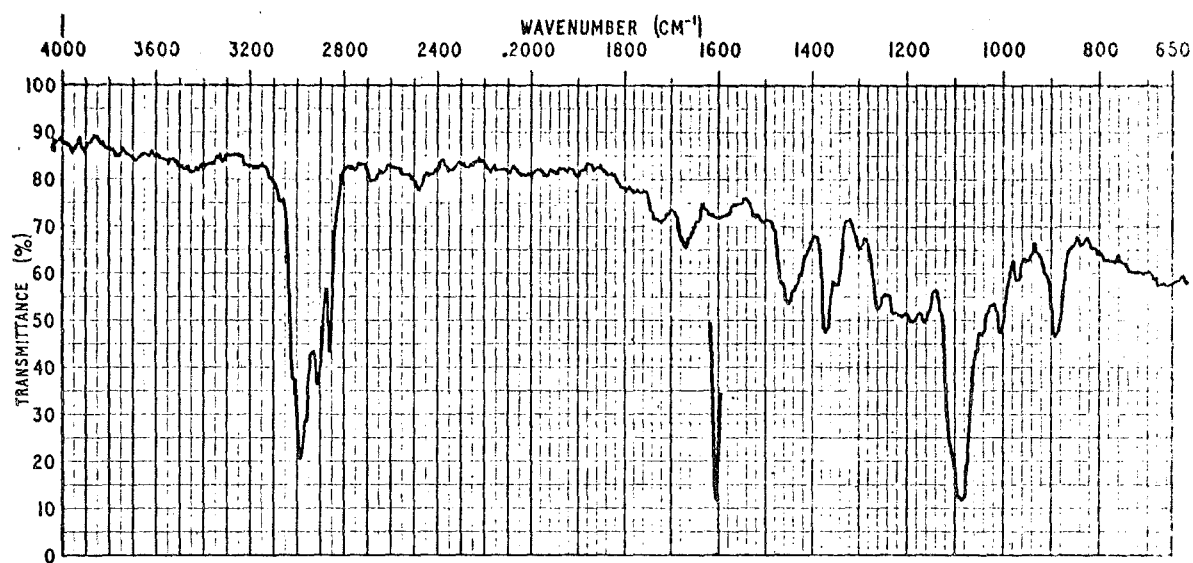
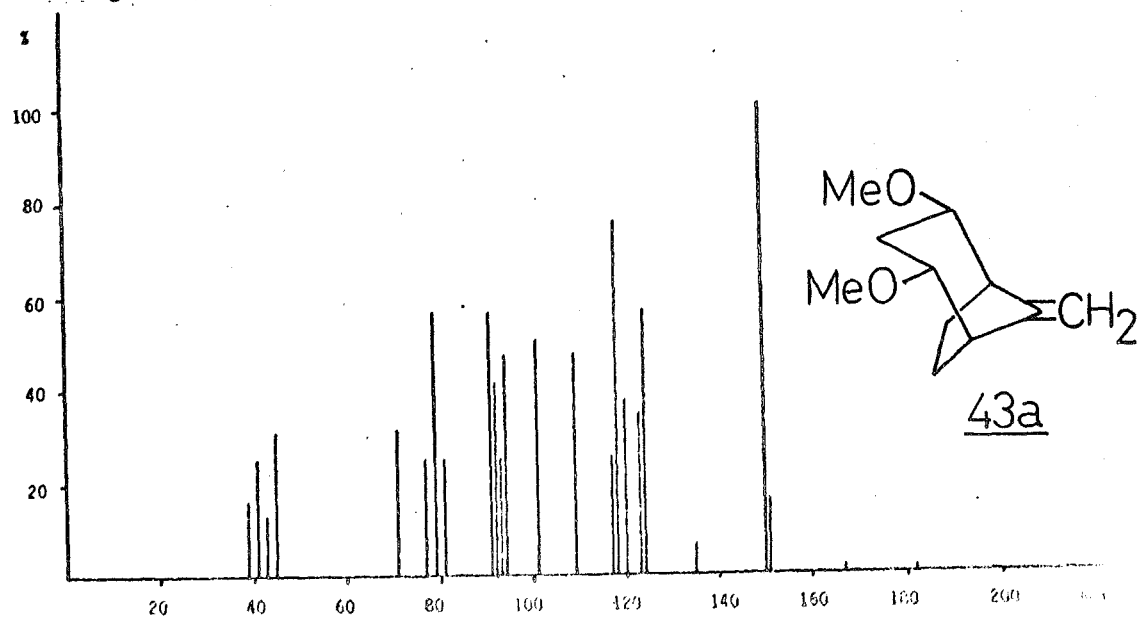
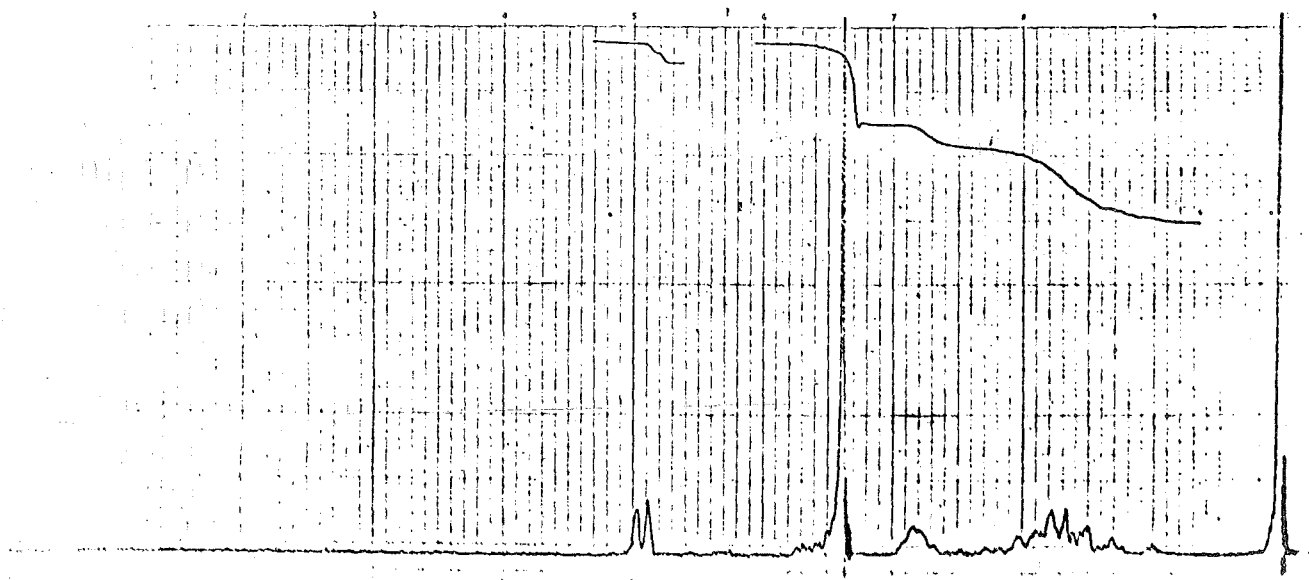


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$.

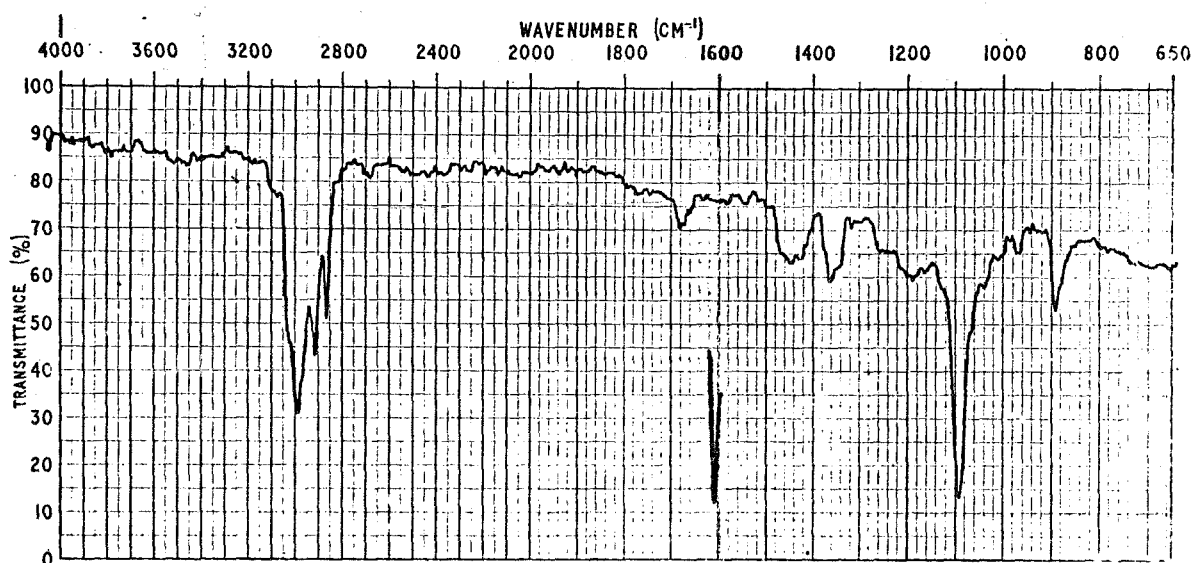


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.

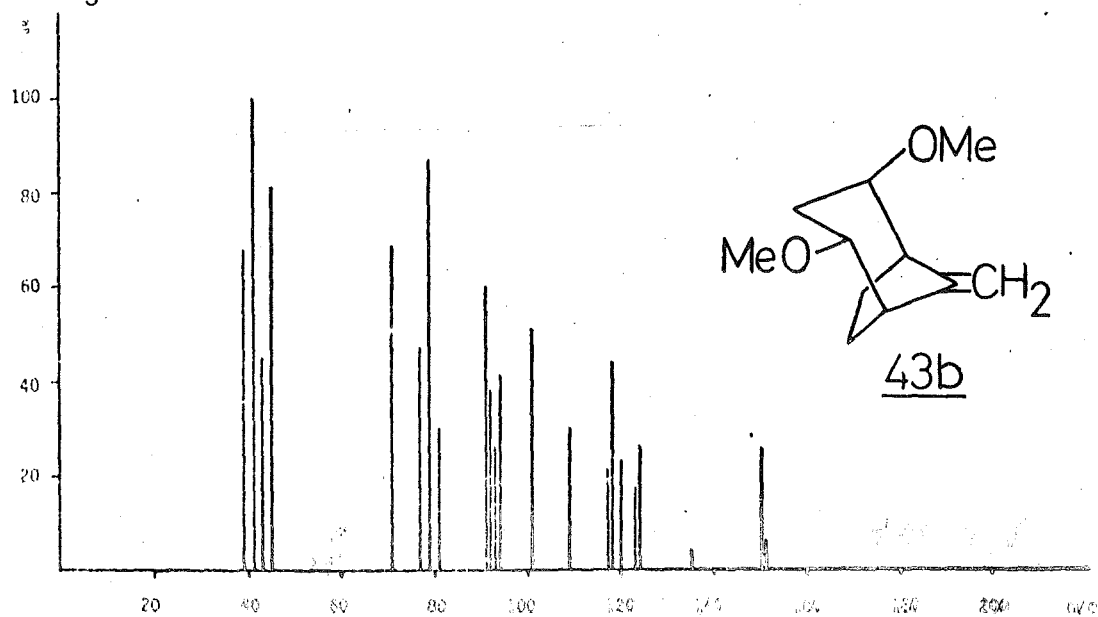


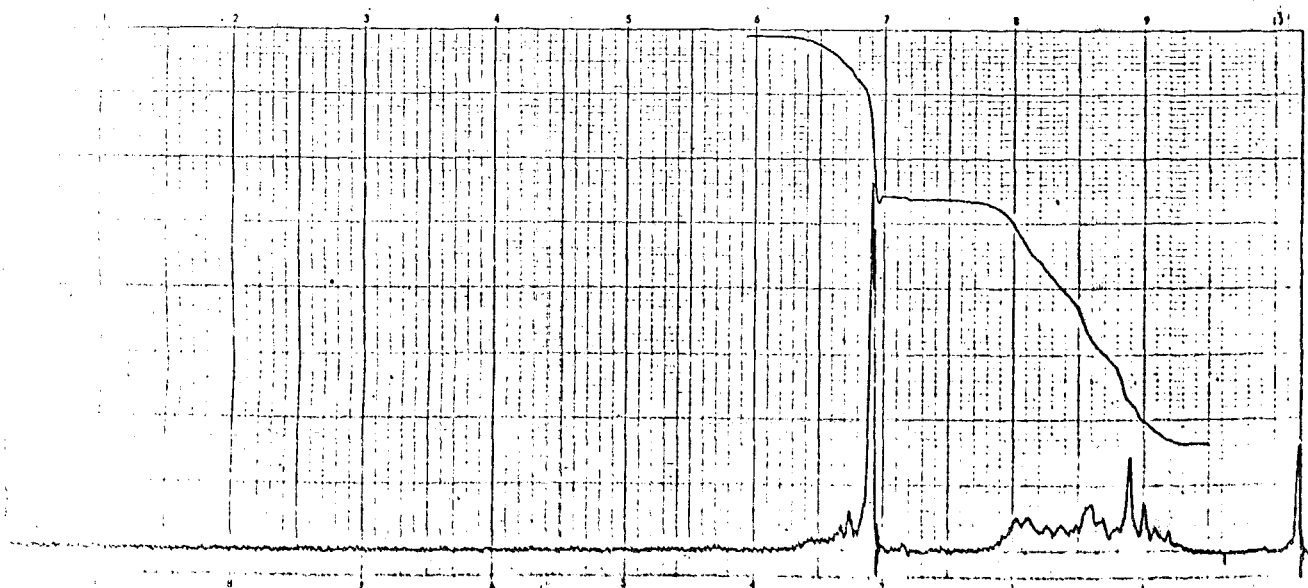


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=7$.

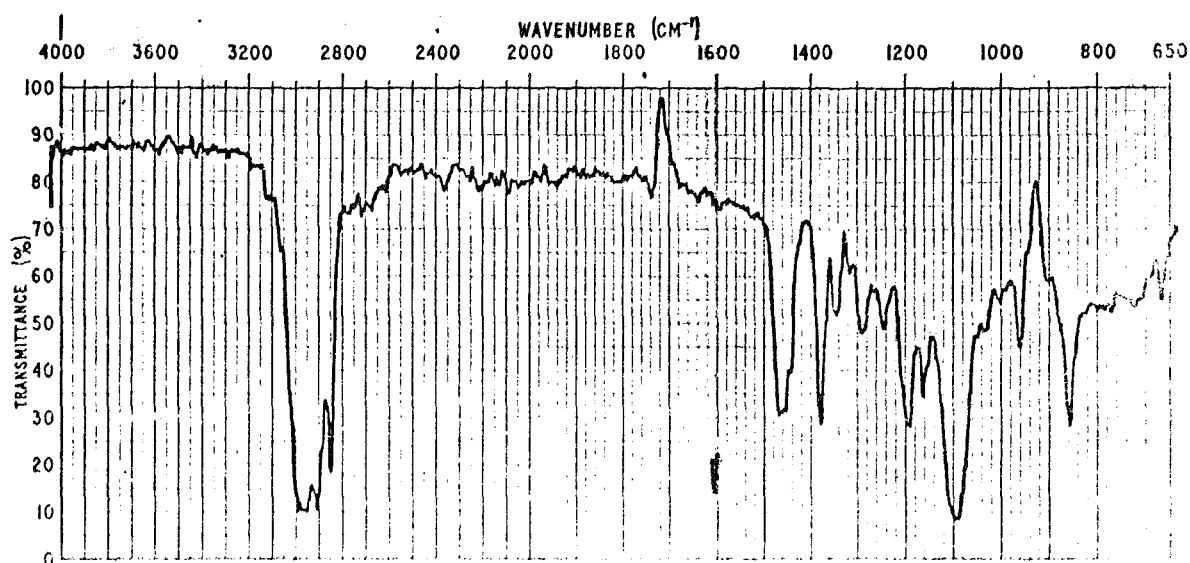


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.

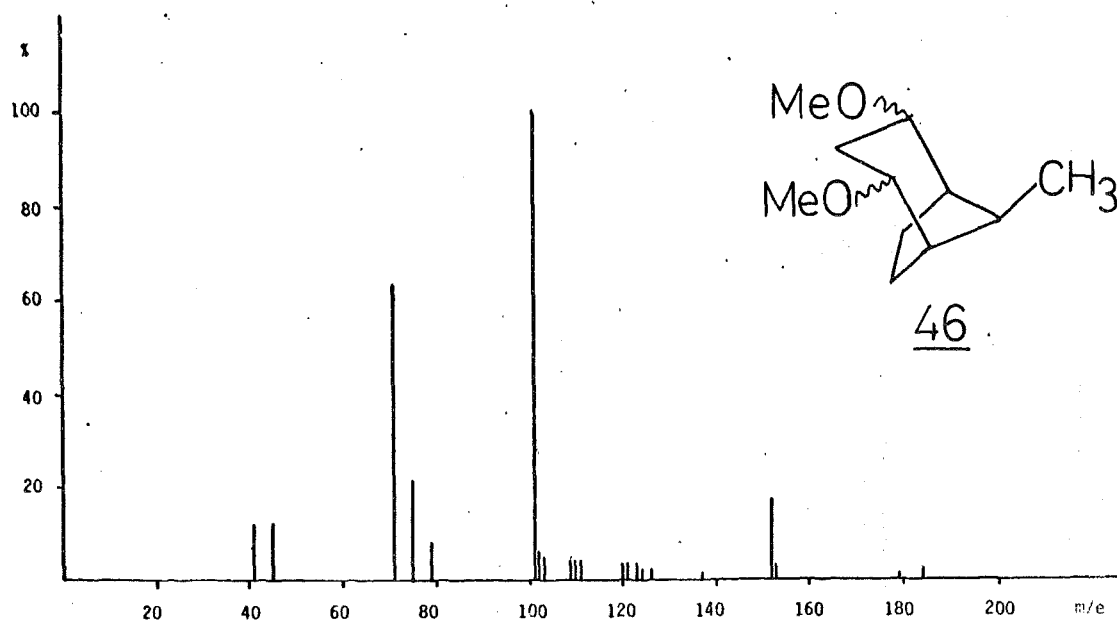


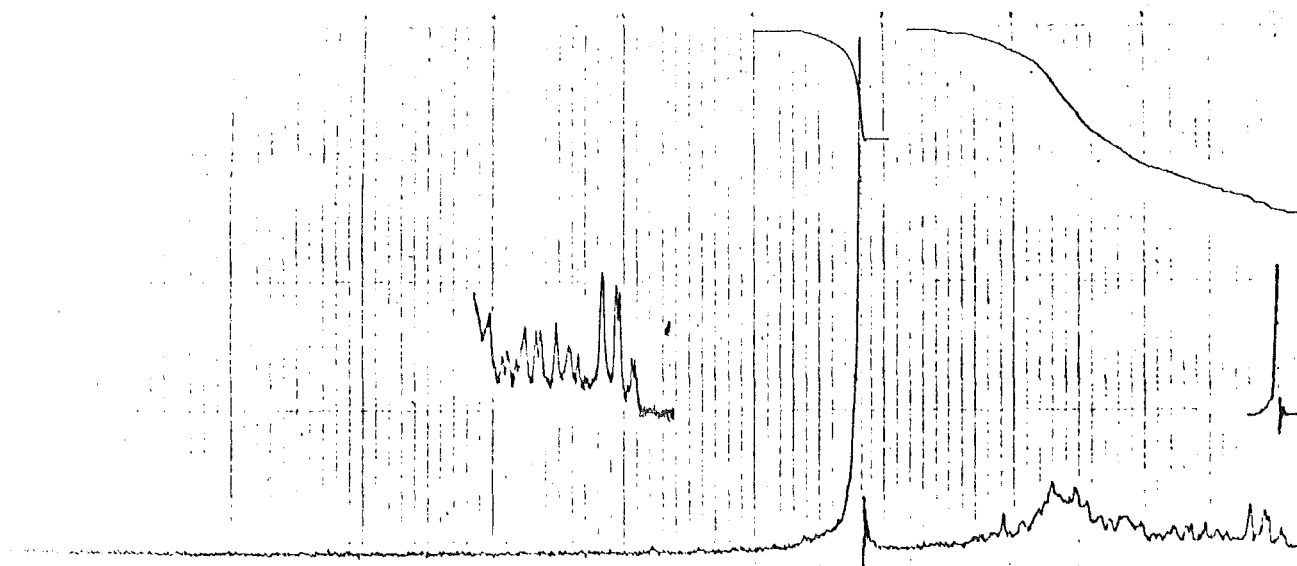


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.



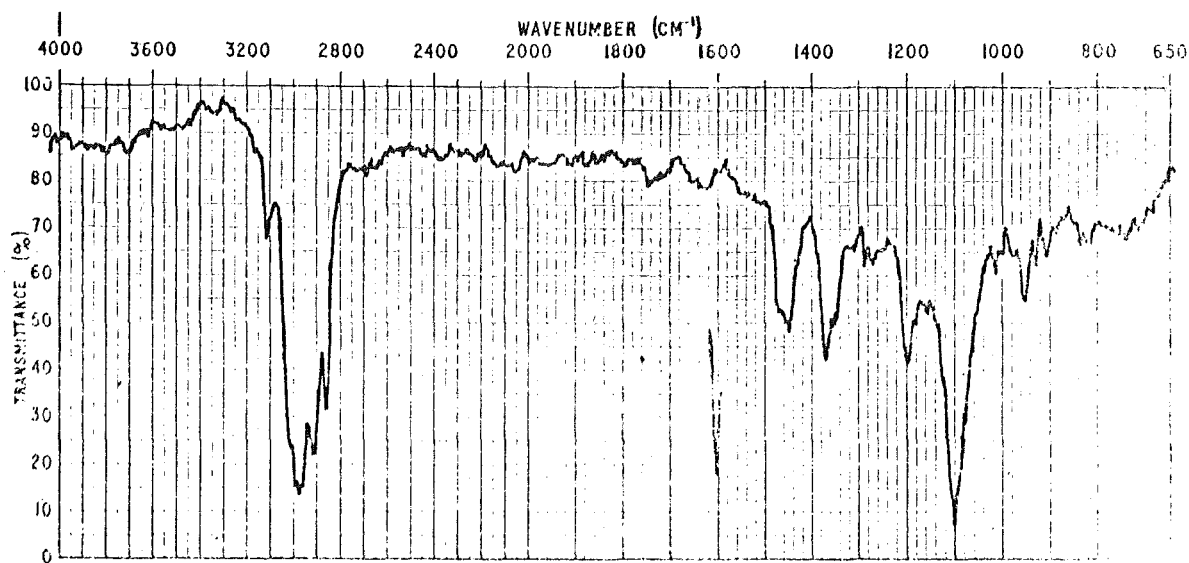
IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.



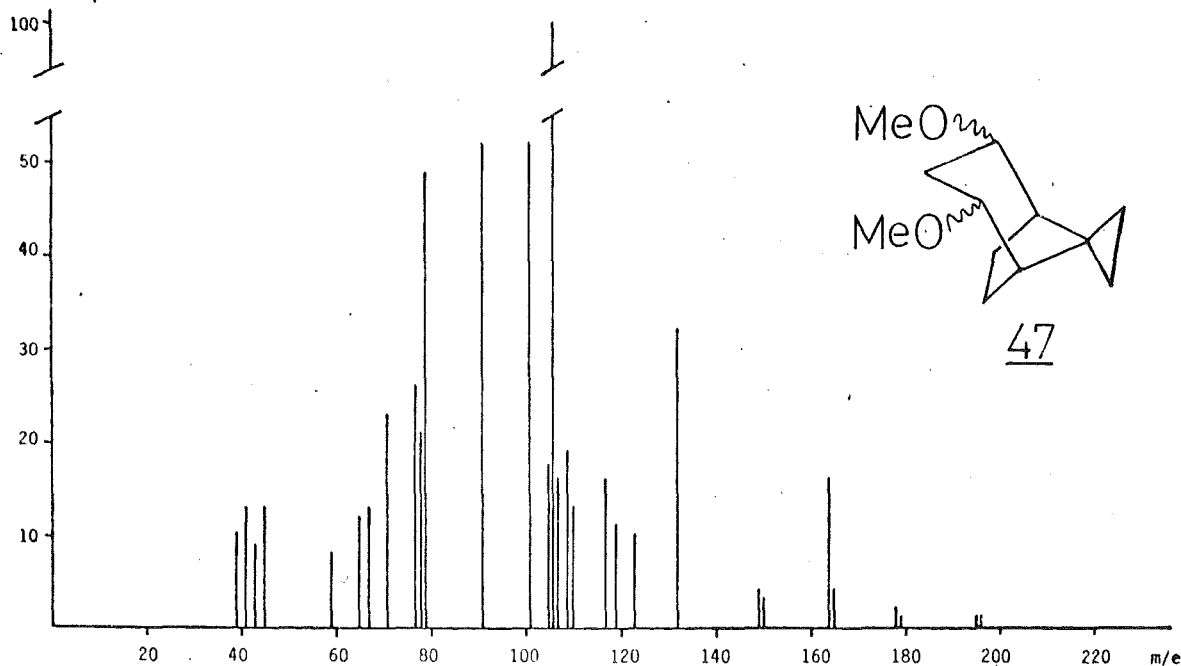


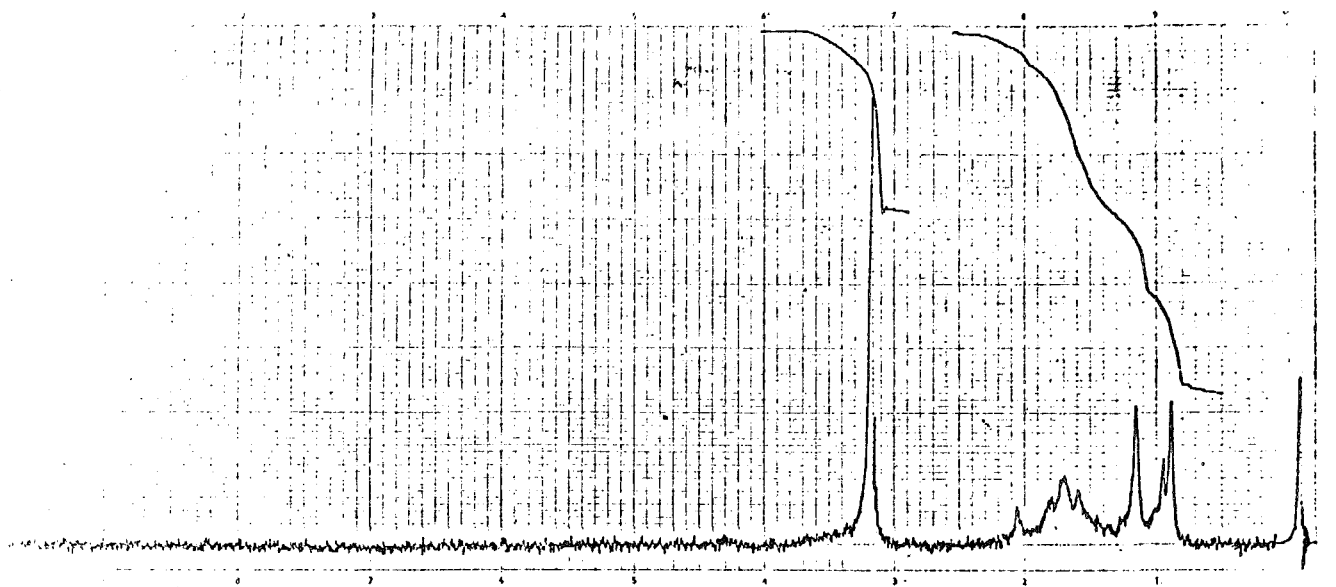
RMN (CCl_4): Ref. TMS (ext.), vel. 18, sens. 1, filtro 2.

Offset: -0,5 a 1 ppm, vel. 9, sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.

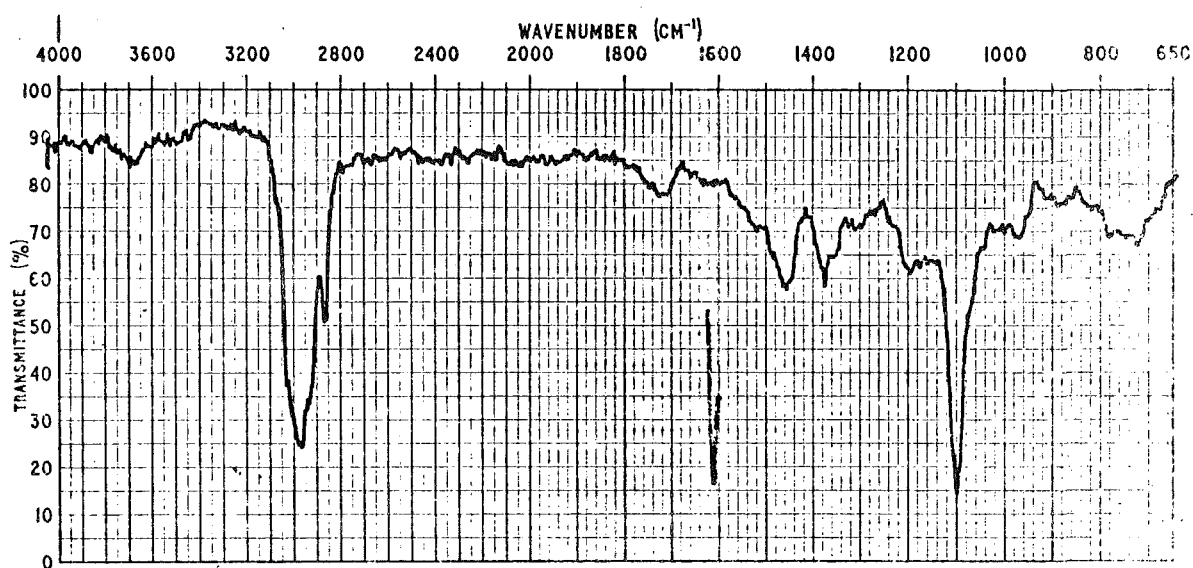


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

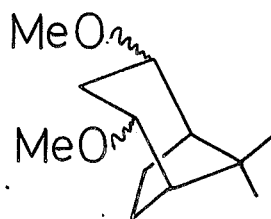
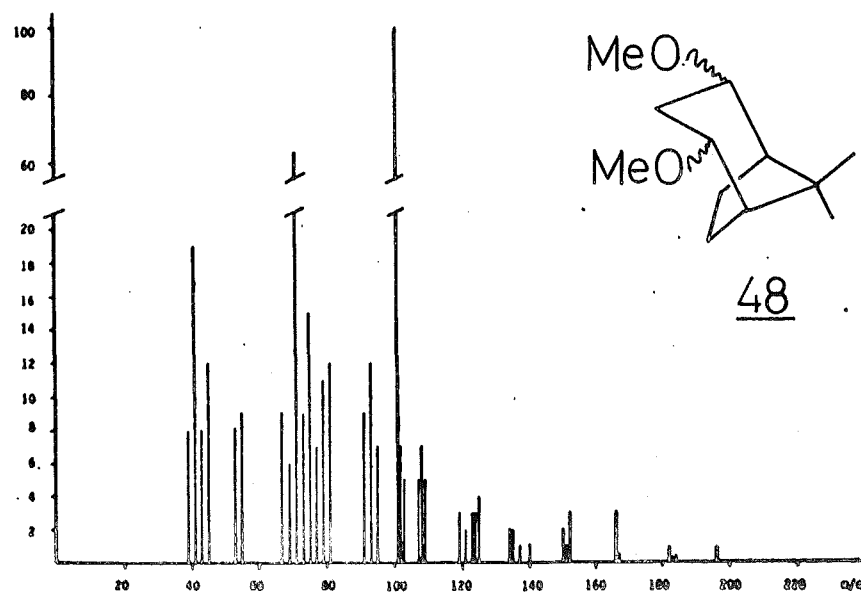




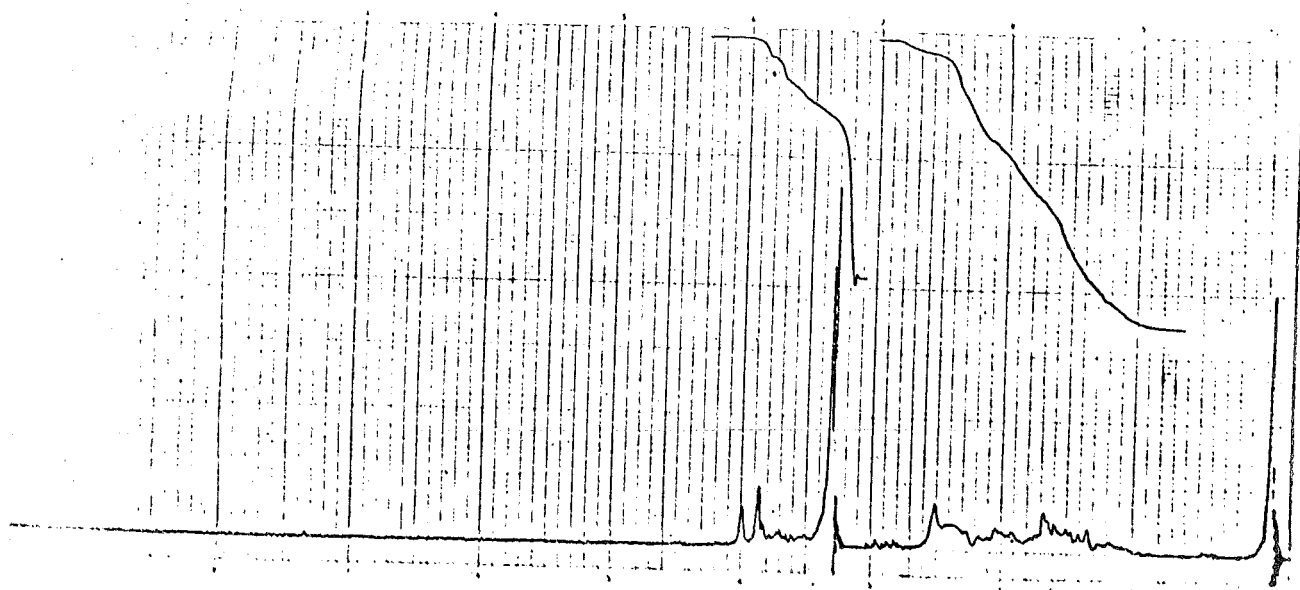
RMN (CCl_4): Ref. TMS (ext.), vel. 18, sens. 2, filtro 2.



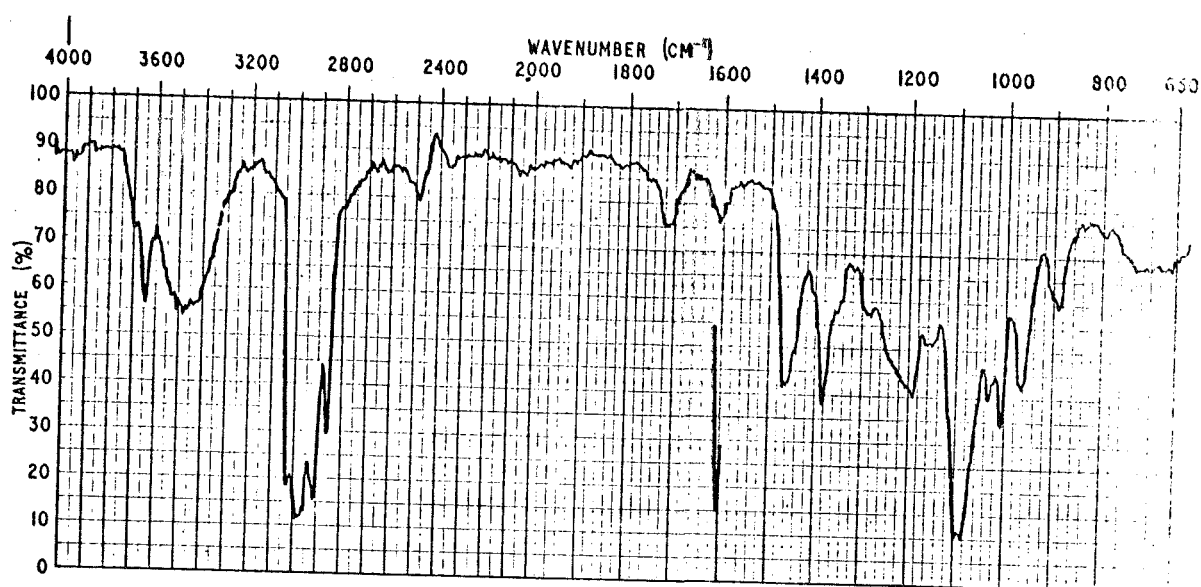
IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.



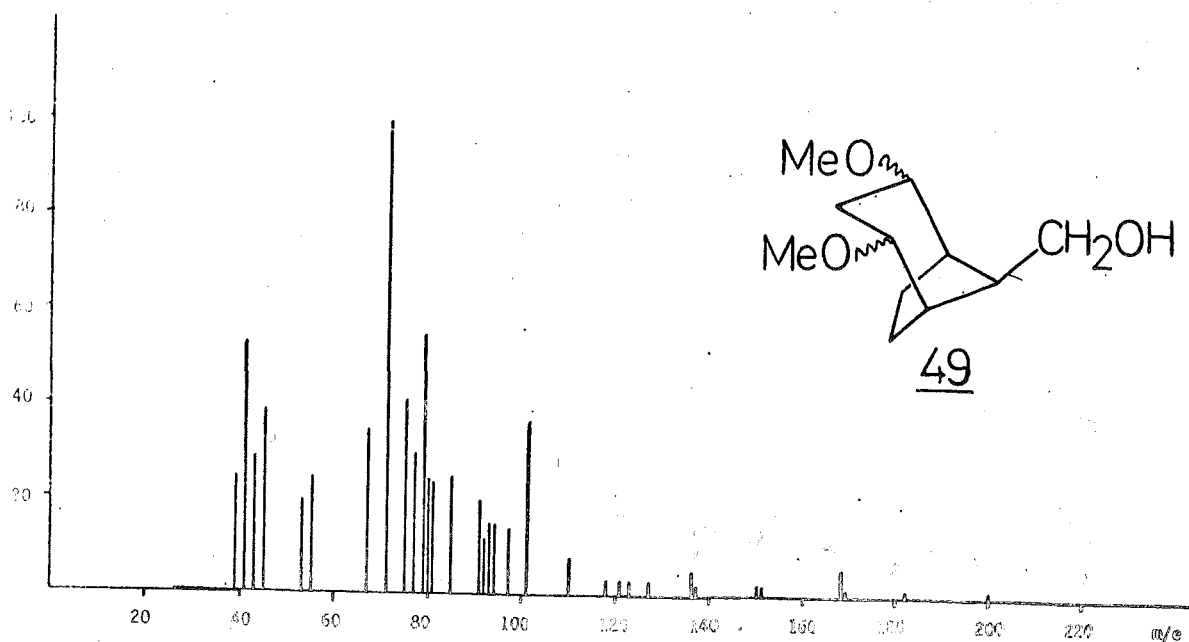
48

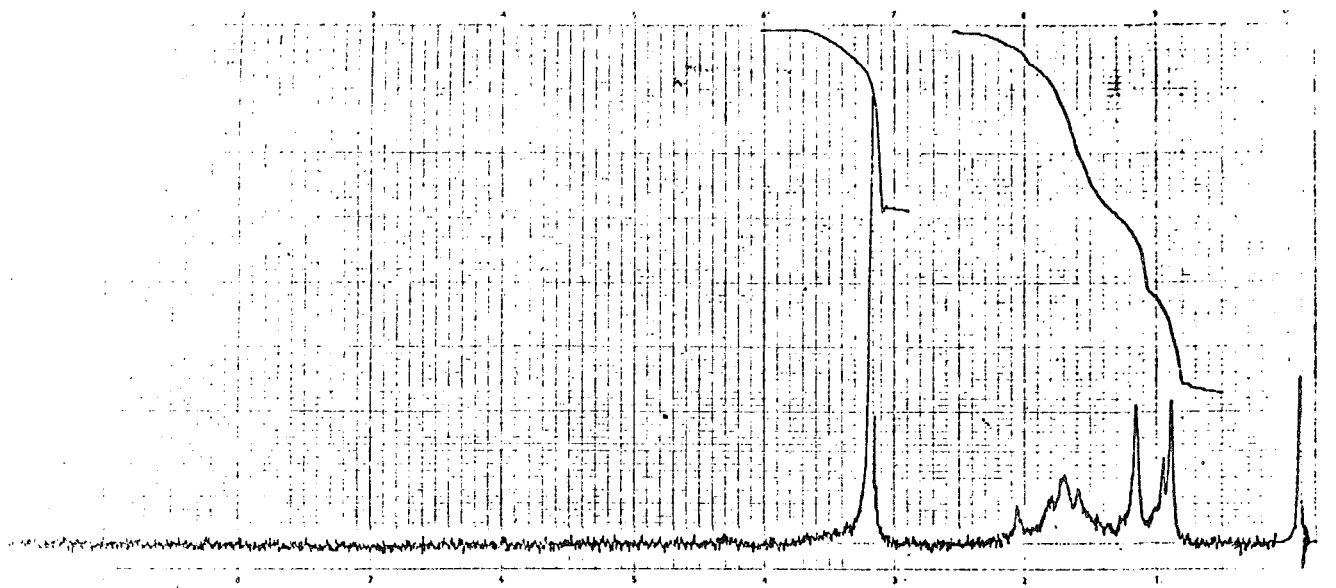


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=6$.

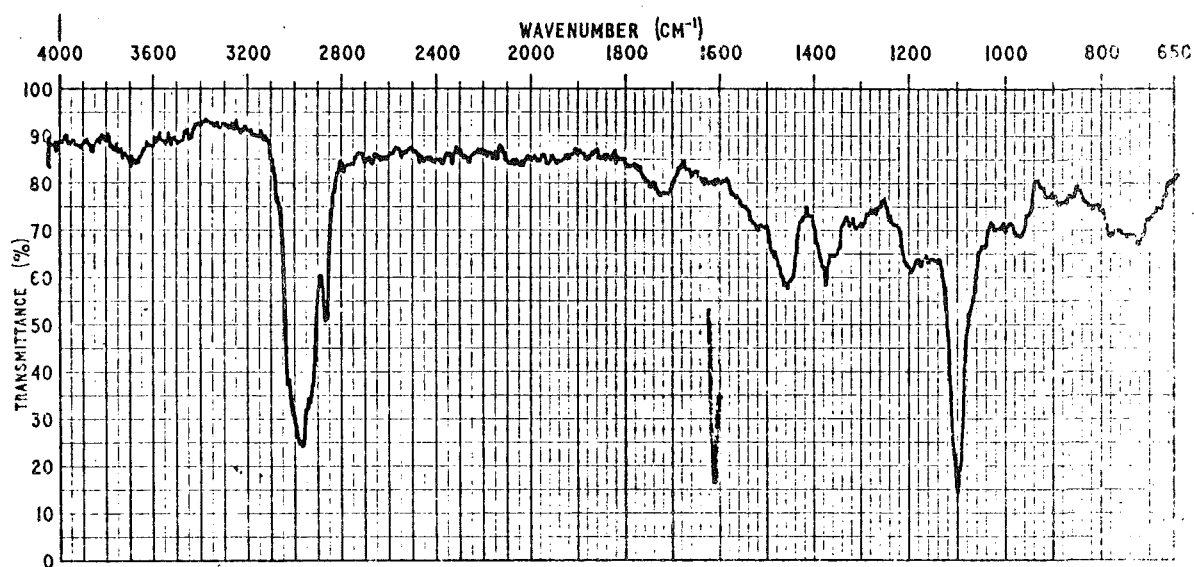


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

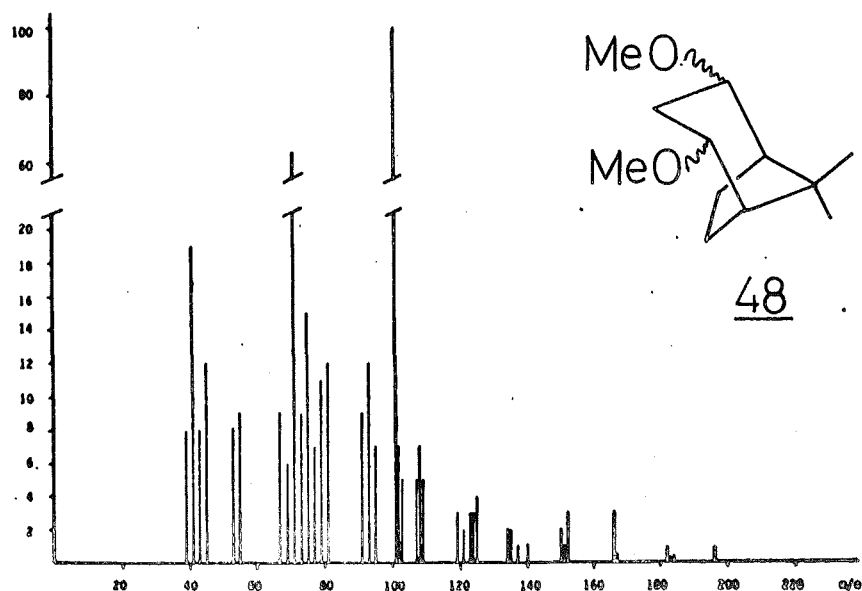


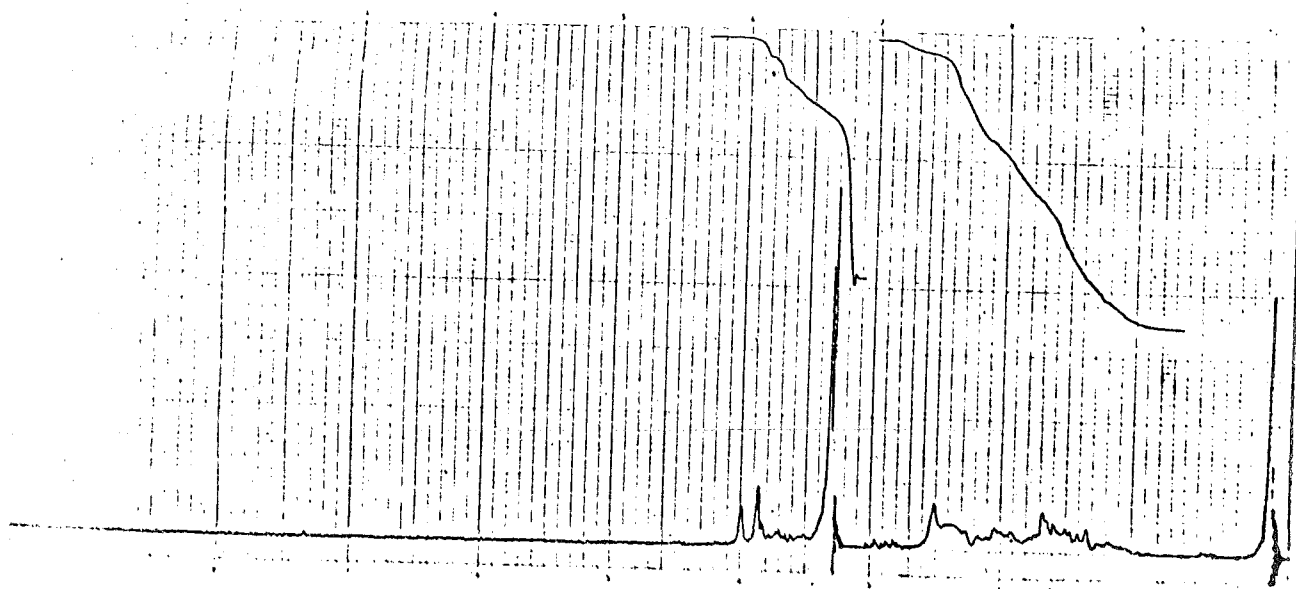


RMN (CCl_4): Ref. TMS (ext.), vel. 18, sens. 2, filtro 2.

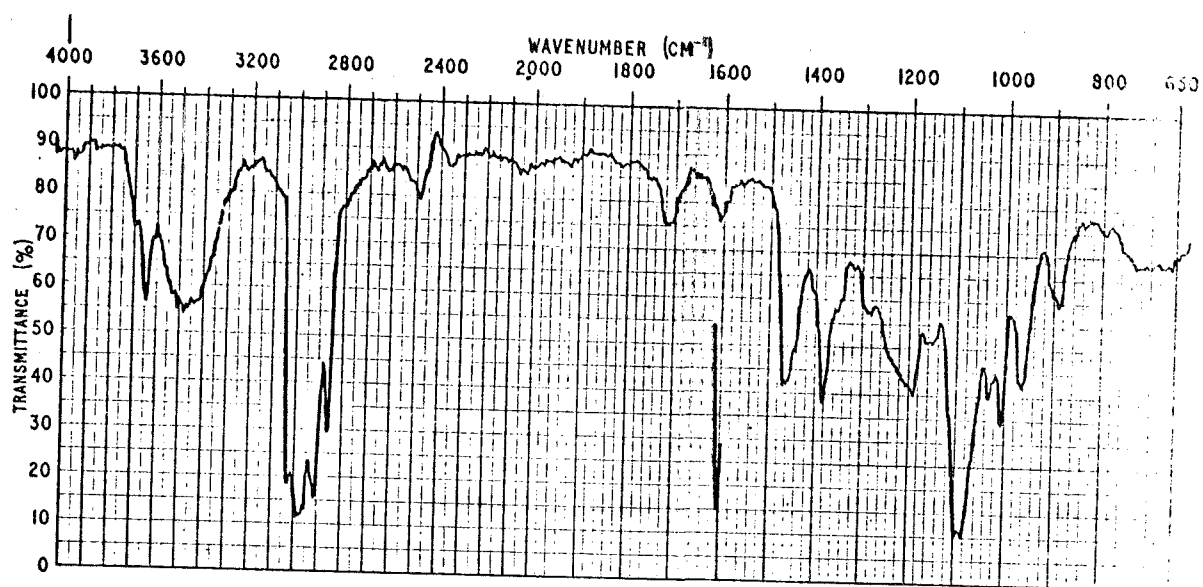


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

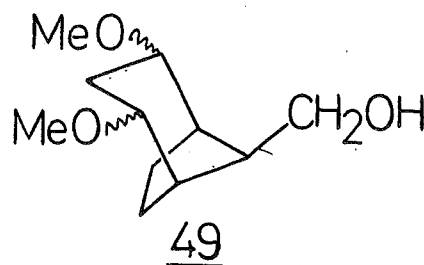
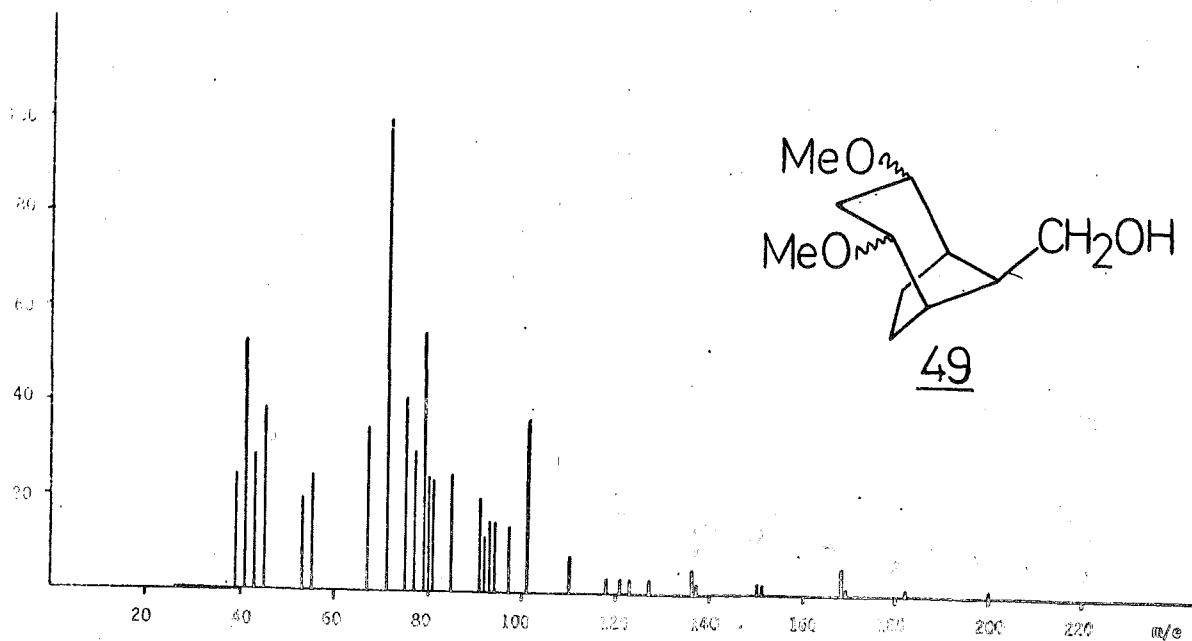


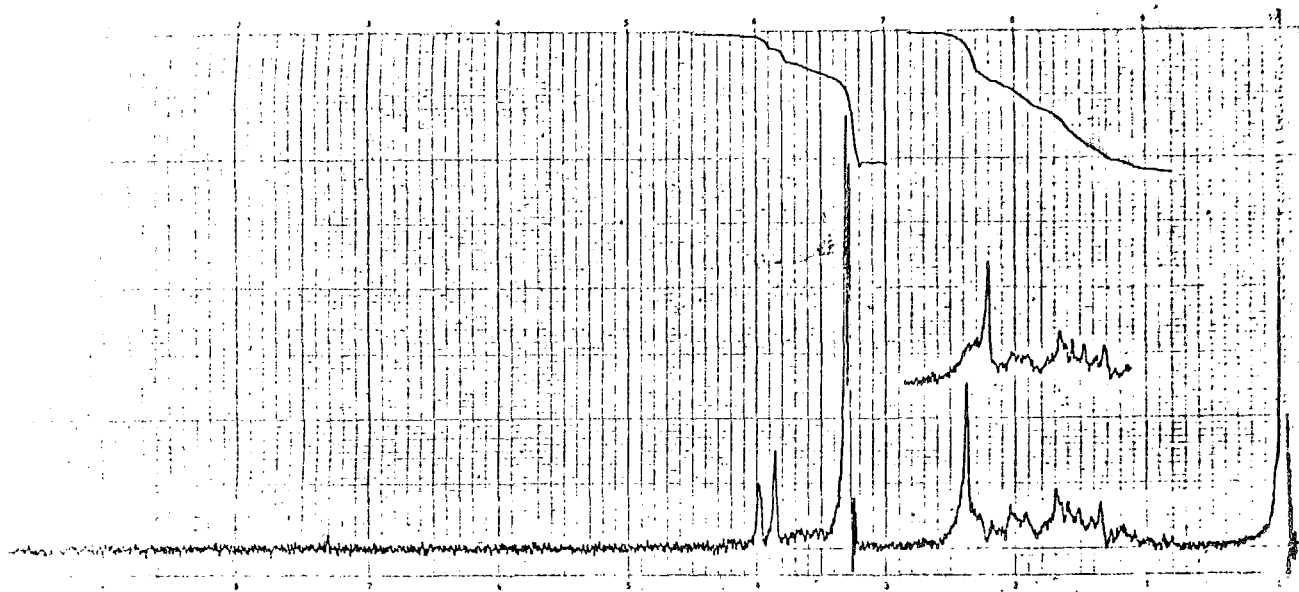


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=6$.

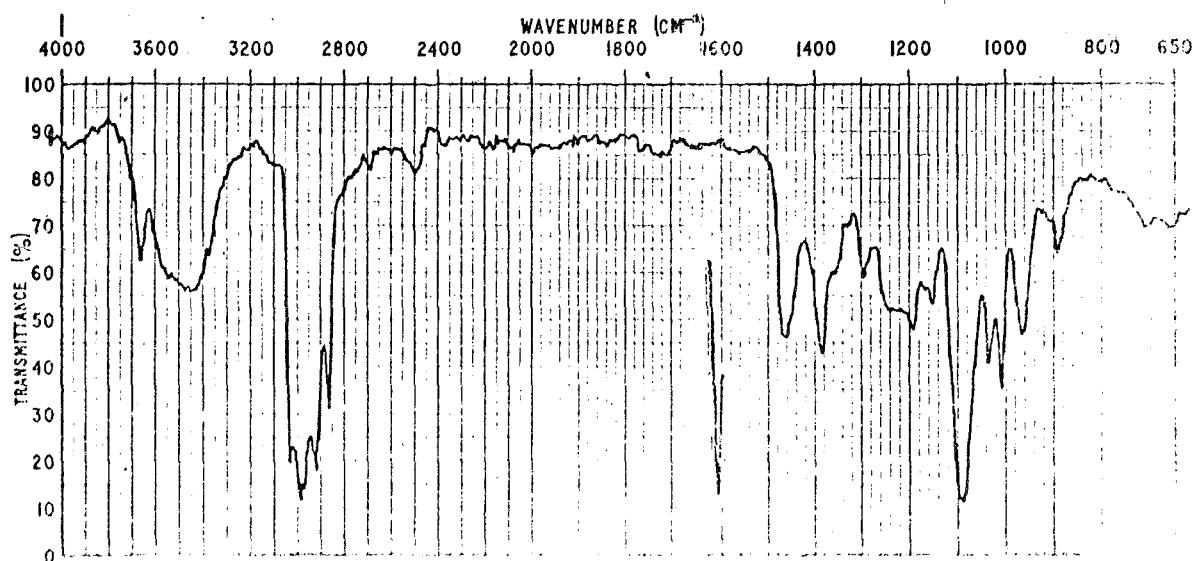


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

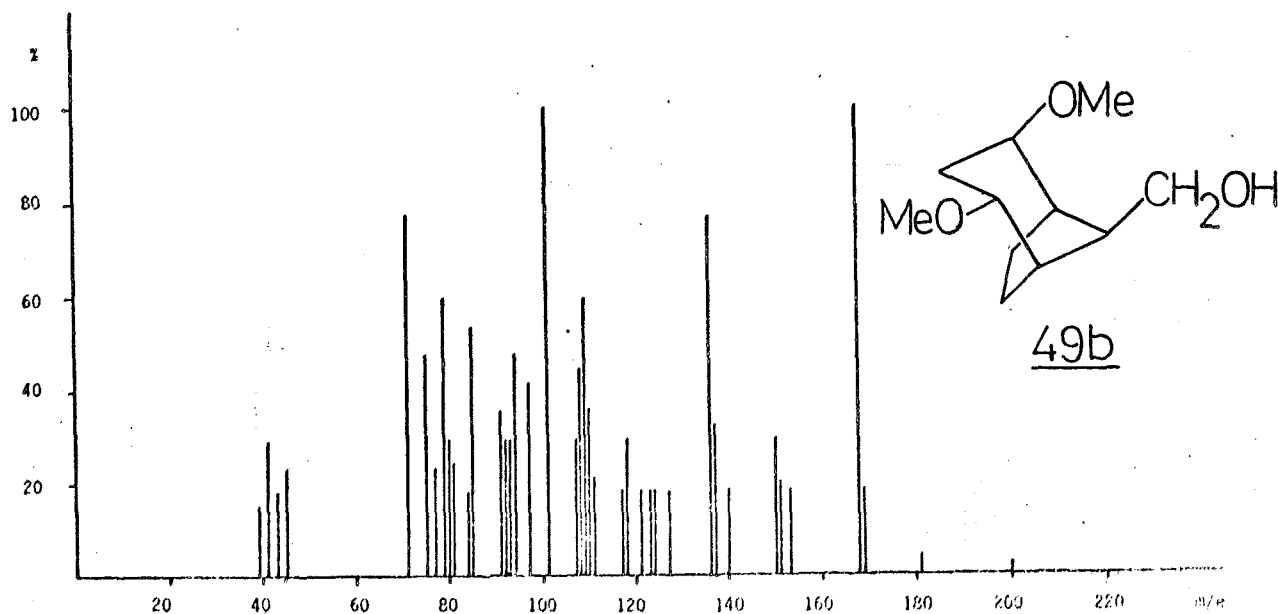


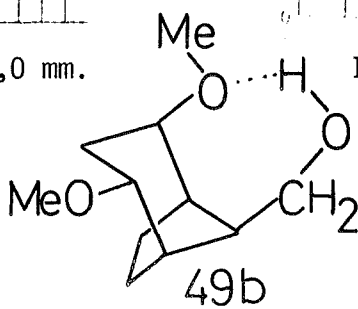
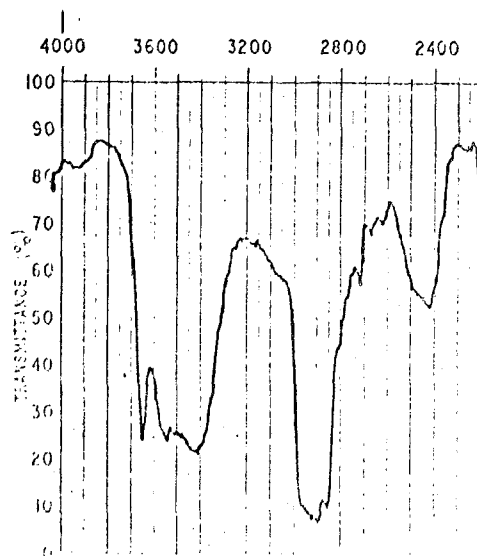
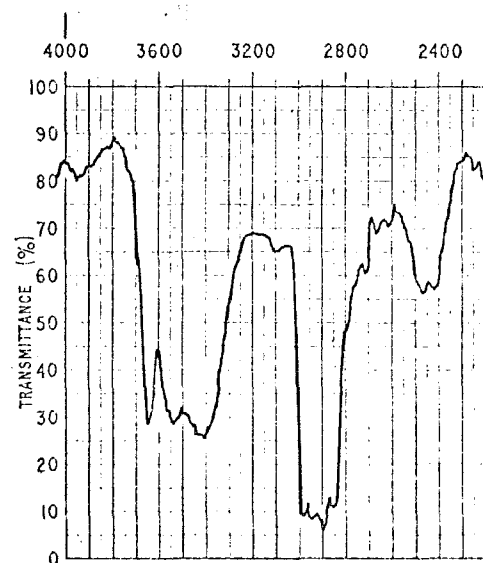
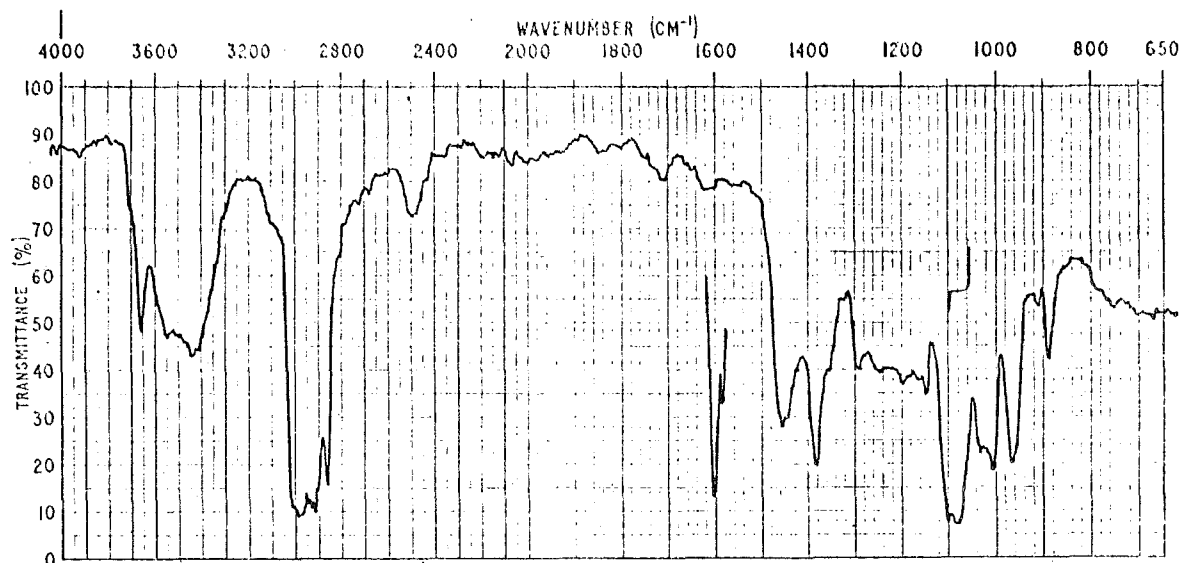
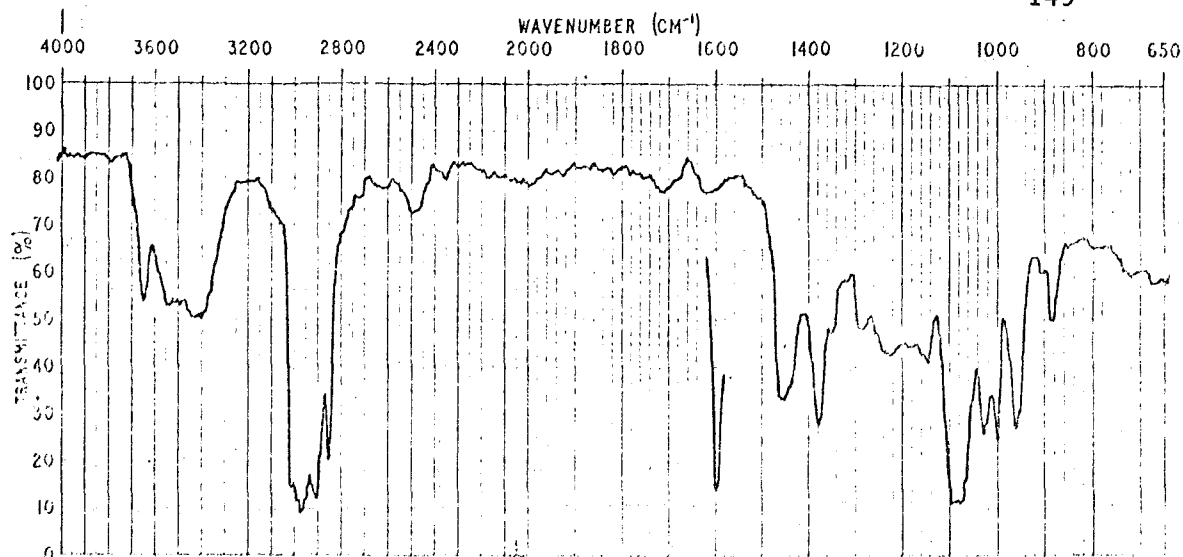


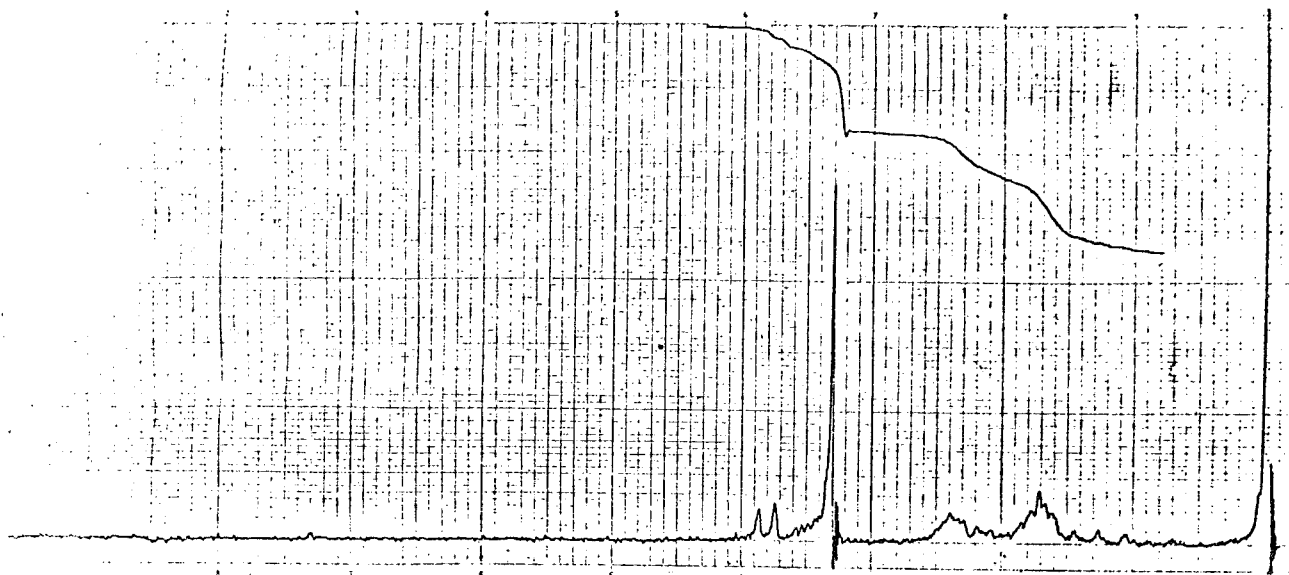
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$.
Offset: dilución.



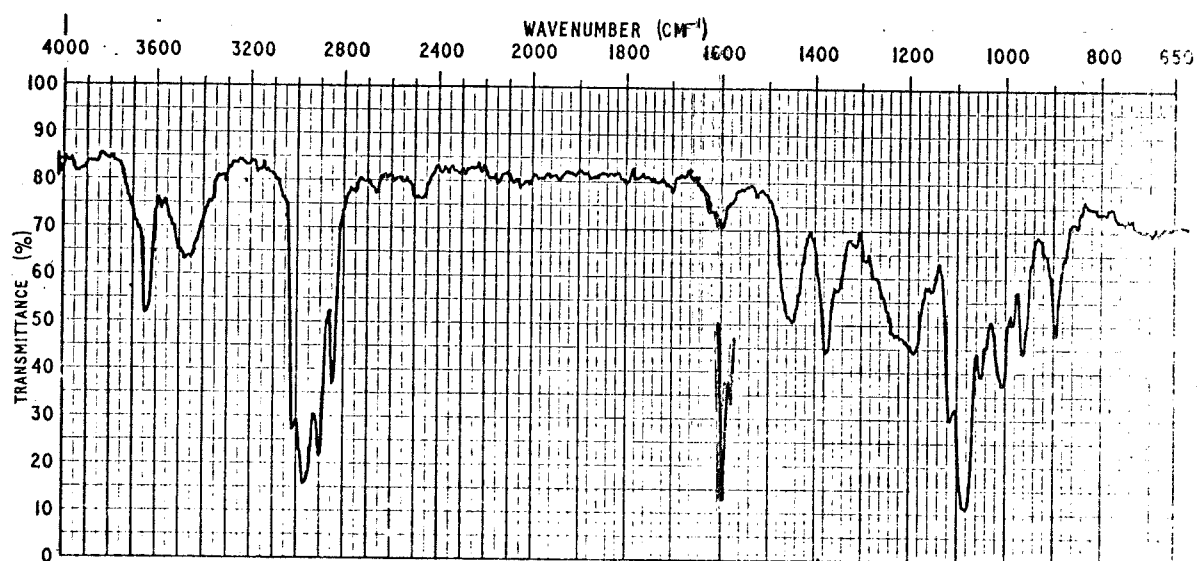
IR(CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.



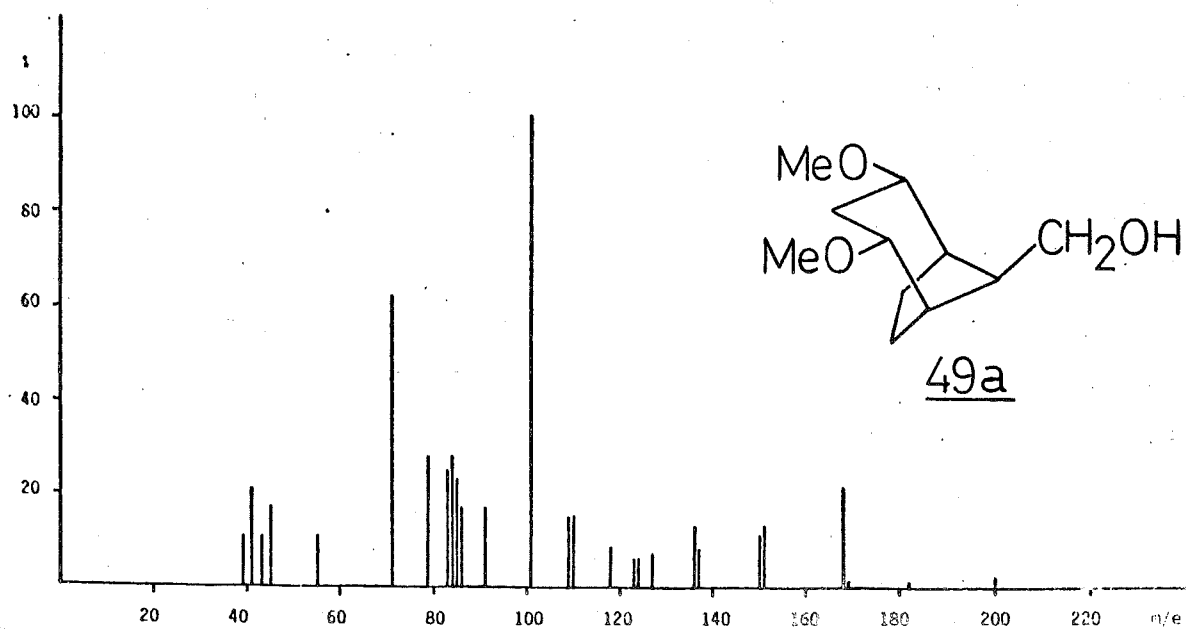


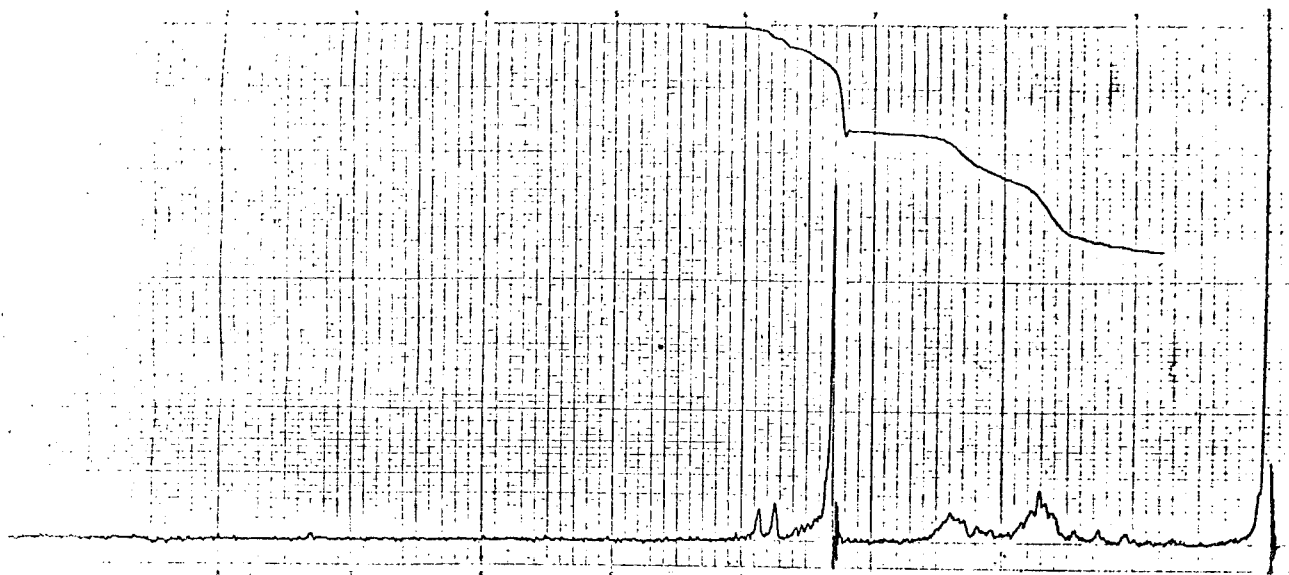


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=6$.

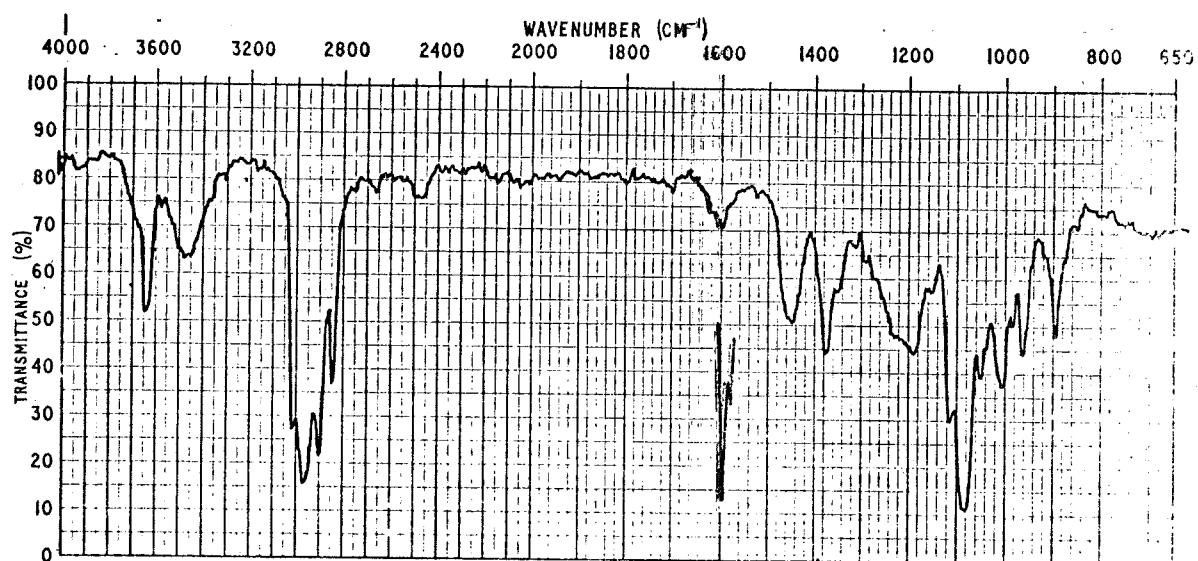


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

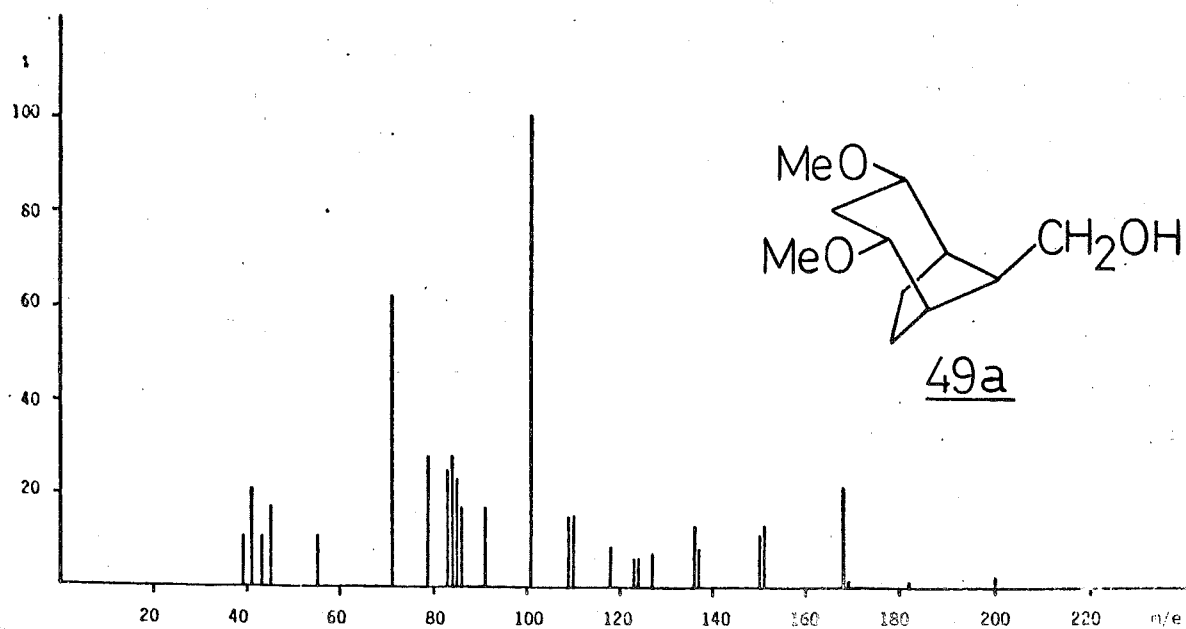


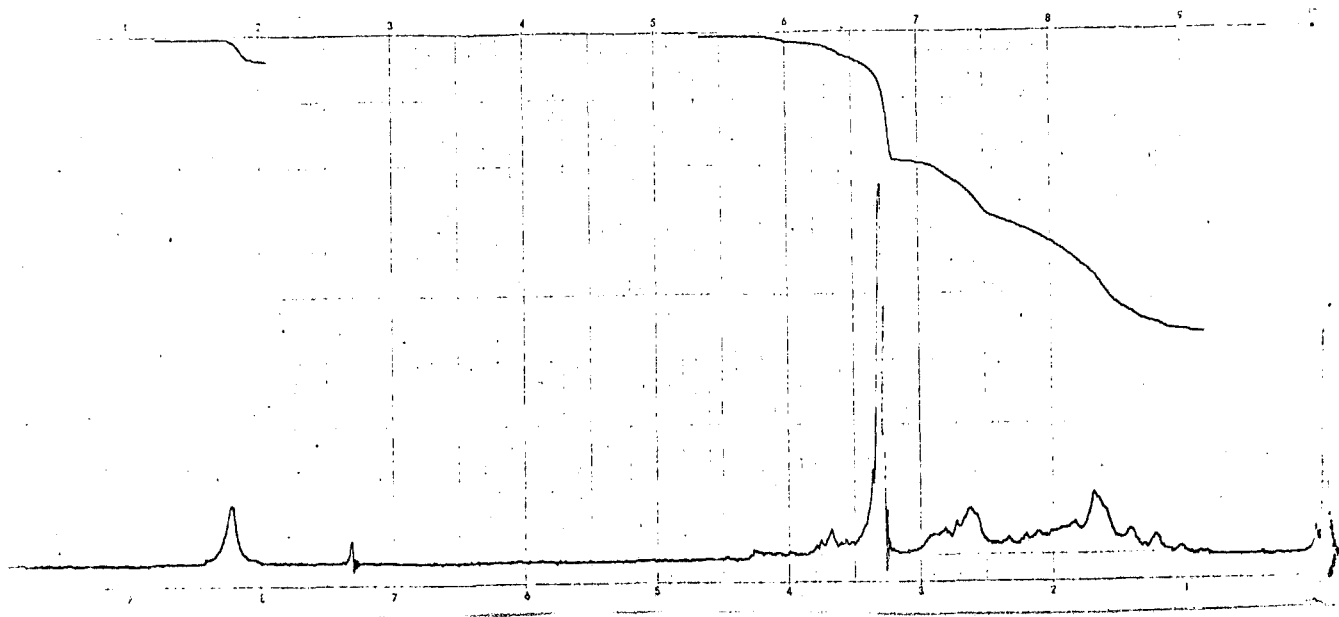


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=6$.

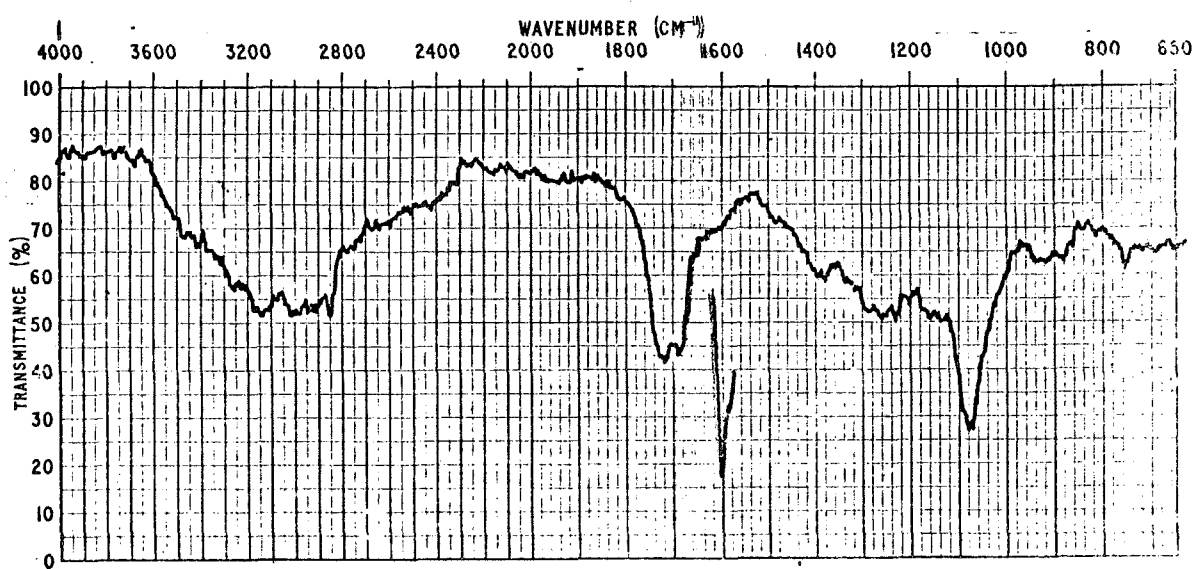


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

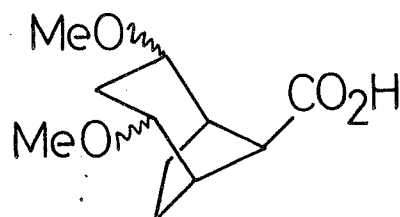
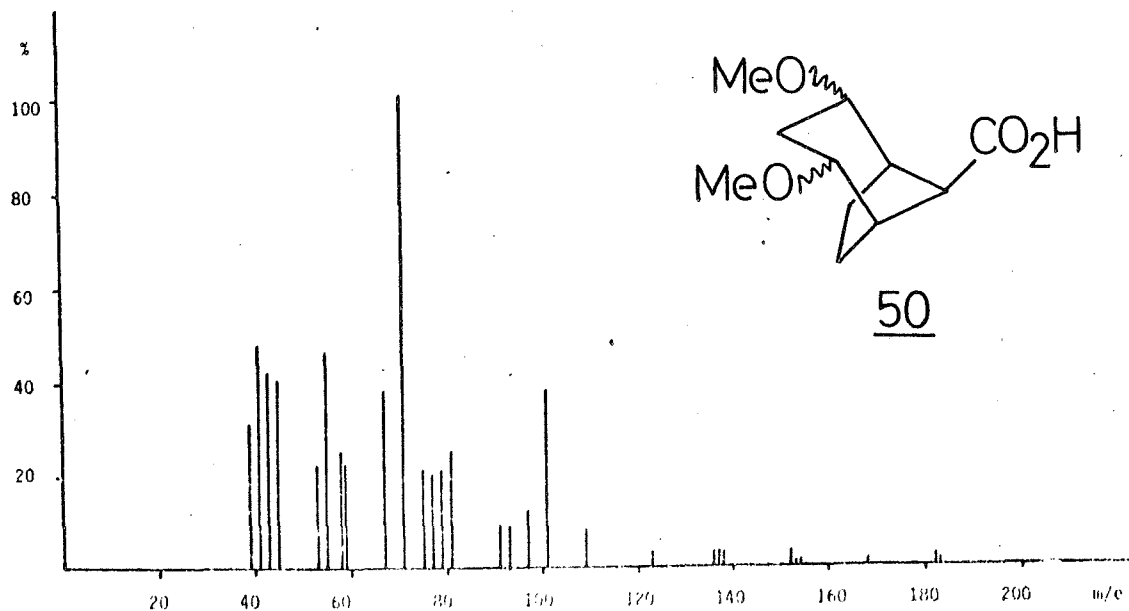




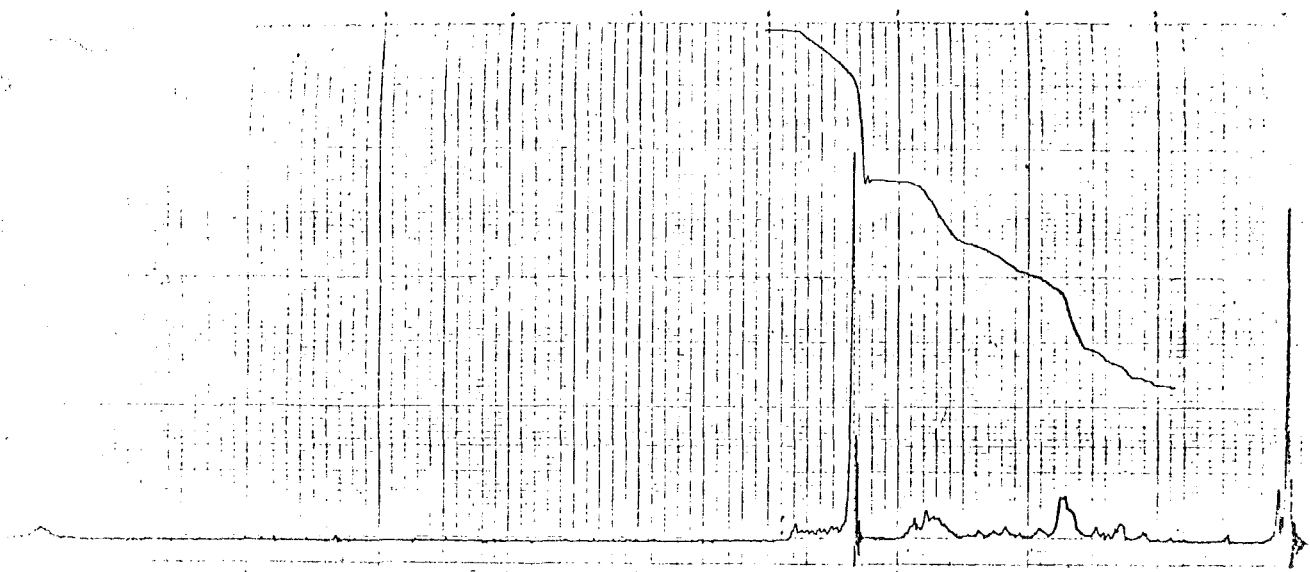
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=7$.



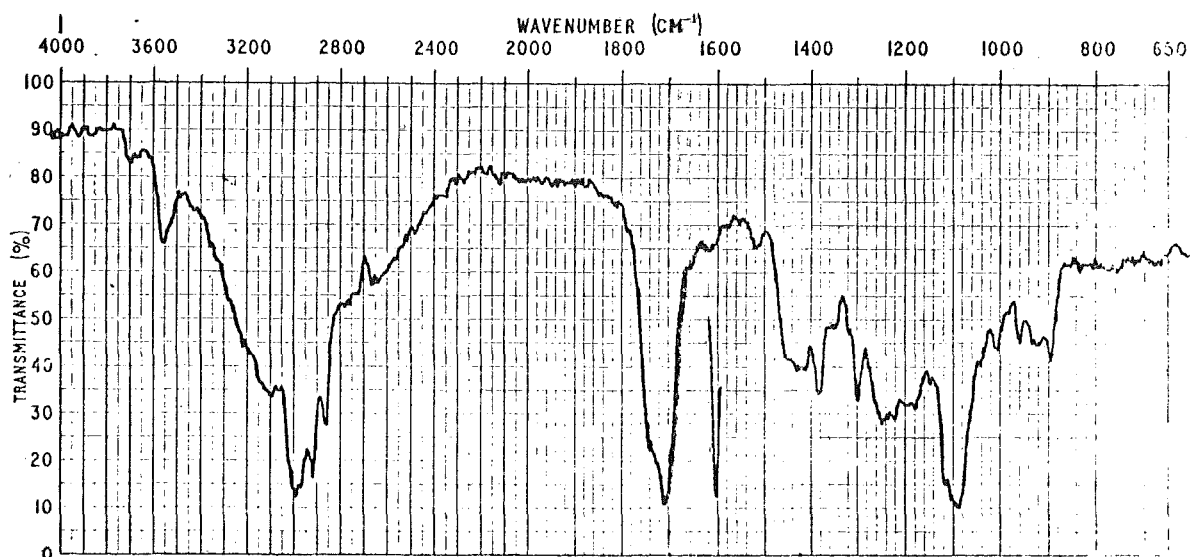
IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.



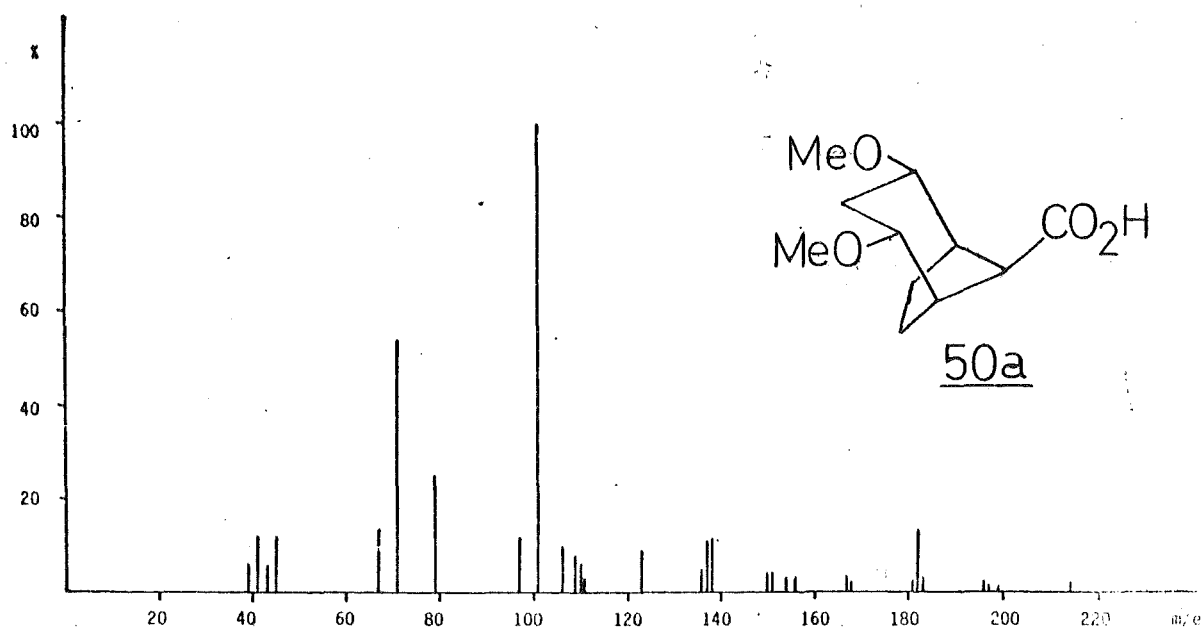
50

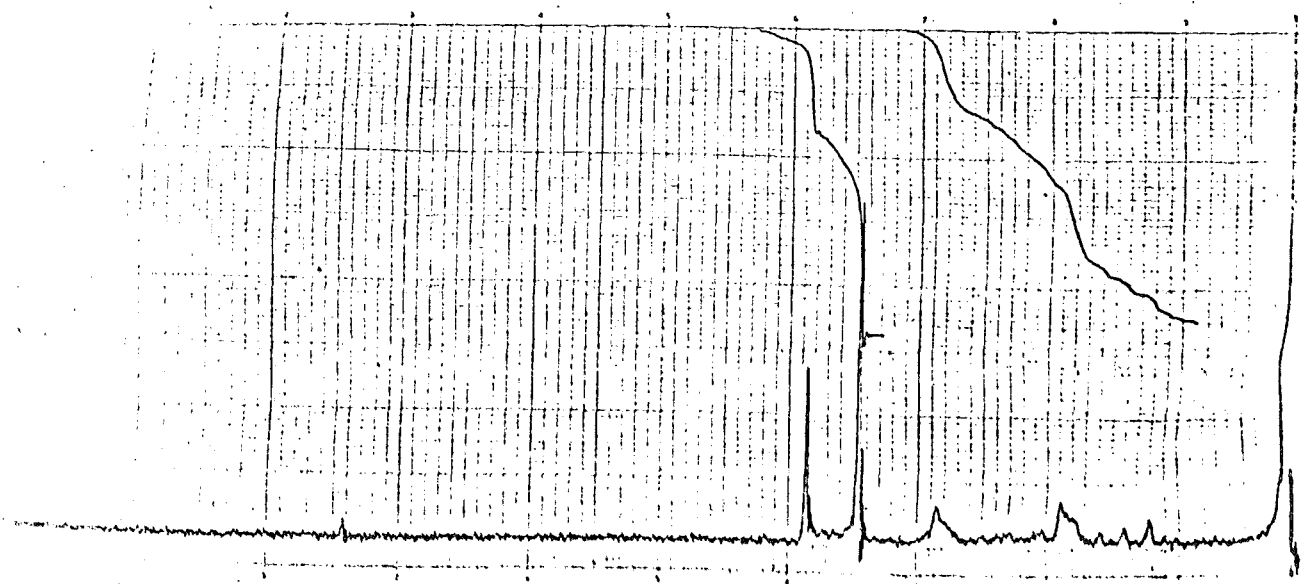


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=6$.

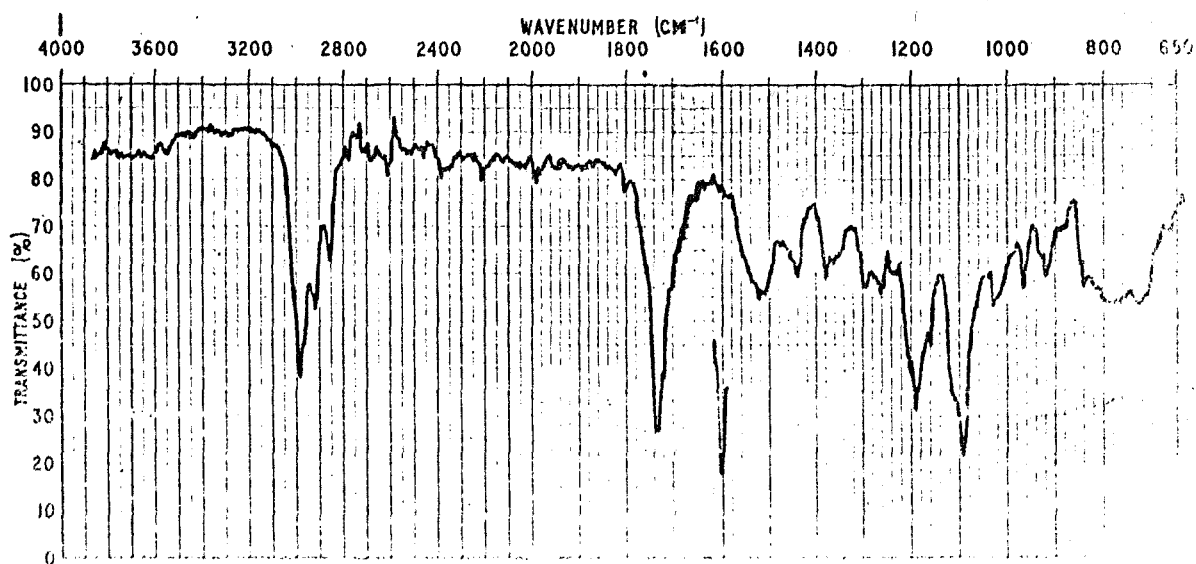


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.

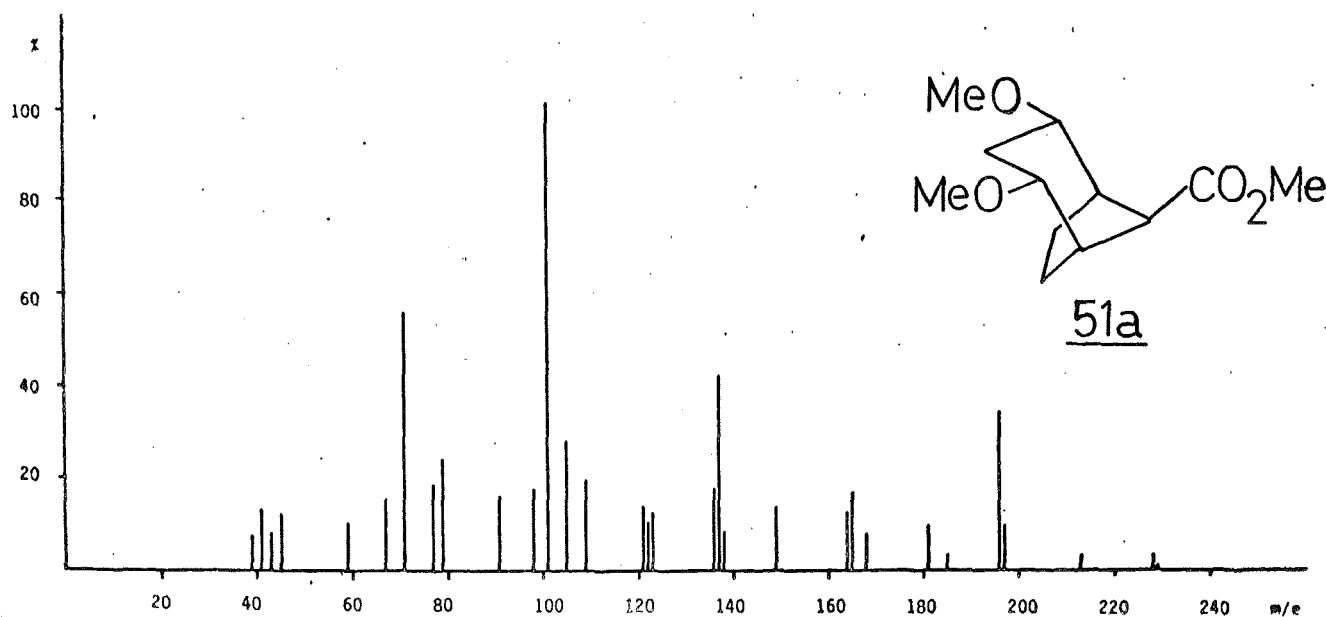


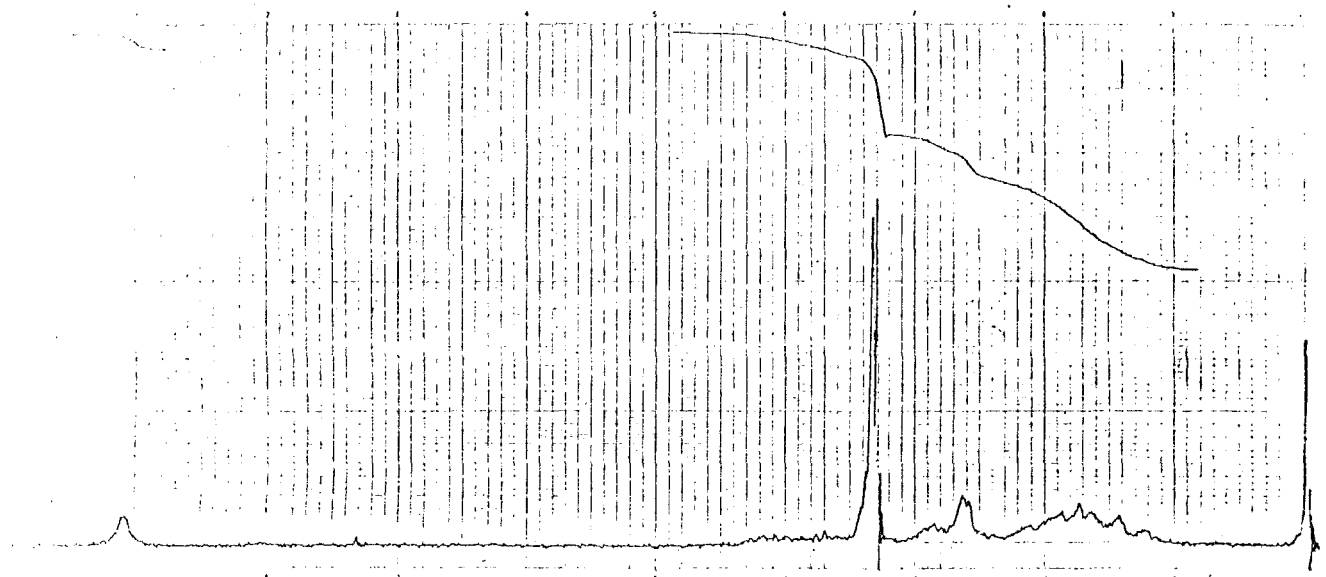


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$.

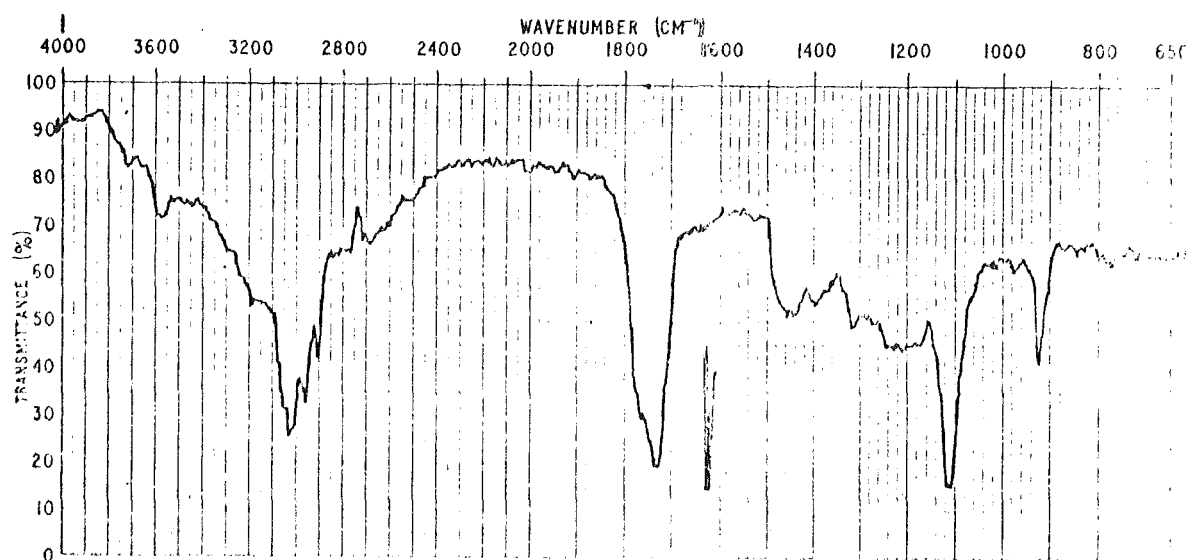


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

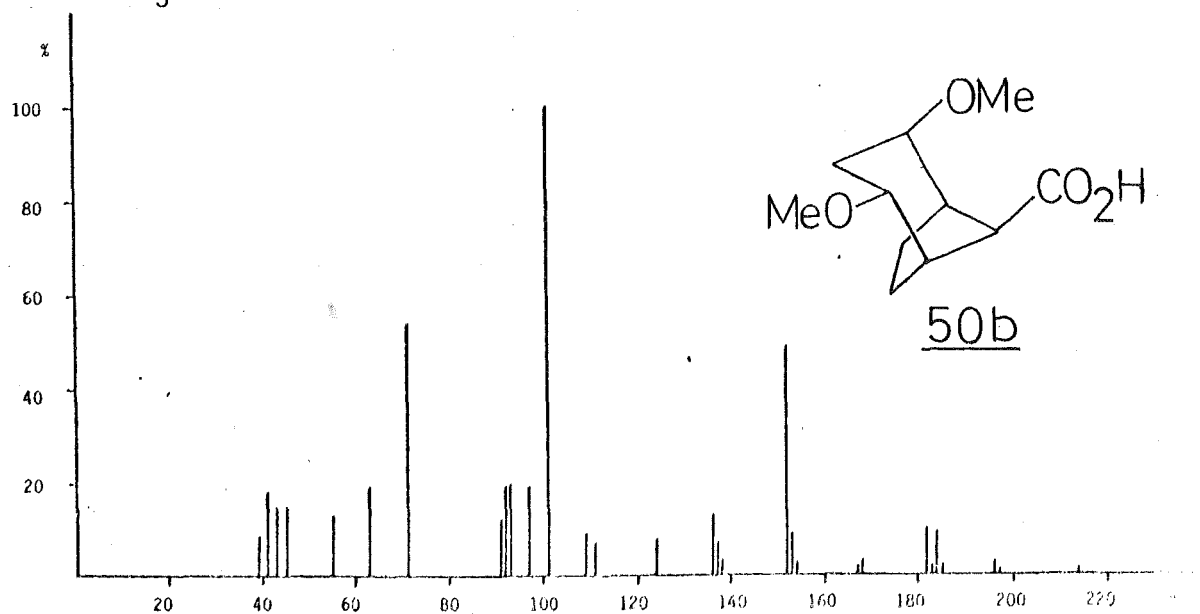


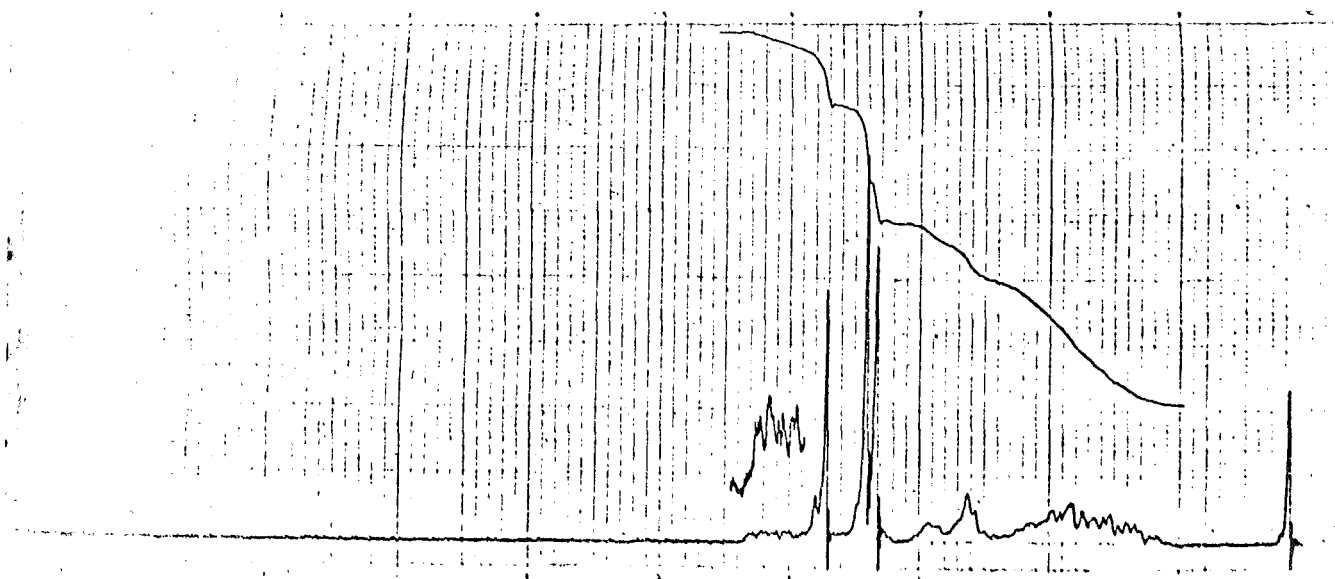


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.

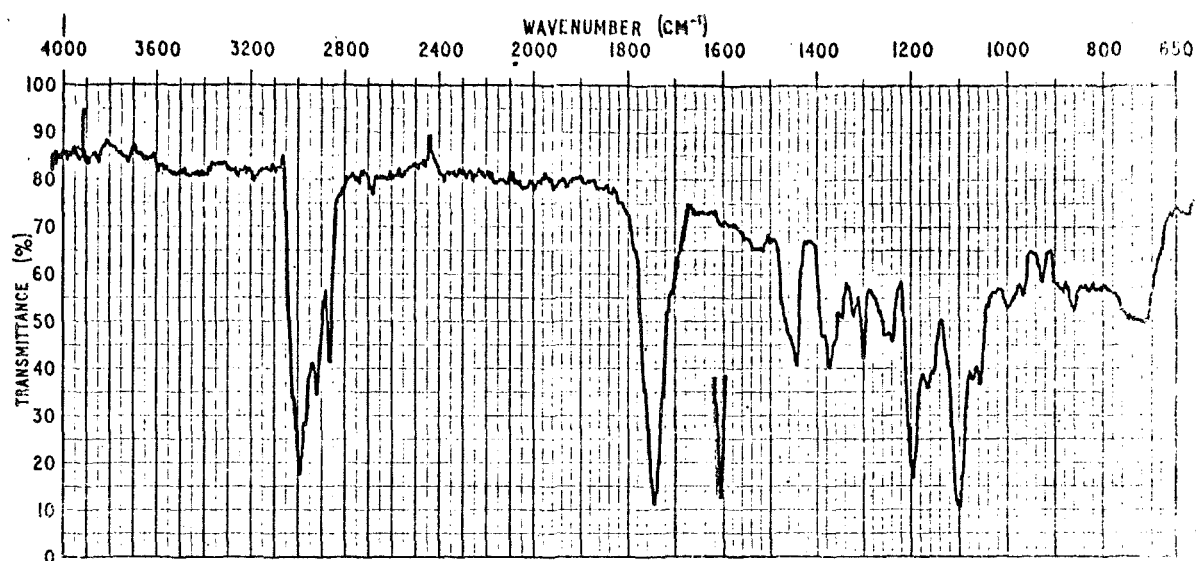


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.

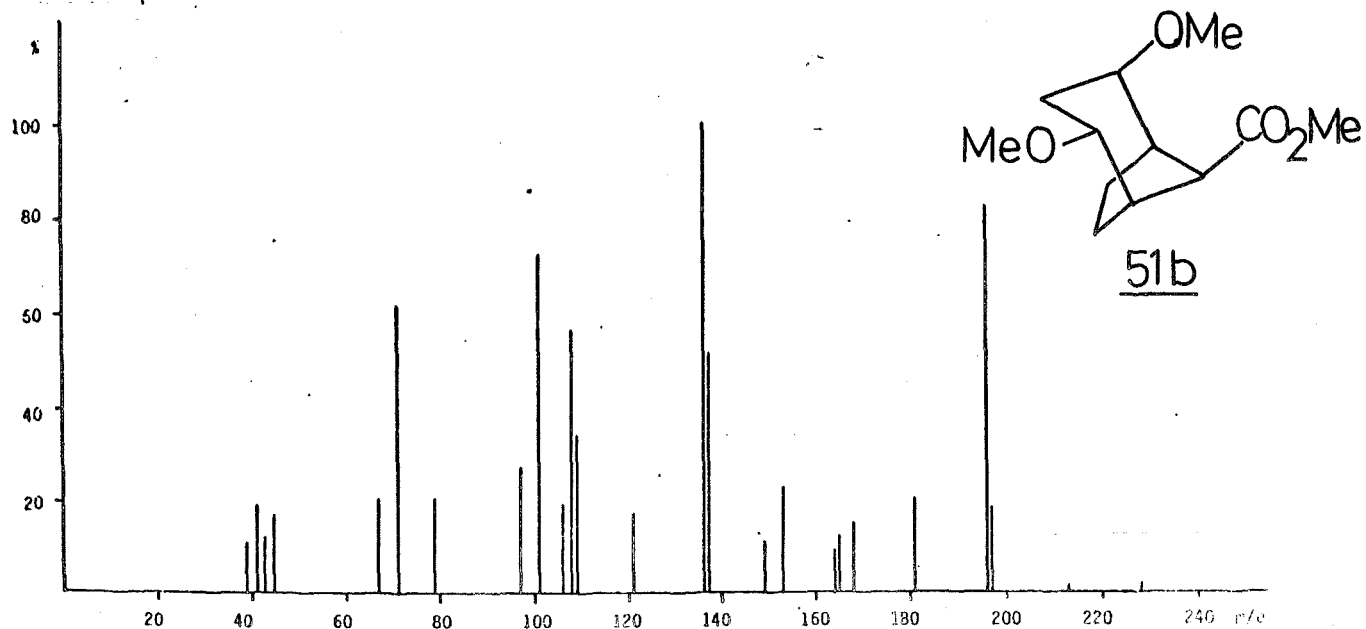


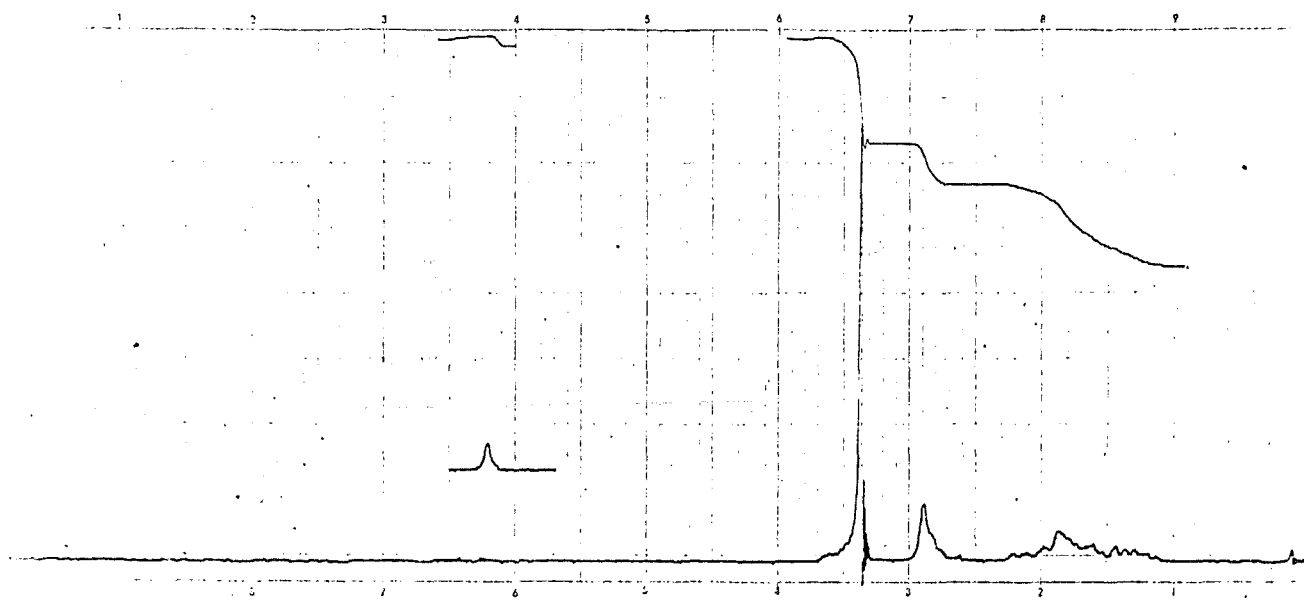


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=6$
 Offset: sens. 2, filtro 2, $H_1=9$.



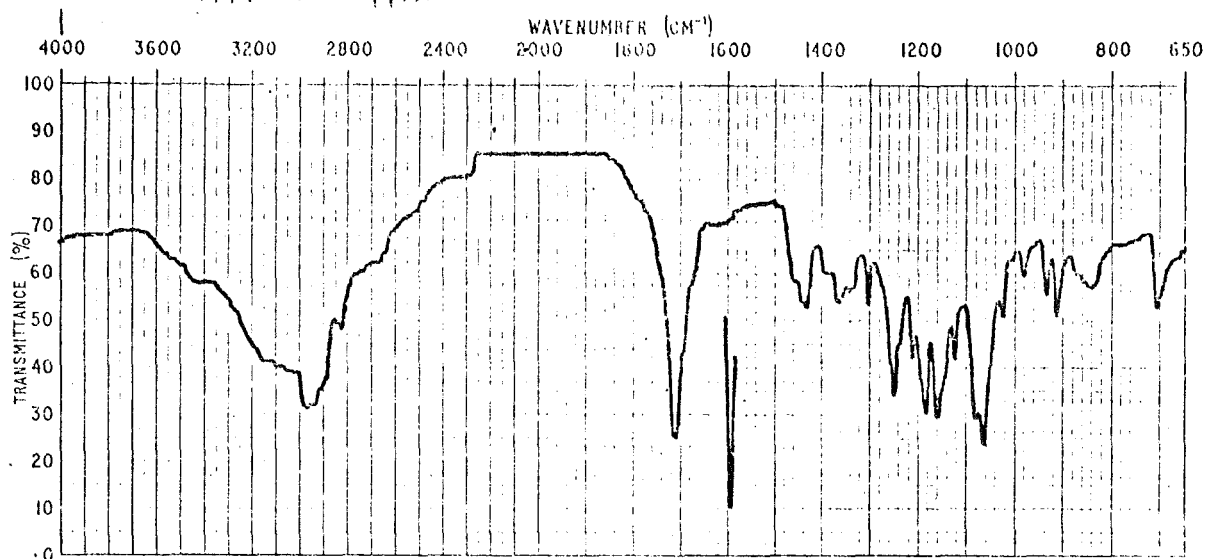
IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.



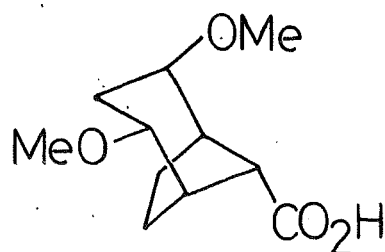
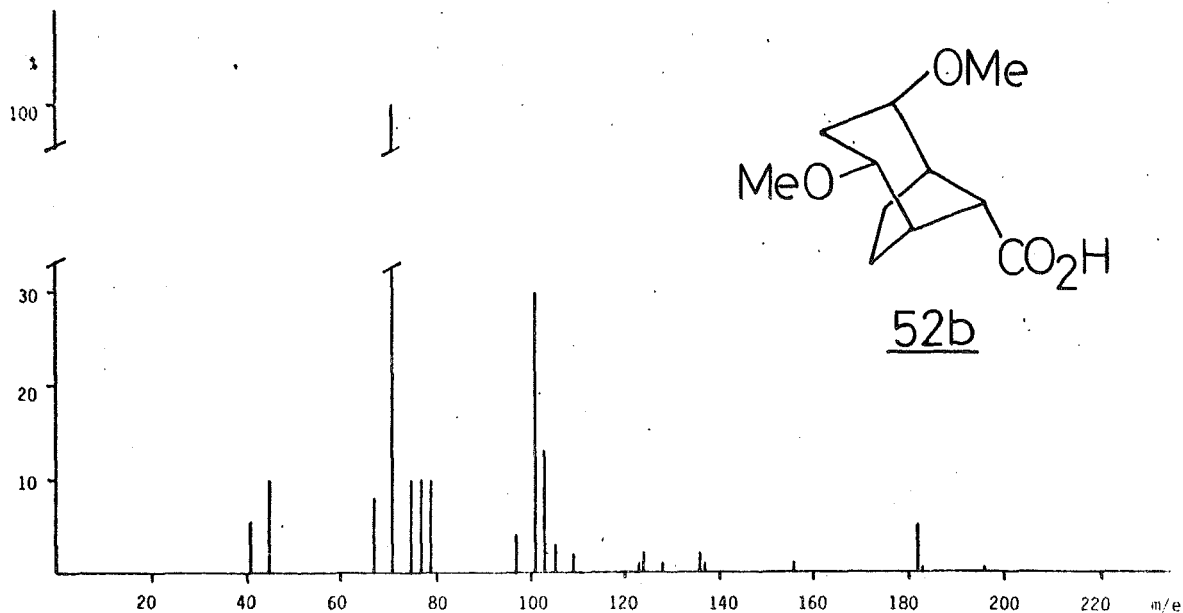


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=5$.

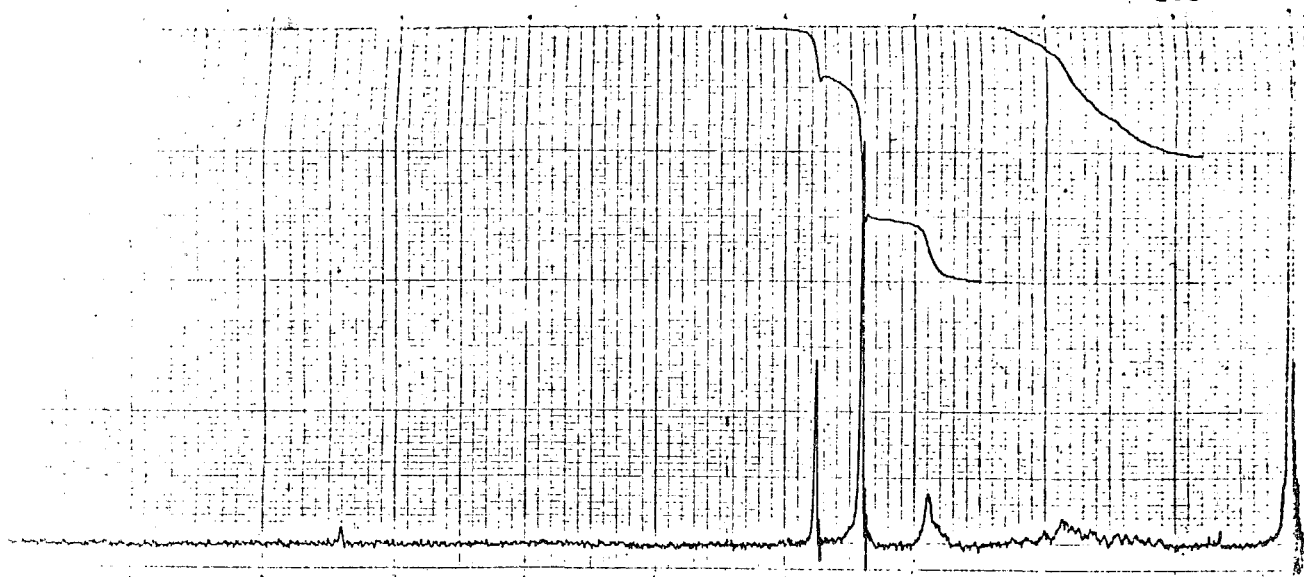
Offset: -5 ppm.



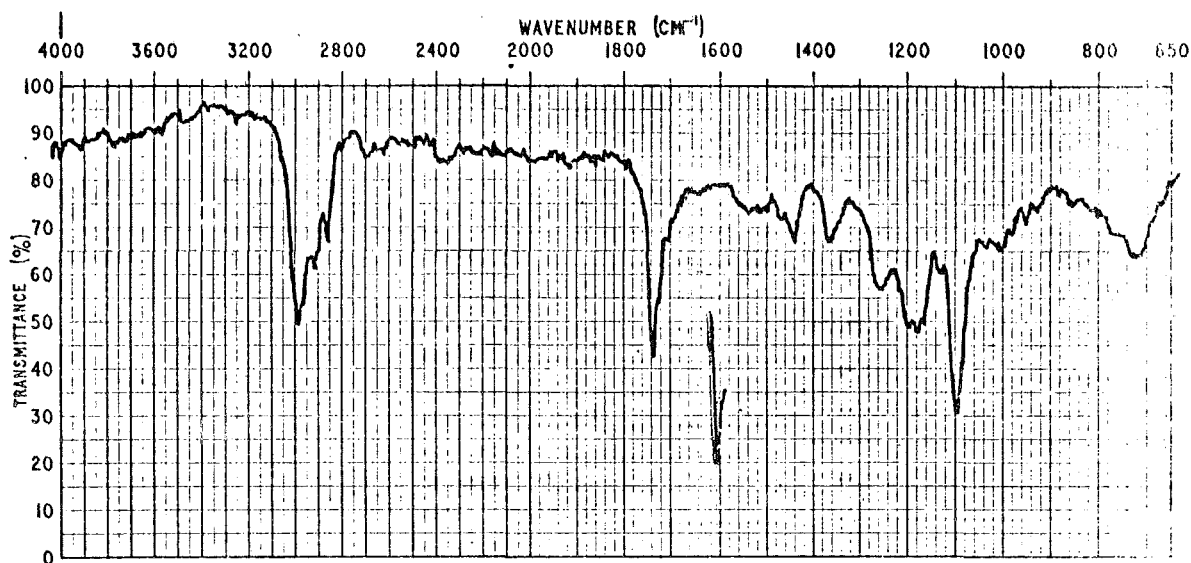
IR (KBr).



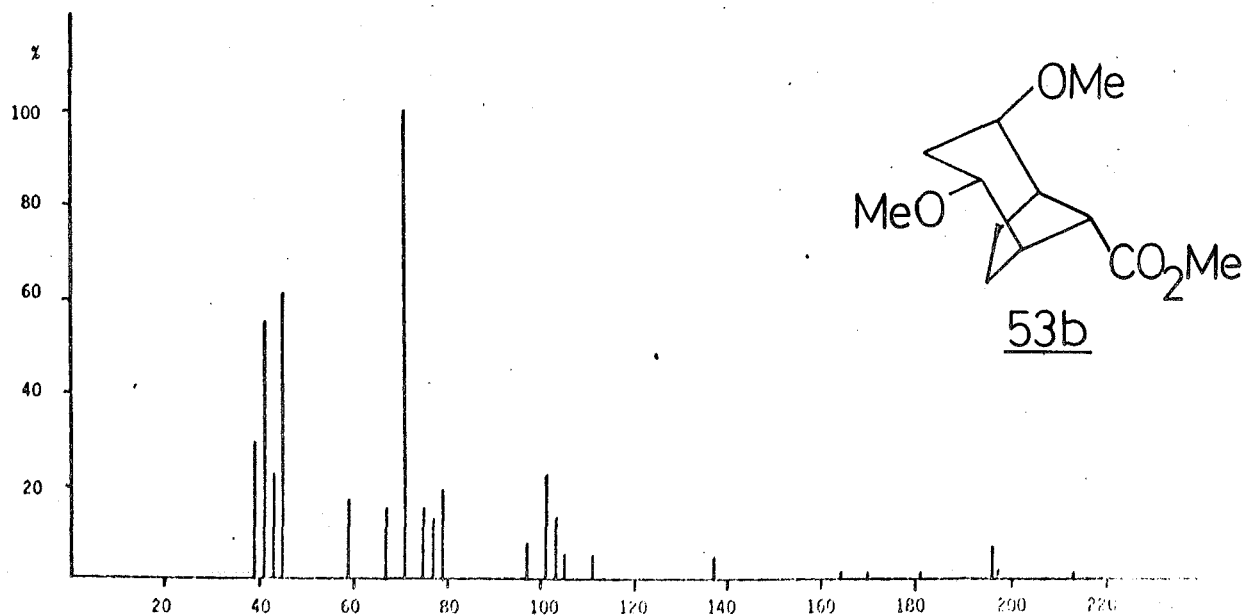
52b

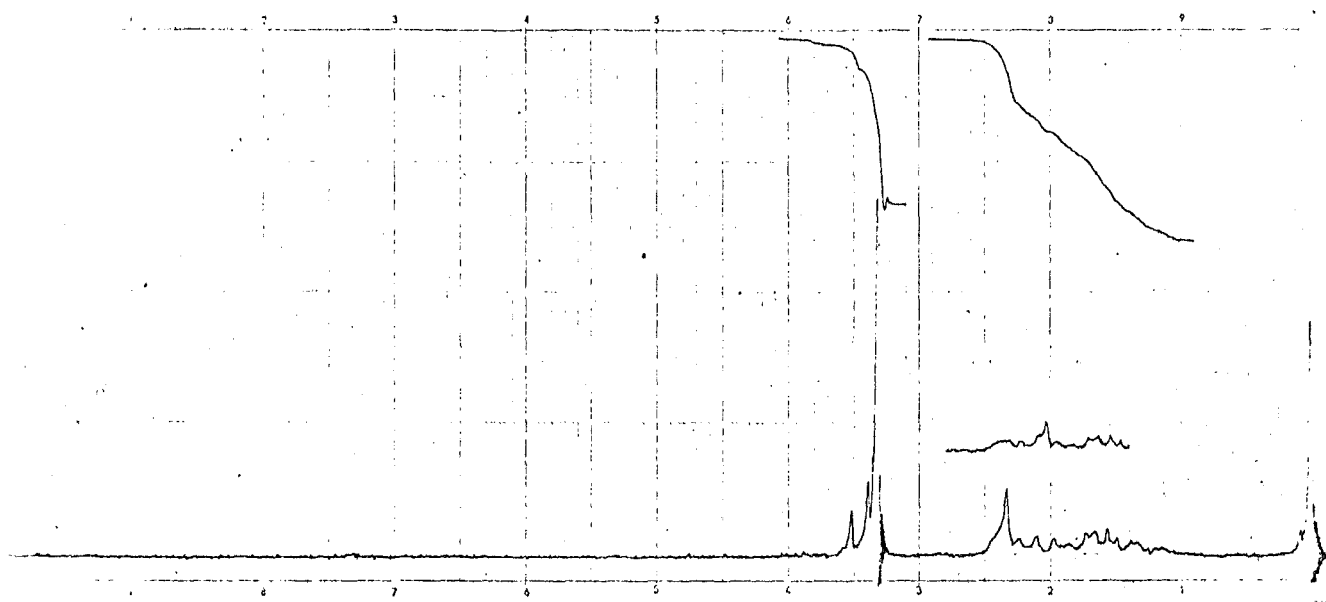


RMN (CDCl₃): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, H₁=6.



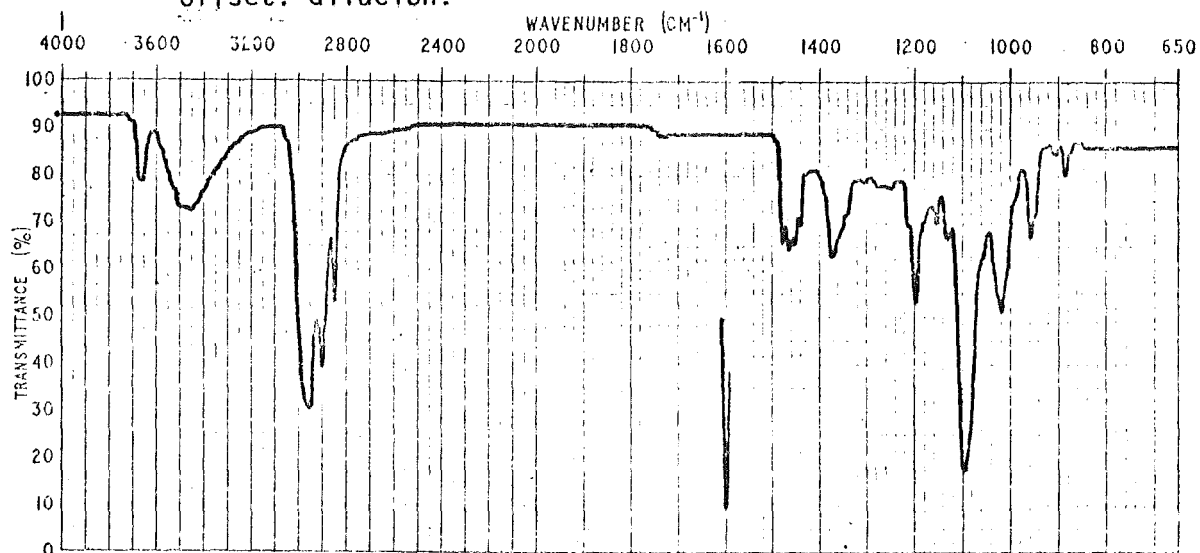
IR (CCl₄): longitud cubeta 0,5 mm.



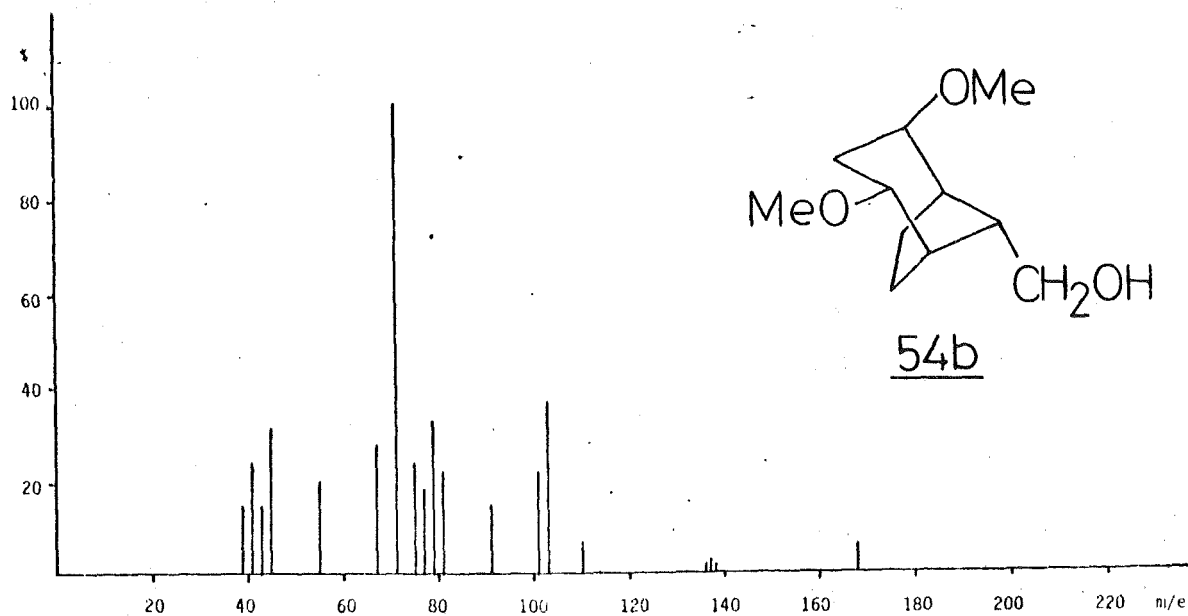


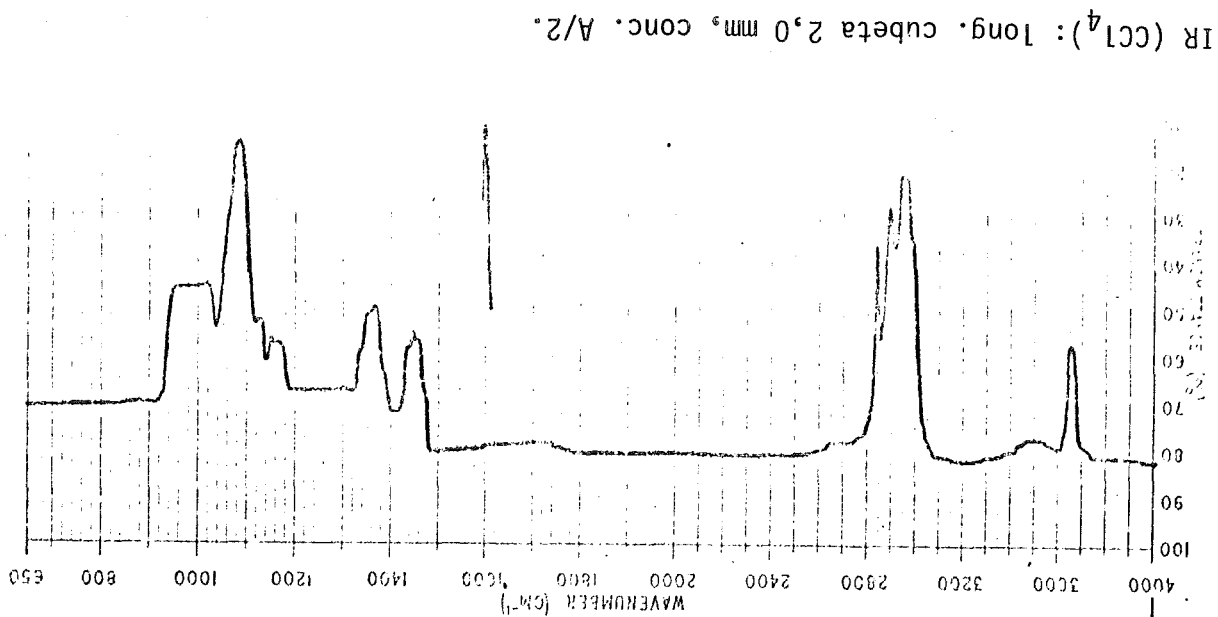
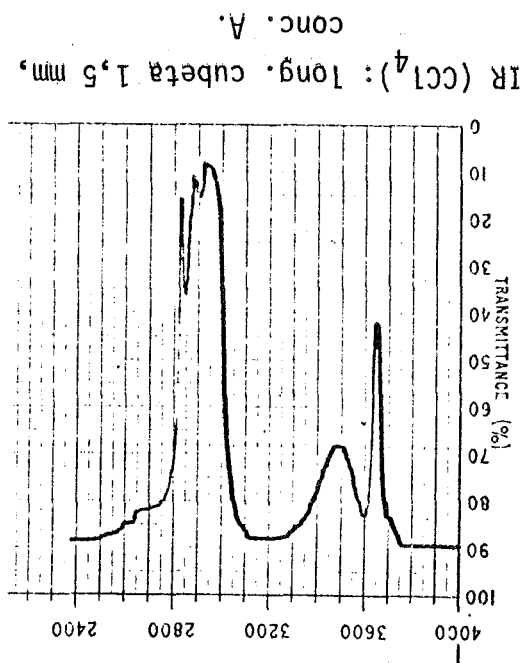
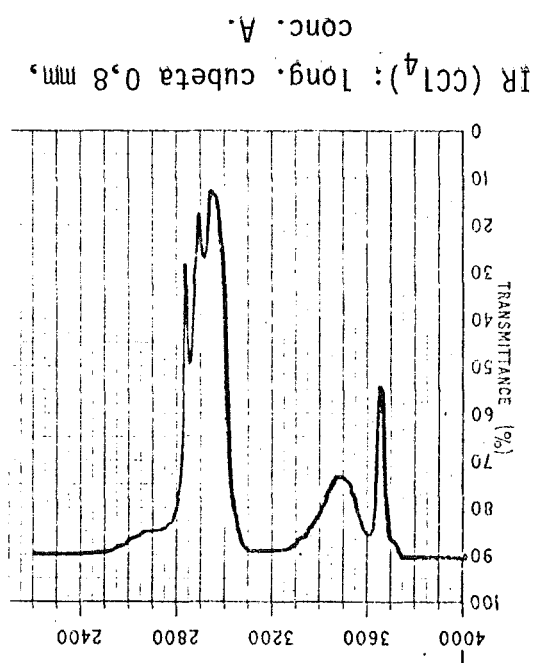
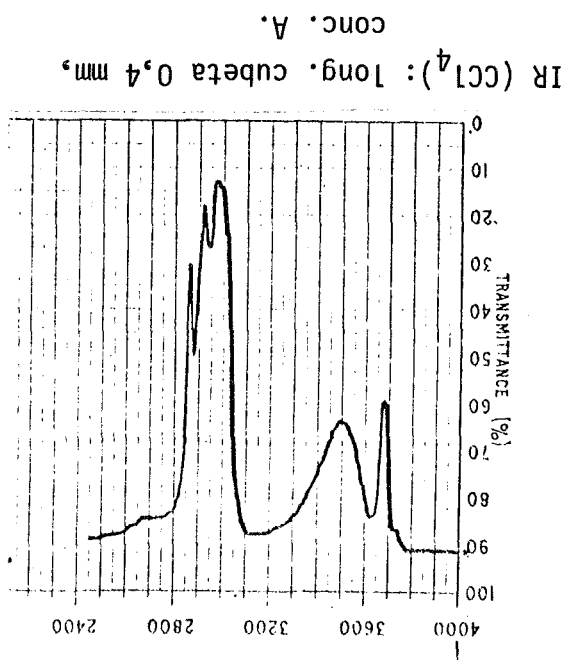
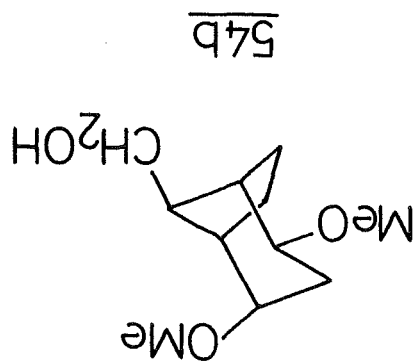
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=6$.

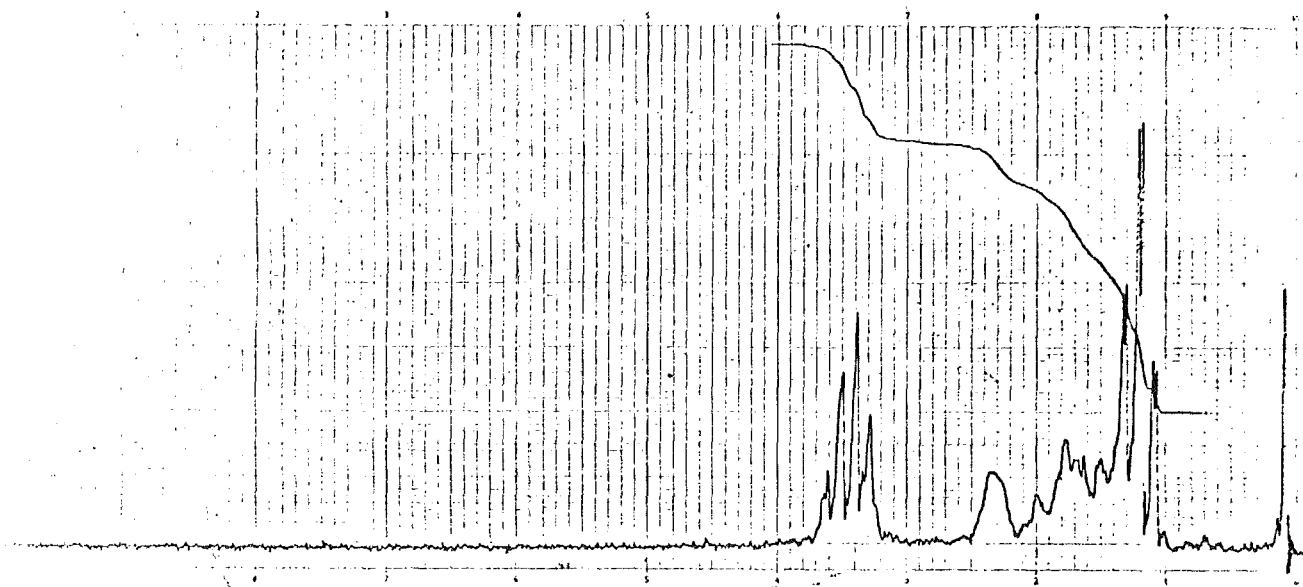
Offset: dilución.



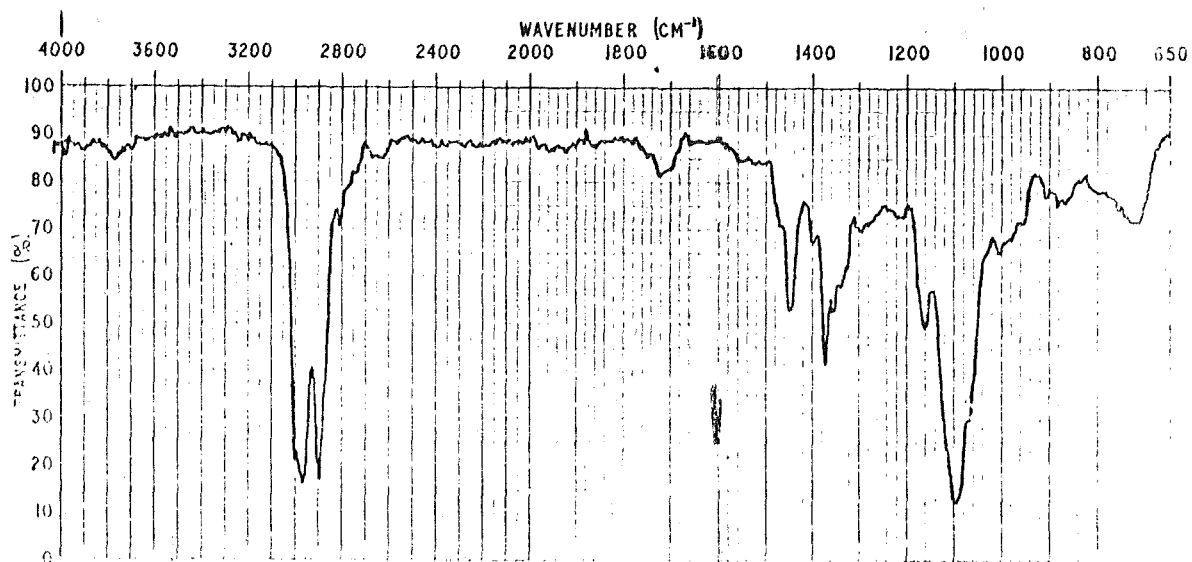
IR (CCl_4): longitud cubeta 0,1 mm.



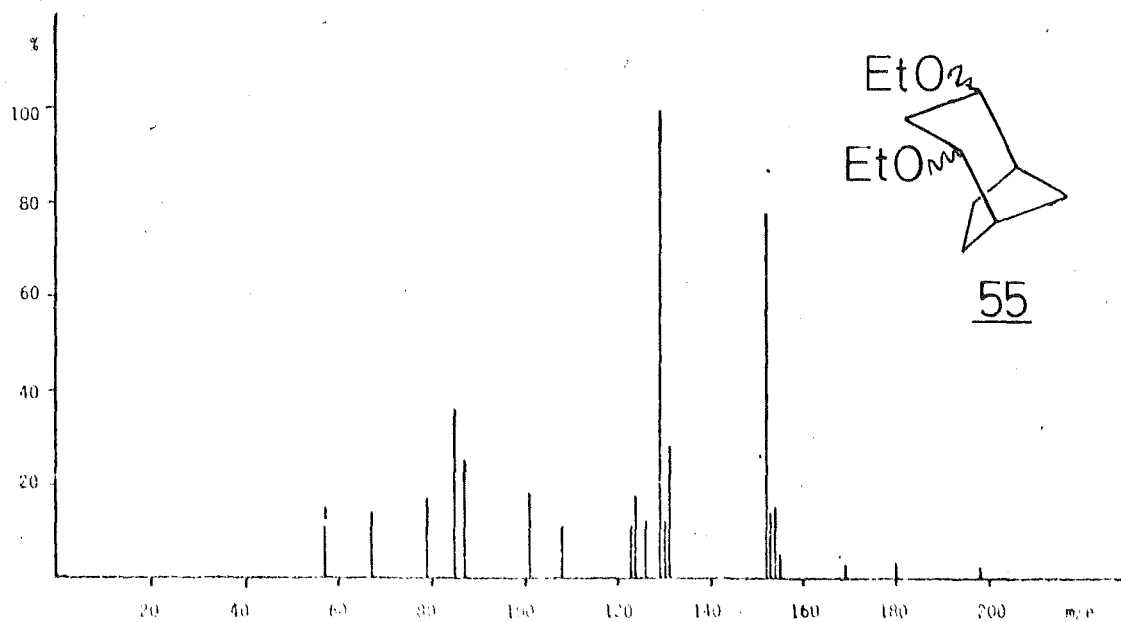


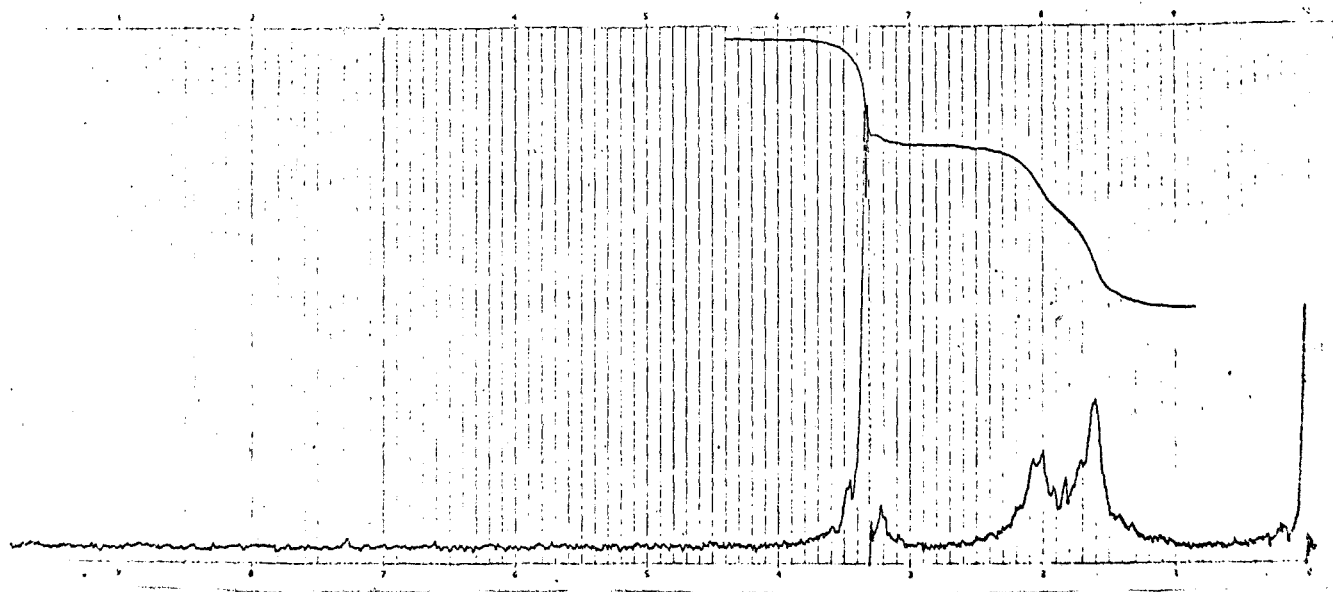


RMN (CCl_4): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 4, filtro 2, $H_1=7$.

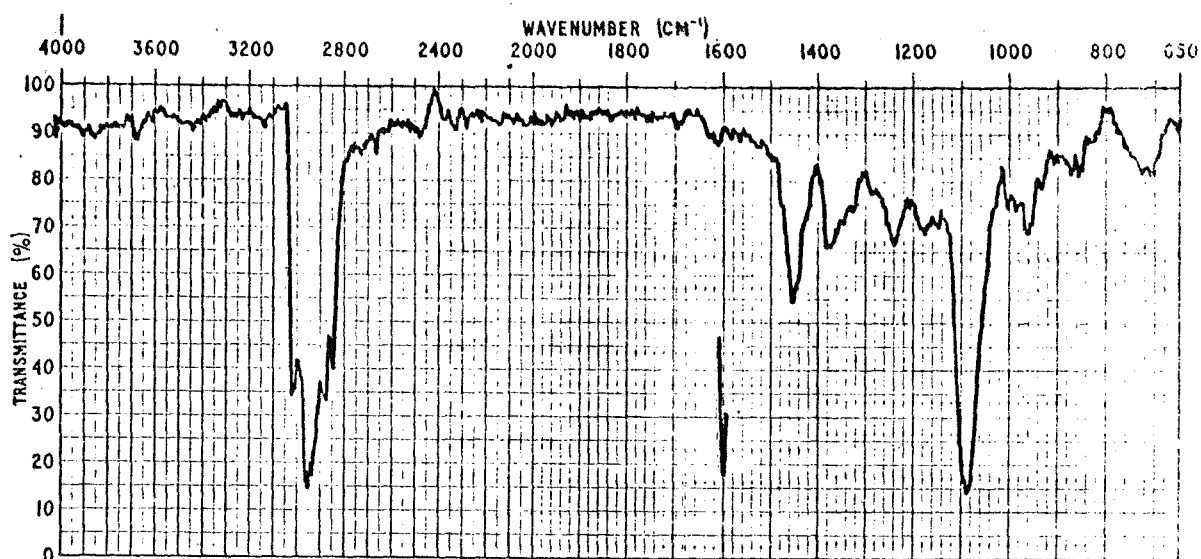


IR (CCl_4): longitud cubeta 0,5 mm.

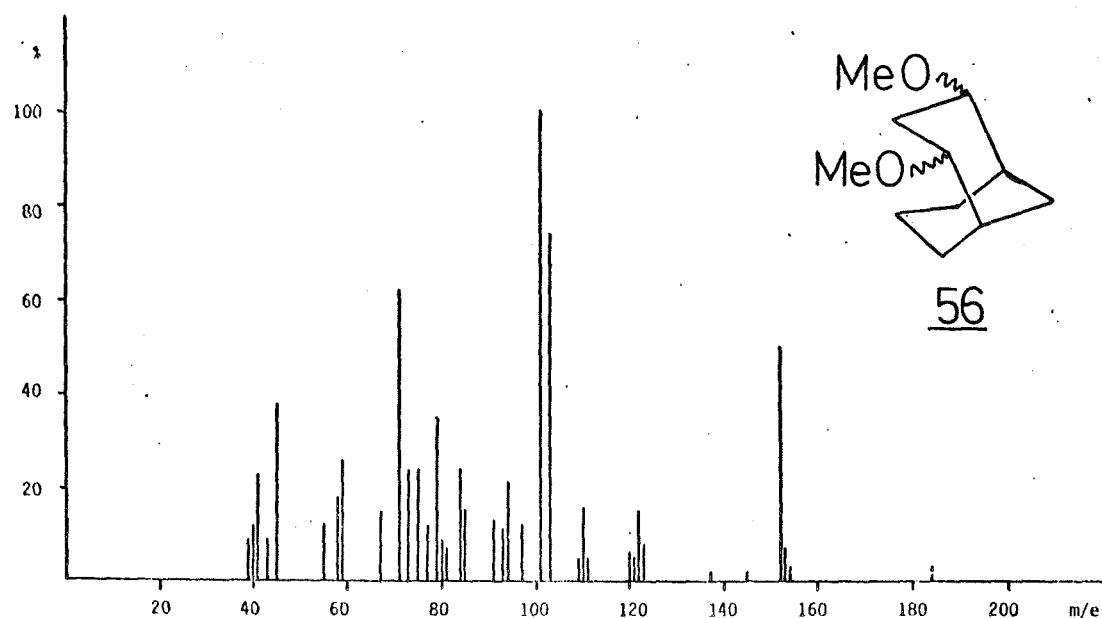


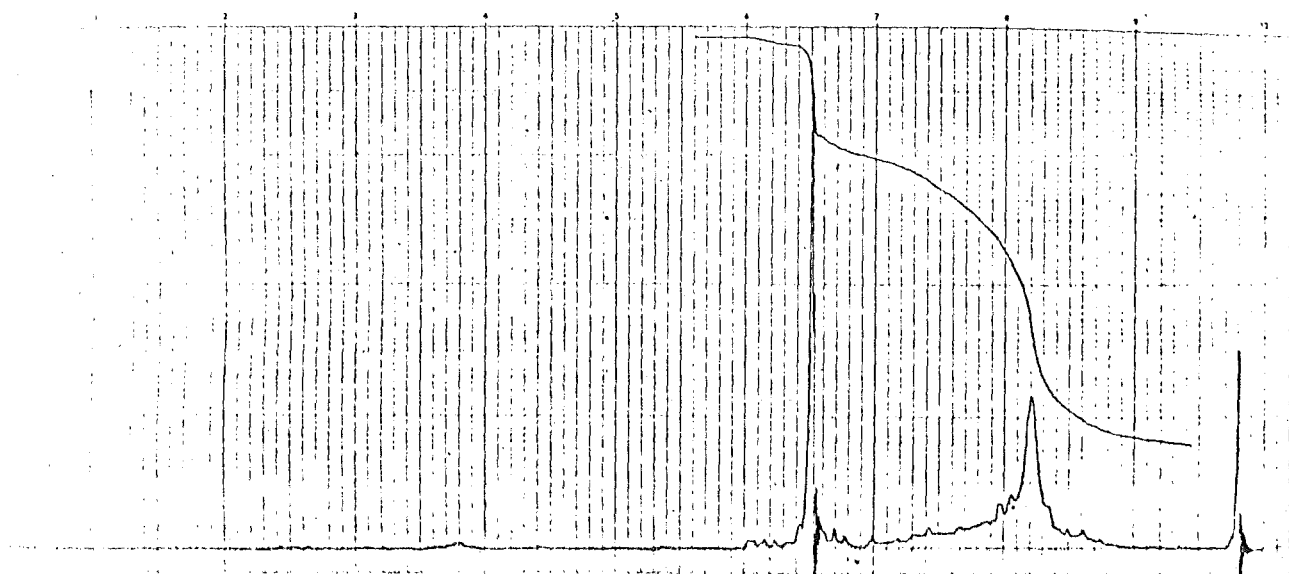


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=6$.

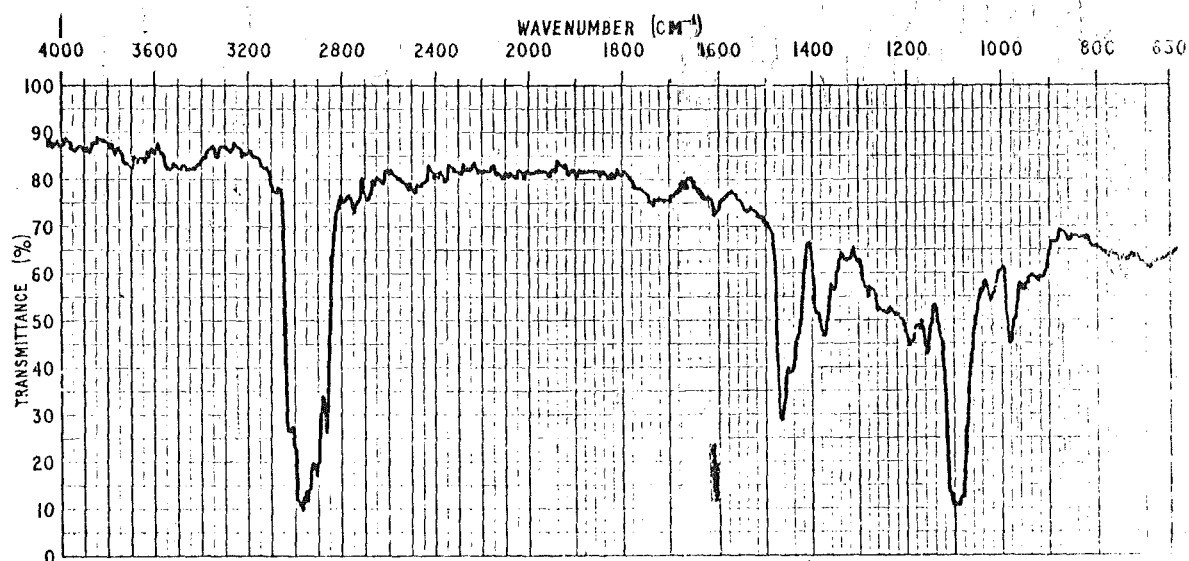


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.

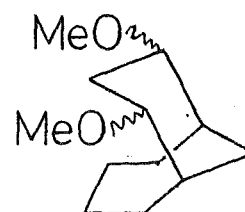
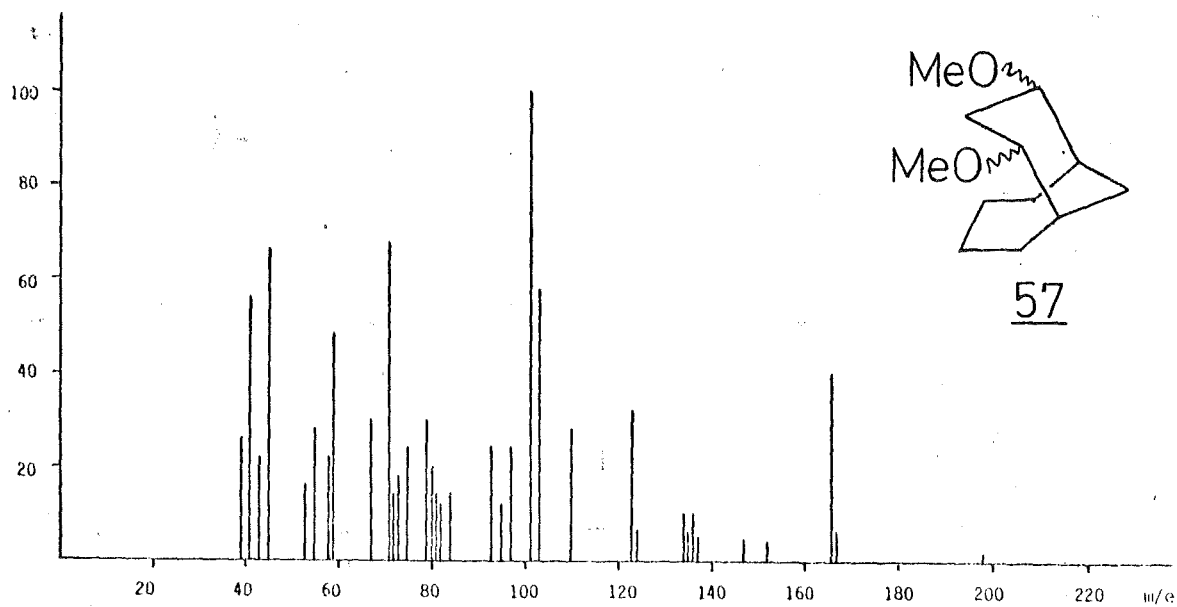




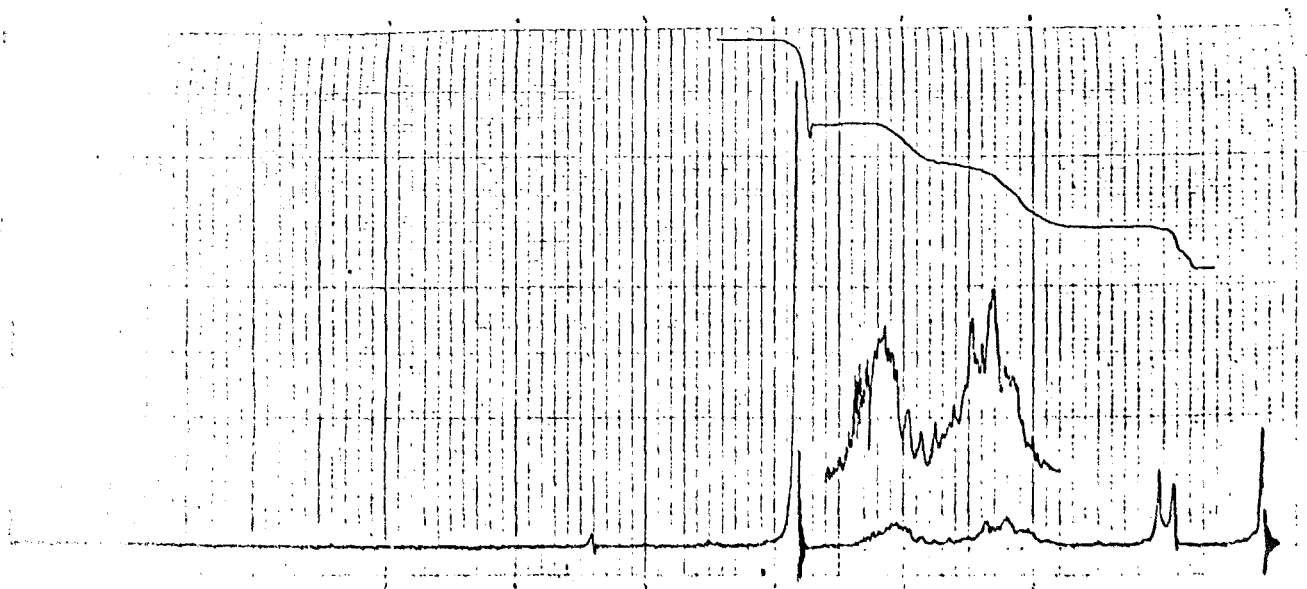
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1, filtro 2, $H_1=5$.



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

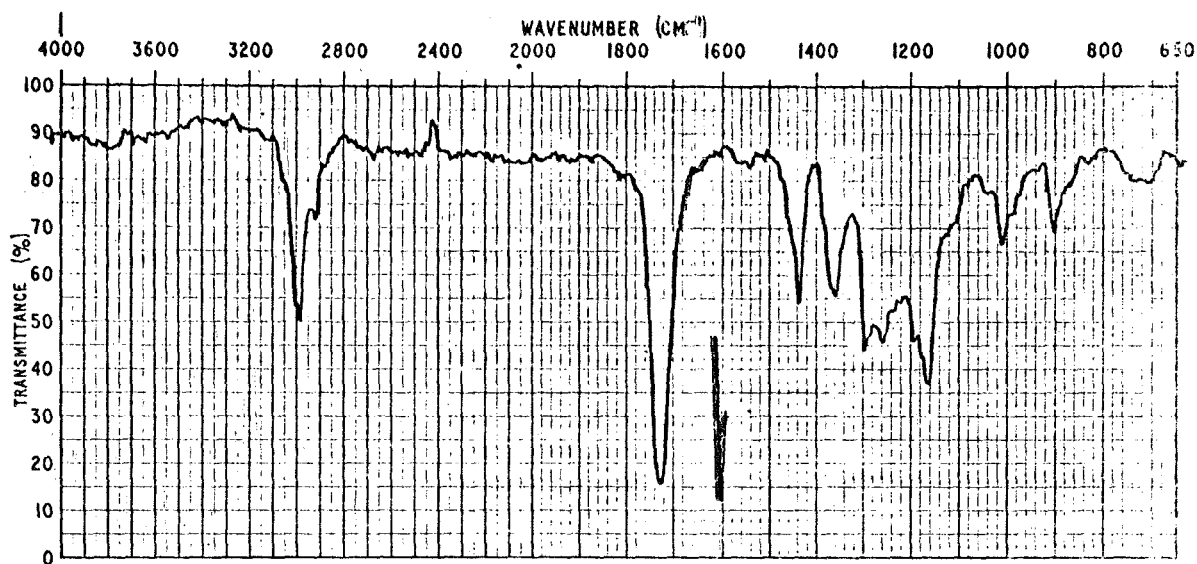


57

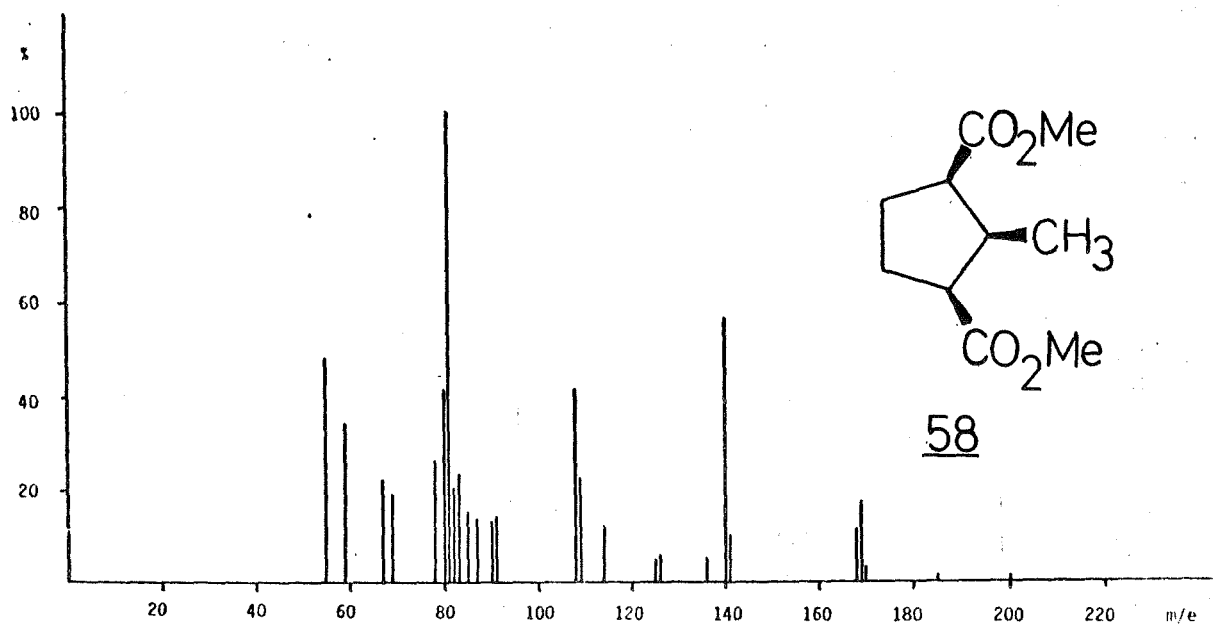


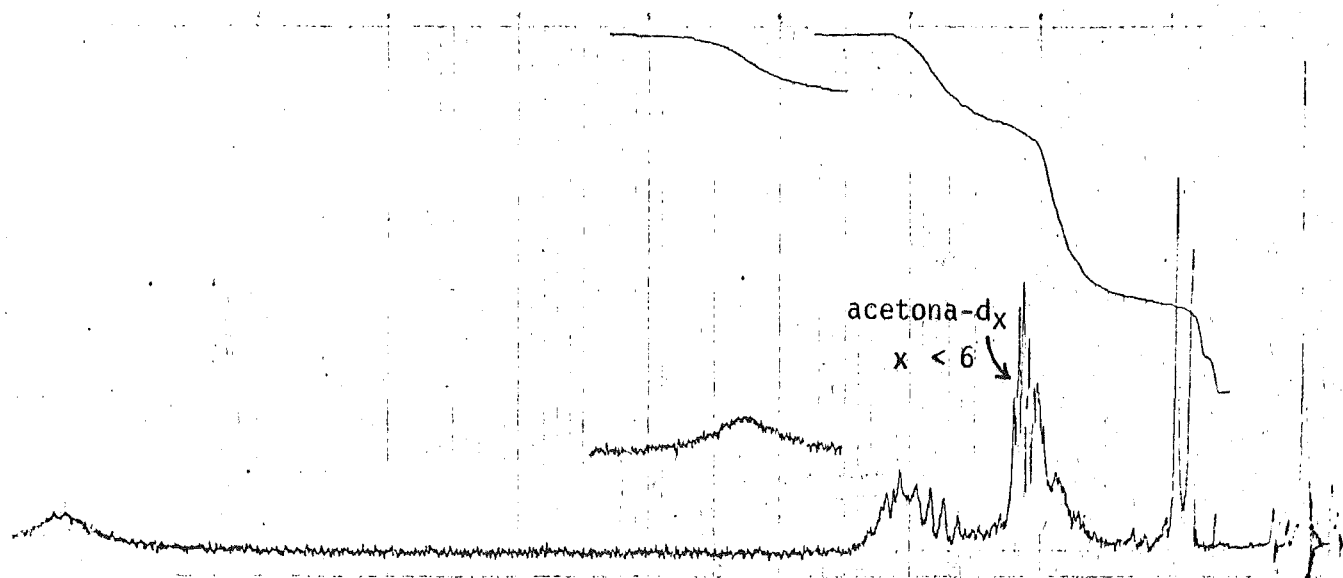
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=5$.

Offset: sens. 2, filtro 2, $H_1=7$.



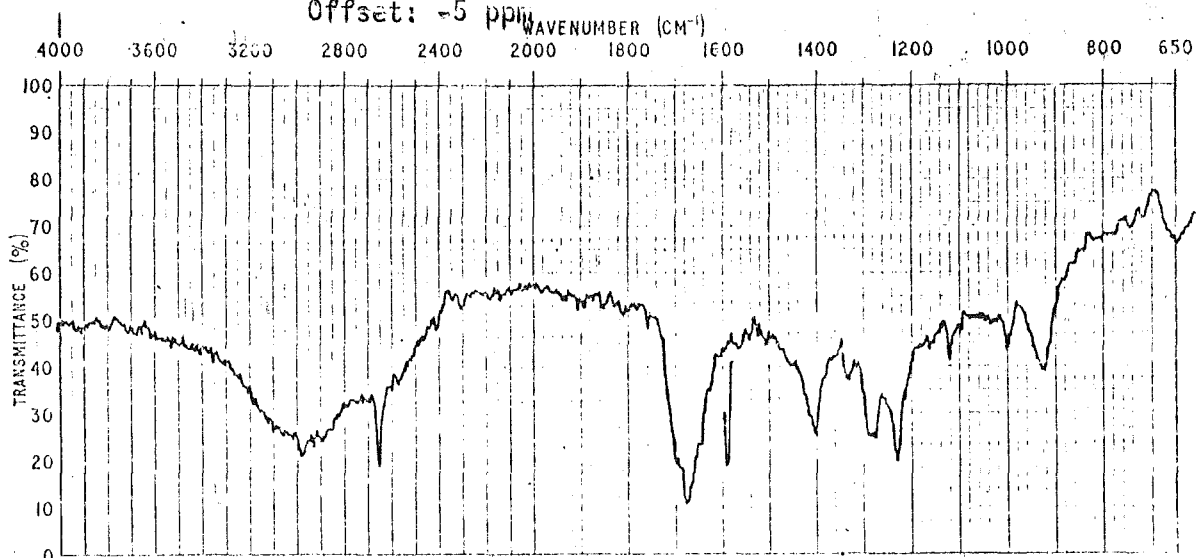
IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,1 mm.



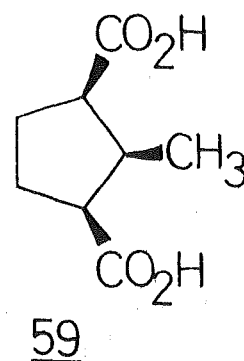
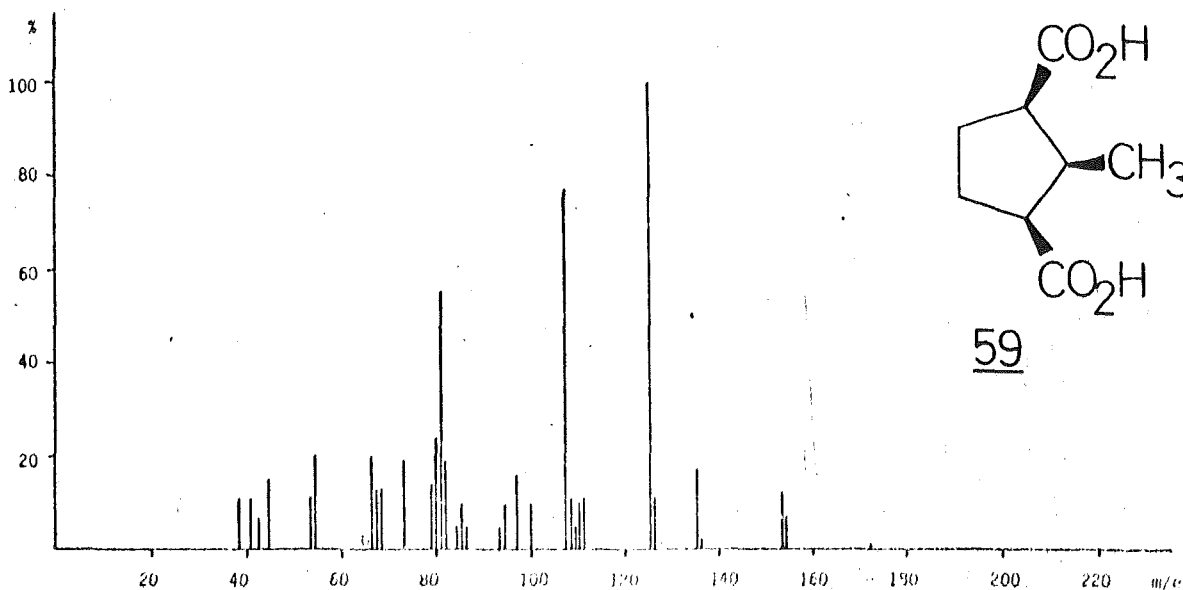


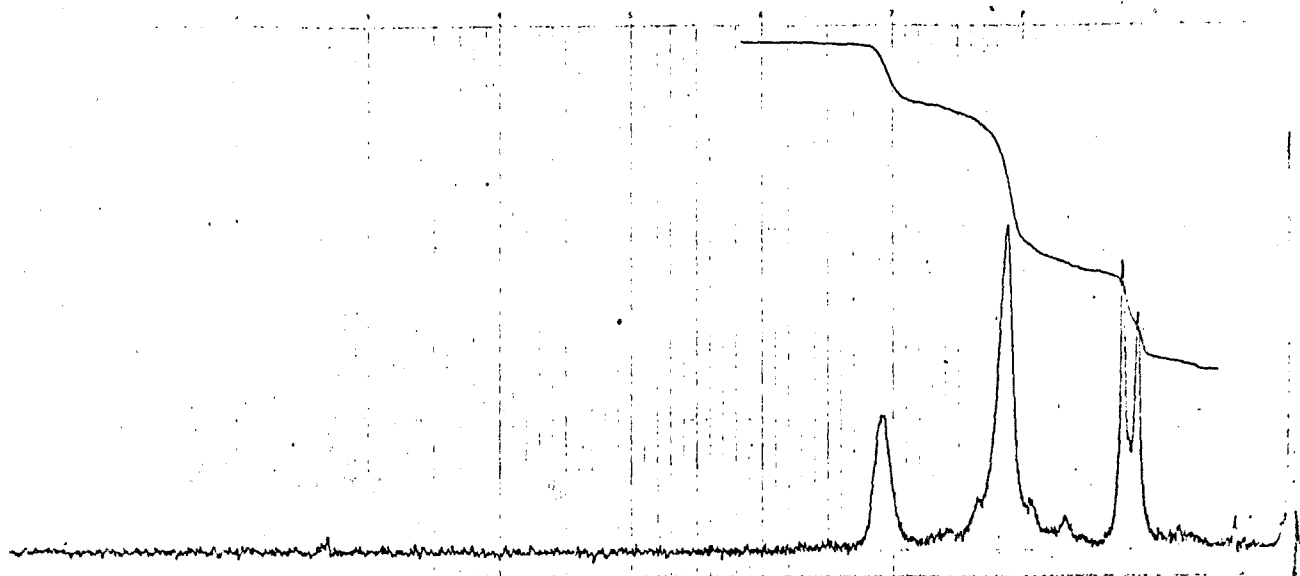
RMN (d_6 -acet.): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=8$.

Offset: -5 ppm

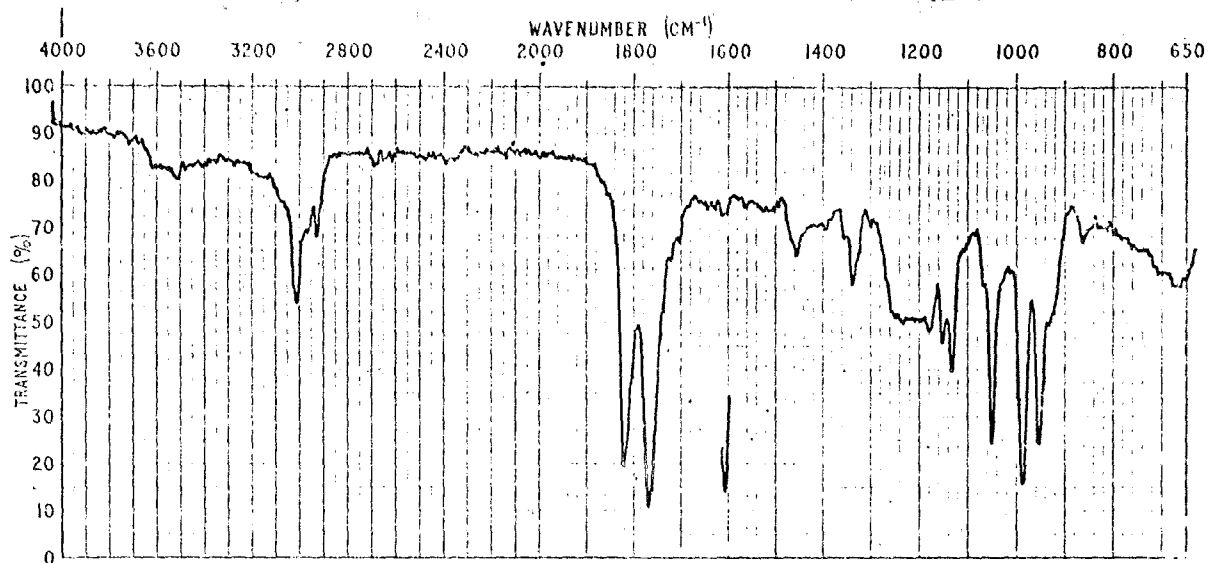


IR (KBr).

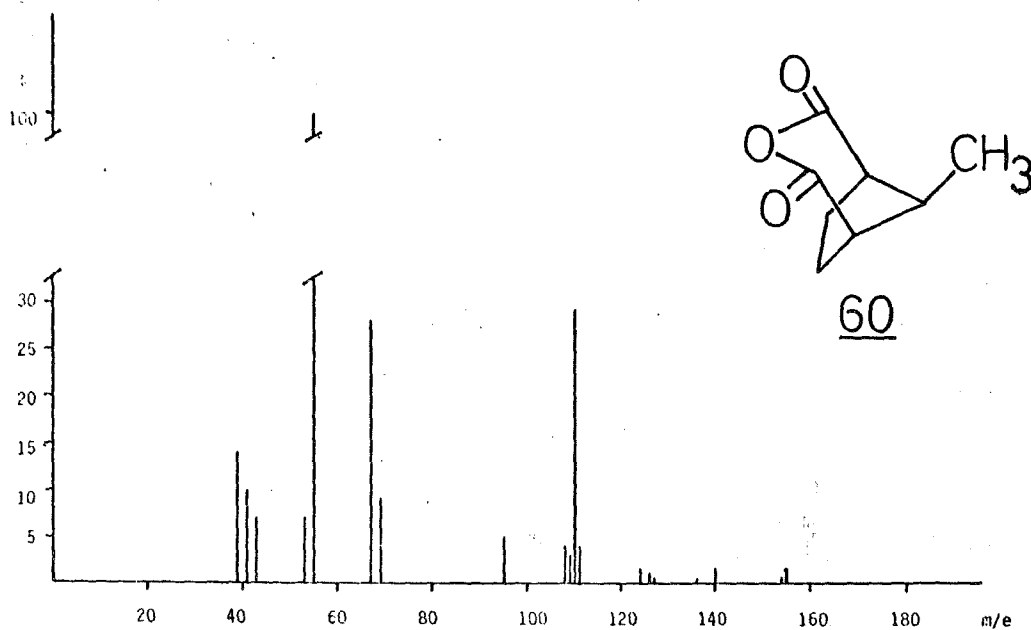


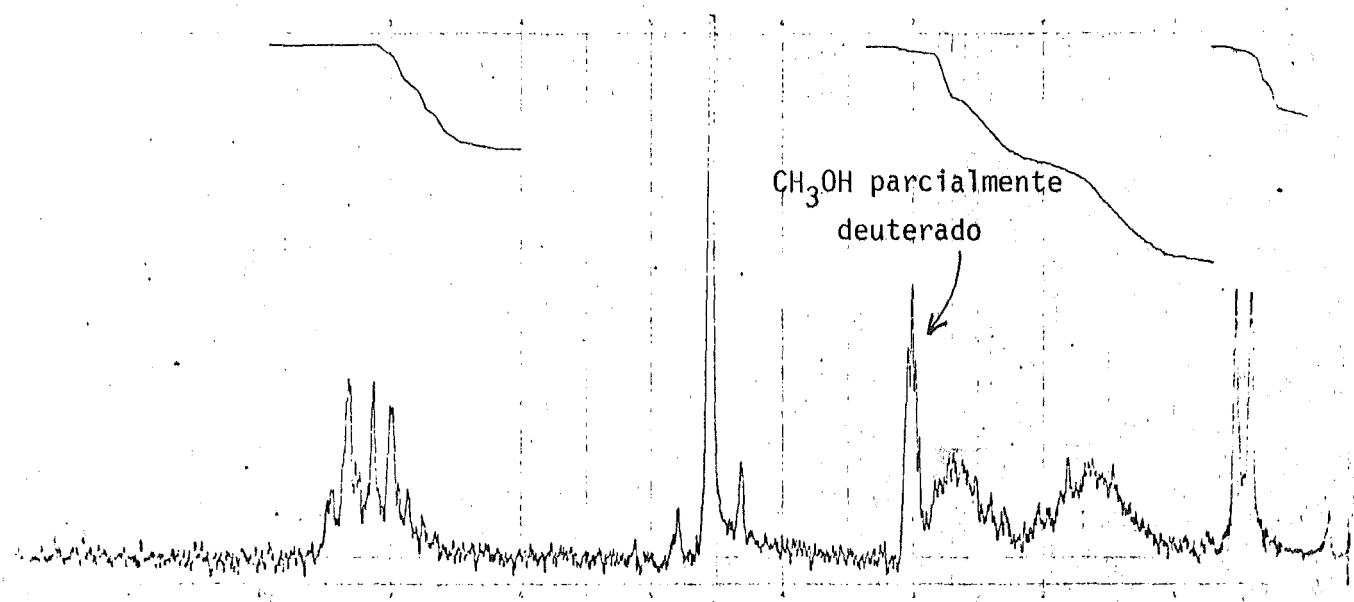


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1 \approx 6$.

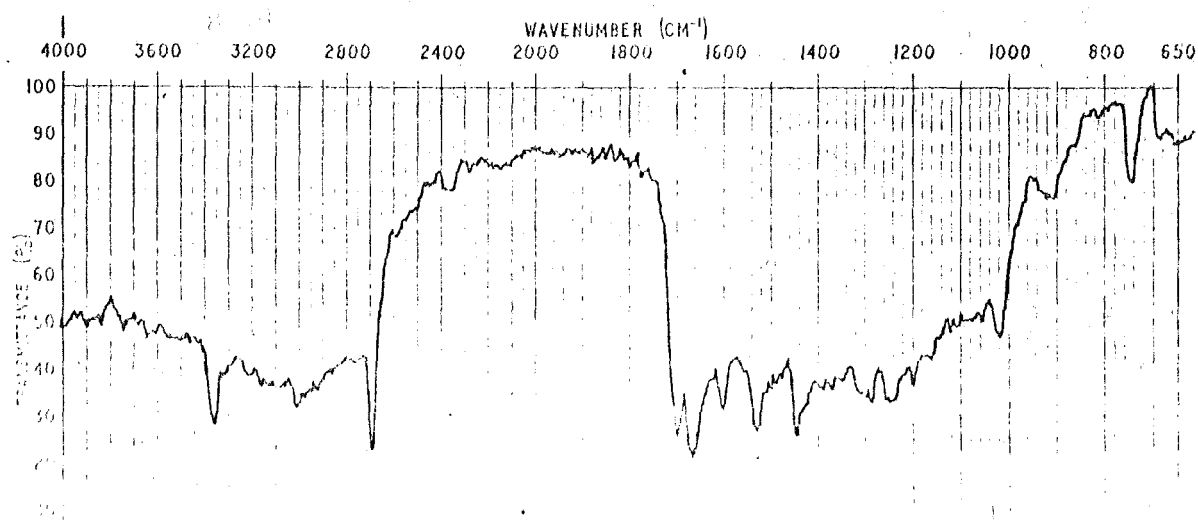


IR (CHCl_3): longitud cubeta 0,5 mm.

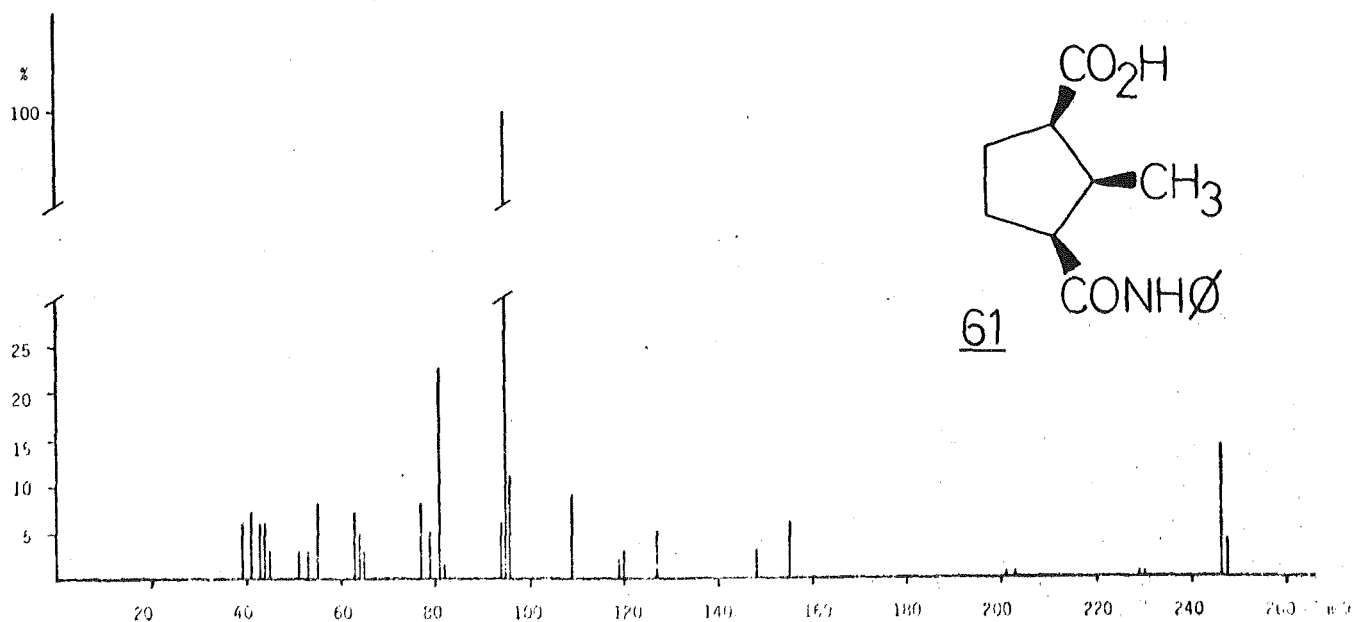


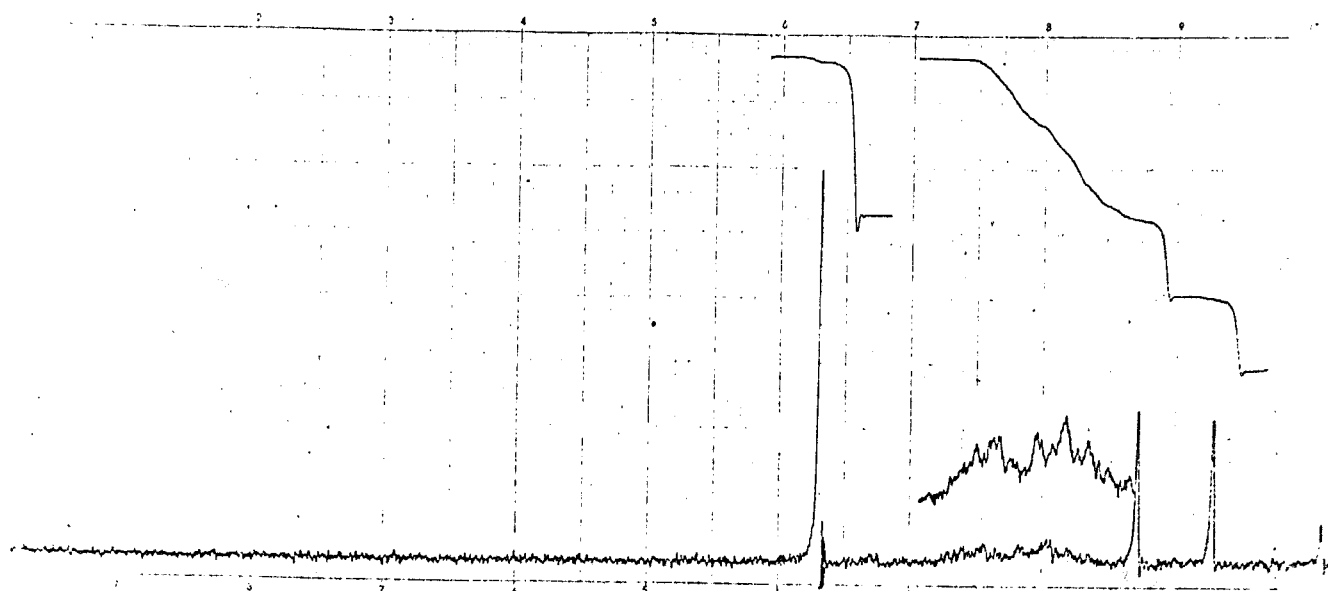


RMN (CD_3OD): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 8, filtro 3, $H_1=7$.



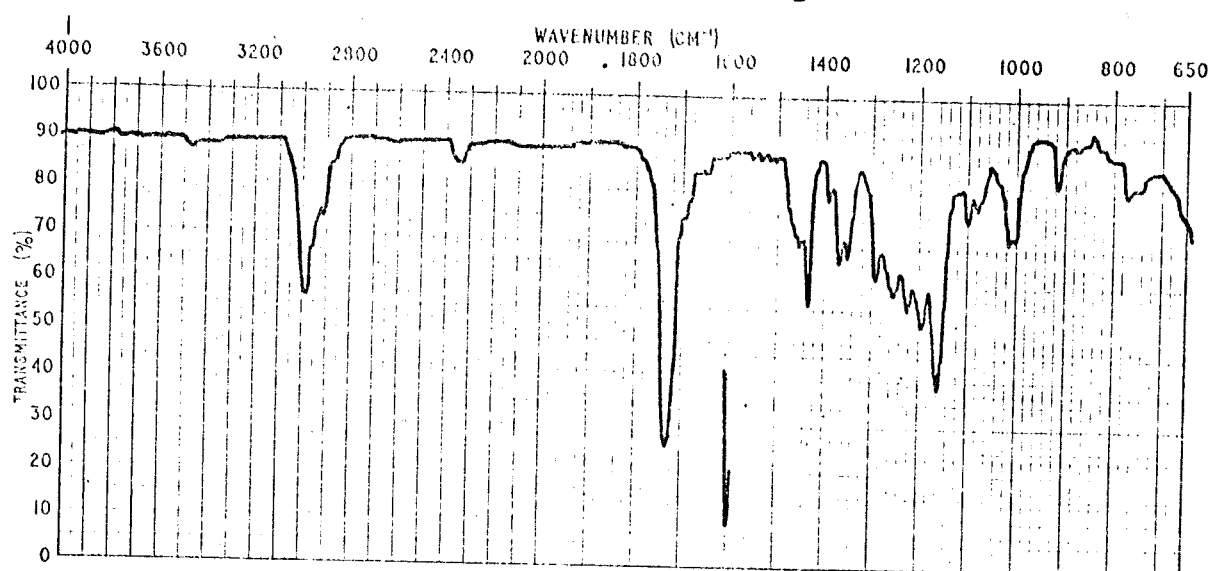
IR (KBr).



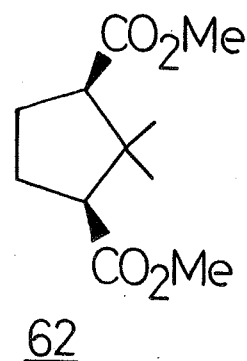
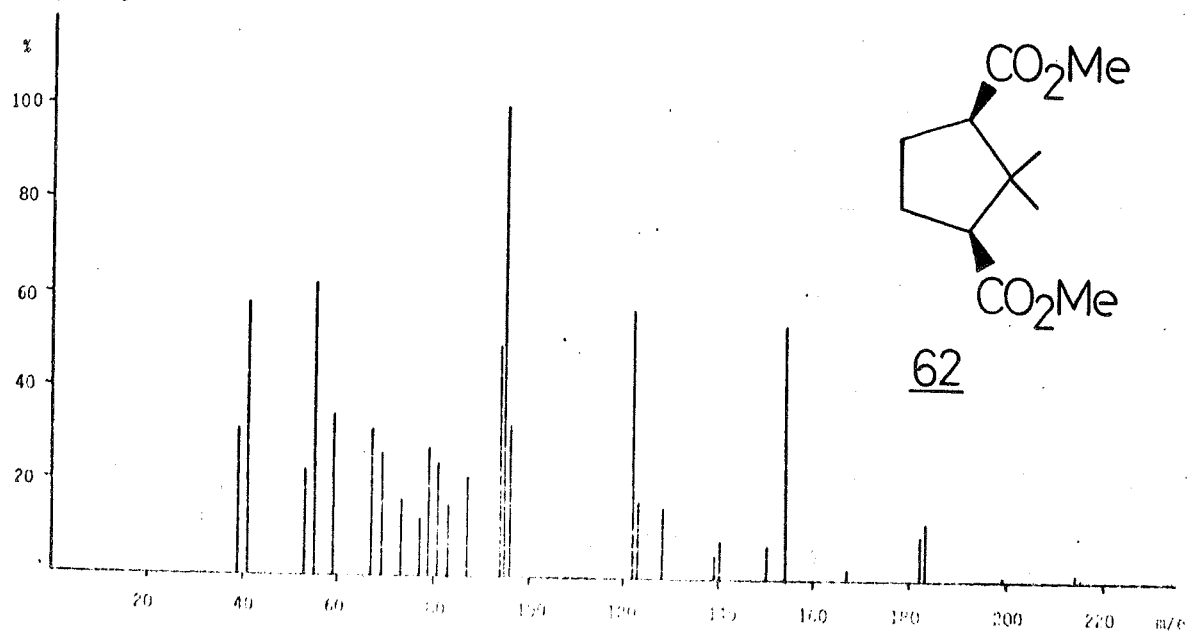


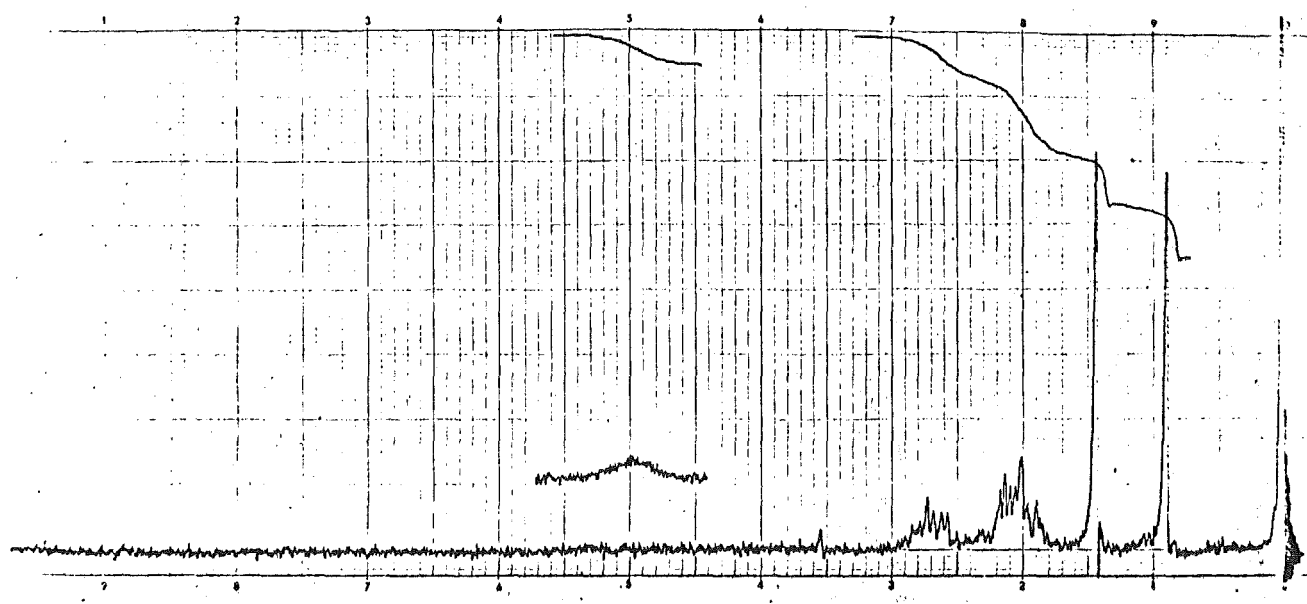
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$.

Offset: vel. 9, sens. 4, filtro 3, $H_1=8$.

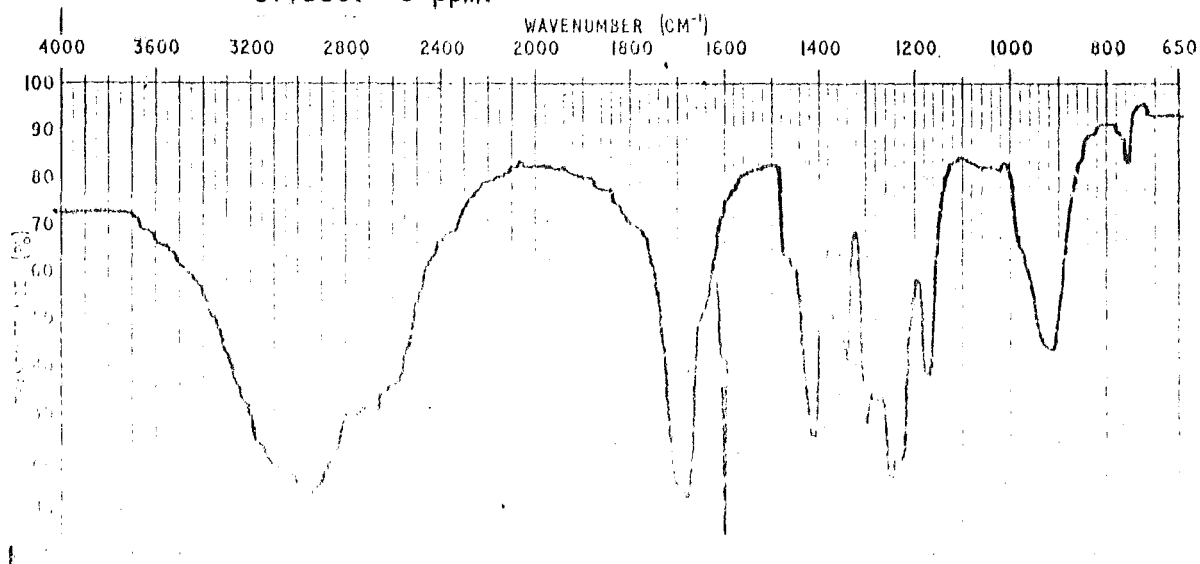


IR (film).

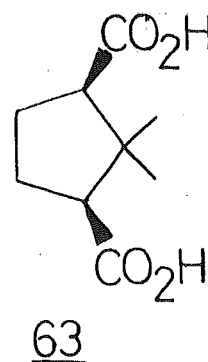
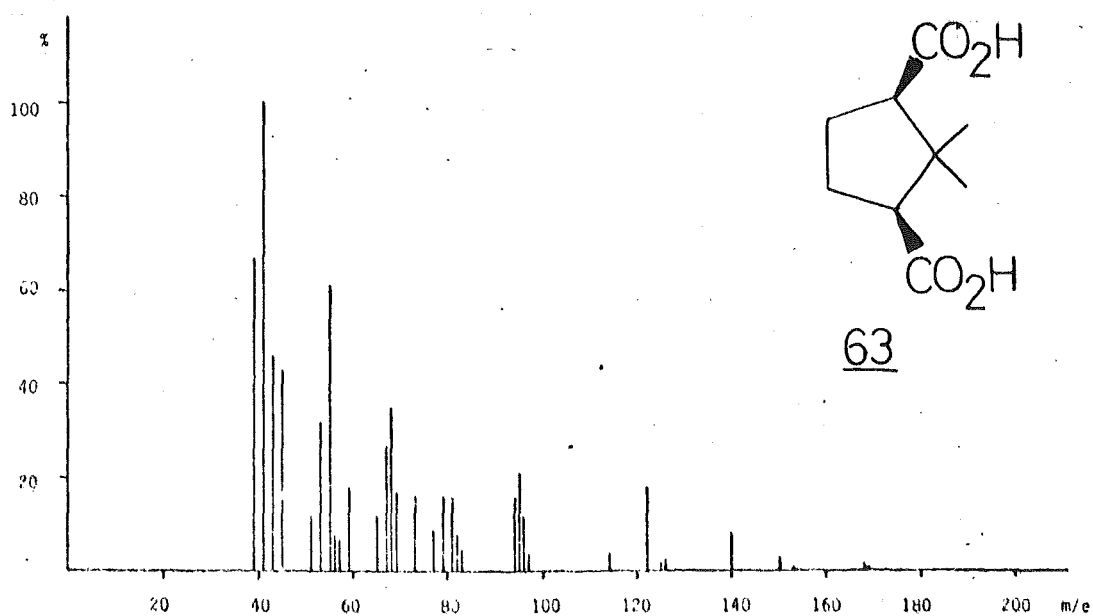


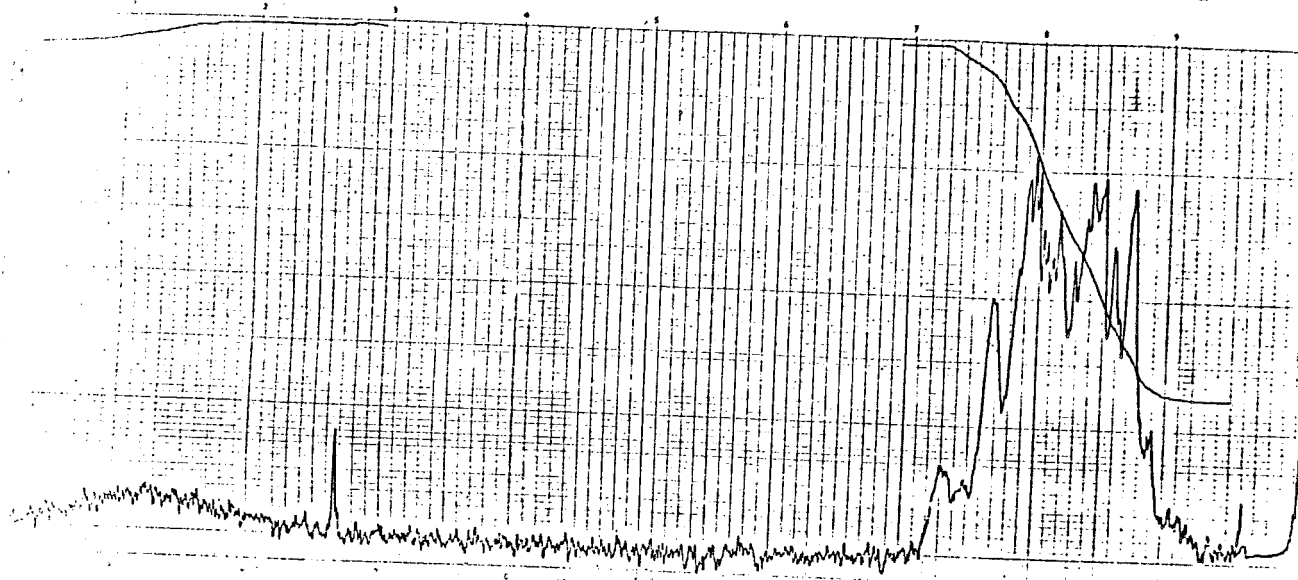


RMN (d_6 -acet.): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 2, filtro 2, $H_1=5$,
Offset: -5 ppm.

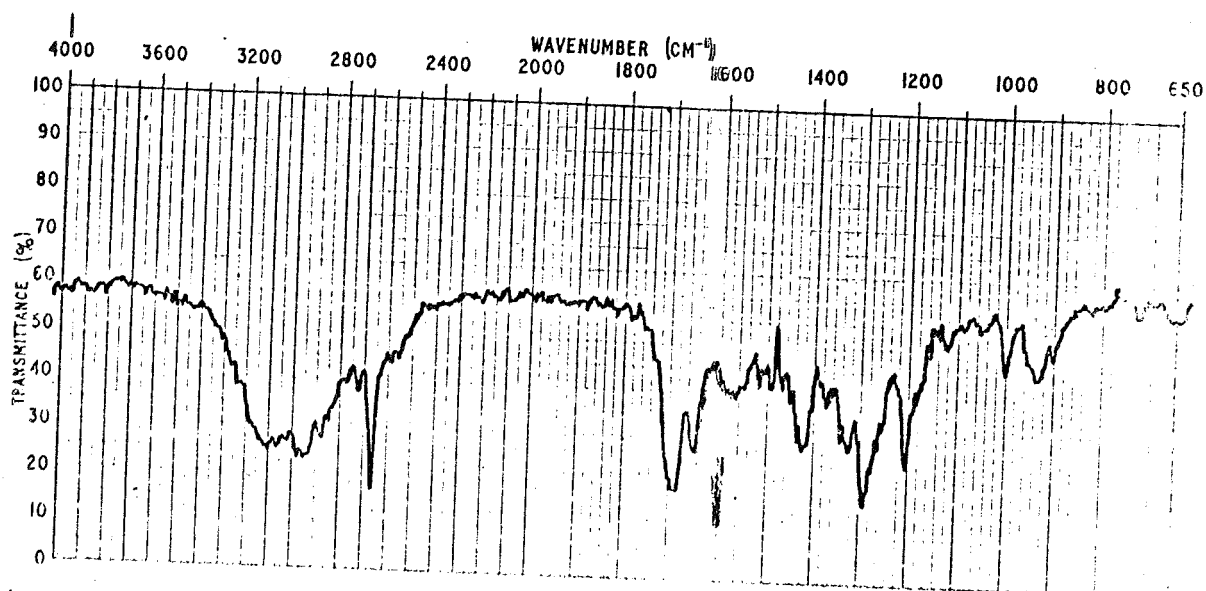


IR (KBr).

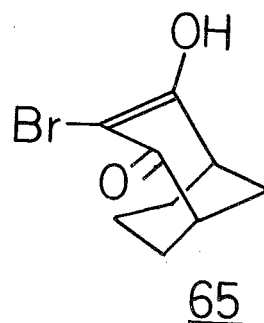
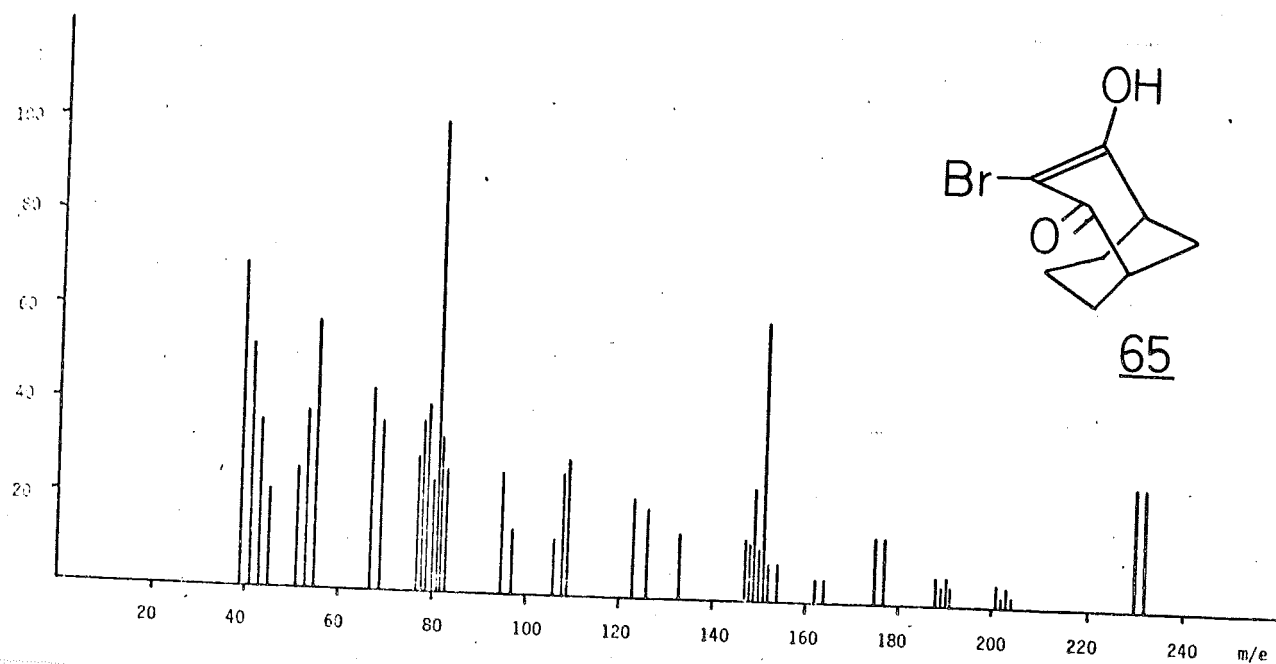


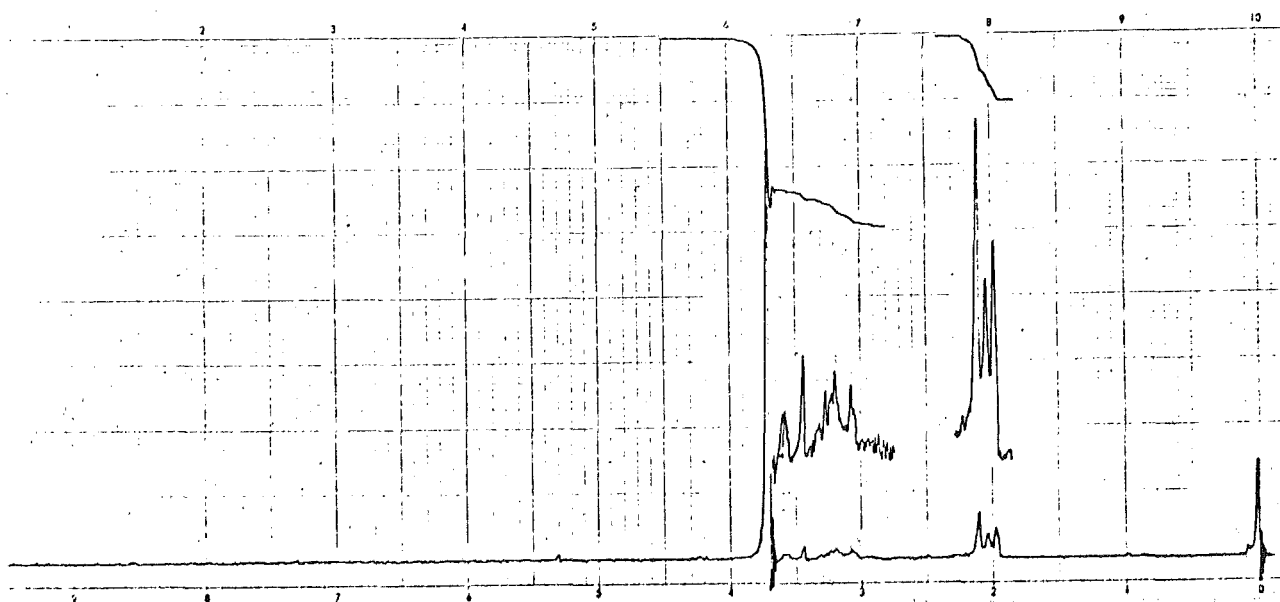


RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 8, filtro 3, $H_1=7$.

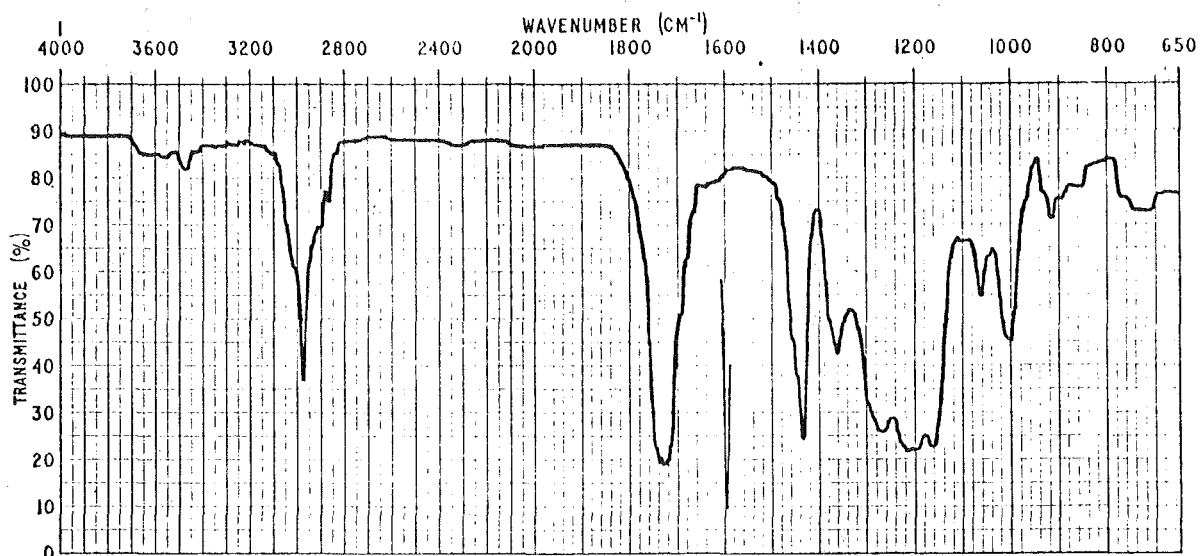


IR (KBr).

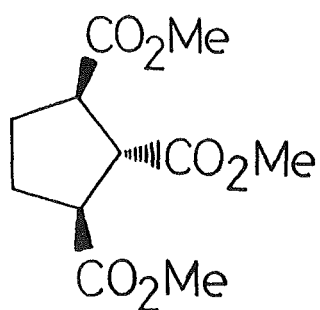




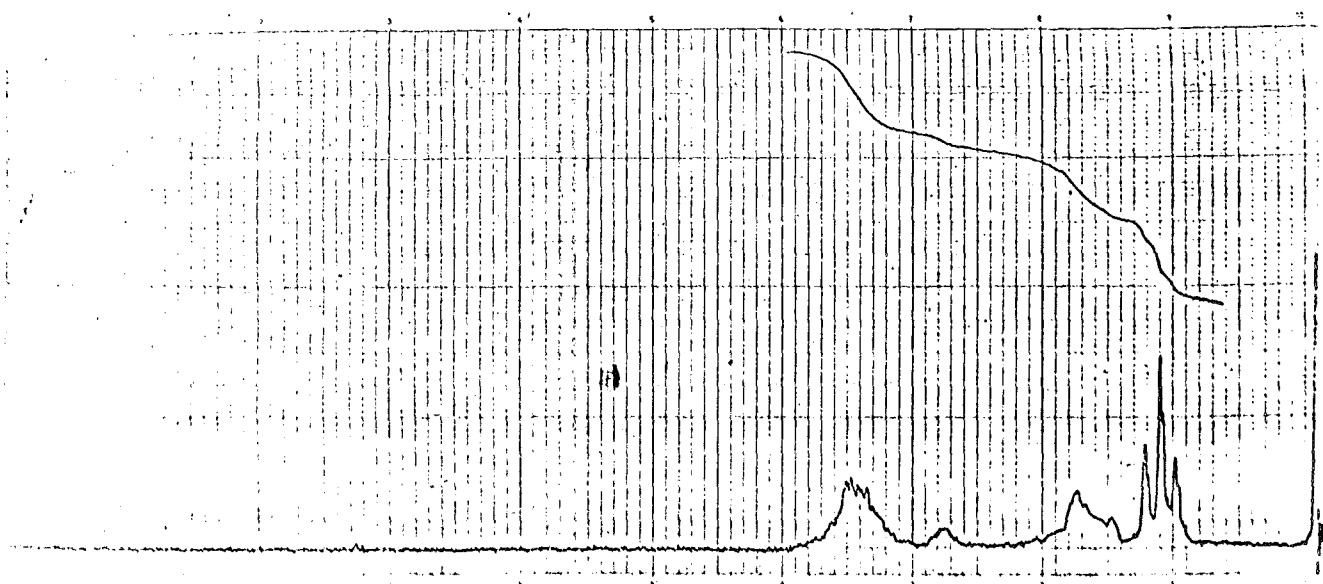
RMN (CDCl_3): Ref. TMS (int.), vel. 18, sens. 1/2, filtro 1, $H_1=5$.



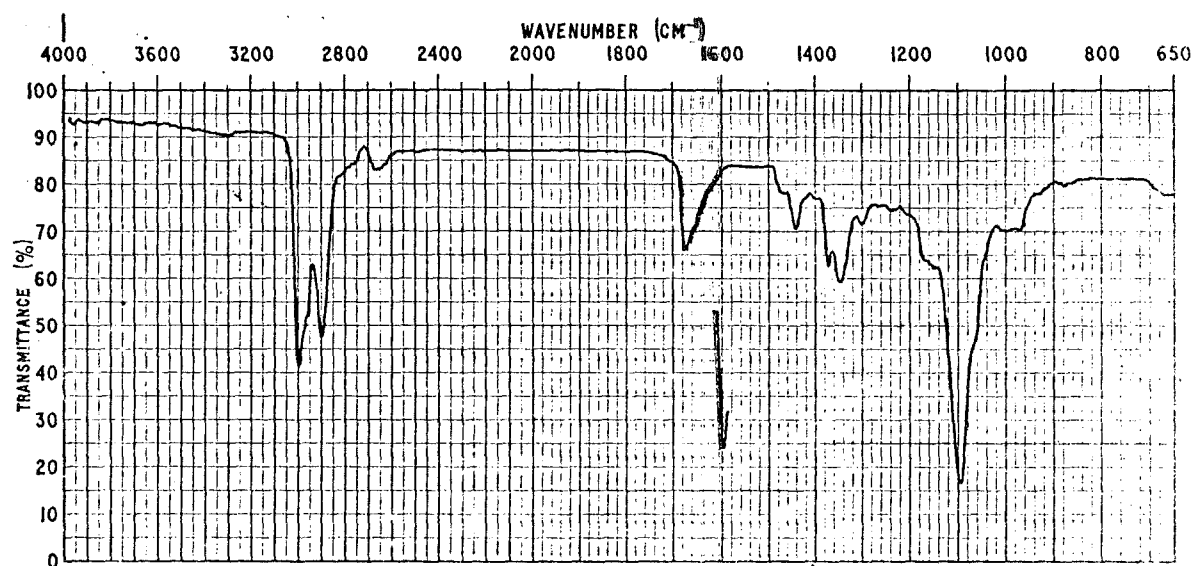
IR (film).



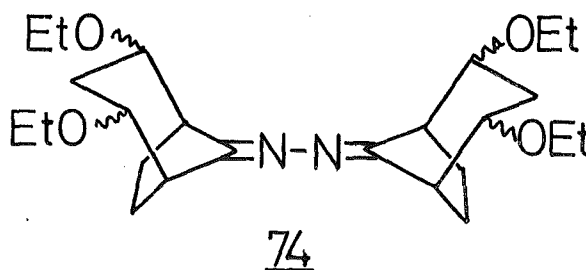
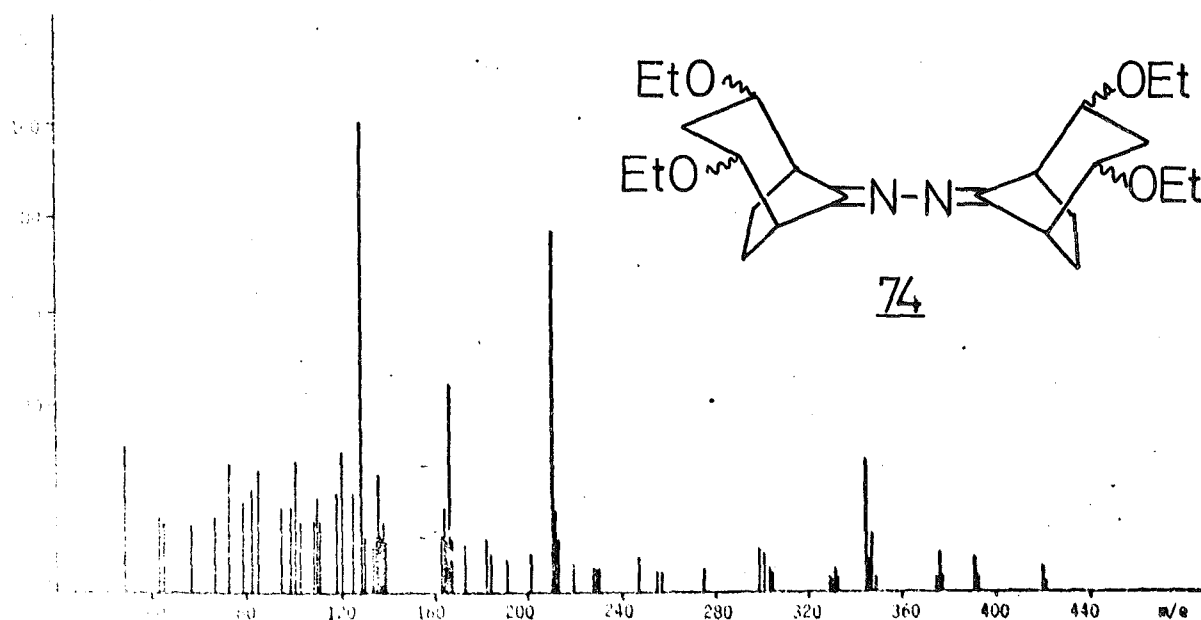
69



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



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



4. PARTE EXPERIMENTAL

Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro Infracord 720, de la marca Perkin Elmer. Los valores numéricos de las bandas de dichos espectros se dan en cm^{-1} .

Los espectros de RMN protónica se han obtenido en un espectrómetro Perkin Elmer, modelo R-12A, operando a 60 MHz, y en la mayoría de los casos con TMS como referencia interna.

Los espectros de masas se han obtenido con un espectrómetro Hewlett-Packard, modelo 5930A, operando siempre a 70 eV.

Los análisis por cromatografía de gases se han efectuado bien en un aparato Hewlett-Packard, modelo 5831A, bien en un aparato Perkin Elmer, modelo Sigma 1, ambos con detector de ionización de llama. Los datos de CG se especifican en la forma siguiente: cromatógrafo, columna, temperatura de horno, flujo de gas portador (ml/min) y tiempo de retención (min.). Las temperaturas del inyector y detector han sido sistemáticamente de 200°C , por lo que no se indican.

Los puntos de fusión se han efectuado en un bloque Kofler de la casa Reichert, y están corregidos.

Las cromatografías en columna se realizaron utilizando como soporte gel de sílice de 70-230 mesh, a menos que se indique lo contrario.

Las destilaciones de pequeñas muestras se han realizado

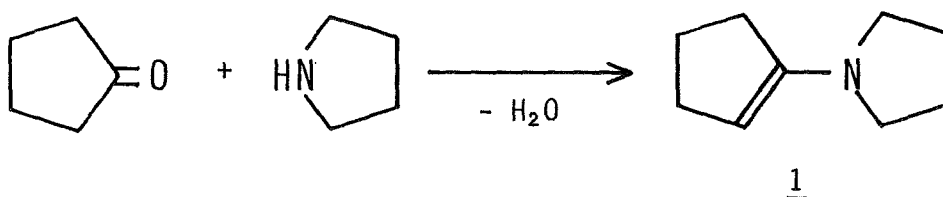
en un aparato de destilación de bolas giratorias de la marca Büchi, modelo KRV 65/30.

Los análisis elementales por combustión han sido efectuados en la Sección de Análisis del Instituto de Química Bio-orgánica (C.S.I.C.).

Las hidrogenaciones a presión se han efectuado en un aparato de hidrogenación Parr modelo 3911.

4.1. INTENTOS DE PREPARACION DE 3-OXABICICLO[3.2.1] OCTAN-8-ONA.

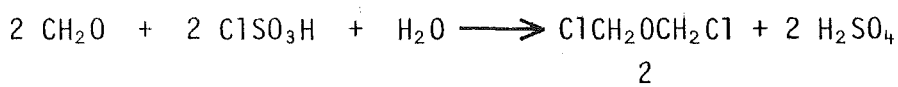
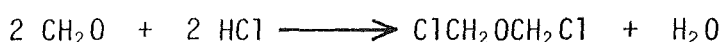
4.1.1 Preparación de N-(1-ciclopentenil)pirrolidina²³, 1.



A un balón de 100 ml de una boca, en el que se colocaron 8,4 gr (100 mmoles) de ciclopentanona, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 35 ml de benceno, se le acopló un aparato de Dean-Stark y se reflujo la mezcla durante 4h. Se destiló a presión reducida, recogiendo la fracción de p.eb. 93-5°C/18 torr. Rdto. 12 gr (87 mmoles), 87%.

RMN (CCl_4), δ : 3,90 (abs. amplia, 1H), 3,00 (abs. amplia, 4H),
2,6-2,1 (abs. compleja, 4H), 2,1-1,6 (abs. comple-
ja, 6H).

4.1.2. Preparación de éter bisclorometílico⁴³, 2.



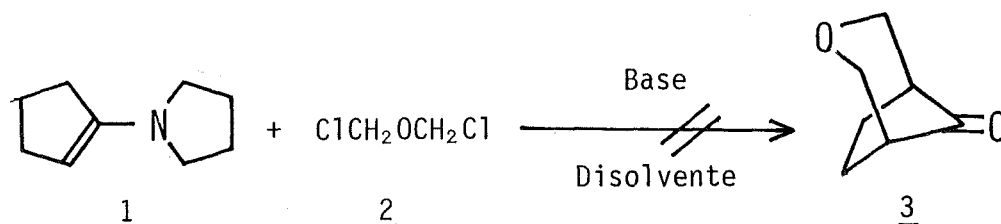
En un balón de 100 ml de 3 bocas, provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada y refrigerante de reflujo, se colocaron 17 ml de HCl conc. (200 mmoles) y 24 gr (800 mmoles) de paraformaldehído. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron gota a gota 45 ml (600 mmoles) de ácido clorosulfónico, manteniendo la temperatura interior del balón por debajo de 10°C para evitar el desprendimiento de HCl.

Finalizada la adición se agitó a temperatura ambiente durante 4h y se dejó reposar toda la noche, separándose dos capas. La superior se lavó con H_2O fría (2x25 ml), se añadió hielo y 25 ml de NaOH al 40%, se agitó y cuando la capa acuosa fue fuertemente alcalina, se decantó, se secó con K_2CO_3 y con KOH, manteniendo siempre el producto en frío. Se filtró y se destiló, recogién dose a 100-104°C/1atm., 23,53 gr (109 mmoles) de 2. Rdto. 50%

RMN (CCl_4), δ : 5,53 (s).

IR (CCl_4), ν : 2980(m), 2920(w), 2040(w), 1450(m), 1325(s), 1280(m),
1230(s), 1090(s), 930(s).

4.1.3. Intentos de preparación de 3-oxabicyclo[3.2.1]octan-8-ona, 3.



4.1.3.a) Con Et₃N y CH₃CN.- En un balón de 100 ml de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada y refrigerante de reflujo, se colocaron 9,59 gr (70 mmoles) de 1, 7,07 gr (70 mmoles) de Et₃N y 40 ml de CH₃CN anhidro. Se adicionaron lentamente a temperatura ambiente, durante 1h, 8,05 gr (70 mmoles) de 2, dejándose en agitación durante 65h. Se añadieron 5 ml de AcOH glacial y se reflujo 1h, se enfrió y se añadieron 90 ml de H₂O, se extrajo con éter (5x25 ml), se lavaron los extractos con H₂O (3x25 ml), con HCl 1N (3x15 ml) y con solución saturada de NaHCO₃ (3x15 ml), se secaron con MgSO₄ y por evaporación del disolvente se obtuvo un crudo de 0,380 gr, que se destiló a presión reducida, recogiendo dos fracciones:

a) hasta 80°C/15 torr: 0,086 gr (0,53 mmoles) de un líquido incoloro que se identificó como acetato de acetoximetoximetilo, 6.

RMN (CDCl₃), δ : 5,37 (s, 4H), 2,11 (s, 6H).

IR (CHCl₃), ν : 1750(s), 1370(m), 1240-1210(m), 1150(m), 1000(m), 950(s), 900(s).

EM: 103(M⁺-CH₃COO, 20), 73(CH₃COOCH₂⁺, 14), 43(CH₃C⁺O, 100)

b) 80-120°C/15 torr: 0,046 gr (0,25 mmoles) de un líquido que se identificó como 2-(2-oxociclopentilmetil)ciclopentanona, 7. Rdto. 0,36%.

RMN (CCl_4), δ : 2,42-1,10 (abs. compleja).

IR (CCl_4), ν : 2970(s), 2920(s), 1735(s), 1150(s).

EM: 180(M^+ ,33), 163(M^+ -OH,8), 162(M^+ - H_2O ,6), 134(M^+ - H_2O - C_2H_4 ,22), 97(M^+ - $\text{C}_5\text{H}_7\text{O}$,63), 84($\text{C}_5\text{H}_8\text{O}^+$,100), 83($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}^+$,51), 67(36).

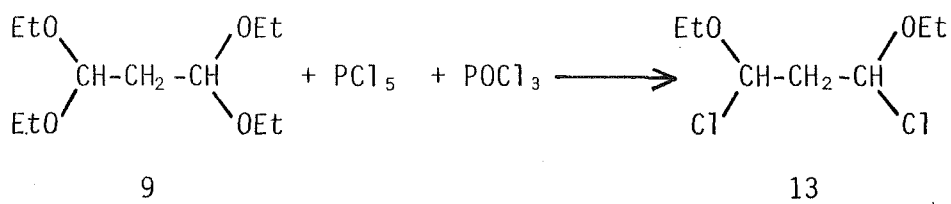
4.1.3.b) Con Et_3N y CH_3CN a dilución.- Se efectuó una operación idéntica a la descrita en 4.1.3.a), usando 400 ml de disolvente en lugar de 40 ml. Se obtuvieron únicamente 0,082 gr (0,45 mmoles) de 7. Rdto. 0,65%.

4.1.3.c) Con Et_3N y DMF.- En un balón de 100 ml de 3 bocas provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada y refrigerante de reflujo, se colocaron 30 ml de DMF anh., 2,07 gr (15,2 mmoles) de 1, 1,67 gr (15 mmoles) de Et_3N y 2,43 gr (15,2 mmoles) de IK. Se adicionaron de una vez 1,822 gr (15,9 mmoles) de 2, se agitó 30 min. a temp. ambiente, tomando la solución color rojo oscuro, y se calentó a 100°C durante 3h. La mezcla de reacción se vertió sobre 150 ml de H_2O , se acidificó con HCl 5% y se agitó a temp. ambiente 90 min., extrayéndose a continuación, tanto con hexano como con éter, aislándose mínimas cantidades de mezclas no identificadas.

4.1.3.d) Con EtN(i-Pr)₂ y CH₃CN.- En un balón de 100 ml de 3 bocas provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 30 ml de CH₃CN, 3,425 gr (25 mmoles) de 1, y 4,873 gr (37,5 mmoles) de etildiisopropilamina. Se adicionaron a temp. ambiente 2,873 gr (37,5 mmoles) de 2, se dejó a temp. ambiente 15 min. y después a 100°C durante 12h. Se dejó enfriar, se acidificó con HCl 5% (60 ml) y se extrajo con éter, obteniéndose un crudo de 0,071 gr que mediante RMN se identificó como una mezcla de productos en la que el mayoritario era el clorhidrato de etildiisopropilamina. Se extrajo con cloruro de metileno y continuamente con CHCl₃ durante 96h, obteniéndose en todos los extractos únicamente clorhidrato de etildiisopropilamina.

4.2. PREPARACION DE 2,4-DIALCOXIBICICLO [3.2.1] OCTAN-8-ONAS Y SEPARACION DE ESTEREOISOMEROS.

4.2.1. Preparación de 1,3-dicloro-1,3-dietoxipropano¹², 13.

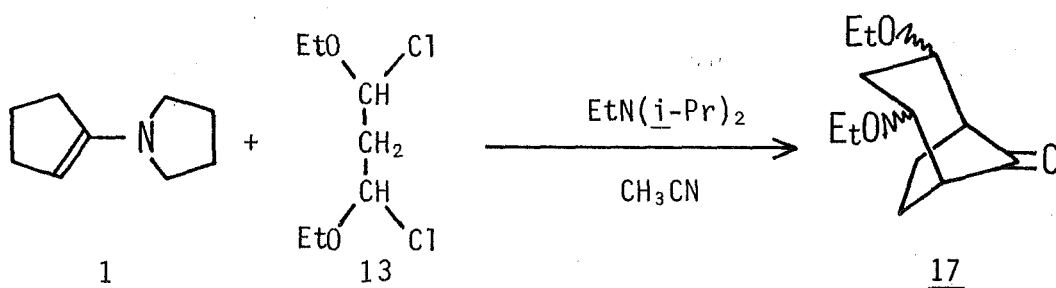


En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 42 gr (200 mmoles) de PCl_5 y 16 ml (175 mmoles) de POCl_3 . Se adicionaron lentamente 22 gr (100 mmoles) de 1,1,3,3-tetraetoxipropano, 9. Finalizada la adición se dejó agitando a temp. ambiente durante 30 min., se destiló a presión reducida, primero con trompa de agua y después con bomba de aceite, reco- giéndose el destilado a 65-67°C/2 torr: 18,4 gr (91 mmoles) de 13.

Rdto. 91%.

RMN (CDCl_3), δ : 5,71 (t, $J=6$ Hz) y 5,68 (t, $J=6$ Hz) total 2H,
 4,3-3,2 (sist. ABX_3 , 4H), 2,67 (t, $J=6$ Hz), 2,64
 (t, $J=6$ Hz) y 2,63 (t, $J=6$ Hz) total 2H, 1,21 (t,
 $J=6$ Hz, 6H).

4.2.2. Preparación de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 17.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 90 ml de CH_3CN anh., 10,412 gr (76 mmoles) de 1 y 14,705 gr (114 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 16,41 gr (80 mmoles) de 13, se observó desprendimiento de humos blancos y la solución se oscureció en pocos minutos. Se agitó durante 30 min. y se calentó a 100°C durante 16h. La solución resultante se vertió sobre 200 ml de H_2O . La mezcla se dividió en dos porciones iguales, a las que se aplicó un tratamiento diferente:

- a) Una porción se columnó a través de 196 gr de Resina DOWEX 50W 8x50/100 mesh. El eluido resultante se extrajo con éter, obteniéndose 2,460 gr de crudo que se destiló a presión reducida en un microdestilador de bolas giratorias obteniéndose a 80-84°C (horno)/0,15 torr 2,340 gr (11 mmoles) de 17 como mezcla de estereoisómeros. Rdto. 29%.
- b) La otra porción se basificó con 50 ml de NaOH 3N. Se extrajo con éter (10x100 ml), los extractos se secaron con Na₂SO₄ y por evaporación del disolvente se obtuvo un crudo de 6,791 gr que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, obteniéndose a 81-85°C(horno)/0,15 torr 3,848 gr (18 mmoles) de 17. Rdto. 48%.

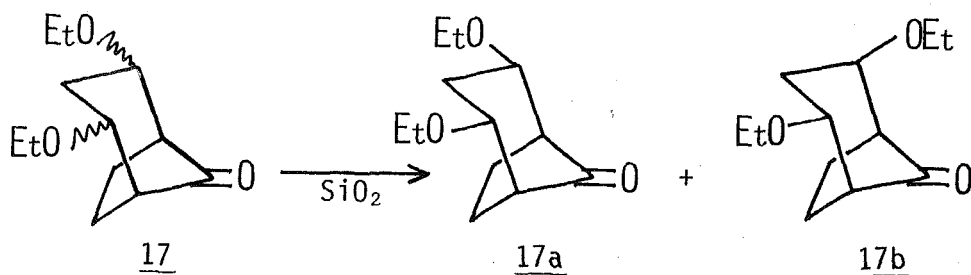
Características espectrales: ver pág. 107.

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 140°C, 32 ml/min, 8,34 min. (36% área) y 4,71 min. (64% área).

Análisis: C₁₂H₂₀O₃ requiere 67,89% C, 9,50% H.

Encontrado 67,74% C, 9,59% H.

4.2.3. Separación de estereoisómeros de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona. Obtención de 17a y 17b.



Se cromatografiaron a través de 140 gr de gel de sílice 1,474 gr (6,96 mmoles) de mezcla estereoisomérica de 17, eluyendo con hexano:éter/8:2. Se obtuvieron los siguientes grupos de fracciones:

- 1) 0,368 gr (1,73 mmoles) de (1R,2R,4S,5S)-2,4- dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 17a.
- 2) 0,231 gr (1,09 mmoles) de mezcla de 17a y de (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 17b.
- 3) 0,894 gr (4,21 mmoles) de mezcla conteniendo aprox. 95% de 17b.

La pureza de las distintas fracciones se determinó mediante análisis por cromatografía de gases y la asignación estructural fue efectuada por RMN con ayuda del reactivo de desplazamiento químico $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (véase parte teórica apartado 2.3.).

(1R,2R,4S,5S)-2,4-Dietoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 17a.

RMN (CDCl_3), δ : 3,70-3,20 (abs. compleja), 3,42 (sist. ABX_3) total 6H, 2,50 (abs. amplia, 2H), 2,3-1,5 (abs. compleja, 6H), 1,15 (t, $J=7$ Hz, 6H).

IR (CCl_4), ν : 3000(s), 2900(s), 1740(s), 1370(m), 1350(m), 1090(s).

EM: 213($M^+ + 1, 1$), 212($M^+, 4$), 167($M^+ - EtO, 7$), 166($M^+ - EtOH, 48$), 138
 ($M^+ - EtOH - CO, 16$), 129($EtO - \overset{+}{CH} - CH = CH - OEt, 100$), 101($EtO - \overset{+}{CH} - CH = CH - OH,$
 41), 85($EtO - \overset{+}{CH} - CH = CH_2, 67$), 57($HO - \overset{+}{CH} - CH = CH_2, 55$), 55($O = \overset{+}{C} - CH = CH_2, 30$).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 13 ml/min, 3,73 min.

Análisis: $C_{12}H_{20}O_3$ requiere 67,89% C, 9,50% H.

Encontrado 67,90% C, 9,44% H.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 17b.

RMN ($CDCl_3$), δ : 3,90-3,10 (absorción compleja, 6H),
 2,57 (abs. amplia, 2H), 2,2-1,5 (abs. compleja,
 6H), 1,16 (t, $J=7$ Hz, 6H).

IR (CCl_4), ν : 3000(s), 2900(s), 1755(s), 1370(m), 1330(m), 1090(s).

EM: 213($M^+ + 1, 1$), 212($M^+, 3$), 167($M^+ - EtO, 6$), 166($M^+ - EtOH, 40$), 138
 ($M^+ - EtOH - CO, 10$), 129($EtO - \overset{+}{CH} - CH = CH - OEt, 100$), 101($EtO - \overset{+}{CH} - CH = CH - OH,$
 42), 85($EtO - \overset{+}{CH} - CH = CH_2, 40$), 57($HO - \overset{+}{CH} - CH = CH_2, 35$), 55($O = \overset{+}{C} - CH = CH_2, 21$).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 13 ml/min., 4,71 min.

Análisis: $C_{12}H_{20}O_3$ requiere 67,89% C, 9,50% H.

Encontrado 67,90% C, 9,66% H.

4.2.4. Calibrado de las respuestas cromatográficas de los estereoisómeros de 17, 17a y 17b.

Se prepararon tres mezclas de 17a y 17b en diferentes proporciones y se efectuó su cromatograma de gases en un cromatógrafo HP 5831A, con columna de DEGS de 2 m. de longitud, flujo de 14 ml/min. y temperatura de horno de 160°C. Los valores obtenidos se muestran en la tabla adjunta.

Muestra	gr <u>17a</u>	gr <u>17b</u>	% peso <u>17a</u>	% peso <u>17b</u>	% exp. <u>17a</u>	% exp <u>17b</u>	Error %
1	0,0011	0,0012	47,83	52,17	49,29	50,71	±1,46
					50,70	49,30	±2,87
					50,34	49,66	±2,51
2	0,0015	0,0083	15,30	84,70	14,88	85,12	±0,42
					15,04	84,96	±0,26
					15,08	84,92	±0,22
3	0,0027	0,0008	77,14	22,86	74,19	25,81	±2,95
					73,72	26,28	±3,42
					74,81	25,19	±2,33

Utilizando los datos de la muestra 2, por ser la que menor error de pesada comporta, ya que las cantidades de muestra pesada son mayores (el error de pesada puede ser importante, ya que la balanza utilizada apreciaba únicamente las décimas de miligramo), y por ser en ella la relación entre 17a y 17b la más próxima a la del crudo de reacción, se ve que la relación de respuestas 17a/17b es muy próxima a la unidad.

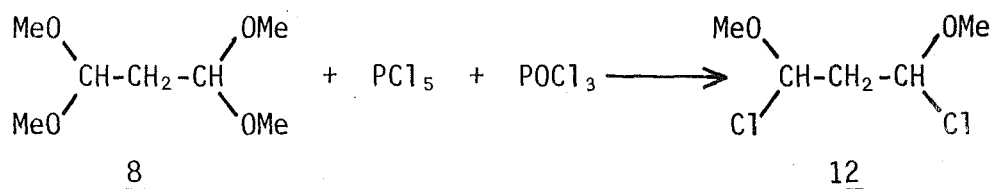
4.2.5. Preparación de etildiisopropilamina⁴⁴.



En un balón de 2 l de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada de 250 ml y refrigerante de reflujo, se colocaron 178,5 gr (1,76 moles) de diisopropilamina previamente secada sobre H_2Ca . El balón se sumergió en un baño a 100°C y mientras refluía la diisopropilamina, se adicionaron lentamente (aprox. 3h) 254 ml (1,76 moles) de Et_2SO_4 . Finalizada la adición se elevó la temperatura del baño a 130°C , manteniéndose durante 4,5h. A continuación se dejó agitando a temp. ambiente 16 h. Se añadieron 148 gr de KOH disueltos en 265 ml de H_2O agitando vigorosamente, se dejó reposar y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo con éter (3x100 ml). Los extractos y la capa orgánica se reunieron, se secaron con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente en el rotavapor sin calentar. El residuo se destiló utilizando una columna de fraccionamiento de 30 cm de longitud y 1 cm de \varnothing , recogiendo a $123\text{-}127^\circ\text{C}$, 160 gr (1,24 moles) de etildiisopropilamina. Rdto. 70%.

RMN (CCl_4), δ : 2,95 (hep, $J=7$ Hz, 2H), 2,42 (c, $J=7$ Hz, 2H),
0,90 (d, $J=7$ Hz, 12H), 0,90 (t, $J=7$ Hz, 3H).

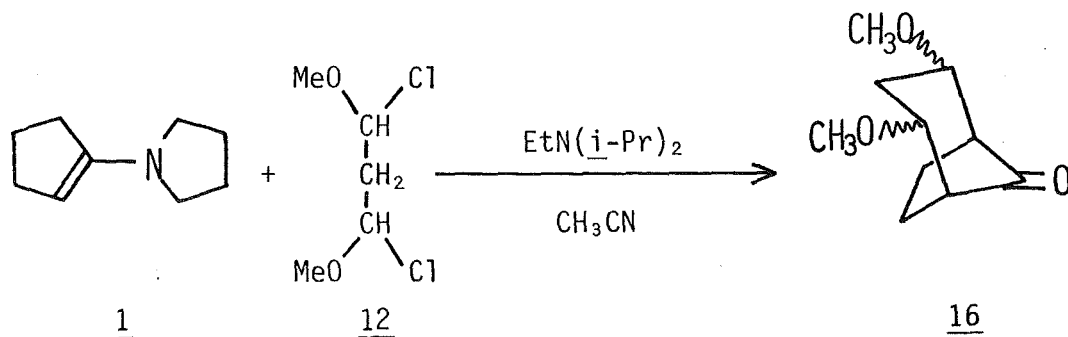
4.2.6. Preparación de 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano¹², 12.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 42 gr (100 mmoles) de PCl_5 y 16 ml (175 mmoles) de POCl_3 . Se adicionaron lentamente 16,8 gr (100 mmoles) de 8 con el balón sumergido en un baño de hielo. Terminada la adición se dejó en agitación a temp. ambiente durante 30 min., se destiló a presión reducida, obteniéndose a 65-72°C/16 torr, 14,49 gr (83 mmoles) de 12. Rdto. 83%.

RMN (CCl_4), δ : 3,60 (t, J=6 Hz) y 3,57 (t, J=6 Hz) total 2H,
 3,51 (s, 6H), 2,66 (t, J=6 Hz), 2,64 (t, J=6 Hz) y
 2,63 (t, J=6 Hz) total 2H.

4.2.7. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación

mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 120 ml de CH_3CN anh., 17,347 gr (127 mmoles) de 1 y 24,57 gr (190 mmoles) de etildisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 22,19 gr (128 mmoles) de 12. Finalizada la adición, se calentó a $100^\circ C$ durante 16h. Se añadieron 100 ml de H_2O y se dejó agitando a temp. ambiente durante 7h. La mezcla de reacción se basificó con NaOH 1N y se extrajo continuamente con éter durante 15h. La solución etérea se decantó para separar el agua, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 15,64 gr, que se filtró a través de 120 gr de gel de sílice, obteniéndose 10,699 gr de un líquido anaranjado que por destilación a presión reducida a $150-155^\circ C/18$ torr dio 10,326 gr (56 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 16. Rdto. 44,2%.

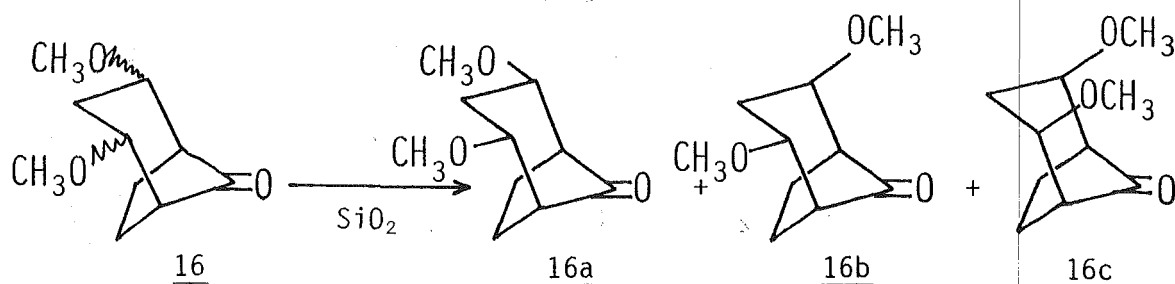
Características espectrales: ver pág. 110.

Análisis: $C_{10}H_{16}O_3$ requiere 65,19% C, 8,75% H.

Encontrado 64,98% C, 9,00% H.

4.2.8. Separación de los estereoisómeros de 2,4-dimetoxibiciclo

[3.2.1] octan-8-ona, 16. Obtención de 16a, 16b y 16c.



3,600 gr (19,5 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 16

se cromatografiaron a baja presión a través de 50 gr de gel de sílice (230-400 mesh ASTM)³⁵, utilizando mezclas de hexano:AcOEt como eluyente y recogiendo fracciones de 50 ml. Se obtuvieron las siguientes fracciones:

- a) Eluido con hexano:AcOEt/9:1.- 0,479 gr (2,6 mmoles) de (1R,2R,4S,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16a.
- b) Eluido con hexano:AcOEt/9:1.- 0,597 gr (3,24 mmoles) de una mezcla de 16a y (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16b.
- c) Eluido con hexano:AcOEt/9:1.- 1,950 gr (10,6 mmoles) de 16b.
- d) Eluido con AcOEt.- 0,180 gr (1 mmol) de (1R,2S,4R,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16c.

La pureza de las distintas fracciones se determinó mediante análisis por cromatografía de gases, y la asignación de la configuración de cada estereoisómero fue efectuada por RMN con la ayuda del reactivo de desplazamiento químico Eu(fod)₃ (véase parte teórica, apartado 2.3.).

(1R,2R,4S,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16a.

RMN (CDCl₃), δ : 3,42 (abs. compleja), 3,29(s) total 6H, 2,6 (abs. compleja, 2H), 2,3-1,4 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl₄), ν : 2970(s), 2910(s), 2850(m), 1740(s), 1450(m), 1375(m), 1180(s), 1095(vs), 905(m).

EM: 185(M⁺+1,1), 184(M⁺,7), 153(M⁺-MeO,8), 152(M⁺-MeOH,63), 124 (M⁺-MeOH-CO,11), 120(M⁺-2MeOH,7), 101(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100), 71(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,55), 55(O= $\overset{+}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$,12).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 17 ml/min, 3,41 min.

Análisis: $C_{10}H_{16}O_3$ requiere 65,19% C, 8,75% H.

Encontrado 64,18% C, 8,91% H.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16b.

RMN ($CDCl_3$), δ : 3,65 (abs. compleja, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,6 (abs. compleja, 2H), 2,2-1,4 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl_4), ν : 2950(s), 2900(s), 2850(m), 1755(s), 1455(m), 1440(m), 1340(m), 1170(s), 1090(s).

EM: 185($M^+ + 1$, 1), 184(M^+ , 3), 153($M^+ - MeO$, 4), 152($M^+ - MeOH$, 32), 124($M^+ - MeOH - CO$, 4), 120($M^+ - 2MeOH$, 5), 101($MeO - \overset{+}{C}H - CH = CH - OMe$, 100), 71($MeO - \overset{+}{C}H - CH = CH_2$, 45), 55($O = \overset{+}{C} - CH = CH_2$, 5).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 17 ml/min., 4,67 min.

Análisis: $C_{10}H_{16}O_3$ requiere 65,19% C, 8,75% H.

Encontrado 65,05% C, 8,72% H.

(1R,2S,4R,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 16c.

RMN ($CDCl_3$), δ : 3,77 (abs. compleja, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,65 (abs. compleja, 2H), 2,3-1,4 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl_4), ν : 2975(m), 2900(m), 2850(m), 1760(s), 1335(m), 1190(m), 1105(s), 1095(s).

EM: 184(M^+ , 2), 153($M^+ - MeO$, 6), 152($M^+ - MeOH$, 18), 124($M^+ - MeOH - CO$, 8),

120($M^+ - 2MeOH, 10$), 101($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH-OMe, 83$), 71($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH_2, 100$), 55($O=\overset{+}{C}-CH=CH_2, 51$).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2m., 180°C, 27 ml/min., 8,55 min.

Análisis: $C_{10}H_{16}O_3$ requiere 65,19% C, 8,75% H.

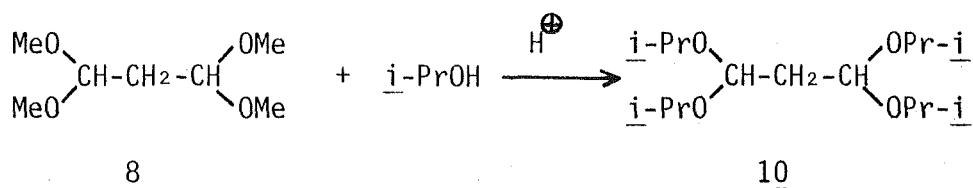
Encontrado 65,04% C, 9,09% H.

4.2.9. Calibrado de las respuestas cromatográficas de los estereoisómeros de 16.

Se prepararon dos muestras de composiciones diferentes en 16a y 16b, utilizando una balanza que apreciaba la décima de miligramo, de las que se calculó el porcentaje teórico en peso y se registró el cromatograma de gases en un cromatógrafo HP 5831A, con columna de DEGS de 2 m. de longitud, flujo de 17 ml/min. y temperatura de horno de 180°C, realizándose tres ensayos por muestra. Los valores obtenidos se presentan en la tabla adjunta.

Muestra	gr <u>16a</u>	gr <u>16b</u>	% peso <u>16a</u>	% peso <u>16b</u>	% exp. <u>16a</u>	% exp. <u>16b</u>	Error
1	0,0059	0,0062	48,76	51,24	49,47	50,53	±0,71
					47,84	52,16	±0,92
					48,66	51,34	±0,10
2	0,0059	0,0158	27,19	72,81	27,06	22,94	±0,13
					27,81	72,19	±0,62
					28,22	71,78	±1,03

La relación de respuestas 16a/16b es muy próxima a la unidad.

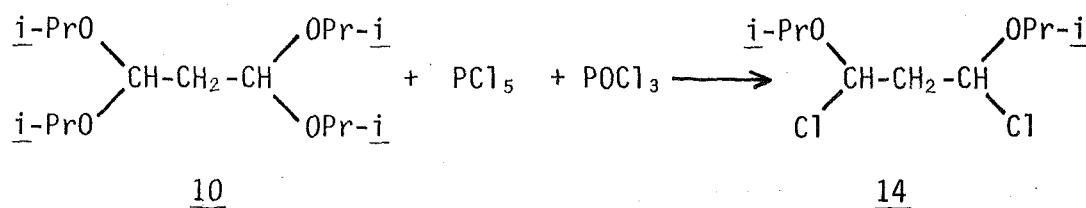
4.2.10. Preparación de 1,1,3,3-Tetraisopropoxipropano¹³, 10.

En un balón de 250 ml se colocaron 20 gr (120 mmoles) de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, 8, 120 gr (2 moles) de i-PrOH y 6 gotas de H₂SO₄ conc. El balón se acopló a un aparato de destilación provisto de una columna Vigreux de 50 cm de longitud, y se calentó a 100°C, destilando el MeOH formado, durante 6 días. Se destiló primero a presión atmosférica para eliminar el i-PrOH sobrante, y después a presión reducida, recogiénose el destilado a 113-120°C/13 torr. Se obtuvieron 26,41 gr (96 mmoles) de 10. Rdto. 78,5%.

RMN (CCl₄), δ : 4,55 (t, J=6 Hz, 2H), 3,80 (hep, J=6 Hz, 4H), 1,72 (t, J=6 Hz, 2H), 1,12 y 1,08 (dos dobletes, J=6 Hz, metilos diastereotópicos, 24H).

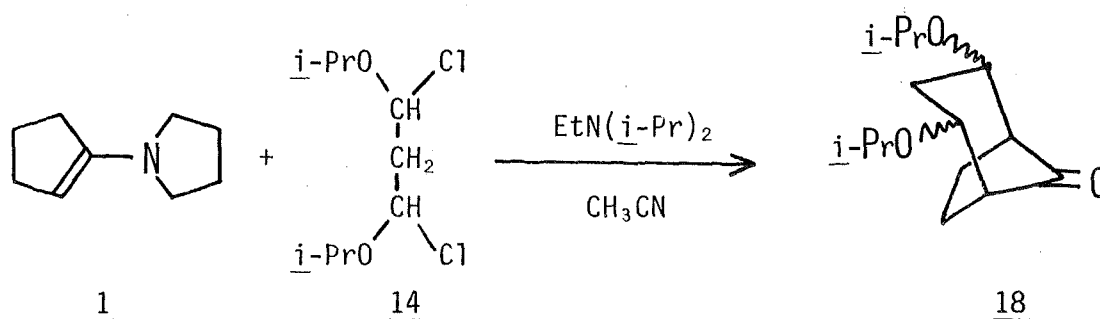
IR (CCl₄), ν : 3000(s), 2950(m), 1380(s), 1325(m), 1120(s).

EM: 216(M⁺-i-PrOH, 0,2), 173(M⁺-iPrOH- iPr, 0,5), 157 (M⁺-iPrO-iPrO, 1), 131(C₇H₁₅ O₂⁺, 68), 89(C₄H₉ O₂⁺, 100).

4.2.11. Preparación de 1,3-dicloro-1,3-diisopropoxipropano⁴⁵, 14.

En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 21 gr (100 mmoles) de PCl_5 y 8 ml (87 mmoles) de POCl_3 . El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente con agitación 13,6 gr (48 mmoles) de 10. Finalizada la adición se dejó agitando a temp. ambiente durante 2,5h y se destiló a presión reducida, recogiendo el destilado a 55-62°C/0,2 torr. So obtuvieron 6,01 gr (26 mmoles) de 14. Rdto. 54%.

RMN (CCl_4), δ : 5,75 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4,05 (hep, $J=6$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=6$ Hz) y 2,59 (t, $J=6$ Hz) total 2H, 1,50-1,00 (abs. compleja, 12H).

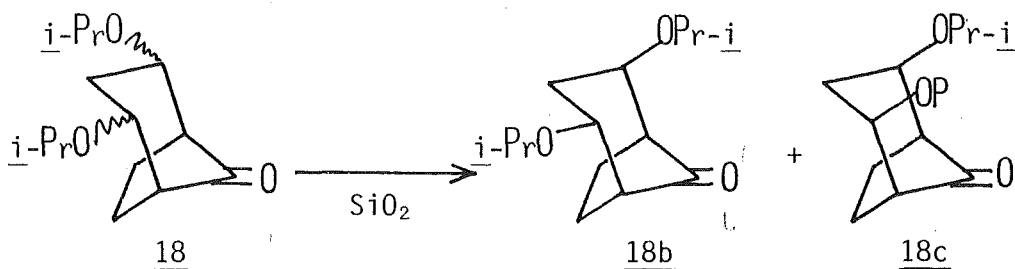
4.2.12. Preparación de 2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 18.

En un balón de 100 ml de 3 bocas, provisto de agitación

mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 30 ml de CH_3CN anh., 2,6 gr (19 mmoles) de 1 y 3,67 gr (28,5 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 4,42 gr (19 mmoles) de 14. Terminada la adición, la solución roja se calentó a $100^\circ C$ durante 10h. A la solución azul oscura resultante se le añadieron 60 ml de H_2O y se dejó agitando a temp. ambiente durante 16h. Se basificó con 50 ml de $NaOH$ 3N y se dejó en agitación durante 60h. Se extrajo con éter (15x100 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., y por evaporación del disolvente, se obtuvo un crudo espeso y oscuro que se destiló a presión reducida en un microdestilador de bolas giratorias recoigiéndose a $120-130^\circ C/0,25$ torr, 0,398 gr (1,6 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 18. Rdto. 8%.

RMN (CCl_4), δ : 4,1-3,1 (abs. compleja, 4H), 2,5-2,1 (abs. compleja, 2H), 2,1-1,4 (abs. compleja, 6H), 1,4-1,0 (abs. compleja, 12H).

4.2.13. Separación de los estereoisómeros de 2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 18. Obtención de 18b y 18c.



Se cromatografiaron 0,284 gr (1,18 mmoles) de mezcla de

estereoisómeros de 18 a través de 30 gr de gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano:éter y recogiendo fracciones de 10 ml. Se obtuvieron los siguientes grupos de fracciones:

- a) Eluyendo con hexano:éter/8:2.- 0,017 gr de un producto no identificado.
- b) Eluyendo con hexano:éter/8:2.- 0,018 gr de (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 18b, impurificado con el producto anterior.
- c) Eluyendo con hexano:éter/8:2.- 0,096 gr (0,4 mmoles) de 18b.
- d) Eluyendo con éter.- 0,046 gr (0,19 mmoles) de (1R,2S,4R,5S)-2,4-diisopropoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 18c.

La pureza de las distintas fracciones se determinó mediante análisis por cromatografía de gases. La asignación de configuración fue efectuada mediante RMN con la ayuda del reactivo de desplazamiento químico $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (véase parte teórica, apartado 2.3.).

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Diisopropoxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona, 18b.

RMN (CDCl_3), δ : 4,2-3,3 (abs. compleja, 4H), 2,47 (abs. compleja, 2H), 2,2-1,4 (abs. compleja, 6H), 1,13 (d, $J=6$ Hz, 12H).

IR (CCl_4), ν : 3000(s), 2900(m), 1755(s), 1370(m), 1330(m), 1180(m), 1120(s), 1090(s).

EM: 241($\text{M}^++1,1$), 240($\text{M}^+,1$), 181($\text{M}^+-\text{iPrO},6$), 180($\text{M}^+-\text{iPrOH},42$), 157($\text{iPrO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OPr}^-\text{i},100$), 115($\text{iPrO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH},76$), 73 ($\text{HO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH},41$), 55($\text{O}=\overset{+}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2,11$).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 2,27 min.

Análisis: $C_{14}H_{24}O_3$ requiere 69,96% C, 10,07% H

Encontrado 70,08% C, 10,41% H.

(1R,2S,4R,5S)-2,4-Diisopropoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 18c.

RMN ($CDCl_3$), δ : 3,95 (abs. compleja, 2H), 3,7 (hep, $J=6$ Hz, 2H),
2,40 (abs. compleja, 2H), 2,2-1,5 (abs. compleja, 6H), 1,1 (d, $J=6$ Hz, 12H).

IR (CCl_4), ν : 3000(s), 2900(m), 1750(s), 1370(m), 1320(m), 1110(m),
1090(s).

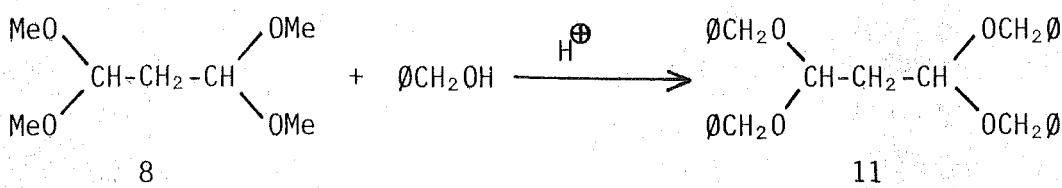
EM: 240(M^+ , 3), 181($M^+ - iPrO$, 8), 180($M^+ - iPrOH$, 41), 157($iPrO - \overset{+}{C}H - CH = CH -$
 OPr_i , 90), 115($iPrO - \overset{+}{C}H - CH = CH - OH$, 100), 73($HO - \overset{+}{C}H - CH = CH - OH$, 65),
55($O = \overset{+}{C} - CH = CH_2$, 23).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 8,04 min.

Análisis: $C_{14}H_{24}O_3$ requiere 69,96% C, 10,07% H.

Encontrado 70,02% C, 10,23% H.

4.2.14. Preparación de 1,1,3,3-tetrabenciloxipropano, 11.



En un balón de 100 ml se colocaron 10,36 gr (63 mmoles)

de 8, 37,93 gr (350 mmoles) de $\emptyset\text{CH}_2\text{OH}$ y una traza de $p\text{-TsOH}$. El balón se conectó a un aparato de destilación y se calentó a 100°C , destilando el MeOH formado durante 24h. Se destiló a presión reducida para eliminar el MeOH, el $\emptyset\text{CH}_2\text{OH}$ y 8 sobrantes, obteniéndose 23,154 gr de un crudo espeso cuyo RMN indicó ser 11. Rdto. 23,154 gr (49 mmoles) (78%).

Una pequeña porción se destiló en un microdestilador de bolas giratorias a una temp. de $245\text{--}250^\circ\text{C}$ (horno)/0,25 torr.

RMN (CCl_4), δ : 7,1 (s, 2OH), 4,7(t, $J=6$ Hz, 2H), 4,40 (s) y 4,37 (s) total 8H, 2,05 (t, $J=6$ Hz, 2H).

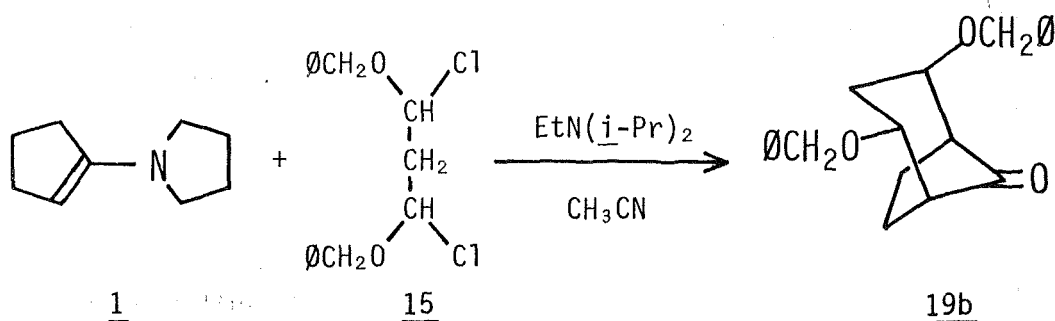
IR (CCl_4), ν : 3100(m), 3070(m), 2970(m), 2950(m), 2920(m), 1500(m), 1460(m), 1390(m), 1360(m), 1210(m), 1110(s), 1050(s), 700(s).

EM: 269 ($(\emptyset\text{CH}_2\text{O})_2\text{CH-CH}_2-\overset{+}{\text{C}}=\text{O}, 0,5$), 254($\emptyset\text{CH}_2\text{O}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{CH}}-\text{OCH}_2\emptyset, 5$), 227($\emptyset\text{CH}_2\text{O}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{OCH}_2\emptyset, 1$), 181($\emptyset\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{CH}}-\text{OH}, 6$), 163 ($\emptyset\text{CH}_2\text{O}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}, 6$), 108($\emptyset\text{CH}_2\overset{+}{\text{OH}}, 9$), 107($\emptyset\text{CH}_2\text{O}^+, 15$), 91($\emptyset\text{CH}_2^+, 100$), 77($\emptyset^+, 15$).

Análisis: $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{O}_4$ requiere 79,46% C, 6,88% H.

Encontrado 79,43% C, 6,97% H.

4.2.16. Preparación de 2,4-dibenciloxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona,
19b.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 90 ml de CH_3CN anh., 7,55 gr (55 mmoles) de **1** y 11,37 gr (88 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 19 gr (58 mmoles) de **15**. La solución tomó color rojo oscuro, se dejó agitando a temp. ambiente durante 5 min. y se introdujo en un baño a 100°C durante 16h. Se añadieron 90 ml de H_2O y se agitó a temp. ambiente durante 48h. Se basificó con 80 ml de NaOH 1N y se extrajo con éter (10x150 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 9,984 gr, del que se eliminaron los productos volátiles por destilación a presión reducida. Se filtró a través de 125 gr de gel de sílice eluyendo con hexano:éter/1:1. El filtrado (2,155 gr) se destiló, recogiendo a $187\text{--}197^\circ\text{C}(\text{horno})/0,08$ torr una fracción de 1,207 gr que cromatografiada a través de 125 gr de gel de sílice, dio eluyendo con hexano:éter/11:9, 0,482 gr (1,4 mmoles) de un producto cuyas características espectrales concordaban con el producto buscado. Rdto. 2,6%.

El producto se cristalizó en MeOH, obteniéndose un sólido que presenta un cambio de estructura cristalina a $89\text{--}97^\circ\text{C}$ y

que funde a 105-110°C.

RMN (CDCl_3), δ : 7,3 (s, 10H), 4,77, 4,57, 4,47 y 4,27 (sistema AB), 4,48 (s) total 4H, 4,1-3,6 (abs. compleja, 2H), 2,65 (abs. amplia, 2H), 2,3-1,5 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl_4), ν : 3100(w), 3050(w), 2970(m), 2900(m), 1750(s), 1450(m), 1360-1320(s), 1090(s).

EM: 336(M^+ , 0,5), 253($\text{OCH}_2\text{O}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCH}_2$, 6), 245(M^+-OCH_2 , 6), 229 ($\text{M}^+-\text{OCH}_2\text{O}$, 3), 228($\text{M}^+-\text{OCH}_2\text{OH}$, 5), 145($\text{OCH}_2\text{O}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$, 1), 137 ($\text{M}^+-\text{OCH}_2\text{OH}-\text{OCH}_2$, 2), 121($\text{M}^+-\text{OCH}_2\text{OH}-\text{OCH}_2\text{O}$, 1), 91(OCH_2^+ , 100), 77 (O^+ , 7), 55($\text{O}=\overset{+}{\text{C}}-\text{CH}=\text{CH}_2$, 4).

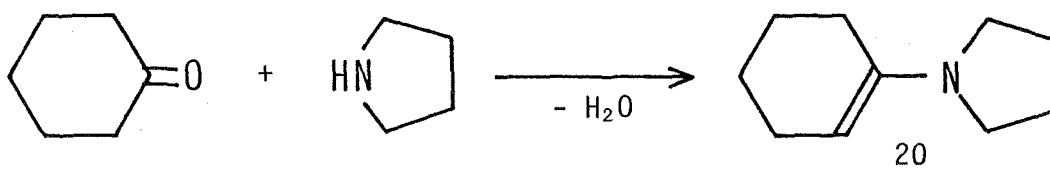
Análisis: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$ requiere 78,54% C, 7,19% H.

Encontrado 78,64% C, 7,17% H.

Se efectuaron espectros de RMN en presencia del reactivo de desplazamiento químico $\text{Eu}(\text{fod})_3$, llegándose a la conclusión de que era un único estereoisómero, el (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dibenciloxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona, 19b (véase parte teórica, apartado 2.3.).

4.3. REACCION DE OTRAS ENEMINAS DERIVADAS DE CETONAS CICLICAS CON 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO.

4.3.1. Preparación de N-(1-ciclohexenil)pirrolidina²³, 20.

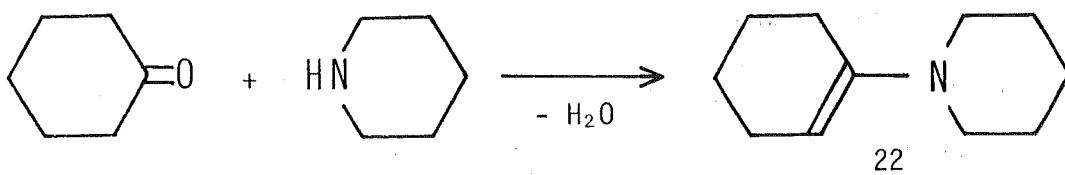


En un balón de 100 ml se colocaron 9,8 gr (100 mmoles) de ciclohexanona, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 25 ml de benceno, eliminándose el H_2O formada azeotrópicamente, hasta total separación de la cantidad teórica. Se destiló a presión reducida,

obteniendo a 115-118°C/18 torr una fracción de 13,44 gr (89 mmoles) de 20. Rdto. 89%.

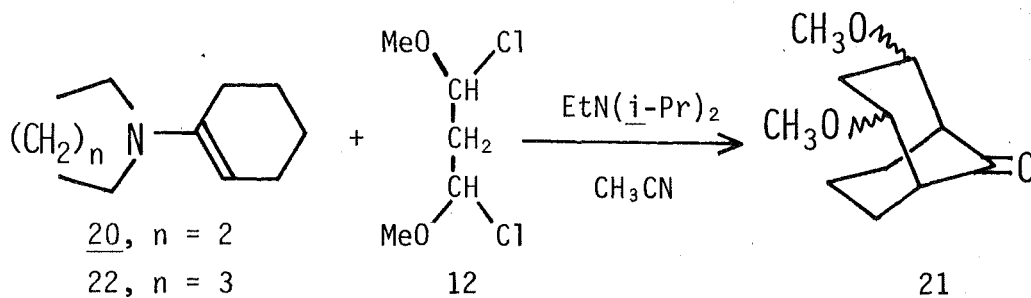
RMN (CCl_4), δ : 4,25 (t amplio, $J=4$ Hz, 1H), 2,95 (t amplio, $J=6$ Hz, 4H), 2,4-1,4 (abs. compleja, 12H).

4.3.2. Preparación de N-(1-ciclohexenil)piperidina, 22.



En un balón de 100 ml se colocaron 9,8 gr (100 mmoles) de ciclohexanona, 13,8 gr (160 mmoles) de piperidina y 20 ml de benceno, eliminándose azeotrópicamente el H_2O durante 24h. Se destiló a presión reducida obteniendo a 128-129°C/16 torr una fracción de 15,17 gr (92 mmoles) de 22. Rdto. 92%.

RMN (CCl_4), δ : 4,57 (abs. amplia, 1H), 2,77 (abs, amplia, 4H), 2,3-1,9 (abs. compleja, 4H), 1,9-1,3 (abs. compleja, 10H).

4.3.3. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21.4.3.3.a) A partir de 22.-

En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 90 ml de CH_3CN anh., 13,085 gr (79,3 mmoles) de 22 y 15,34 gr (119 mmoles) de etildiiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 13,72 gr (79,3 mmoles) de 12. La solución de color amarillo se calentó a $100^\circ C$ durante 18h. Se añadieron 100 ml de H_2O y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 21h. Se basificó con 100 ml de $NaOH$ 1N y se extrajo con éter (6x75 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo de 15,521 gr, que destilado a presión reducida dio a $175-185^\circ C/18$ torr una fracción de 0,978 gr (4,9 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 21. Rdto. 6%.

Características espectrales: ver pág. 120.

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., $180^\circ C$, 26 ml/min., 3,55 min. (26,5% área), 4,97 min. (39,1% área) y 9,89 min. (34,4% área).

Análisis: $C_{11}H_{18}O_3$ requiere 66,64% C, 9,15% H.

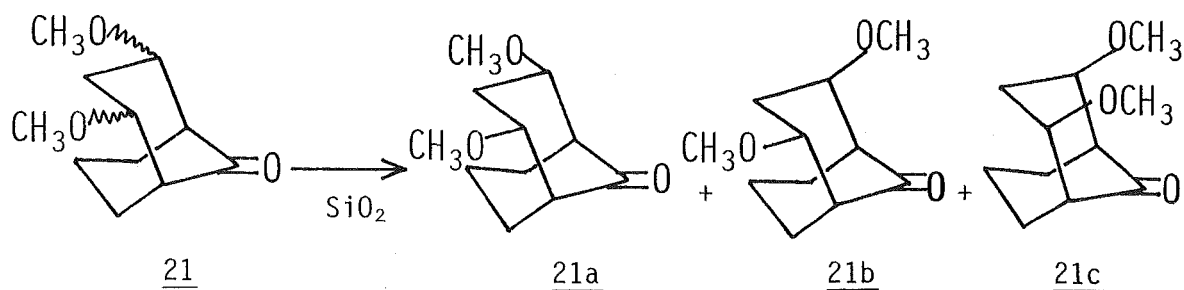
Encontrado 66,30% C, 9,37% H.

4.3.3.b) A partir de 20.-

En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 90 ml de CH_3CN anh., 10,117 gr (67 mmoles) de 20 y 12,9 gr (100 mmoles) de etildiisopropilamina. Con el balón sumergido en un baño de hielo se adicionaron lentamente 11,71 gr (67 mmoles) de 12, y se calentó a $100^\circ C$ durante 16h. Después de un tratamiento análogo al descrito en el apartado anterior, se obtuvo un crudo de 9,200 gr, que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, recogiendo a $175-185^\circ C$ (horno)/18 torr una fracción de 3,054 gr (15,4 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 21. Rdto. 23%.

Si la adición de 12 se efectúa a $60^\circ C$ o a $100^\circ C$ en lugar de hacerla con el balón sumergido en un baño de hielo, el rendimiento de la operación es ligeramente inferior (17%).

4.3.4. Separación de estereoisómeros de 2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21. Obtención de 21a, 21b y 21c.



Se cromatografiaron 1,158 gr (5,8 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 21 a través de 120 gr de gel de sílice, utili-

zando mezclas de hexano:éter como eluyente y recogiendo fracciones de 50 ml. Se obtuvieron los siguientes grupos de fracciones:

- a) Eluido con hexano:éter/6:4.- 0,260 gr (1,3 mmoles) de (1R,2R,4S,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona, 21a.
- b) Eluido con hexano:éter/1:1.- 0,197 gr (1 mmol) de mezcla de 21a y (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona, 21b.
- c) Eluido con hexano:éter/1:1.- 0,298 gr (1,5 mmoles) de 21b.
- d) Eluido con éter.- 0,403 gr (2,03 mmoles) de (1R,2S,4R,5S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona, 21c.

La pureza de las distintas fracciones se determinó mediante análisis por cromatografía de gases. La asignación de la configuración fue efectuada por RMN con ayuda del reactivo de desplazamiento químico Eu(fod)₃ (véase parte teórica, apartado 2.4.).

(1R,2R,4S,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1] nonan-9-ona, 21a.

RMN (CDCl₃), δ : 3,7-3,2 (abs. compleja), 3,32 (s) total 8H, 2,80 (abs. compleja, 2H), 2,60-1,35 (abs. compleja, 8H).

IR (CHCl₃), ν : 2960(m), 1710(s), 1090(s).

EM: 198(M⁺,6), 166(M⁺-MeOH,66), 138(M⁺-MeOH-CO,100), 101(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H-CH=CH-OMe}$,93).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 22 ml/min., 4,59 min.

Análisis: C₁₁H₁₈O₃ requiere 66,64% C, 9,15% H.

Encontrado 66,32% C, 9,24% H.

(1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21b.

RMN (CDCl_3), δ : 4,0-3,6 (abs. compleja, 2H), 3,38 (s) y 3,35 (s)
total 6H, 3,0-2,6 (abs. compleja, 2H), 2,5-1,4
(abs. compleja, 8H).

IR (CCl_4), ν : 3000(m), 2950(s), 2875(m), 2840(m), 1720(s), 1090(s).

EM: 198(M^+ ,1), 166($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,9), 138($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{CO}$,27), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100), 97($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$,29).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2m., 180°C, 22 ml/min., 6,42 min.

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requiere 66,64% C, 9,15% H.

Encontrado 66,45% C, 9,18% H.

(1R,2S,4R,5S)-2,4-Dimetoxibiciclo[3.3.1]nonan-9-ona, 21c.

RMN (CDCl_3), δ : 3,73 (dt, $J=4,6$ Hz, $J'=2,5$ Hz, 2H), 3,31 (s, 6H),
2,9-2,6 (abs. compleja, 2H), 2,5-1,2 (abs. compleja, 8H).

IR (CHCl_3), ν : 3020(m), 2960(s), 2875(m), 2850(m), 1720(s), 1090(s).

EM: 198(M^+ ,10), 166($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,41), 138($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{CO}$,28), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100), 97($\text{C}_6\text{H}_9\text{O}^+$,56).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 12,87 min.

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$ requiere 66,64% C, 9,15% H.

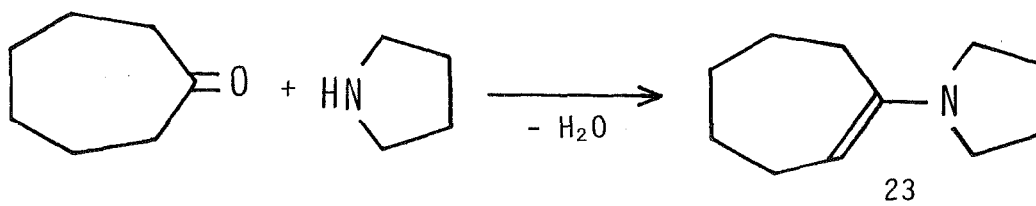
Encontrado 66,64% C, 9,15% H.

4.3.5. Calibrado de las respuestas cromatográficas de 21b y 21c.

Se preparó una mezcla de 27,1 mgr de 21b y 24,5 mgr de 21c, utilizando una balanza que apreciaba la décima de miligramo. Se registró el cromatograma de gases en un cromatógrafo HP 5831A, con columna de DEGS de 2 m. de longitud, a una temperatura de horno de 180°C y con un flujo de 20 ml/min., obteniéndose unas áreas relativas que se dan en la tabla adjunta. A la vista de los resultados obtenidos podemos considerar que el factor de respuesta de ambos estereoisómeros es prácticamente la unidad.

gr <u>21c</u>	gr <u>21b</u>	% peso <u>21c</u>	% peso <u>21b</u>	% exp. <u>21c</u>	% exp. <u>21b</u>	Error
0,0245	0,0271	47,48	52,52	47,25	52,75	±0,23
				48,57	51,43	±1,09
				47,53	52,47	±0,05
				46,47	53,53	±1,01
				47,86	52,14	±0,38

4.3.6. Preparación de N-(1-cicloheptenil)pirrolidina¹², 23.

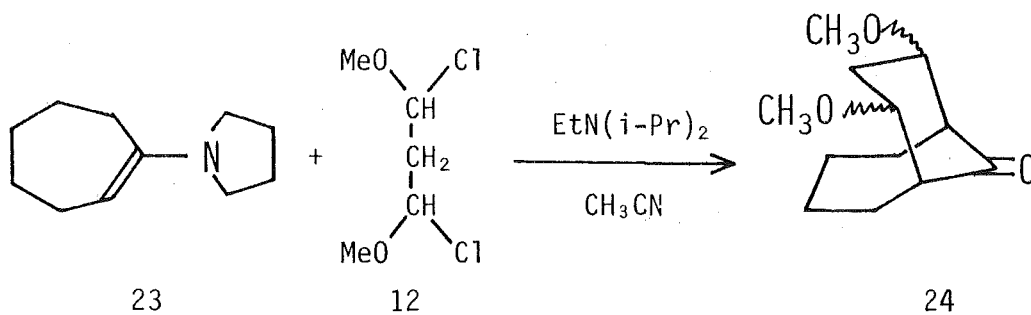


En un balón de 100 ml se colocaron 11,2 gr (100 mmoles)

de cicloheptanona, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 50 ml de benceno, eliminándose azeotrópicamente el H_2O formada durante 22h. Se eliminó el benceno y el exceso de pirrolidina en el rotavapor, y el residuo se destiló a presión reducida, recogiénose a $65\text{--}70^\circ\text{C}/0,5$ torr una fracción de 13,30 gr (81 mmoles) de 23. Rdto. 81%.

RMN (CCl_4), δ : 4,27 (t, $J=7,3$ Hz, 1H), 2,86 (multiplete, 4H), 2,6-1,2 (abs. compleja, 15H).

4.3.7. Preparación de 7,9-dimetoxibiciclo[4.3.1]decan-10-ona, 24.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 90 ml de CH_3CN anh., 9,811 gr (59 mmoles) de 23 y 12,58 gr (97,5 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 11,245 gr (59 mmoles) de 12. Se calentó a 100°C durante 14h, se añadieron 100 ml de H_2O y se agitó a temp. ambiente durante 9h. Se extrajo continuamente con éter durante 15h, los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh. y se eliminó el disolvente en el rotavapor, dando un crudo de 6,183 gr.

El crudo se columnó a través de 20 gr de gel de sílice eluyendo con hexano:éter/1:1, obteniéndose 2,804 gr de un líquido color calabaza que se destiló a presión reducida en un microdestilador de bolas giratorias, recogiendo a 124-130°C(horno)/0,1 torr una fracción de 1,329 gr (6,3 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 24. Rdto. 11%.

RMN (CDCl_3), δ : 4,1-2,8 (abs. compleja), 3,47 (s) total 10H,
2,6-1,1 (abs. compleja, 10H).

IR (film), ν : 2960(s), 2870(m), 2850(m), 1700(s), 1455(m), 1195(m),
1090(s).

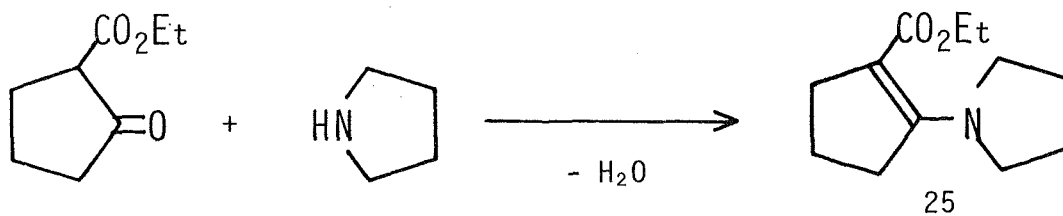
EM: 212(M^+ ,17), 181($\text{M}^+ - \text{MeO}$,17), 180($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,67), 152($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{CO}$,
100), 101($\text{MeO} - \overset{+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH} = \text{CH} - \text{OMe}$,96).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 5,19 min. (38,7%
área), 5,74 min. (54,8% área) y 8,65 min. (3,7% área).

Análisis: $\text{C}_{12} \text{H}_{20} \text{O}_3$ requiere 67,89% C, 9,50% H.

Encontrado 67,65% C, 9,37% H.

4.3.8. Preparación de 2-(N-pirrolidinil)ciclopent-1-enocarboxilato de etilo, 25.



En un balón de 100 ml se colocaron 15,6 gr (100 mmoles)

de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 40 ml de benceno. La mezcla se reflujo durante 2h, eliminando el H_2O formada por destilación azeotrópica (1,7 ml de H_2O). El exceso de pirrolidina y el benceno se eliminaron en el rotavapor, destilándose el residuo a presión reducida, obteniéndose a 115-131°C/1 torr una fracción de 17,332 gr (83 mmoles) de 25. Rdto. 83%.

RMN (liq. puro), δ : 3,88 (c, $J=7$ Hz, 2H), 3,32 (abs. amplia, 4H),
2,60 (t, $J=7$ Hz, 4H), 1,68 (abs. amplia, 6H),
1,06 (t, $J=7$ Hz, 3H).

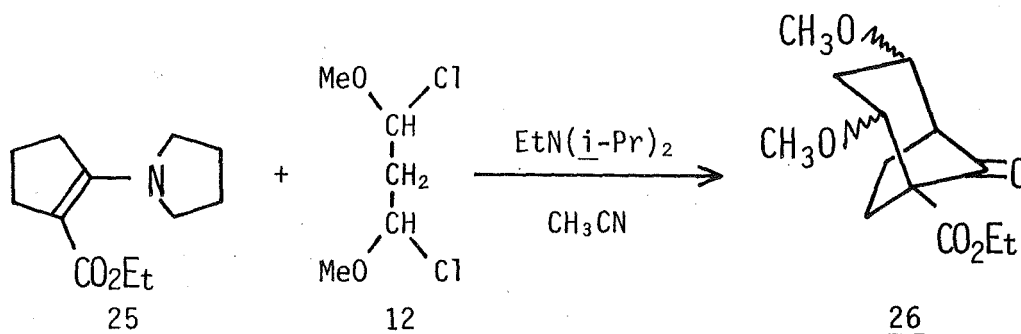
IR (film), ν : 2990(s), 2900(m), 1675(vs), 1565(vs), 1430(s), 1235(s),
1105(s), 1050(s), 755(m).

EM: 210($M^+ + 1$, 5), 209(M^+ , 33), 208($M^+ - 1$, 9), 194($M^+ - CH_3$, 2), 181($M^+ - C_2H_4$, 14), 180($M^+ - Et$, 76), 164($M^+ - EtO$, 67), 138($M^+ - C_4H_9N$, 17),
137($C_8H_8O_2^+$, 76), 136($M^+ - CO_2Et$, 100).

Análisis: $C_{12}H_{19}O_2N$ requiere 68,87% C, 9,15% H, 6,69% N.

Encontrado 68,72% C, 8,86% H, 6,29% N.

4.3.9. Preparación de 2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 90 ml de CH_3CN anh., 17,30 gr (82 mmoles) de 25 y 12,5 gr (98 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 14,186 gr (82 mmoles) de 12. Se calentó a 100°C durante 13h, se añadieron 100 ml de H_2O y se dejó agitando a temp. ambiente durante 60h. Se extrajo con éter (8x100 ml), se secaron los extractos con Na_2SO_4 anh., y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 4,641 gr, que se cromatografió a través de 50 gr de Al_2O_3 eluyendo con CH_2Cl_2 . Se obtuvieron 1,896 gr de un líquido que destilado a presión reducida dio las siguientes fracciones:

- a) $90-95^\circ\text{C}(\text{horno})/14$ torr: 0,193 gr.
- b) $120-125^\circ\text{C}(\text{horno})/14$ torr: 0,649 gr.
- c) $155-160^\circ\text{C}(\text{horno})/14$ torr: 0,326 gr.

Sólo la fracción c) parecía corresponder al producto buscado a juzgar por su RMN. Recromatografiada la fracción c) a través de 30 gr de gel de sílice, dio:

- 1) Eluyendo con hexano:éter/6:4.- 0,016 gr de un líquido identi-

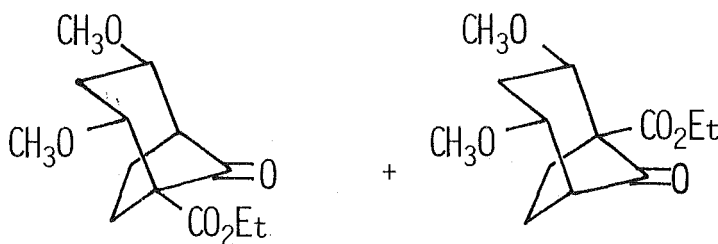
ficado por RMN y CG como adipato de dietilo.

- 2) Eluyendo con hexano:éter/4:6.- 0,021 gr (0,082 mmoles) de un líquido cuyas características espectrales concordaban para (1RS, 2SR, 4RS, 5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26a.
- 3) Eluyendo con hexano:éter/3:7.- 0,114 gr (0,445 mmoles) de un líquido cuyas características espectrales concordaban para una mezcla de los dos diastereoisómeros (1RS, 2SR, 4SR, 5RS)- y (1RS, 2RS, 4RS, 5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26b y 26b' respectivamente.

El resto de fracciones (total 0,120 gr) eran mezclas que no fueron identificadas.

Rdto. global en 26a, 26b y 26b': 0,64%.

(1RS, 2SR, 4RS, 5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26a.



26a

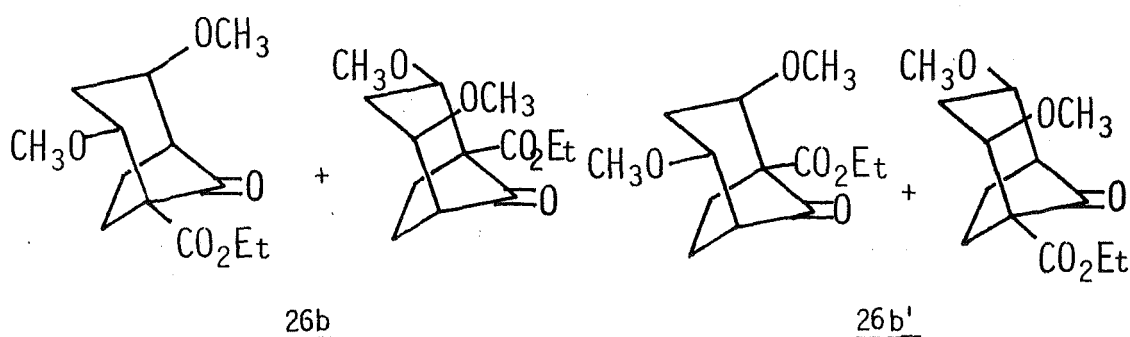
RMN (CDCl_3), δ : 4,42 (c, $J=7$ Hz, 2H), 3,98 (dd, $J=6$ Hz, $J'=9,3$ Hz, 1H), 3,7-3,3 (abs. compleja, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,2-1,6 (abs. compleja, 7H), 1,35 (t, $J=7$ Hz, 3H).

IR (CHCl_3), ν : 3000(m), 2950(m), 1750(s), 1730(s), 1370(m), 1275(s), 1100(s).

EM: 256(M^+ ,2), 225(M^+ -MeO,1), 224(M^+ -MeOH,8), 211(M^+ -EtO,1), 196(M^+ -MeOH-CO,4), 179(M^+ -MeOH-EtO,6), 123(10), 101($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH-OMe$,100), 71($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH_2$,35).

CG: HP 5831A, columna UCW 0,5 m., 180°C, 20 ml/min., 1,75 min.

Mezcla de (1RS,2SR,4SR,5RS)- y (1RS,2RS,4RS,5RS)-2,4-dimetoxi-8-oxobiciclo[3.2.1]octano-1-carboxilato de etilo, 26b y 26b'.



RMN ($CDCl_3$), δ : 4,54 (c amplio, $J=7$ Hz, 2H), 4,37-3,77 (abs. compleja, 2H), 3,66, 3,64 y 3,60 (singletes, 6H), 3,37-1,37 (abs. compleja, 7H), 1,63 y 1,61 (tripletes, $J=7$ Hz, 3H).

IR ($CHCl_3$), ν : 3000(m), 2950(m), 1760(s), 1730(s), 1200(s), 1090(s).

EM: 256(M^+ ,2), 225(M^+ -MeO,2), 224(M^+ -MeOH,14), 211(M^+ -EtO,4), 210(M^+ -EtOH,4), 196(M^+ -MeOH-CO,9), 182(M^+ -HCO₂Et,9), 179(M^+ -MeOH-EtO,14), 178(M^+ -MeOH-EtOH,12), 151(M^+ -HCO₂Et-MeO,10), 150(M^+ -HCO₂Et-MeOH,7), 101($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH-OMe$,100), 71($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH_2$,37).

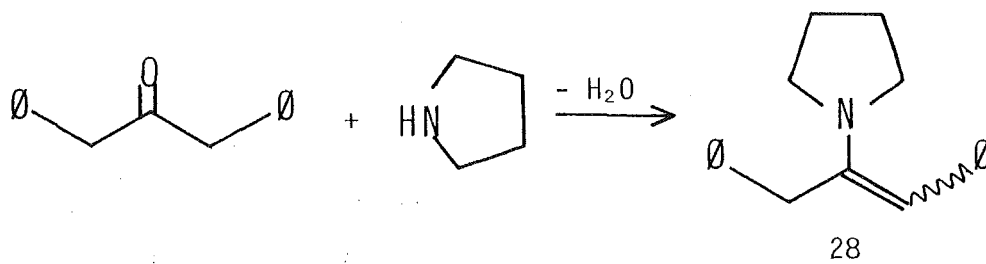
CG: HP 5831A, columna UCW 0,5 m., 180°C, 20 ml/min., 1,91 min.

Análisis: $C_{13}H_{20}O_5$ requiere 60,92% C, 7,87% H.

Encontrado 60,99% C, 7,91% H.

4.4. REACCIONES DE 1,3-DICLORO-1,3-DIMETOXIPROPANO CON ENAMINAS DERIVADAS DE CETONAS LINEALES BIS- α -METILENICAS.

4.4.1. Preparación de N-(1-bencil-2-fenileténil)pirrolidina^{22, 28}.

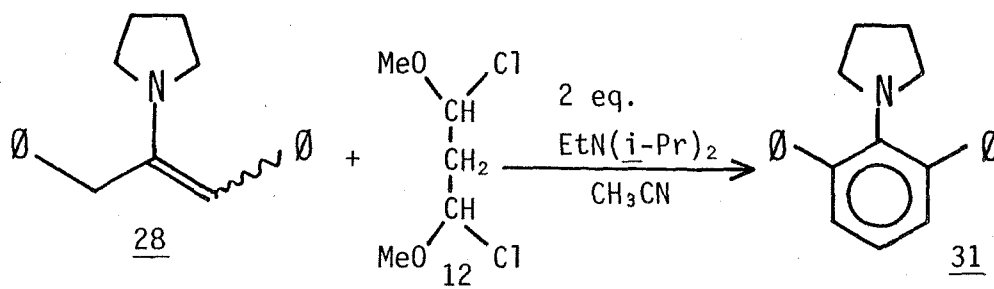


En un balón de 100 ml se colocaron 21,14 gr (100 mmoles) de 1,3-difenilacetona, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 50 ml de benceno. La mezcla se reflujo eliminando el H₂O formada azeotrópicamente durante 3h, desprendiéndose 2,1 ml de H₂O. Por evapo-

ración en el rotavapor del benceno y pirrolidina en exceso, se obtuvieron 27,74 gr de un aceite anaranjado que se identificó por RMN como 28 impurificado con un 12,5% en peso de cetona de partida, que se usó como tal en la operación siguiente.

RMN (CDCl_3), δ : 7,5-7,0 (abs. compleja, 16H, 28+cetona de partida), 5,43 (s, 1H), 3,95(s, 2H), 3,65 (s, 1H, cetona de partida), 3.25 (abs. compleja, 4H), 1,87 (abs. compleja, 4H).

4.4.2. Preparación de N-(2'-m-terfenil)pirrolidina, 31.



En un balón de 100 ml de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 30 ml de CH_3CN anh., 8,25 gr de 28 conteniendo un 12,5% en peso de 1,3-difenilacetona (31 mmoles de 28) y 8 gr (62 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 5,40 gr (31 mmoles) de 12. Se calentó a 100°C durante 16h, se añadieron 50 ml de H_2O , se agitó a temp. ambiente durante 1h, y se extrajo con éter (5x60 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 .

se evaporó el disolvente en el rotavapor, obteniendo un crudo de 4,215 gr que se columnó a través de 125 gr de gel de sílice, utilizando una mezcla de hexano:CH₂Cl₂/1:1 como eluyente. Se obtuvieron las siguientes fracciones:

- a) 5,049 gr de un sólido cuya RMN indicó que era 31. Rdto. 17 mmoles (63,5%).
- b) 1,14 gr de un líquido identificado por RMN como 1,3-difenilacetona.

El producto se cristalizó en Acetona/EtOH, obteniendo 4,215 gr (14 mmoles) de p.f.: 94-95,5°C. Rdto. 53%.

RMN (CDCl₃), δ : 7,5-7,0 (abs. compleja, 13H), 2,65 (abs. compleja, 4H), 1,43 (abs. compleja, 4H).

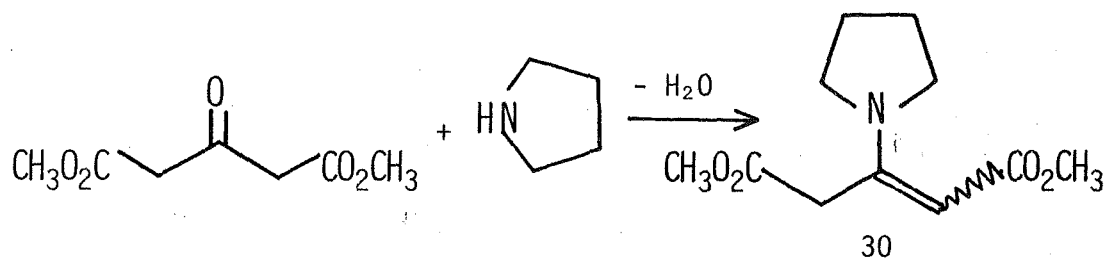
IR (CHCl₃), ν : 3080(w), 3020(m), 2850(m), 1590(w), 1450(m), 1420(s), 1350(m).

EM: 299(M⁺,8), 298(M⁺-1,100), 270(M⁺-1-C₂H₄,11), 256(M⁺-1-C₃H₆,25).

Análisis: C₂₂H₂₁N requiere 88,25% C, 7,07% H, 4,68% N.

Encontrado 88,39% C, 6,96% H, 5,10% N.

4.4.3. Preparación de 3-(N-pirrolidinil)pent-2-enodioato de dimetilo, 30.



En un balón de 100 ml se colocaron 17,4 gr (100 mmoles) de 3-oxoglutarato de dimetilo, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 40 ml de benceno. La mezcla se refluyó durante 1h 30 min. eliminando el H_2O formada por destilación azeotrópica. Se eliminó el benceno y la pirrolidina sobrantes en el rotavapor, obteniéndose un crudo aceitoso de 22,5 gr cuyo RMN correspondía a 30. Rdto. cuantitativo. Este crudo es utilizado directamente en la operación siguiente.

Una muestra destilada a $170-180^{\circ}C$ (horno)/5-6 torr, dio análisis elemental correcto.

RMN ($CDCl_3$), δ : 4,6 (s, 1H), 4,15 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,30 (abs. compleja, 4H), 1,95 (abs. compleja, 4H).

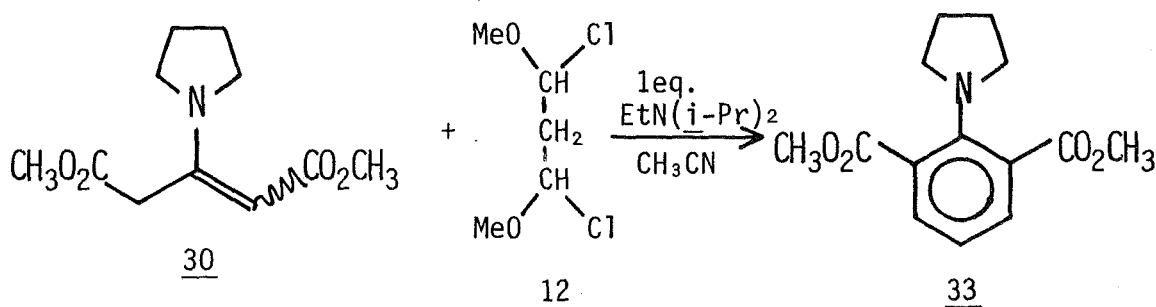
IR ($CHCl_3$), ν : 3050(s), 3025(s), 2900(m), 1740(s), 1680(s), 1580(s), 1440(s), 1350(s), 1160(s), 1065(m).

EM: 227(M^+ , 9), 212($M^+ - Me$, 3), 196($M^+ - MeO$, 26), 168($M^+ - CO_2Me$, 100), 157($M^+ - C_4H_9N$, 25), 70($C_4H_8N^+$, 81).

Análisis: $C_{11}H_{17}NO_4$, requiere 58,14% C, 7,54% H, 6,16% N.

Encontrado 58,00% C, 7,61% H, 6,21% N.

4.4.4. Preparación de 2-(N-pirrolidinil)iso-ftalato de dimetilo, 33.



En un balón de 100 ml de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 27 ml de CH₃CN anh., 10,52 gr (40 mmoles) de 30 y 5,16 gr (40 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo y se adicionaron lentamente 7,250 gr (42 mmoles) de 12, se agitó a temp. ambiente durante 65h, se añadieron 50 ml de H₂O, se agitó a temp. ambiente durante 1h y se extrajo con éter (6x30 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 7,016 gr que se columnó a través de 30 gr de gel de sílice utilizando una mezcla de hexano:éter/8:2 como eluyente, obteniéndose 4,56 gr de un sólido que fue identificado como 33. El producto se cristalizó en hexano, obteniendo 3,297 gr (12,5 mmoles) de 33 con un p.f. = 77-78,5°C. Rdto. 31%.

RMN (acetona- d_6 , ref. ext.), δ : 7,17 (d, $J=7$ Hz, 2H), 6,38 (sist. ABB', $J=7$ Hz, $J'=9$ Hz, 1H), 3,35 (s, 6H), 2,70 (abs. compleja, 4H), 1,35 (abs. compleja, 4H).

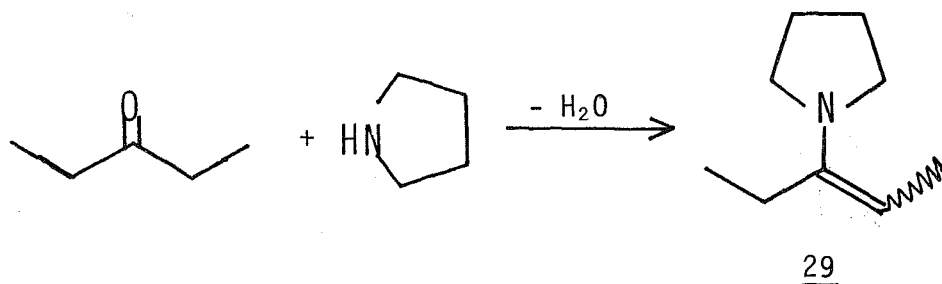
IR (CHCl_3), ν : 3000(w), 2975(w), 2900(w), 1700(s), 1580(w), 1440(s), 1240(m), 1200(m), 1120(s).

EM: 263(M^+ , 18), 248($M^+ - \text{CH}_3$, 100), 232($M^+ - \text{MeO}$, 17), 198($M^+ - \text{Me} - \text{HCO}_2\text{Me}$, 41).

Análisis: $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ requiere 63,87% C, 6,51% H, 5,32% N.

Encontrado 64,13% C, 6,25% H, 5,20% N.

4.4.5. Preparación de N-(1-etilprop-1-enil)pirrolidina²³, 29.



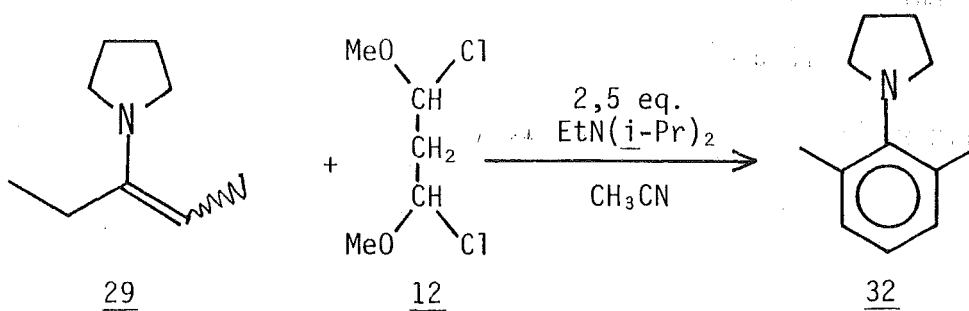
4.4.5.a) Sin p -TsOH.- En un balón de 500 ml se colocaron 20 gr de 3-pentanona, 40 gr (790 mmoles) de pirrolidina y 250 ml de benceno anh. El balón se conectó a un Soxhlet que contenía unos 20 gr de tamices moleculares de 4 Å, se reflujo durante 60h, se evaporó el benceno y la pirrolidina en exceso y se destiló el residuo a presión reducida, recogiendo a 92-100°C/18 torr una fracción de 5,354 gr

gr (38 mmoles) de 29. Rdto. 17%.

4.4.5.b) Con p-TsOH.- Se procedió de forma análoga a la anterior y se utilizaron las mismas cantidades de reactivos, pero se añadieron 0,200 gr (10 mmoles) de ác. p-TsOH a la mezcla inicial. Después de 48h de reflujo, se trató como en el apartado a), obteniendo 8,031 gr (58 mmoles) de 29. Rdto. 25%.

RMN (líq.puro), δ : 3,77 (c, $J=6,6$ Hz, 1H), 2,72 (abs. compleja, 4H), 2,0 (c, $J=7,3$ Hz, 2H), 1,75-1,30 (abs. compleja), 1,48 (d, $J=6,6$ Hz) total 3H, 1,82 (t, $J=7,3$ Hz, 3H).

4.4.6. Preparación de N-(2,6-dimetilfenil)pirrolidina, 32.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 60 ml de CH_3CN anh., 8,031 gr (58 mmoles) de 29 y 18,70 gr (145 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo, se adicionaron len-

tamente 10,034 gr (58 mmoles) de 12 y se calentó a 100°C durante 17h. Se añadieron 100 ml de H₂O y se agitó a temperatura ambiente durante 2h. Se extrajo con éter (5x100 ml), se secaron los extractos con Na₂SO₄ anh., y por evaporación del disolvente se obtuvo un crudo de 8,417 gr, que se columnó a través de 60 gr de Al₂O₃, eluyendo con hexano. Se obtuvieron 4,192 gr (24 mmoles) de un líquido que fue identificado por RMN como 32. Rdto. 41%, p.eb. 80-84°C (horno)/14 torr.

RMN (CDCl₃), δ : 7,09 (s, 3H), 3,21 (abs. compleja, 4H), 2,27 (s, 6H), 1,99 (abs. compleja, 4H).

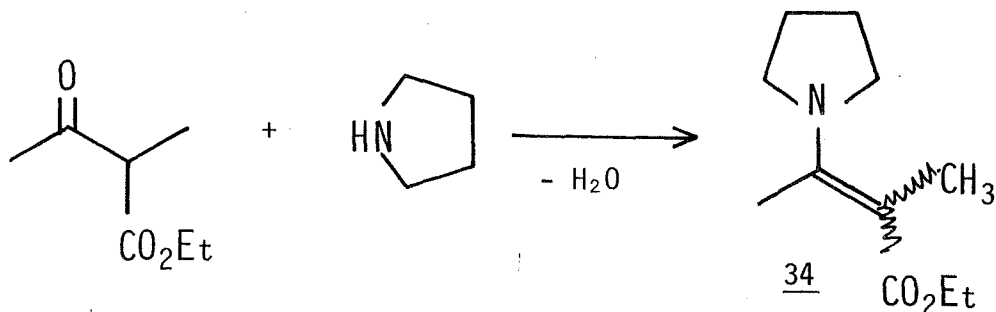
IR (film), ν : 2980-2820(s), 1470(s), 1350(m), 1285(m), 1160(m), 1095(m), 760(s).

EM: 175(M⁺,78), 174(M⁺-1,100), 160(M⁺-Me,9), 146(M⁺-Me-CH₂,47), 132(M⁺-Me-C₂H₄,75), 91(\emptyset CH₂⁺,20), 77(\emptyset ⁺,42).

Análisis: C₁₂H₁₇N requiere 82,23% C, 9,78% H, 7,99% N.

Encontrado 82,30% C, 9,83% H, 7,89% N

4.4.7. Preparación de 2-metil-3-(N-pirrolidinil)-2-butenato de etilo, 34.



En un balón de 100 ml se colocaron 14,4 gr (100 mmoles)

de 2-metilacetoacetato de etilo, 12,6 gr (150 mmoles) de pirrolidina y 40 ml de benceno. La mezcla se reflujo durante 8h, eliminándose azeotrópicamente el H₂O (total desprendido 1,35 ml). El benceno y el exceso de pirrolidina sobrante se eliminaron en el rotavapor, el residuo se destiló a presión reducida, obteniendo 1,601 gr (10 mmoles) de un líquido incoloro que se identificó por RMN como 2,2-dimetilacetoacetato de etilo, que destiló por debajo de 57°C/0,25 torr, 0,380 gr de mezclas de productos destilados entre 57°C y 87°C/0,25 torr y 12,286 gr (62 mmoles) de 34 destilados a 87-96°C/0,25 torr. Rdto. 69%.

RMN (CDCl₃), δ : 4,12 (c, J=7 Hz, 2H), 3,32 (abs. compleja, 4H),
2,5-1,5 (abs. compleja, 10H), 1,27 (t, J=7 Hz, 3H).

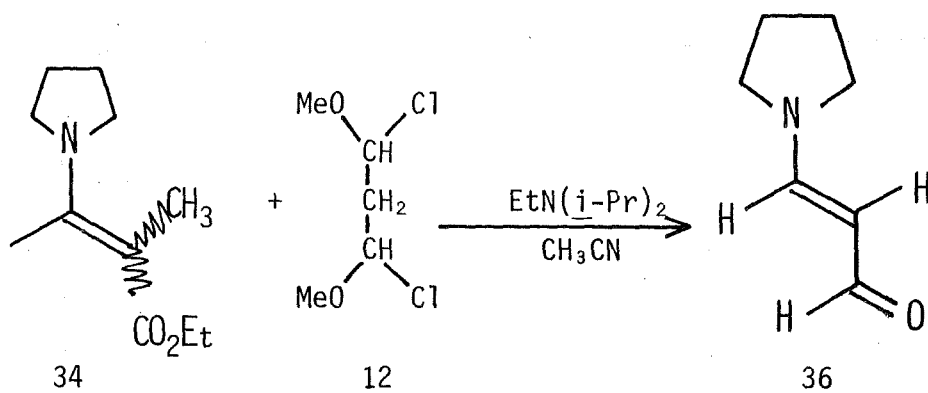
IR (film), ν : 3000(s), 2900(s), [1740(m)], 1715(m), 1660(s), 1545(s),
1430(m), 1360(m), 1270(s), 1100(s), 1085(s), 760(m).

EM: 197(M⁺, 26), 182(M⁺-Me, 3), 168(M⁺-Et, 9), 152(M⁺-EtO, 24), 124
(M⁺-CO₂Et, 100), 70(C₄H₈N⁺, 68).

UV: $\lambda_{\text{máx.}}$ = 290 nm.

CG: HP 5831A, columna UCW 0,5 m., 180°C, 20 ml/min., 2,06 min. (10% área) y 2,39 min. (88% área).

4.4.8. Reacción de 2-metil-3-(N-pirrolidinil)-2-butenato de etilo con 1,3-dicloro-1,3-dimetoxipropano.



4.4.8.a) A temperatura ambiente.

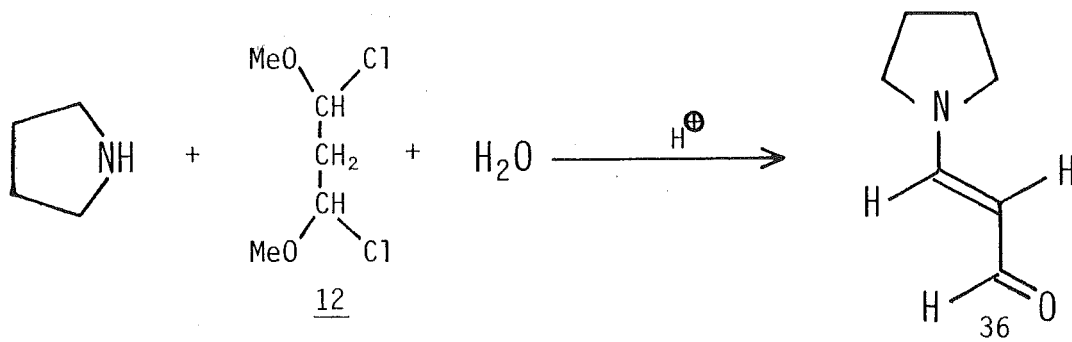
En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 75 ml de CH_3CN anh., 9,7 gr (75 mmoles) de etildiisopropilamina y 10,835 gr (55 mmoles) de 34. El balón se sumergió en un baño de hielo, se adicionaron lentamente 9,487 gr (55 mmoles) de 12 y se dejó a temperatura ambiente durante 24h. Se añadieron 100 ml de H_2O y se agitó a temp. ambiente durante 12h. Se extrajo con éter (5x150 ml), se secaron los extractos con Na_2SO_4 anh., y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 5,300 gr que se columnó a través de 100 gr de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano:éter, obteniéndose las siguientes fracciones:

- a) Eluyendo con hexano:éter/8:2.- 0,451 gr de 2-metilacetoacetato de etilo (RMN).
- b) Eluyendo con hexano:éter/7:3.- 1,220 gr de una mezcla de productos entre los que pudo identificarse 1,1,3,3-tetrametoxipropano (RMN).
- c) El resto de fracciones (total 1,681 gr) no fueron identificadas.

4.4.8.b) Con baño a 100°C.

En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 60 ml de CH₃CN anh., 9,870 gr (50 mmoles) de 34 y 9,675 gr (75 mmoles) de etildiisopropilamina. El balón se sumergió en un baño de hielo, se adicionaron lentamente 8,65 gr (50 mmoles) de 12 y la solución de color rojo oscuro se calentó a 100°C durante 14h. Se añadieron 100 ml de H₂O, se agitó a temp. ambiente durante 8h y se extrajo continuamente con éter durante 60h. Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se evaporó el disolvente y se obtuvo un crudo de 6,539 gr que fue cromatografiado a través de 120 gr de gel de sílice, eluyendo con mezclas de hexano:éter.

De todas las fracciones recogidas, tan sólo se pudieron identificar 2,077 gr (17 mmoles) de 3-(N-pirrolidinil)acroleína, 36, por comparación de sus características espectrales con una muestra preparada por otro procedimiento. Rdto. 33%. P.eb. ≈230°C/18 torr.

4.4.9. Preparación de 3-(N-pirrolidinil)acroleína²⁶, 36.

En un balón de 25 ml se colocaron 4,1 gr (25 mmoles)

de 8, 0,45 ml (25 mmoles) de H_2O y 0,020 gr de ác. p-TsOH. La mezcla se calentó a $100^\circ C$ hasta desprendimiento de $\approx 1,2$ ml de MeOH. Se dejó enfriar, se añadieron 0,100 gr de $NaHCO_3$ y se agitó durante 30 min. Se añadieron 3,5 gr (50 mmoles) de pirrolidina, se agitó a temp. ambiente durante 16h y se calentó a $90^\circ C$ durante 1h.

El crudo se destiló a presión reducida, recogiendo a $142^\circ C/1$ torr, 0,453 gr de un líquido amarillo que se cristalizó en ciclohexano/benceno:3/1, dando 0,167 gr (1,34 mmoles) de 36. Rdto. 5%.

RMN ($CDCl_3$), δ : 9,07 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J=12,7$ Hz, 1H),
5,02 (dd, $J=12,7$ Hz, $J'=8,3$ Hz, 1H), 3,8-2,9 (abs.
compleja, 4H), 2,4-1,6 (abs. compleja, 4H).

IR ($CHCl_3$), ν : 3025(m), 1610(s), 1415(s), 1175(s), 1125(m), 950(w).

EM: 125(M^+ ,46), 108(M^+-H_2O ,20), 96(M^+-CHO ,26), 82($M^+-CHO-CH_2$,22),
70($C_4H_8N^+$,62), 68($C_4H_6N^+$,100).

4.5. INTENTOS DE CONVERSION DEL PUENTE DE 1,3-DIMETOXI- 1,3-PROPILIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO.

4.5.1. CON ISiMe_3 .

4.5.1.1. Preparación de hexametildisiloxano⁴⁶.

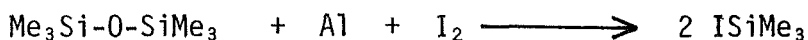


En un balón de 50 ml se colocaron 10 gr (92 mmoles) de ClSiMe_3 y 25 ml (1,38 mmoles) de H_2O . Se reflujo durante 1h, se decantó la fase orgánica (superior) y se destiló, recogiendo a 98-99°C

una fracción de 4,82 gr (36 mmoles) de hexametildisiloxano. Rdto. 78%.

RMN (líq. puro), δ : -0,26 (s).

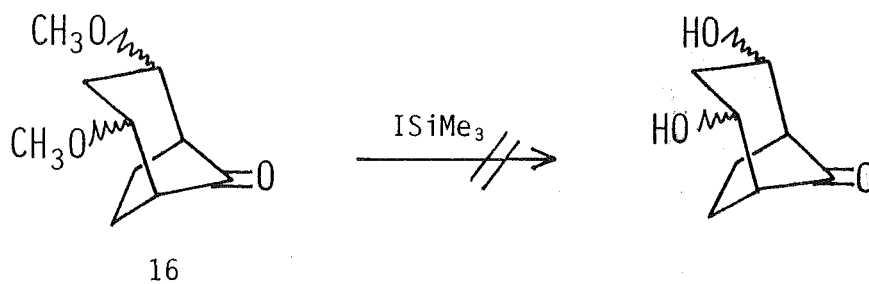
4.5.1.2. Preparación de Ioduro de trimetilsililo³⁰.



En un balón de 25 ml se colocaron 4,82 gr (36 mmoles) de hexametildisiloxano, 1,94 gr (72 mmoles) de Al en polvo, y con el balón sumergido en un baño a 60°C se fueron añadiendo lentamente 25,4 gr (100 mmoles) de I₂. La suspensión tomó color violeta y se calentó a 160°C. Se mantuvo a reflujo durante 30 min., desapareciendo el color y se destiló, obteniéndose a 102-105°C 3,082 gr (15,4 mmoles) de ISiMe₃. Rdto. 21%.

RMN (líq. puro), δ : 0,82 (s).

4.5.1.3. Intentos de obtención de 2,4-dihidroxibiciclo[3.2.1]octan-8-ona³⁰.



4.5.1.3.a) Tiempo de reacción de 6h.

En un tubo de RMN se colocaron 0,516 gr (2,8 mmoles) de mezcla de estereoisómeros de 16 y 1,429 gr (7 mmoles) de ISiMe_3 . La mezcla de reacción tomó color negro y se espesó. Tras 6h a 30°C , se registró su RMN que presentaba un singlete a δ 2,5, debido quizás a IME . Se añadió MeOH y se trasvasó a un erlenmeyer. Se evaporó el disolvente y los productos volátiles en el rotavapor, se añadió éter y se lavó sucesivamente la solución resultante con soluciones de NaHSO_3 , NaHCO_3 y NaCl , se secó con Na_2SO_4 anh., y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 0,190 gr. Las aguas de lavado se extrajeron con CHCl_3 obteniendo 0,100 gr más de crudo.

Los 0,190 gr de crudo se cromatografiaron a través de 6 gr de gel de sílice, eluyendo con éter y con éter: MeOH /9:1, sin que pudiera identificarse producto alguno de las fracciones obtenidas, ni del resto del crudo.

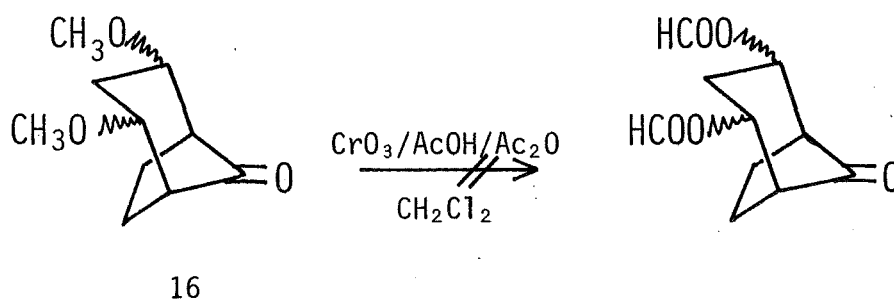
4.5.1.3.b) Tiempo de reacción de 2h.

En un tubo de RMN se colocaron 0,061 gr (0,3 mmoles) de 16 disueltos en 1,5 ml de CDCl_3 y 0,090 ml (0,86 mmoles) de ISiMe_3 .

Después de 2h de reacción a 30°C, la mezcla se trató como en el apartado anterior, obteniéndose un crudo de 0,082 gr que se columnó a través de 6 gr de gel de sílice, sin que se pudiera identificar producto alguno en las distintas fracciones.

4.5.2. CON OXIDO DE CROMO.

4.5.2.1. Intento de obtención del diformiato de la 2,4-dihidroxibiciclo[3.2.1] octan-8-ona³¹.

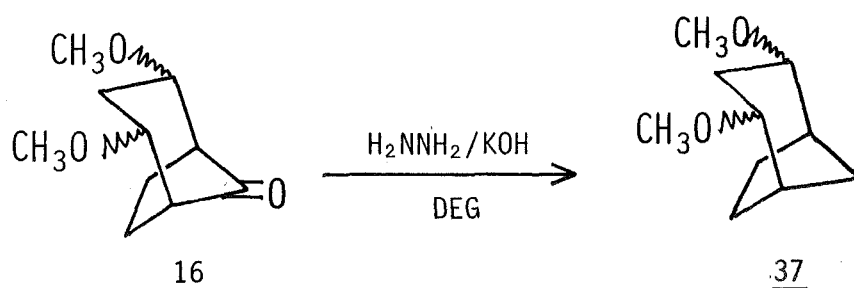


En un balón de 50 ml se colocaron 10 ml de ác. AcOH glacial, 3 ml de Ac₂O, 13 ml de CH₂Cl₂ secado sobre CaCl₂ y 1,385 gr (13,85 mmoles) de CrO₃. Se agitó magnéticamente y se añadieron de una vez 0,098 gr (0,54 mmoles) de 16, dejando la suspensión a temp. ambiente durante 1h. Se añadieron 25 ml de H₂O, se neutralizó con K₂CO₃ y se redujo el CrO₃ sobrante con NaHSO₃. La solución resultante se extrajo con CHCl₃, se secaron los extractos con Na₂SO₄ anh. y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,012 gr de crudo. Se extrajo continuamente con CHCl₃ durante 2 días, pero no se obtuvo nada más.

El espectro de RMN del crudo denotaba la ausencia de grupos metoxilo y de grupos formiato, y no pudo identificarse.

4.6. PREPARACION DE DERIVADOS DE DIALCOXIBICICLO[3.N.1] ALCAN-(N+6)-ONAS.

4.6.1. Preparación de 2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano⁴⁷, 37.



En un balón de 50 ml de una boca se colocaron 2,042 gr (11,10 mmoles) de 16, 2,046 gr (32,76 mmoles) de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 80%, 2,616 gr (46,71 mmoles) de KOH y 18 ml de dietilenglicol (DEG). El balón se adaptó a un aparato de destilación y se calentó a 110°C

durante 60 min. y a 180°C durante 17h. Se dejó enfriar, se añadieron 25 ml de H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂ (4x20 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,813 gr de crudo que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, obteniendo a 110-120°C(horno)/18 torr una fracción de 1,654 gr (9,73 mmoles) de 37. Rdto. 87,6%.

RMN (CCl₄), δ : 3,8-3,0 (abs. compleja), 3,17 (s) total 8H, 2,27 (abs. compleja, 2H), 2,1-0,9 (abs. compleja, 8H).

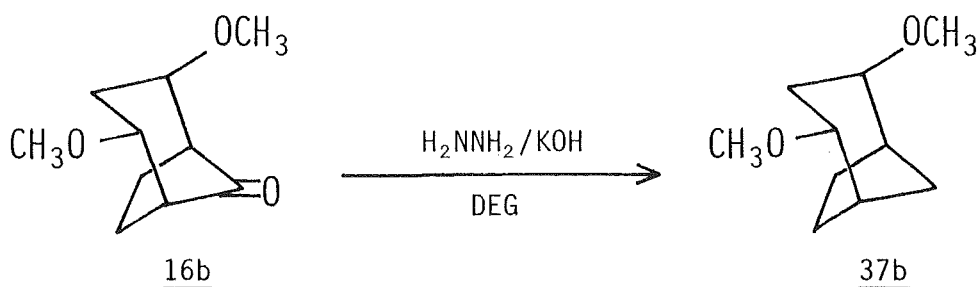
IR (CCl₄), ν : 2960(s), 2890(s), 2840(m), 1090(s).

EM: 139(M⁺-MeO,3), 138(M⁺-MeOH,10), 107(M⁺-MeOH-MeO,6), 106(M⁺-2MeOH,5), 103(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{OMe}$,87), 101(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100), 71(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,76).

Análisis: C₁₀H₁₈O₂ requiere 70,55% C, 10,66% H.

Encontrado 70,69% C, 10,68% H.

4.6.2. Preparación de (1RS,2RS,4RS,5SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 37b.



En un balón de 10 ml se colocaron 0,556 gr (3,02 mmoles)

de 16, 0,566 gr (9,06 mmoles) de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 80%, 0,676 gr (12,08 mmoles) de KOH y 5 ml de DEG. El balón se conectó a un aparato de destilación y se calentó a 110°C durante 30 min. y a 180°C durante 7h. Se dejó enfriar y se añadieron 7 ml de H_2O , se extrajo con CHCl_3 (4x7 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,507 gr de crudo cuyo espectro IR denotó la presencia de DEG, por lo que se redisolvió el crudo en 2 ml de hexano y se lavó con H_2O (2x1 ml). La fase hexánica se secó y se evaporó, dando un crudo que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias recogiendo a $110-115^\circ\text{C}$ (horno)/18 torr 0,248 gr (1,45 mmoles) de 37b. Rdto. 48%.

RMN (CCl_4), δ : 3,6-3,0 (abs. compleja), 3,18 (s) total 8H, 2,27 (abs. compleja, 2H), 2,1-1,0 (abs. compleja, 8H).

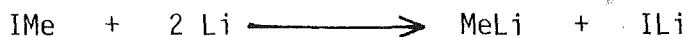
IR (CCl_4), ν : 2975(s), 2900(m), 2850(m), 1090(s).

EM: 138(M^+-MeOH , 37), 103($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\dot{\text{C}}\text{H}-\text{OMe}$, 79), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$, 87), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$, 100).

Análisis: $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ requiere 70,55% C, 10,66% H.

Encontrado 70,69% C, 10,68% H.

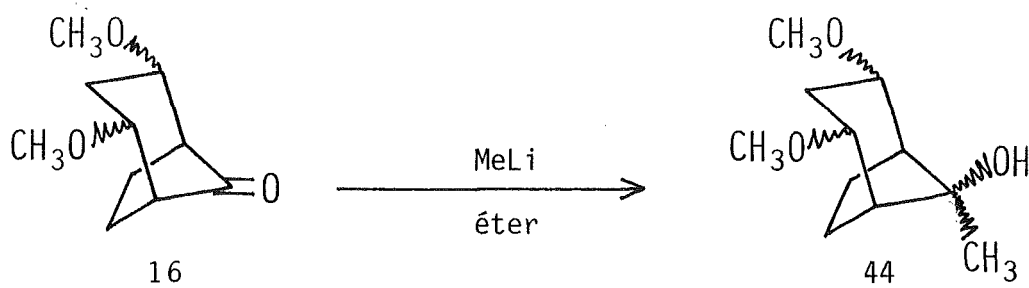
4.6.3. Preparación de solución etérea de MeLi.



En un balón de 500 ml de 3 bocas, provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se introdujeron 200 ml de éter anh. y 7,6 gr (1,084 moles) de Li en pequeños trozos. Se adicionaron 61,6 gr (0,434 moles) de IMe a una velocidad adecuada para mantener el reflujo de éter, y terminada la adición se dejó agitando a temp. ambiente 16h.

La solución resultante se filtró bajo Ar a través de lana de vidrio y se guardó en atmósfera inerte.

4.6.4. Obtención de 8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ol³³, 44.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de refrigerante de reflujo, septum y atmósfera de Ar, se colocaron aproximadamente 100 ml de solución etérea de MeLi y se introdujeron con jeringa 0,873 gr (4,74 mmoles) de 16 disueltos en 10 ml de éter anh. Se dejó a reflujo 8h y a temp. ambiente durante 63h.

Se adicionó agua lentamente, se decantó la capa etérea y se extrajo la capa acuosa con éter (2x30 ml). Los extractos etéreos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,959 gr de crudo, que por destilación en un microdestilador de bolas giratorias dio a 100-120°C(horno)/13 torr 0,893 gr (4,47 mmoles) de 44. Rdto. 94%.

RMN (CDCl_3), δ : 4,2-3,8 (abs. compleja, 1H), 3,7-3,4 (abs. compleja), 3,47 (s), 3,39 (s) total 7H, 2,4-0,9 (abs. compleja), 1,28 (s) total 12H.

IR (film), ν : 3650-3100(s), 2950(s), 2900(s), 2850(s), 1460(s), 1090(s), 1080(s).

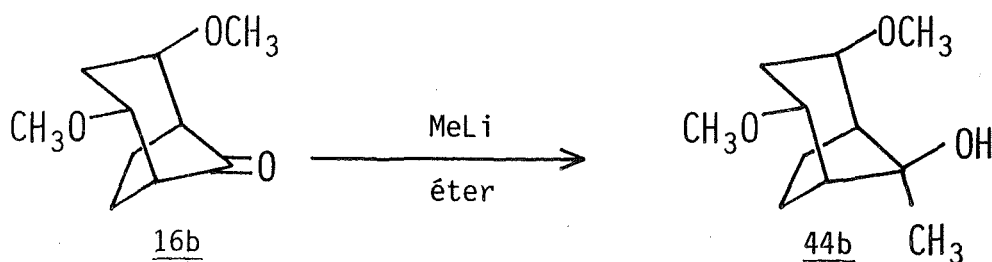
EM: 200(M^+ ,2), 183(M^+ -OH,1), 182(M^+ - H_2O ,2), 169(M^+ -MeO,3), 168(M^+ -MeOH,19), 154(M^+ - H_2O - C_2H_4 ,5), 137(M^+ -MeOH-MeO,15), 136(M^+ -2MeOH,100), 123(M^+ - H_2O - C_2H_4 -MeO,22), 122(M^+ - H_2O - C_2H_4 -MeOH,23), 101 ($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,12), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,48).

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ requiere 65,97% C, 10,07% H.

Encontrado 65,62% C, 9,79% H.

4.6.5. Obtención de (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-8-metil-2,4-dimetoxibiciclo

[3.2.1] octan-8-ol³³, 44b.



En un balón de 100 ml de 3 bocas, provisto de refrigerante de reflujo, agitador magnético, septum y atmósfera de Ar, se introdujeron aproximadamente 60 ml de solución de MeLi y se adicionaron con jeringa a través del septum 0,445 gr (2,41 mmoles) de 16b disueltos en 5 ml de éter anh. Se reflujo 8h y se dejó a temp. ambiente durante 63h. Se añadió H₂O lentamente y se decantó la capa etérea. Se extrajo la capa acuosa con éter (2x10 ml), los extractos, reunidos con la capa etérea, se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,458 gr de crudo que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, dando a 100-105°C(horno)/12 torr 0,371 gr (1,85 mmoles) de 44b. Rdto. 77%.

RMN (CDCl₃), δ : 5,10 (abs. amplia, 1H), 4,92 (sist. ABXY, J=11 Hz, J'=6 Hz, J''=3 Hz, 1H), 3,65-3,30 (abs. compleja), 3,40 (s), 3,32 (s) total 7H, 2,4-1,8 (abs. compleja, 2H), 1,8-0,9 (abs. compleja), 1,23 (s) total 9H.

IR (film), ν : 3700-3000(s, puente hidrógeno intramolecular), 2950(s), 2900(s), 2850(m), 1400(m), 1370(m), 1220(m), 1135(m), 1090(s).

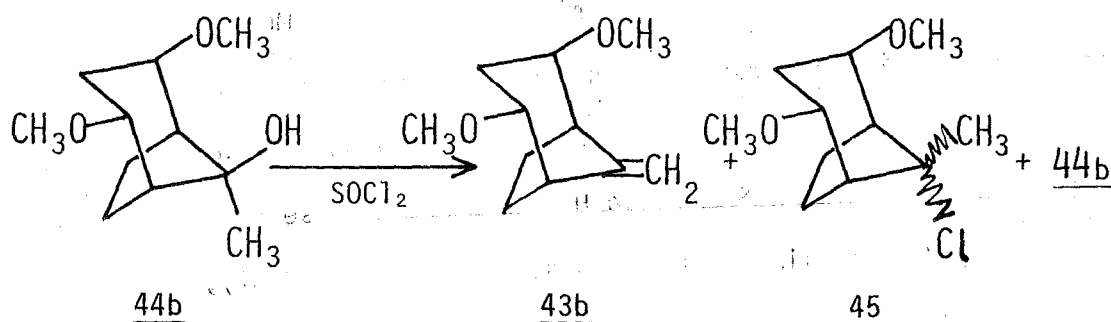
EM: 201(M⁺+1,1), 200(M⁺,2), 183(M⁺-OH,1), 182(M⁺-H₂O,2), 169(M⁺-MeO,2), 168(M⁺-MeOH,28), 154(M⁺-H₂O-C₂H₄,6), 137(M⁺-MeOH-MeO,12), 136(M⁺-2MeOH,100), 122(M⁺-H₂O-C₂H₄-MeOH,18), 101(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH-OMe,9), 71(MeO- $\overset{+}{\text{C}}\text{H}$ -CH=CH₂,44).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 23 ml/min., 2,04 min.

Análisis: C₁₁H₂₀O₃ requiere 65,97% C, 10,07% H.

Encontrado 65,77% C, 9,92% H.

4.6.6. Reacción de (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-ol con cloruro de tionilo³³.



4.6.6.1. A temperatura ambiente.

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 9 ml de CH_2Cl_2 , 0,270 gr (1,35 mmoles) de 44b y 0,80 ml (10 mmoles) de piridina. Se añadieron 0,35 ml (4,85 mmoles) de SOCl_2 disueltos en 3 ml de CH_2Cl_2 . Se agitó a temp. ambiente durante 1h. La solución se lavó con HCl diluido (3x3 ml), se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente, obteniendo un crudo de 0,170 gr, que se cromatografió a través de 6 gr de gel de sílice, obteniéndose las siguientes fracciones:

- a) Eluido con hexano:éter/9:1.- 0,040 gr (0,18 mmoles) de un líquido que fue identificado como 8-cloro-8-metil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 45, en base a sus características espectrales.

RMN (CDCl_3), δ : 3,8-3,28 (abs. compleja, 2H), 3,28(s, 6H), 2,48 (abs. amplia, 2H), 1,8-1,1 (abs. compleja), 1,9 (s) total 9H.

IR (CHCl_3), ν : 3000(w), 2975(m), 1210(s), 1100(m), 800-700(s).

EM: 220(0,5), 218(M^+ , 1,5), 188(6), 186(M^+ -MeOH, 20), 183(M^+ -Cl, 9), 151(M^+ -MeOH-Cl, 17), 150(M^+ -MeOH-HCl, 28), 101($\text{MeO}-\text{CH}^+-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$, 100), 71($\text{MeO}-\text{CH}^+-\text{CH}=\text{CH}_2$, 54).

Pto. eb.: 129-132°C(horno)/10 torr.

Rdto. sobre alcohol reaccionado: 15%.

- b) Eluido con hexano:éter/9:1 y 8:2.- 0,037 gr (0,2 mmoles) de (1RS,2RS,4RS,5SR)-8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano, 43b.

Datos espectrales en pág. 143.

Rdto. sobre alcohol reaccionado: 16%.

- c) Eluido con Hexano:éter/6:4.- 0,021 gr (0,1 mmoles) de 44b no reaccionado.

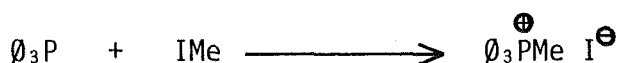
4.6.6.2. A reflujo de CH_2Cl_2 .

En un balón de 25 ml se colocaron 9 ml de CH_2Cl_2 , 0,142 gr (0,71 mmoles) de 44b y 0,8 ml (10 mmoles) de piridina. Se adicionaron 0,25 ml (3,46 mmoles) de SOCl_2 disueltos en 2 ml de CH_2Cl_2 y se reflujo la mezcla durante 2h. La solución se lavó con HCl diluido (3x3 ml) y con H_2O (3x3 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con CH_2Cl_2 (4x3 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente en frío, obteniéndose 0,111 gr de crudo. Por cromatografía de gases se comprobó la presencia de 43b y 44b, por lo que se reflujo 2h con 1 ml de SOCl_2 en 5 ml de piridina. Se añadieron 5 ml de CH_2Cl_2 y se lavó con H_2SO_4 16N (5x5 ml). La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,072 gr de crudo que fue filtrado a través de 1 gr de gel de sílice eluyendo con hexano:éter/1:1, dando 0,059 gr de una mezcla de 44b, 43b y 45, cuyo cromatograma de gases integrado daba una relación de áreas de aproximadamente 1:1:1.

4.6.6.3. A -18°C .

En un balón de 100 ml se colocaron 50 ml de CH_2Cl_2 , 0,502 gr (2,51 mmoles) de 44b, 3,2 ml (40 mmoles) de piridina y una solución de 0,75 ml (10,38 mmoles) de SOCl_2 en 3 ml de CH_2Cl_2 . El balón se cerró y se dejó en un congelador a -18°C aprox. durante 120h. Se lavó con HCl diluido (3x10 ml). Los lavados acuosos se extrajeron con CH_2Cl_2 (2x10 ml), se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con 10 ml de H_2O . Se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,327 gr de crudo que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, obteniéndose a $100-110^{\circ}\text{C}$ (horno)/16 torr, 0,180 gr de una mezcla de un sólido y un líquido.

El sólido se separó del líquido por maceración con hexano. El análisis de la fracción soluble en hexano indicó la presencia de 43b y de 45.

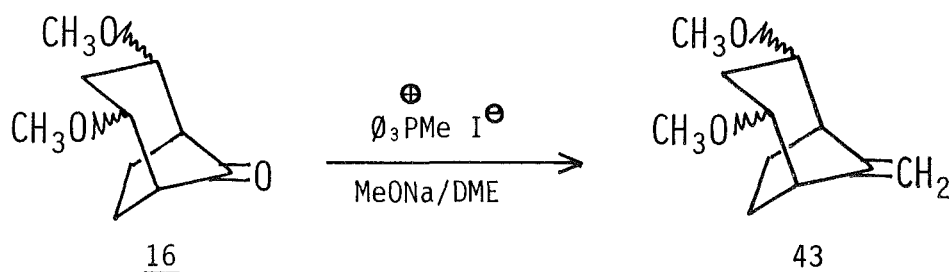
4.6.7. Preparación de Ioduro de metiltrifenilfosfonio.

En un erlenmeyer de 1 l se colocaron 60 gr (228 mmoles) de trifenilfosfina disueltos en 350 ml de benceno y se adicionaron 32,48 gr (228,7 mmoles) de IMe mientras se agitaba magnéticamente y se dejó 4h a temp. ambiente. El sólido precipitado se filtró en un embudo Buchner, se secó al vacío de la trompa de agua durante 3h y después en un desecador durante 3 días, obteniéndose 85,45 gr

(210 mmoles) de ioduro de metiltrifenilfosfonio de p.f. 173-4°C.

Rdto. 93%.

4.6.8. Obtención de 8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] octano, 43.



En un balón de 1 l de 3 bocas, provisto de agitador mecánico, refrigerante de reflujo y atmósfera de Ar, se colocaron 400 ml de DEM anh., y 6,23 gr (115,3 mmoles) de MeONa (preparado previamente por reacción de Na metal con exceso de MeOH anh., e- vaporación del MeOH en exceso al vacío y secado en un desecador calentado por una manta calefactora a ≈ 2 torr durante 72h). A esta suspensión se añadieron lentamente 46,108 gr (114,1 mmoles) de ioduro de metiltrifenilfosfonio. La solución fue tomando color amarillo y finalizada la adición se dejó agitando a temp. ambiente durante 30 min. y a continuación se refluyó durante 2h. Se añadieron de una vez 7,0 gr (38,04 mmoles) de 16 y se mantuvo a reflujo durante 21h. Se añadieron 300 ml de H₂O y se dejó enfriar a temp. ambiente, se añadieron 100 ml más de H₂O y se extrajo con hexano (3x150 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 8,672 gr de crudo sólido embebido de un líquido. El crudo se lavó con varias porciones de

hexano. Por evaporación del disolvente se obtuvieron 6,557 gr de crudo líquido que fue destilado en un microdestilador de bolas giratorias, obteniéndose a 80-85°C(horno)/12 torr 5,355 gr (29,42 mmoles) de 43. Rdto. 77%.

RMN (CCl_4), δ : 4,60 (abs. compleja, 2H), 3,7-3,2 (abs. compleja), 3,23 (s) total 8H, 2,62 (abs. amplia, 2H), 2,1-1,1 (abs. compleja, 6H).

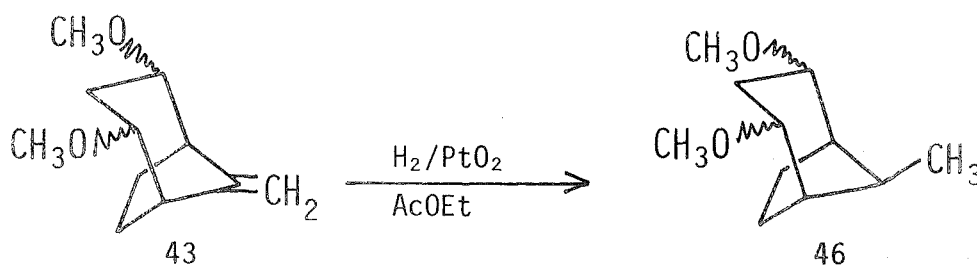
IR (CCl_4), ν : 2960(s), 2900(s), 2850(m), 1095(vs).

EM: 182(M^+ ,1), 167(M^+-CH_3 ,1,5), 150(M^+-MeOH ,100), 135($\text{M}^+-\text{Me}-\text{MeOH}$,6), 118(M^+-2MeOH ,85), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,58), 91(C_7H_7^+ ,58).

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2$ requiere 72,49% C, 9,95% H.

Encontrado 72,14% C, 9,66% H.

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



En un balón de 10 ml se colocaron 0,266 gr (1,46 mmoles) de 43, 5 ml de AcOEt y 0,025 gr de PtO_2 . El balón se conectó a un aparato de hidrogenación a presión atmosférica y cuando se hubo con-

sumido el H_2 teórico (aprox. en 15 min.), se detuvo la hidrogenación.

La solución se filtró a través de 1 gr de gel de sílice y por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,249 gr (1,35 mmol) de 46. Rdto. 93%.

Se obtuvo una muestra analítica por destilación en un microdestilador de bolas giratorias a 90-95°C(horno)/20 torr.

RMN (CCl_4), δ : 3,8-3,2 (abs. compleja), 3,30 (s), 3,28 (s) total 8H,
2,4-0,9 (abs. compleja), 1,24 (d, $J=7$ Hz) total 12H.

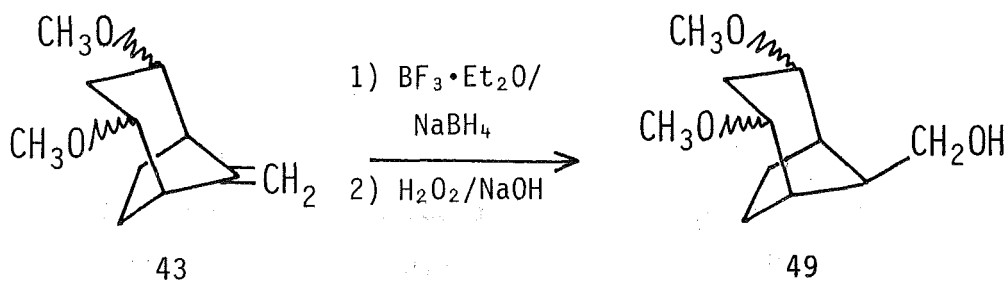
IR (CCl_4), ν : 2975(s), 2900(s), 2850(s), 1460(m), 1390(m), 1100(s).

EM: 184(M^+ ,2), 179(M^+-Me ,0,2), 152(M^+-MeOH ,17), 137($M^+-MeOH-Me$,1),
120($M^+-2MeOH$,3), 101($MeO-\overset{+}{CH}-CH=CH-OMe$,100), 71($MeO-\overset{+}{CH}-CH=CH_2$,58).

Análisis: $C_{11}H_{20}O_2$ requiere 71,70% C, 10,94% H.

Encontrado 71,62% C, 10,89% H.

4.6.10. Obtención de sin-(2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]oct-8-il)metanol⁴⁸, 49.



En un balón de 100 ml de 3 bocas provisto de refrigeran-

te de reflujo, embudo de adición de presión compensada, termómetro, agitador magnético y atmósfera de Ar, se colocaron 16 ml de DME anh., 2,363 gr (13 mmoles) de 43 y 0,182 gr (4,80 mmoles) de NaBH_4 .

El balón se sumergió en un baño de H_2O a 20°C y se adicionó lentamente durante 15 min. una solución de 0,75 ml (6,50 mmoles) de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en 5 ml de DME anh. Durante la adición se cuidó que la temperatura no subiera de 20°C y se dejó agitando a temp. ambiente durante 1h (la solución se volvió opalina).

El balón se sumergió en un baño de hielo y se añadieron 15 ml de H_2O para destruir el exceso de NaBH_4 , se añadieron 15 ml de NaOH 3N y luego lentamente 6 ml de H_2O_2 al 30%. Durante la adición se cuidó que el pH fuera en todo momento básico, debiendo añadir 1 ml más de NaOH 3N. Finalizada la adición se dejó en agitación a temp. ambiente durante 1h. Se añadieron 25 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (4x20 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo de 2,364 gr.

Las aguas madres se extrajeron continuamente con éter durante 24h, los extractos etéreos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,236 gr de crudo que se juntaron al anterior, total 2,600 gr.

El crudo se cromatografió a baja presión a través de 50 gr de gel de sílice (230-400 mesh)³⁵, obteniéndose los siguientes grupos de fracciones:

- a) Eluyendo con hexano:AcOEt/98:2.- 0,056 gr (0,31 mmoles) de (1R, 2S, 4R, 5S)-8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano, 43a.

RMN (CDCl_3), δ : 4,9 (s, 2H), 3,48-3,00 (abs. compleja), 3,38 (s) total 8H, 2,76 (abs. amplia, 2H), 2,4-1,0 (abs. compleja, 6H).

IR (CHCl_3), ν : 3000(m), 2975(s), 2900(m), 2850(m), 1670(vw), 1090(s).

EM: 182(M^+ ,1), 150($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,100), 118($\text{M}^+ - 2\text{MeOH}$,78), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,53), 91(CH_2^+ ,56).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 150°C, 20 ml/min., 1,79 min.

P.e.: 100-105°C(horno)/16 torr.

b) Eluyendo con hexano:AcOEt/98:2.- 0,009 gr (0,15 mmoles) de mezcla de 43a y (1RS,2RS,4RS,5SR)-8-metilen-2,4-dimetoxibiciclo [3.2.1] octano, 43b.

c) Eluyendo con hexano:AcOEt/98:2.- 0,085 gr (1,37 mmoles) de 43b.

RMN (CDCl_3), δ : 4,95 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,70-3,30 (abs. compleja), 3,43 (s) total 8H, 2,75 (abs. amplia, 2H), 2,3-1,0 (abs. compleja, 6H).

IR (CHCl_3), ν : 3000(m), 2975(s), 2900(m), 2850(m), 1670(vw), 1085(vs).

EM: 150($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,32), 118($\text{M}^+ - 2 \text{MeOH}$,50), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,50), 91(CH_2^+ ,72), 79(C_6H_7^+ ,100), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,80).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 150°C, 20 ml/min., 1,92 min.

P.e.: 107-113°C(horno)/16 torr.

d) Eluyendo con AcOEt.- 1,743 gr (5,23 mmoles) de {(1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] oct-8-il}metanol, 49b.

RMN (CDCl_3), δ : 3,95 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3,8-3,2 (abs. compleja), 3,33 (s), 3,31 (s) total 8H, 2,4 (abs. amplia, una parte varía al diluir, total 3H), 2,2-1,1 (abs. compleja, 7H).

IR (CHCl_3), ν : 3750-3200(m, no cambia al diluir, ver pág. 149), 3010(s), 2975(s), 2900(s), 2850(s), 1460(m), 1380(m), 1085(s).

EM: 200(M^+ ,2), 181($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$,4), 168(M^+-MeOH ,100), 150($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{MeOH}$,29), 136(M^+-2MeOH ,76), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,76), 79 (C_6H_7^+ ,59), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,76).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 33 ml/min., 5,05 min.

P.e.: 185-190°C(horno)/15 torr.

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ requiere 65,97% C, 10,07% H.

Encontrado 65,69% C, 10,18% H.

e) Eluyendo con AcOEt.- 0,073 gr (1,5 mmoles) de mezcla de 49b y {(1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1] oct-8-il}metanol, 49a.

f) Eluyendo con AcOEt.- 0,389 gr (0,73 mmoles) de 49a.

RMN (CDCl_3), δ : 3,8 (d, $J=8$ Hz, 2H), 3,7-3,2 (abs. compleja), 3,30 (s) total 8H, 2,38 (abs. amplia, 2H), 2,2-1,0 (abs.compleja, 8H).

IR (CHCl_3), ν : 3650(OH libre, m), 3700-3300(OH asociado, m), 3010(s), 2975(s), 2900(s), 2850(s), 1450(m), 1380(m), 1090(s). La proporción OH libre/OH asociado varía con la dilución (ver pág. 151).

EM: 200(M^+ , 2), 181($\text{M}^+ - \text{H}_3\text{O}$, 6), 168($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, 42), 151($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{OH}$, 25), 150($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{H}_2\text{O}$, 24), 136($\text{M}^+ - 2\text{MeOH}$, 25), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$, 100), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$, 59).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 33 ml/min., 10,17 min.

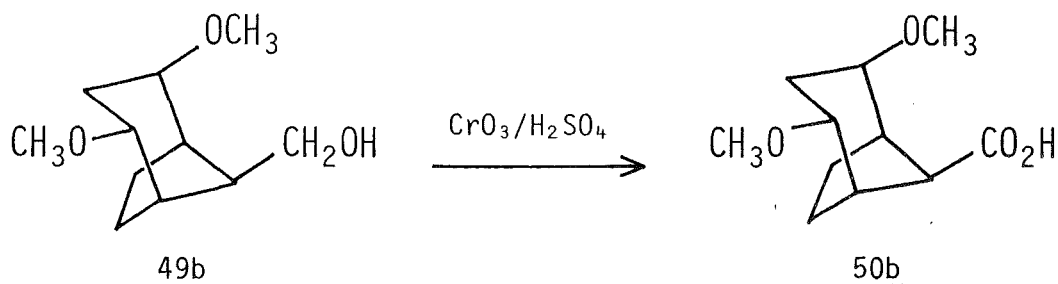
P.e.: 185-190°C(horno)/15 torr.

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ requiere 65,97% C, 10,07% H.

Encontrado 65,74% C, 10,10% H.

Rdto. global en 49a + 49b: 87,5%.

4.6.11. Obtención de ácido (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-dimetoxibicyclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, 50b.



En un erlenmeyer de 100 ml se colocaron 20 ml de acetona y 0,816 gr (4,08 mmoles) de 49b. Se añadieron gota a gota con agitación magnética 2,2 ml de reactivo de Jones y se agitó a temp. am-

biente durante 16h. Se evaporó la acetona, se añadieron 20 ml de H_2O y se extrajo con éter (7x15 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,815 gr de un sólido blanco identificado como 50b. Rdto. 93%.

Una porción se cristalizó en hexano/éter, dando un producto de p.f.: 106-109°C.

RMN ($CDCl_3$), δ : 9,07 (abs. amplia, 1H), 4,4-3,2 (abs. compleja), 3,33 (s), 3,30 (s) total 8H, 3,1-2,4 (abs. compleja, 3H), 2,3-1,1 (abs. compleja, 6H).

IR ($CHCl_3$), ν : 3700-2400(amplio, m), 3000(s), 2910(s), 2870(m), 1710(s), 1090(s), 900(m).

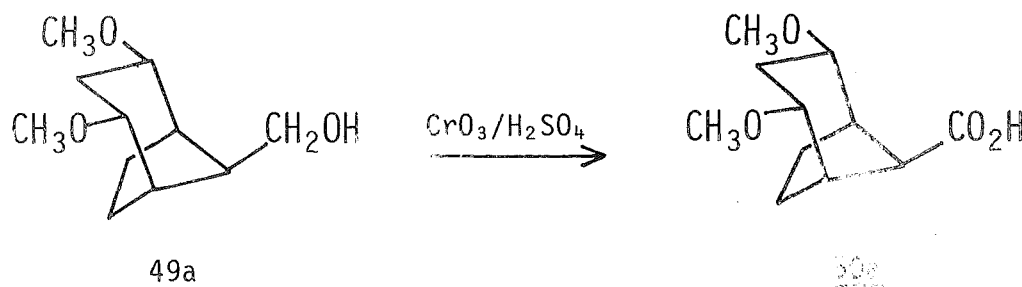
EM: 196($M^+ - H_2O$, 3), 182($M^+ - MeOH$, 11), 152(30), 101($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH-OMe$, 100), 71($MeO-\overset{+}{C}H-CH=CH_2$, 54).

Análisis: $C_{11}H_{18}O_4$ requiere 61,66% C, 8,47% H.

Encontrado 61,58% C, 8,54% H.

4.6.12. Obtención del ácido (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo

[3.2.1] octano-8-carboxílico, 50a.



En un erlenmeyer de 100 ml se colocaron 10 ml de acetona

y 0,147 gr (0,73 mmoles) de 49a, se añadieron gota a gota con agitación magnética 0,5 ml de reactivo de Jones, y se agitó a temp. ambiente durante 16h. Se evaporó la acetona, se añadieron 20 ml de H₂O y se extrajo con éter (5x15 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,123 gr de un sólido blanco que fue identificado como 50a. Rdto.78%.

Una porción del sólido se cristalizó en éter/hexano, dando un sólido de p.f.: 159-163°C.

RMN (CDCl₃), δ : 9,5 (abs. amplia, 1H), 3,85-3,30 (abs. compleja),
3,35 (s) total 8H, 3,0-2,5 (abs. compleja, 3H),
2,5-1,0 (abs. compleja, 6H).

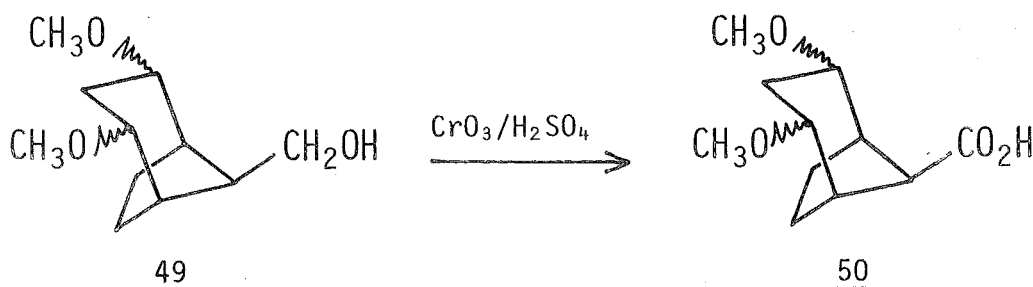
IR (CHCl₃), ν : 3700-2400(amplio, s), 3000(s), 2850(s), 1700(s),
1090(s).

EM: 214(M⁺,2), 199(M⁺-Me,1), 196(M⁺-H₂O,2), 182(M⁺-MeOH,13), 101
(MeO-CH⁺-CH=CH-OMe,100), 71(MeO-CH⁺-CH=CH₂,54)

Análisis: C₁₁H₁₈O₄ requiere 61,66% C, 8,47% H.

Encontrado 61,90% C, 8,57% H.

4.6.13. Obtención de ácido *sin*-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octan-8-carboxílico, 50.



En un erlenmeyer de 100 ml se colocaron 20 ml de acetona y 0,824 gr (4,12 mmoles) de 49, se adicionaron gota a gota con agitación magnética 2,5 ml de reactivo de Jones, y se agitó a temp. ambiente durante 16h. Se evaporó la acetona, se añadieron 20 ml de H₂O y se extrajo con éter (6x20 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,783 gr de un sólido cuyas características espectrales indicaban que se trataba de la mezcla de estereoisómeros 50. Rdto. 3,65 mmoles (89%).

Ver espectros en pág. 152.

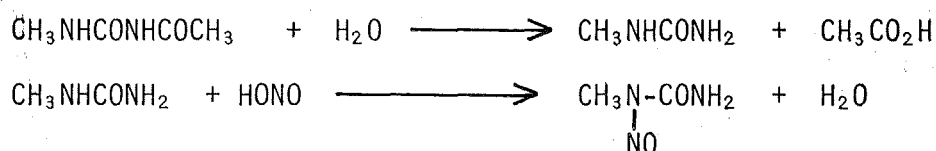
4.6.14. Preparación de N-acetil-N'-metilurea⁴⁹.



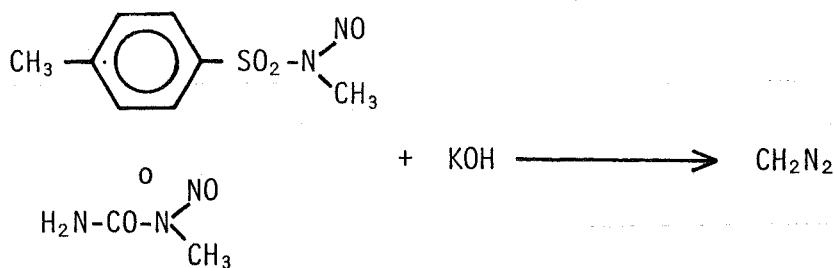
En un vaso de precipitados de 5 l se colocaron 88 gr (0,55 moles) de Br₂ y se añadieron 59 gr (1 mol) de NaOH. El

vaso se calentó suavemente para permitir la completa disolución del sólido y se añadió gota a gota, con agitación manual, una solución de 40 gr (1 mol) de NaOH en 160 ml de H₂O. La mezcla de reacción, de color amarillo, se calentó en un baño de vapor hasta que se inició un desprendimiento de gases, calentándose a continuación 2 o 3 minutos más. El vaso de precipitados se colocó en un baño de hielo durante 1h, el precipitado se filtró en un embudo Buchner y se secó al aire durante 1h, obteniendo 44,23 gr (0,38 moles) de N-acetil-N'-metilurea. Rdto. 78%.

4.6.15. Preparación de N-metil-N-nitrosourea⁴⁹.



En un vaso de precipitados de 1 l se calentó una mezcla de 44,23 gr (0,38 moles) de N-acetil-N'-metilurea y 45 ml de HCl conc. con agitación manual. Disuelto el sólido, se prosiguió el calentamiento en un baño de H₂O durante 3 min. más, se diluyó con 45 ml de H₂O y se enfrió en un baño de hielo hasta que la temp. fue menor de 10°C. Se añadió lentamente y con agitación manual, una solución saturada y fría de 34,3 gr (0,497 moles) de NaNO₂ en 49 ml de H₂O. Durante la adición fue precipitando un sólido. La mezcla se dejó reposar 15 min. en un baño de hielo y se filtró al vacío en un embudo Buchner. El precipitado se lavó con H₂O fría (2x20 ml) y se secó en un desecador con P₂O₅, obteniéndose 22,90 gr (0,222 moles) de producto. Rdto. 59%.

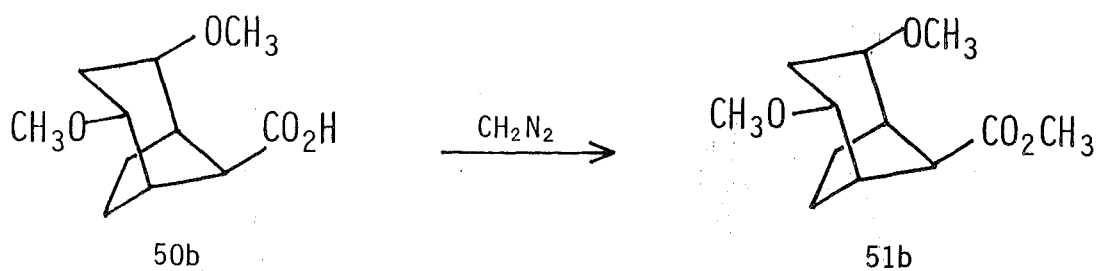
4.6.16. Preparación de diazometano⁵⁰.4.6.16.1. A partir de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida^{50 b}.

En un frasco se introdujeron 2,14 gr de N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida, 30 ml de éter y una solución de 0,400 gr de KOH en etanol. Se dejó en reposo durante 5 min. y se destiló en un baño de agua a 60-70°C, recogiendo un destilado amarillo de solución etérea de diazometano.

4.6.16.2. A partir de N-metil-N-nitrosourea^{50 a}.

En un frasco se introdujeron 12 ml de solución de KOH en H₂O al 50% y 40 ml de éter. Se enfrió a 5°C y se añadieron 4,12 gr de N-metil-N-nitrosourea, agitando la mezcla magnéticamente durante 5 min. Se destiló en un baño de H₂O, recogiendo un destilado amarillo de solución etérea de diazometano.

4.6.17. Obtención de (1RS,2RS,4RS,5SR,8SR)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de metilo, 51b.



En un erlenmeyer de 100 ml se colocaron 0,815 gr (3,81 mmoles) de 50b y se añadió lentamente una solución etérea de CH_2N_2 hasta que no se apreció decoloración del tono amarillo de la solución. Se evaporó el disolvente y se obtuvieron 0,802 gr (3,52 mmoles) de un líquido incoloro que fue identificado como 51b. Rdto. 92%.

P.e.: 135-140°C(horno)/18 torr.

RMN (CDCl_3), δ : 3,97 (sist. ABXY, $J=2$ Hz, $J'=7$ Hz, $J''=11$ Hz, 1H),
 3,53 (s, 3H), 3,50-3,00 (abs. compleja), 3,22 (s),
 3,14 (s) total 7H, 3,0-2,2 (abs. compleja, 3H),
 2,2-1,0 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl_4), ν : 2975(s), 2900(m), 2850(m), 1740(s), 1190(s), 1090(s).

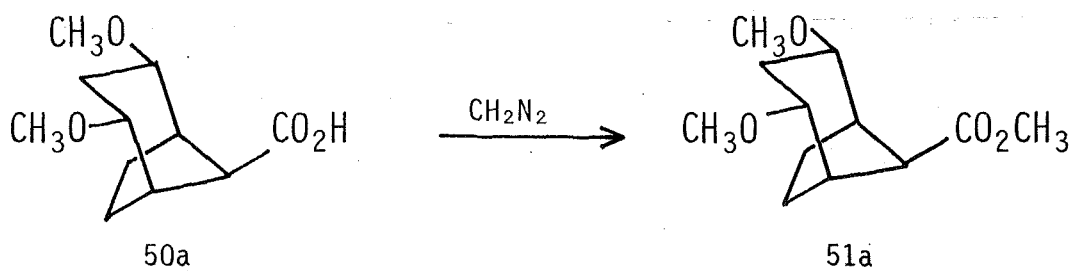
EM: 228(M^+ ,1), 213(M^+-Me ,1), 196(M^+-MeOH ,81), 181($\text{M}^+-\text{Me-MeOH}$,22),
 168($\text{M}^+-\text{HCO}_2\text{Me}$,16), 153($\text{M}^+-\text{Me-HCO}_2\text{Me}$,22), 137($\text{M}^+-\text{MeO-HCO}_2\text{Me}$,52),
 136($\text{M}^+-\text{MeOH-HCO}_2\text{Me}$,100), 108($\text{M}^+-\text{MeOH-C}_2\text{H}_4\text{-HCO}_2\text{Me}$,56), 101(MeO-CH-CH=CH-OMe ,72), 71(MeO-CH-CH=CH_2 ,61).

CG: HP 5831A, columna DEGS 2 m., 180°C, 19 ml/min., 4,70 min.

Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ requiere 63,14% C, 8,83% H.

Encontrado 63,39% C, 8,84% H.

4.6.18. Obtención de (1R,2S,4R,5S,8S)-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]
octano-8-carboxilato de metilo, 51a.



En un erlenmeyer de 50 ml se trataron 0,070 gr (0,33 mmoles) de 50a con una solución etérea de CH_2N_2 hasta que no se apreció decoloración de la solución. Se evaporó el disolvente y se obtuvo un líquido que destilado en un microdestilador de bolas giratorias dio a $148-152^\circ\text{C}(\text{horno})/16$ torr 0,070 gr (0,31 mmoles) de 51a. Rdto. 94%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,68 (s), 3,7-3,2 (abs. compleja), 3,28 (s) total 11H, 2,57 (abs. compleja, 2H), 2,4-0,8 (abs. compleja, 7H).

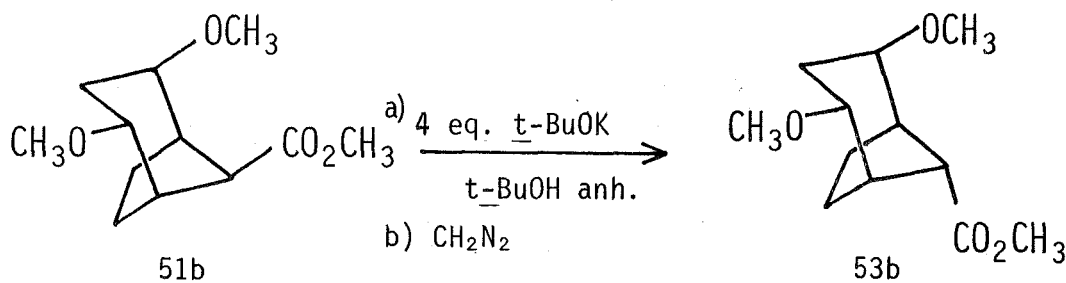
IR (CCl_4), ν : 2980(s), 2920(m), 2850(m), 1735(s), 1190(s), 1090(s).

EM: 229($\text{M}^++1,0,6$), 228($\text{M}^+,3$), 213($\text{M}^+-\text{Me},3$), 197($\text{M}^+-\text{MeO},9$), 196($\text{M}^+-\text{MeOH},33$), 181($\text{M}^+-\text{Me}-\text{MeOH},9$), 168($\text{M}^+-\text{HCO}_2\text{Me},7$), 165($\text{M}^+-\text{MeOH}-\text{MeO},16$), 164($\text{M}^+-2\text{MeOH},12$), 149($\text{M}^+-\text{Me}-2\text{MeOH},13$), 138($\text{M}^+-\text{MeO}-\text{CO}_2\text{Me},8$), 137($\text{M}^+-\text{HCO}_2\text{Me}-\text{MeO},41$), 136($\text{M}^+-\text{MeOH}-\text{HCO}_2\text{Me},17$), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe},100$), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2,55$).

Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ requiere 63,14% C, 8,83% H.

Encontrado 63,00% C, 8,90% H.

4.6.19. Obtención de (1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-dimetoxibiciclo
[3.2.1] octano-8-carboxilato de metilo, 53b.



En un balón de 10 ml provisto de agitador magnético, refrigerante de reflujo y tubo de CaCl_2 , se colocaron 5 ml de $t\text{-BuOH}$ anh. y 0,230 gr (5,9 mmoles) de K. La mezcla se agitó 30 min. a temp. ambiente y se añadieron 0,320 gr (1,4 mmoles) de 51b, reflujiéndose durante 5 días. Se añadieron 20 ml de H_2O , se extrajo con CH_2Cl_2 (5x10 ml), se secaron los extractos con Na_2SO_4 anh., y por evaporación del disolvente se obtuvo un crudo de 0,097 gr.

La capa acuosa se acidificó con HCl conc., se extrajo con éter (6x15 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,184 gr de un crudo que fue tratado con solución etérea de CH_2N_2 . La evaporación del disolvente condujo a un crudo de 0,168 gr que se reunió al anterior, obteniendo un crudo global de 0,236 gr que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias y a $135\text{--}140^\circ\text{C}$ (horno)/16 torr se obtuvieron 0,226 gr (1 mmol) de 53b. Rdto. 71%.

RMN (CDCl_3), δ : 4,1-3,5 (abs. compleja), 3,76 (s), 3,5 (s) total 11H, 2,9 (abs. amplia, 3H), 2,7-1,0 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl_4), ν : 2980(s), 2900(s), 2850(m), 1730(s), 1090(s).

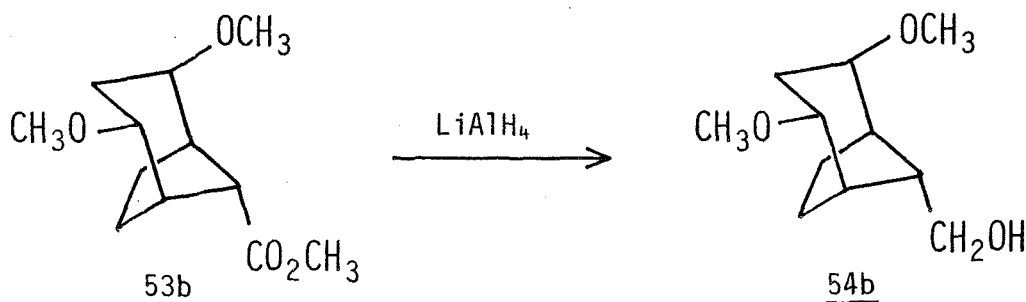
EM: 213($\text{M}^+ - \text{Me}$,1), 197($\text{M}^+ - \text{MeO}$,2), 196($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,7), 181($\text{M}^+ - \text{Me} - \text{MeOH}$,1),
 164($\text{M}^+ - 2\text{MeOH}$,1), 137($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{Me} - \text{MeO}$,5), 105($\text{M}^+ - 2\text{MeOH} - \text{CO}_2\text{Me}$,5),
 103(C_8H_7^+ ,13), 101($\text{MeO} - \overset{+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH} = \text{CH} - \text{OMe}$,22), 71($\text{MeO} - \overset{+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH} = \text{CH}_2$,100).

CG: PE Sigma 1, columna DEGS 2 m., 180°C, 10 ml/min., 3,77 min.

Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4$ requiere 63,14% C, 8,83% H.

Encontrado 63,42% C, 9,09% H.

4.6.20. Preparación de [(1RS,2RS,4RS,5SR,8RS)-2,4-dimetoxibiciclo
 [3.2.1]oct-8-il]metanol, 54b.



En un balón de 10 ml provisto de tubo de CaCl_2 se colocaron 3 ml de éter anh. y 0,069 gr (1,8 mmoles) de LiAlH_4 . Se añadieron 0,148 gr (0,65 mmoles) de 53b y se agitó 30 min. a temp. ambiente. Se añadieron 10 ml de éter húmedo, se acidificó con 10 ml de HCl 0,1N, se decantó la capa etérea y la capa acuosa se extrajo con éter. Se secaron los extractos con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,125 gr de crudo que se cromatografió a baja presión a través de 10 gr de gel de sílice (230-400 mesh)³⁵, obteniéndose las siguientes fracciones:

a) Eluido con hexano:AcOEt/8:2.- 0,018 gr (0,08 mmoles) de 53b.

b) Eluido con hexano:AcOEt/1:1.- 0,075 gr (0,375 mmoles) de 54b.

Rdto. 66%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,5-3,1 (abs. compleja), 3,38 (d, $J=8$ Hz), 3,22 (s) total 10H, 2,5-0,9 (abs. compleja, 10H).

IR (CCl_4), ν : 3660(w), 3600-3200(amplio, m), 2950(s), 2900(s), 2850(s), 1200(m), 1095(vs).

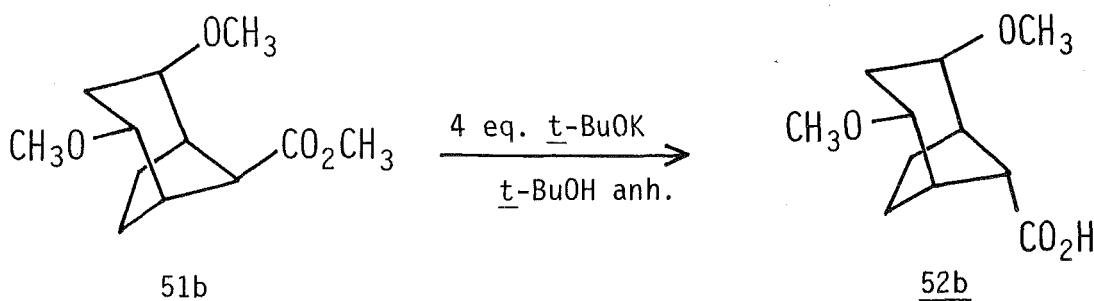
EM: 168($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, 6), 150($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$, 1), 138($\text{M}^+ - 2\text{MeO}$, 2), 137($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{MeO}$, 3), 136($\text{M}^+ - 2\text{MeOH}$, 2), 110($\text{M}^+ - 2\text{MeOH} - \text{C}_2\text{H}_4$, 8), 103($\text{MeO} - \text{CH} - \text{CH}_2 - \dot{\text{C}}\text{H} - \text{OMe}$, 37), 101($\text{MeO} - \text{CH}^+ - \text{CH} = \text{CH} - \text{OMe}$, 22), 91(C_7H_7^+ , 15), 71($\text{MeO} - \text{CH}^+ - \text{CH} = \text{CH}_2$, 100), 55($\text{O} = \text{C}^+ - \text{CH} = \text{CH}_2$, 20).

CG: PE Sigma 1, columna DEGS 2 m., 180°C, 20 ml/min., 6,12 min.

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_3$ requiere 65,97% C, 10,07% H.

Encontrado 65,84% C, 10,44% H.

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



En un balón de 50 ml provisto de refrigerante de reflujo

y tubo de CaCl_2 , se colocaron 25 ml de $t\text{-BuOH}$ anh. y 1,360 gr (34,9 mmoles) de K metal. Cuando el K se hubo consumido, se dejó enfriar y se añadió una solución de 1,833 gr (8,04 mmoles) de 51b en 5 ml de $t\text{-BuOH}$ anh., reflujiéndose durante 60h.

Se dejó enfriar, se añadieron 175 ml de H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 (5x20 ml). Los extractos se lavaron con H_2O (2x5 ml), se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y por evaporación del disolvente se obtuvieron 0,188 gr de un líquido que no pudo identificarse.

La solución acuosa se acidificó con HCl conc., se extrajo con éter (5x50 ml), se secaron los extractos con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente, obteniéndose 1,244 gr de crudo que se filtró a través de 3 gr de gel de sílice eluyendo con éter. Se obtuvieron 1,232 gr de un aceite que solidificó con el tiempo y que se identificó como 52b. Rdto. 5,76 mmoles (71,6%).

Una porción del sólido se cristalizó en AcOEt /hexano, dando un sólido de p.f.: 98-101°C.

RMN (CDCl_3), δ : 11,1 (abs. amplia, 1H), 3,6-3,2 (abs. compleja),
3,27 (s) total 8H, 2,9-2,6 (abs. compleja, 3H),
2,2-1,0 (abs. compleja, 6H).

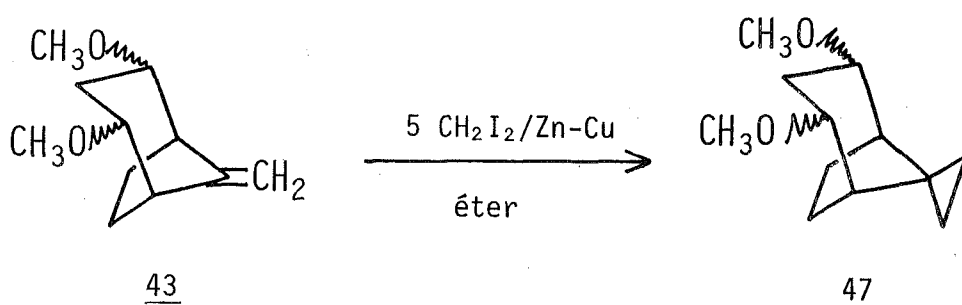
IR (KBr), ν : 3700-2300 (amplio, s), 1720(s), 1255(m), 1190(m), 1165(m),
1070(m).

EM: 196($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0,5), 183($\text{M}^+ - \text{MeO}$, 0,5), 182($\text{M}^+ - \text{MeOH}$, 5), 136($\text{M}^+ - \text{MeOH} - \text{H}_2\text{CO}_2$, 2), 103($\text{MeO} - \overset{+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH}_2 - \overset{\cdot}{\text{C}}\text{H} - \text{OMe}$, 13), 101($\text{MeO} - \overset{+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH} = \text{CH} - \text{OMe}$, 30),
71($\text{MeO} - \overset{+}{\text{C}}\text{H} - \text{CH} = \text{CH}_2$, 100).

Análisis: $C_{11}H_{18}O_4$ requiere 61,66% C, 8,47% H.

Encontrado 61,61% C, 8,46% H.

4.6.22. Preparación de 8,8-etilen-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano³⁴, 47.



En un balón de 250 ml de 3 bocas, provisto de agitación mecánica, embudo de adición de presión compensada, refrigerante de reflujo y atmósfera de N_2 , se colocaron 7,200 gr (110 mmoles) de Zn en polvo, 1,086 gr (5,5 mmoles) de Cu_2Cl_2 y 60 ml de éter anh. La suspensión se reflujo 1h, se añadieron 2,000 gr (11 mmoles) de 43 y se adicionaron lentamente en 1h, 14,720 gr (55 mmoles) de CH_2I_2 . Se reflujo 16h, se añadió hielo picado, 60 ml de HCl 3N, 16 ml de HCl conc., se decantó la capa etérea, y la capa acuosa se extrajo con éter (3x60 ml). Los extractos etéreos se lavaron con HCl 1N (3x20 ml), solución saturada de $NaHCO_3$ (2x10 ml) y H_2O (2x10 ml). Se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente, obteniendo 1,927 gr de crudo que se filtró a través de 20 gr de gel de sílice eluyendo con éter y se obtuvieron 1,814 gr de un líquido que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias recogiendo a 128-132°C(horno)/15 torr 1,441 gr (7,34 mmoles) de 47. Rdto. 66,7%.

RMN (CCl_4 , TMS ext.), δ : 3,9-3,0 (abs. compleja), 3,18 (s) total 8H,
2,1-1,0 (abs. compleja, 8H), 1,0-(-0,1)
(abs. compleja, 4H).

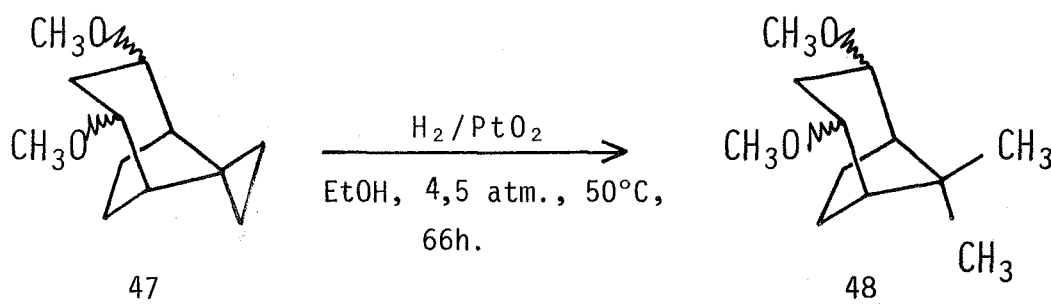
IR (CCl_4), ν : 3100(w), 3000(s), 2975(s), 2850(s), 1440(m), 1365(m),
1195(m), 1095(s).

EM: 196(M^+ ,1), 195(M^+-1 ,1), 179(M^+-Me ,1), 178($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4$,2), 165(M^+-MeO ,4), 164(M^+-MeOH ,16), 150($\text{M}^+-\text{Me-MeO}$,3), 149($\text{M}^+-\text{Me-MeOH}$,4),
132(M^+-2MeOH ,32), 117($\text{M}^+-\text{Me-2MeOH}$,16), 106($\text{C}_8\text{H}_{10}^+$,100), 101
($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,52), 91(C_8H_9^+ ,52), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,23), 77
(C_7H_7^+ ,26).

Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ requiere 73,43% C, 10,27% H.

Encontrado 73,10% C, 10,58% H.

4.6.23. Preparación de 8,8-dimetil-2,4-dimetoxibiciclo[3.2.1]octano⁵¹, 48.



En un recipiente de hidrogenación se colocaron 0,342 gr (1,73 mmoles) de 47, 0,034 gr de PtO_2 y 10 ml de EtOH. La mezcla se sometió a hidrogenación a 64 psi ($\approx 4,5 \text{ atm.}$) y 50°C durante 60h. La solución se filtró a través de gel de sílice, se evaporó

el disolvente, obteniéndose un crudo de 0,293 gr que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias, dando a 130-134°C(horno)/18 torr 0,273 gr (1,38 mmoles) de 48. Rdto. 79,7%.

RMN (CCl_4), δ : 3,9-3,1 (abs. compleja), 3,25 (s) total 8H,
2,3-1,3 (abs. compleja), 1,23 (s) total 11H,
0,98 (s, 3H).

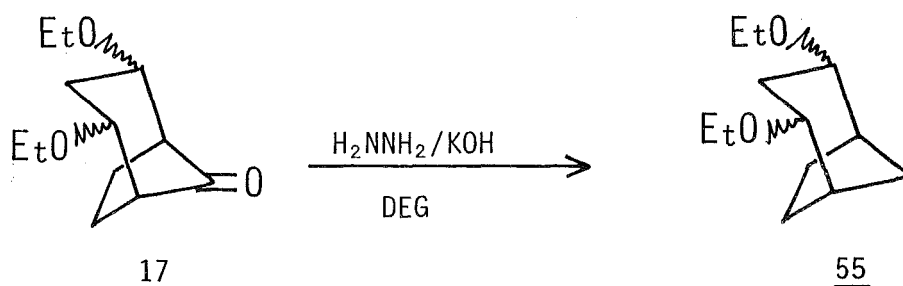
IR (CCl_4), ν : 3000(m), 2950(s), 2900(s), 2840(m), 1090(s).

EM: 198(M^+ ,1), 182(M^+-CH_3 ,1), 166(M^+-MeOH ,3), 152($\text{M}^+-\text{MeOH}-\text{CH}_2$,3),
135($\text{M}^+-\text{MeOH}-\text{MeO}$,2), 134(M^+-2MeOH ,2), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100),
71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,63).

Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ requiere 72,68% C, 11,18% H.

Encontrado 72,51% C, 10,82% H.

4.6.24. Preparación de 2,4-dietoxibiciclo[3.2.1]octano⁴⁷, 55.



En un balón de 25 ml se colocaron 1,155 gr (5,45 mmoles) de 17, 1,313 gr (23,35 mmoles) de KOH, 1,023 gr de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 80% (16,38 mmoles de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$) y 9 ml de DEG. La mezcla se calentó a 110°C durante 30 min. y a 180°C durante 19h. Se dejó enfriar y se

extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo de 2,028 gr que fue destilado en un microdestilador de bolas giratorias dando a $95-100^\circ\text{C}$ (horno)/12 torr 1,854 gr (10,1 mmoles) de 56. Rdto. 92%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,8-3,0 (abs. compleja), 3,31 (s), 3,29 (s) total 8H, 2,5-1,0 (abs. compleja, 12H).

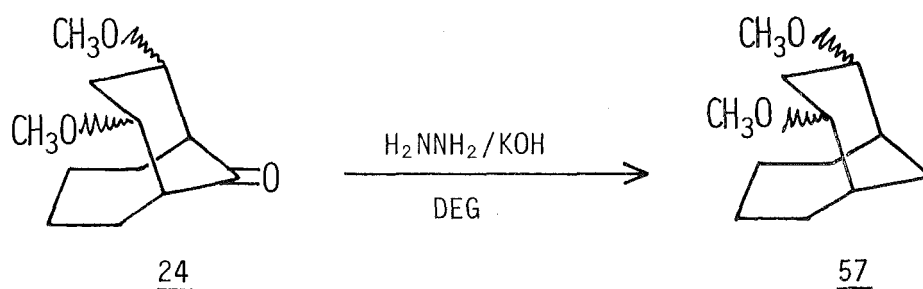
IR (CHCl_3), ν : 3020(m), 2950(s), 2850(m), 1455(m), 1090(s).

EM: 184(M^+ ,3), 152($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,50), 103($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}_2-\overset{\cdot}{\text{C}}\text{H}-\text{OMe}$,73), 101 ($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{C}}\text{H}-\text{CH}=\text{CH}_2$,65).

Análisis: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$ requiere 71,70% C, 10,94% H.

Encontrado 71,53% C, 10,79% H.

4.6.26. Preparación de 7,9-dimetoxibiciclo[4.3.1]decano⁴⁷, 57.



En un balón de 50 ml acoplado a un aparato de destilación se colocaron 10 ml de DEG, 0,976 gr (4,6 mmoles) de 24, 1,166 gr (20,8 mmoles) de KOH y 0,935 gr de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ al 80% (18,7 mmoles de $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$). La mezcla se calentó a 110°C durante 30 min. y a 180°C 16h, se dejó enfriar, se añadieron 10 ml de H_2O , se extrajo

con CH_2Cl_2 (4x8 ml), los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose 0,717 gr de crudo que se destiló en un microdestilador de bolas giratorias dando a 117-121°C(horno)/16 torr 0,680 gr (3,43 mmoles) de 57. Rdto. 75%.

RMN (CDCl_3), δ : 3,8-3,1 (abs. compleja), 3,3 (s) total 8H,
2,9-1,0 (abs. compleja, 14H).

IR (CHCl_3), ν : 3000(m), 2950(s), 2875(s), 2850(m), 1460(m), 1090(s).

EM: 198(M^+ ,1), 166($\text{M}^+ - \text{MeOH}$,40), 134($\text{M}^+ - 2\text{MeOH}$,10), 103($\text{MeO}-\overset{+}{\text{CH}}-\dot{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}-\text{OMe}$,58), 101($\text{MeO}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}-\text{OMe}$,100), 71($\text{MeO}-\overset{+}{\text{CH}}-\text{CH}=\text{CH}_2$,68).

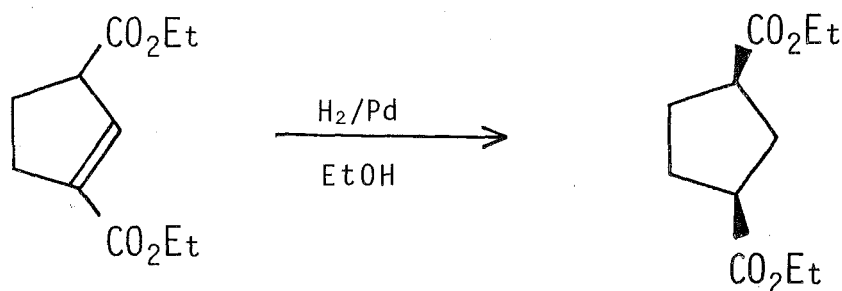
Análisis: $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ requiere 72,68% C, 11,18% H.

Encontrado 72,43% C, 11,41% H.

4.7. TRANSFORMACION DEL PUENTE 1,3-DIALCOXI-1,3-PROPI- LIDENO EN DOS GRUPOS CARBOXILO.

4.7.1. OBTENCION DE cis-CICLOPENTANO-1,3-DICARBOXILATO DE DIMETILO
COMO PATRON.

4.7.1.1. Preparación de cis-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de die-
tilo a partir de ciclopenteno-1,3-dicarboxilato de dietilo.

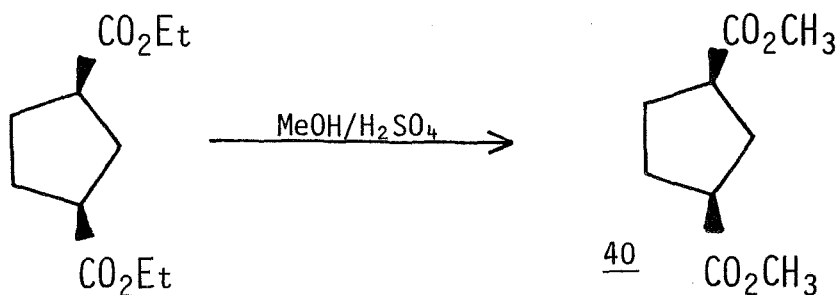


En un balón de 25 ml se colocaron 0,182 gr (0,858 mmol-

les) de ciclopenteno-1,3-dicarboxilato de dietilo, 0,046 gr de Pd/C al 10% y 5 ml de EtOH. El balón se conectó a un aparato de hidrogenación a presión atmosférica y se agitó 1h 30 min. Se filtró y se eliminó el disolvente, obteniendo 0,178 gr (0,831 mmoles) de cis-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dietilo. Rdto. 97%.

IR (CCl₄), ν : 3000(m), 1730(s), 1445(w), 1370(m), 1160(s).

4.7.1.2. Preparación de cis-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 40.



En un balón de 50 ml se introdujeron 0,178 gr (0,831 mmoles) de cis-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dietilo, 5 ml de MeOH y 2 gotas de H₂SO₄ conc. y se agitó a temp. ambiente durante 30h. Se neutralizó con NaHCO₃, se filtró y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,118 gr (0,63 mmoles) de 40. Rdto. 76%.

RMN (CDCl₃), δ : 3,67 (s, 6H), 3,15-2,50 (abs. compleja, 2H),
2,5-1,6 (abs. compleja, 6H).

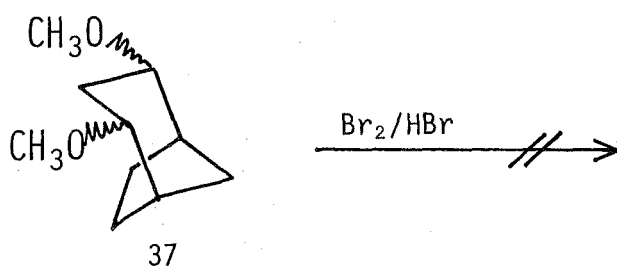
IR (film), ν : 2975(m), 1735(s), 1440(m), 1370(m), 1200(s), 1160(s).

EM: 186(M^+ ,1), 155(M^+ -MeO,38), 154(M^+ -MeOH,27), 127(M^+ -CO₂Me,34),
126(M^+ -HCO₂Me,100), 111(M^+ -HCO₂Me-Me,33), 95(M^+ -HCO₂Me-MeO,59),
67(C₅H₇⁺,96), 59(CO₂Me,45).

CG: HP 5831A, columna UCW 0,5 m., 150°C, 16 ml/min., 1,59 min.

4.7.2. OXIDACIONES DE LA MEZCLA DE ESTEREOISOMEROS DE 2,4-DIMETOXI-BICICLO[3.2.1] OCTANO, 37, CON BROMO.

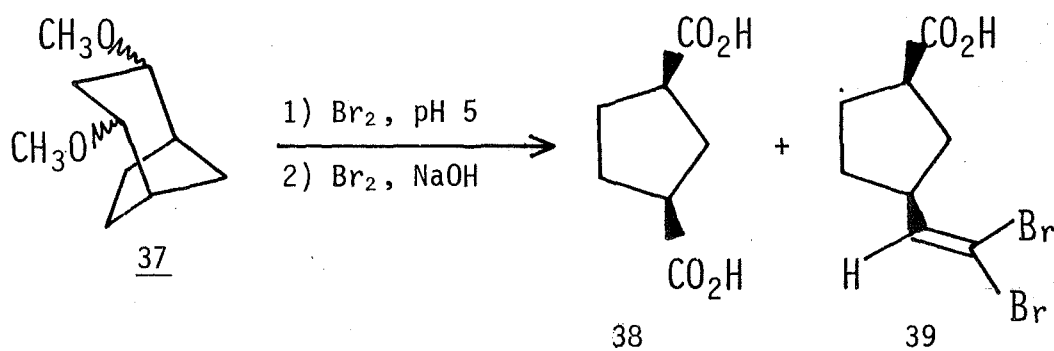
4.7.2.1. En el seno de HBr acuoso al 10-25%.



En un balón de 50 ml se colocaron 0,500 gr (2,94 mmoles) de 37, 4,235 gr (26,47 mmoles) de Br₂ y 20 ml de HBr acuoso al 10-25%. La mezcla se agitó magnéticamente a temp. ambiente durante 110h. Se añadieron 9,238 gr (0,231 moles) de NaOH y 0,47 gr (2,94 mmoles) de Br₂, continuándose la agitación a temp. ambiente 48h más. La solución se acidificó con HCl conc. y se destruyó el exceso de Br₂ con Na₂SO₃, se evaporó a sequedad obteniendo un sólido que se extrajo en un Soxhlet con éter durante 19h. Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente,

obteniendo 0,680 gr de crudo que se cromatografió a través de 6 gr de gel de sílice utilizando mezclas de hexano:AcOEt como eluyente, no obteniéndose ningún producto definido.

4.7.2.2. En el seno de un tampón de AcOH/AcONa de pH 5.



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 1,590 gr (9,53 mmoles) de **37**, 11,900 gr (74,37 mmoles) de Br₂ y 50 ml de tampón de pH 5 conteniendo 50 mmoles de AcOH y 89 mmoles de AcONa, se agitó a temp. ambiente durante 30h. Se añadieron 10,940 gr (0,273 moles) de NaOH y se dejó enfriar. Se añadieron 1,500 gr (9,375 mmoles) de Br₂ y se agitó a temp. ambiente durante 28h. El Br₂ en exceso se destruyó con Na₂SO₃, se acidificó con HCl conc. y se evaporó a sequedad, obteniendo un sólido anaranjado que se extrajo con éter (5x15 ml). Los extractos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo de 1,534 gr.

Este crudo se disolvió en NaOH 1N y con CH₂Cl₂ se extrajo una fracción neutra de 0,204 gr que no fue identificada. La capa acuosa se acidificó con HCl conc. y se extrajo con éter, obteniendo una fracción ácida de 0,997 gr que se cromatografió a través

de 50 gr de gel de sílice. Eluyendo con éter se obtuvieron 0,232 gr de un líquido incoloro que oscurecía rápidamente y 0,329 gr de un sólido blanco.

El sólido fue caracterizado como ácido cis-ciclopentano-1,3-dicarboxílico, 38, en base a su p.f. y características espectrales. Rdto. 22%.

Una muestra recristalizada en benceno fundió a 116-121°C (lit. 121°C)⁵².

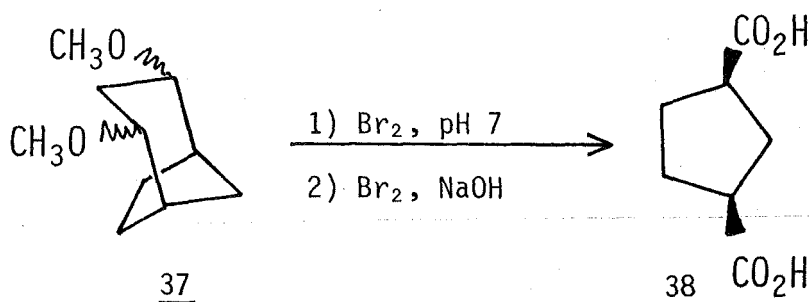
La fracción líquida se recromatografió a través de 30 gr de gel de sílice, obteniéndose al eluir con CH_2Cl_2 0,072 gr (0,24 mmoles) de un producto cuyas características espectrales están de acuerdo para el ácido 3-(2,2-dibromoetenil)ciclopentanocarboxílico, 39, que debe ser cis por su origen.

RMN (CDCl_3), δ : 11,15 (abs. amplia, 1H), 6,32 (d, $J=8$ Hz, 1H), 3,2-2,5 (abs. compleja, 2H), 2,5-1,2 (abs. compleja, 6H).

IR (CCl_4), ν : 3550-2400(amplio, m), 1700(s), 1410(w), 1290(m), 1240(m), 960(w), 850(s).

EM: 300(1,5), 298(2,6), 296(M^+ , 1,5), 282(0,8), 280(1,5), 278($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 0,8), 254(1,5), 252(2,6), 250($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H}$, 1,5), 255(1,3), 253(2,4), 251($\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{H}$, 1,3), 228(1,2), 226(2), 224($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H} - \text{C}_2\text{H}_2$, 1,2), 219(3), 217($\text{M}^+ - \text{Br}$, 3), 214(2), 212(3), 210($\text{C}_4\text{H}_4\text{Br}_2^+$, 2), 201(4), 199($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O} - \text{Br}$, 5), 173(13), 171($\text{M}^+ - \text{HCO}_2\text{H} - \text{Br}$, 13), 137($\text{M}^+ - \text{HBr} - \text{Br}$, 15), 112($\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2^+$, 56), 97($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}^+$, 23), 93(30), 91(CBr^+ , 34), 67 (C_5H_7^+ , 100).

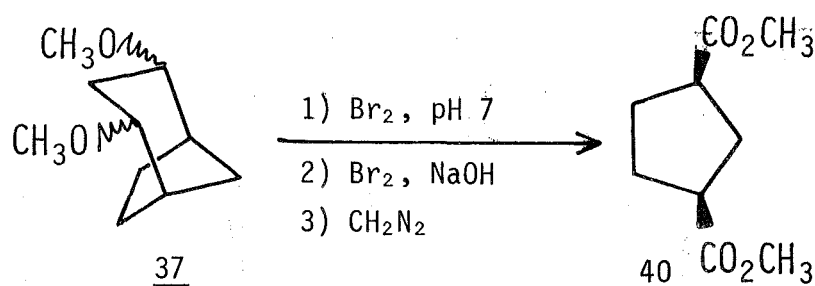
4.7.2.3. Con defecto de un tampón de fosfatos de pH inicial 7.



En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 0,500 gr (2,94 mmoles) de 37, 3,763 gr (23,5 mmoles) de Br_2 y 19,7 ml de una solución tampón de pH 7 que contenían 0,523 mmoles de PO_4H_2^- y 0,727 mmoles de PO_4^{4-} . Se agitó 15h a temp. ambiente, al cabo de las cuales se apreció la presencia de un sólido en el matraz de reacción. Se filtró, se lavó el residuo con varias porciones de H_2O y se secó al vacío, primero con trompa de agua y luego con bomba de aceite, obteniendo un sólido de 0,892 gr cuyo EM indicaba que probablemente se trataba de una mezcla de 3-bromo y 3,3-dibromobiciclo[3.2.1]octan-2,4-diona.

Esta mezcla se sometió a la reacción del haloformo por tratamiento con 2,135 gr (13,35 mmoles) de Br_2 y 31 mmoles de NaOH disueltos en 12 ml de H_2O , durante 42h a temp. ambiente. Se acidificó con HCl conc., se destruyó el exceso de Br_2 con Na_2SO_3 y se extrajo con éter (3x10 ml). Los extractos etéreos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniéndose un crudo de 0,637 gr que se columnó a través de 3 gr de gel de sílice eluyendo con mezclas de CHCl_3 :éter. Se obtuvieron 0,448 gr de un sólido blanco, que cristalizado en benceno dio 0,217 gr (1,37 mmoles) de 38 de p.f.: 118-121°C (lit. 121°C)⁵². Rdto. 46,7%.

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



En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se colocaron 0,203 gr (1,19 mmoles) de 37, 1,277 gr (7,98 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-} . La mezcla se agitó a temp. ambiente 56h, se añadieron 1,059 gr (26,47 mmoles) de NaOH y 0,923 gr (5,77 mmoles) de Br_2 , y se agitó 24h más. Se acidificó con HCl conc., se destruyó con Na_2SO_3 el exceso de Br_2 y se extrajo con éter (3x15 ml). Los extractos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente, obteniendo 0,262 gr de un sólido que se columnó a través de 1,5 gr de gel de sílice eluyendo con éter: CHCl_3 /1:1. Se recogieron 0,172 gr de un sólido blanco, que fue tratado con 4 ml de solución etérea de CH_2N_2 . Por evaporación del disolvente y exceso de CH_2N_2 , se obtuvieron 0,262 gr de un líquido que se columnó a través de 26 gr de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano:éter.

En las fracciones eluidas con hexano:éter/3:1 se recogieron 0,103 gr (0,55 mmoles) de un líquido que se identificó como cis-ciclopentano-1,3-dicarboxilato de dimetilo, 40, por comparación de su cromatograma de gases con el del producto patrón y por sus características espectrales. Rdto. 46%.