperatura ambiente.....	238
4.6.6.2. A reflujo de CH ₂ Cl ₂	239
4.6.6.3. A -18°C.....	240
4.6.7. Preparación de Ioduro de metiltri- fenilfosfonio.....	240
4.6.8. Obtención de 8-metilen-2,4-dimetoxi- biciclo[3.2.1] octano.....	241
4.6.9. Obtención de <u>sin</u> -8-metil-2,4-dimetoxi- biciclo[3.2.1] octano.....	242

- 4.6.10. Obtención de sin-(2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] oct-8-il)metanol..... 243
- 4.6.11. Obtención de ácido (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico..... 247
- 4.6.12. Obtención del ácido (1R,2S,4R,5S,8s)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico..... 248
- 4.6.13. Obtención de ácido sin-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxílico..... 250
- 4.6.14. Preparación de N-acetil-N'-metilurea..... 250
- 4.6.15. Preparación de N-metil-N-nitrosourea..... 251
- 4.6.16. Preparación de diazometano..... 252
- 4.6.16.1. A partir de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida..... 252
- 4.6.16.2. A partir de N-metil-N-nitrosourea..... 252
- 4.6.17. Obtención de (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo..... 253
- 4.6.18. Obtención de (1R,2S,4R,5S,8s)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo..... 254
- 4.6.19. Obtención de (1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo..... 255
- 4.6.20. Preparación de {(1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] oct-8-il}metanol 256

4.6.21. Obtención de ácido (1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)- 2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano-8-car- boxílico.....	257
4.6.22. Preparación de 8,8-etilen-2,4-dime- toxibiciclo [3.2.1] octano.....	259
4.6.23. Preparación de 8,8-dimetil-2,4-dimetoxi- biciclo [3.2.1] octano.....	260
4.6.24. Preparación de 2,4-dietoxibiciclo [3.2.1] octano.....	261
4.6.25. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo [3.3.1] nonano.....	262
4.6.26. Preparación de 7,9-dimetoxibiciclo [4.3.1] decano.....	263
 4.7. TRANSFORMACION DEL PUENTE 1,3-DIALCOXI- 1,3-PROPIRIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO...	 265
4.7.1. OBTENCION DE <u>cis</u> -CICLOPENTANO-1,3-DICAR- BOXILATO DE DIMETILO COMO PATRON.....	265
4.7.1.1. Preparación de <u>cis</u> -ciclopenta- no-1,3-dicarboxilato de dietilo a partir de ciclopenteno-1,3- dicarboxilato de dietilo.....	265
4.7.1.2. Preparación de <u>cis</u> -ciclopen- tano-1,3-dicarboxilato de dimetilo	266
4.7.2. OXIDACIONES DE LA MEZCLA DE ESTEREOI- SOMEROS DE 2,4-DIMETOXIBICICLO [3.2.1] OCTANO CON BROMO.....	267
4.7.2.1. En el seno de HBr acuoso al 10-25%	267

- 4.7.2.2. En el seno de un tampón de
AcOH/AcONa de pH 5..... 268
- 4.7.2.3. Con defecto de un tampón de
fosfatos de pH inicial 7..... 270
- 4.7.2.4. Con defecto de solución tampón
de pH 7 y posterior esterifica-
ción con diazometano..... 271
- 4.7.2.5. Con defecto de solución tampón
de pH 8 y posterior esterifica-
ción con diazometano..... 272
- 4.7.2.6. Con exceso de solución tampón
de pH 7 y posterior esterifica-
ción con diazometano..... 272
- 4.7.2.7. Con exceso de solución tampón
de pH 7, en ausencia de luz y
7 días de reacción..... 274
- 4.7.2.8. Con exceso de solución tampón
de pH 7, en ausencia de luz y
14 días de reacción..... 275
- 4.7.2.9. Con exceso de solución tampón
de pH 6..... 275
- 4.7.2.10. Con exceso de solución tam-
pón de pH 6 y posterior esterifi-
cación con diazometano..... 276
- 4.7.2.11. Con exceso de solución tampón
de pH 5 y posterior esterifi-
cación con diazometano..... 276

4.7.3. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 2,4-DIETOXIBICICLO[3.2.1] OCTANO CON BROMO.....	277
4.7.3.1. Con defecto de solución tampón de pH 7.....	277
4.7.3.2. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con diazometano.....	278
4.7.4. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 2,4-DIMETOXIBICICLO[3.3.1] NONANO CON BROMO.....	279
4.7.4.1. Con defecto de solución tampón de pH 7 y DMF como codisolvente.....	279
4.7.4.2. Con defecto de solución tampón de pH 9.....	280
4.7.4.3. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con diazometano.....	281
4.7.4.4. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con MeOH/H ₂ SO ₄	282
4.7.4.5. Con exceso de solución tampón de pH 7, posterior agitación a pH<1 durante 24h antes de la reacción del haloformo y esterificación con MeOH/HCl.....	283

4.7.4.6. Obtención del ácido <u>cis</u> - ciclohexano-1,3-dicarboxí- lico. Comprobación de la estereoquímica <u>cis</u>	284
4.7.5. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISO- MERS DE 7,9-DIMETOXIBICICLO[4.3.1] DECANO CON BROMO.....	285
4.7.6. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISO- MERS DE <u>sin</u> -8-METIL-2,4-DIMETOXI- BICICLO[3.2.1] OCTANO CON BROMO.....	287
4.7.6.1. Obtención de (1 <u>R</u> ,2 <u>s</u> ,4 <u>S</u>)-2-me- tilciclopentano-1,3-dicarboxi- lato de dimetilo.....	287
4.7.6.1.1. Con exceso de solución tampón de pH 7 y poste- rior esterificación con diazometano.....	287
4.7.6.1.2. Con defecto de solución tampón de pH 7 y poste- rior esterificación con diazometano.....	288
4.7.6.2. Obtención de ácido <u>cis</u> -Iso- aposanténico.....	289
4.7.6.3. Obtención de (1 <u>R</u> ,4 <u>S</u> ,8 <u>s</u>)-8-metil- 3-oxabicyclo[3.2.1] octan-2,4-diona	290
4.7.6.4. Obtención de la monoanilida del ácido (1 <u>R</u> ,2 <u>s</u> ,3 <u>S</u>)-2-metilciclo- pentano-1,3-dicarboxílico.....	291

4.7.7. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 8,8-DIMETIL-2,4-DIMETOXIBICICLO[3.2.1] OCTANO CON BROMO.....	292
4.7.7.1. Obtención de <u>cis</u> -2,2-dimetilciclopentano-1,3-dicarbóxilato de dimetilo.....	292
4.7.7.1.1. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con diazometano.....	292
4.7.7.1.2. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con diazometano.....	293
4.7.7.2. Obtención de ácido <u>cis</u> -Apo-canfórico.....	294
4.7.8. REACCION DE ACIDO (1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-DIMETOXIBICICLO[3.2.1] OCTANO-8-CARBOXILICO CON BROMO.....	295
4.7.8.1. Con defecto de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con MeOH/HCl.....	295
4.7.9. REACCION DE MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DEL ACIDO <u>sin</u> -2,4-DIMETOXIBICICLO[3.2.1] OCTANO-8-CARBOXILICO CON BROMO.....	297
4.7.9.1. Con exceso de solución tampón de pH 7 y posterior esterificación con diazometano.....	297

4.8. INTENTOS DE DIMERIZACION DE 2,4-DIE- TOXIBICICLO[3.2.1]OCTAN-8-ONA.....	300
4.8.1. Preparación de la azina de 2,4-dietoxi- biciclo[3.2.1]octan-8-ona.....	300
4.8.2. Intentos de adición de sulfuro de hidrógeno a la azina de 2,4-dietoxi- biciclo[3.2.1]octan-8-ona.....	302
4.8.2.1. Sin catalizador.....	302
4.8.2.2. Con catalizador.....	302
5. CONCLUSIONES.....	303
6. REFERENCIAS.....	310
7. INDICE.....	315

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA
FACULTAD DE CIENCIAS

Leída la presente Memoria el día 27
de Marzo de 1981 en esta
Facultad, ante el siguiente Tribunal

PRESIDENTE

J. Font

El Secretario

Blasco Juncos

VOCALES

Felix Serrano

Amador

[Signature]

fué calificada de Sobresaliente "Cum Laude"