

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Facultat de Farmàcia
Departament de Farmacologia i Química Terapèutica

SÍNTESI I REACTIVITAT DE DERIVATS DEL
TRICICLO[3.3.0.0^{3,7}]OCTÀ

CARLES AYATS RIUS
2007

UNIVERSITAT DE BARCELONA
Facultat de Farmàcia
Departament de Química (Universitat de Girona)

Programa de Doctorat de Ciències: Química i Física dels àtoms,
les biomolècules i els materials (Universitat de Girona)
Bienni 1999-2001

SÍNTESI I REACTIVITAT DE DERIVATS DEL
TRICICLO[3.3.0.0^{3,7}]OCTÀ

Memòria presentada per Carles Ayats Rius
per a optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Directors:

Dr. Pelayo Camps García Dr. Santiago Vázquez Cruz

Doctorand:

Carles Ayats Rius

CARLES AYATS RIUS

2007

Difusió de resultats:

El treball descrit en aquesta memòria ha donat lloc a les següents publicacions i comunicacions en congressos:

PUBLICACIONS

1- Ayats, C.; Camps, P.; Duque, M. D.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. "Alternative syntheses of the new D_{2d} symmetric tetramethyl tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane-1,3,5,7-tetracarboxylate", *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8715-8718.

2- Ayats, C.; Camps, P.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. "Alternative syntheses of the D_{2d} symmetric 1,3,5,7-tetraiodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane", *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7436-7444.

3- Ayats, C.; Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S. "Dehalogenation of 1,3-Diiodotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane: Generation of 1,3-Dehydrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octane, a 2,5-Methano-Bridged [2.2.1]Propellane", *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1522-1532.

4- Ayats, C.; Camps, P.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; Vázquez, S. "Synthesis of both enantiomers of bridgehead substituted bisnoradamantane derivatives", *Tetrahedron* **2007**, *enviat*.

CONGRESSOS

1- Vázquez, S.; Ayats, C.; Camps, P.; Fernández, J. A.; Muñoz, M. R. "Synthetic and theoretical studies on highly pyramidalized alkenes as a tool for the convergent synthesis of polycyclic compounds", Pòster, Komppa Centenary Symposium, Espoo (Finlàndia), Juliol 2003.

2- Muñoz, M. R.; Ayats, C.; Camps, P.; Duque, M. D.; Vázquez, S. “Síntesis de compuestos policíclicos de interés teórico”, Comunicació oral, XIII Journées Franco-Espagnoles de Chimie Organique, Carry-le-Rouet (França), Maig 2004.

3- Ayats, C.; Camps, P.; Duque, M. D.; Muñoz, M. R.; Pujol, X.; Vázquez, S. “Síntesis y reactividad de derivados del tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octano (bisoradamantano)”, Conferència invitada, I Simposium de Investigadores Joves RSEQ-Sigma Aldrich, Madrid (Espanya), Novembre 2004.

4- Camps, P.; Vázquez, S.; Pujol, X.; Muñoz, M. R.; Fernández, J. A.; Ayats, C. “Highly pyramidalized alkenes: Generation, Reactivity and Applications”, Conferència invitada, 5th Spanish Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC-5), Santiago de Compostela (ESPAÑA), 2004.

5- Ayats, C.; Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. “Generation of 1,3-dehydrobisoradamantane”, Pòster, 14th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 14), Helsinki (Finlàndia), Juliol 2005.

6- Ayats, C.; Camps, P.; Vázquez, S. “Synthesis of enantiopure bridgehead substituted bisnoradamantane derivatives”, Pòster, 4th Balticum Organicum Syntheticum (BOS), Tallinn (Estònia), Juny 2006.

7- Ayats, C.; Camps, P.; Vázquez, S. “Synthesis of enantiopure bridgehead substituted bisnoradamantane derivatives”, Pòster, Jornada de Química de Catalunya i del Gran Sud-Oest Francès, Barcelona (Espanya), Novembre 2006.

Estades en centres estrangers:

Al llarg de la present Tesi Doctoral vaig realitzar dues estades predoctorals en els següents centres estrangers:

1- Department of Chemistry, University College London (UCL), sota la supervisió del Professor William B. Motherwell “Aproximacions mitjançant radicals a la síntesi de la Martinellina”, Londres (Regne Unit), 1 d’Agost de 2005 fins 2 de Setembre de 2005.

2- Department of Chemistry, University of Cambridge, sota la supervisió del Professor Steve V. Ley “Síntesi total de l’Azadirachtin”, Cambridge (Regne Unit), 17 de Juliol de 2006 fins 29 de Setembre de 2006.

Amb aquestes línies voldria agrair a totes aquelles persones que d'alguna manera han fet possible la realització d'aquesta Tesi:

Al Dr. Pelayo Camps, Catedràtic del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia, per haver-me acollit en el seu grup de recerca, per donar-me molts bons consells sobre química, i sobretot, per estar en aquells moments més difícils quan les reaccions no volien sortir.

Al Dr. Santiago Vázquez, Professor Agregat del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia, pels seus bons consells rebuts en tot moment, per ajudar-me a fer possible les meves estades a l'estranger, per la seva companyia en els congressos, i sobretot, per ser un "jefe collonut".

Al Dr. Diego Muñoz-Torrero, Professor Titular del Departament de Farmacologia i Química Terapèutica de la Facultat de Farmàcia, pels seus consells, per la seva paciència en escoltar la meua veu en el laboratori, i per la seva meticulosa forma de treball (se tiene que flamear tres veces!!!).

A la Generalitat de Catalunya per la concessió de la beca predoctoral per a la formació de personal investigador (FI) i per l'ajut d'estades per a la recerca fora de Catalunya (BE).

Al Professor William B. Motherwell per haver-me volgut durant una molt curta estada en el seu grup de recerca en la University College London (UCL). També agrair a tots els companys del laboratori, sobretot al Dr. Steve Hilton, per fer-me l'estada molt més curta, i sobretot, per tots els esforços per intentar entendre el meu anglès...sé que era difícil!

Al Professor Steve V. Ley per donar-me la oportunitat de treballar en el seu grup d'investigació en la University of Cambridge durant tres mesos. També agrair a tots els companys del Wiffen Laboratory, i sobretot, a la comunitat espanyola (Alejandro, Antonio, Marta i Javi) per les converses en castellà que eren les úniques que es podien entendre, i a la comunitat italiana (Francesco i Giuseppe), i finalment a en Lech for his conversation during lunch time and his useful advise in chemistry.

Al personal dels serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona: als Drs. Miguel Feliz, Ana Linares, Victoria Muñoz-Torrero i M^a Antònia Molins per la realització dels espectres de RMN i per l'ajuda rebuda en tot moment, al Professor Xavier Solans i la Dra. Mercè Font-Bardia per la realització dels raigs X, i a la Dra. Asunción Marín per la realització

dels espectres de masses, per la seva ajuda i la paciència en integrar tots els pics que sortien en alguns crus de reacció...i no eren pocs!.

A la Sra. Pilar Domènech del Servei de Microanàlisi del CSIC de Barcelona per la realització de les anàlisis elementals.

A la Manolita per ser una de les persones més amables que conec, per les seves paraules en els moments més difícils, per la seva alegria i per les converses sobre “chatis”. No estant tu aquí hagués estat tot molt més difícil.

A la Sra. Rita pel “bon dia” que feia que entressis a treballar amb moltes més ganes i per deixar el laboratori impecable.

A tots els companys de la “sauna” de Química Farmacèutica: l'Elena per ensenyar-me el funcionament del laboratori; la Laura per portar una miqueta de gironí en el laboratori; la Loli pel seu riure, la seva amistat i per la seves frases amb anglès (this is...); la Rosa per la seva companyia fins a última hora i per les xerrades sobre l'efecte de la lluna...a veure si serà veritat!; en Jose pel seu peculiar humor (go to the patera...!); en Michele per ser tot un personatge i per la seva amistat (records a la teva mammma!); la Francesca per la seva alegria i bon humor; en Jordi (Trull pels amics) per les xerrades sobre química i el tema més important d'aquesta vida: les dones; en Carles per la seva vitalitat, l'alegria contagiosa i per les cançons (me subí a la reja con la...); la Tània (la dona xinxeta) per la seva tendresa; i a tota la comunitat francesa que ha passat pel laboratori. A l'Eva per haver-me iniciat en el món de la coral, i a en Francesc per haver sigut company de coral, de viatges, i per ser com és. A tots els treballs pràctics que han passat pel laboratori en aquests darrers anys que han fet que el lloc de treball estigués una miqueta més animat. D'una manera especial, agrair amb en Xavi les seves converses, la nostra associació IPT, ser un bon company de viatge en els moments més difícils i la seva sincera amistat...encara tenim pendent anar a Montserrat!!!!. Espero de tot cor que el nou viatge a Itaca que acabes de començar vagi molt bé.

Vull agrair-li molt sincerament a en Xevi Serrat per ser la primera persona en tenir molta paciència per ensenyar-me el funcionament d'un laboratori, i sobretot, per la seva amistat.

Vull recordar a tots els amics d'Olot per tots els moments que hem passat junts...ara que ja s'ha acabat ja ens podrem tornar a veure més sovint!.

D'una manera molt especial vull agrair al meu tiet Ramon i a les meves tietes, la Palmira i l'Anna, la seva vitalitat, haver-me acollit a casa seva durant els tres primers anys de doctorat, i

sobretot, ensenyar-me a conèixer la vida. Ja us vaig dir que si mai arribo a ser gran vull ser com vosaltres!.

Als companys de Coral de la Facultat de Farmàcia per tenir el cap en una partitura quan les reaccions no funcionaven, i de manera molt especial als tenors, l'Àlex i en David, i a les contralts, la Mar Tatorres, la Merxe, la Maria i la Marta. Gràcies pels caps de setmana inoblidables que vàrem passar junts i per la vostra amistat.

Vull recordar els meus companys de pis del carrer Balmes, en Juancho (per despertar-me cada matí per no arribar tard a la Facultat i pels consells sobre les dones), en Miquel (pels seus consells d'ordinador), en Carles (pels seus acords de guitarra abans d'anar a dormir) i al hámster "a little bit bigger than before beautiful hamster".

Vull donar les gràcies a dues persones que m'estimo molt i que sempre han sigut molt importants per a mi, la meva mare (per tot el què ha fet per a mi) i la meva germana (per l'ajuda i els seus meravellosos consells, que fan que quan parlis amb ella els grans problemes tinguin fàcil solució). Mai hagués pogut arribar allà a on sóc sense vosaltres. També voldria agrair a dues persones molt importants que fa temps que formen part de la meva família, la Sally (la mujer zapato), i en Manu, el president dels ALVO (sólo nos queda batirnos!!!). Només dir-vos que no canvieu mai perquè m'agrada que sigueu així.

Finalment, vull agrair a la Cristina la felicitat que ha dut a la meva vida (tot i la complicació de la distància), pel seu recolzament en tot moment i sobretot per entendre'm. Estar al teu costat significa molt per a mi i sense tu la meva vida no tindria sentit. T'estimo.

**A la meva mare, a la meva germana
i a la Cristina**

“A vegades podem passar-nos anys sense viure en absolut,
i de sobte tota la nostra vida es concentra en un sol instant”

Oscar Wilde

Índex d'abreviatures

Ac:	Acetil
AcOH:	Àcid acètic
Ac ₂ O:	Anhídrid acètic
a.r.:	Àrea relativa
Bu:	Butil
CG:	Cromatografia de gasos
CL-20:	2,4,6,8,10,12-hexanitro-2,4,6,8,10,12-hexaazatetraciclo[5.5.0.0 ^{3,11} .0 ^{5,9}]dodecà
COSY:	<i>CORrelation SpectroscopY</i>
DATMP:	2,2,6,6-tetrametilpiperidinur de dietilalumini
DCC:	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCU:	<i>N,N</i> -diciclohexilurea
DEPT:	<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DIPCl:	Di(isopinocanfenil)cloroborà
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina
DME:	Dimetoxietà
DMF:	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfòxid
1,3-DPIBF:	1,3-difenilisobenzofuran
DPPA:	Difenilfosforilazida
e.e.:	Excés enantiomèric
EM:	Espectrometria de masses
ESI:	Electroesprai
Et:	Etil
Et ₃ N:	Trietilamina
HMBC:	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS:	Hexametildisilazà
HMX:	1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetraazocan
HPLC:	<i>High-pressure liquid chromatography</i>
HSQC:	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
Hz:	Hertz

IBDA:	Iodosobenzediacetat
IE:	Impacte electrònic
IQ:	Ionització química
<i>i</i> -Pr:	Isopropil
IR:	Espectroscopia infraroja
<i>J</i> :	Constant d'acoblament
KCN:	Cianur potàssic
KHMDS:	Hexametildisilazanur de potassi
LDA:	Diisopropilamidur de liti
LiHMDS:	Hexametildisilazanur de liti
LiNEt ₂ :	Dietilamidur de liti
Me:	Metil
MeLi:	Metilliti
Me ₂ NH:	Dimetilamina
MeONa:	Metòxid sòdic
NaN ₃ :	Azida sòdica
NaClO:	Hipoclorit sòdic
<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -butilliti
<i>n</i> -Bu ₃ P:	Tri(<i>n</i> -butil)fosfina
NOESY:	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
OSE:	<i>Olefin Strain Energy</i>
Ph:	Fenil
PhBr:	Bromobenzè
PhNH ₂ :	Anilina
PPh ₃ :	Trifenilfosfina
ppm:	Parts per milió
<i>p</i> -TsOH:	Àcid <i>p</i> -toluensulfònic
r.d.:	Relació diastereomèrica
r.f.:	Factor de retenció
RMN:	Ressonància Magnètica Nuclear
SOCl ₂ :	Clorur de tionil
t.a.:	Temperatura ambient

TBAB:	Bromur de tetrabutylamoni
<i>t</i> -BuLi:	<i>t</i> -butilliti
<i>t</i> -BuMgCl:	Clorur de <i>t</i> -butilmagnesi
<i>t</i> -BuOH:	<i>t</i> -butanol
<i>t</i> -BuOK:	<i>t</i> -butòxid potàssic
<i>t</i> -BuSH:	<i>t</i> -butiltiol
TCCA:	Àcid tricloroisocianúric (“ <i>symclosene</i> ”)
Tf:	Trifluorometansulfonil
Tf ₂ NPh:	<i>N</i> -feniltriflimida
THF:	Tetrahidrofurán
TLC:	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMG:	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TMS:	Tetrametilsilà
TNT:	1,3,5-trinitrotoluen
t _r :	Temps de retenció
UV:	Ultraviolat

1. Introducció general	1
1.1. Estructura, mètodes generals de síntesi i reactivitat del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà	9
1.1.1. Estructura del bisnoradamantà	9
1.1.2. Mètodes sintètics per a la preparació de sistemes bisnoradamantànics	10
1.1.3. Reactivitat dels sistemes bisnoradamantànics.....	21
1.2. Objectius generals	25
2. Alquens piramidaltzats: generació, atrapat i dimerització	27
2.1. Introducció	29
2.2. Objectius	44
2.3. Part teòrica	46
2.3.1. Antecedents a la síntesi de sistemes bisnoradamantànics diiodats	46
2.3.2. Síntesi del triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, 100	47
2.3.3. Síntesi de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 101	62
2.3.4. Assajos de generació, atrapat i dimerització d'alquens piramidaltzats.....	72
3. Propel·lans	87
3.1. Introducció	89
3.2. Objectius	102
3.3. Part teòrica	103
3.3.1. Síntesi del (±)-1,3-diidotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102	103
3.3.2. Generació del (±)-1,3-deshidroticiclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 105	105
3.3.3. Síntesi alternativa de la mescla d'estereoisòmers 315 . Confirmació de les seves estructures	123
3.3.4. Estudi de possibles fragmentacions del propel·là (±)- 105	133
4. Síntesi de derivats bisnoradamantànics quirals substituïts en les posicions cap de pont 137	
4.1. Introducció	139
4.2. Objectius	144
4.3. Part teòrica	145
4.3.1. Síntesi de l'(R)-N-fenilpantolactama, (R)- 413	145
4.3.2. Resolució dels enantiòmers del diàcid (±)- 208 utilitzant l'(R)-N-fenilpantolactama, (R)- 413	148

4.3.3. Síntesi d'una col·lecció de derivats bisnoradamantànics enantiopurs substituïts en les posicions cap de pont	151
4.3.4. Determinació de la puresa enantiomèrica dels derivats bisnoradamantànics substituïts en les posicions cap de pont	167
4.3.5. Intent de síntesi de l'1,3,5,7-tetranitrotríciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 449	177
5. Assignació espectroscòpica de compostos representatius.....	181
5.1. Assignació espectroscòpica de (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-102	183
5.2. Assignació espectroscòpica del bi(tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 141.....	188
5.3. Assignació espectroscòpica de l'(E,anti)-bi(5-metilenbíciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (E,anti)-315	193
5.4. Assignació espectroscòpica de l'(1S,3S,5S,7S)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de bis[(R)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il], (1S,3S,5S,7S,3'R,3''R)-419	200
6. Part experimental.....	211
6.1. Dades generals	213
6.2. Reaccions dutes a terme en el capítol 2	216
- Obtenció de <i>cis</i> -3,7-dioxobíciclo[3.3.0]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, 71	216
- Obtenció d'una mescla de 3,7-bis(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, 198a , i 3,7-bis(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, 198b	218
- Obtenció del 3,7-bis(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, 198a , 7-oxo-3-(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]oct-2-è-1,5-dicarboxilat de dimetil, 200 , i d'una mescla de 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonil)-7-(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil sal sòdica, 201a i 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonil)-7-(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil sal sòdica, 201b	221
- Obtenció d'una mescla de 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonil)-7-(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, 202a i 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonil)-7-(trifluorometansulfoniloxi)- <i>cis</i> -bíciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, 202b	227

- Obtenció d'una mescla de *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **199a**, *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **199b**, i *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, **203** 230
- Obtenció del *cis*-biciclo[3.3.0]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **175** 233
- Obtenció de la 1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-diona, **99** 235
- Obtenció de la 1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-diona bishidrazona, **184** 236
- Obtenció d'una mescla d'1,5-(2,2'-bifenilén)-3,7-diiodo-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè, **185a** i 1,5-(2,2'-bifenilén)-3,7-diiodo-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè, **185b** 237
- Obtenció d'una mescla d'1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-3,7-dicarboxilat de dimetil, **186a** i 1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-3,7-dicarboxilat de dimetil, **186b** 238
- Obtenció d'1,5-(2,2'-bifenilén)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-dicarboxilat de dimetil, **187** 239
- Obtenció de 3,7-(2,2'-bifenilén)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, **188** 240
- Obtenció de l'àcid 3,7-bis(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxílic, **204** 241
- Obtenció de l'*N*-nitroso-*N*-metilurea 243
- Obtenció de dissolució etèrea de diazometà 243
- Obtenció del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **100** 244
- Obtenció de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxílic, **173** 247
- Obtenció de la 5,11-dioxapentaciclo[5.5.1.1^{3,9}.0^{1,9}.0^{3,7}]tetradecan-4,6,10,12-tetrona, **205** 249
- Obtenció de l'àcid (±)-5,7-bis(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-**206** 252
- Obtenció del (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (±)-**207**, i 3,5,7-triiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1-carboxilat de metil, **211** 254
- Obtenció del (±)-2,6-dihidroxibiciclo[3.3.1]nona-2,6-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil o èster de Meerwein, (±)-**215** 258
- Obtenció del 2,6-dioxoadamantan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **216** 260
- Obtenció de l'àcid 2,6-dioxoadamantan-1,3,5,7-tetracarboxílic, **42** 261

- Obtenció de la 1,3,5,7-tetraiodo-2,6-adamantandiona, 217	262
- Obtenció de l'àcid (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)- 208 ...	264
- Obtenció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 101	266
- Obtenció del 3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, 212 , i 7-iodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, 214	268
- Obtenció d'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, 135	271
- Reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 101 , amb 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, 135	272
- Reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 101 , amb 1,3-difenilisobenzofuran, 134	276
- Reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 101 , amb Na fos en 1,4-dioxà a reflux.....	282
6.3. Reaccions dutes a terme en el capítol 3	285
- Obtenció de l'àcid (±)-triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)- 38	285
- Obtenció del (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102	287
- Reacció de (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102 , amb sodi fos en 1,4-dioxà a reflux.....	291
- Reacció de (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102 , amb liti i <i>t</i> -butanol	300
- Reacció de (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102 , amb <i>t</i> -BuLi en THF	302
- Reacció de (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102 , amb <i>t</i> -BuLi en èter.....	309
- Obtenció de l'1-iodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, 338	312
- Reacció del (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102 , amb el radical anió del 4,4'-di- <i>t</i> -butilbifenil, 332	314
- Reacció del (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (±)- 102 , amb <i>t</i> -BuLi en èter dietílic anhidre i posterior addició de CO ₂	320
- Obtenció del (±)- <i>exo,exo</i> -biciclo[2.2.1]heptan-2,5-diol, (±)- 377 , <i>exo,exo</i> -biciclo[2.2.1]heptan-2,6-diol, 378 , i (±)- <i>exo</i> -biciclo[2.2.1]hept-5-è-2-ol, (±)- 457	324
- Obtenció de la (±)-biciclo[2.2.1]heptan-2,5-diona, (±)- 379	326
- Obtenció de la (±)-5,5-etilendioxibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona, (±)- 380 i (±)-2,2,5,5-bis(etilendioxi)biciclo[2.2.1]heptà, (±)- 458	328
- Obtenció del iodur de metiltrifenilfosfoni, 381	330
- Obtenció del (±)-2,2-etilendioxi-5-metilenbiciclo[2.2.1]heptà, (±)- 373	331

- Obtenció d'una mescla estereoisomèrica (\pm)(<i>Z,anti</i>)-, (<i>E,anti</i>)-, (\pm)(<i>E,sin</i>)- i (<i>Z,sin</i>)- bi(5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (\pm)(<i>Z,anti</i>)- 315 , (<i>E,anti</i>)- 315 , (\pm)(<i>E,sin</i>)- 315 i (<i>Z,sin</i>)- 315	333
- Reacció de l'1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (\pm)- 102 , amb <i>t</i> -BuLi (1.2 eq.) en presència del diè 134	336
6.4. Reaccions dutes a terme en el capítol 4	340
- Obtenció de la (\pm)-1-fenil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (\pm)- 413	340
- Obtenció de la 1-fenil-4,4-dimetilpirrolidin-2,3-diona, 418	342
- Obtenció de l'(<i>R</i>)-1-fenil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (<i>R</i>)- 413	344
- Obtenció dels (<i>1R,3R,5R,7R</i>)- i (<i>1S,3S,5S,7S</i>)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3- dicarboxilat de bis[(<i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il], (<i>1R,3R,5R,7R,3'R,3''R</i>)- 419 i (<i>1S,3S,5S,7S,3'R,3''R</i>)- 419	345
- Obtenció del (\pm)-triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (\pm)- 420	349
- Obtenció del (\pm)-triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (\pm)- 421	351
- Obtenció del (\pm)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (\pm)- 422	353
- Obtenció del (\pm)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (\pm)- 423	358
- Obtenció del diclorhidrat del (\pm)-1,3-diaminotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (\pm)- 438 ·2HCl..	360
- Preparació d'una dissolució de dimetildioxirà en acetona, 147	362
- Valoració de la dissolució de dimetildioxirà, 147	362
- Obtenció del (\pm)-1,3-dinitrotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (\pm)- 424	363
- Obtenció de l'àcid (<i>1S,3S,5S,7S</i>)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 208	366
- Obtenció de l'(<i>1S,3S,5S,7S</i>)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 207	368
- Obtenció de l'àcid (<i>1S,3S,5S,7S</i>)-triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 38	370
- Obtenció de l'(<i>1S,3S,5S,7S</i>)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 102	372
- Obtenció de l'(<i>1S,3S,5S,7S</i>)-triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 420	374
- Obtenció de l'(<i>1S,3S,5S,7S</i>)-triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 421	376
- Obtenció de l'(<i>1S,3S,5S,7S</i>)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (<i>1S,3S,5S,7S</i>)- 422 ..	378

- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)- 423	381
- Obtenció de l' (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-1,3-dinitrotricro[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)- 424	383
- Obtenció de l'àcid (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 208	385
- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 207	387
- Obtenció de l'àcid (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-tricro[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 38	389
- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 102 ..	391
- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-tricro[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 420	393
- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-tricro[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 421	395
- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 422	397
- Obtenció de l' (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 423	400
- Obtenció de l' (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-1,3-dinitrotricro[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- 424 .	402
7. Conclusions	405
8. Bibliografia	409

CD-ROM Annex

- Tesi en format pdf
- Articles publicats
- Part espectroscòpica
- Difracció de raigs X

1. Introducció general

1.1 Estructura, mètodes generals de síntesi i reactivitat del triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà.....	9
1.2 Objectius generals.....	25

Fa més de 2500 anys, Plató, per explicar la teoria de l'univers, va teoritzar que hi havia cinc estats de la matèria: el foc, la terra, l'aire, l'aigua i l'univers o "èter", i els va relacionar amb poliedres regulars amb geometria sòlida: el tetraedre, el cub, l'octaedre, l'icosaedre i el dodecaedre pentagonal, respectivament, que s'anomenen "sòlids platònics".¹

Des dels inicis de la química, molts investigadors s'han sentit atrets per l'estètica i l'elevada simetria dels equivalents moleculars dels sòlids platònics, on els vèrtexs han estat substituïts per àtoms.

La química inorgànica és particularment rica en exemples. Així, trobem moltes molècules amb geometria tetraèdrica, com ara **1-3**; complexes octaèdrics com IrCl_6^{-3} , **4**, i molècules icosaèdriques, molt típiques a la química del bor, com, per exemple, el dianió $\text{B}_{12}\text{H}_{12}^{-2}$, **5**. No n'hi ha, però, cap exemple de molècula inorgànica amb l'estructura del dodecaedre (**Figura 1.1**).²

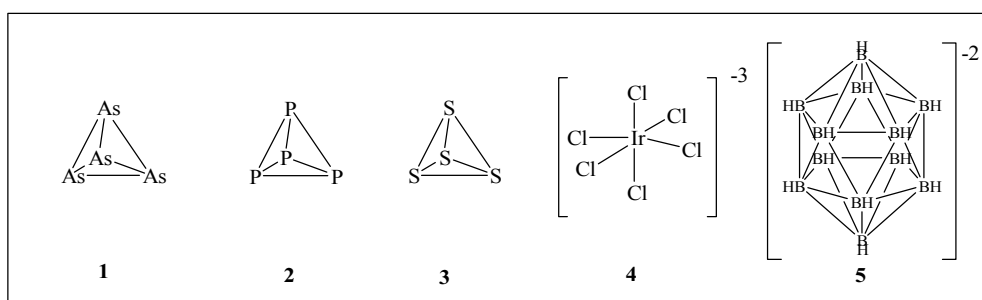


Figura 1.1: Representació d'algunes molècules inorgàniques amb elevada simetria.

Pel que fa a la química orgànica, el nombre d'equivalents moleculars dels sòlids platònics és molt més limitat. De fet, l'octaedrà, **6**, seria formalment una forma al·lotròpica del carboni on cada àtom de carboni tindria les quatre valències en la mateixa cara d'un pla, i l'icosaedrà, **7**, implicaria àtoms de carboni pentavalents. Tanmateix, s'han preparat hidrocarburs derivats dels altres tres sòlids platònics (**Figura 1.2**).

¹ Bashir-Hashemi, A.; Iyer, S.; Alster, J.; Slagg, N. *Chem. Ind.* **1995**, 551-555.

² a) Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*. Interscience: New York, **1972**. b) Alvarez, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2005**, 2209-2233.

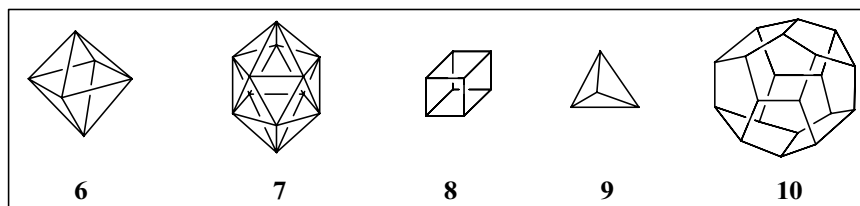


Figura 1.2: Representació dels sòlids platònics.

El [4]prismà o cubà, **8**, amb simetria O_h , va ser sintetitzat per primer cop pel grup d'Eaton al 1964. La química del cubà i la dels seus derivats s'han desenvolupat molt en els darrers anys i, fins i tot, alguns derivats del cubà són actualment assequibles comercialment.³ Cal destacar que, malgrat que la gran majoria de derivats del cubà són compostos d'interès únicament teòric, alguns derivats tenen interès pràctic, bé com a explosius (cas de l'octanitrocubà, **11**)⁴ o bé en farmacologia (cas de la cubilcarbinilamina, **12**, amb activitat inhibidora de l'enzim MAO B).⁵ Més recentment, amides policícliques derivades del cubà tals com el derivat dipivaloílic **13** i el derivat difenílic **14** han mostrat activitat anti-VIH i anticancerígena, respectivament (Figura 1.3).¹

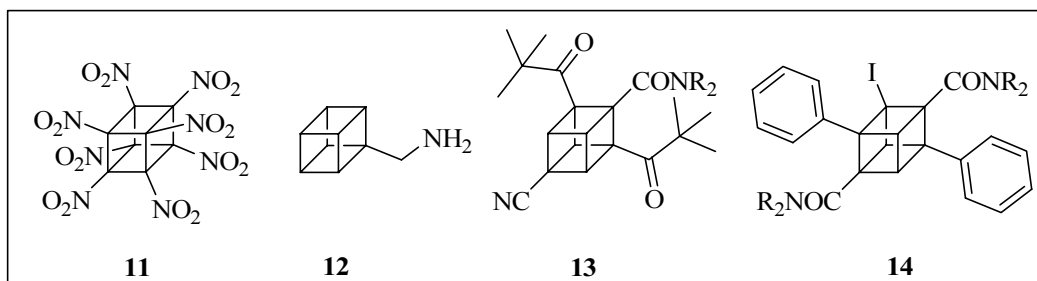


Figura 1.3: Derivats del cubà amb capacitat explosiva o activitat biològica.

³ a) Eaton, P. E.; Cole, T. W. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 962-964. b) Eaton, P. E.; Cole, T. W. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157-3158. c) Griffin, G. W.; Marchand, A. P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 997-1010. d) Eaton, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1421-1436. e) Higuchi, H.; Ueda, I. "Recent Developments in the Chemistry of Cubane", en *Carbocyclic Cage Compounds*, Osawa, E.; Yonemitsu, O. Eds, VCH Publishers: New York, **1992**, pp. 217-247. f) Tsanaktisidis, J. *Advances in Strain in Organic Chemistry* **1997**, *6*, 67-95.

⁴ a) Lukin, K. A.; Li, J.; Eaton, P. E.; Kanomata, N.; Hain, J.; Punzalan, E.; Gilardi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9591-9602. b) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E.; Gilardi, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 401-404. c) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X.; Gilardi, R.; Gelber, N.; Iyer, S.; Surapaneni, R. *Propell. Explosives Pyrotech.* **2002**, *27*, 1-6.

⁵ Zhou, J. J. P.; Li, J.; Upadhyaya, S.; Eaton, P. E.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1165-1168.

Malgrat que el tetraedrà, **9**, amb simetria T_d , encara no ha estat sintetitzat, fa gairebé 30 anys que Maier i col. van preparar el tetra-*t*-butiltetraedrà, **15**, i actualment se'n coneixen 12 derivats més, entre ells **16** i **17** (Figura 1.4).⁶

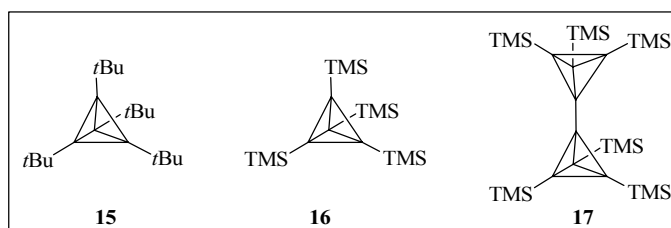


Figura 1.4: Alguns derivats estables del tetraedrà.

Finalment, cal destacar que el dodecaedrà, **10**, amb simetria I_h (6 eixos C_5 , 10 eixos C_3 , 15 eixos C_2 i 15 plans σ), va ser sintetitzat, independentment, pels grups de Paquette i Prinzbach i tots dos grups han preparat nombrosos derivats.⁷

A més del tetraedrà, el cubà i el dodecaedrà, hi ha altres compostos orgànics d'elevada simetria i que a més del seu atractiu estètic i gran interès estructural, de vegades són substrats valuosos per a estudis mecanístics o bé com a intermedis en la síntesi de molècules orgàniques més complexes. Per citar només uns exemples, podem destacar els annulens, com ara el [16]annulè, **18**, l'adamantà, **19**, i compostos relacionats, com el diamandoide **20**, els

⁶ a) Maier, G.; Pfrieder, S.; Schaefer, U.; Matusch, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520-521. b) Maier, G.; Neudert, J.; Wolf, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1674-1675. c) Tanaka, M.; Sekiguchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5821-5823. d) Nemirowski, A.; Reisenauer, H. P.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7411-7420.

⁷ a) Paquette, L. A.; Balogh, D. W.; Usha, R.; Kountz, D.; Christoph, G. G. *Science* **1981**, *211*, 575-576. b) Ternansky, R. J.; Balogh, D. W.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4503-4504. c) Paquette, L. A.; Ternansky, R. J.; Balogh, D. W.; Kentgen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5446-5450. d) Paquette, L. A. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1291-1301. e) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1051-1065. f) Paquette, L. A. "The [n]peristylane-polyhedrane connection", en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York **1990**, 313-352. g) Fessner, W. D.; Murty, B. A. R. C.; Worth, J.; Hunkler, D.; Fritz, H.; Prinzbach, H.; Roth, W. D.; von Schleyer, P.; McEwen, A. B.; Maier, W. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 452-454; h) Prinzbach, H.; Fessner, W. D. en *Organic Synthesis: Modern Trends*, Ed. O. Chizov, Blackwell Scientific, Oxford **1987**, 23-42; i) Fessner, W. D.; Prinzbach, H. "The Pagodane Route to Dodecahedrane", en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York **1990**, 353-405; j) Prinzbach, H.; Weber, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2239-2257.

ful·lerens, com **21**, els prismans, com **22**, els propel·lans, com l'[1.1.1]propel·là, **23**, i els fenestrans, com el [5.5.5.5]fenestrà, **24** (**Figura 1.5**).⁸

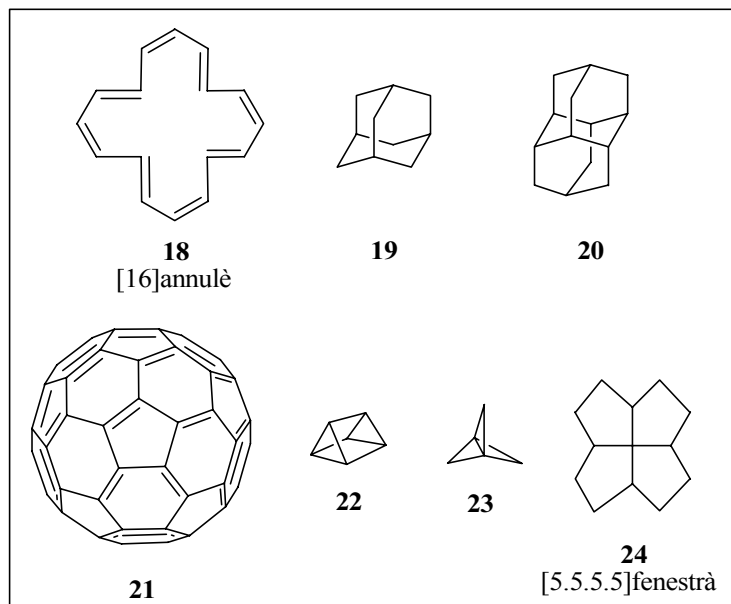


Figura 1.5: Compostos orgànics simètrics atractius estèticament.

Deixant de banda els ful·lerens, d'aquests compostos, l'adamantà, **19**, amb simetria T_d , és de llarg, el policicle més estudiat. De l'adamantà s'han preparat infinitat de derivats, molts amb interès purament teòric, però amb un bon nombre de derivats amb interès farmacèutic,

⁸ a) Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry. Synthesis, Concepts, Perspectives*; Wiley-VCH, Weinheim, **2000**. b) *Carbocyclic Cage Compound: Chemistry and Applications*; Osawa, E.; Yonemitsu, O., Eds.; VCH Publisher: New York, USA, **1992**. Per a la síntesi d'annulens, veure: c) Spitler, E. L.; Johnson II, C. A.; Haley, M. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5344-5386. Per a tres revisions dels ful·lerens, veure: d) Thilgen, C.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5049-5135. e) Giacalone, F.; Martín, N. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5136-5190. f) Vostrowsky, O.; Hirsch, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5191-5207. [3]prisma, veure: g) Katz, T. J.; Acton, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2738-2739. [5]prisma, veure: h) Eaton, P. E.; Or, Y. S.; Branca, S. J.; Shankar, B. K. R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1621-1631. Per a la síntesi de propel·lans, veure: i) Wiberg, K. B.; Walker, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239-5240; j) Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 379-386; k) Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 975-983; l) Szeimies, G. *Advances in Strain in Organic Chemistry*, **1992**, *2*, 1-55; ll) Tobe, Y., en *Carbocyclic Cage Compounds: Chemistry and Applications*, (Eds.: E. Osawa, O. Yonemitsu), VCH Publishers, Weinheim, **1992**, pp 125-153; m) Levin, M. D.; Kaszynski, P.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 169-234. Per a una revisió molt recent dels fenestrans, veure: n) Keese, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787-4808.

com els antivirals amantadina i rimantadina, **25** i **26**,⁹ o l'antagonista no competitiu dels receptors NMDA del glutamat memantina, **27**, emprat en el tractament de la malaltia d'Alzheimer (**Figura 1.6**).¹⁰

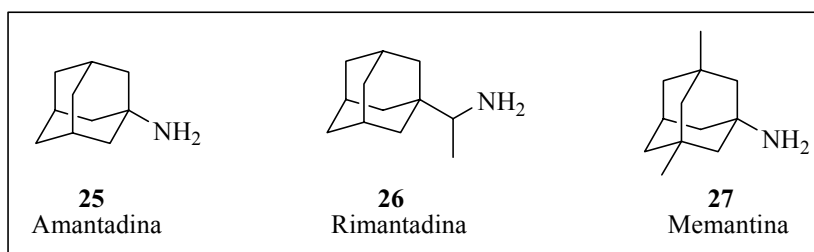


Figura 1.6: Amines adamantàniques amb activitat terapèutica.

Si eliminem un metilè de l'adamantà, obtenim el triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonà o noradamantà, **28**, una molècula amb simetria C_{2v} , que ha estat poc estudiada. Finalment, si eliminem dos metilens situats en el mateix eix C_2 de l'adamantà, obtenint el triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà o bisnoradamantà, **29**, que presenta simetria D_{2d} i en el que el nostre grup de recerca treballa des de fa més de vint anys. La present Tesi Doctoral s'emmarca dintre d'aquesta línia de recerca (**Figura 1.7**).

⁹ a) Tilley, J. W.; Kramer, M. J. *Progr. Med. Chem.* **1981**, *18*, 1-44. b) Oxford, J. S.; Galbraith, A. *Pharmac. Ther.* **1980**, *11*, 181-262. c) Fleming, D. M. *Int. J. Clin. Prac.* **2001**, *55*, 189-195. Amantadina també s'utilitza en el tractament de la malaltia de Parkinson: d) Schwab, R. S.; Poskanzaer, D. C.; England, A. C.; Young, R. R. *Jama* **1972**, *222*, 792-795. e) Miazoguchi, K.; Yohoo, H.; Yoshida, M.; Tanaka, T.; Tanaka, M. *Brain Res.* **1994**, *662*, 255-258. f) Danysz, W.; Parsons, C. G.; Kornhuber, J.; Schmidt, W. J.; Quack, G. *Neurosci. Biobehav. Res.* **1997**, *21*, 455-468.

¹⁰ a) Parsons, C. G.; Danysz, W.; Quack, G. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 735-767. b) Lipton, S. A. *Nature* **2004**, *428*, 473-473. c) Sonkusare, S. K.; Kaul, C. L.; Ramarao, P. *Pharmacol. Res.* **2005**, *51*, 1-17.

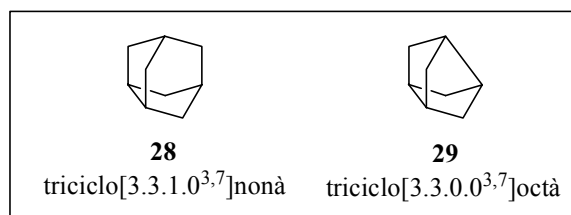


Figura 1.7: Estructures de noradamantà, **28**, i bisnoradamantà, **29**.

1.1 Estructura, mètodes generals de síntesi i reactivitat del triclo[3.3.0.0^{3,7}]octà

1.1.1 Estructura del bisnoradamantà

El triclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**, també anomenat *bisnoradamantà*,¹¹ *estelà*¹² o *natà*,¹³ (veure **29a**) és una molècula molt tensionada ($E_{tensió} = 47.1-58.4$ Kcal/mol),¹⁴ relacionada amb la química dels quinans de la mateixa manera que el tetraedrà, el cubà i l'adamantà estan relacionats a la química dels policicles condensats de tres, quatre i sis membres, respectivament.¹⁵

Tot i que el bisnoradamantà presenta quatre anells de cinc membres (veure **29b**), en la seva estructura també podem reconèixer dos unitats enantiomèriques de ciclohexà en conformació nau-torçada (*twist-boat*) fusionades entre si. Ara bé, en conjunt, el bisnoradamantà és un compost aquiral amb simetria D_{2d} .¹⁶ Finalment, cal afegir que la seva estructura inclou una unitat de biciclo[2.2.1]heptà (norbornà) molt distorsionada pel pont metilènic que connecta les posicions 2 i 5 (veure **29c**). A la **Figura 1.8** es mostren les diferents maneres de representació d'aquest sistema policíclic.

¹¹ El nom de bisnoradamantà va ser suggerit per Vogt l'any 1968. Veure, Vogt, B. R.; Suter, S. R.; Hoover, J. R. *E. Tetrahedron Lett.* **1968**, 1609-1612.

¹² Sembla ser que el Prof. R. Gleiter va ser el primer en anomenar els bisnoradamantans com a "*stellanes*", per la semblança d'alguns derivats amb el dibuix d'un estel.

¹³ Aquest nom va ser introduït a la Tesi Doctoral de J. C. A. Windhorst, Universitat de Leiden, **1975**. Deriva de la semblança de l'estructura del bisnoradamantà amb el símbol de l'OTAN, en anglès NATO, molt evident en la representació **29a**.

¹⁴ a) Carballeira, L.; Casado, J.; Ríos, M. A. *An. Quim.* **1977**, 73, 3-14. b) Gasteiger, J.; Dammer, O. *Tetrahedron* **1978**, 34, 2939-2945. c) Sauers, R. R.; Weston, C. A.; Dentz, B. I. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2813-2816.

¹⁵ Park, H.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5378-5379.

¹⁶ a) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Kondo, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, 1229-1233. b) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Arashiba, N. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 678-679. c) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Arashiba, N. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 888-891. d) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Harada, H.; Narutaki, H. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 3470-3474. e) Siemund, V.; Irgartinger, H.; Sigwart, C.; Kissler, B.; Gleiter, R. *Acta Crystall.* **1993**, 49, 57-62.

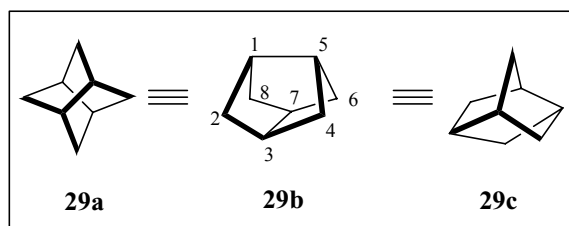
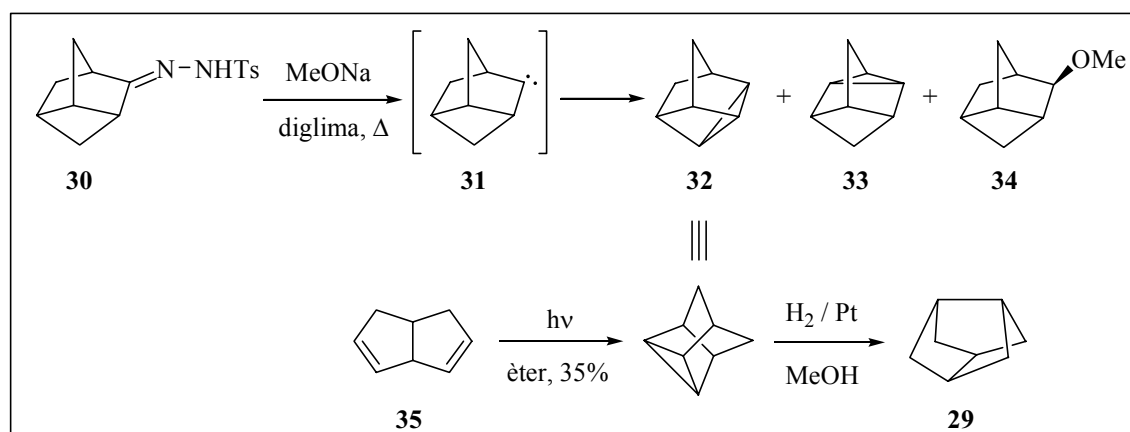


Figura 1.8: Representacions diverses de l'estructura de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà.

1.1.2 Mètodes sintètics per a la preparació de sistemes bisnoradamantànics

El bisnoradamantà, **29**, va ser preparat per primer cop per Freeman i col. l'any 1965, mitjançant la hidrogenació catalítica del tetraciclo[3.3.0.0^{2,8}.0^{3,7}]octà, **32**, al seu torn accessible bé a partir del carbè **31**, bé per cicloadició [2+2] del diè **35** (Esquema 1.1).¹⁷



Esquema 1.1: Síntesi del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**.

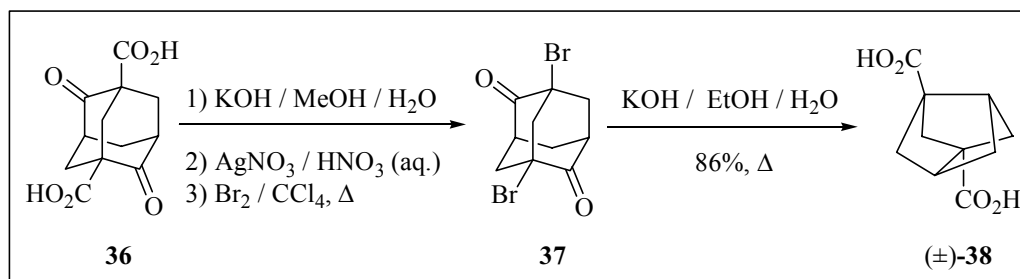
Deixant de banda aquesta síntesi, poc flexible i que no s'ha fet servir per a la preparació de derivats del bisnoradamantà, les diferents aproximacions sintètiques que s'han emprat en la preparació de derivats bisnoradamantànics poden classificar-se en quatre grups:

¹⁷ a) Freeman, P. K.; Rao, V. N. M.; Bigam, G. E. *Chem. Commun.* **1965**, 21, 511-512. b) Freeman, P. K.; Ziebarth, T. D. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3635-3637. c) Freeman, P. K.; Ziebarth, T. D.; Rao, V. N. M. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3823-3826.

- a) Per contracció de derivats adamantànics i noradamantànics mitjançant reaccions de Favorskii,
- b) Per cicloaddició intramolecular [2 + 2] de derivats norbornànics,
- c) A partir d'altres compostos policíclics tipus “gàbia”,¹⁸
- d) A partir de dicetones amb l'esquelet de *cis*-biciclo[3.3.0]octà.

a) Per contracció de derivats adamantànics i noradamantànics mitjançant reaccions de Favorskii

Aquesta és la primera aproximació que es va desenvolupar per a la preparació de derivats bisnoradamantànics. Així, Webster i Sommer, l'any 1964, van descriure la preparació de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-**38**, un any abans que la síntesi de Freeman del bisnoradamantà.¹⁹ Com es veu a l'**Esquema 1.2**, la doble bromodescarboxilació del derivat adamantànic **36** mitjançant reacció tipus Hunsdiecker proporcionà el derivat dibromat **37**, que, per una doble contracció d'anell de Favorskii, conduí a l'àcid (±)-**38** amb molt bon rendiment.

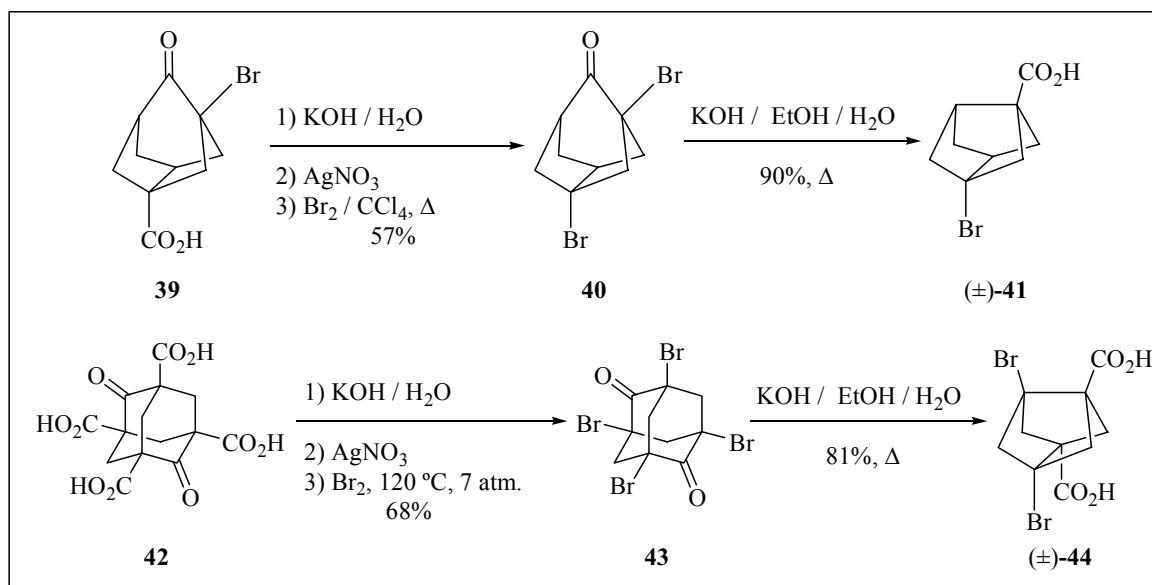


Esquema 1.2: Síntesi del primer derivat bisnoradamantànic (±)-**38**.

¹⁸ Cal destacar que, en anglès, aquests compostos s'anomenen “polycyclic cage compounds”. La traducció correcta de “cage” és “gàbia”. Malauradament, moltes vegades “cage compounds” s’ha traduït, erròniament, per “compuestos caja”, en castellà, i “compostos caixa”, en català. En aquesta Tesi emprarem la traducció correcta. Cal destacar que recentment, Prinzbach ha ficat un àtom d’heli en el dodecaedrà i, en conseqüència, realment podem dir que el dodecaedrà és una “gàbia” i podem parlar d’un àtom d’heli “engabiat”! Veure, Cross, R. J.; Saunders, M.; Prinzbach, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1479-1481.

¹⁹ Webster, O. W.; Sommer, L. H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3103-3105.

Utilitzant seqüències similars a l'anterior, Vogt i col. van preparar el bromoàcid (\pm)-**41**, i Moiseev *et al.* van obtenir el primer bisnoradamantà amb les quatre posicions cap de pont substituïdes, (\pm)-**44** (Esquema 1.3).^{11,20}



Esquema 1.3: Síntesi de derivats bisnoradamantànics di- i tetrasubstituïts (\pm)-**41** i (\pm)-**44**.

b) Per cicloaddició intramolecular [2 + 2] de derivats norbornànics

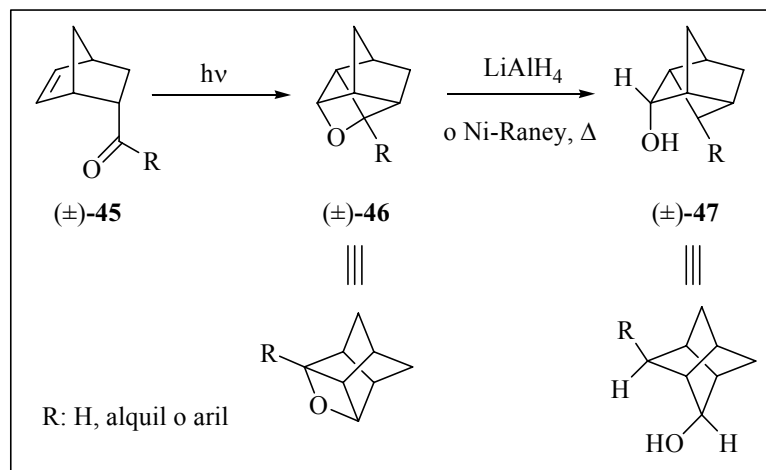
En aquesta aproximació, que és una de les més emprades, cal diferenciar dos tipus:

b1) Reacció fotoquímica tipus Paterno-Büchi d'acilnorbornens

Aquesta via d'accés al nucli del bisnoradamantà implica la formació d'un oxetà per cicloaddició intramolecular fotoquímica tipus Paterno-Büchi d'un aldehyd o cetona γ,δ -insaturada norbornànica d'estructura general (\pm)-**45**. La posterior obertura reductiva de l'anell

²⁰ Moiseev, I. K.; Belyaev, P. G.; Mratkuzina, T. A.; Tkacheva, N. P.; Novikov, S. S. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1973**, *22*, 48-50.

oxetànic de (±)-**46** mitjançant LiAlH_4 o Ni-Raney condueix als bisnoradamantanols (±)-**47** corresponents, tal i com veiem a l'**Esquema 1.4**.²¹

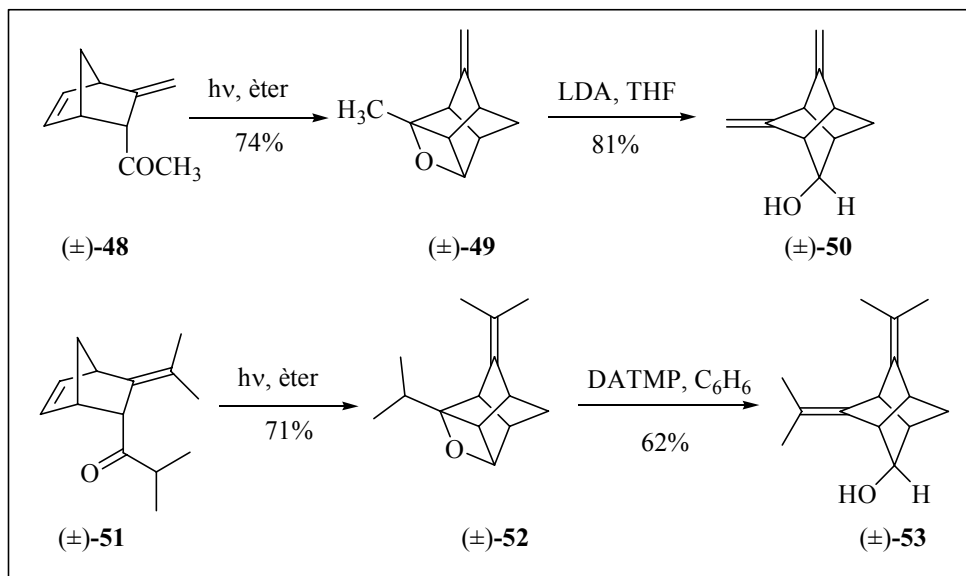


Esquema 1.4: Síntesi de bisnoradamantanols.

La versatilitat d'aquesta aproximació desenvolupada per Sauers i col., que dona accés a bisnoradamantanols a partir d'aldèhids o cetones alifàtiques i aromàtiques, va donar lloc a que altres grups de recerca s'interessessin en aquesta síntesi per a obtenir bisnoradamantans polisubstituïts. L'**Esquema 1.5** recull dos exemples relacionats, on l'obertura dels oxetans (±)-**49** i (±)-**52** es va dur a terme utilitzant una base forta, conduint als alcohols bisnoradamantànics trisubstituïts (±)-**50** i (±)-**53**, respectivament.²²

²¹ a) Sauers, R. R.; Schinski, W.; Mason, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2, 79-82. b) Sauers, R. R.; Schinski, W.; Mason, M. M.; O'Hara, E.; Byrne, B. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 642-646.

²² a) Gleiter, R.; Kissler, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6151-6154. b) Gleiter, R.; Sigwart, C.; Kissler, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 1525-1526. c) Gleiter, R.; Sigwart, C. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1027-1038.



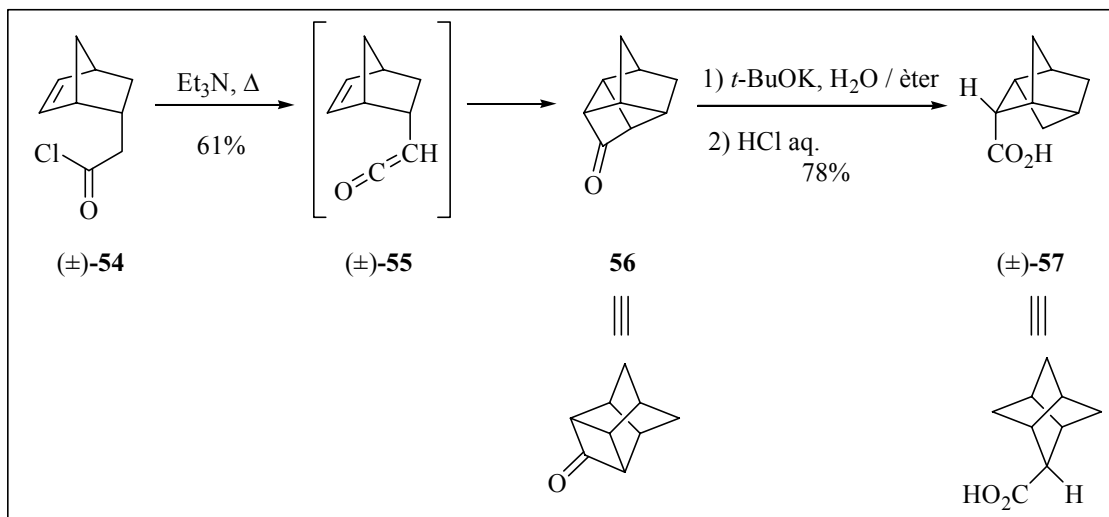
Esquema 1.5: Síntesi de bisnoradamantanols polisubstituïts.

b2) Reacció tèrmica entre una cetena i un alquè

Aquesta aproximació, que també va ser desenvolupada pel grup de Sauers, implica la formació d'una ciclobutanona, com **56**, per reacció de cicloaddició intramolecular [2 + 2] entre un doble enllaç carboni-carboni i una cetena incloses en un sistema norbornànic, tal com (\pm)-**55**. La cetena va ser generada prèviament a partir del corresponent clorur d'àcid, (\pm)-**54**.²³ El posterior tractament del derivat ciclobutànic **56** amb *t*-butòxid potàssic²⁴ seguit d'hidròlisi conduí a l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-carboxílic, (\pm)-**57**, amb un 78% de rendiment (Esquema 1.6). Cal afegir que la descarboxilació del peroxièster *t*-butílic de (\pm)-**57** proporcionà el bisnoradamantà, **29**.²³

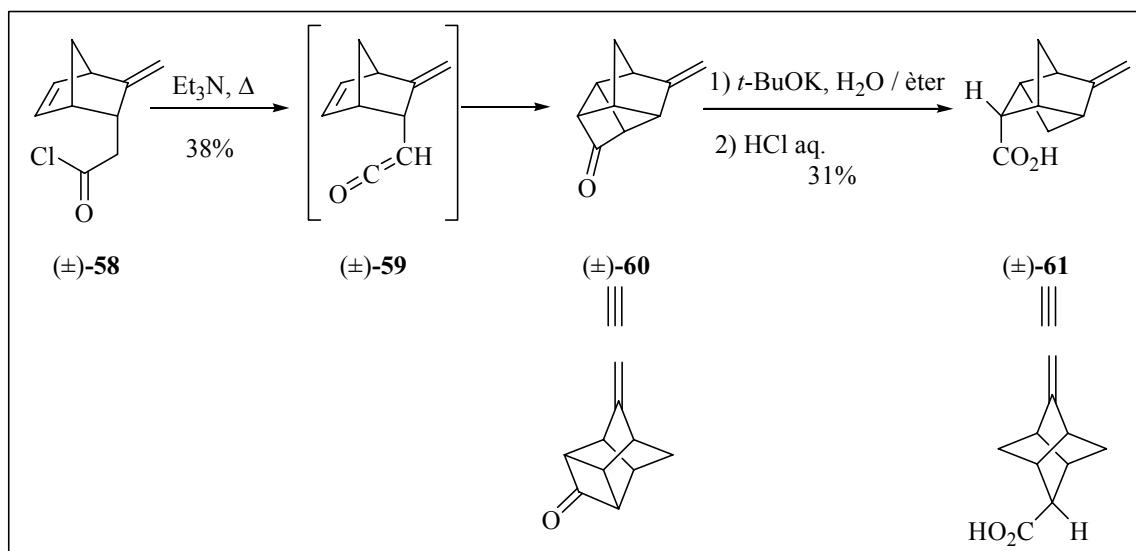
²³ Sauers, R. R.; Kelly, K. W. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 3286-3290.

²⁴ Gassman, P. G.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 2252-2257.



Esquema 1.6: Síntesi de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-carboxílic, (\pm)-57.

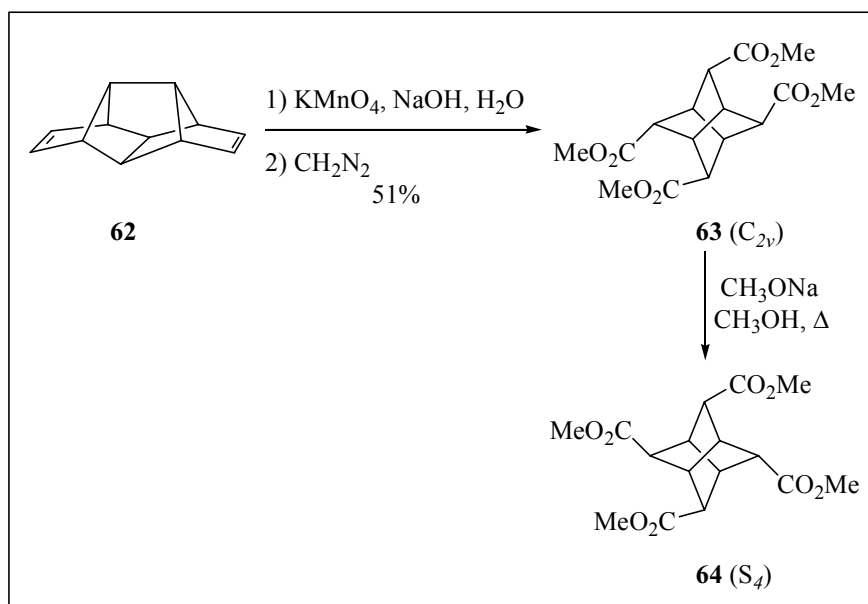
De manera molt similar, Nakazaki i col. van preparar l'àcid 6-metilentriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-carboxílic, (\pm)-61, a partir del clorur d'àcid (\pm)-58 (**Esquema 1.7**).^{16d}



Esquema 1.7: Síntesi de l'àcid 6-metilentriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-carboxílic, (\pm)-61.

c) A partir d'altres compostos policíclics tipus "gàbia"

Aquesta aproximació és molt menys general i fins el moment només s'ha descrit un exemple. Consisteix en la síntesi desenvolupada per Paquette i col.¹⁵ del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2,4,6,8-tetracarboxilat de tetrametil, **63**, a partir del diè pentacíclic **62**, mitjançant trencament oxidatiu del diè i esterificació del tetràcid intermediari obtingut. El tetraèster **63**, de simetria C_{2v} , es va aïllar amb un rendiment global del 51%. La isomerització de **63** amb quantitats catalítiques de MeONa en MeOH anhidre a reflux, va conduir amb rendiment quantitatiu a la formació del tetraèster **64**, de simetria S_4 (**Esquema 1.8**).



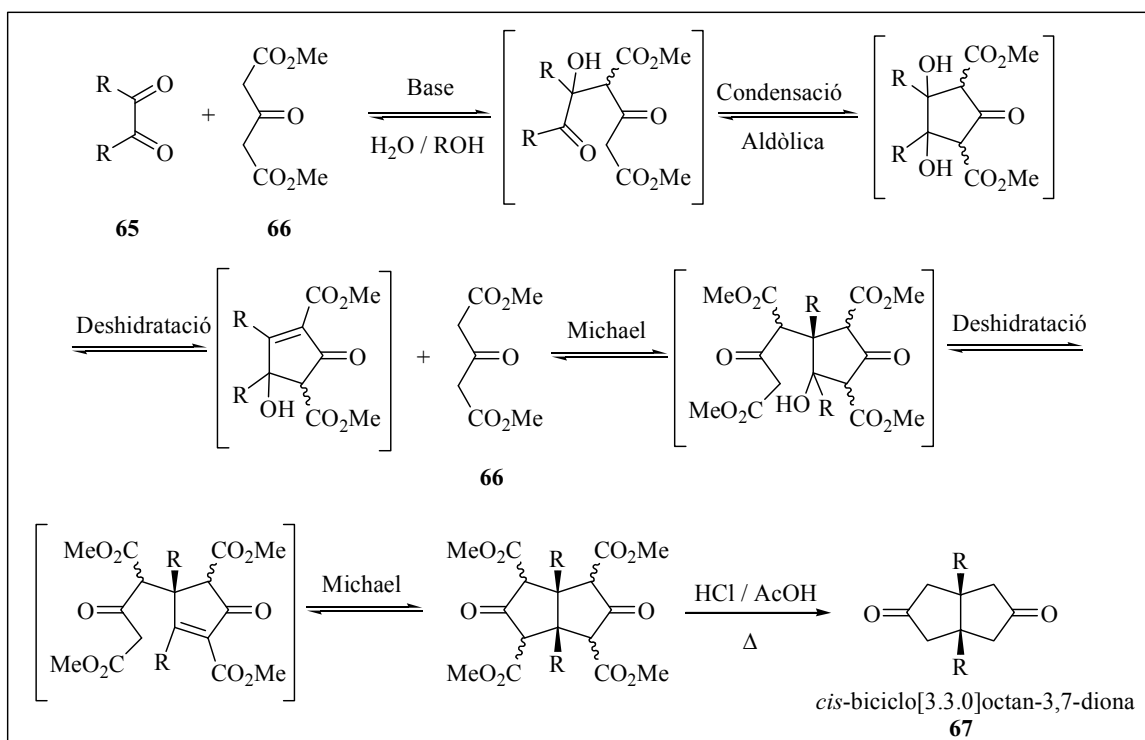
Esquema 1.8: Síntesi de dos derivats bisnoradamantànics tetrasubstituïts: **63** i **64**.

d) A partir de dicetones amb l'esquelet de *cis*-biciclo[3.3.0]octà

La dicetona *cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-diona i els seus derivats 1,5-disubstituïts, d'estructura general **67**, són molt fàcilment assequibles en quantitats multigram mitjançant la reacció de Weiss,²⁵ que consisteix en la reacció de compostos α -dicarbonílics d'estructura

²⁵ a) Bertz, S. H.; Cook, J. M.; Gawish, A.; Weiss, U. *Org. Synth. Coll.* **1990**, 7, 50-56. b) Gupta, A. K.; Fu, X.; Zinder, J. P., Cook, J. M. *Tetrahedron* **1991**, 47, 3665-3710. c) Fu, X.; Cook, J. M. *Aldrichimica Acta* **1992**, 25, 43-54.

general **65** amb dos equivalents d'acetondicarboxilat de dimetil, **66**, en un medi aquós o alcohòlic a pH controlat per a donar dioxotetraèsters, que, per hidròlisi i descarboxilació proporcionen finalment, les dicetones d'estructura general **67**. Com recull l'**Esquema 1.9**, la formació d'aquests dioxotetraèsters implica dos condensacions aldòliques, dos deshidratacions i dos reaccions de Michael, que poden tenir lloc en l'ordre indicat o en un altre. Òbviament, la presència i la naturalesa dels substituents de les posicions 1 i 5 de la dicetona **67** ve determinada pel compost α -dicarbonílic de partida, **65**.

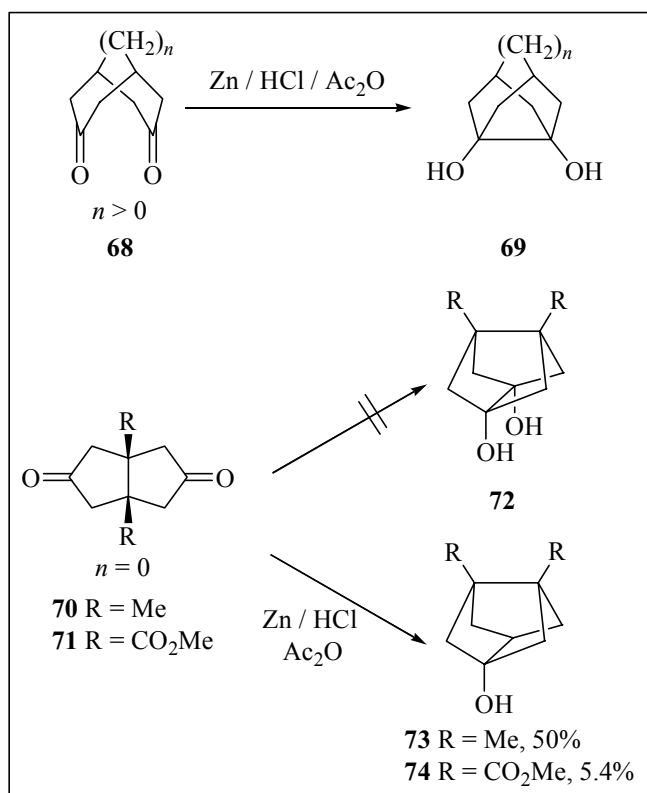


Esquema 1.9: Mecanisme de la reacció de Weiss.

Utilitzant aquestes dicetones, el nostre grup de recerca ha desenvolupat dues vies d'accés a derivats bisnoradamantànics polisubstituïts en les posicions cap de pont de l'esquelet tricíclic. A continuació comentarem breument ambdues aproximacions.

d1) Via acoblament pinacolínic intramolecular

Durant els anys setanta, Borden i col.²⁶ van dur a terme reaccions pinacolíniques intramoleculars en dicetones d'estructura general **68** emprant zinc com a agent reductor. Quan $n > 0$, s'obtenien els corresponents pinacols **69**. Ara bé, quan $n = 0$, concretament amb l'1,5-dimetilbiciclo[3.3.0]octan-3,7-diona, **70**, no es va obtenir el corresponent diol tricíclic **72**, sinó el bisnoradamantanol **73**. Posteriorment, el nostre grup va observar que l'aplicació d'aquest mètode al dièster **71**, conduí, amb molt baix rendiment, a l'hidroxièster **74** (**Esquema 1.10**).²⁷

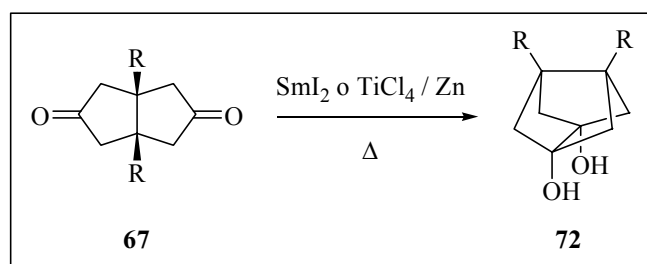


Esquema 1.10: Síntesi de bisnoradamantanols.

²⁶ a) Borden, W. T.; Ravindranathan, T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4125-4127. b) Borden, W. T.; Varma, V.; Cabell, M.; Ravindranathan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3800-3801.

²⁷ Camps, P.; Figueredo, M. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1184-1193.

Posteriorment, a la Tesi Doctoral del Dr. Santiago Vázquez, el nostre grup va observar que el tractament de dicetones d'estructura general **67** amb titani de baixa valència, generat a partir de $\text{TiCl}_4 / \text{Zn}$, en presència de piridina i en el si de THF anhidre proporcionava amb rendiments gairebé quantitius els pinacols bisnoradamantànics d'estructura general **72** (**Esquema 1.11**). Malgrat que la reacció no funciona amb $\text{R} = \text{H}$, el mètode és molt general, donat que els substituents R poden ser grups alquil o aril, iguals o diferents, i, per tant, aquesta aproximació és molt flexible per a la preparació de bisnoradamantans tetrasubstituïts en les posicions cap de pont. Posteriorment, a la Tesi Doctoral del Dr. X. Pujol es va substituir el THF per 1,4-dioxà, la qual cosa facilità notablement l'aïllament dels pinacols sense disminució del rendiment.²⁸ Cal afegir que l'acoblament pinacolínic també es pot dur a terme utilitzant SmI_2 com a agent reductor i que, en aquest cas, la reacció funciona també per a $\text{R} = \text{H}$.²⁹



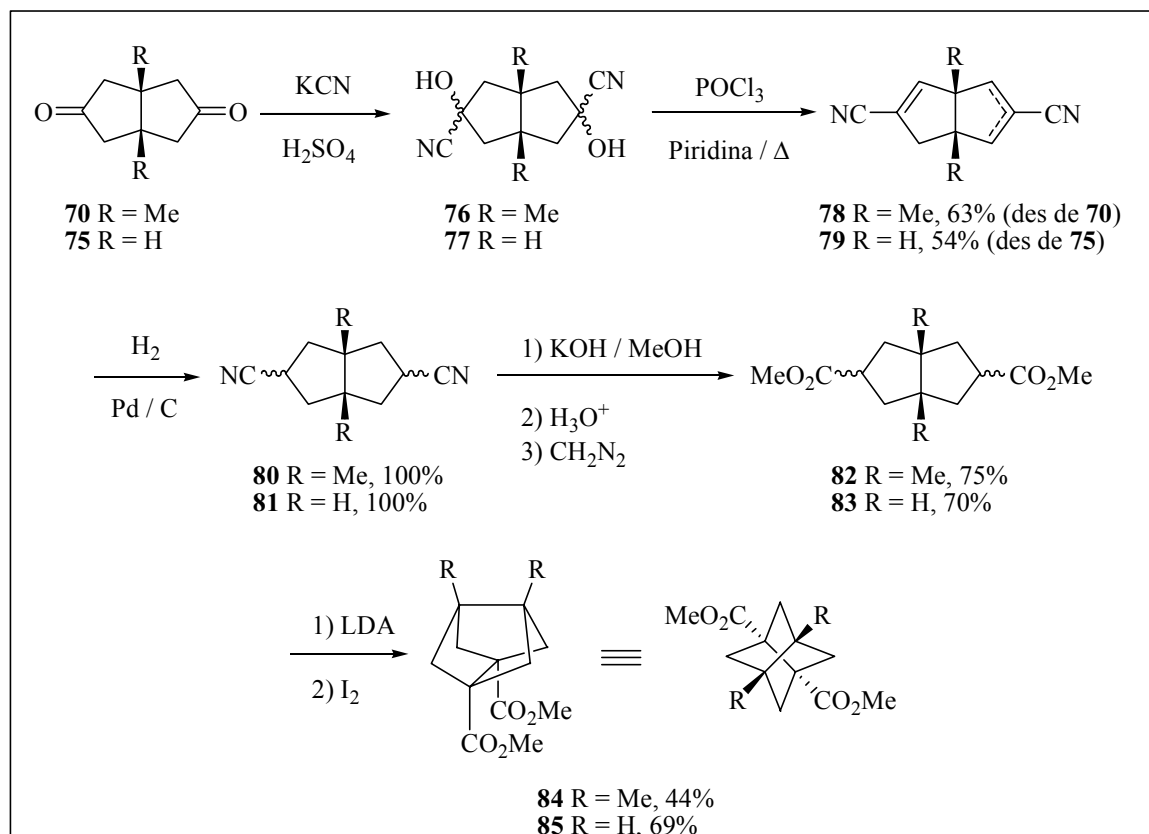
Esquema 1.11: Síntesi de 1,5-bisnoradamantandiol

²⁸ a) Camps, P.; Estiarte, M. A.; Vázquez, S.; Pérez, F. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1287-1293. b) Vázquez, S. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **1996**. c) Pujol, X. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2001**.

²⁹ a) Hoffmann, H. M. R.; El-Khawaga, A. M.; Oehlerking, H.-H. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2147-2147. b) Camps, P.; Lukach, A. E.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2419-2425.

d2) Via acoblament oxidatiu amb iode

El nostre grup també va desenvolupar un altre accés alternatiu al nucli del bisnoradamantà. L'Esquema 1.12 recull la seqüència sintètica que permet obtenir dièsters bisnoradamantànics, com ara **84** i **85**, a partir de les dicetones bicícliques **70** i **75**.³⁰



Esquema 1.12: Síntesi dels dièsters bisnoradamantànics **84** i **85**.

L'etapa clau de la seqüència sintètica és l'acoblament oxidatiu amb iode dels bis-enolats de liti derivats dels dièsters bicíclics **82** i **83**.³¹ Així, per desprotonació amb LDA en el si de THF

³⁰ a) Camps, P.; Iglesias, C.; Lozano, R.; Miranda, M. A.; Rodríguez, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1831-1832. b) Camps, P.; Iglesias, C.; Rodríguez, M. J.; Trancha, M. D.; Gregori, M. E.; Lozano, R.; Miranda, M. A.; Figueredo, M.; Linares, A. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 647-654.

³¹ a) Brocksom, T. J.; Petragani, N.; Rodríguez, R.; La Scala Teixeira, H. *Synthesis* **1975**, 396-397. b) Belletire, J. L.; Spletzer, E. G.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5969-5972.

anhidre i posterior addició de iode a baixa temperatura es van obtenir els dièsters tricíclics **84** i **85** amb rendiments del 44 i del 69%, respectivament.

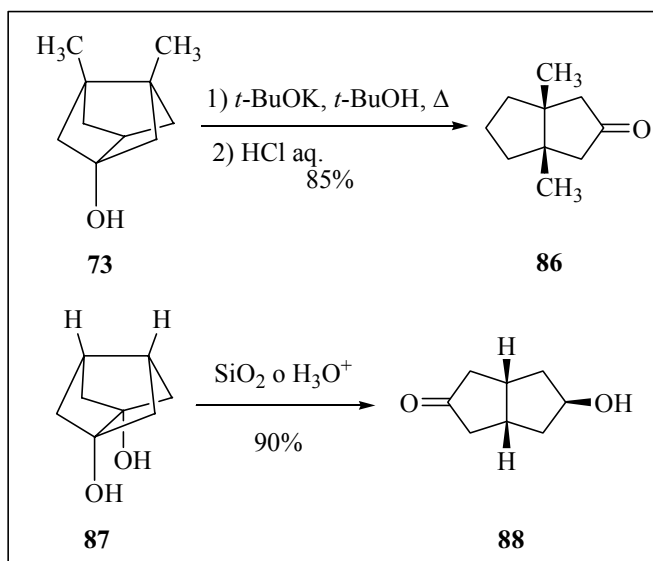
1.1.3 Reactivitat dels sistemes bisnoradamantànics

Òbviament, els diferents derivats bisnoradamantànics coneguts poden experimentar la reactivitat típica dels grups funcionals que en contenen. En aquest apartat, però, comentarem únicament la reactivitat particular de l'esquelet bisnoradamantànic provocada per l'elevada energia de tensió del sistema, i que provoca processos de fragmentació d'anell donant lloc a altres derivats menys tensionats. Fins el moment, s'han descrit tres tipus de fragmentacions de l'esquelet bisnoradamantànic:

- a) Reaccions d'homocetonització en medi àcid o bàsic.
- b) Reaccions de contracció d'anell.
- c) Transposicions sigmatròpiques [3,3].

a) Reaccions d'homocetonització en medi àcid o bàsic

Borden i col. van observar que la reacció d'homocetonització de l'alcohol **73** en medi bàsic, proporcionà la 1,5-dimetiltriciclo[3.3.0]octan-3-ona, **86**, amb un 85% de rendiment.²⁶ Aquests autors van estudiar l'estereoquímica de la reacció utilitzant tècniques de marcatge amb deuteri arribant a la conclusió que aquest tipus de reaccions tenen lloc amb retenció de la configuració, és a dir, el nou enllaç C-H es forma per la mateixa cara per la que es trenca l'enllaç C-C (**Esquema 1.13**).



Esquema 1.13: Reaccions d'homocetonització de **73** i **87**.

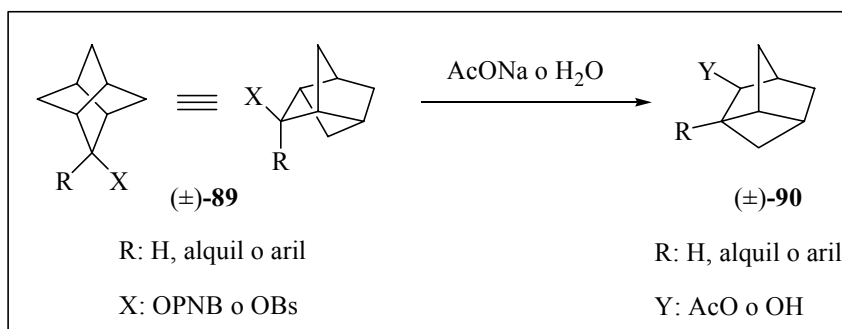
Posteriorment, el nostre grup va observar un comportament similar a la reacció de **87** en medi àcid, que proporcionà el cetoalcohol **88** com a únic estereoisòmer, amb un 90% de rendiment.^{29b} La formació de **88** pot racionalitzar-se mitjançant un procés S_E2, amb un estat de transició amb dos electrons compartits per tres àtoms, els dos àtoms de carboni de l'enllaç carboni-carboni que es trenca, i el protó del dissolvent. Aquest mecanisme justifica la retenció de configuració que s'observa a **88**.³²

b) Reaccions de contracció d'anell

La reacció d'acetòlisi o hidròlisi de derivats bisnoradamantànics d'estructura general (±)-**89** amb bon grups sortints en la posició 2, tals com *p*-nitrobenzoats o *p*-bromobenzenesulfonats, condueix, mitjançant contracció d'anell, a la formació de sistemes de triclo[3.2.1.0^{3,6}]octans d'estructura general (±)-**90** (Esquema 1.14).³³

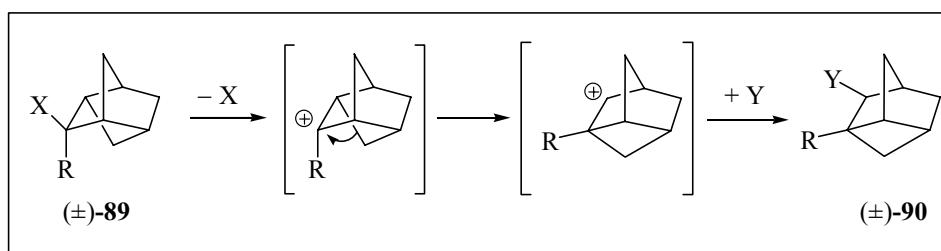
³² a) Cram, D. J. en *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press: New York, 1965, pp 137-158. b) Crow, A. B.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6666-6670.

³³ a) Sauers, R. R.; Sickles, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1067-1070. b) Sauers, R. R.; Kelly, K. W.; Sickles, B. R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 537-543. c) Sauers, R. R.; O'Hara, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2510-2513.



Esquema 1.14: Formació de sistemes de triciclo[3.2.1.0^{3,6}]octans (±)-90.

El mecanisme proposat per Sauers i col. per a aquest tipus de reacció implica la formació d'un carbocatió tot seguit d'una transposició sigmatròpica [1,2] en un sistema deficient en electrons. Malgrat que el procés implica la contracció d'un anell de cinc membres a un de quatre, globalment el procés allibera tensió (**Esquema 1.15**).

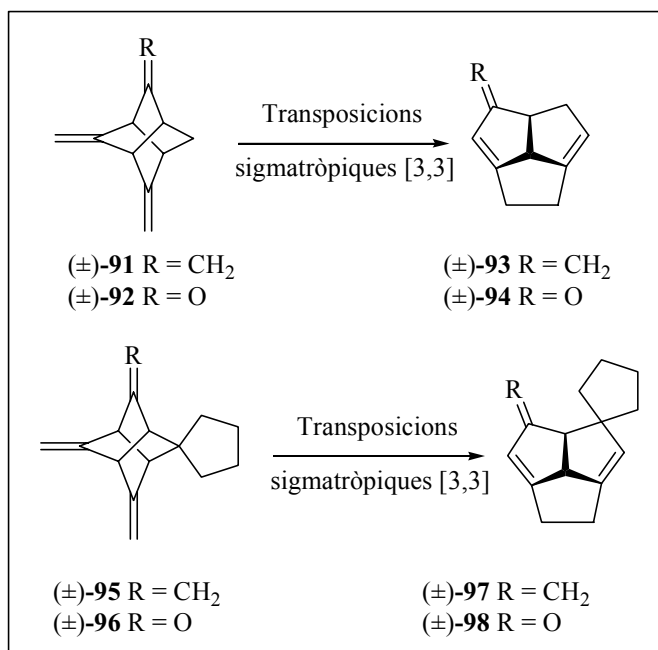


Esquema 1.15: Mecanisme proposat per a la formació de (±)-90.

c) Transposicions sigmatròpiques [3,3]

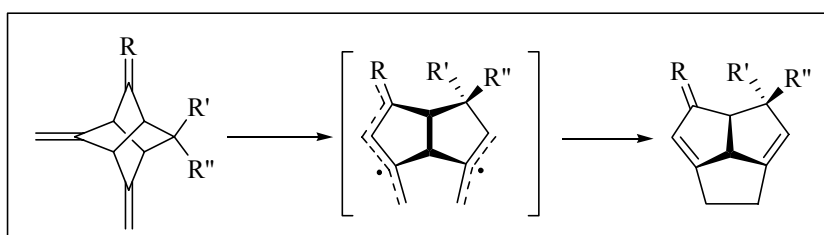
Gleiter i col.^{22b-c,34} van preparar triciclo[5.2.1.0^{4,10}]deca-1,6-diens, com ara (±)-93, (±)-94, (±)-97 i (±)-98 mitjançant transposicions aparentment de tipus sigmatròpiques [3,3] dels corresponents diens bisnoradamantànics (±)-91, (±)-92, (±)-95 i (±)-96, respectivament (**Esquema 1.16**).

³⁴ Borzyk, O.; Herb, T.; Sigwart, C.; Gleiter, R. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, 68, 233-238.



Esquema 1.16: Transposicions de derivats bisnoradamantànics a triciclo[5.2.1.0^{4,10}]deca-1,6-diens.

Cal destacar, però, que el mecanisme proposat per Gleiter per a aquest tipus de transposició és el que es mostra a l'**Esquema 1.17**. Com es pot observar, no és un procés concertat, sinó que requereix dues etapes. Primer, es trenca l'enllaç simple C-C central per formar una espècie dirradicalària, on un dels radicals és al·lílic i l'altre doblement al·lílic. A continuació, per acoblament radicalari es forma el triquinà corresponent.³⁵



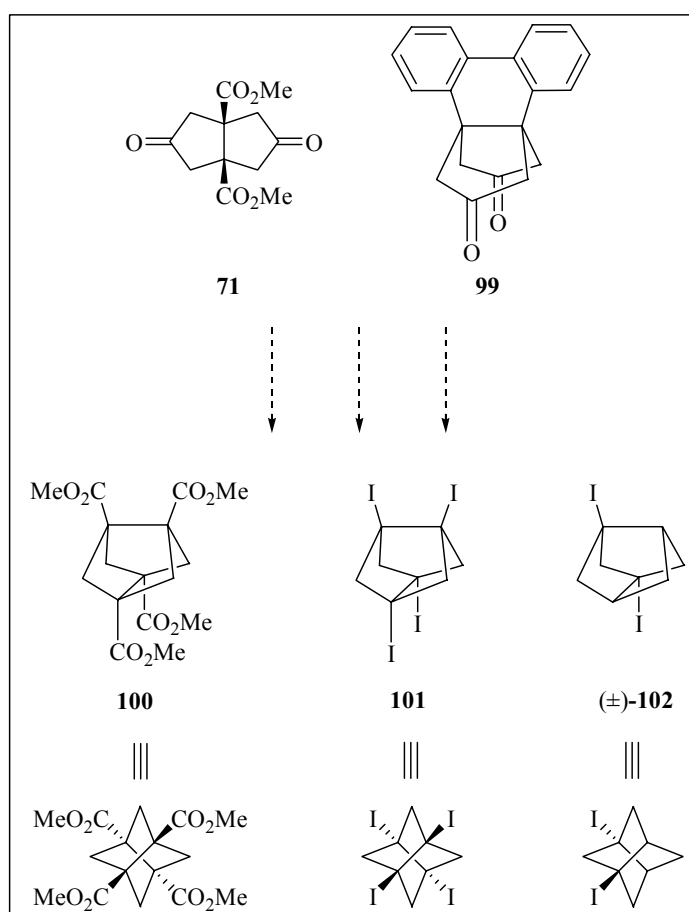
Esquema 1.17: Mecanisme proposat per a la formació dels triquinans.

³⁵ Lange, H.; Loeb, P.; Herb, T.; Gleiter, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1155-1163.

1.2 Objectius generals

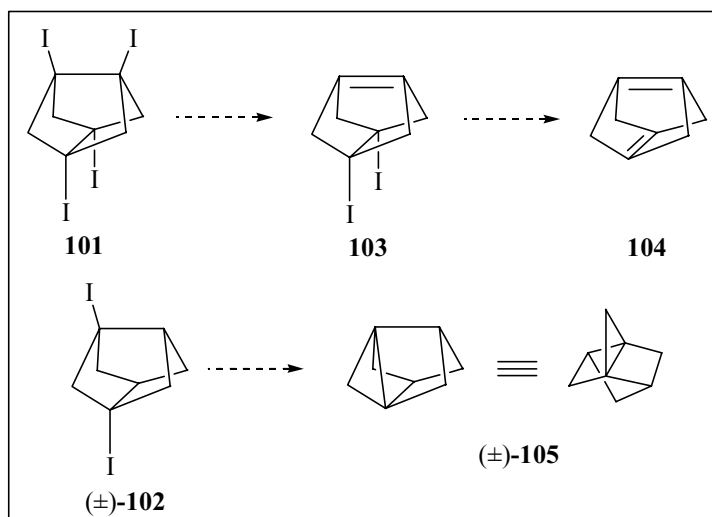
Amb la finalitat de continuar la recerca que des de fa més de vint anys el nostre grup desenvolupa en el camp dels derivats bisnoradamantànics, en el moment d'iniciar la present Tesi Doctoral ens vam plantejar com a principals objectius de la mateixa:

1) Posar a punt seqüències sintètiques que permetessin l'obtenció de derivats bisnoradamantànics polisubstituïts en les posicions cap de pont, com ara el triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **100**, l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, o l'1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**102**, teòricament accessibles a partir de les dicetones **71** i/o **99**, descrites prèviament pel nostre grup de treball (**Esquema 1.18**).



Esquema 1.18: Síntesi de nous derivats bisnoradamantànics polisubstituïts.

2) Assajar la formació i estudiar la reactivitat d'intermedis altament inestables continguts a l'esquelet del bisnoradamantà. En concret, s'assajaria l'obtenció de l'alquè **103** i del diè **104** per deshalogenació del tetraiododerivat **101** i l'obtenció d'un 1,3-deshidrobisnoradamantà, (\pm) -**105**, a partir de (\pm) -**102** (**Esquema 1.19**).



Esquema 1.19: Síntesi de derivats altament inestables amb l'esquelet de bisnoradamantà.

3) Sintetitzar una petita col·lecció de bisnoradamantans enantiopurs d'estructura general **I** i **II** (**Figura 1.9**). Cal destacar que, si bé es coneixen alguns derivats bisnoradamantànics enantiopurs, en cap d'ells la font de quiralitat deriva de la substitució en posicions cap de pont.

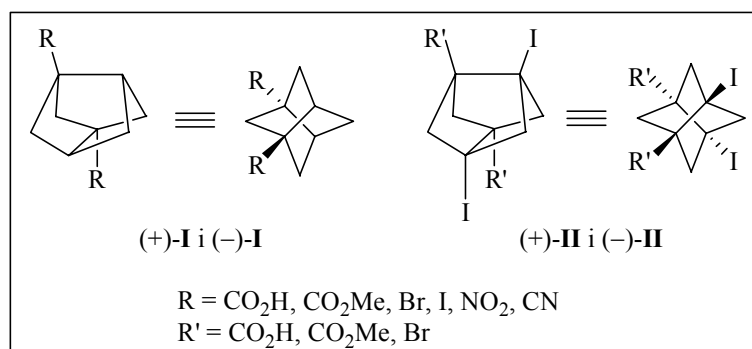


Figura 1.9: Bisnoradamantans enantiomèricament purs d'estructura general **I** i **II**.

2. Alquens piramidalitzats: generació, atrapat i dimerització

2.1 Introducció.....	29
2.2 Objectius.....	44
2.3 Part teòrica.....	46

2.1 Introducció

Un doble enllaç carboni-carboni ideal està format per dos àtoms de carboni amb hibridació sp^2 que s'uneixen entre si per un enllaç σ , resultat del solapament frontal de dos orbitals híbrids sp^2 , i un enllaç π , més dèbil, resultat del solapament lateral de dos orbitals p , paral·lels entre si i perpendiculars al pla definit pels àtoms de carboni olefínics i els quatre substituents. L'exemple més senzill és la molècula d'etilè (**Figura 2.1a**), on els sis àtoms de la molècula són coplanars, la distància entre els dos àtoms de carboni és de 1.34 Å i tots els angles d'enllaç són aproximadament de 120°.

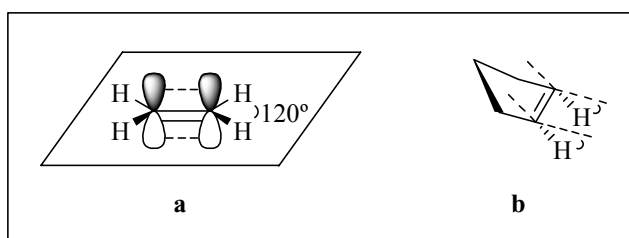


Figura 2.1: Estructura de l'etilè i del ciclopentè.

Ara bé, aquesta geometria ideal del doble enllaç només és vàlida en molècules en les que no s'aprecia cap tipus de tensió. Per a la gran majoria d'alquens més complexos aquesta situació ideal no es compleix i, generalment, s'observa una petita desviació de la planaritat. Un exemple senzill és el ciclopentè (**Figura 2.1b**), que presenta una conformació tipus *sobre*, en la que l'àtom de carboni metilènic C4 es troba situat fora del pla definit pels àtoms de carboni olefínics i els dos àtoms de carboni units a ells. Si bé podríem esperar que els dos àtoms d'hidrogen olefínics es trobessin també en aquest pla, càlculs teòrics i determinacions experimentals han fet palès que es troben lleugerament fora del pla, per sota d'ell.³⁶

Tot i que, per a la gran majoria d'olefines aquestes desviacions són petites i no ocasionen canvis importants en l'estructura i reactivitat del compost, quan el doble enllaç es troba en una posició cap de pont en una estructura policíclica, sí que s'observen importants desviacions de la geometria ideal plana. En aquests alquens en posició cap de pont es poden distingir dos

³⁶ Allen, W. D.; Császár, A. G.; Horner, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6834-6849.

tipus de distorsions, que poden presentar-se per separat o, més freqüentment, combinats: la torsió (“*twisting*”) i la piramidalització.

La **torsió**, es podria definir com una deformació del doble enllaç ideal en la que els àtoms de carboni olefínics mantenen una hibridació sp^2 , però els orbitals p es desalineen i deixen de trobar-se en el mateix pla, debilitant-se la component π del doble enllaç. Aquesta distorsió es visualitza amb l'angle de torsió τ , el qual es defineix com l'angle diedre entre els plans determinats per cada orbital p i l'enllaç C-C (**Figura 2.2a**).

Per altra banda, quan parlem de **piramidalització**, s'ha de distingir entre dos tipus: la *sin*-piramidalització i l'*anti*-piramidalització. La *sin*-piramidalització (**Figura 2.2b**) és un cas extrem on els àtoms de carboni es rehibriden adquirint més caràcter p en els orbitals sp^2 originals, fet que fa que la geometria deixi de ser plana al voltant de l'àtom de carboni, aproximant-se més a una hibridació sp^3 que a la sp^2 original. Això fa que l'enllaç π es formi a partir de dos orbitals p amb cert caràcter s addicional (sp^n). Aquests nous orbitals mantenen la coplanaritat ($\tau = 0$), però deixen de ser paral·lels, de manera que la distància entre els seus lòbuls augmenta i en conseqüència, la component π del doble enllaç format es debilita degut a que el solapament és pitjor. Apareix aquí un angle *fora del pla* Ψ , tot i que normalment es fa referència al seu complementari $\zeta = 180^\circ - \Psi$.

En l'altre cas extrem, l'*anti*-piramidalització (**Figura 2.2c**), els nous orbitals híbrids sp^n s'orienten cap a costats oposats del doble enllaç. Això fa que el solapament entre els orbitals p sigui deficient. Tot i que els càlculs teòrics prediuen que energèticament és més favorable que la *sin*-piramidalització, ja que provoca una major estabilització en les molècules, s'han descrit menys exemples.³⁷

També existeix una situació intermitja (**Figura 2.2d**) que és la que es troba normalment en els alquens *anti*-Bredt, on la torsió i la piramidalització es donen simultàniament.³⁸

³⁷ a) Wiseman, J. R.; Pletcher, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 956-962. b) Shea, K. J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715. c) Levy, A.; Cohen, S.; Agranat, I. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2755-2763.

³⁸ a) Wijnsman, G. W.; Iglesias, G. A.; Beekman, M. C.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F.; Kooijman, H.; Spek, A. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1216-1227. b) Squillacote, M. E.; DeFellipis, J.; Shu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15983-15988. c) Barrows, S. E.; Eberlein, T. H. *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1329-1333.

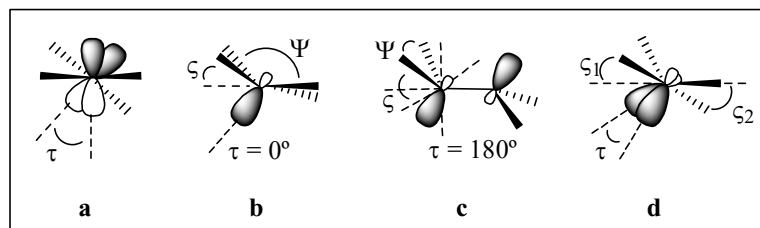


Figura 2.2: Tipus de distorsió en olefines tensionades.

Per al cas concret dels alquens piramidalitzats, la quantificació del grau de piramidalització es pot efectuar utilitzant diferents paràmetres, essent el més utilitzat l'angle de piramidalització, Φ ,³⁹ que es defineix com l'angle entre el pla que conté un àtom de carboni olefinic i els dos substituents units a ell i la prolongació de l'eix que conté els dos àtoms de carboni olefínics (**Figura 2.3a**). Estrictament parlant, Φ només es pot aplicar sobre aquells alquens que pertanyen al grup puntual de simetria C_{2v} . Per aquesta raó, en els alquens que no compleixen aquesta condició de simetria s'ha d'utilitzar un altre paràmetre. Un d'ells, com ja s'ha comentat anteriorment, és l'angle ς , complementari de l'angle fora del pla Ψ , que es defineix com l'angle diedre entre els plans $R_1-C=C-R_2$ i $R_3-C=C-R_4$ (**Figura 2.3b**).⁴⁰

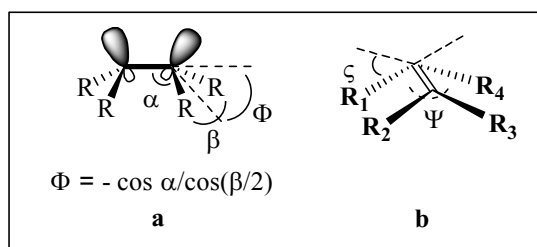


Figura 2.3: Representació d'un alquè piramidalitzat i dels angles Φ i Ψ .

³⁹ Volland, W. V.; Davidson, E. R.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533-537.

⁴⁰ a) Jason, M. E.; McGinney, J. A.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6531-6532. b) Watson, W. H.; Galloy, J.; Bartlett, P. D.; Roof, A. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2022-2031. c) Gleiter, R.; Spanget-Larsen, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 927-930. d) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Brown, F. K.; Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Spellmeyer, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5980-5988. e) Spanget-Larsen, J.; Gleiter, R. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3345-3350.

Com es veurà més endavant, valors petits de l'angle de piramidalització són bastant irrelevantes, però, quan la piramidalització és d'una magnitud important, la reactivitat característica dels dobles enllaços canvia dràsticament. Aquesta distorsió provoca que els alquens piramidalitzats reaccionin amb nucleòfils,⁴¹ s'oxidin fàcilment amb oxigen,⁴² donin reaccions Diels-Alder amb diens i dimeritzin donant lloc a productes de cicloaddició [2 + 2].

Des d'un punt de vista orbitalic, la piramidalització permet la combinació dels orbitals 2s dels àtoms de carboni olefínics amb l'orbital *p*. L'increment del caràcter 2s estableix els orbitals moleculars π i π^* . Per altra banda, aquesta rehibridació disminueix el solapament dels orbitals *p* en comparació amb el solapament que tenen quan es troben perfectament paral·lels, fet que produeix una desestabilització de l'orbital molecular π . L'efecte estabilitzant degut a l'increment en caràcter 2s i l'efecte desestabilitzant degut a la disminució del solapament es contrarresten, de manera que l'energia de l'orbital molecular π es manté relativament inalterada. En canvi, la disminució del solapament entre els orbitals *p* estableix l'orbital molecular π^* . Per tant, l'orbital molecular π^* disminueix ràpidament en energia al augmentar la piramidalització. Així doncs, excitar un electró des de l'orbital π a l'orbital π^* es fa menys costós energèticament al augmentar la piramidalització.^{39,43}

Aquesta estabilització de l'orbital π^* és la responsable de que els alquens piramidalitzats presentin caràcter dirradicalari, de que experimentin fàcilment processos de reducció, de que formin amb facilitat complexos estables amb metalls de transició com el Pt(0), que pot donar densitat electrònica a aquest orbital molecular,⁴⁴ de l'efecte batocròmic observat en els

⁴¹ a) Eaton, P. E.; Maggini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230-7232. b) Schäfer, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253-5254.

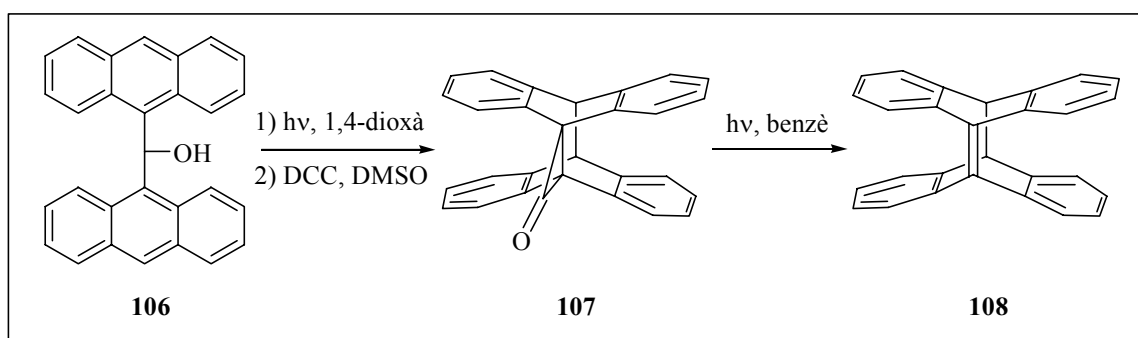
⁴² a) Wiberg, K. B.; Matturro, M. G.; Okarma, P. J.; Jason, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2194-2200. b) Bartlett, P. D.; Banavali, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050. c) Smith, J. M.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3816-3817.

⁴³ Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4710-4718.

⁴⁴ a) Kumar, A.; Lichtenhan, J. D.; Critchlow, S. C.; Eichinger, B. E.; Borden W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5633-5634. b) Morokuma, K.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1912-1914. c) Nicolaides, A.; Smith, J. M.; Kumar, A.; Barnhart, D. M.; Borden, W. T. *Organometallics*, **1995**, *14*, 3475-3485. d) Uddin, J.; Dapprich, S.; Frenking, G. *Organometallics*, **1999**, *18*, 457-465. e) Yates, B. F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 142-152. f) Theophanous, F. A.; Tasiopoulos, A. J.; Nicolaides, A.; Zhou, X.; Jonson, W. T. G.; Borden, W. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3001-3004.

espectres de UV al incrementar-se la piramidalització^{43,45} i de l'important desapantallament que experimenten els àtoms de carboni olefínics en l'espectre de RMN de ¹³C.^{38b,46}

El primer alquè piramidalitzat, el 9,9'-dideshidrodiantracè, **108**, va ser descrit per Weinshenker i Greene el 1968, a partir de la descarbonilació fotoquímica de la ciclopropanona **107**, prèviament sintetitzada a partir del carbinol **106** (**Esquema 2.1**).⁴⁷



Esquema 2.1: Síntesi del primer alquè piramidalitzat **108**.

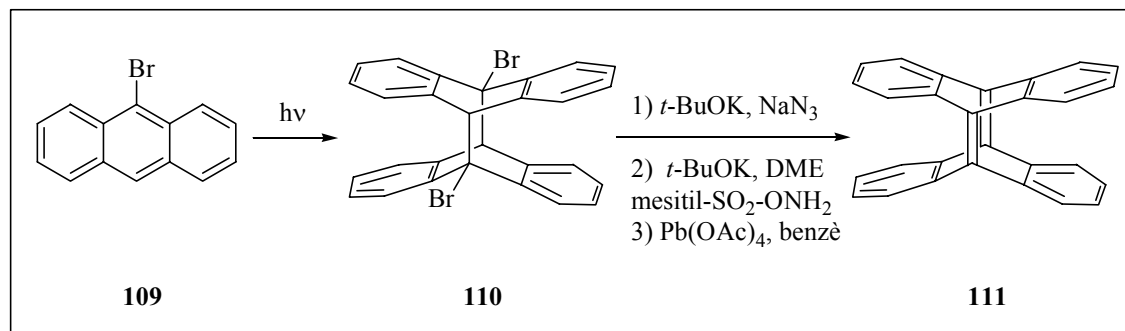
Sis anys més tard, Greene, va proposar una segona síntesi per a la obtenció de **108**, i al mateix temps, va descriure la síntesi del 9,9',10,10'-tetradeshidrodiantracè, **111**, un producte d'extraordinari interès teòric, donat que conté dos dobles enllaços carboni-carboni piramidalitzats, paral·lels i relativament pròxims, fet que permet interaccions electròniques π - π a través de l'espai (**Esquema 2.2**).⁴⁸

⁴⁵ a) Gleiter, R.; Schäfer, W. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 369-375. b) Martin, H. D.; Mayer, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 283-314.

⁴⁶ a) Vázquez, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 2100-2103. b) Rasul, G.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 7197-7201.

⁴⁷ Weinshenker, N. M.; Greene, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-506.

⁴⁸ Viavattene, R. L.; Greene, F. D.; Cheung, L. D.; Majaste, R.; Trefonas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342-4343.



Esquema 2.2: Síntesi del 9,9',10,10'-tetradeshidroiantracè, 111.

Des de la publicació dels treballs de Greene, molts grups d'investigació s'han interessat tant per la síntesi com per la realització de càlculs teòrics dels alquens piramidalitzats. Actualment, en la literatura es troben descrits nombrosos alquens piramidalitzats en diferents sistemes policíclics. A la **Figura 2.4** es mostren alguns dels exemples més representatius.^{7j,41,42,49}

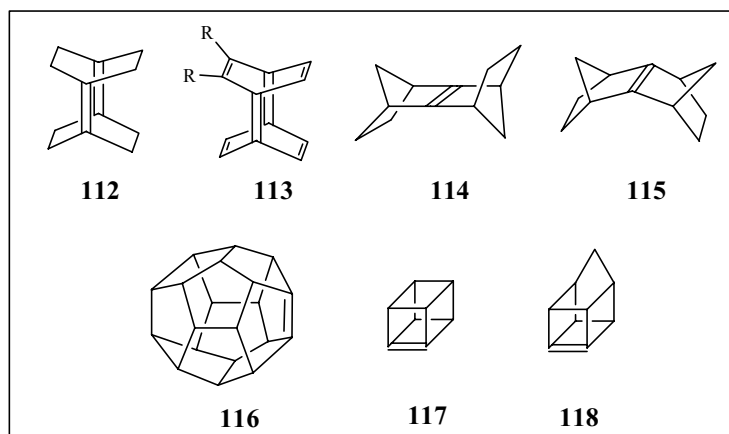


Figura 2.4: Alguns exemples d'alquens piramidalitzats.

⁴⁹ a) Lukin, K.; Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652-7656. b) Tsuji, T.; Nishida, S.; Okuyama, M.; Osawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813. c) Tsuji, T.; Okuyama, M.; Ohkita, M.; Imai, T.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2151-2152. d) Weber, K.; Voss, T.; Heimbach, D.; Weiler, A.; Keller, M.; Wörth, J.; Knothe, L.; Exner, K.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5471-5474.

Els treballs realitzats amb alquens piramidalitzats durant els anys setanta i vuitanta van ser recopilats pel Prof. W. T. Borden en un excel·lent article de revisió publicat en el 1989.⁵⁰ Més recentment, els directors de la present Tesi han recopilat els treballs realitzats des del 1989 fins a finals del 2004.⁵¹ En conseqüència, en la present introducció no es realitzarà una descripció extensa de la síntesi i reactivitat d'aquests compostos, informació que el lector pot consultar en aquests articles de revisió.

No obstant això, considerant la relació amb el tema de la present Tesi Doctoral, és interessant comentar la sèrie dels derivats del triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alqu-3(7)-è per a $n \leq 3$, **119-123**, en la que han treballat tant el grup de Borden com el nostre i que constitueix, sens dubte, la major sèrie de derivats per a estudiar i comparar els efectes produïts per l'increment de la piramidalització (**Figura 2.5**).^{42c,43,46a,52}

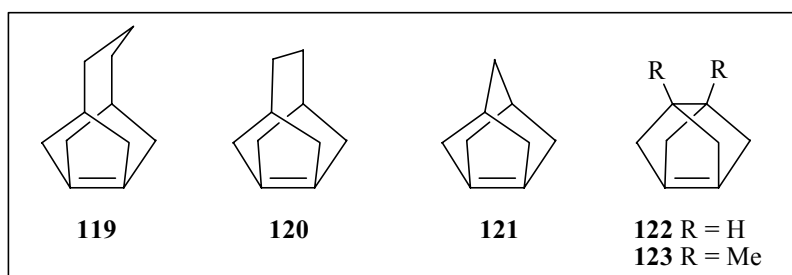


Figura 2.5: Alquens piramidalitzats continguts a l'esquelet de triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alqu-3(7)-è.

La **Taula 2.1** mostra dades experimentals i teòriques dels alquens piramidalitzats **119-123** i del biciclo[3.3.0]oct-1(5)-è, **124**, que pot considerar-se un derivat del triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alqu-3(7)-è, amb $n = \infty$, i utilitzar-se com a referència.

⁵⁰ Borden, W. T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095-1109.

⁵¹ a) Vázquez, S.; Camps, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208. b) Vázquez, S.; Camps, P. *Anales R. Soc. Esp. Quim.* **2005**, *101* (4), 13-21.

⁵² a) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solans, X.; Vázquez, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912-914. b) Camps, P.; Luque, F. J.; Orozco, M.; Pérez, F.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605-8608. c) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Méndez, N.; Pérez, F.; Pujol, X.; Solans, X.; Vázquez, S.; Vilalta, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4679-4696.

Taula 2.1: Triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alqu-3(7)-ens i compostos relacionats.

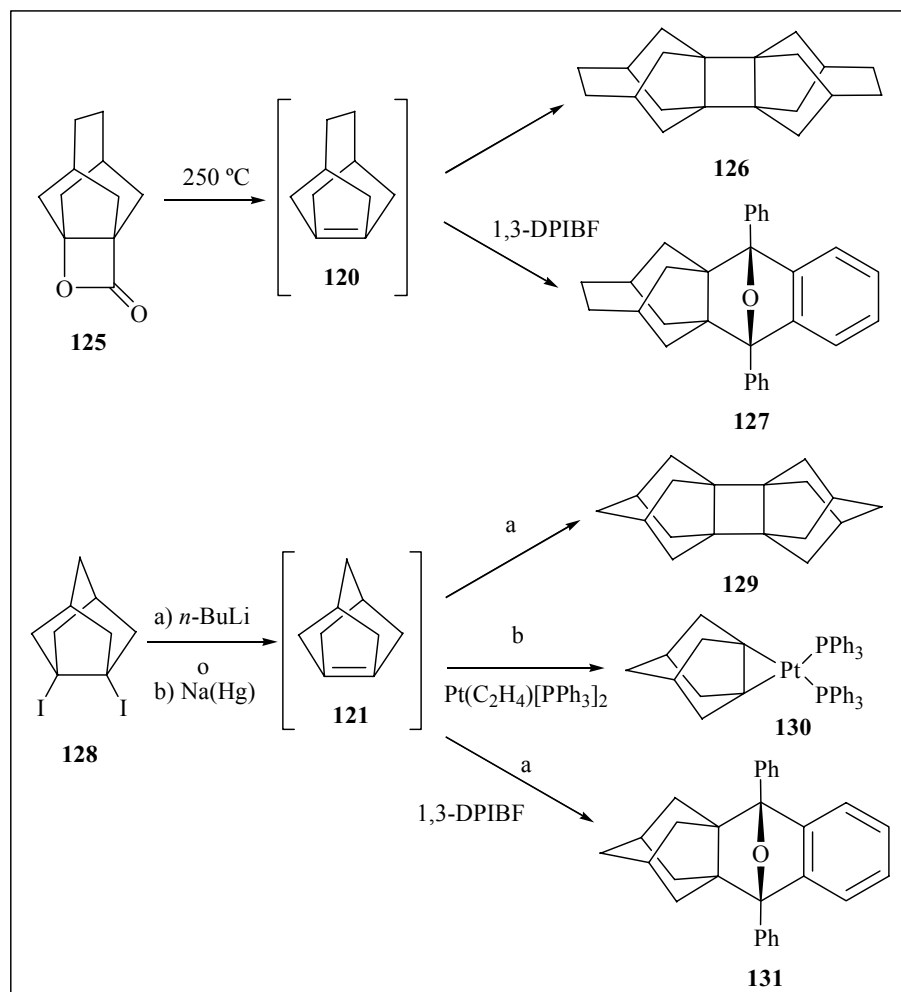
	124	119	120	121	122	123
Angle de piramidalització (Φ) ^a	5.9°	28.1°	42.0°	53.7°	61.9°	61.7°
d(C=C) (Å) ^a	1.337	1.342	1.348	1.362	1.380	1.380
Calor d'hidrogenació (Kcal / mol) ^a	-24.8	-40.9	-59.4	-75.8	-99.1	-96.5
OSE (Kcal / mol) ^{a,b}	0.0	16.7	35.4	52.2	74.7	72.2
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV) ^a	6.9	6	5.42	4.79	4.17	4.21
¹³ C RMN δ (ppm) ^c	143.9 ^c (146.0) ^d	156.1 ^c (157.3) ^d	168.6 ^c	178.2 ^c	201.2 ^c	192.5 ^c
UV ^d (nm)	190	217 ± 5	245 ± 15	–	–	–
IR ^d (cm ⁻¹)	1685	1611 ± 5	1557	1496	–	–

^aCalculat per B3LYP/6-31G(d). ^bCalculat com la diferència entre la energia d'hidrogenació de cada alquè i la del compost de referència biciclo[3.3.0]oct-1(5)-è, **124**. ^cCalculat amb GIAO-MPW1PW91/6-31G(d)/B3LYP/6-31G(d). ^dValor experimental.

Com es pot veure a la taula, els derivats bisnoradamantànics **122** i **123**, descrits pel nostre grup d'investigació, i amb angles de piramidalització de 62° són els més piramidalitzats de la sèrie i es troben entre els alquens més piramidalitzats descrits en la bibliografia. L'augment de la piramidalització observat en passar de **119** a **123** justifica l'efecte batocròmic observat en l'espectre d'UV i el desapantallament progressiu observat pels àtoms de carboni olefínics en l'espectre de ressonància magnètica nuclear de ¹³C calculat per mètodes teòrics.

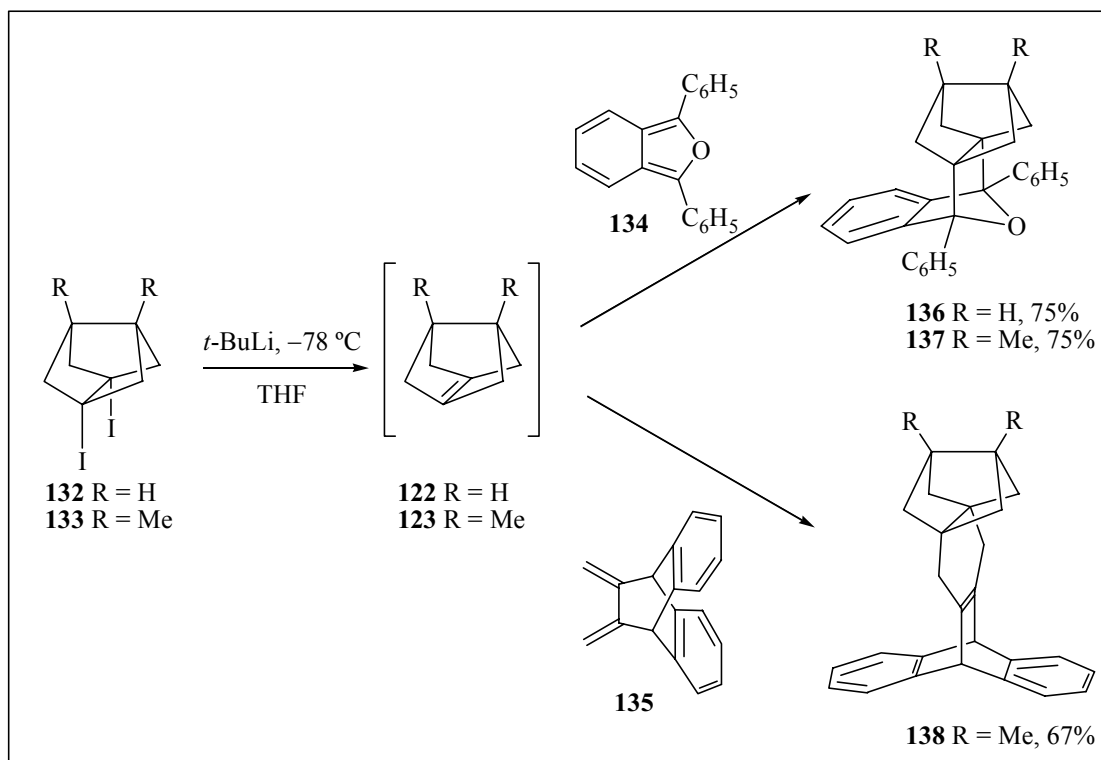
Cal destacar que mentre que el compost **119** és aïllable,^{42c} tot i que sensible a l'oxidació en contacte amb aire, els altres membres de la sèrie no ho són. Així doncs, l'increment de la piramidalització fa que la generació dels alquens piramidalitzats sigui més complexe i que no es puguin aïllar com a tals, sinó com a productes més estables, ja sigui en forma de dímers per reacció de cicloadició [2 + 2], o en forma d'atrapats, per reacció amb diens donant lloc a adductes Diels-Alder, o per reacció amb metalls de transició com el Pt(0) proporcionant complexos estables (**Esquema 2.3**).^{44a,c,53}

⁵³ a) Renzoni, G. E.; Yin, T.-K.; Miyake, F.; Borden, W. T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1581-1584. b) Renzoni, G. E.; Yin, T.-K.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7121-7122.



Esquema 2.3: Síntesi, atrapament i dimerització dels alquens piramidalitzats **120** i **121**.

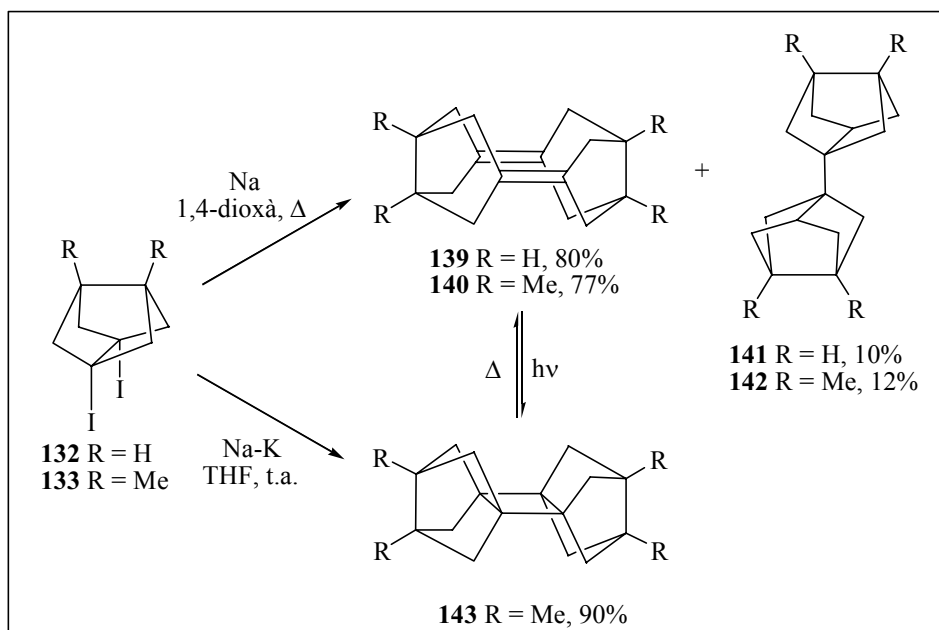
Fa uns deu anys, el nostre grup d'investigació va descriure la generació, atrapament i dimerització dels alquens piramidalitzats **122** i **123**. Tots dos alquens van ser atrapats com a adductes Diels-Alder per reacció dels seus corresponents precursors diiodats, **132** i **133**, respectivament, amb *t*-butilliti en presència d'1,3-difenilisobenzofuran (1,3-DPIBF, **134**) o 11,12-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135**, amb rendiments elevats (**Esquema 2.4**).^{28b,52a,b}



Esquema 2.4: Síntesi i atrapat en forma d'adductes Diels-Alder dels alquens piramidalitzats **122** i **123**.

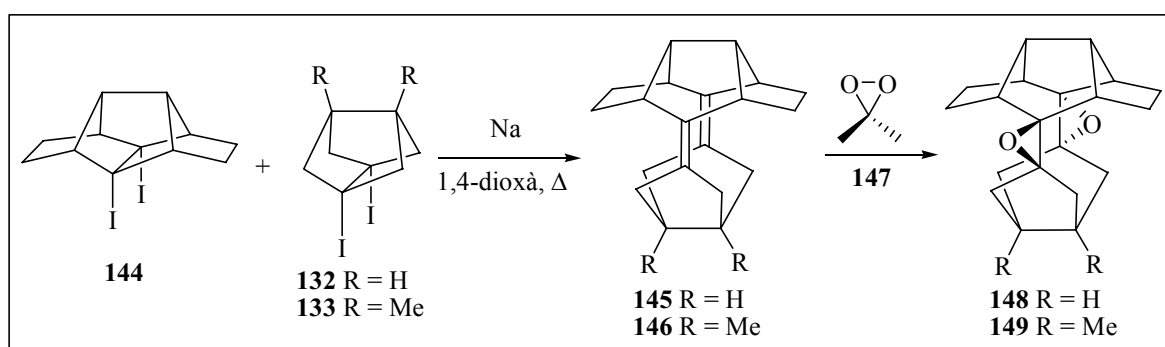
A més, per reacció dels precursors diiodats amb sodi fos en el si d'1,4-dioxà a reflux es van obtenir, amb bons rendiments els diens **139** i **140**, la formació dels quals, sens dubte, havia implicat la dimerització [2 + 2] dels alquens piramidalitzats i la posterior retrocicloaddició tèrmica [2 + 2] dels dímers ciclobutànics inicialment formats, degut a la inestabilitat d'aquests a l'elevada temperatura de treball. De fet, quan la dimerització es va portar a terme amb **133** i aliatge de sodi-potassi a temperatura ambient en el si de THF anhidre, es va poder aïllar amb rendiment gairebé quantitatiu el dímer ciclobutànic **143**. A més, es va aconseguir transformar el dímer ciclobutànic **143** en el corresponent dímer diènic **140** per tractament tèrmic, i aquest es va poder ciclar a **143** per irradiació fotoquímica (**Esquema 2.5**).^{28b,52,54}

⁵⁴ a) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solà, Ll.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601-8604. b) Camps, P.; Pérez, F.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9727-9734.



Esquema 2.5: Síntesi dels dímers diènics **139** i **140** i del dímer ciclobutànic **143**.

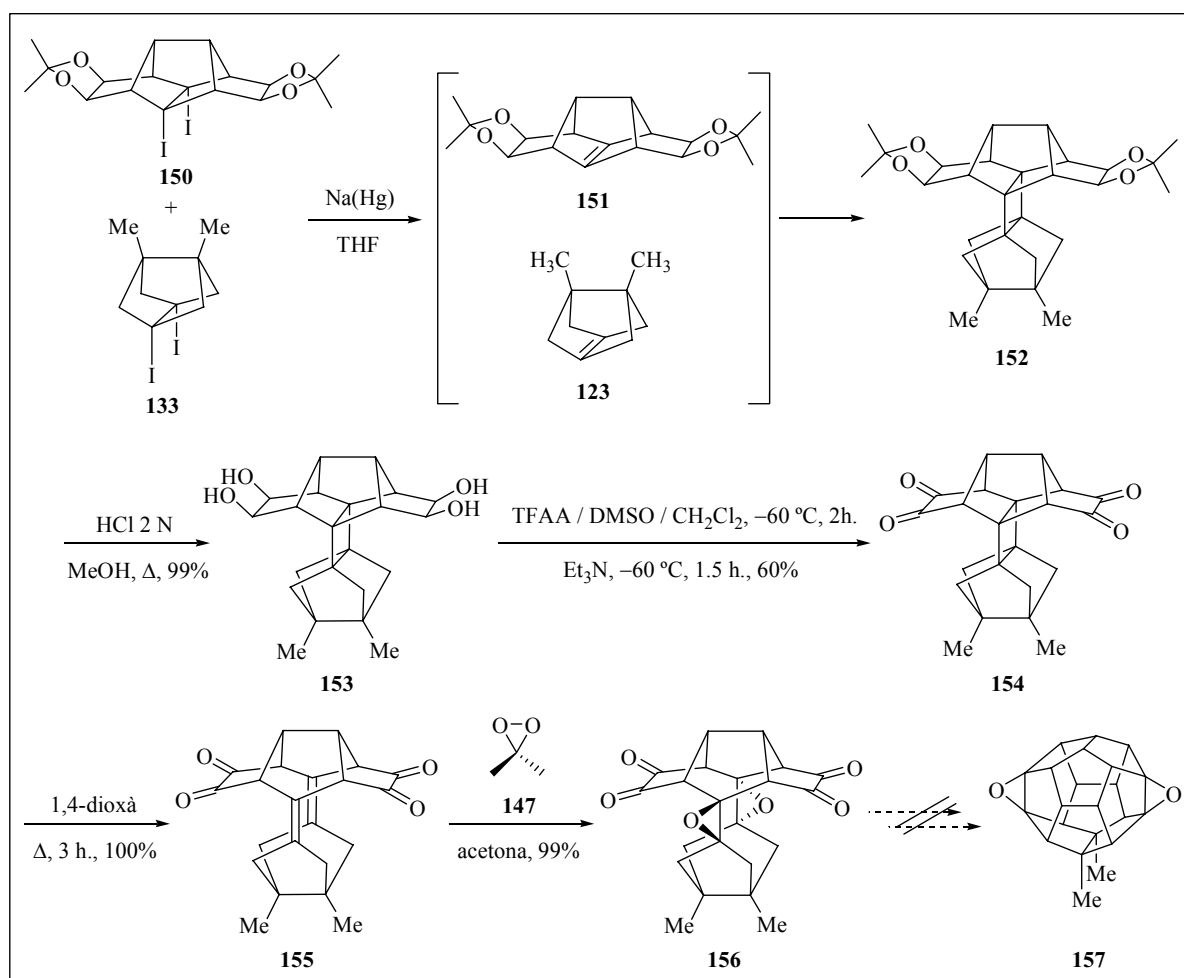
A més de dur a terme la dimerització de **122** i **123**, el nostre grup també va realitzar el primer acoblament creuat de dos alquens altament piramidalitzats, amb l'objectiu d'accedir a compostos policíclics més complexes. Així doncs, la reacció de **144** amb un excés de **132** o **133** en presència de sodi fos a reflux d'1,4-dioxà va conduir als derivats tetrascododecaedradiènics **145** i **146**, que es van aïllar i caracteritzar en forma dels corresponents bisepòxids, **148** i **149**, respectivament (**Esquema 2.6**).^{52c}



Esquema 2.6: Acoblament creuat de dos alquens altament piramidalitzats diferents.

Posteriorment, vam dur a terme un acoblament creuat entre dos alquens altament piramidalitzats amb un d'ells *funcionalitzat*, per a obtenir un derivat tetrascododecaedrànic

polifuncionalitzat en posicions estratègiques com a intermedi sintètic cap al dodecaedrà. Així doncs, la reacció entre l'alquè piramidalitzat funcionalitzat **151** i l'alquè piramidalitzat tricíclic **123**, generats per reacció de **150** i **133** amb amalgama de sodi en el si de THF anhidre a temperatura ambient, va donar lloc al compost ciclobutànic **152** amb bon rendiment, a partir del qual, i utilitzant transformacions sintètiques senzilles, vam poder avançar fins a la tetracetona **156**. Malauradament, tots els esforços encaminats a convertir **155** o **156** en un derivat dodecaedrànic van resultar infructuosos (**Esquema 2.7**).^{28c,55}



Esquema 2.7: Síntesi de derivats tetrascododecaedrànics funcionalitzats.

⁵⁵ a) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4225-4228. b) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S.; Pericàs, M. A.; Puigjaner, C.; Solà, Ll. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8511-8520.

Com acabem de veure, els alquens piramidalitzats tenen molt interès teòric i poden ser útils com a intermedis sintètics en química orgànica per a accedir a compostos policíclics més complexos. Ara bé, el fet que la gran majoria d'alquens piramidalitzats siguin hidrocarburs no funcionalitzats ha limitat fins ara molt la seva utilitat.

Per això, recentment el nostre grup de recerca ha descrit la preparació de set alquens altament piramidalitzats, **158-164**, on l'esquelet bisnoradamantànic presenta grups funcionals (**Figura 2.6**).^{28c,56}

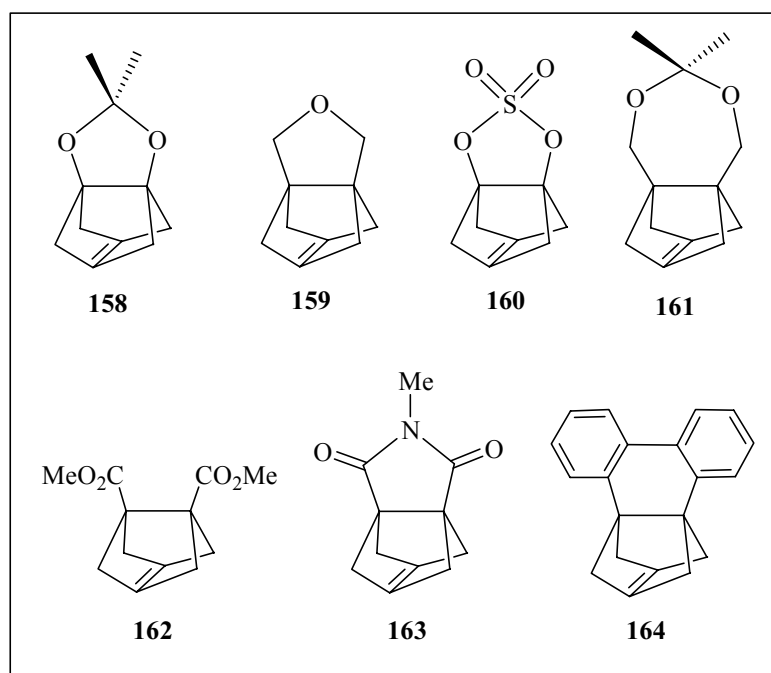
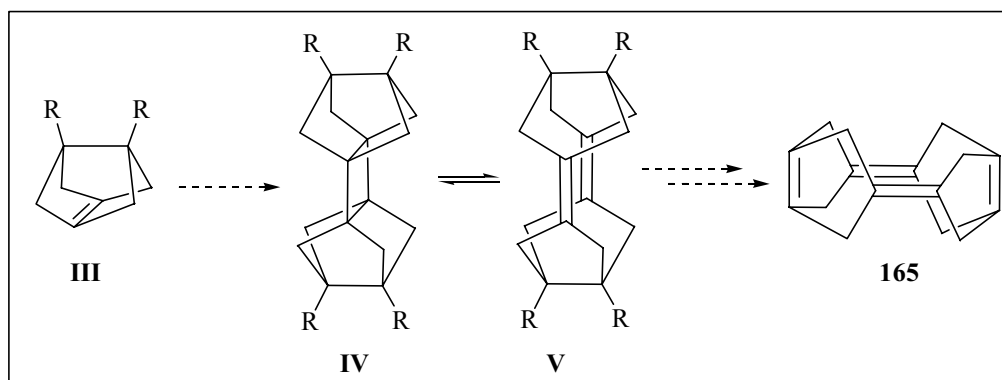


Figura 2.6: Alquens piramidalitzats funcionalitzats derivats del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-è.

El principal objectiu del treball desenvolupat a la Tesi Doctoral de la M. Rosa Muñoz, recentment defensada, era accedir a dímers diènics funcionalitzats d'estructura general **V**. A partir d'aquests dímers, per manipulació dels substituents R, ens plantejarem accedir al tetraè **165**, un compost d'extraordinari interès teòric (**Esquema 2.8**).

⁵⁶ a) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10081-10086. b) Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1945-1948. c) Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7645-7652. d) Muñoz, M. R. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2007**. e) Camps, P.; Colet, G.; Delgado, S.; Muñoz, M. R.; Pericàs, M. A.; Solà, Ll.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, en premsa (DOI: 10.1016/j.tet.2007.03.094).



Esquema 2.8: Possible seqüència sintètica per a l'obtenció del tetraè, **165**.

L'interès del tetraè **165** és doble. D'una banda, càlculs teòrics [B3LYP/6-31G(d)] prediuen certa piramidalització per tots quatre doble enllaços ($\Phi = 26.3^\circ$, $\Phi' = 34.1^\circ$), just en el límit del que podem considerar aïllable. D'altra banda, les distàncies calculades entre els dos parells de dobles enllaços paral·lels són $d = 3.619 \text{ \AA}$ i $d' = 3.789 \text{ \AA}$, respectivament, la qual cosa fa pensar que aquest compost podria presentar interaccions π - π importants a través de l'espai (**Figura 2.7**).^{51a,57}

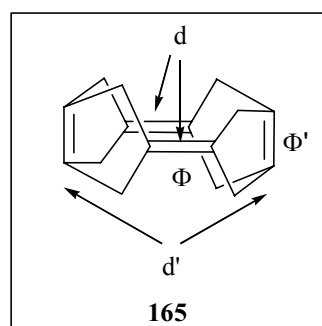


Figura 2.7: Representació del tetraè, **165**.

Malauradament, malgrat que el nostre grup va poder generar i atrapar tots els alquens piramidalitzats recollits a la **Figura 2.6**, només es van poder obtenir els dímers diènics derivats de **158**, **159** i **161**, a partir dels quals no vam poder accedir al tetraè, **165**.

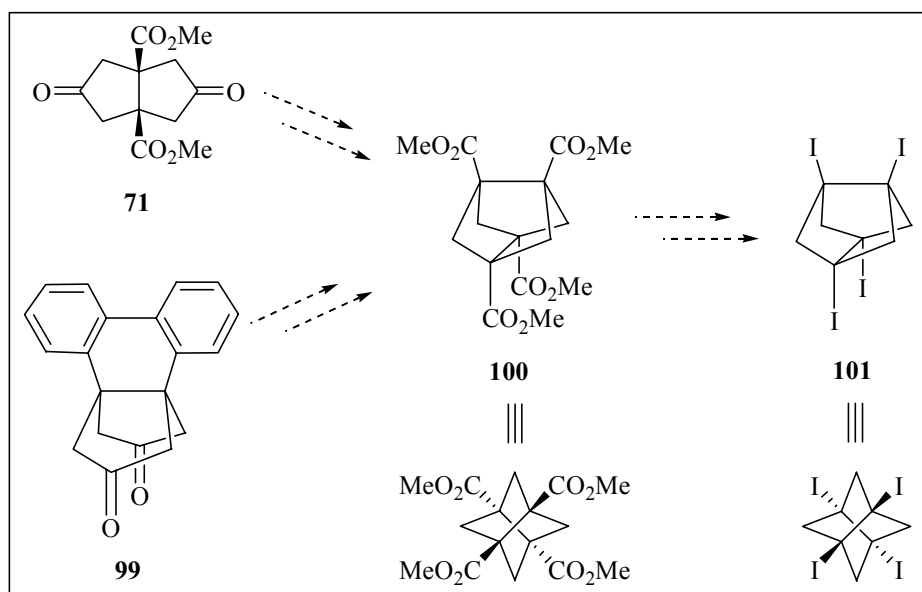
⁵⁷ Lange, H.; Schäfer, W.; Gleiter, R.; Camps, P.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3478-3480.

Considerant aquests resultats, a l'inici de la present Tesi Doctoral, ens vam plantejar una aproximació alternativa, probablement més arriscada però, alhora, molt més curta.

2.2 Objectius

Considerant l'experiència prèvia del grup de recerca i la nostra confiança en que la generació d'alquens piramidalitzats funcionalitzats podria permetre la utilització dels seus dímers o d'altres derivats, com a intermedis sintètics per a l'obtenció de compostos policíclics més complexes, els objectius que ens vam plantejar per aquest capítol de la present Tesi Doctoral van ser:

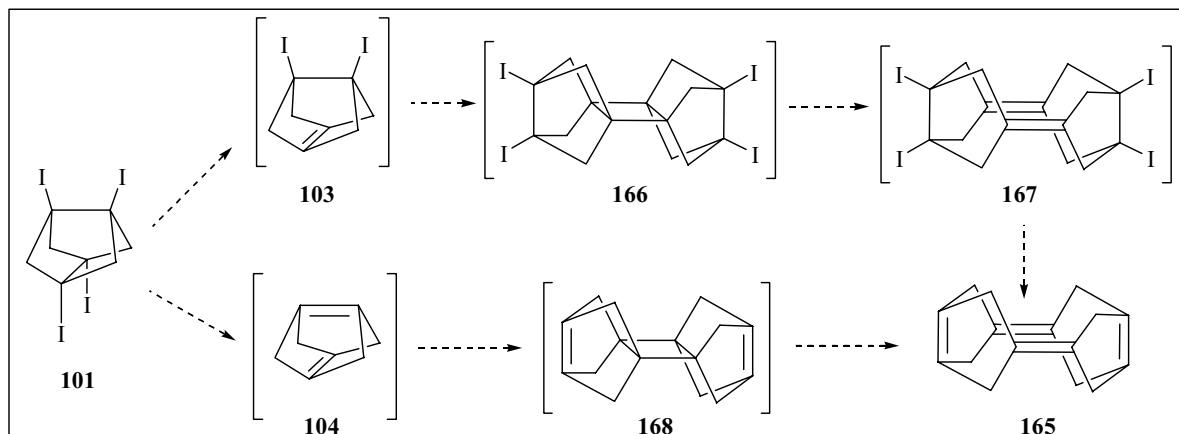
1) Posar a punt una seqüència sintètica que permetés l'obtenció del compost 1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, a partir del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **100**, teòricament fàcilment accessible a partir de les dicetones bicícliques **71** i/o **99** (Esquema 2.9).



Esquema 2.9: Ruta sintètica plantejada per a accedir a **101**.

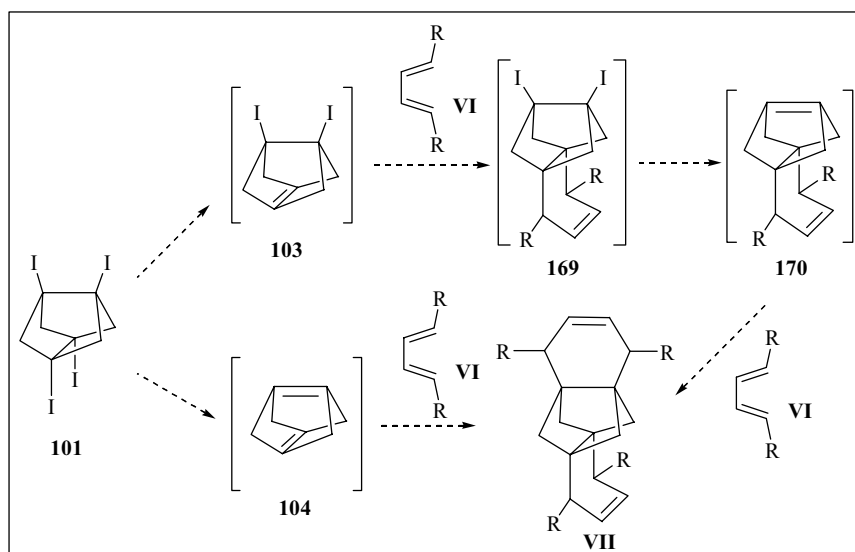
2) A partir del compost tetraiodat **101** i aplicant el mètode de generació i dimerització d'alquens altament piramidalitzats desenvolupat en el nostre grup d'investigació, assajar l'obtenció del tetraè **165**. La seva formació podria tenir lloc mitjançant un procés per etapes a través de l'alquè piramidalitzat **103** o bé, per la formació de l'hipotètic diè **104**, que contindria

dos dobles enllaços carboni-carboni altament piramidalitzats perpendiculars entre si (**Esquema 2.10**).



Esquema 2.10: Possibles mecanismes per a la formació del tetraè **165**.

3) Paral·lelament, a partir del compost tetraiodat **101** s'estudiaria la preparació de compostos policíclics més complexes d'estructura general **VII**, mitjançant reaccions d'atrapat en forma d'adductes Diels-Alder amb diens d'estructura general **VI**. Anàlogament al procés descrit per a la dimerització, això podria tenir lloc per etapes, a través dels alquens piramidalitzats **103** i **170**, o bé directament, implicant la formació del diè **104** (**Esquema 2.11**).

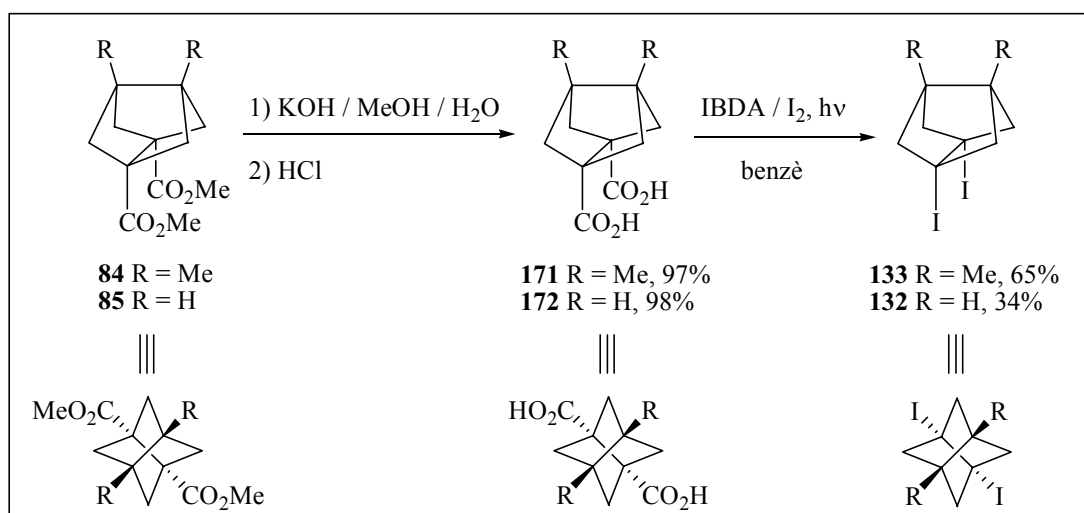


Esquema 2.11: Possibles mecanismes per a la formació de compostos d'estructura general **VII**.

2.3 Part teòrica

2.3.1 Antecedents a la síntesi de sistemes bisnoradamantànics diiodats

Com ja hem comentat prèviament, el mètode més utilitzat per a generar alquens piramidalitzats implica el tractament d'un compost 1,2-diiodat amb un reactiu organolític o un metall. Fa alguns anys el nostre grup d'investigació va posar a punt la seqüència sintètica que es recull a l'**Esquema 2.12**, que permet accedir a compostos bisnoradamantànics diiodats com **132** i **133**.^{28b,52,54}



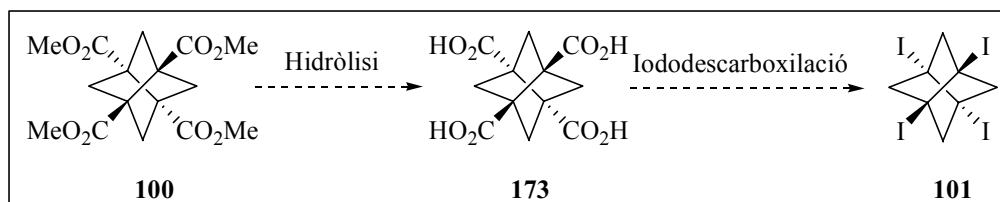
Esquema 2.12: Síntesi dels bisnoradamantans diiodats **132** i **133**.

Així doncs, la hidròlisi en medi alcalí dels dièsters tríclics **84** i **85**, sintetitzats a partir de les corresponents cetones bicíclics **70** i **75** utilitzant la seqüència mostrada a l'**Esquema 1.12**, i la posterior iodod Descarboxilació radicalària dels diàcids tríclics **171** i **172**, utilitzant la modificació de Moriarty⁵⁸ del mètode descrit per Suárez,⁵⁹ va conduir els corresponents productes diiodats desitjats **133** i **132**, respectivament.

⁵⁸ Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S.; Dalecki, T. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 675-676.

⁵⁹ Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 402-404.

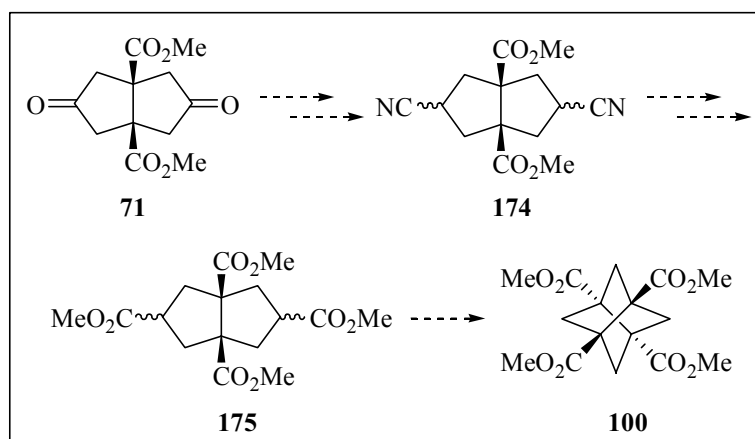
Un dels objectius d'aquest capítol era la síntesi del compost tetraiodat **101**. Considerant la seqüència descrita pel nostre grup d'investigació per a la formació de sistemes bisnoradamantànics diiodats, semblaria raonable l'obtenció de **101** a partir de la quàdruple iododescarboxilació del tetraàcid **173**, que podria ser sintetitzat prèviament a partir del tetraèster **100** (**Esquema 2.13**).



Esquema 2.13: Possible ruta sintètica per a la formació del compost tetraiodat **101**.

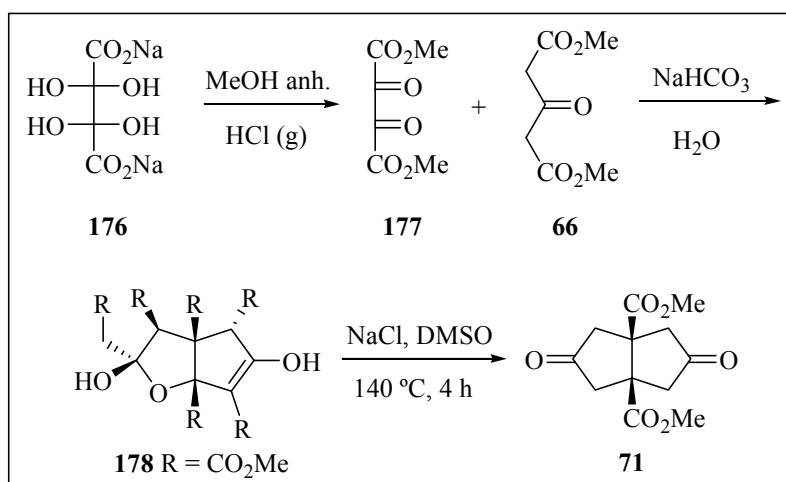
2.3.2 Síntesi del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **100**

Per a la preparació del tetraèster **100** vam considerar que la dicetona bicíclica **71** podria constituir un producte de partida adient. Inicialment, a partir de **71**, vam plantejar l'obtenció de la mescla estereoisomèrica de dinitrils **174** i des d'aquesta mescla, accedir al tetraèster tricíclic **100**, tal com havíem fet prèviament a la síntesi del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, **85**, i del seu derivat 3,7-dimetilat, **84**, (**Esquema 2.14**).



Esquema 2.14: Possible ruta sintètica per a l'obtenció del tetraèster **100**.

La preparació de la dicetona bicíclica **71** implica una reacció de Weiss entre el 2,3-dioxobutandioat de dimetil, **177**, i l'acetondicarboxilat de dimetil, **66**, que va ser descrita fa anys pel nostre grup de recerca (**Esquema 2.15**).²⁷ Així, per reacció de **177**, prèviament sintetitzat per tractament de la sal dissòdica de l'àcid dihidroxitartàric, **176**, amb MeOH anhidre i HCl gas,⁶⁰ amb dos equivalents d'acetondicarboxilat de dimetil es va obtenir l'hemicetal **178**, que per reacció de descarboxilació de Krapcho⁶¹ va proporcionar la dicetona bicíclica **71** amb un rendiment global del 16%.



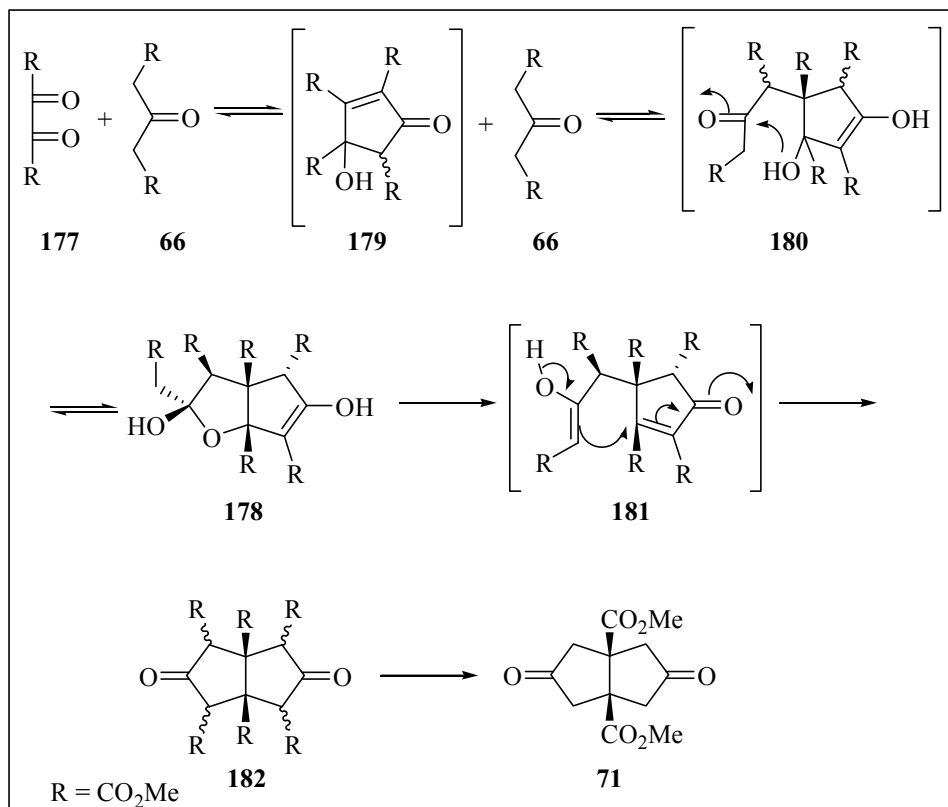
Esquema 2.15: Síntesi de la cetona bicíclica **71**.

El mecanisme proposat per Deslongchamps i col. per a la formació de **71** és diferent del que normalment està implicat en la síntesi de Weiss (veure **Esquema 1.9**) i involucra l'obtenció de l'hemiacetal **178**, que s'obté per reacció tipus Michael de l'intermedi **179** amb una molècula de **66** seguida de ciclació intramolecular. El tractament de **178** en les condicions de descarboxilació de Krapcho originaria l'obertura d'anell seguida de ciclació per a proporcionar l'esperada dicetona hexaèster **182**, que evoluciona cap a la cetona bicíclica **71**.

⁶⁰ a) Fox, H. H. *J. Org. Chem.* **1947**, *22*, 535-539. b) Song, Z.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8126-8134.

⁶¹ a) Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957-960. b) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, *10*, 805-822. c) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, *10*, 893-914.

L'estructura del compost **178** es va confirmar inequívocament mitjançant estudis de difracció de raigs X (**Esquema 2.16**).⁶²

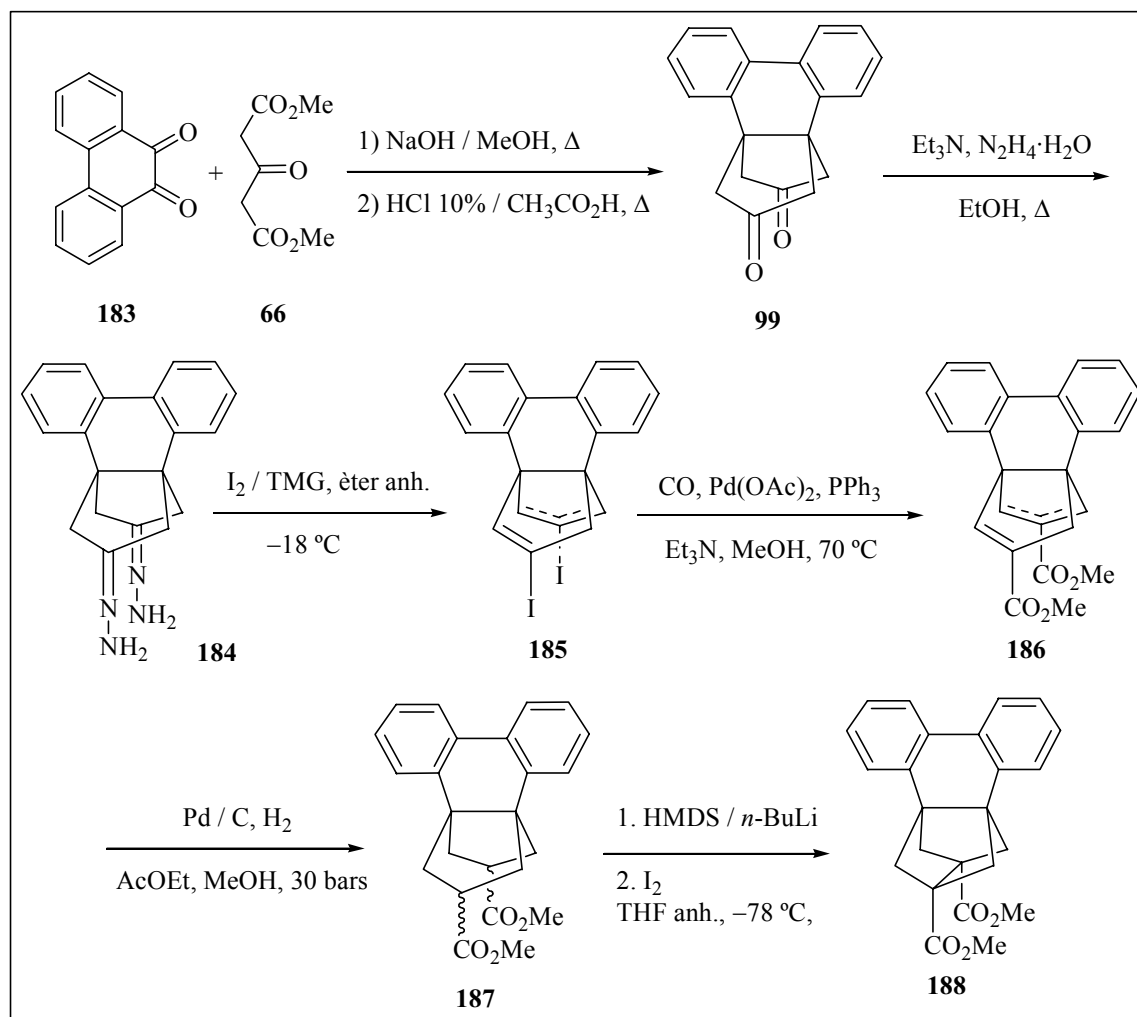


Esquema 2.16: Possible mecanisme per a la formació de **178** i **71**.

Un cop sintetitzada la cetona bicíclica **71** ja es podia escometre l'obtenció del tetraèster tricíclic **100** mitjançant la seqüència plantejada en l'**Esquema 2.14**. Malauradament, en aquest cas, l'aplicació a la dicetona **71** de les condicions que havien transformat **70** i **75** en la mescla de dinitrils **78** i **79** (**Esquema 1.12**), no va conduir a la mescla esteoisomèrica de dinitrils **174**, probablement degut a la incompatibilitat dels èsters metílics de **71** amb el cianur potàssic. Així doncs, es va decidir abandonar aquesta seqüència sintètica i trobar una metodologia alternativa que permetés l'obtenció del dièster tricíclic **100**.

⁶² Deslongchamps, G.; Mink, D.; Boyle, P. D.; Singh, N. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1162-1164.

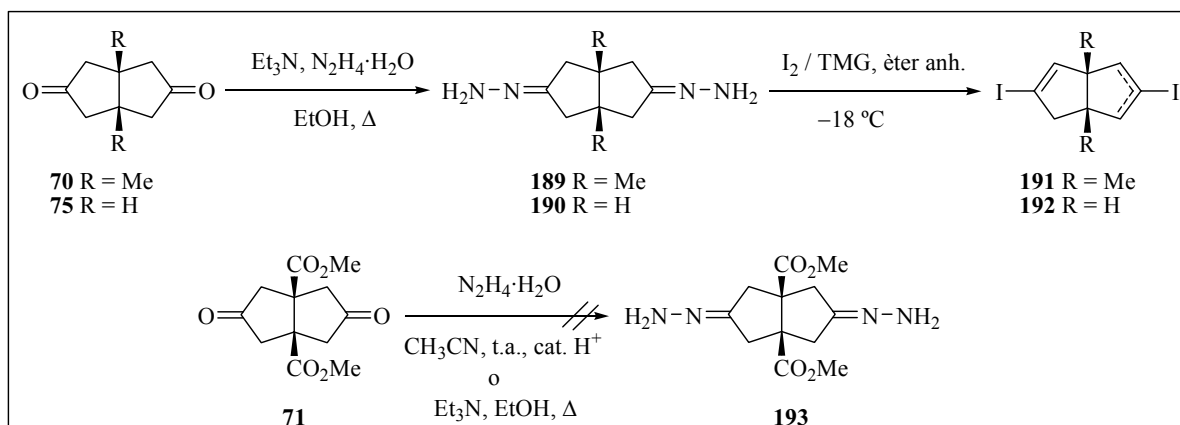
En paral·lel a aquest treball, la Dra. M. R. Muñoz, en la seva Tesi Doctoral, va posar a punt una seqüència per a obtenir el dièster **188** a partir de la dicetona **99**. En aquest cas, la mescla estereoisomèrica de dièsters s'obtenia mitjançant una reacció de metoxicarbonilació d'un iodur vinílic (**Esquema 2.17**).^{56d,63}



Esquema 2.17: Seqüència sintètica per a l'obtenció del dièster **188**.

⁶³ Ayats, C.; Camps, P.; Duque, M. D.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8715-8718.

Si bé l'aplicació d'aquesta metodologia a les dicetones **70** i **75** també va proporcionar els corresponents diiodurs vinílics, **191** i **192**,⁶⁴ malauradament, la reacció de la dicetona **71** amb hidrazina utilitzant condicions àcides o bàsiques no va proporcionar la bis-hidrazona desitjada **193**, sinó una mescla complexa on semblava que la hidrazina havia reaccionat amb els grups èster (**Esquema 2.18**).

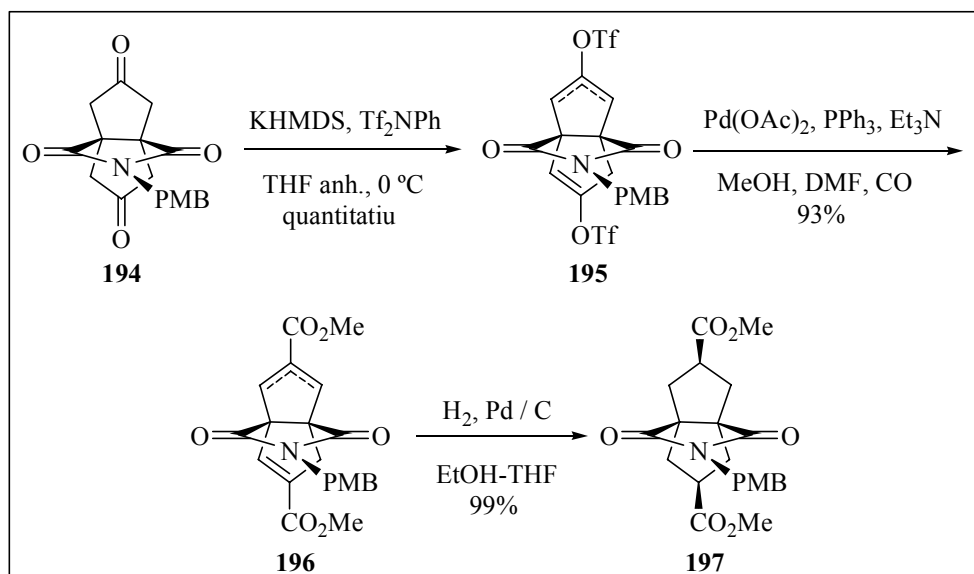


Esquema 2.18: Síntesi dels diiodurs vinílics **191** i **192** i intents d'obtenció de la hidrazona **193**.

El 1996, Mink i Deslongchamps, van descriure la conversió amb rendiments quasi quantitius de la dicetona **194** en el dièster α,β -insaturat **196** via el corresponent bis-triflat d'enol **195**. La posterior hidrogenació catalítica de **196** va conduir a la formació del dièster **197** com a únic regioisòmer (**Esquema 2.19**).⁶⁵

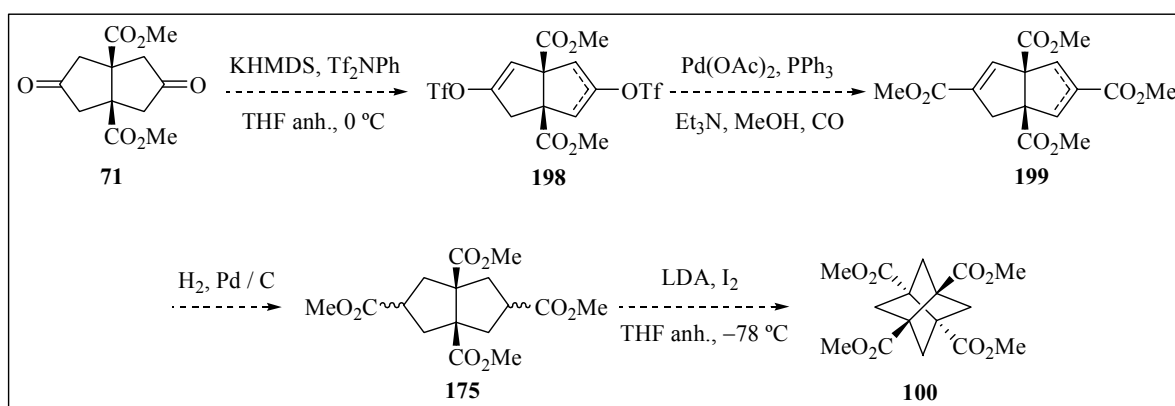
⁶⁴ Ojeda, C. *Treball Dirigit en Indústria Farmacèutica i Químic-Farmacèutica II*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2003**.

⁶⁵ Mink, D.; Deslongchamps, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7035-7038.



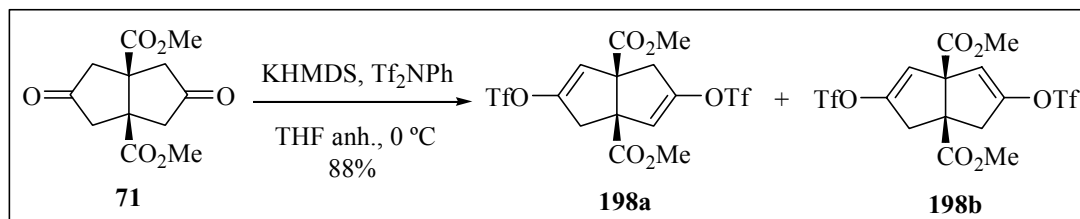
Esquema 2.19: Síntesi del dièster **197** via el bis-triflat d'enol **195**.

Considerant la similitud estructural de **194** amb la cetona bicíclica **71** i els bons resultats anteriorment descrits, vam considerar que el dièster tricíclic **100** podria ser sintetitzat mitjançant una seqüència similar a la descrita per Mink i Deslongchamps (**Esquema 2.20**).



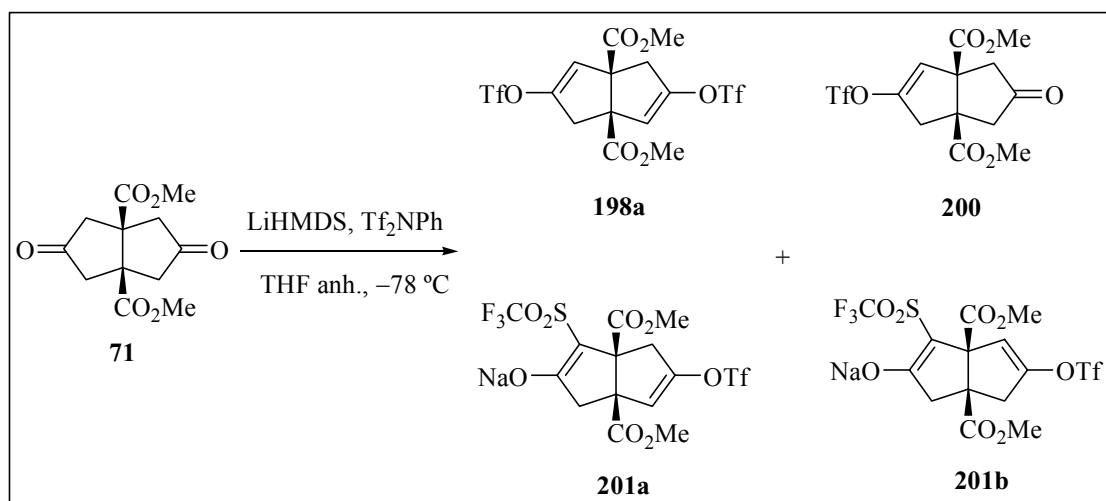
Esquema 2.20: Possible seqüència sintètica per a l'obtenció del dièster tricíclic **100**.

Així, la reacció de la dicetona bicíclica **71** amb lleugers excessos de base (KHMDS) i *N*-feniltriflimida a 0 °C durant 20 minuts, va proporcionar la mescla regioisomèrica dels bis-triflats d'enol *anti*-**198a** i *sin*-**198b** en relació aproximada 10:1 (¹H-RMN) amb un 88% de rendiment (**Esquema 2.21**).



Esquema 2.21: Síntesi de la mescla estereoisomèrica dels bis-triflats d'enol **198a** i **198b**.

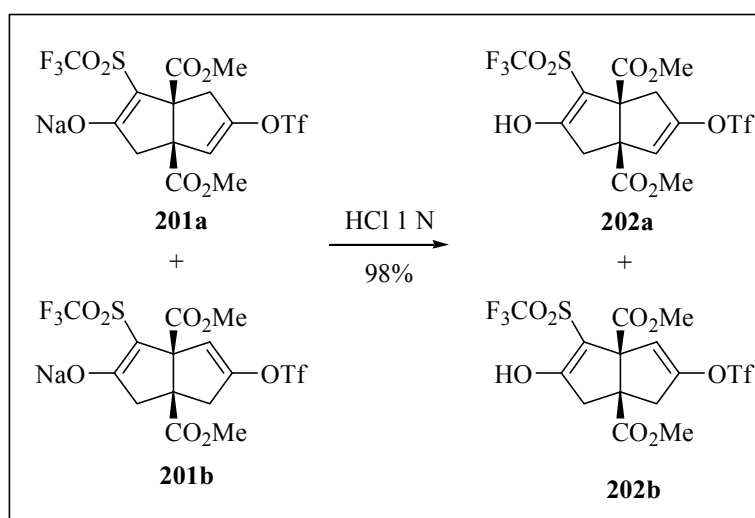
Cal destacar que, malgrat que l'hexametildisilazanur de liti (LiHMDS) com a base també havia estat utilitzat per a la preparació de triflats d'enol,⁶⁶ en el nostre cas, però, aquesta base va proporcionar una mescla de productes que després d'un tractament bàsic (NaHCO₃) i posterior purificació cromatogràfica en columna de gel de sílice van poder ser separats i caracteritzats com el bis-triflat d'enol *anti*-**198a** (29%), el monotriflat **200** (21%) i la mescla d'estereoisòmers de les sulfones *anti*-**201a** i *sin*-**201b** (19%) (**Esquema 2.22**).



Esquema 2.22: Reacció de la cetona bicíclica **71** amb LiHMDS i Tf₂NPh.

⁶⁶ Nagata, T.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7484-7485.

La formació dels compostos **201a** i **201b** pot explicar-se fàcilment per la competència de la reacció d'*O*-triflació versus *C*-triflació a l'utilitzar com a base LiHMDS.⁶⁷ El catió Li⁺ és més petit que el catió K⁺ i coordina molt més amb l'anió enolat format, disminuint així la reactivitat i augmentant la formació dels productes de *C*-alquilació. El fet d'obtenir la mescla dels compostos **201** com a les corresponents salts sòdiques és conseqüència de l'habitual tractament amb NaHCO₃, que produeix l'intercanvi del catió Li⁺ pel catió Na⁺. La posterior protonació amb HCl de la mescla *anti*-**201a** i *sin*-**201b** va proporcionar la mescla d'enols *anti*-**202a** i *sin*-**202b** amb un 98% de rendiment (**Esquema 2.23**).



Esquema 2.23: Síntesi dels enols **202a** i **202b**.

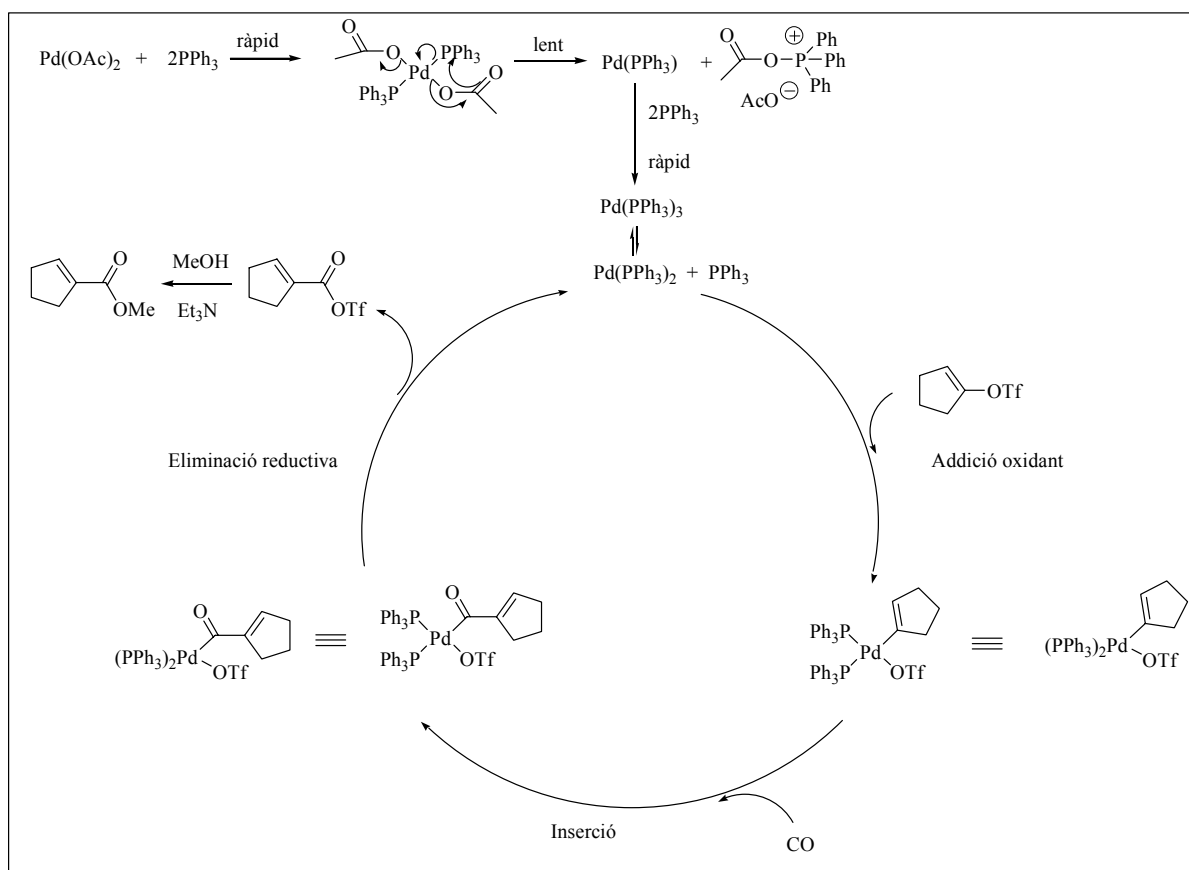
Disposant de la mescla isomèrica dels bis-triflats d'enol *anti*-**198a** i *sin*-**198b** es va procedir a estudiar la reacció de metoxycarbonilació. La carbonilació de iodurs vinílics o triflats d'enol mitjançant l'ús d'un catalitzador de pal·ladi és una reacció molt estudiada.⁶⁸ Mecanísticament, la reacció transcorre mitjançant un cicle catalític on el catalitzador de Pd(0) es genera *in situ* a partir de la trifenilfosfina i l'acetat de paladi (II).⁶⁹ Una vegada generat, el

⁶⁷ Magnus, P.; Eisenbeis, S. A.; Fairhurst, R. A.; Iliadis, T.; Magnus, N. A.; Parry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5591-5605.

⁶⁸ a) Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 94-100. b) Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.

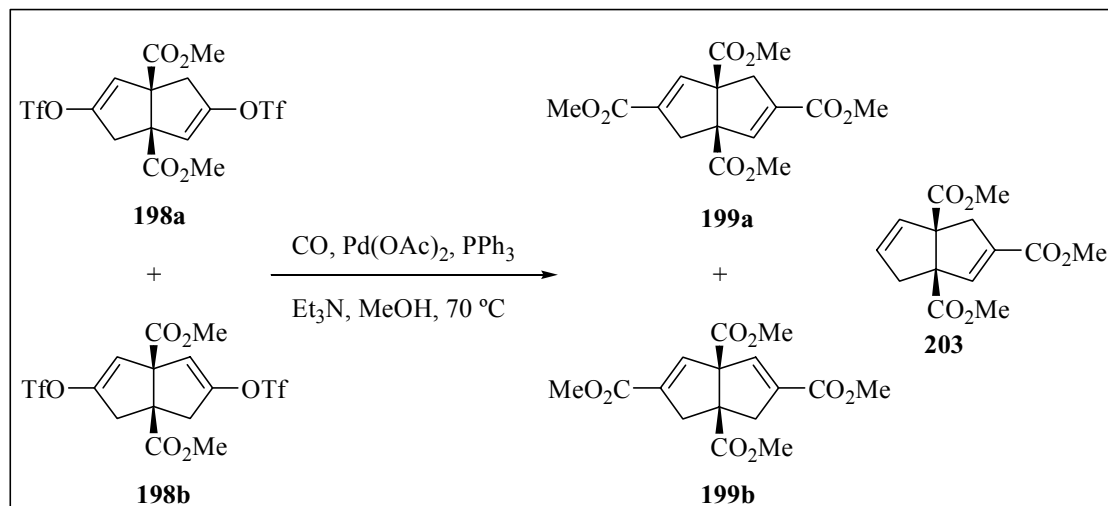
⁶⁹ a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013. b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614.

$\text{Pd}(0)$ s'insereix en l'enllaç C-OTf mitjançant un mecanisme d'addició oxidant. A continuació, es produeix la inserció del monòxid de carboni en l'enllaç Pd-C i finalment, té lloc una eliminació reductiva que allibera un anhídrid mixte i $\text{Pd}(0)$, que reinicia un altre cicle catalític. D'altra banda, l'anhídrid mixte alliberat reacciona amb el metanol generant el corresponent èster metílic (**Esquema 2.24**). Cal destacar que, tot i que el dissolvent més utilitzat en la reacció de metoxycarbonilació és DMF nosaltres vam utilitzar únicament MeOH.



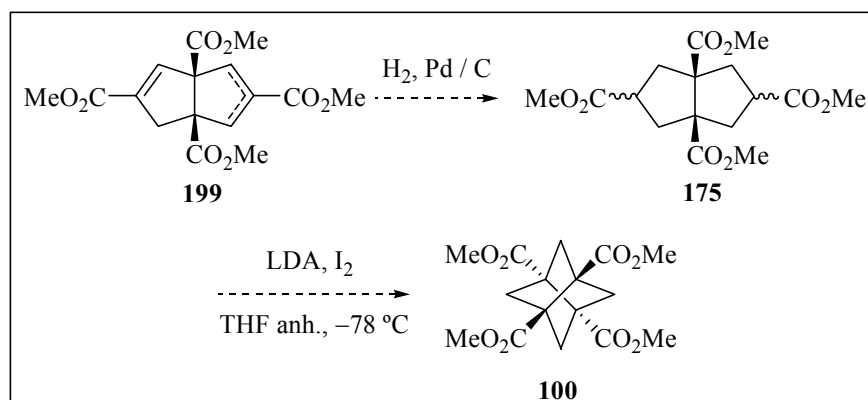
Esquema 2.24: Mecanisme proposat per a la metoxycarbonilació.

Així, quan es va fer reaccionar la mescla de bis-triflats d'enol *anti*-**198a** i *sin*-**198b** en el si de metanol en presència de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 i Et_3N a una atmosfera de monòxid de carboni i a una temperatura de $70\text{ }^\circ\text{C}$, es va obtenir una mescla regioisomèrica de tetraèsters *anti*-**199a** i *sin*-**199b**, i *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, **203**, en relació aproximada 19:2:1 (^1H -RMN) amb un rendiment aproximat del 78% (**Esquema 2.25**).



Esquema 2.25: Síntesi de la mescla de tetraèsters **199** i trièster **203**.

Disposant de la mescla de tetraèsters, ens trobàvem en condicions de seguir la seqüència sintètica plantejada per a l'obtenció del tetraèster tricíclic **100**, això és, hidrogenació catalítica de **199** a **175** i ciclació oxidativa dels bis-enolats de liti de la mescla estereoisomèrica dels tetraèsters **175** amb iode (**Esquema 2.26**).



Esquema 2.26: Seqüència sintètica per a l'obtenció de **100**.

Així, la hidrogenació catalítica de la mescla regioisomèrica dels tetraèsters *anti*-**199a** i *sin*-**199b**, i *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, **203**, utilitzant Pd / C al 5% i metanol com a dissolvent a una pressió de 30 bars, va proporcionar, amb un 96% de rendiment, el tetraèster *exo,exo*-**175**, contenint una petita quantitat (~ 3.5%, CG/EM) d'un altre estereoisòmer. La cristal·lització de la mescla anterior amb èter dietílic proporcionà el

tetraèster *exo,exo*-**175** pur. L'estereoquímica d'aquest tetraèster es va confirmar de forma inequívoca per difracció de raigs X d'un monocristall (**Figura 2.8**).⁷⁰

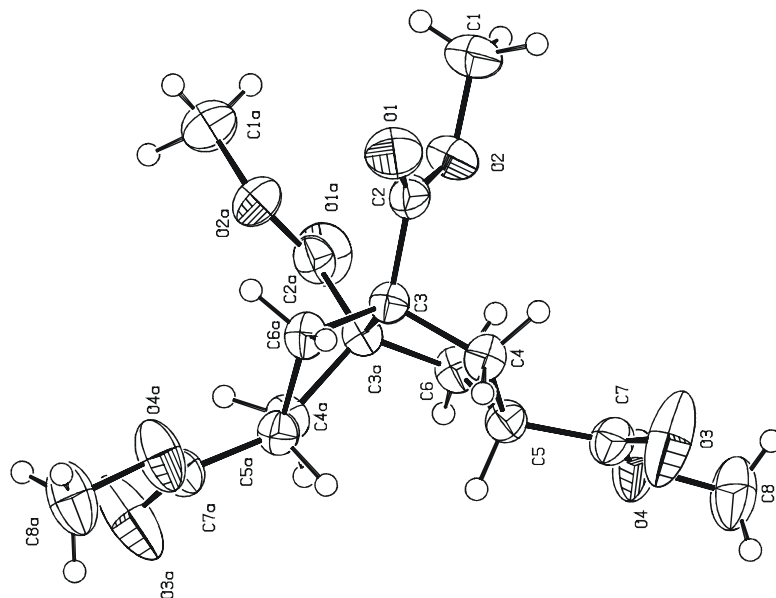


Figura 2.8: Representació ORTEP del tetraèster *exo,exo*-**175**.

Com ja hem comentat, l'etapa clau de la seqüència sintètica utilitzada en el grup per a l'obtenció dels dièsters bisnoradamantànics consistia en l'acoblament oxidatiu dels corresponents bis-enolats de liti dels dièsters de partida. Tot i que aquest tipus de reacció pot realitzar-se amb nombrosos agents oxidants tals com Cu(II),⁷¹ Ag(I),⁷² Fe(III),⁷³ Ti(IV),⁷⁴ KMnO₄,⁷⁵ (NH₄)₂S₂O₈,⁷⁶ en general l'oxidació d'ions enolat derivats d'èsters α,α -disubstituïts funciona molt millor amb iode,^{30b,31} per això és el reactiu utilitzat en els treballs realitzats pel nostre grup.

⁷⁰ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

⁷¹ a) Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605-4606. b) Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1487-1493. c) Babler, J. H.; Sarussi, S. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3462-3464.

⁷² Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 649-651.

⁷³ Frazier, R. H., Jr.; Harlow, R. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5408-5411.

⁷⁴ Ojima, I.; Brandstadter, S. M.; Donovan, R. J. *Chem. Lett.* **1992**, 1591-1594.

⁷⁵ Kaiser, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3659-3660.

⁷⁶ Pagano, A. H.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 295-303.

Quan el tetraèster *exo,exo*-**175** es va tractar amb LDA, preparat *in situ* a partir de diisopropilamina i *n*-butilliti, vam obtenir els resultats recollits a la **Taula 2.2**. En un primer assaig, utilitzant les mateixes condicions emprades fins al moment pel nostre grup d'investigació, això és, generació de l'enolat de liti a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ i posterior addició del iode a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**entrada 1**), no es va obtenir el producte desitjat sinó la formació de mesclures complexes en les que el tetraèster de partida era el producte majoritari. Per anàlisi del cru de reacció per cromatografia de gasos acoblat a un espectròmetre de masses (CG/EM) també s'observà la formació de compostos iodats, probablement en la posició α -carbonílica. Quan vam variar la temperatura a l'hora de generar l'enolat de liti, és a dir, generació de l'enolat de liti i addició del iode a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (**entrada 2**) es va obtenir el compost **100** amb un 31% de rendiment. Ara bé, quan la diisopropilamina emprada per a generar el LDA es va fer servir recent destil·lada sobre NaOH, i amb les mateixes condicions descrites a l'**entrada 2** el rendiment es va incrementar fins el 58% (**entrada 3**).

Taula 2.2: Resultats per a la síntesi de **100**.

Entrada	Base	Mètode	Rdt. 100 (%)
1	LDA	A	–
2	LDA	B	31%
3	LDA ^a	B	58%

^a Utilització de la corresponent amina prèviament destil·lada.

Mètode A: generació de l'enolat a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ i addició del iode a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Mètode B: generació de l'enolat i addició del iode a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

D'aquesta manera, vam aïllar i caracteritzar completament el tetraèster tricíclic **100** amb un rendiment acceptable. L'estructura d'aquest compost es va confirmar de forma inequívoca per difracció de raigs X d'un monocristall (**Figura 2.9**).⁷⁷

⁷⁷ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

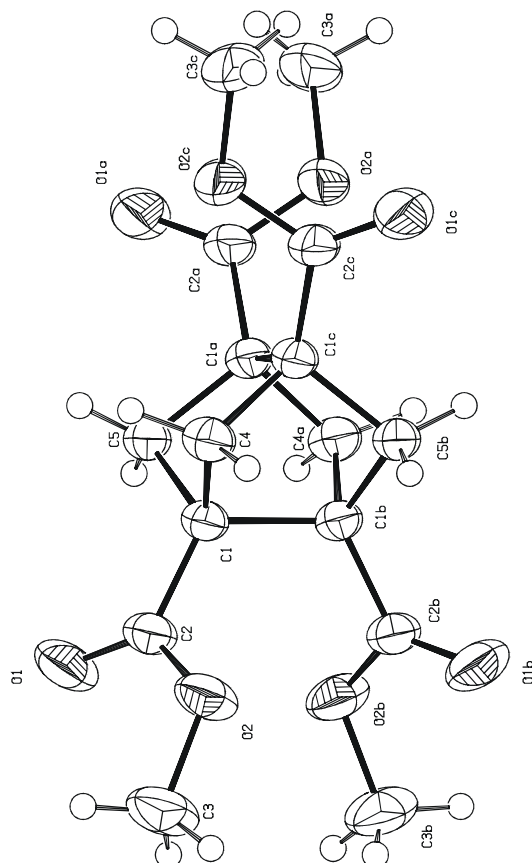
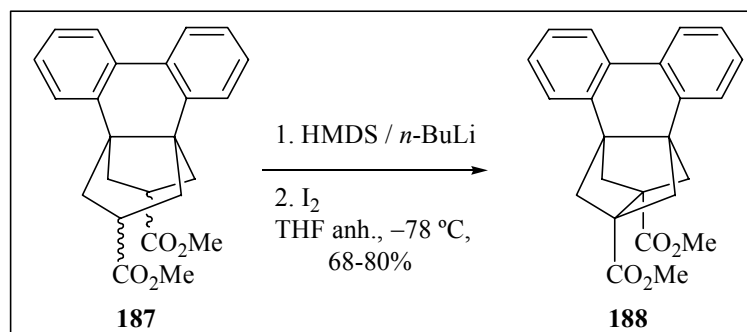


Figura 2.9: Representació ORTEP del tetraèster tricíclic **100**.

Com ja hem comentat, en paral·lel a aquest treball, en la Tesi Doctoral de la M. R. Muñoz, es va realitzar l'acoblament oxidatiu del dièster **187**, obtenint el compost **188** amb un 68-80% de rendiment utilitzant LiHMDS com a base (**Esquema 2.27**). Curiosament, la utilització de LDA en aquest cas va proporcionar el producte ciclat amb rendiments molt inferiors.^{56d,63}



Esquema 2.27: Síntesi del dièster ciclat **188** amb LiHMDS com a base.

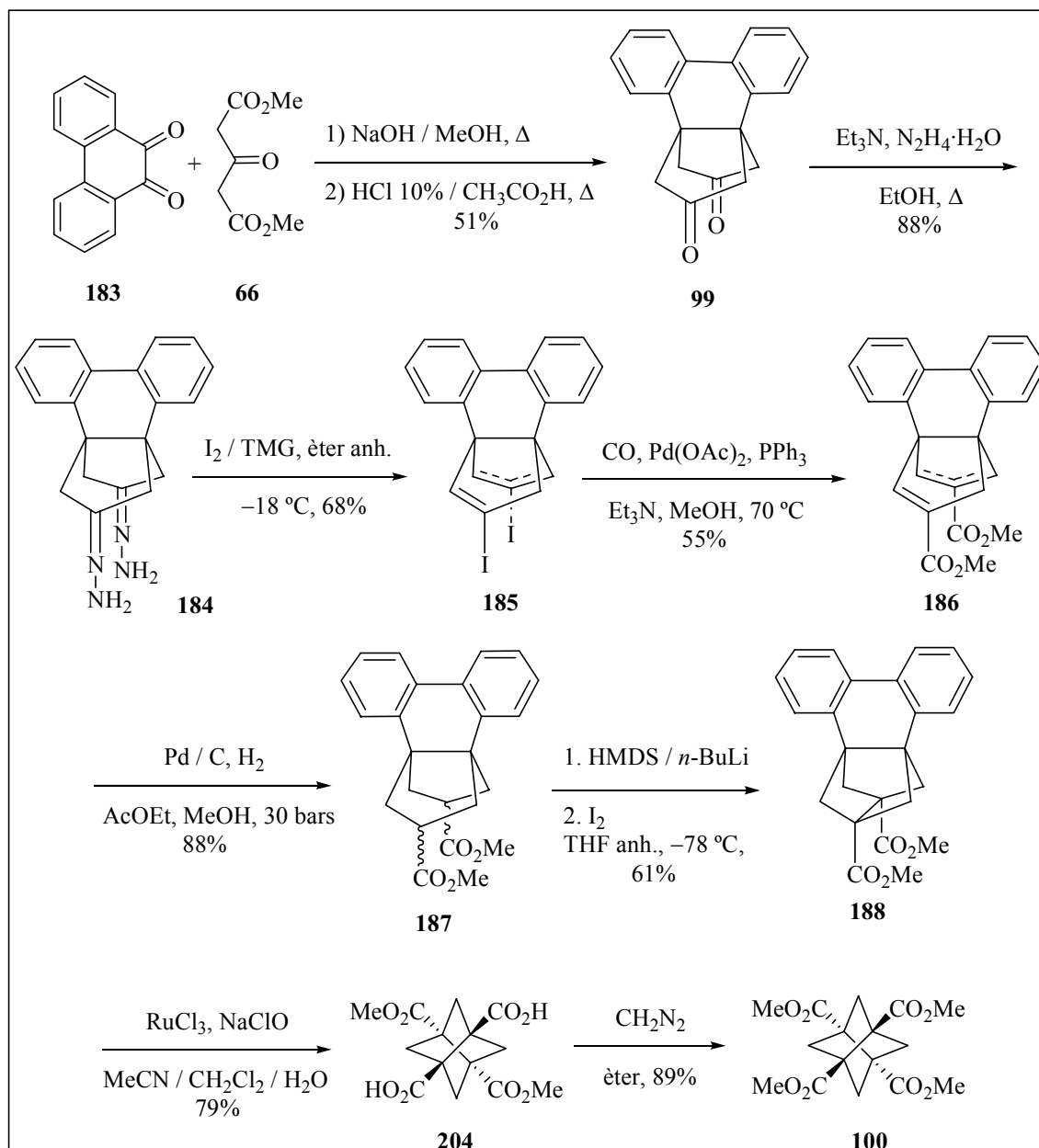
Considerant aquest bon resultat, es va fer una prova per a obtenir el tetraèster tricíclic **100** amb LiHMDS com a base i generant l'enolat de liti i addicionant el iode a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Malauradament, en aquestes condicions de reacció es va obtenir molt poc tricicle **100**, i el tetraèster de partida **175** era el producte majoritari (6:74 d'àrea relativa per CG/EM).

En resum, podem concloure que vam sintetitzar el tetraèster tricíclic **100** a partir de la dicetona bicíclica **71** utilitzant la seqüència sintètica plantejada a l'**Esquema 2.20**. Tot i que el rendiment global era acceptable, un 38%, i només implicava quatre etapes sintètiques, aquesta ruta era inviable per a obtenir grans quantitats del tetraèster tricíclic, degut a que la dicetona bicíclica de partida **71** s'obtenia amb un rendiment molt baix (16%) i amb temps de reacció molt llargs i, especialment, a l'elevat cost de la *N*-feniltriflimida.

Així doncs, ens vam plantejar una via alternativa, aprofitant la seqüència sintètica desenvolupada en la Tesi Doctoral de la M. R. Muñoz, que permetia accedir al dièster tricíclic **188** (**Esquema 2.17**). L'oxidació dels anells aromàtics i la esterificació del dièster diàcid obtingut podria proporcionar **100**. Malgrat que aquesta seqüència sintètica és tres etapes més llarga que la descrita anteriorment, permetia obtenir **100** en grans quantitats a partir de productes fàcilment accessibles i de manera més econòmica (**Esquema 2.28**).^{56d,63}

Així doncs, la reacció de la dicetona **99**,²⁵ prèviament obtinguda mitjançant la reacció de Weiss de la fenantrenoquinona, **183**, i l'acetondicarboxilat de dimetil, **66**, en el si d'etanol absolut a $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ amb un excès d'hidrazina monohidrat i trietilamina, va proporcionar, amb un 88% de rendiment, la bis-hidrazona **184**, la qual va ser transformada, utilitzant el procediment descrit per Barton,⁷⁸ en una mecla de iodurs vinílics *sin*- i *anti*-**185**, en relació aproximada 1:1.1 (^1H -RMN) amb un rendiment del 68%. La reacció de metoxicarbonilació de la mescla de iodurs vinílics **185**, utilitzant les mateixes condicions descrites per la síntesi de la mescla regioisomèrica **199**, va proporcionar una mescla regioisomèrica de dièsters α,β -insaturats *sin*- i *anti*-**186**, en relació aproximada 1:1.1 (^1H -RMN) amb un rendiment del 55%. Per hidrogenació catalítica de la mescla de dièsters sublimats utilitzant Pd / C al 5% com a catalitzador, una barreja d'AcOEt/MeOH en proporció (1:1) com a dissolvent, i a 30 atm. de pressió, es va obtenir una mescla estereoisomèrica de *endo,endo*-, *exo,endo*- i *exo,exo*-**187** en relació aproximada 73:23:4 (^1H -RMN) amb un rendiment del 88%.

⁷⁸ a) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J-L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605-1608. b) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J-L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147-162. c) Barton, D. H. R.; Chen, M.; Jászberényi, J. Cs.; Taylor, D. K. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *9*, 147-150.



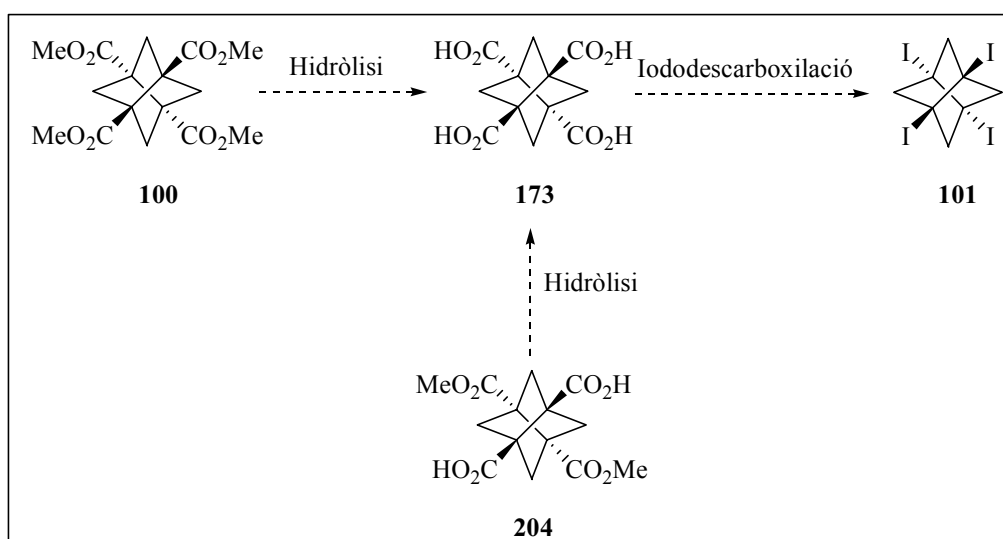
Esquema 2.28: Seqüència sintètica alternativa per a l'obtenció del tetraèster tricíclic **100**.

La ciclació de la mescla de dièsters **187** a **188** es va fer per tractament amb LiHMDS, generat *in situ* a -78 °C per addició de *n*-BuLi a una dissolució de HMDS en THF anhidre, seguit d'addició gota a gota d'una dissolució de iode en THF anhidre a -78 °C, el que va proporcionar el dièster tricíclic **188** amb un 61% de rendiment. L'oxidació de **188** amb RuO₄, generat *in situ* a partir d'una quantitat catalítica de RuCl₃ i excès de NaClO (lleixiu comercial) en un sistema de tres dissolvents (CH₃CN, CH₂Cl₂, H₂O) durant 4 dies,^{56a} proporcionà el

diàcid **204** amb un rendiment del 79%. Finalment, l'esterificació del diàcid **204** amb un excès de diazometà va proporcionar el tetraèster **100** amb un 89% de rendiment.

2.3.3 Síntesi de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**

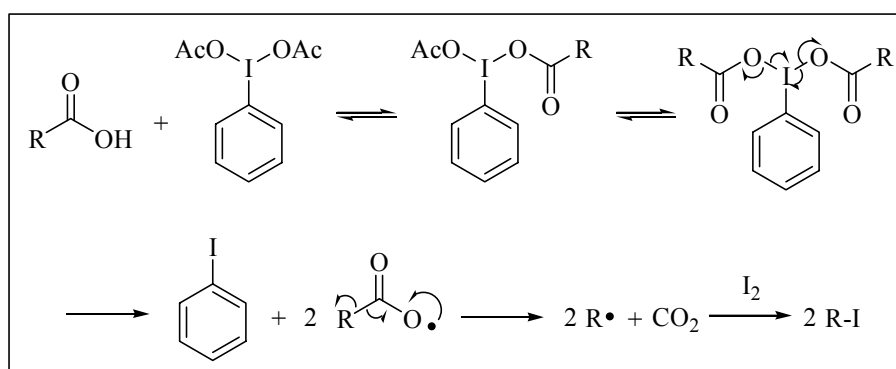
Com ja hem comentat anteriorment, una primera aproximació a la síntesi del derivat tetraiodat **101** es podria portar a terme mitjançant una quàdruple iododescarboxilació del tetraàcid **173**, al seu torn accessible per hidròlisi del tetraèster **100** o del dièster-diàcid **204** (**Esquema 2.29**).



Esquema 2.29: Possible seqüència sintètica per a l'obtenció del compost tetraiodat **101**.

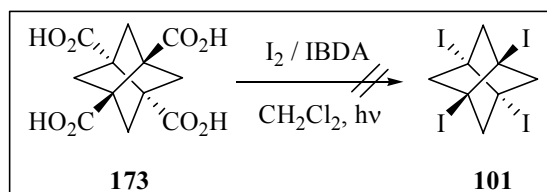
La hidròlisi de **100** i **204** amb HCl concentrat en el si d'àcid acètic glacial a reflux seguit de filtració i secat del precipitat format, va proporcionar el tetraàcid **173** amb rendiments del 94 i 95%, respectivament. Cal comentar que, quan es van utilitzar condicions d'hidròlisi bàsiques (KOH al 10% en MeOH/H₂O a reflux) el tetraàcid **173** no es va poder aïllar de la fase aquosa degut a la baixa solubilitat en els dissolvent orgànics.

Disposant del tetraàcid **173**, vam assajar la reacció de iododescarboxilació. El mecanisme d'aquesta reacció és similar al descrit per a la reacció de Hunsdiecker.⁷⁹ En una primera etapa es substitueixen els grups acetoxi de l'IBDA per grups carboxilat per a donar una nova espècie de iode hipervalent la qual experimenta ruptura homolítica induïda fotoquímicament per a donar un radical alcoxycarbonil que, per descarboxilació, origina un radical alquil que és capturat pel iode present en el medi (**Esquema 2.30**).



Esquema 2.30: Mecanisme de la reacció de iododescarboxilació.

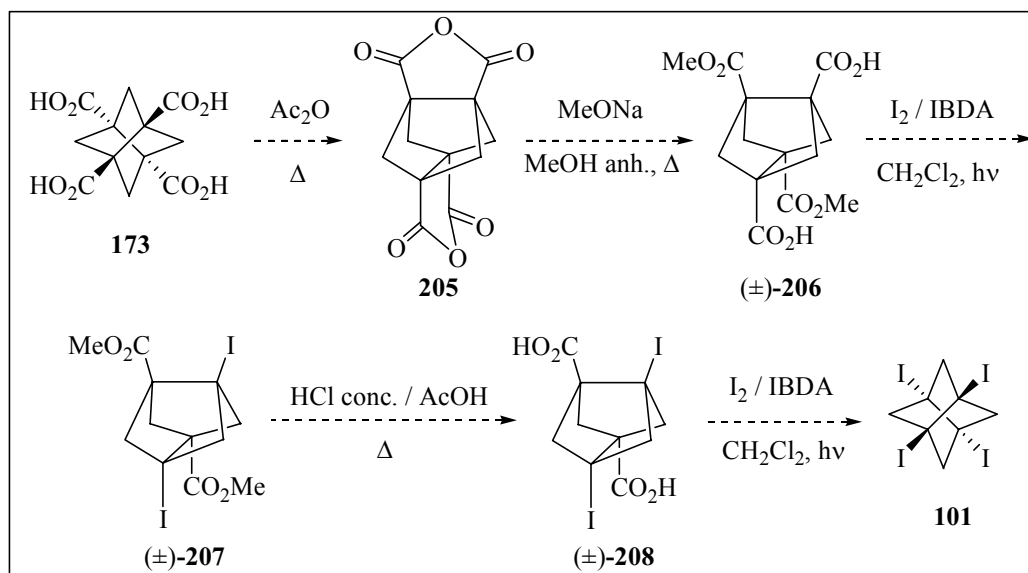
Quan vam assajar la quàdruple iododescarboxilació de **173** amb IBDA i iode en el si de CH_2Cl_2 anhidre, condicions utilitzades amb anterioritat en el nostre grup d'investigació,^{56a} no es va obtenir el producte desitjat sinó que es va recuperar el tetraàcid de partida inalterat (**Esquema 2.31**).



Esquema 2.31: Intent de síntesi del tetraiodur **101**.

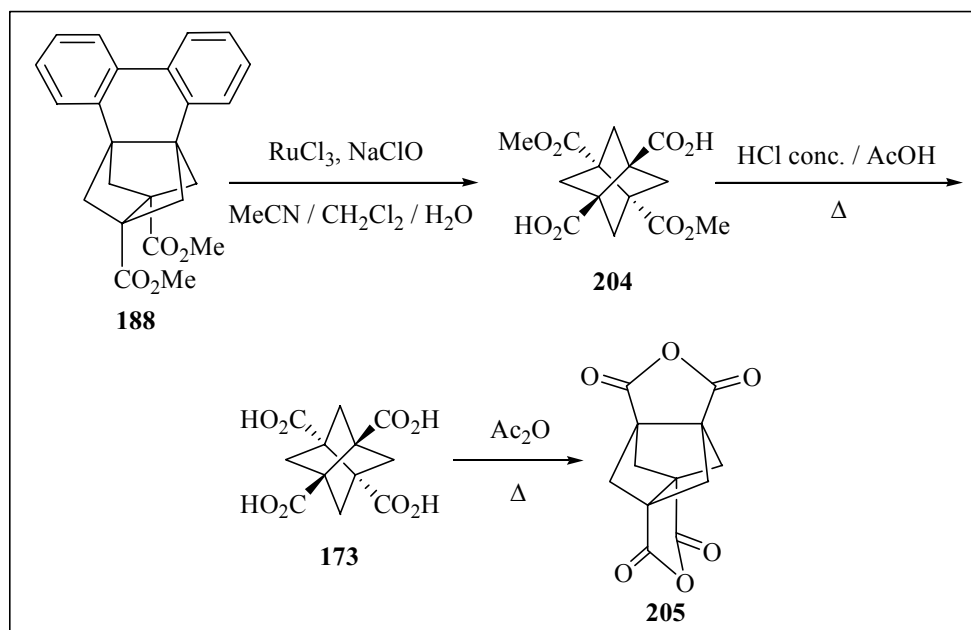
⁷⁹ Crich, D. *The Hunsdiecker and Related Reactions*, en *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I.; Ley, S. V. Eds.; Pergamon: Oxford **1991**, Vol. 7, pp 723-725.

Aquest resultat negatiu el podem atribuir a la baixa solubilitat del tetraàcid en el medi de reacció. Per aquest motiu, vam plantejar la seqüència sintètica recollida a l'Esquema 2.32, que si bé implica més etapes, la presència dels grups èster, *a priori* afavoriria la solubilitat en les etapes de iododescarboxilació.



Esquema 2.32: Possible alternativa sintètica per a l'obtenció de 101.

La deshidratació de 173 amb anhídrid acètic a reflux va proporcionar el dianhídrid 205 amb un 77% de rendiment, després de la sublimació del cru de reacció a 240-250 °C/1 Torr. Cal destacar que, a partir del dièster 188 també es va poder obtenir directament el dianhídrid 205 sense necessitat de cap purificació dels productes intermitjos, amb un rendiment global del 34% després de sublimació del cru de reacció (Esquema 2.33).



Esquema 2.33: Síntesi del dianhídrid **205** a partir del dièster **188**.

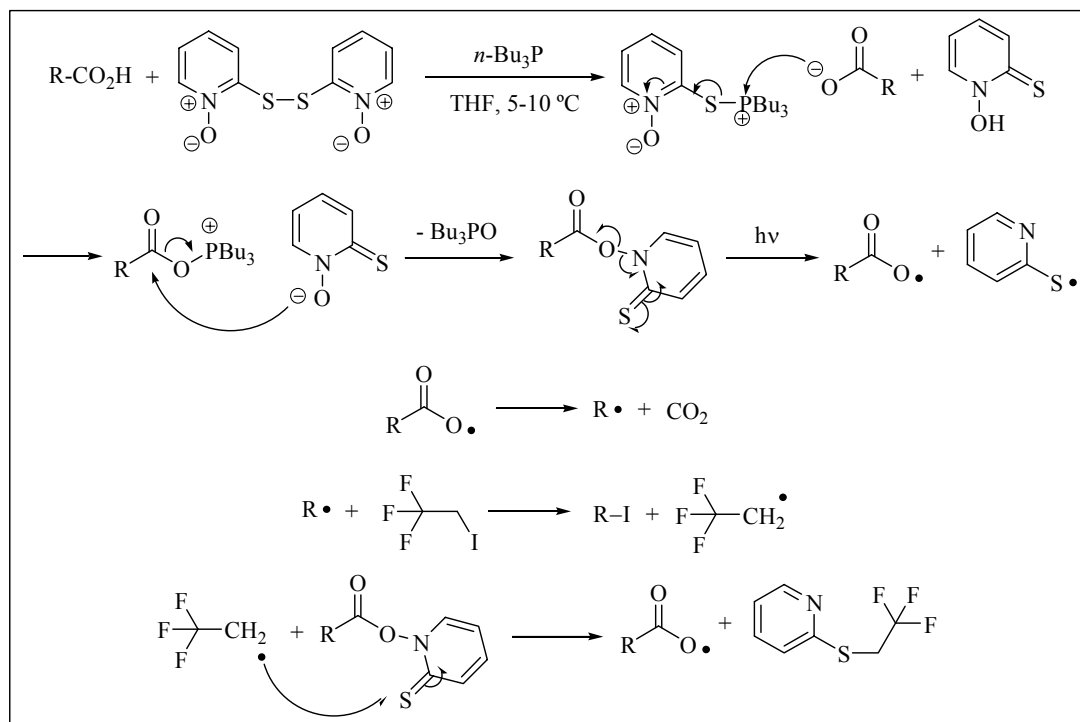
Per tractament del dianhídrid **205** amb metòxid sòdic en el si de metanol a reflux es va obtenir el doble hemièster (\pm)-**206** amb un rendiment del 91%. En aquest cas, la reacció de iododescarboxilació de (\pm)-**206** en el si de CH_2Cl_2 anhidre va donar lloc al compost diiodat (\pm)-**207** amb un pobre rendiment del 16%.

Per a millorar el rendiment d'obtenció de (\pm)-**207** es va portar a terme la iododescarboxilació emprant el mètode de Barton,⁸⁰ que implica la preparació d'un "èster de Barton" o èster tiohidroxàmic, que posteriorment es tracta amb un reactiu donador de iode tal com l'1,1,1-trifluoro-2-iodoetà,⁸¹ iniciant la reacció en cadena tèrmicament o fotoquímicament. Malgrat que hi ha molts mètodes per a preparar els èsters de Barton, ens vam decidir pel més modern, que implica la reacció d'un àcid carboxílic amb 2,2'-ditiobispiridina-1,1'-diòxid i $n\text{-Bu}_3\text{P}$.⁸² El possible mecanisme de formació de l'èster tiohidroxàmic i posterior descomposició del mateix és el que es recull a l'**Esquema 2.34**.

⁸⁰ a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 939-941. b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-3924.

⁸¹ Tsanaktsidis, J.; Eaton, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6967-6968.

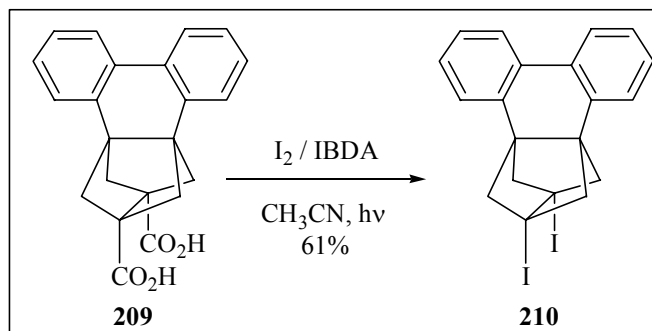
⁸² Barton, D. H. R.; Samadi, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7083-7090.



Esquema 2.34: Possible mecanisme per a la reacció de iododescarboxilació de Barton.

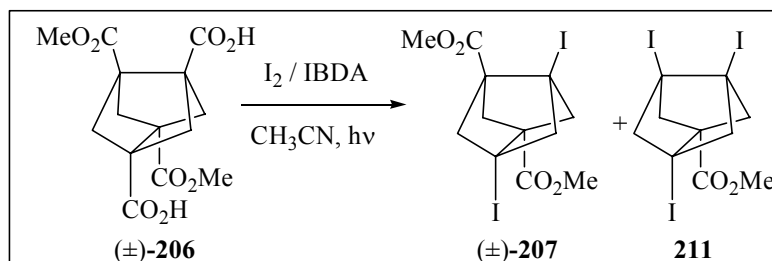
Malauradament, quan es va tractar el doble hemièster (\pm)-**206** amb 2,2'-ditiobispiridina-1,1'-diòxid, n -Bu₃P i 1,1,1-trifluoro-2-iodoetà en el si de THF anhidre no es va obtenir el compost diiodat (\pm)-**207**, sinó que es va observar la descomposició del doble hemièster de partida.

En paral·lel a aquests assajos, la Dra. M. R. Muñoz, en la seva Tesi Doctoral, va portar a terme un estudi que implicava la variació dels dissolvents en la reacció de iododescarboxilació del diàcid **209**. Utilitzant en un primer moment benzè va obtenir el compost diiodat **210** únicament amb un rendiment del 20%, però a l'utilitzar CH₃CN el rendiment augmentava fins a un 61% (**Esquema 2.35**).^{56b,d}



Esquema 2.35: Síntesi del compost **210** utilitzant CH_3CN com a dissolvent.

Llavors, considerant aquests resultats, vam dur a terme la doble iododescarboxilació del doble hemièster (\pm)-**206** utilitzant CH_3CN anhidre com a dissolvent, obtenint el compost diiodat (\pm)-**207** amb un 32% de rendiment. D'aquesta reacció també es va aïllar, amb un 5% de rendiment, el 3,5,7-triiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1-carboxilat de metil, **211**, probablement format a partir del corresponent triàcid èster, possible impuresa del (\pm)-**206** (**Esquema 2.36**).

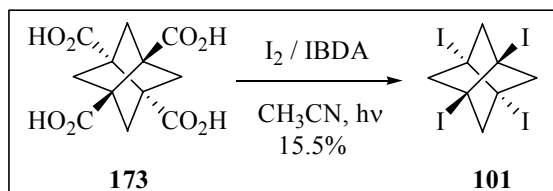


Esquema 2.36: Doble iododescarboxilació de (\pm)-**206** utilitzant CH_3CN com a dissolvent.

Una vegada obtingut el compost diiodat (\pm)-**207** vam continuar amb la seqüència plantejada a l'**Esquema 2.32**. La hidròlisi de (\pm)-**207** amb HCl concentrat i AcOH glacial a reflux seguit de filtració i secat del precipitat format, va proporcionar el diàcid (\pm)-**208** amb un rendiment del 91%. La iododescarboxilació d'aquest diàcid, amb IBDA i utilitzant CH_3CN com a dissolvent, proporcionà el compost tetraiodat **101** amb un rendiment del 70%.

Considerant els millors resultats obtinguts emprant acetonitril com a dissolvent, vam tornar a evaluar la quàdruple iododescarboxilació del tetraàcid **173**, però utilitzant aquest dissolvent. En aquest cas, es va obtenir el compost tetraiodat **101** amb un rendiment del 15.5%

(Esquema 2.37). Cal destacar que aquest exemple és el primer que es descriu a la bibliografia d'una quàdruple iododescarboxilació.



Esquema 2.37: Síntesi del compost tetraiodat **101**.

L'estructura del compost tetraiodat **101** va ser elucidada inequívocament per difracció de raigs X d'un monocristall (**Figura 2.10**).⁸³

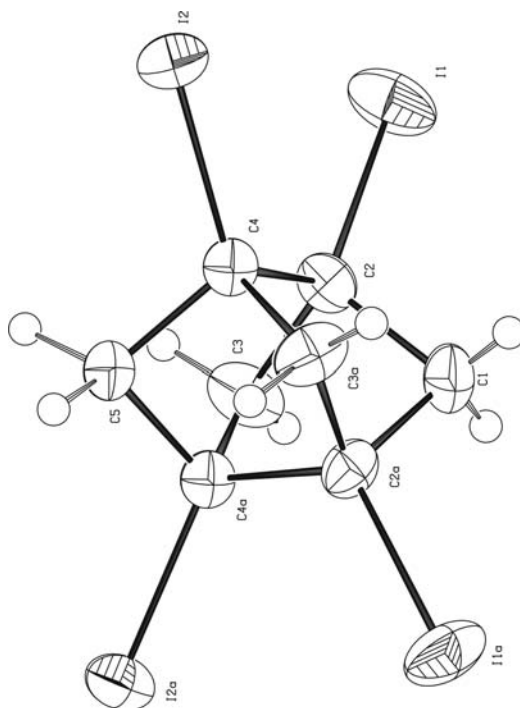
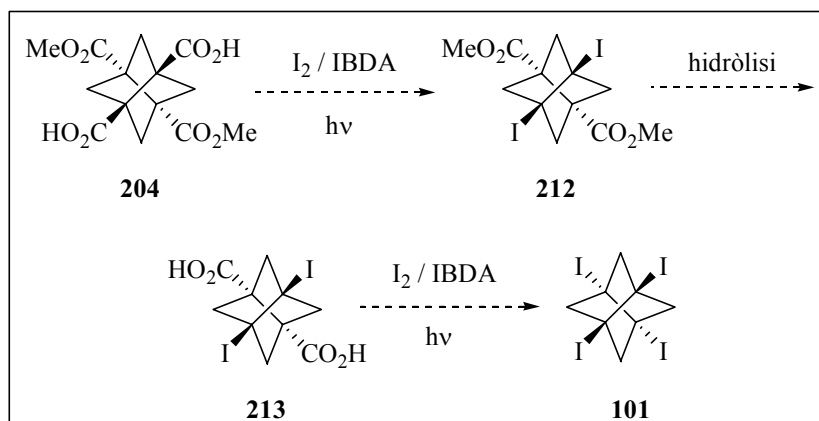


Figura 2.10: Representació ORTEP de **101**.

Cal destacar que la transformació directe del tetraàcid **173** al tetraiodur **101** transcorria amb un rendiment lleugerament més elevat que la seqüència de cinc etapes que implicava el

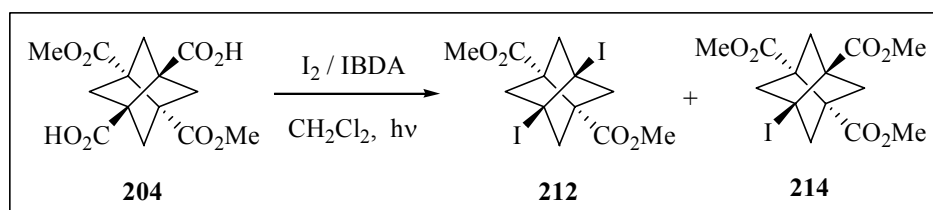
⁸³ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

dianhídrid (14.6%). De totes maneres, els rendiments que s'obtenien eren molt baixos. Així doncs, per a resoldre aquest inconvenient, es va plantejar una seqüència alternativa a partir del dièster-diàcid **204** que era més curta i que finalment ens va proporcionar el compost tetraiodat **101** amb un rendiment global més elevat (**Esquema 2.38**).



Esquema 2.38: Seqüència sintètica alternativa per a l'obtenció de **101**.

En un primer moment la reacció de iododescarboxilació de **204** es va dur a terme en CH_2Cl_2 , obtenint-se el compost diiodat **212** amb un 16% de rendiment, juntament amb un 4% de rendiment del 7-iodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, **214**, i es va recuperar el 44% del diàcid de partida **204** (**Esquema 2.39**). El compost **214** es pot formar a partir del trièster corresponent, format per esterificació parcial del diàcid **204** amb el iodur de metil format en la iododescarboxilació de l'àcid acètic implicat a l'IBDA.



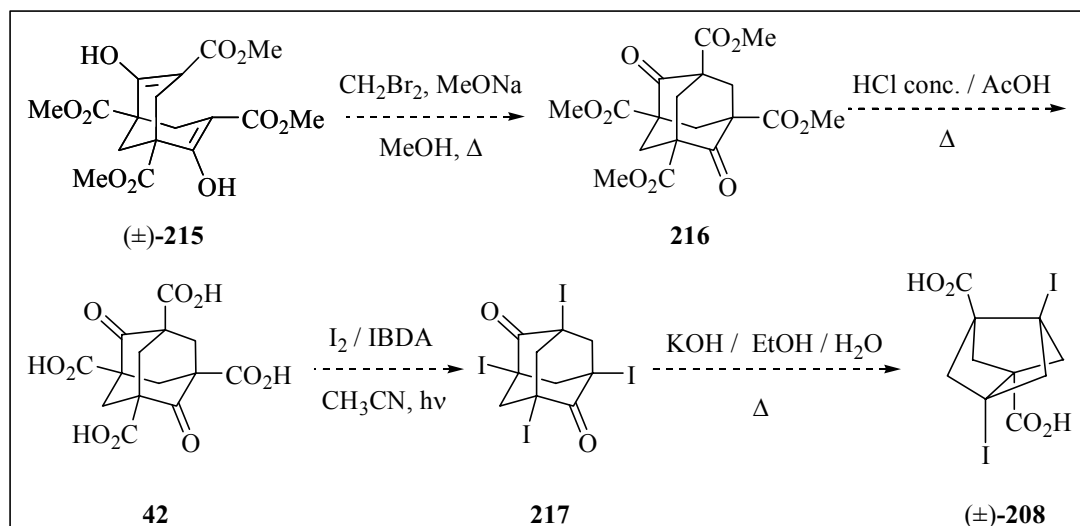
Esquema 2.39: Iododescarboxilació del diàcid **204**.

Posteriorment, en la Tesi Doctoral de la M. R. Muñoz, es va dur a terme la reacció de iododescarboxilació en el si d'acetonitril conduint a la formació del producte esperat **212** amb un 49% de rendiment. Per tant, un cop més, l'acetonitril es mostrava com el dissolvent

d'elecció. La hidròlisi de **212** en medi bàsic (KOH al 10%, MeOH-H₂O) va transcórrer amb un rendiment quasi quantitatiu (98%) i la subseqüent doble iodod Descarboxilació del diàcid **213** va proporcionar el derivat tetraiodat **101** amb un 50% de rendiment.^{56d,84}

Així doncs, vàrem se capaços d'obtenir el compost tetraiodat **101** emprant una seqüència sintètica més curta i amb un rendiment global més elevat (24% a partir del dièster **204**) que els obtinguts fins al moment, 14.6 i 15.5%, respectivament, que implicaven el pas pel tetraàcid **173**.

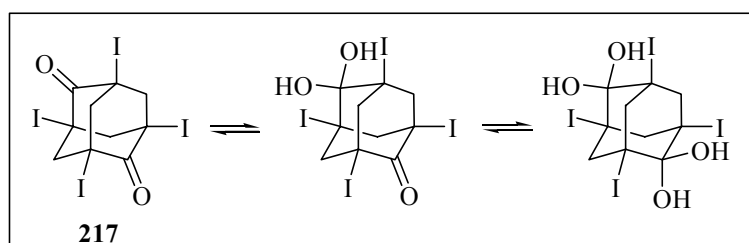
Tot i haver accedit al compost tetraiodat desitjat **101**, les diferents alternatives comentades fins el moment eren inviables per a la formació d'aquest producte a escala multigram, degut a que involucraven un gran nombre d'etapes sintètiques. Així doncs, encara ens vam plantejar una seqüència sintètica alternativa, anàloga a la desenvolupada per Moiseev i col. en l'obtenció del compost bisnoradamantànic dibromat (\pm)-**44** a partir del tetraàcid adamantànic **42** (**Esquema 1.3**),²⁰ que ens permetés l'obtenció del compost diiodat (\pm)-**208** a partir del qual ja sabíem que es podia obtenir el compost tetraiodat amb un rendiment elevat (**Esquema 2.40**).



Esquema 2.40: Seqüència sintètica alternativa per a l'obtenció del (\pm)-**208** com a precursor del tetraiodur **101**.

⁸⁴ Ayats, C.; Camps, P.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7436-7444.

El producte de partida d'aquesta seqüència era l'èster de Meerwein, (\pm)-**215**, fàcilment assequible en quantitats multigram a partir de malonat de dimetil i formaldehid (solució aquosa al 40%), utilitzant la modificació de Newkome i col.⁸⁵ La reacció de l'èster de Meerwein amb CH_2Br_2 i metòxid sòdic en un reactor a pressió a una temperatura de 130 °C durant 10 hores va proporcionar el dioxotetraèster **216** amb un rendiment del 37.4%, el qual es va hidrolitzar amb una barreja d'HCl concentrat i AcOH glacial a reflux per a donar el dioxotetraàcid **42** amb rendiment quantitatiu.⁸⁶ La quàdruple iododescarboxilació de **42** utilitzant CH_3CN com a dissolvent va conduir a la formació d'un cru de reacció on s'observava la presència del compost tetraiodat **217** amb mescles dels seus corresponents hidrats (**Esquema 2.41**). La formació d'aquests hidrats es pot explicar fàcilment considerant l'augment del caràcter electròfil del carboni carbonílic de les cetones que contenen halògens en posició α .²⁰ La posterior deshidratació del cru amb P_2O_5 va donar lloc a la dicetona **217** amb un 48% de rendiment (més del 84% de rendiment per a cada pas individual).



Esquema 2.41: Hidratació de la dicetona **217**.

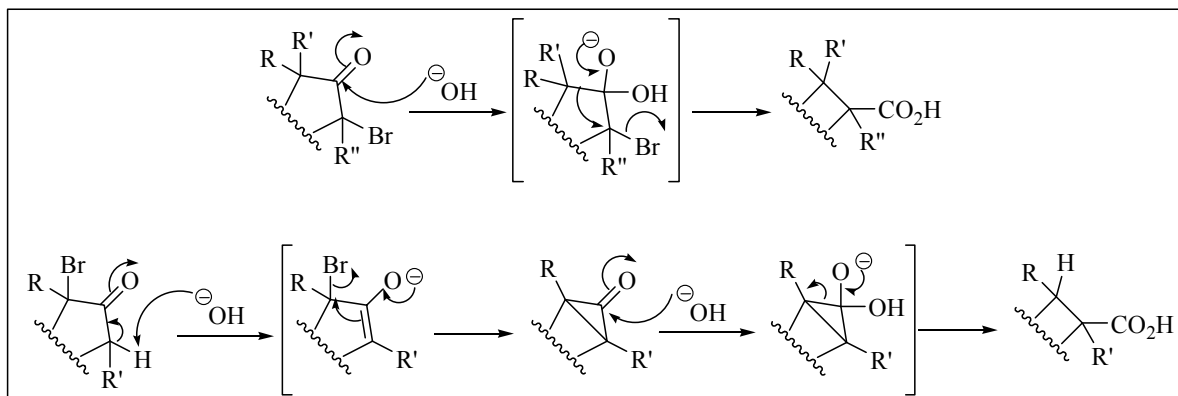
Finalment, la doble reacció de contracció d'anell tipus Favorskii del compost **217** va proporcionar el compost bisnoradamantànic diiodat (\pm)-**208** amb un 85.5% de rendiment.^{19,20} Com ja hem comentat, la conversió de (\pm)-**208** en **101** transcorria amb un 70% de rendiment.

Cal destacar que el mecanisme proposat per aquesta reacció de contracció d'anell en α -halo cetones no enolitzables és diferent del normalment proposat per a la transposició de Favorskii i es mostra a l'**Esquema 2.42**.^{3a,87}

⁸⁵ Newkome, G. R.; Kayak, A.; Behera, R. K.; Moorefield, C. N.; Baker, G. R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 358-362.

⁸⁶ Böttger, O. *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 314-325.

⁸⁷ Chapman, N. B.; Key, J. M.; Toyne, K. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3860-3867.



Esquema 2.42: Mecanisme de la reacció de Favorskii en α -halocetones sense α -H i amb α -H.

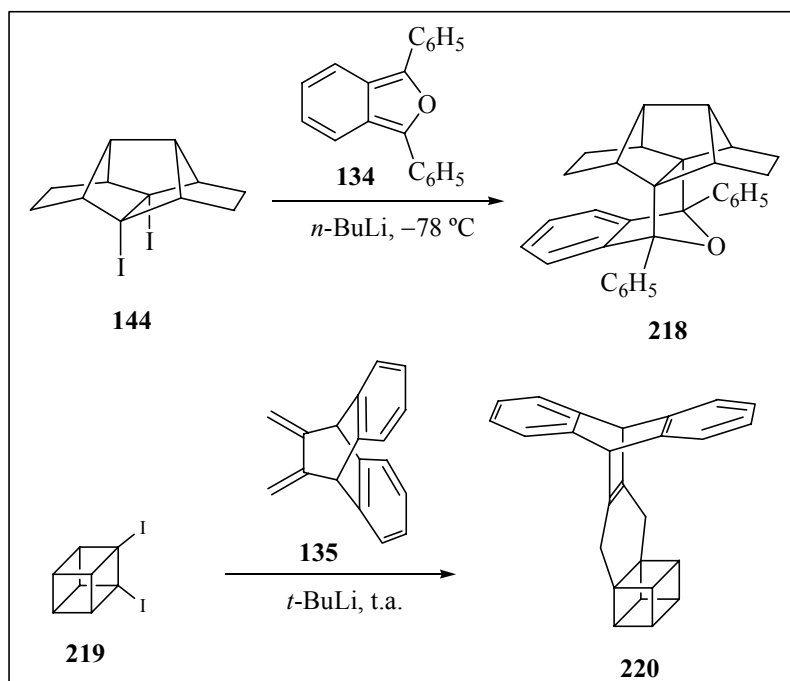
En resum, s'ha aconseguit completar amb èxit la síntesi del compost tetraiodat **101** com a precursor d'alquens piramidalitzats, utilitzant diferents rutes sintètiques, essent aquesta última la més adequada, ja que involucra menys etapes i utilitza com a producte de partida un compost fàcilment disponible en quantitats multigram.

2.3.4 Assajos de generació, atrapat i dimerització d'alquens piramidalitzats

2.3.4.1 Antecedents de les reaccions [4 + 2] d'alquens piramidalitzats amb diens

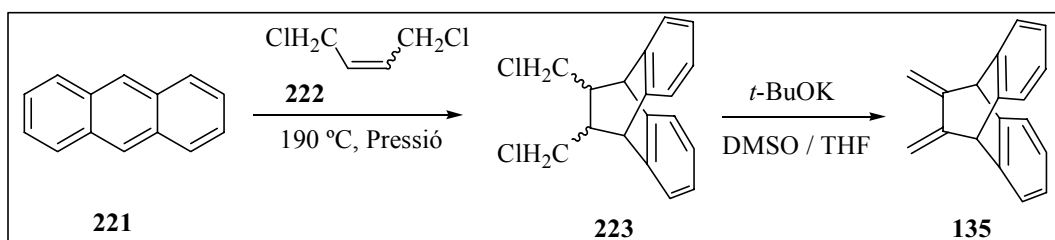
Com ja s'ha comentat en la introducció d'aquest capítol, el mètode més habitual per a demostrar la formació d'un alquè piramidalitzat consisteix en atrapar-lo en forma d'adductes Diels-Alder amb diens adients com l'1,3-difenilisobenzofuran, **134**, o l'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135**. Aquests diens, generalment, proporcionen els productes de cicloaddició [4 + 2] sota condicions suaus, temps de reacció curts i elevats rendiments. A més, aquests diens tenen un pes molecular elevat que compensa la pèrdua dels dos àtoms d'halogen del precursor de l'alquè piramidalitzat, fet que permet treballar amb quantitats petites del mateix. L'**Esquema 2.43** recull un parell d'exemples representatius, que transcorren amb un 81⁸⁸ i un 64% de rendiment, respectivament.^{41a}

⁸⁸ Branam, B. M.; Paquette, L. A.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 774-776.



Esquema 2.43: Reaccions d'atrapat en forma d'adductes Diels-Alder amb els diens **134** i **135**.

Cal destacar que, si bé l'1,3-difenilisobenzofuran, **134**, és un compost comercial, l'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135**, ha de preparar-se a partir de l'antracè, **221**, mitjançant el procediment descrit per Hart i col., que es recull a l'**Esquema 2.44**.⁸⁹ Així, la reacció de Diels-Alder de l'antracè, **221**, amb una mescla estereoisomèrica (*cis*, *trans*) d'1,4-dicloro-2-butè, **222**, a 190 °C i a pressió durant 48 h va proporcionar la mescla estereoisomèrica de diclorurs **223** que, per reacció amb *t*-butòxid potàssic en el si de DMSO/THF (4:1), va proporcionar el producte de doble deshidrohalogenació **135**.



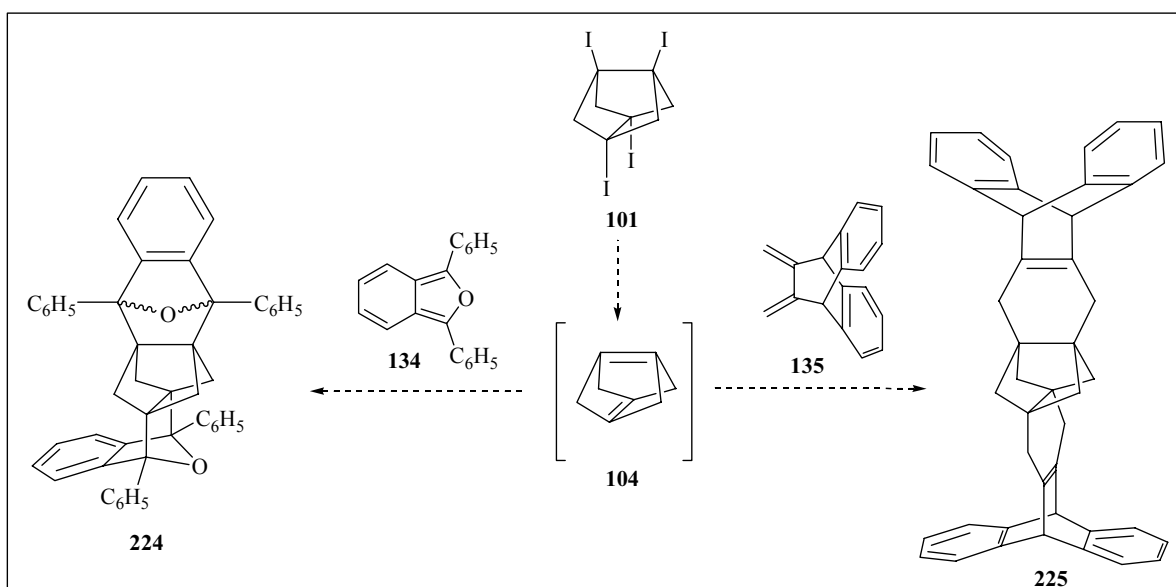
Esquema 2.44: Síntesi de l'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè **135**.

⁸⁹ Hart, H.; Bashir-Hashemi, A.; Luo, J.; Meador, M. A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1641-1654.

2.3.4.2 Intents de generació i atrapat d'alquens piramidalitzats a partir de **101**

Una vegada sintetitzat el compost bisnoradamantànic tetraiodat **101** i disposant dels diens **134** i **135**, vam procedir a estudiar la formació d'adductes Diels-Alder.

La nostra primera hipòtesi de treball partia de la idea que el compost tetraiodat **101** podria ser un precursor del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octa-1(5),3(7)-diè, **104**, un compost que conté dos dobles enllaços carboni-carboni altament piramidalitzats perpendiculars entre si, el qual mitjançant una doble reacció Diels-Alder podria conduir a la formació de **224** i **225** (Esquema 2.45).

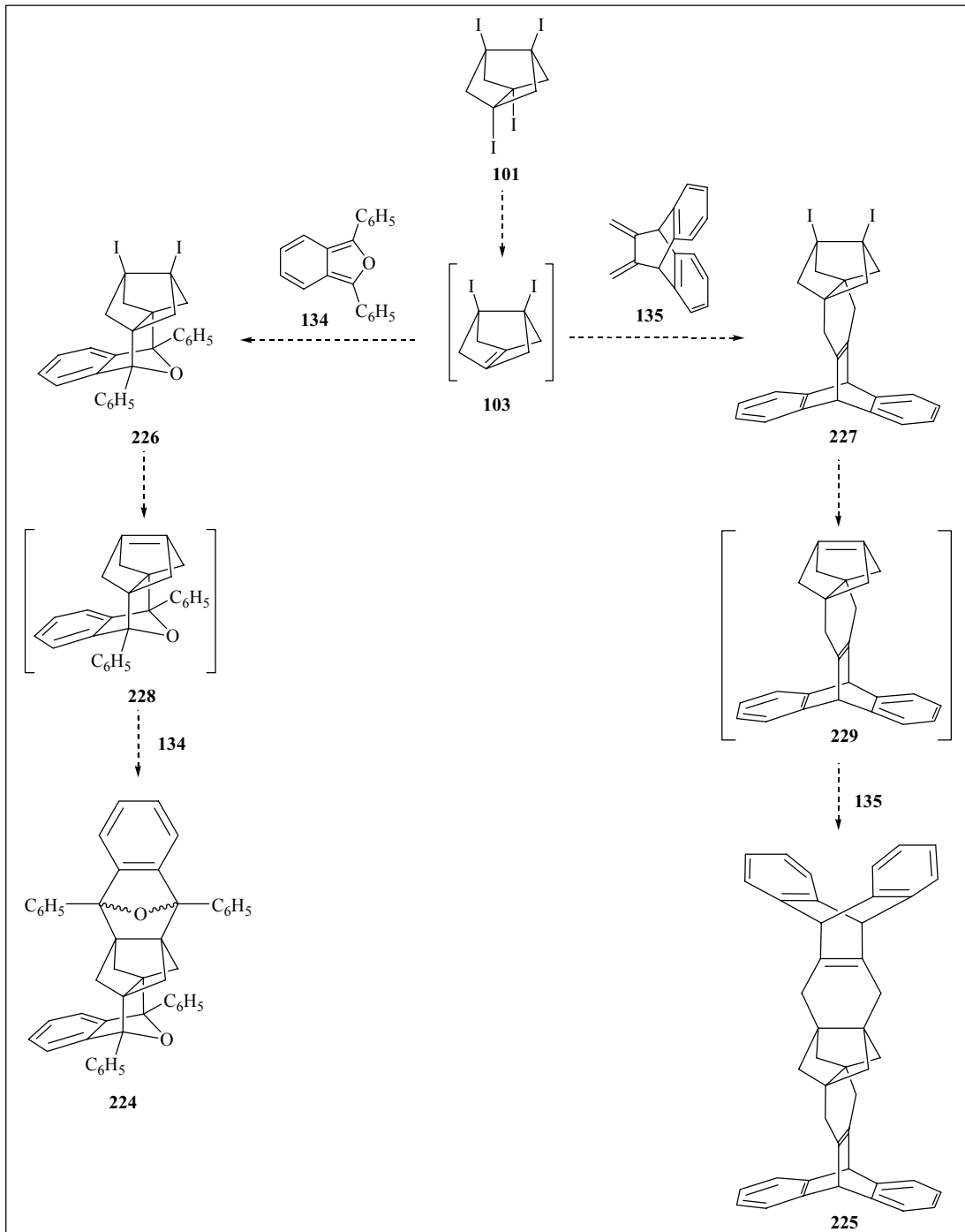


Esquema 2.45: Possible mecanisme per a la formació dels compostos **224** i **225**.

Càlculs teòrics realitzats amb el mètode *ab initio* MP2 i al nivell 6-31G(d) [MP2/6-31G(d)] prediuen que **104** és un mínim amb angles de piramidalització de $\Phi = 64.1^\circ$ i amb una distància del doble enllaç carboni-carboni de 1.428 Å, molt similars als alquens piramidalitzats derivats del sistema bisnoradamantànic que s'han sintetitzat en el nostre grup d'investigació,^{52c} per la qual cosa la formació de **104** resultava raonable.

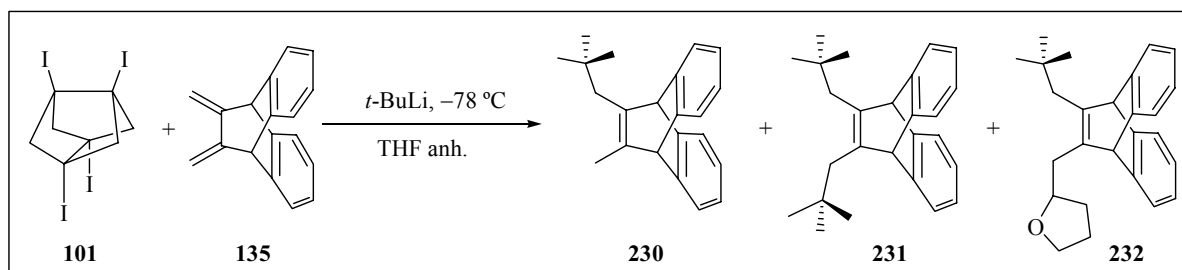
Una segona possibilitat que podia conduir als compostos policíclics **224** i **225** podria no implicar la formació de **104**. A partir del compost tetraiodat **101** es podria generar l'alquè piramidalitzat **103**, a partir del qual, mitjançant reacció Diels-Alder podrien obtenir-se els compostos diiodats **226** i **227**. La posterior generació del segon alquè piramidalitzat i atrapat

del mateix amb els diens **134** i **135** podria conduir a la formació dels dobles adductes esperats (**Esquema 2.46**).



Esquema 2.46: Possible mecanisme per etapes per a la síntesi de **224** i **225**.

Així doncs, en un primer assaig, es va fer reaccionar el compost tetraiodat **101** amb excès de *t*-butilliti en THF anhidre a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilitzant 2.2 equivalents d'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135**, com a diè. Aquesta reacció conduí a una mescla complexa de productes que, analitzada per CG/EM mostrava la presència de **135** i compostos derivats de la reacció de **135** amb el *t*-butilliti i que es van assignar com a **230-232**.⁹⁰ No es va observar la presència de cap compost que contingués l'esquelet de bisnoradamantà, ni es va recuperar el reactiu de partida, el qual és probablement transformat en hidrocarburs volàtils (**Esquema 2.47**). Cal destacar l'elevada insolubilitat de **101** en el THF, especialment a la molt baixa temperatura de reacció.

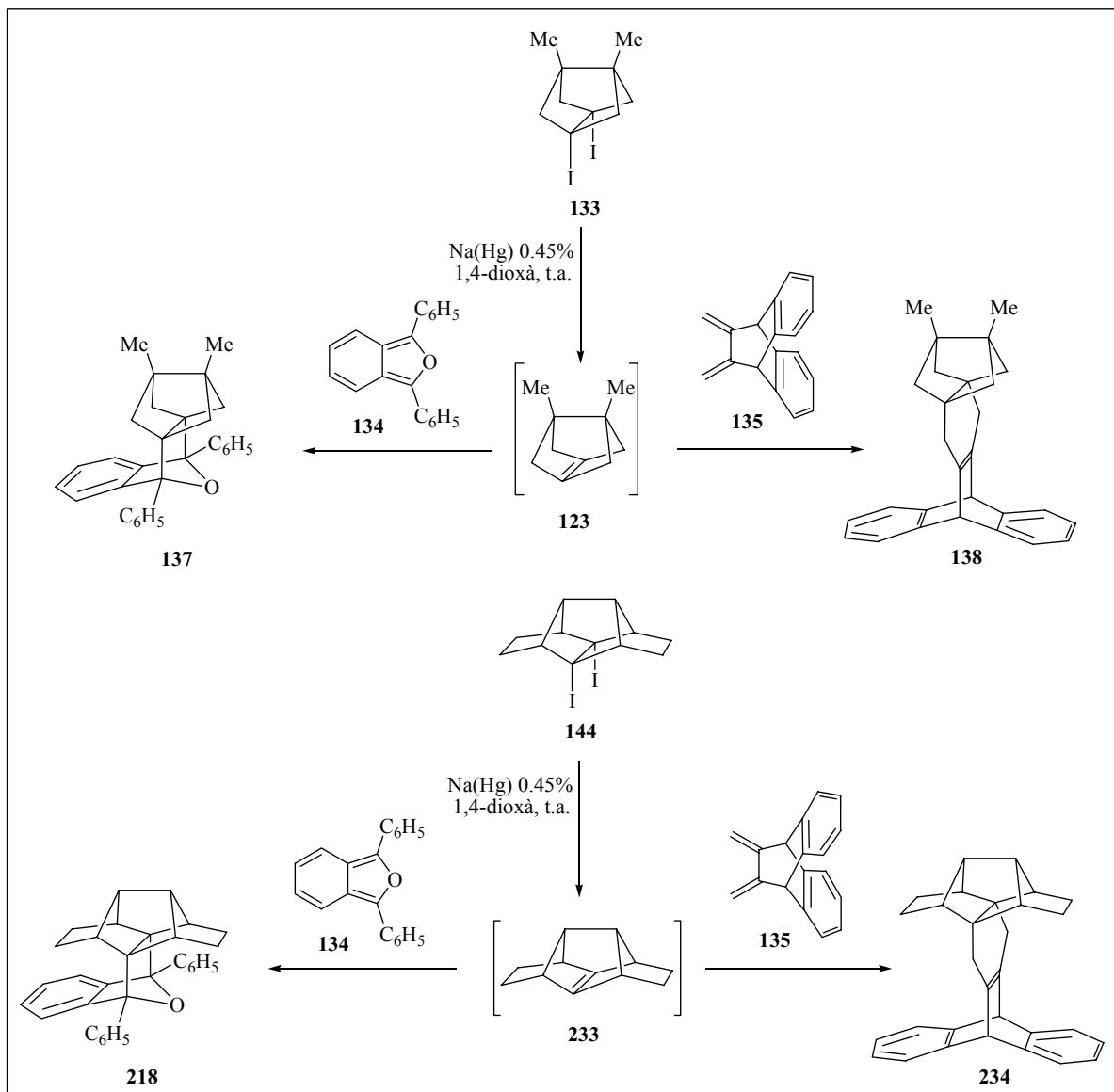


Esquema 2.47: Reacció del compost tetraiodat **101** amb el diè **135** utilitzant *t*-BuLi a baixa temperatura.

Recentment, en el context de la Tesi Doctoral d'en J. A. Fernández, el nostre grup d'investigació va estudiar la generació i atrapat dels alquens piramidalitzats **123** i **233** per reacció dels precursors diiodats corresponents, **133** i **144**, respectivament, amb Na(Hg) 0.45% a temperatura ambient i en el si d'1,4-dioxà, obtenint els adductes corresponents amb rendiments similars als que s'obtenien utilitzant *t*-butilliti, però amb una purificació més senzilla i treballant a temperatura ambient (**Esquema 2.48**).⁹¹ Considerant els resultats negatius obtinguts, vam decidir aplicar aquestes condicions d'atrapat a **101**.

⁹⁰ a) Nakayama, J.; Yoshimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2709-2712. b) Nakayama, J.; Hasemi, R.; Yoshimura, K.; Sugihara, Y.; Yamaoka, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4912-4924.

⁹¹ a) Fernández, J. A. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, (en redacció). b) Camps, P.; Fernández, J. A.; Font-Bardía, M.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3593-3603.

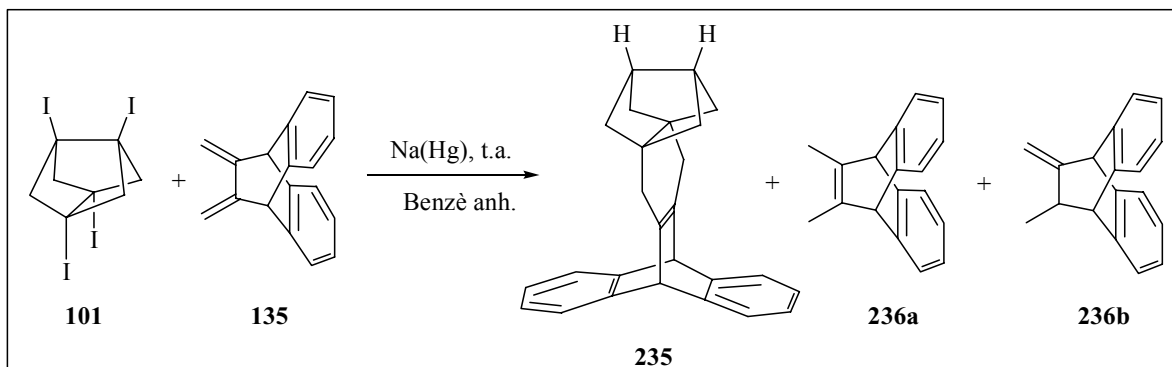


Esquema 2.48: Generació dels alquens piramidalitzats **123** i **233** amb Na(Hg) 0.45% i atrapat dels mateixos.

Així, el tractament del compost tetraiodat **101** amb el diè **135** i Na(Hg) 0.45% en benzè anhidre a temperatura ambient, va proporcionar una mescla de reacció que analitzada per CG/EM va mostrar la presència del diè de partida inalterat, un compost minoritari de massa molecular 336 que podria correspondre a **235**, producte de la mono-reacció de Diels-Alder i reducció, i compostos corresponents a la reducció del diè de partida **236**⁹² (**Esquema 2.49**). Cal destacar que **235** es va formar en molt poca quantitat i tots els intents per tal d'aïllar-lo i

⁹² Cristol, S. J.; Mueller, H. W.; Macintyre, W. M.; Haltiwanger, R. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1919-1926.

caracteritzar-lo completament van resultar infructuosos. Tampoc en aquesta reacció es va recuperar el reactiu de partida.



Esquema 2.49: Reacció del compost tetraiodat **101** amb Na(Hg) 0.45% en presència del diè **135**.

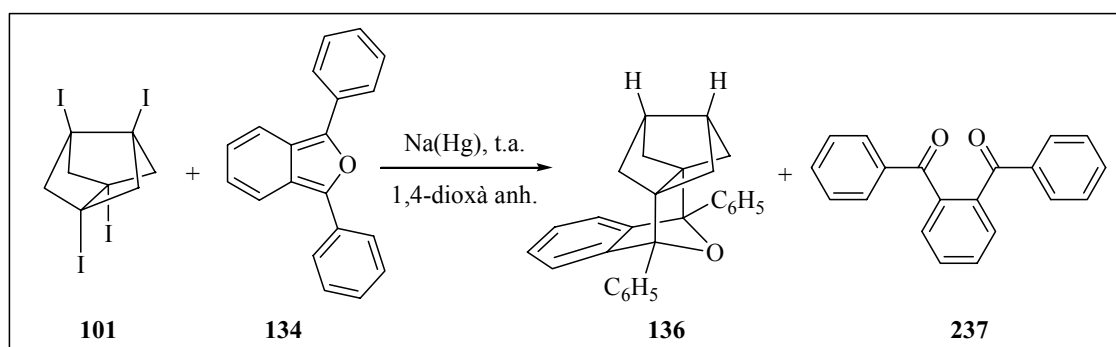
A la **Taula 2.3** es recullen les àrees relatives i els temps de retenció dels compostos detectats en la mescla de reacció analitzada per CG/EM.

Taula 2.3: Resultats de la reacció de **101** amb Na(Hg) 0.45% amb el diè **135**.

Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
232	0.4	21.96	236a
232	0.4	22.06	236b
230	94.6	23.11	135
336	3.9	31.52	235

Probablement, el resultat negatiu d'aquesta reacció és conseqüència de la baixa solubilitat del compost tetraiodat **101** en benzè, tot i treballar a temperatura ambient. Quan vam substituir el diè **135** pel diè **134** i el benzè per 1,4-dioxà, dissolvent normalment utilitzat en el nostre grup d'investigació per aquest tipus de reacció, es van obtenir resultats similars a l'anterior. La mescla de reacció analitzada per CG/EM va mostrar la presència del diè de partida sense reaccionar, un producte d'oxidació de **134**, que es va poder identificar com la 2-

benzoilbenzofenona, **237**,⁹³ i un compost minoritari que va correspondre al producte de monorreacció de Diels-Alder i reducció, **136** (**Esquema 2.50**). Si bé aquest producte es va obtenir en molt poca quantitat, la seva estructura es va confirmar per comparació amb una mostra autèntica, preparada feia temps pel nostre grup d'investigació mitjançant el tractament de l'1,5-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **132**, amb *t*-butilliti en presència de **134** (**Esquema 2.4**).^{52b} Tampoc en aquesta reacció vam recuperar el producte de partida.



Esquema 2.50: Reacció del compost tetraiodat **101** amb Na(Hg) 0.45% i diè **134** utilitzant 1,4-dioxà.

A la **Taula 2.4** es recullen les àrees relatives i els temps de retenció dels possibles productes de la mescla de reacció analitzada per CG/EM.

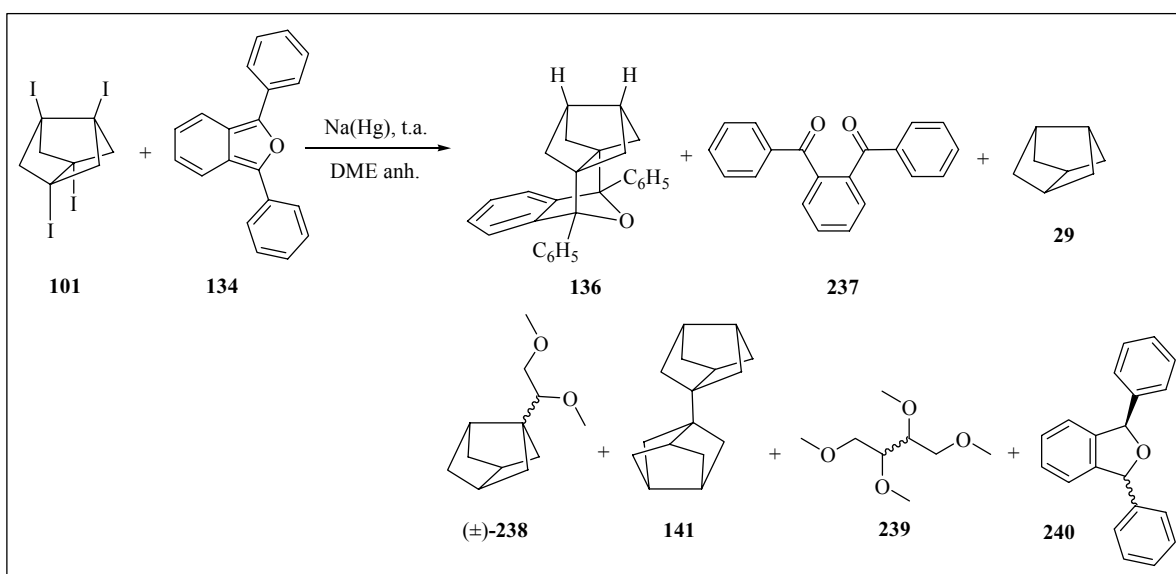
Taula 2.4: Resultats de la reacció de **101** amb Na(Hg) 0.45% i el diè **134**.

Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
286	72.5	24.88	237
270	6.5	26.42	134
334	0.8	28.35	136

Considerant els resultats negatius obtinguts anteriorment per a la formació dels dobles adductes diels-Alder, i atribuïnt aquests resultats a la insolubilitat del compost tetraiodat **101** en els dissolvents utilitzats fins al moment (THF, benzè i 1,4-dioxà), vam decidir dur a terme la reacció utilitzant DME anhidre en condicions molt diluïdes fins a solubilitzar el compost

⁹³ Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 56-61.

tetraiodat. Així doncs, partint del compost tetraiodat **101**, el diè **134** i Na(Hg) 0.45% a temperatura ambient utilitzant un quantitat elevada de DME anhidre com a dissolvent, vam obtenir una mescla extraordinàriament complexa de productes, que analitzada per CG/EM va mostrar la presència dels compostos que es recullen a l'Esquema 2.51. Els més abundants eren el diè de partida, **134**, i productes derivats del diè tals com, la 2-benzoilbenzofenona, **237**, i una mescla estereoisomèrica d'1,3-dihidro-1,3-difenilisobenzofurà, **240**.⁹⁴ També vam observar la presència d'una petita quantitat de **136**, insuficient per a dur a terme el seu aïllament. Tampoc en aquest cas vam observar la presència de **101**, però, a diferència de les operacions anteriors, vam observar altres productes bisnoradamantànics, com ara el producte de reducció **29**,¹¹ el dihidrodímer, **141**,^{28b} ja descrit prèviament pel nostre grup, i (±)-**238**. Cal destacar que, l'assignació de l'estructura del producte de reducció **29** i del dihidrodímer **141** es va confirmar per posteriors reaccions que es comentaran en el següent capítol.



Esquema 2.51: Reacció del compost tetraiodat **101** amb Na(Hg) 0.45% i diè **134** utilitzant DME.

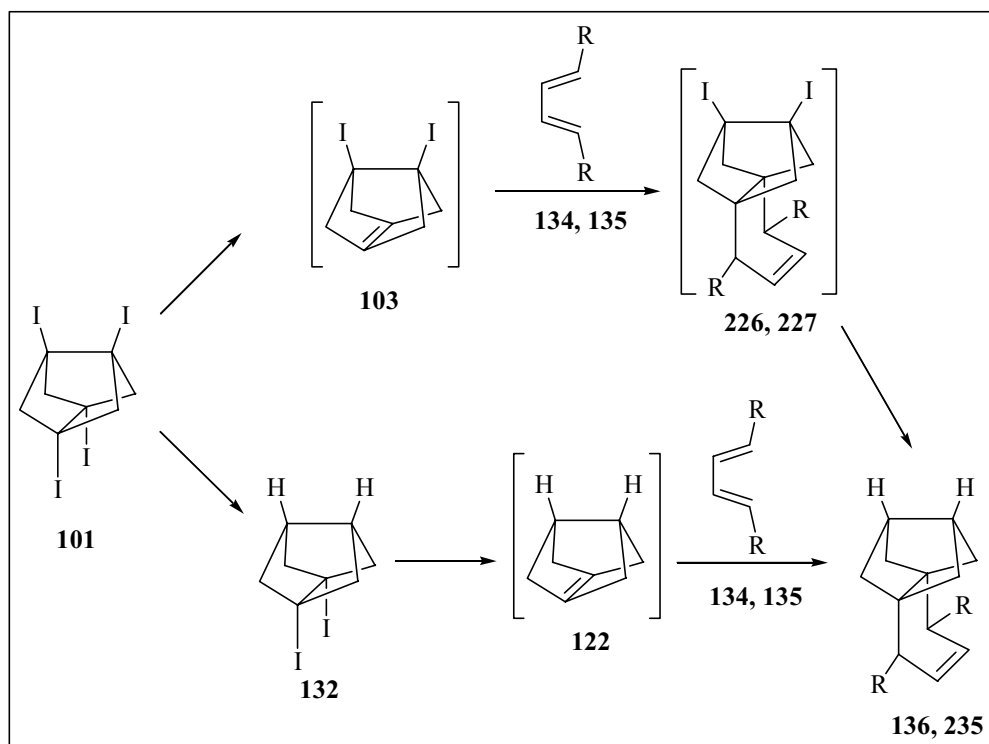
A la Taula 2.5 es recullen les àrees relatives i els temps de retenció dels compostos observats per anàlisi de la mescla de reacció per CG/EM.

⁹⁴ Rieche, A.; Schulz, M. *Ann.* **1962**, 653, 32-45.

Taula 2.5: Resultats de la reacció de **101** amb Na(Hg) 0.45% i el diè **134**.

Ió molecular o ió significatiu(m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible Compost
107 [M-H] ⁺	1.3	5.23	29
146	1.8	9.03	239 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
146	3.1	9.81	239 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
165 [M-MeO] ⁺	1.1	12.76	(±)- 238
199 [M-Me] ⁺	0.6	16.66	141
272	22.7	23.48	240 (2 isòmers)
286	8.1	24.95	237
270	11.6	26.59	134
376	7.3	28.53	136

En resum, en cap de les reaccions realitzades es va aconseguir identificar els dobles adductes Diels-Alder, així doncs no hi havia evidència a favor de la formació del doble alquè piramidalitzat, **104**. Els productes formats **136** i **235** podrien ser explicats per reducció de **101** a l'alquè piramidalitzat **103**, seguit de reacció de Diels-Alder i posterior reducció. Alternativament, la formació d'aquests compostos també es podria explicar per reducció del compost tetraiodat **101** per formar el compost diiodat **132**, descrit prèviament pel nostre grup, que per formació de l'alquè piramidalitzat i posterior reacció de Diels-Alder proporcionaria els compostos observats (**Esquema 2.52**).

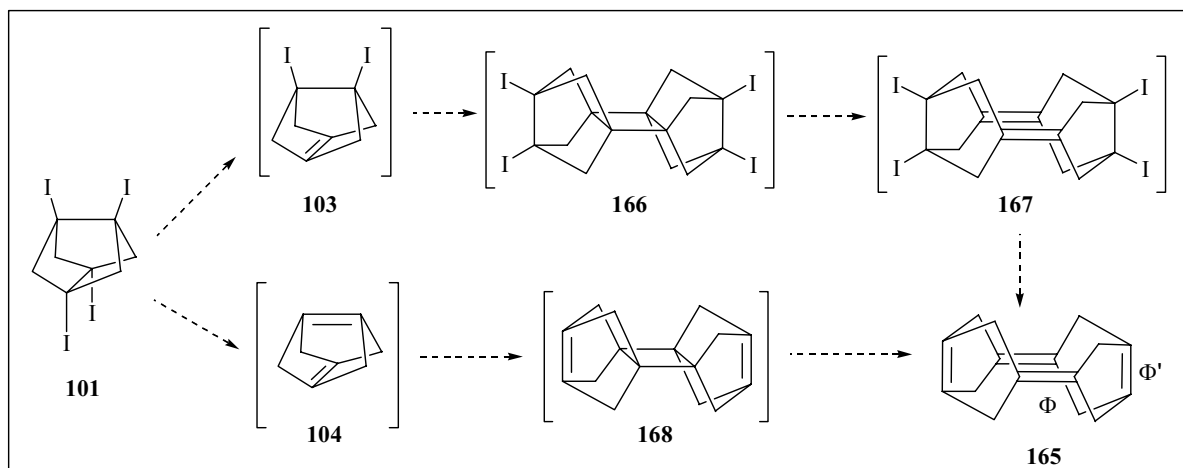


Esquema 2.52: Mecanismes proposats per a la formació de 136 i 235.

2.3.4.3 Intents de generació i dimerització d'alquens piramidalitzats a partir de 101

Després de realitzar els assajos d'atrapat anteriorment comentats, vam procedir a estudiar la reacció de dimerització dels alquens piramidalitzats a partir del compost tetraiodat **101** amb l'objectiu d'accedir el tetraè **165**. Com ja hem comentat, càlculs teòrics prediuen que els angles de piramidalització del dobles enllaços de **165** són de $\Phi = 26.3^\circ$ i $\Phi' = 34.1^\circ$ i, per tant, **165** podria ser un compost aïllable.^{51a}

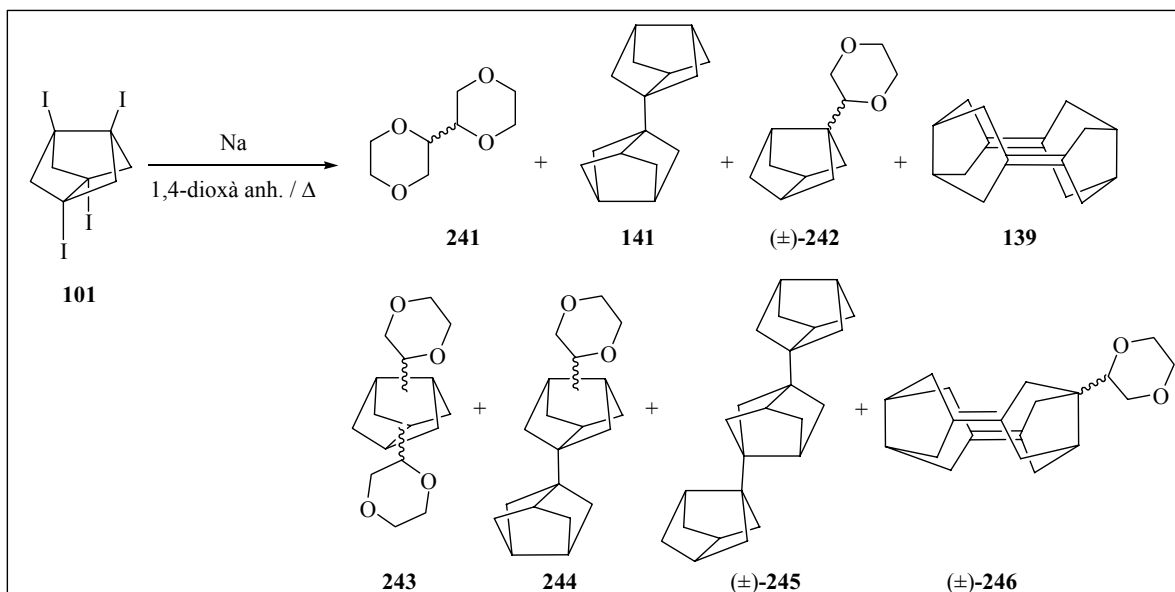
Teòricament, la formació del tetraè **165** podria tenir lloc de dues maneres diferents, via la formació del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octa-1(5),3(7)-diè, **104**, seguit de dimerització i retrocicloaddició tèrmica [2 + 2], o bé, via l'alquè piramidalitzat **103**, seguit de dimerització a **166**, retrocicloaddició tèrmica [2 + 2] i posterior reducció del diè **167** a **165** (Esquema 2.53).



Esquema 2.53: Vies alternatives per a la formació del tetraè **165**.

Així doncs, es va fer reaccionar el compost tetraiodat **101** amb sodi fos en 1,4-dioxà a reflux, obtenint-se una mescla molt complexa de productes que va ser analitzada per CG/EM. Les estructures temptatives que vam assignar als components de la mescla es recullen a l'**Esquema 2.54**. Els productes més abundants eren derivats de l'1,4-dioxà tals com, *meso*- i *dl*-**241**,⁹⁵ (\pm)-**242**, **243** i **244**. A més, es van poder identificar dos productes ja coneguts, el diè **139** i el dihidrodímer **141**.^{28b,52b,54b} De la mateixa manera que en els assajos d'atrapat, aquests productes es van formar en quantitats molt reduïdes i tots els intents per a aïllar-los purs van resultar infructuosos. La formació del dihidrodímer, **141**, i del producte de reacció amb l'1,4-dioxà, (\pm)-**242**, no és inusual, donat que en altres reaccions de dimerització realitzades en el nostre grup d'investigació amb condicions de reacció similars també s'obtenien, però sempre es tractava de productes molt minoritaris.⁵⁵ Cal destacar que l'assignació de l'estructura dels productes **141**,^{28b} (\pm)-**242**, **244** i (\pm)-**245** es va dur a terme perquè es van poder caracteritzar en posteriors reaccions que es comentaran en el següent capítol.

⁹⁵ a) Furusaki, A.; Misumi, S.; Matsumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2601-2602. b) Watanabe, Y.; Ohta, K.; Suyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2063-2066.



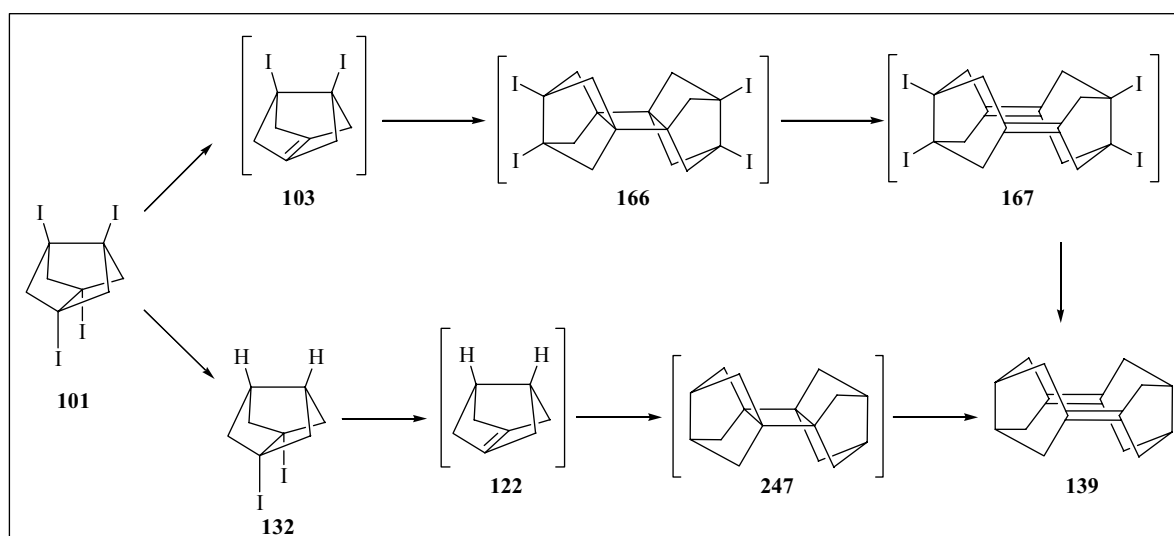
Esquema 2.54: Reacció del compost tetraiodat **101** amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà.

A la **Taula 2.6** es recullen les àrees relatives i els temps de retenció dels compostos observats per anàlisi de la mescla de reacció per CG/EM.

Taula 2.6: Resultats de la reacció de **101** amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà.

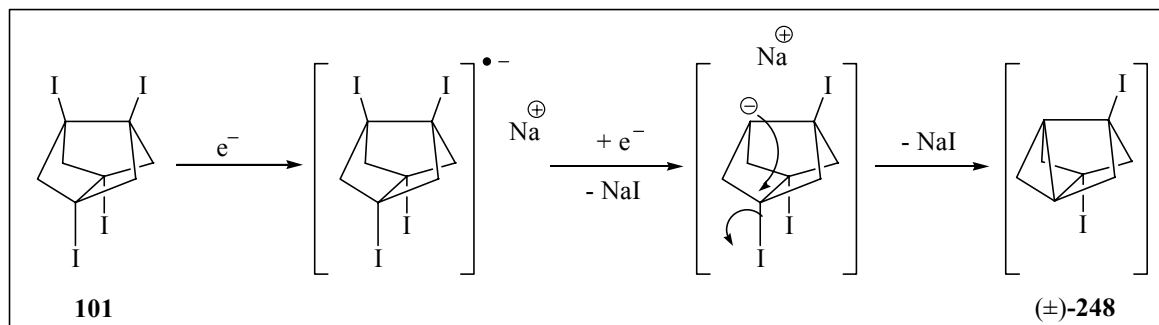
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
174	8.9	11.46	241 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
174	10.1	11.94	241 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
194	36.0	14.19	(±)- 242
214	9.5	16.41	141
212	4.8	19.11	139
280	11.5	21.39	243 o isòmer
300	7.7	23.27	244
131	1.2	25.06	(±)- 245
298	2.7	25.41	(±)- 246

Malgrat que la formació del diè **139** podria explicar-se per reducció dels dobles enllaços més piramidalitzats del hipotètic tetraè **165**, considerant els resultats que ja hem comentat en les reaccions d'atrapat, sembla més raonable que l'origen de **139** sigui bé, la reducció del tetraiodur **101** per a formar l'alquè piramidalitzat **103**, seguit de cicloaddició [2 + 2], retrocicloaddició [2 + 2] i posterior reducció, o bé, la reducció del compost tetraiodat **101** per a formar el conegut compost diiodat **132**, seguit de formació de l'alquè piramidalitzat, posterior cicloaddició [2 + 2] i retrocicloaddició [2 + 2] (**Esquema 2.55**).



Esquema 2.55: Vies alternatives per a la formació del diè **139**.

És molt important aclarir que en totes les reaccions comentades anteriorment, tant els intents de formació dels dobles adductes Diels-Alder, com l'intent de formació del tetraè, sempre es van obtenir mescles de reacció amb molt poc pes. Això podria ser degut a la formació de productes volàtils i a la competència d'un procés d'eliminació 1,3- que conduiria a la formació d'un derivat propel·lànic en comptes de l'eliminació 1,2- que conduiria a la formació de l'alquè piramidalitzat (**Esquema 2.56**).



Esquema 2.56: Mecanisme per a la formació del derivat propel·lànic (±)-248.

De fet, càlculs teòrics UB3LYP/LANL2DZ prediuen que el propel·là (±)-248 és 1.5 Kcal / mol més estable que l'alquè piramidaltzat **103**, per tant no es pot descartar la possibilitat que això succeeixi. D'altra banda, càlculs teòrics UB3LYP/6-31G(d) prediuen que el propel·là (±)-105 és 9 Kcal / mol més estable que el conegut alquè piramidaltzat **122** (**Figura 2.11**).

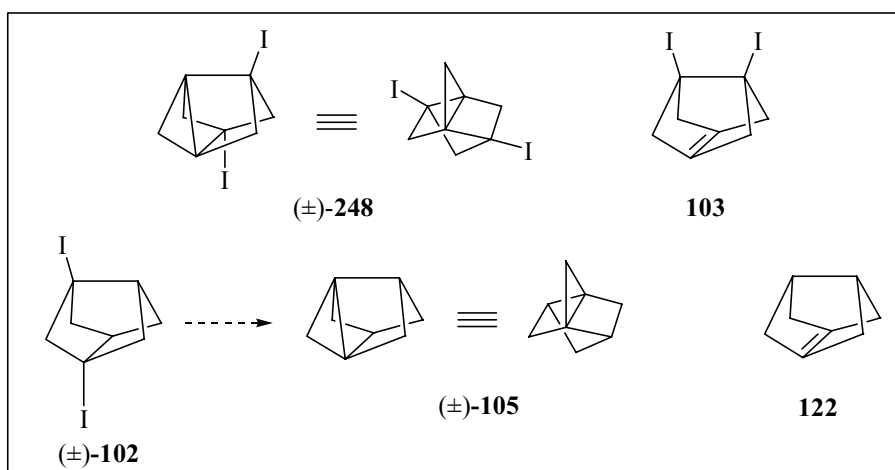


Figura 2.11: Estructures dels propel·lans (±)-248 i (±)-105 i comparació amb els alquens piramidaltzats **103** i **122**.

Així doncs, ens vam plantejar sintetitzar el compost diodat (±)-102 com a precursor del compost 1,3-deshidrottriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-105, i estudiar la seva reactivitat. Els resultats obtinguts es comentaran en profunditat en el següent capítol de la Tesi.

3. Propel·lans

3.1 Introducció.....	89
3.2 Objectius.....	102
3.3 Part teòrica.....	103

3.1 Introducció

El 1966, Ginsburg va anomenar *propel·lans* a una sèrie d'hidrocarburs tricíclics d'estructura general **VIII** degut a la seva similitud estructural amb una hèlix (en anglès “*propeller*”). En general, el nom propel·là descriu un sistema tricíclic amb dos àtoms de carboni quaternaris enllaçats i que formen part dels tres anells (**Figura 3.1**).⁹⁶

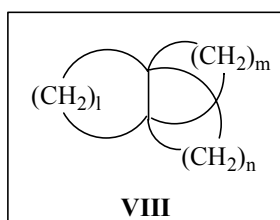


Figura 3.1: Estructura general dels propel·lans.

Quan el tamany dels anells és suficientment gran, els propel·lans són estables i, de fet, hi ha molts exemples de productes naturals amb estructura propel·lànica.⁹⁷ Per exemple, l'àcid maràsmic, **249**,⁹⁸ i el modhefè, **250**,⁹⁹ inclouen una subunitat de [4.3.1]propel·là i de [3.3.3]propel·là, respectivament, en les seves estructures (**Figura 3.2**).

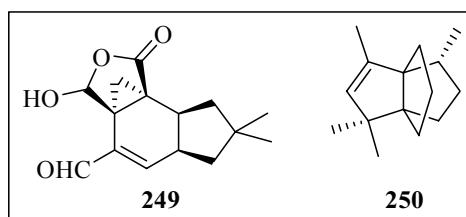


Figura 3.2: Estructura de l'àcid maràsmic, **249**, i del modhefè, **250**.

⁹⁶ Altman, J.; Babad, E.; Itzhaki, J.; Ginsburg, D. *Tetrahedron* **1966**, 279-304. Suppl. 8, Part 1.

⁹⁷ Pihko, A. J.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8769-8807.

⁹⁸ a) Greenlee, W. J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6075-6076. b) Greenlee, W. J.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1980**, 36, 3361-3366. c) Greenlee, W. J.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1980**, 36, 3367-3375. d) Boeckman, R. K.; Ko, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7146-7149. e) Tobe Y.; Yamashita, D.; Takahashi, T.; Inata, M.; Sato, J.; Kakiuchi, K.; Kobiro, K.; Odaira, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 775-779.

⁹⁹ Zalkow, L. H.; Harris III, R. N.; Derveer, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 420-421.

Però, quan els anells són petits, els àtoms de carboni cap de pont adopten una geometria on l'estructura tetraèdrica típica està molt distorsionada, amb tots els substituents en la mateixa cara d'un pla. Com a conseqüència, es produeix un increment de la reactivitat i de l'energia de tensió d'aquests compostos.¹⁰⁰

Aquest tipus de compostos han estat estudiats extensament per molts grups d'investigació tant des d'un punt de vista sintètic com teòric, i el tema ha estat revisat moltes vegades.^{8j-m} En conseqüència, en la present introducció no es realitzarà una descripció extensa de la síntesi i reactivitat d'aquests compostos, donat que el lector pot consultar aquests articles.

No obstant això, considerant la relació amb la present Tesi Doctoral, és interessant comentar alguns conceptes tant de síntesi com de reactivitat dels propel·lans de tamany d'anell més petit, que són els que es mostren a la **Figura 3.3**.

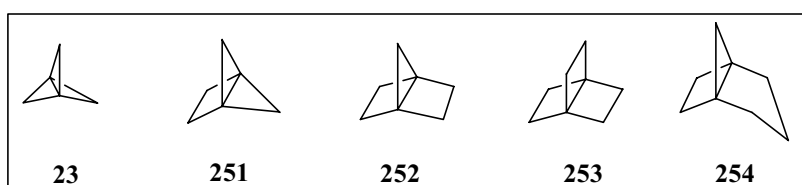


Figura 3.3: Alguns exemples de sistemes propel·lànic.

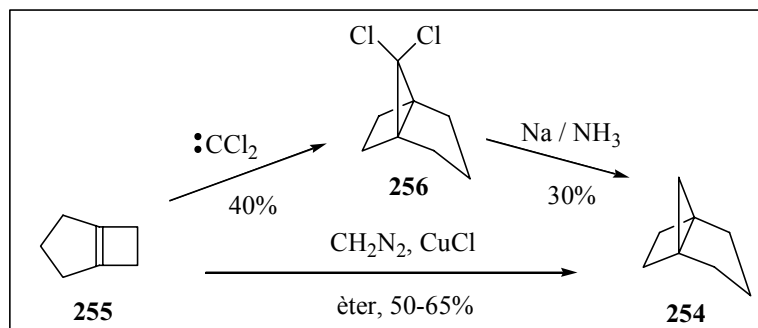
El primer propel·là d'aquesta sèrie en ser sintetitzat va ser el [3.2.1]propel·là, **254**, descrit per Wiberg i col.¹⁰¹ el 1969, via la reducció del dicloro[3.2.1]propel·là, **256**, sintetitzat per cicloaddició del diclorocarbè, generat a partir de tricloroacetat d'etil i metòxid sòdic, al biciclo[3.2.0]hept-1(5)-è, **255**. Cal destacar que **256** era estable i la seva estructura va ser totalment elucidada per difracció de raigs X d'un monocristall, observant-se d'aquesta manera la geometria invertida dels àtoms de carboni cap de pont.¹⁰² Poc després, Gassman i col. van accedir el [3.2.1]propel·là, **254**, directament des del biciclo[3.2.0]hept-1(5)-è, **255**, per

¹⁰⁰ a) Herr, M. L. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1897-1903. b) Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 985-1001. c) Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1001-1012.

¹⁰¹ Wiberg, K. B.; Burgmaier, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 317-319.

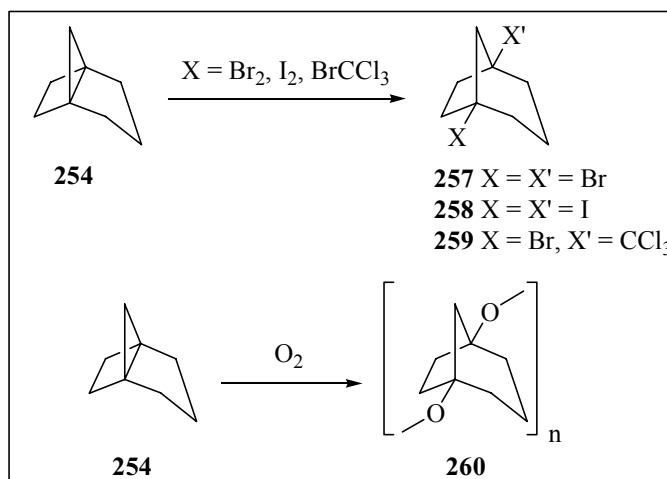
¹⁰² Wiberg, K. B.; Burgmaier, G. J.; Shen, K.-W.; La Placa, S. J.; Hamilton, W. C.; Newton, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7402-7406.

tractament amb diazometà en presència d'una quantitat catalítica de clorur de coure (Esquema 3.1).¹⁰³



Esquema 3.1: Síntesi del [3.2.1]propel·là, 254.

Tot i que 254 és tèrmicament estable, reacciona amb molta facilitat amb una àmplia varietat de reactius tals com, brom, iode i bromotriclorometà, donant lloc als corresponents sistemes bicíclics 1,5-disubstituïts, i amb oxigen, per a formar polímers, mitjançant reaccions radicalàries iniciades per trencament de l'enllaç central carboni-carboni (Esquema 3.2).¹⁰⁴

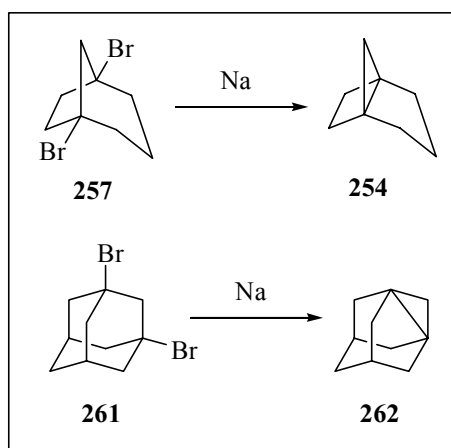


Esquema 3.2: Reaccions radicalàries del propel·là 254.

¹⁰³ Gassman, P. G.; Topp, A.; Keller, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1093-1095.

¹⁰⁴ Wiberg, K. B.; Burgmaier, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 7396-7401.

Cal destacar que, partint de l'1,5-dibromobiciclo[3.2.1]octà, **257**, obtingut anteriorment, Wiberg i col.¹⁰⁴ van obtenir el corresponent [3.2.1]propel·là, **254**, per tractament amb sodi. De la mateixa manera, Pincock i Torupka,¹⁰⁵ a partir de l'1,3-dibromoadamantà, **261**, van sintetitzar l'1,3-deshidroadamantà, **262** (**Esquema 3.3**). Cal destacar que, el derivat [3.3.1]propel·lànic **262** es comportava de la mateixa manera que el seu homòleg, **254**, això és, era tèrmicament estable, però reaccionava amb molta facilitat amb halògens i oxigen, experimentant trencament de l'enllaç central carboni-carboni.

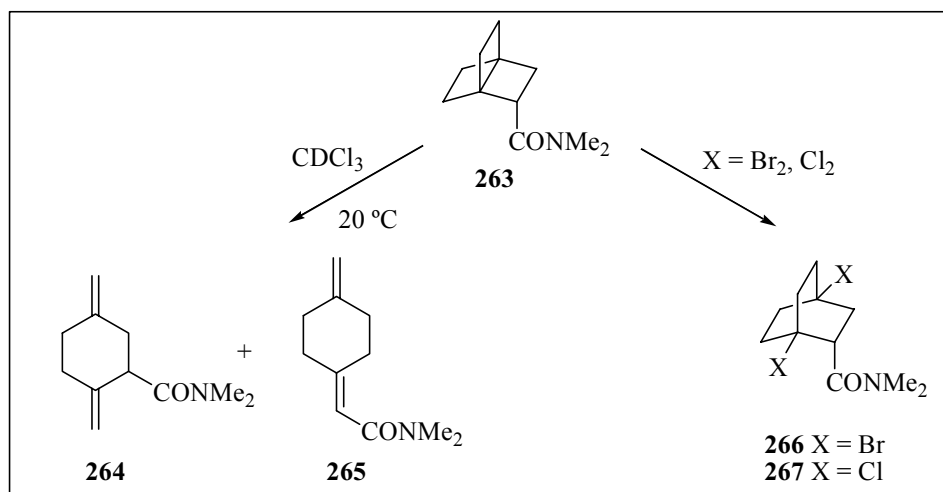


Esquema 3.3: Síntesi dels propel·lans **254** i **262**.

A principis dels setanta, el grup d'Eaton, va descriure l'amida **263**, un derivat del [2.2.2]propel·là. L'amida **263** va ser completament caracteritzada, però experimentava retrocicloaddició [2 + 2] dels anells ciclobutànics a temperatura ambient per a donar lloc als derivats diènics **264** i **265** molt ràpidament. A més, de manera similar als propel·lans **254** i **262**, **263** reaccionava molt ràpidament amb halògens per ruptura de l'enllaç central carboni-carboni per a donar lloc als corresponents 1,4-dihalobiciclo[2.2.2]octans, **266** i **267**, respectivament (**Esquema 3.4**).¹⁰⁶

¹⁰⁵ Pincock, R. E.; Torupka, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4593-4593.

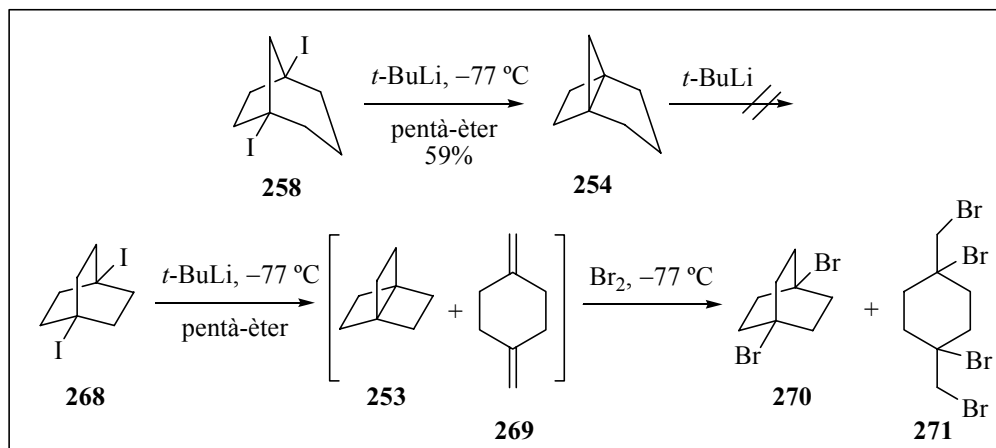
¹⁰⁶ Eaton, P. E.; Temme III, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7508-7510.



Esquema 3.4: Reaccions del derivat [2.2.2]propel·lànic **263**.

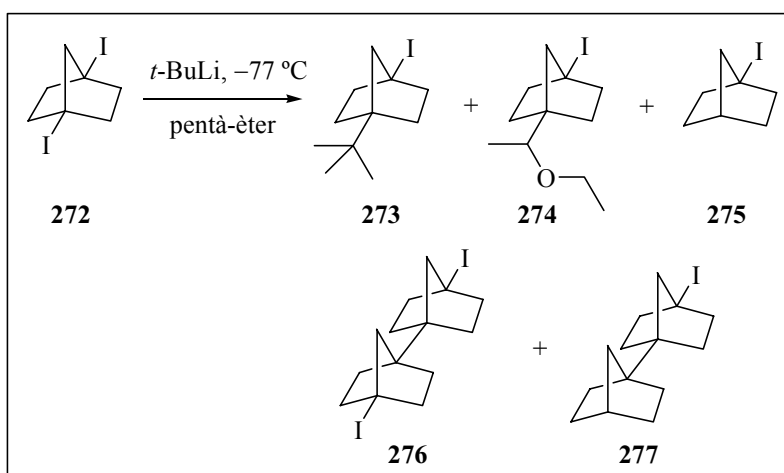
Considerant aquest precedent, no resulta sorprenent que el [2.2.2]propel·là, **253**, sigui un compost molt reactiu i que no s'hagi aïllat com a tal. Wiberg va observar que per reacció d'un reactiu organolític amb l'1,4-diiodobiciclo[2.2.2]octà, **268**, i posterior tractament amb brom a baixa temperatura es formava 1,4-dibromobiciclo[2.2.2]octà, **270**, com a producte minoritari, i el derivat ciclohexànic **271**, com a producte majoritari. Wiberg racionalitzà aquests resultats considerant que **270** procedia del [2.2.2]propel·là, **253**, el qual era inestable i reaccionava amb molta facilitat amb halògens com en el cas del seu derivat **263**, i el compost **271** procedia del diè **269**, generat a partir de la retrocicloaddició [2 + 2] del propel·là i bromació dels dobles enllaços. Cal destacar que, utilitzant aquesta metodologia, es va obtenir amb un 59% de rendiment el [3.2.1]propel·là, **254**, a partir de l'1,5-diiodo derivat **258**. És interessant remarcar que, a diferència d'altres propel·lans més reactius, en aquests dos exemples, no es van observar productes d'addició del *t*-butilliti a l'enllaç central del propel·là (Esquema 3.5).¹⁰⁷

¹⁰⁷ Wiberg, K. B.; Pratt, W. E.; Bailey, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2297-2302.



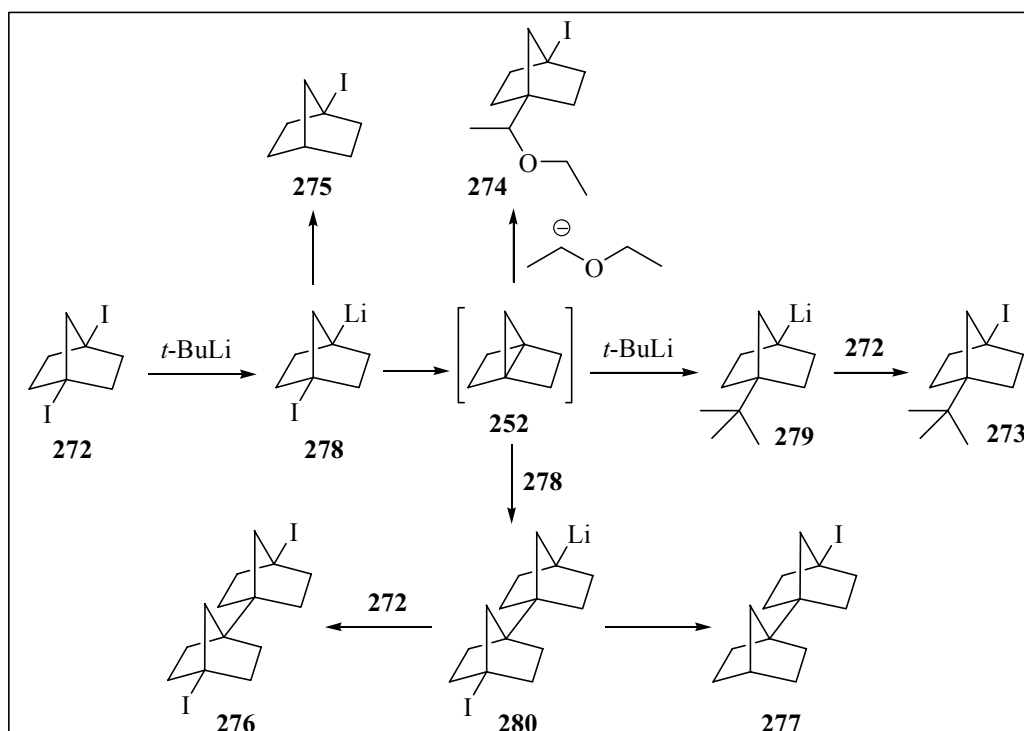
Esquema 3.5: Generació dels propel·lans **254** i **253** utilitzant *t*-BuLi.

L'estabilitat dels propel·lans està relacionada amb la seva energia de tensió. La utilització de càlculs teòrics ha ajudat els químics experimentals a determinar si aquests propel·lans podien ser estables i per tant aïllables, o per al contrari, són massa reactius i experimentarien fàcilment reaccions de ruptura de l'enllaç central carboni-carboni. Càlculs teòrics HF/6-31G(d,p) prediuen que l'energia de tensió del [2.2.1]propel·là, **252**, és de 104.6 Kcal/mol, lleugerament més elevada que la del [2.2.2]propel·là, **253**, (95.3 Kcal/mol).^{100c} Així doncs, era previsible que el [2.2.1]propel·là, **252** fos més inestable i, conseqüentment no es podria aïllar. Experimentalment, el grup de Wiberg va dur a terme la reacció de l'1,4-diiodonorbornà, **272**, amb *t*-butilliti a baixa temperatura, obtenint una mescla complexa de productes, sent el majoritari l'1-*t*-butil-4-iodonorbornà, **273** (Esquema 3.6).¹⁰⁷



Esquema 3.6: Reacció de l'1,4-diiodonorbornà **272** amb *t*-butilliti.

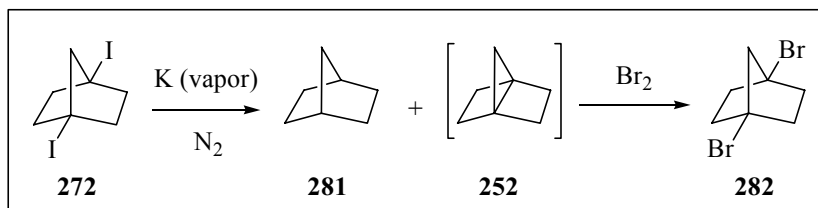
El mecanisme proposat per Wiberg per a justificar la formació d'aquests productes implica la formació del [2.2.1]propel·là, **252**, com a un intermedi de reacció, tal i com recull l'Esquema 3.7.



Esquema 3.7: Mecanisme proposat per a la formació dels productes **273-277**.

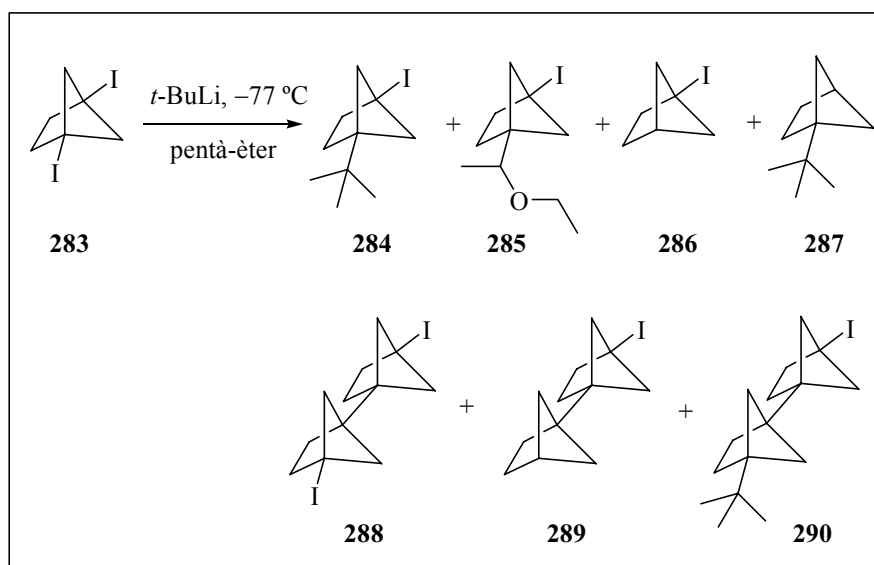
Posteriorment, per a confirmar la formació d'aquest propel·là es va dur a terme la deshalogenació de l'1,4-diiodonorbornà, **272**, en fase gas, utilitzant potassi atòmic com a agent reductor. L'espectre infrarroig (IR) de la mescla de reacció en una matriu de nitrogen a 29 K va permetre identificar el norbornà, **281**, i el propel·là, **252**. La posterior addició de vapor de brom a la matriu va proporcionar l'1,4-dibromonorbornà, **282**, confirmant així la formació del [2.2.1]propel·là, **252** (Esquema 3.8).¹⁰⁸

¹⁰⁸ Walker, F. H.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2056-2057.



Esquema 3.8: Reacció de l'1,4-diiodonorbornà, **272**, amb potassi atòmic en fase gas.

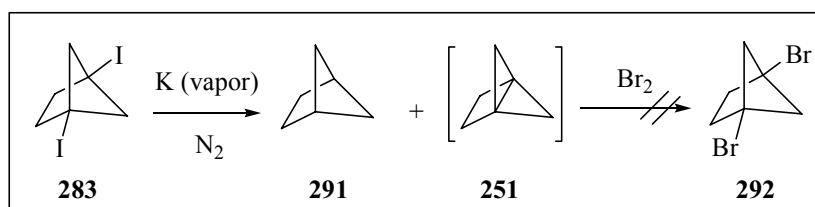
Els càlculs teòrics duts a terme amb el [2.1.1]propel·là, **251**, prediuen una energia de tensió de 106.6 kcal/mol, similar a la del [2.2.1]propel·là, **252**. Conseqüentment, ja abans d'assajar la seva síntesi, es suposava que aquest propel·là també seria inestable. De manera similar que en el cas del [2.2.1]propel·là, **252**, per tractament de l'1,3-diiodobiciclo[2.1.1]hexà, **283**, amb *t*-butiliti es va obtenir una mescla de productes on el majoritari era l'1-*t*-butil-3-iodobiciclo[2.1.1]hexà, **284** (**Esquema 3.9**).¹⁰⁹ Com abans, la formació de tots aquests productes es pot explicar considerant la intermediació del [2.1.1]propel·là, **251**, seguint el mecanisme proposat pel seu homòleg **252**, que es mostrava a l'**Esquema 3.7**.



Esquema 3.9: Reacció de l'1,3-diiodobiciclo[2.1.1]hexà, **283**, amb *t*-butilliti.

¹⁰⁹ Wiberg, K. B.; Walker, F. H.; Pratt, W. E.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3638-3641.

També en aquest cas es va dur a terme la deshalogenació de l'1,3-diiodobiciclo[2.1.1]hexà, **283**, en fase gas utilitzant potassi atòmic com a agent reductor per a confirmar la formació del [2.1.1]propel·là, **251**. L'espectre infrarroig (IR) de la mescla de reacció en una matriu de nitrogen va permetre la identificació del biciclo[2.1.1]hexà, **291**, i del propel·là **251**. Ara bé, la posterior addició de vapor de brom a la matriu no va donar lloc a l'esperat 1,3-dibromobiciclo[2.1.1]hexà, **292**, sinó a la formació d'una mescla molt complexa de reacció que mostrava la presència de productes polibromats sense contenir l'estructura del sistema bicíclic, confirmant així l'elevada inestabilitat de l'intermedi propel·lànic **251** (**Esquema 3.10**).¹⁰⁹

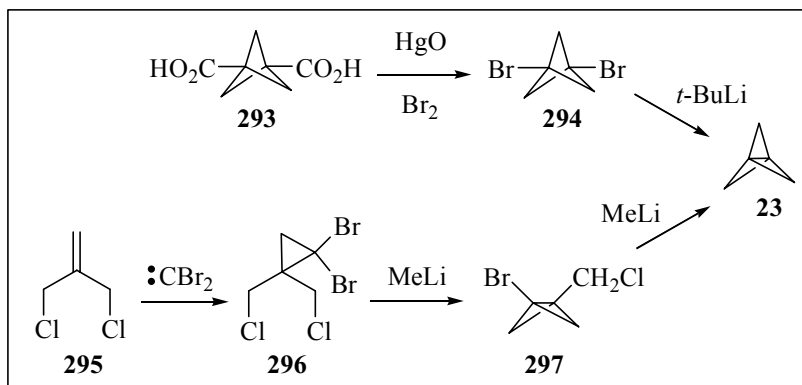


Esquema 3.10: Reacció de l'1,3-diiodobiciclo[2.1.1]hexà, **283**, amb potassi atòmic en fase gas.

Posteriorment, el 1982, i utilitzant la metodologia desenvolupada per a la síntesi dels propel·lans anteriors, Wiberg i col.¹¹⁰ van dur a terme la síntesi de l'[1.1.1]propel·là, **23**, per tractament de l'1,3-dibromobiciclo[1.1.1]pentà, **294**, sintetitzat prèviament a partir de l'àcid biciclo[1.1.1]pentan-1,3-dicarboxílic, **293**, amb *t*-butilliti. Posteriorment, Szeimies i col.¹¹¹ van desenvolupar una ruta sintètica alternativa per a la síntesi de l'[1.1.1]propel·là, **23**, a partir del compost diclorat, **295**, un producte comercial fàcilment accessible (**Esquema 3.11**).

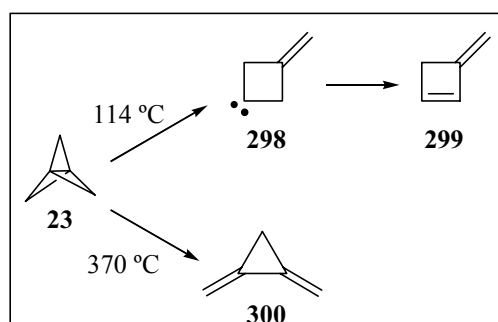
¹¹⁰ Wiberg, K. B.; Walker, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239-5240.

¹¹¹ Semmler, K.; Szeimies, G.; Belzner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6410-6411.



Esquema 3.11: Rutes sintètiques per a la formació de l'[1.1.1]propel·là, **23**.

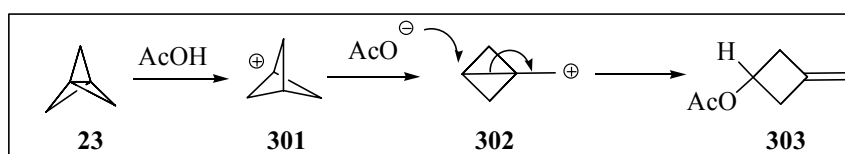
Sorprenentment, tot i l'elevada energia de tensió d'aquest propel·là, estimada mitjançant càlculs teòrics HF/6-31G(d,p) en 104.2 Kcal / mol,^{100c} era estable a temperatura ambient. Així, l'[1.1.1]propel·là experimenta termòlisi només a temperatures superiors als 100 °C. En concret, a 114 °C evoluciona al ciclobutè **299**, probablement via el carbè **298**.¹¹⁰ Quan la termòlisi es feia a 370 °C es produïa una retrocicloaddició [2 + 2] donant lloc al ciclopropà **300** (Esquema 3.12).¹¹²



Esquema 3.12: Reaccions de termòlisi de l'[1.1.1]propel·là, **23**.

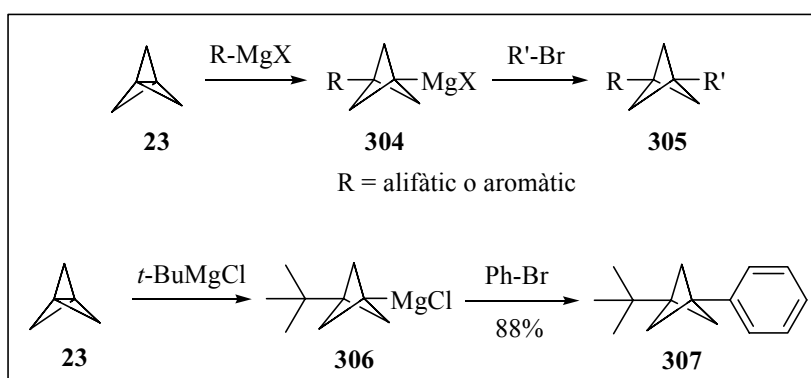
¹¹² Belzner, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5839-5842.

La relativament fàcil assequibilitat de **23** i la seva particular reactivitat han fet que molt grups d'investigació hagin estudiat aquest compost propel·lànic. La primera reacció que es va dur a terme va ser el tractament amb àcid acètic, que proporciona l'acetat **303** (**Esquema 3.13**).¹¹⁰ Tot i que el mecanisme d'aquesta reacció no ha estat totalment elucidat, els autors postulen que és probable que impliqui la formació del carbocatió **302**, format per transposició del carbocatió inicialment generat, **301**.¹¹³



Esquema 3.13: Reacció del propel·là **23** amb àcid acètic.

Els reactius de Grignard s'addicionen a l'enllaç central de l'1[1.1.1]propel·là originant un nou reactiu de Grignard, **304**, el qual pot reaccionar amb una àmplia varietat de compostos per a proporcionar biciclo[1.1.1]pentans 1,3-disubstituïts, d'estructura general **305**.^{8m} Per exemple, com mostra l' **Esquema 3.14**, per tractament de l'1[1.1.1]propel·là, **23** amb clorur de *t*-butilmagnesi i posterior addició de bromobenzè es forma **307**, amb un 88% de rendiment.¹¹⁴ La utilització d'un reactiu organolític enlloc d'un magnesià condueix principalment a la formació de compostos polimèrics.

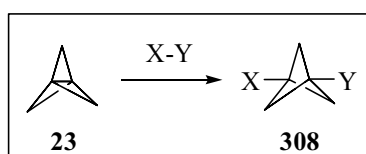


Esquema 3.14: Reacció d'un reactiu de Grignard amb l'1[1.1.1]propel·là, **23**.

¹¹³ Wiberg, K. B.; McMurdie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11990-11998.

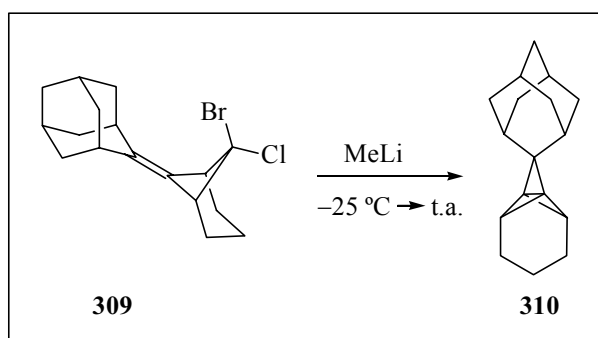
¹¹⁴ Rehm, J. D. D.; Ziemer, B.; Szeimies, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2079-2085.

Finalment, una de les reaccions més estudiades de l'[1.1.1]propel·là, **23**, ha estat la reacció d'addició radicalària a l'enllaç central carboni-carboni de reactius com tiols, disulfurs, iode, brom, aldehids, cetones, silans i halometans entre d'altres, en absència o presència d'un iniciador radicalari o per fotoirradiació, per a obtenir biciclo[1.1.1]pentans 1,3-disubstituïts d'estructura general **308** (**Esquema 3.15**). Cal destacar que moltes d'aquestes reaccions conduïen a la formació de compostos polimèrics.¹¹⁵



Esquema 3.15: Reaccions radicalàries de l'[1.1.1]propel·là, **23**.

Cal destacar que, recentment, Szeimies i col. han sintetitzat **310**, un hidrocarbur estable que inclou una subunitat d'[1.1.1]propel·là (**Esquema 3.16**). La síntesi de **310** es va dur a terme mitjançant una addició intramolecular d'un carbè, generat per tractament de **309** amb metil·liti, al doble enllaç carboni-carboni, amb un 76% de rendiment. El compost **310** és estable a temperatura ambient i l'elucidació estructural mitjançant difracció de raigs X va confirmar la geometria invertida dels dos àtoms de carboni cap de pont.¹¹⁶

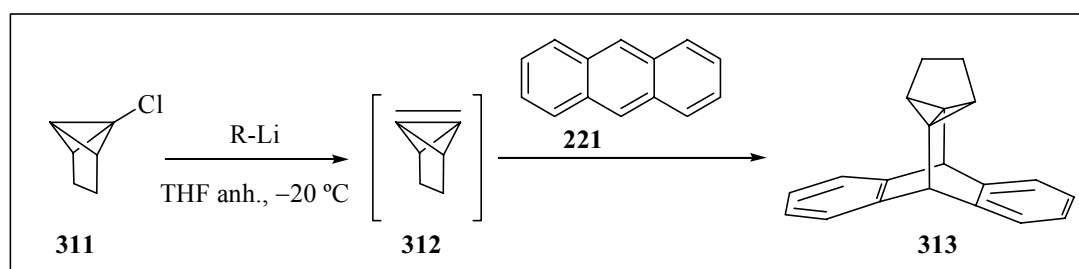


Esquema 3.16: Síntesi del derivat [1.1.1]propel·lànic **310**.

¹¹⁵ a) Wiberg, K. B.; Waddell, S. T.; Laidig, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1553-1556. b) Wiberg, K. B.; Waddell, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2194-2216.

¹¹⁶ Messerschmidt, M.; Scheins, S.; Grubert, L.; Pastel, M.; Szeimies, G.; Paulmann, C.; Luger, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3925-3928.

Finalment, cal fer especial esment, considerant que a la present Tesi Doctoral hem treballat amb alguns piramidaltzats, que es poden generar derivats propel·làtics mitjançant la reacció de Diels-Alder d'un alquè piramidaltzat amb un diè. De fet, els adductes Diels-Alder que hem vist en el capítol precedent són derivats propel·làtics, si bé amb tamanys d'anell relativament grans i per això són estables. Ara bé, utilitzant aquesta metodologia també s'han sintetitzat derivats propel·làtics amb un tamany d'anell més petit i mitjançant estudis de difracció de raigs X s'ha pogut confirmar la geometria invertida dels àtoms de carboni cap de pont. Per exemple, la reacció del compost monoclorat **311** amb un reactiu organolític en el si de THF anhidre a baixa temperatura va generar l'alquè piramidaltzat **312**, que reaccionà amb antracè per a proporcionar l'adducte **313**, que n'inclou una unitat de [4.1.1]propel·là (Esquema 3.17).¹¹⁷



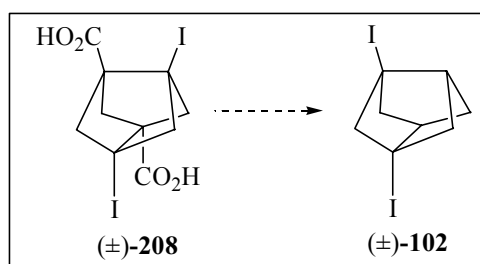
Esquema 3.17: Síntesi del derivat [4.1.1]propel·lànic **313**.

¹¹⁷ Szeimies-Seebach, U.; Harnisch, J.; Szeimies, G.; Van Meerssche, M.; Germain, G.; Declerq, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 848-850.

3.2 Objectius

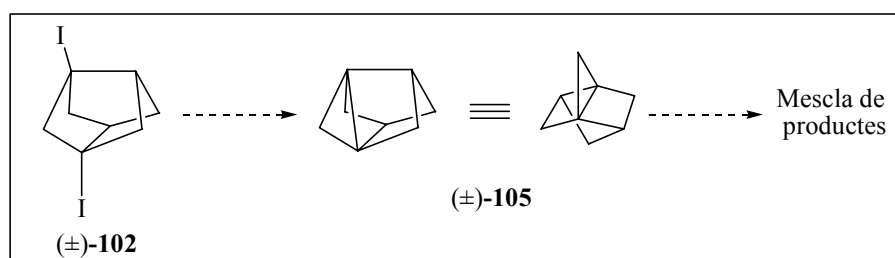
Considerant que els resultats negatius obtinguts en els diferents assajos d'obtenció del doble alquè piramidalitzat **104** podrien ser conseqüència de la competència d'un procés d'eliminació 1,3- que conduiria a la formació d'un derivat propel·lànic, en el present capítol de la Tesi ens vam plantejar:

1) Posar a punt una seqüència sintètica que permetés l'obtenció del (\pm)-1,3-diidotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**102**, com a precursor del corresponent derivat [2.2.1]propel·lànic. La síntesi es podria dur a terme a partir del diàcid (\pm)-**208**, preparat en el primer capítol del present treball (**Esquema 3.18**).



Esquema 3.18: Possible síntesi de l'1,3-diidotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**102**.

2) A partir del compost diiodat (\pm)-**102**, estudiar la reacció de deshalogenació amb la intenció de generar l'intermedi [2.2.1]propel·lànic (\pm)-**105**, presumiblement molt reactiu. La seva formació es racionalitzaria a partir dels productes formats i utilitzant càlculs teòrics DFT (**Esquema 3.19**).



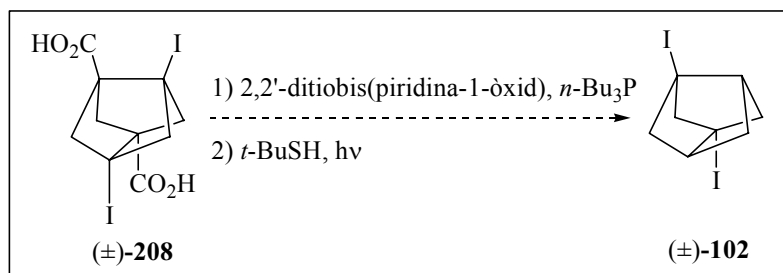
Esquema 3.19: Formació del derivat [2.2.1]propel·lànic (\pm)-**105**.

3.3 Part teòrica

3.3.1 Síntesi del (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102

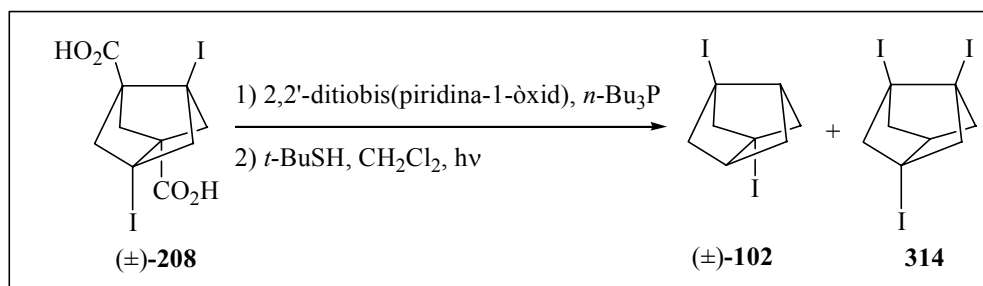
En el capítol anterior ja hem comentat la preparació del diàcid (\pm)-**208**. Amb l'objectiu d'obtenir el producte diiodat (\pm)-**102** ens vam plantejar aplicar al diàcid (\pm)-**208** el mètode de descarboxilació de Barton, relacionat amb el mètode de iododescarboxilació de Barton anteriorment comentat (**Esquema 2.34**).

Com en el cas de la iododescarboxilació, la descarboxilació de Barton implica dues etapes que normalment es poden fer “*one-pot*”. En primer lloc es prepara l'anomenat “èster de Barton” i, seguidament, aquest producte s'irradia en presència d'un donador d'àtoms d'hidrogen, com el *t*-butiltiol o el tiofenol (**Esquema 3.20**).⁸⁰



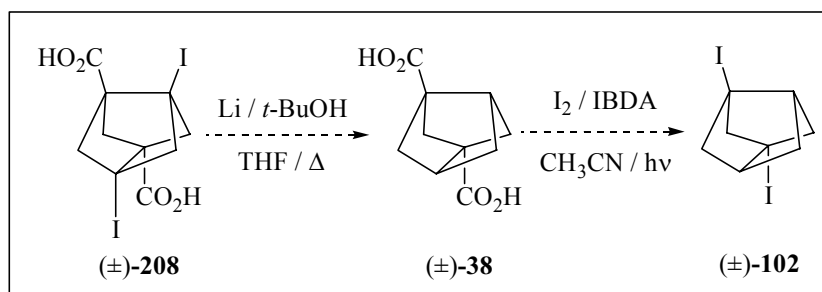
Esquema 3.20: Possible ruta sintètica per a l'obtenció del diiodur (\pm)-**102**.

Malauradament, el tractament del diàcid (\pm)-**208** amb 2,2'-ditiobis(piridina-1-òxid) i *n*-Bu₃P seguit d'addició de *t*-butiltiol i irradiació en el si de CH₂Cl₂ va proporcionar, després de purificació per cromatografia en columna, el diiodur (\pm)-**102** i el triiodur **314** amb rendiments del 10 i 1%, respectivament (**Esquema 3.21**). La utilització de THF anhidre enlloc de CH₂Cl₂ anhidre va proporcionar els mateixos resultats sense augment dels rendiments.



Esquema 3.21: Síntesi dels compostos diiodat (±)-102 i triiodat 314.

Aquests resultats negatius poden ser conseqüència de la labilitat fotoquímica del enllaços C-I. Llavors ens vam plantejar una seqüència sintètica alternativa per a obtenir el compost diiodat (±)-102 amb un rediment més elevat. La idea, aparentment poc elegant, consistia en deshalogenar amb $\text{Li}/t\text{-BuOH}$ ^{11,118} el compost (±)-208, reacció que proporcionaria el diàcid (±)-38, un producte ja conegut,¹⁹ que podria transformar-se en el compost diiodat (±)-102 utilitzant el mètode de iododescarboxilació que repetidament hem emprat en el grup (**Esquema 3.22**).



Esquema 3.22: Possible seqüència sintètica per a l'obtenció de (±)-102.

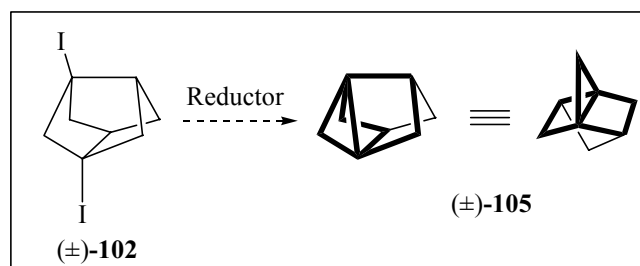
Efectivament, el tractament del compost diiodat (±)-208 amb un excès de liti i *t*-butanol en el si de THF anhidre a reflux va proporcionar el diàcid (±)-38 amb un 80% de rendiment. La posterior reacció de iododescarboxilació utilitzant CH_3CN com a dissolvent proporcionà el diiodur (±)-102 amb un 76% de rendiment. Cal destacar que el compost diiodat (±)-102 és relativament volàtil, per la qual cosa vam optar per eliminar el dissolvent de les fraccions de

¹¹⁸ Hoover, J. R. E. *U. S. Patent* 1970, No. 3,496,228.

la columna cromatogràfica per destil·lació a pressió atmosfèrica, minimitzant així les possibles pèrdues per volatilitat.

3.3.2 Generació del (\pm)-1,3-deshidrotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-105

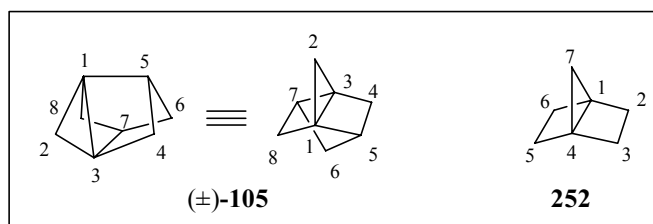
Una vegada sintetitzat el compost (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, es va procedir a estudiar la possible 1,3-deshalogenació utilitzant diferents agents reductors per a generar un intermedi [2.2.1]propel·lànic, (\pm)-105, presumiblement molt reactiu degut a que contindria dos àtoms de carboni amb geometria invertida (**Esquema 3.23**).



Esquema 3.23: Possible síntesi del (\pm)-1,3-deshidrotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-105.

A primera vista, el compost (\pm)-105 sembla un derivat irrellevant del [2.2.1]propel·là, **252**, descrit prèviament a la bibliografia. Ara bé, el pont metilènic addicional que connecta les posicions 5 i 7 en (\pm)-105 distorsiona molt l'estructura molecular de **252**. Així, mentres que càlculs teòrics UB3LYP/6-31G(d) o UMP2/6-31G(d) prediuen un angle diedre C1-C2-C3-C4 en **252** de 0°, el corresponent angle C1-C5-C4-C3 en (\pm)-105 és de 31°. D'altra banda, tot i que el canvi energètic resultant de l'hidrogenòlisi de l'enllaç central C1-C3 en (\pm)-105 és només lleugerament més gran [1.4 Kcal/mol, UB3LYP/6-31G(d); 2.5 kcal/mol, UMP2/6-31G(d)] que el del corresponent enllaç C1-C4 en **252**, la distància de l'enllaç central en (\pm)-105 és de 1.725 Å [UB3LYP/6-31G(d)] o 1.789 Å [UMP2/6-31G(d)], clarament més llarga que el corresponent enllaç en **252** [1.583 Å, UB3LYP/6-31G(d); 1.619 Å, UMP2/6-31G(d)].

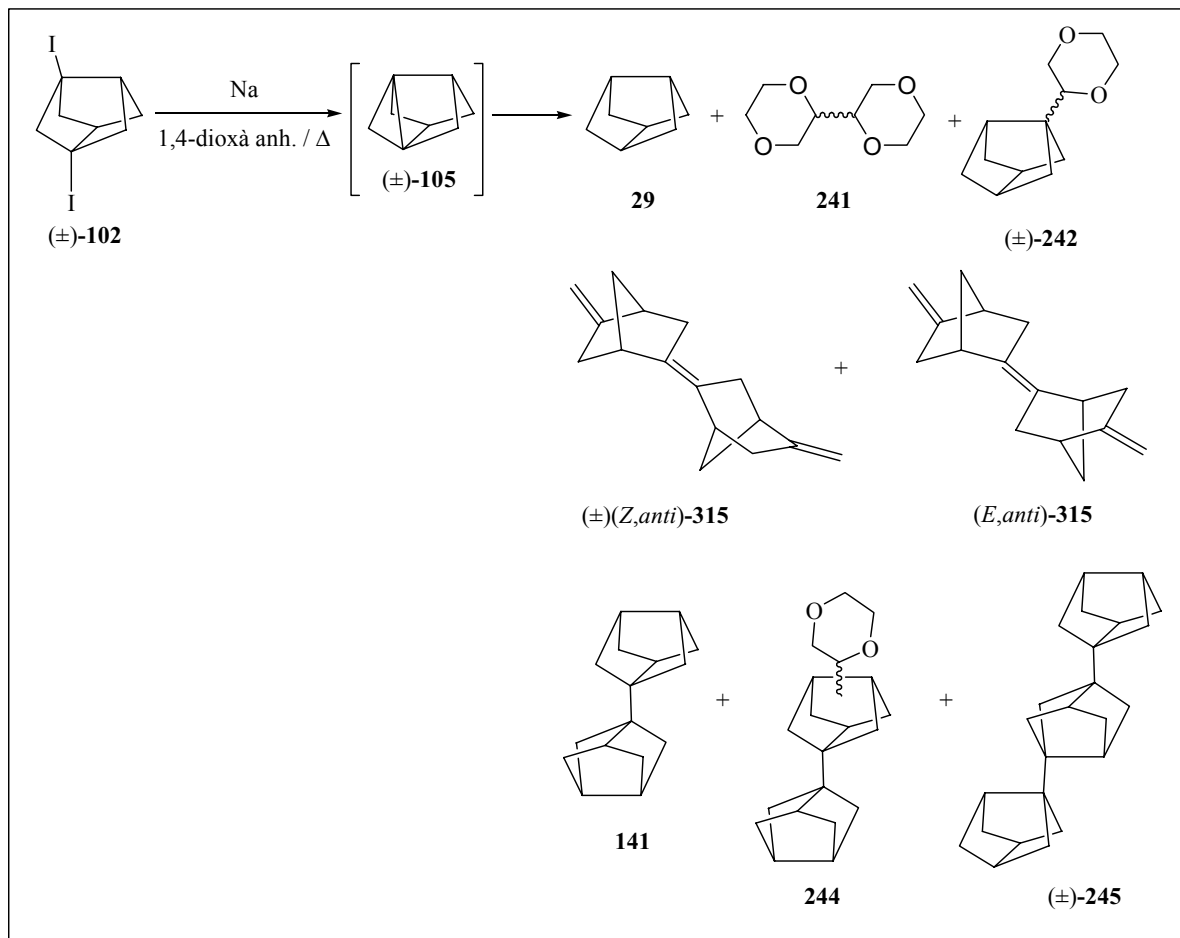
Per tant, la generació de (\pm)-105 té gran interès i sembla lògic suposar que si era possible generar-lo, aquest nou propel·là seria, fins i tot, més reactiu i més inestable que el ja conegut [2.2.1]propel·là, **252** (**Esquema 3.24**).



Esquema 3.24: Estructures de (+)-**105** i del [2.2.1]propel·là, **252**.

Abans de comentar els resultats obtinguts, cal aclarir que els compostos (+)-**208**, (+)-**38**, (+)-**102** i (+)-**105** són triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octans 1,3-disubstituïts quirals. Tots ells tenen quatre centres estereogènics els quals corresponen a les posicions cap de pont. Ara bé, d'una manera més simple, aquests sistemes poden ser considerats com si tinguessin un eix quiral que passa pel mig dels enllaços C1-C5 i C3-C7. La quiralitat d'aquests compostos serà comentada en més profunditat en el següent capítol de la Tesi.

El primer assaig que es va realitzar per a sintetitzar el derivat [2.2.1]propel·lànic (+)-**105** va consistir en tractar el diiodur (+)-**102** amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà. El cru obtingut estava format per una mescla molt complexa de productes que, analitzada per CG/EM semblava contenir els compostos que es recullen a l'**Esquema 3.25**.



Esquema 3.25: Reacció del compost diiodat **(±)-102** amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà.

A la **Taula 3.1** es mostren les àrees relatives i els temps de retenció dels possibles productes de la mescla de reacció analitzada per CG/EM.

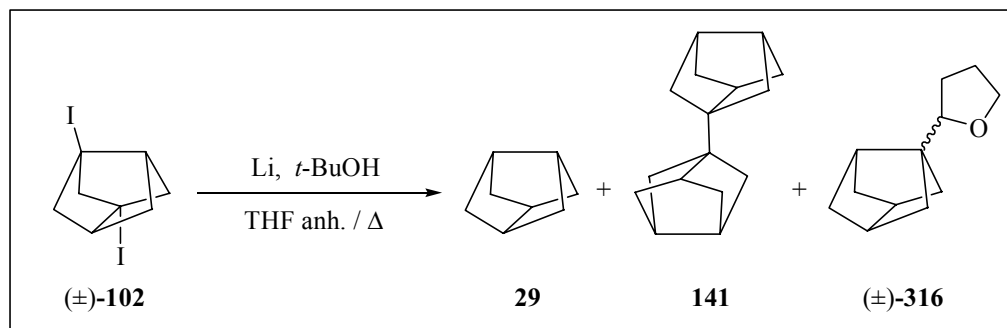
Taula 3.1: Resultats de la reacció de (\pm)-**102** amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà.

Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	1.2	4.43	29
174	4.7	11.44	241 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
174	5.2	11.93	241 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
194	33.5	14.29	(\pm)- 242
212	1.5	15.17	(\pm)(<i>Z,anti</i>)- 315
212	2.4	15.29	(<i>E,anti</i>)- 315
214	32.3	16.48	141
300	13.7	23.35	244
320	5.5	25.12	(\pm)- 245

Quan el cru de reacció anterior es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice i després de purificar les fraccions obtingudes (veure part experimental), es van aïllar, per ordre d'el·lució: el dihidrodímer **141** (27%),^{28b} el compost (\pm)-**245** (2%), una mescla de dos estereoisòmers de **315** per als que vàrem proposar les estructures de (\pm)(*Z,anti*)- i (*E,anti*)-**315** (veure en detall més endavant) (3.5%), el compost (\pm)-**242** (20%) i una mescla estereoisomèrica del compost **244** (11%). Tots aquests compostos varen ser totalment caracteritzats.

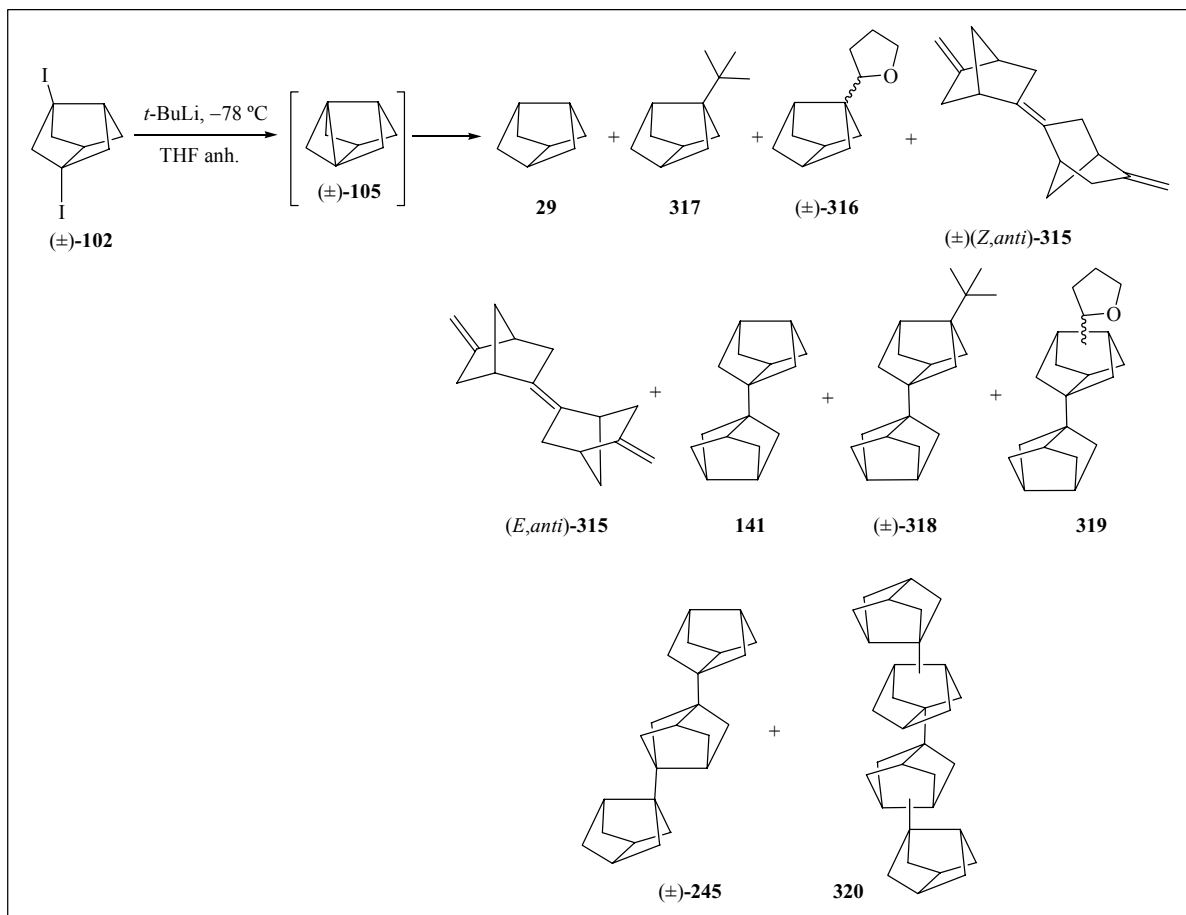
Cal destacar que l'estructura de la mescla estereoisomèrica *meso*- i *dl*-**241**⁹⁵ i del tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**,¹¹ es van proposar en base a la concordància dels seus espectres de masses amb els descrits en la bibliografia. A més, per a assegurar-nos l'assignació de l'estructura del bisnoradamantà, **29**, aquest es va preparar alternativament per deshalogenació de (\pm)-**102** amb Li / *t*-BuOH (**Esquema 3.26**).¹¹ Així, per tractament del compost diiodat (\pm)-**102** amb un excès de liti i *t*-butanol en el si de THF anhidre a reflux es va obtenir una mescla de tres compostos, que analitzats per CG/EM mostrava la presència molt majoritària d'un d'ells. El producte majoritari, considerant el seu espectre de masses i el temps de retenció, coincidia amb el producte observat en la reacció de deshalogenació de (\pm)-**102** i que nosaltres vam assignar com el producte de reducció **29**. Els altres dos compostos, molt minoritaris corresponien al dihidrodímer **141** i al compost (\pm)-**316**. L'estructura d'aquest darrer compost

es va confirmar posteriorment perquè es va poder caracteritzar a partir d'una altra mescla de reacció (veure més endavant).



Esquema 3.26: Reacció del compost diiodat (±)-102 amb Li / *t*-BuOH.

Quan vam dur a terme la reacció del compost diiodat (±)-102 amb *t*-butilliti en THF anhidre a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, es va obtenir una mescla molt complexa de productes, però similar a la prèviament obtinguda utilitzant sodi fos. L'**Esquema 3.27** recull les estructures proposades pels compostos presents en la mescla considerant els espectres de masses obtinguts per CG/EM del cru de reacció.



Esquema 3.27: Reacció del compost diiodat **(±)-102** amb *t*-BuLi en THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$.

La **Taula 3.2** mostra les àrees relatives i els temps de retenció dels possibles productes obtinguts en la mescla de reacció analitzada per CG/EM. Cal destacar que, el triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**, només es va detectar en el cru de reacció abans d'eliminar el dissolvent per destil·lació a pressió atmosfèrica degut a la poca quantitat en que es va formar i a la seva elevada volatilitat.

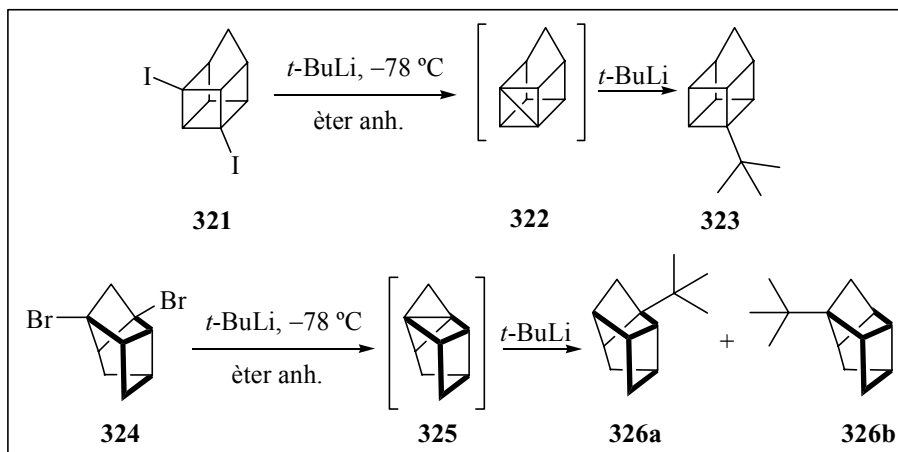
Taula 3.2: Resultats de la reacció de (\pm)-**102** amb *t*-BuLi en THF a -78 °C.

Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
149 [M–Me] ⁺	7.2	9.19	317
178	24.5	12.81	(\pm)- 316
212	0.1	15.17	(\pm)(<i>Z,anti</i>)- 315
212	0.6	15.29	(<i>E,anti</i>)- 315
214	40.6	16.43	141
255 [M–Me] ⁺	2.7	19.50	(\pm)- 318
284	2.4	22.30	319
320	14.3	25.12	(\pm)- 245
411 [M–Me] ⁺	2.0	32.81	320

Quan el cru de reacció anterior es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice i després de purificar les fraccions obtingudes (veure part experimental), es van aïllar, per ordre d'el·lució: el dihidrodímer **141** (20%),^{28b} el compost (\pm)-**245** (6%), una mescla estereoisomèrica del compost **320** (3%) i el compost (\pm)-**316** (7%), els quals varen ser totalment caracteritzats.

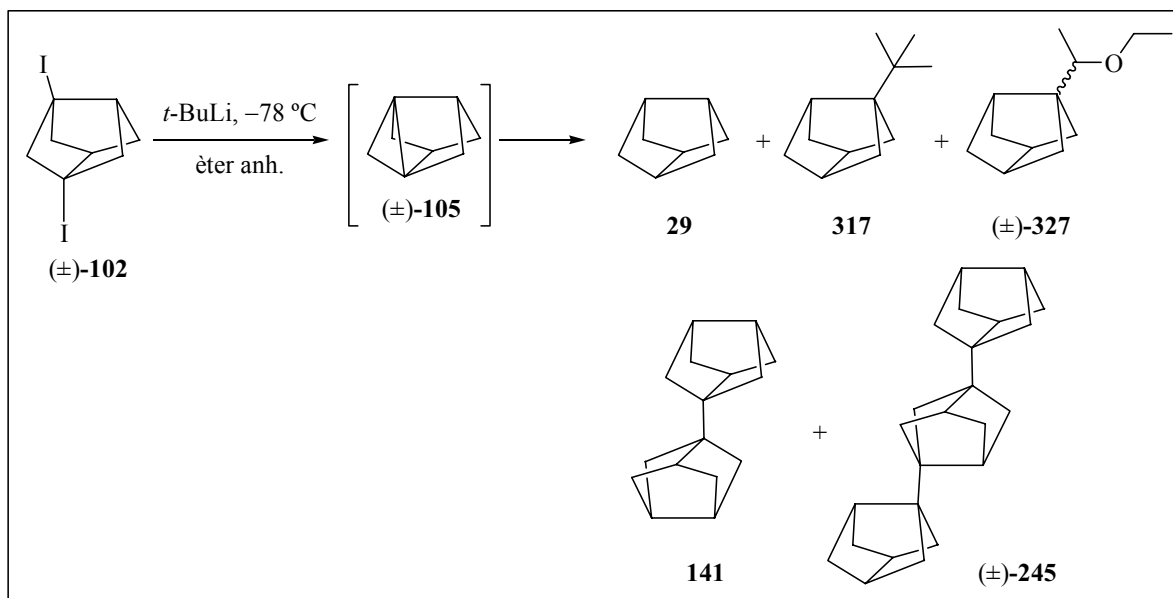
Les mescles estereoisomèriques de **319** i de (\pm)(*Z, anti*)- i (*E, anti*)-**315** no es van poder aïllar de forma pura degut a que s'obtenien en molt poca quantitat. Ara bé, es varen proposar aquestes estructures en base els seus espectres de masses i, en el cas dels 2 estereoisòmers de **315**, per coincidència amb els obtinguts en la reacció amb sodi fos. Similarment, les estructures dels compostos **317** i (\pm)-**318**, els quals no varen poder ser aïllats degut a la poca quantitat en que es generaven i a més, en el cas de **317**, per la seva alta volatilitat, varen ser proposades en base els seus espectres de masses i per analogia amb els resultats obtinguts per Wiberg i col. en la síntesi del [2.2.1]propel·là, **252** (Esquema 3.6),¹⁰⁷ i del [2.1.1]propel·là, **251** (Esquema 3.9),¹⁰⁹ i per Szeimies i col. en la síntesi dels derivats propel·lànic **322** i **325** (Esquema 3.28).¹¹⁹

¹¹⁹ a) Schäfer, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2263-2264. b) Ströter, T.; Szeimies, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7476-7484.



Esquema 3.28: Generació dels propel·lans 322 i 325.

En els precedents descrits a la bibliografia, quan s'utilitzava *t*-butilliti com a agent reductor, el dissolvent d'elecció normalment era èter dietílic anhidre. Així doncs, vam decidir evaluar també la deshalogenació de (\pm)-102 amb *t*-butilliti en èter dietílic anhidre a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, obtenint una mescla de reacció menys complexa que l'aïllada en el cas d'utilitzar THF. L'estudi d'aquesta mescla per CG/EM va mostrar la presència dels compostos que es recullen a l'**Esquema 3.29**.



Esquema 3.29: Reacció del compost diiodat (\pm)-102 amb *t*-BuLi en èter dietílic a $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

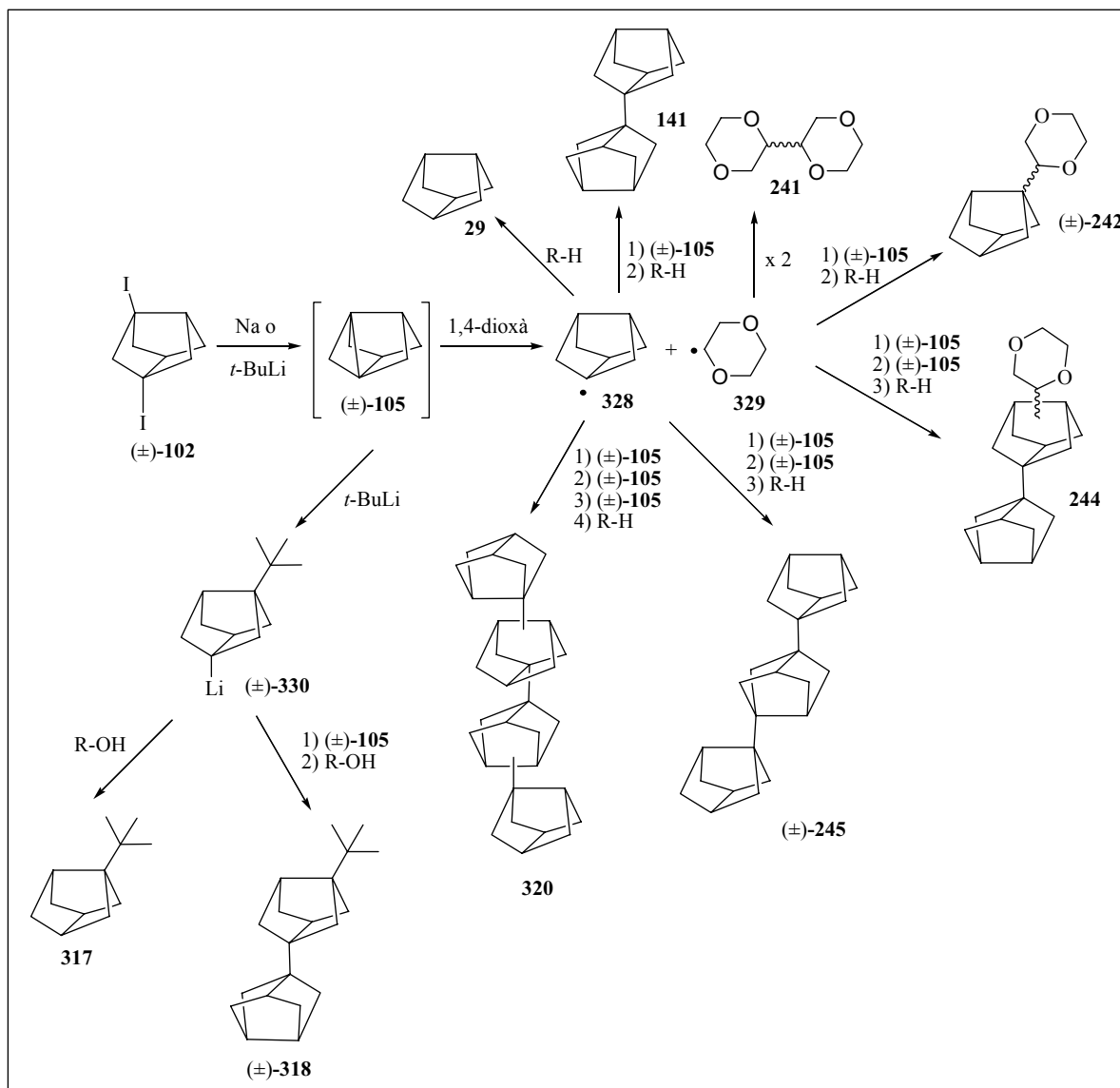
La **Taula 3.3** mostra les àrees relatives i els temps de retenció dels possibles productes de la mescla de reacció analitzada per CG/EM. Cal destacar que el compost (\pm)-**245** només es va detectar en el cru de reacció abans d'eliminar el dissolvent per destil·lació a pressió atmosfèrica degut a la poca quantitat en que es va obtenir.

Taula 3.3: Resultats de la reacció de (\pm)-**102** amb *t*-BuLi en èter dietílic a -78 °C.

Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	5.7	3.64	29
149 [M-Me] ⁺	31.2	8.29	317
180	3.1	9.59	(\pm)- 327
214	50.8	15.40	141

L'estructura del compost (\pm)-**327** es va proposar en base al seu espectre de masses i considerant els resultats previs que havia obtingut Wiberg i col. en la síntesi de **274** (**Esquema 3.6**) i **285** (**Esquema 3.9**).^{107,109} Cal destacar que el compost (\pm)-**327** es formava en molt menys quantitat que els seus anàlegs derivats de l'1,4-dioxà, (\pm)-**242**, i THF, (\pm)-**316**, (33.5%) i (24.5%), respectivament.

Considerant tots els productes formats en la reacció del derivat diodat (\pm)-**102** amb sodi fos o *t*-butilliti, proposem un mecanisme que implica la generació de l'intermedi propel·lànic (\pm)-**105**, que justifica la formació de tots els productes detectats, tal i com es mostra en l'**Esquema 3.30**. Per simplicitat, en aquest esquema només hem considerat la utilització d'1,4-dioxà com a dissolvent, ara bé, un resultat similar passaria en el cas del THF o de l'èter dietílic.



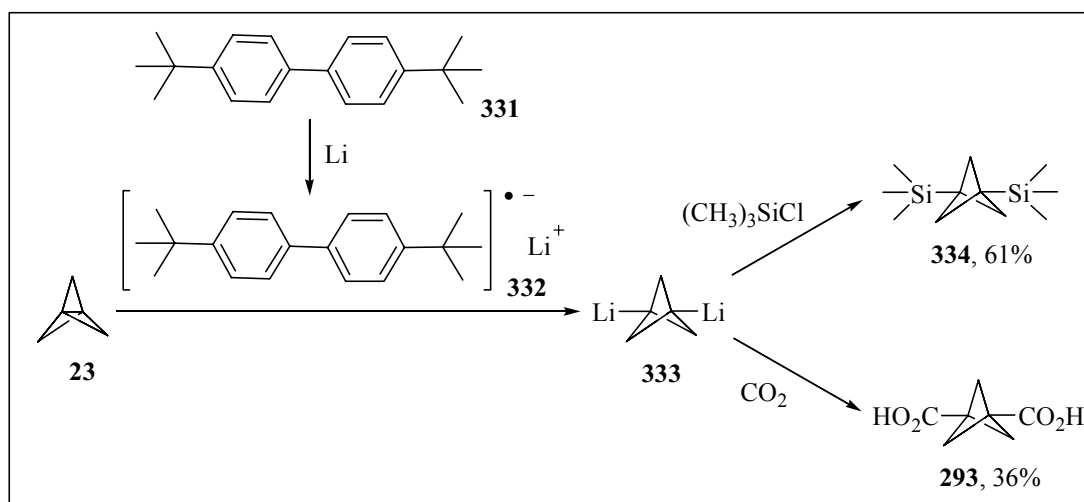
Esquema 3.30: Mecanisme proposat per a la formació dels productes de reacció de (±)-102 amb sodi o *t*-BuLi.

Així doncs, per reacció del derivat diodat (±)-102 amb sodi fos, es generaria el propel·là (±)-105 que, degut a la seva elevada reactivitat, podria abstrere un àtom d'hidrogen a partir de l'1,4-dioxà proporcionant els radicals triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il, 328, i dioxan-2-il, 329, a partir dels quals, mitjançant reaccions radicalàries es formarien els compostos 29, 141, 241, (±)-242, 244, (±)-245 i 320.

L'obtenció dels compostos derivats del *t*-butilliti, 317 i (±)-318, implicaria l'obtenció del derivat organolitiat (±)-330, generat prèviament per l'atac del *t*-butilliti al propel·là (±)-105.

Malgrat que els resultats discutits anteriorment aporten evidències experimentals per a la intermediació del propel·là (±)-105, encara ens vam plantejar realitzar un experiment

adicional. Szeimies i col., a partir de l'[1.1.1]propel·là, **23**, i utilitzant el radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **332**, generat per reacció de Li metall amb 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **331**,^{115b,120} van generar el compost dilitiat **333** el qual va ser atrapat per reacció amb clorur de trimetilsilil i CO₂ per a proporcionar derivats del biciclo[1.1.1]pentà 1,3-disubstituïts amb un 61 i 36% de rendiment, respectivament (**Esquema 3.31**).¹²¹

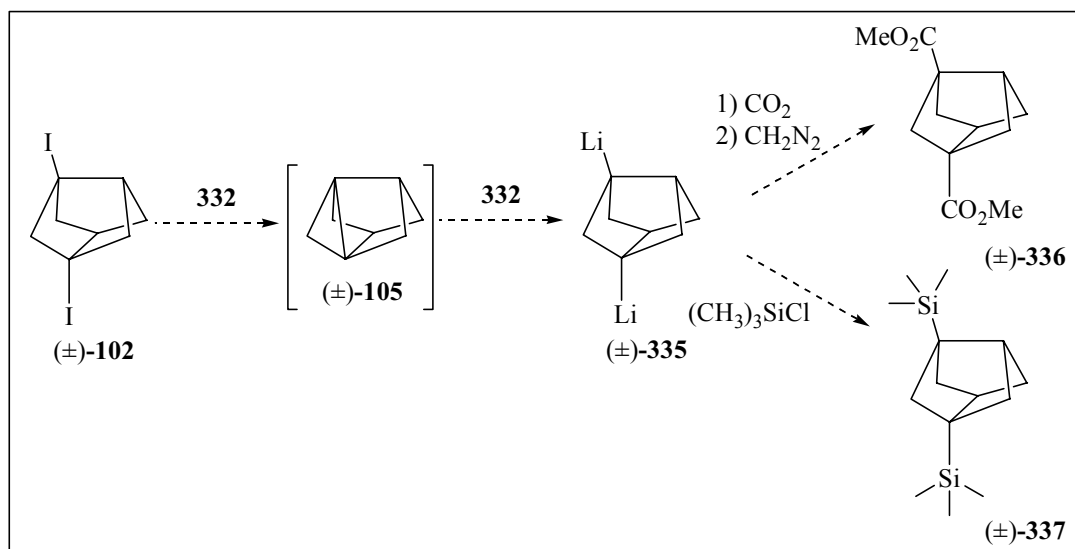


Esquema 3.31: Reacció del propel·là **23** amb **332** i posterior atrapat amb (CH₃)₃SiCl i CO₂.

Llavors, ens vam plantejar la reacció del compost diiodat (±)-**102** amb un excès del radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **332**, per a conduir a la formació del compost dilitiat (±)-**335** a través del derivat propel·lànic (±)-**105**. De manera similar al treball de Szeimies, el compost dilitiat (±)-**335** es podria fer reaccionar o amb clorur de trimetilsilil per a obtenir (±)-**337** o amb CO₂ seguit d'esterificació de la fracció àcida amb diazometà per a obtenir el dièster (±)-**336** (**Esquema 3.32**).

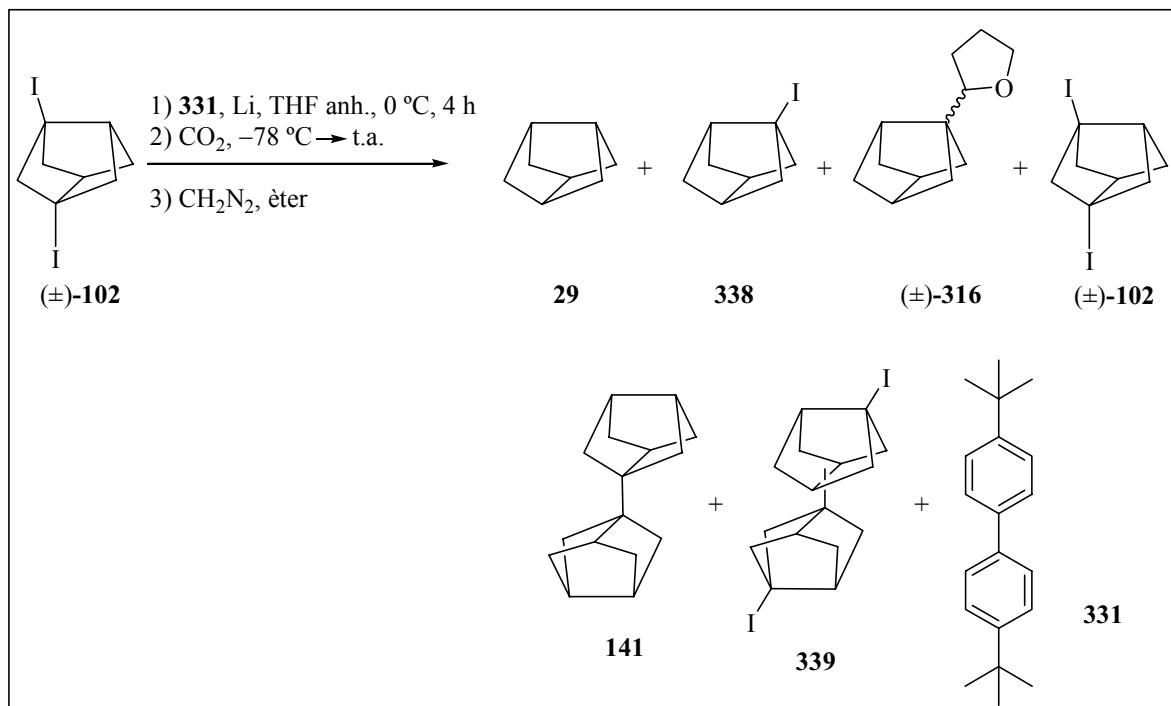
¹²⁰ a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930. b) Mudryk, B.; Cohen, T. *Org. Synth., Coll.* **1998**, *9*, 306-309.

¹²¹ Bunz, U.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 651-652.



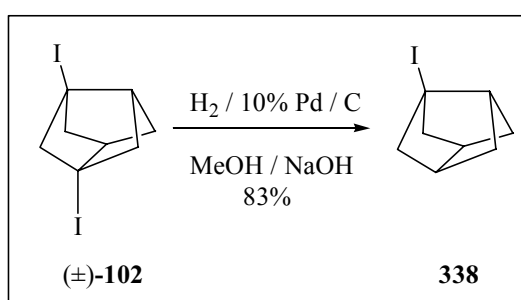
Esquema 3.32: Possible generació del derivats dilitiat (±)-335 i formació de (±)-336 i (±)-337.

En un primer assaig, a una dissolució del derivat diiodat (±)-102 en THF anhidre a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se li va afegir una dissolució del radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **332**, generat per reacció de Li metall (5 eq.) amb 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **331**, (6 eq.) a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 4 hores, en THF anhidre. La mescla es va agitar 1 hora a aquesta temperatura i es va bombollear CO_2 gas fins a assolir la temperatura ambient. Després d'afegir aigua, per extracció amb èter dietílic es va obtenir una mescla de reacció que (CG/EM) contenia principalment el 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **331** i petites quantitats de derivats de (±)-102 com ara, els productes de reducció **29** (0.6% a.r.) i **338** (1.1% a.r.), dihidrodímers com **141** (1.6% a.r.) i **339** (1.1% a.r.), producte de reacció amb el dissolvent (±)-**316** (0.6% a.r.) i restes de producte de partida (8.5% a.r.) (**Esquema 3.33**). La fase aquosa bàsica es va acidificar amb HCl, es va extreure amb èter dietílic i el sòlid obtingut per concentració de la fase orgànica es va tractar amb un excès de diazometà originant un sòlid blanc, que corresponia únicament a 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **331**. Òbviament, **331** prové de la interfase durant les extraccions líquid-líquid, ja que no és un compost soluble en aigua. Així doncs, malgrat que l'anió radical de **331** reaccionava amb (±)-**102**, no es va observar la formació del dièster bisnoradamantànic (±)-**336**.



Esquema 3.33: Reacció de (±)-**102** amb el radical anió de **331** en THF.

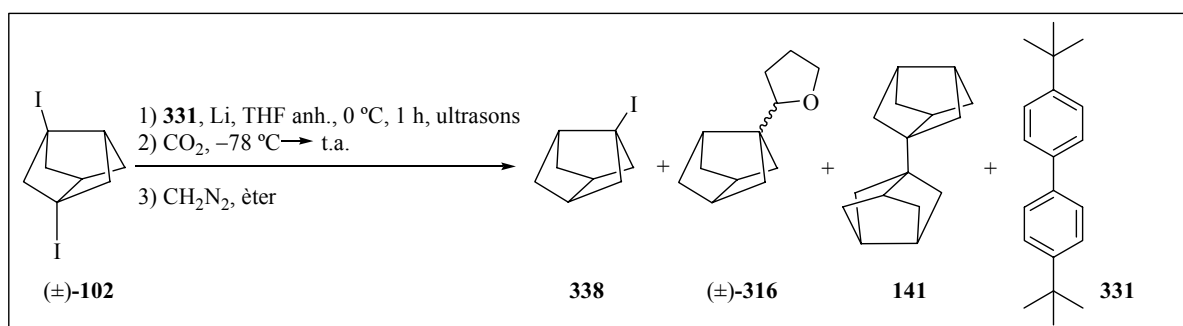
L'assignació del compost monoiodat **338** es va dur a terme en base a l'espectre de masses i per comparació amb el d'una mostra pura que es va obtenir per hidrogenació catalítica controlada¹²² del compost diiodat (±)-**102** utilitzant Pd / C al 10% com a catalitzador a pressió atmosfèrica (**Esquema 3.34**).



Esquema 3.34: Síntesi del compost monoiodat **338**.

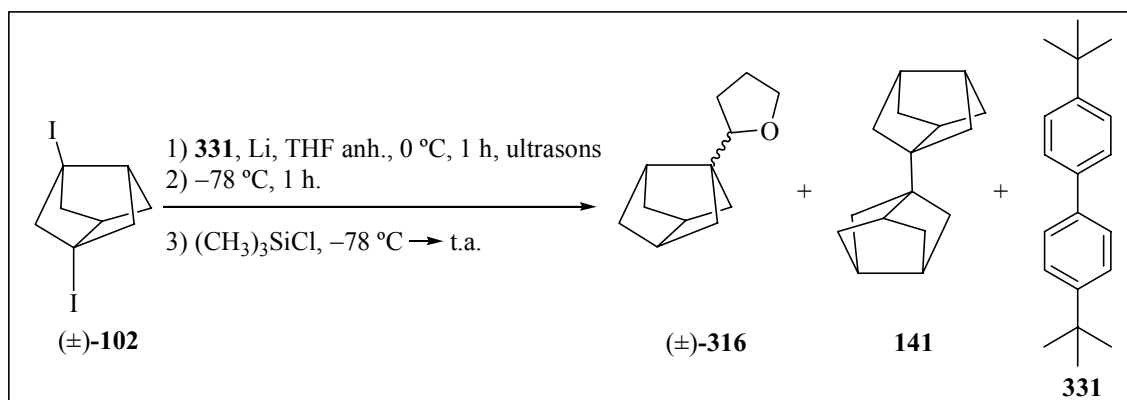
¹²² Camps, P.; Lukach, A. E.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5366-5373.

El resultat negatiu comentat anteriorment, podria ser degut a una insuficient quantitat d'anió radical, i, de fet, s'observava una petita quantitat del compost de partida, (\pm)-**102**, sense reaccionar. Per aquest motiu, vam repetir la reacció però generant el radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **332**, utilitzant Li metall (6 eq.) i 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **331**, (10 eq.) a 0 °C durant 1 hora i sonicant amb ultrasons per a facilitar la dissolució del liti. Després es va addicionar lentament una dissolució del derivat diiodat (\pm)-**102** en THF anhidre a 0 °C. La mescla es va agitar 1 hora a aquesta temperatura mantenint la sonicació, es va refredar a -78 °C i es va bombollear CO₂ gas fins a assolir la temperatura ambient. Desafortunadament, l'anàlisi de la fase etèrea utilitzant CG/EM va proporcionar resultats similars (**Esquema 3.35**) i la fase aquosa després d'acidificació, extracció amb èter dietílic i tractament amb un excés de diazometà va donar únicament 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **331**.



Esquema 3.35: Reacció de (\pm)-**102** amb el radical anió de **331** en THF utilitzant ultrasons.

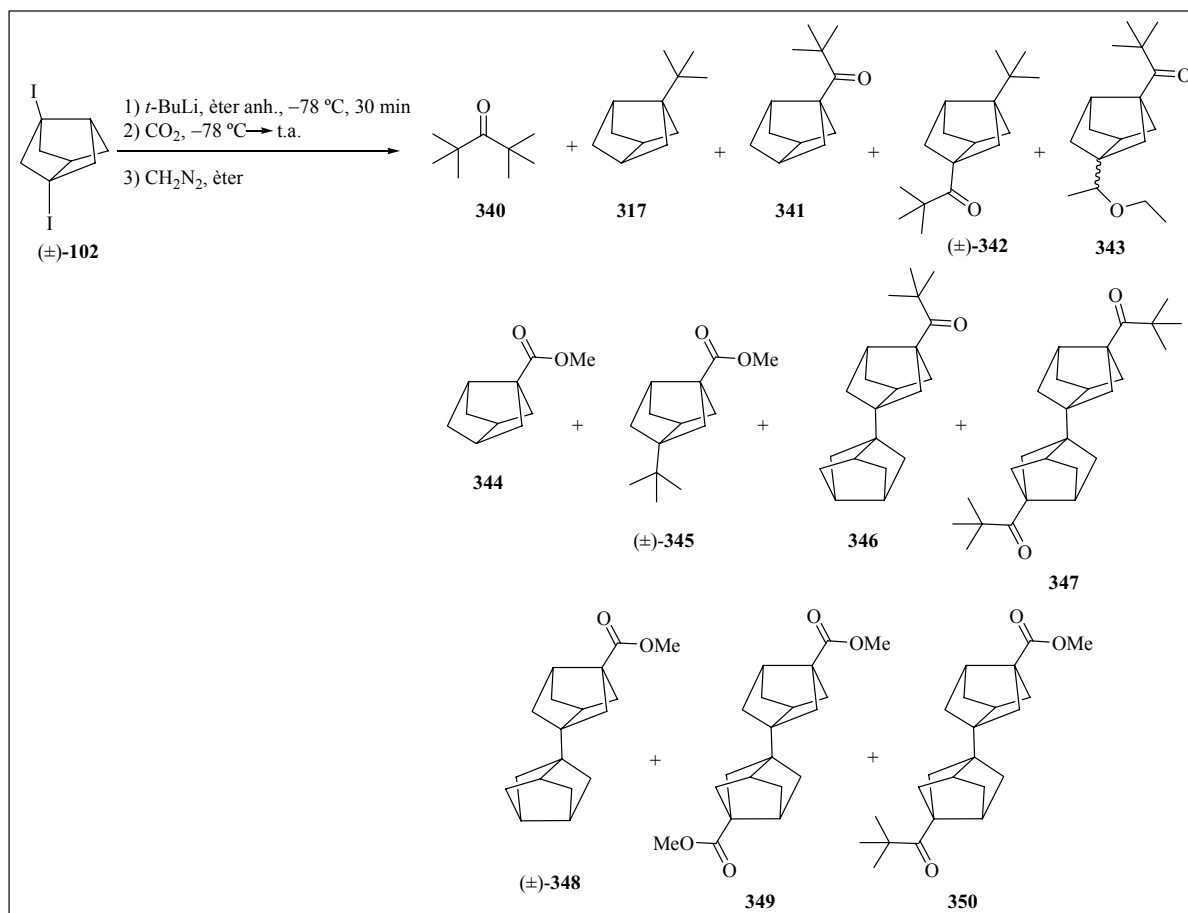
En un assaig similar, però addicionant clorur de trimetilsilil a la mescla de reacció, tampoc vam poder observar la formació de productes d'atrapat, en aquest cas (\pm)-**337**, sinó la mescla de productes que es mostra a l'**Esquema 3.36**.



Esquema 3.36: Reacció de (±)-**102** amb el radical anió de **331** i posterior addició de (CH₃)₃SiCl.

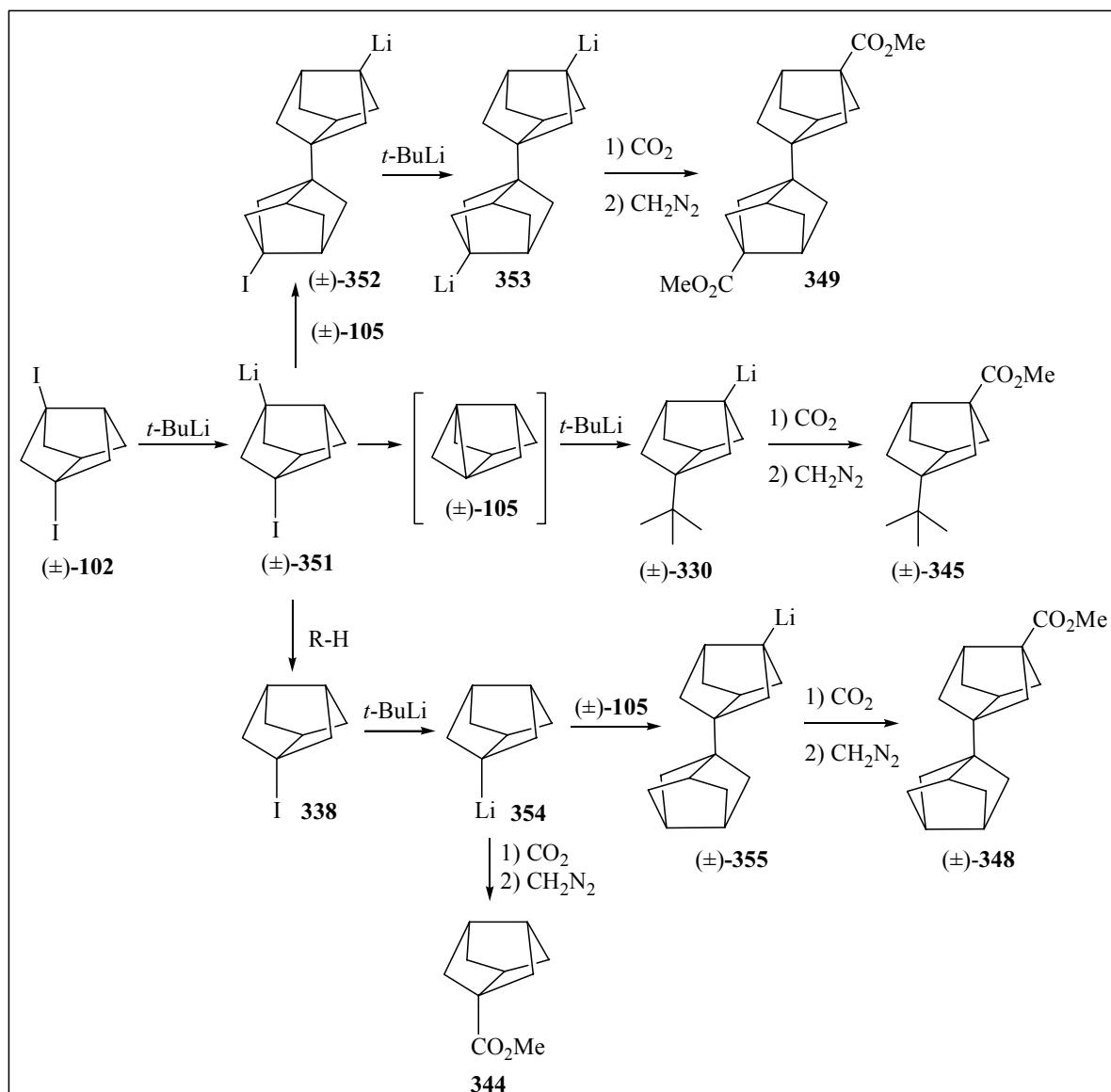
Finalment, la reacció de (±)-**102** amb un gran excés de *t*-butilliti en èter dietílic anhidre a -78 °C, seguit d'addició de clorur de trimetilsilil, va proporcionar una mescla molt complexa de reacció a partir de la qual no vam poder aïllar o identificar cap producte definit. Tanmateix, quan la mescla de reacció de (±)-**102** amb un gran excés de *t*-butilliti en èter dietílic anhidre a -78 °C va ser tractada amb CO₂ gas, va proporcionar una mescla de reacció que analitzada per CG/EM contenia principalment di-*t*-butilcetona, **340**,¹²³ entre molts altres productes. La possible estructura d'alguns d'aquests compostos basada en els seus espectres de masses i en consideracions mecanístiques s'indica a l'**Esquema 3.37**. La fase aquosa es va acidificar amb HCl, es va extreure amb èster dietílic, es va concentrar i el residu es va esterificar amb un excés de diazometà donant lloc a l'obtenció d'un sòlid blanc que analitzat per CG/EM contenia majoritàriament *N*-nitroso-*N*-metilurea entre d'altres productes. Cal destacar que els intents per aïllar alguns dels productes identificats per EM en forma pura van resultar infructuosos.

¹²³ Gruetzmacher, H. F.; Dommroese, A. M.; Neuert, U. *Org. Mass Spectrom.* **1981**, *16*, 279-280.



Esquema 3.37: Reacció de (±)-102 amb *t*-BuLi i posterior addició de CO₂.

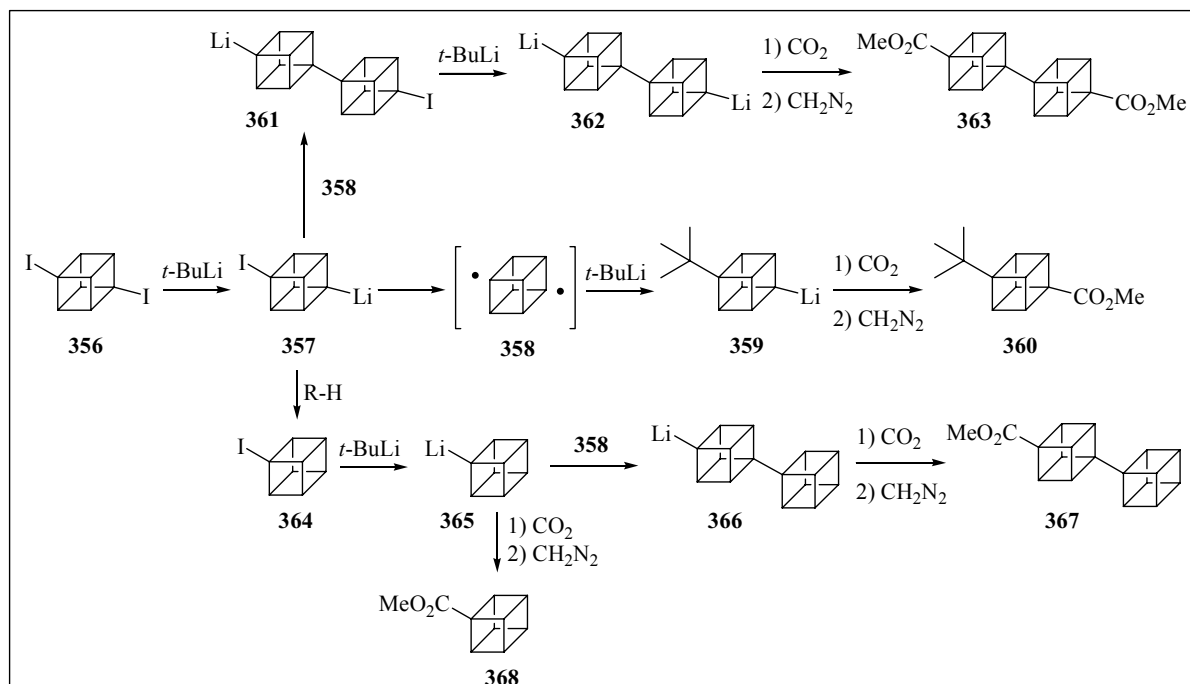
La formació dels compostos (±)-345, (±)-348 i 349 es podria explicar mitjançant la formació del propel·là (±)-105, però, la formació de 344 podria no implicar la intermediació de (±)-105 (Esquema 3.38).



Esquema 3.38: Possible mecanisme per a la formació dels compostos **344**, **(±)-345**, **(±)-348** i **349**.

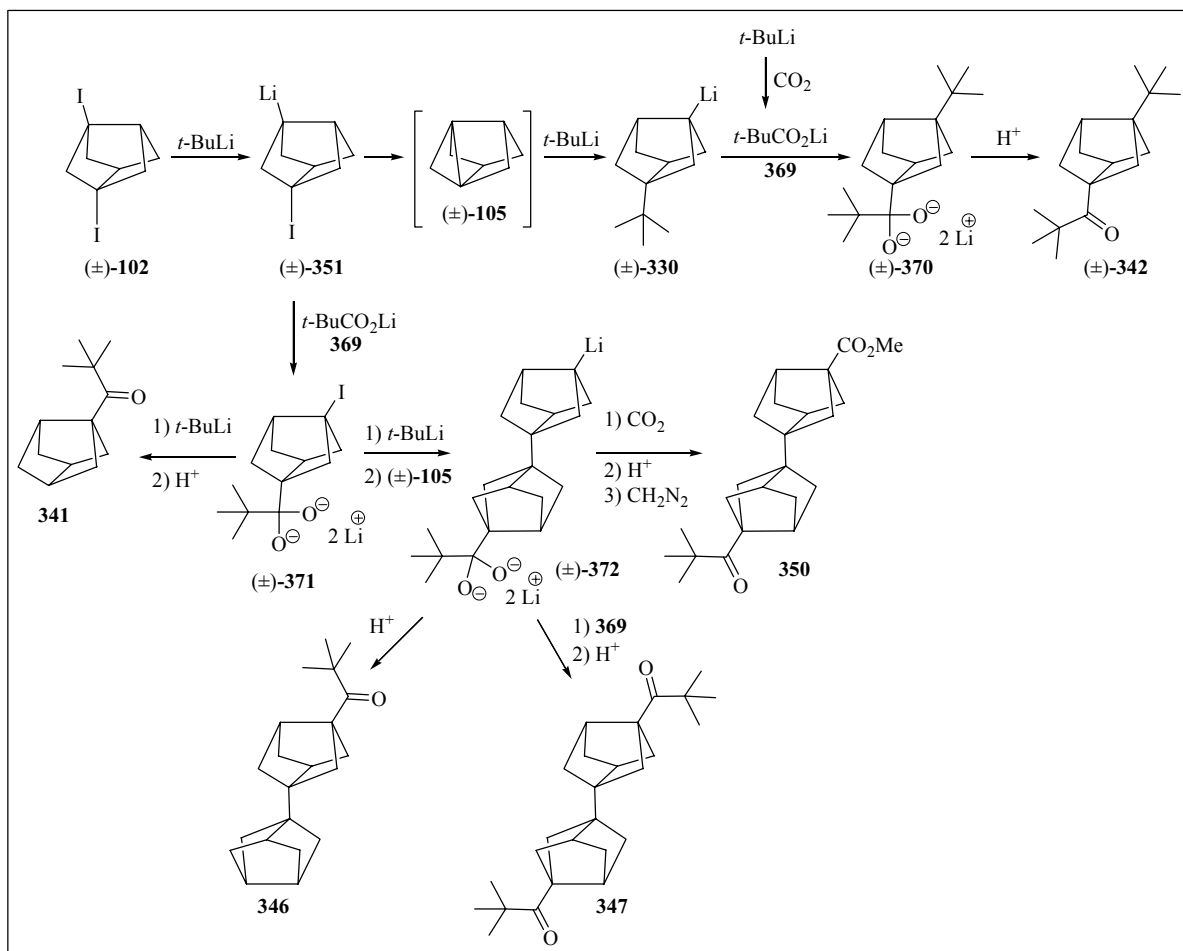
Eaton i col. van suggerir un mecanisme similar en la reacció de l'1,4-diidocubà, **356**, amb un excés de t -butilliti (**Esquema 3.39**).¹²⁴

¹²⁴ Eaton, P. E.; Tsanaktsidis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 876-878.



Esquema 3.39: Reacció de l'1,4-diiodocubà, 356, amb *t*-BuLi i atrapat amb CO₂ gas.

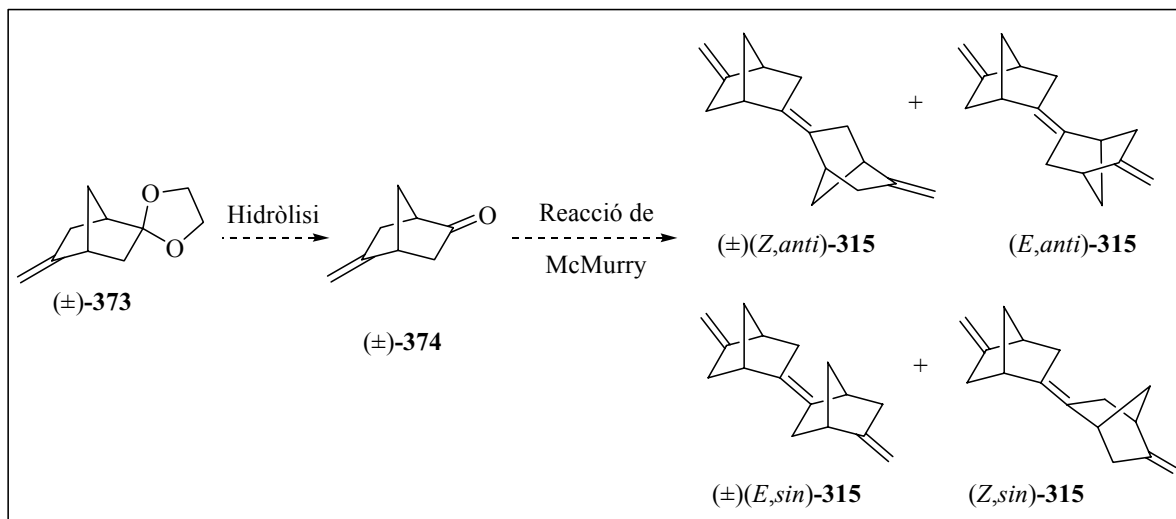
D'altra banda, la formació de 341, (±)-342, 346, 347 i 350 es podria explicar també mitjançant el mecanisme que es mostra a l'Esquema 3.40. El compost organolític (±)-330, generat a partir del propel·là (±)-105, podria reaccionar amb pivaloat de liti, 369, obtingut per reacció del *t*-butilliti amb CO₂, per a generar el dianió (±)-370, que per posterior protonació i deshidratació proporcionaria el compost (±)-342. Alternativament, el compost organolític (±)-351 podria reaccionar amb pivaloat de liti, 369, per a donar lloc al dianió (±)-371, a partir del qual es podrien formar els compostos 341, 346, 347 i 350.



Esquema 3.40: Mecanisme per a la formació dels compostos 341, (±)-342, 346, 347 i 350.

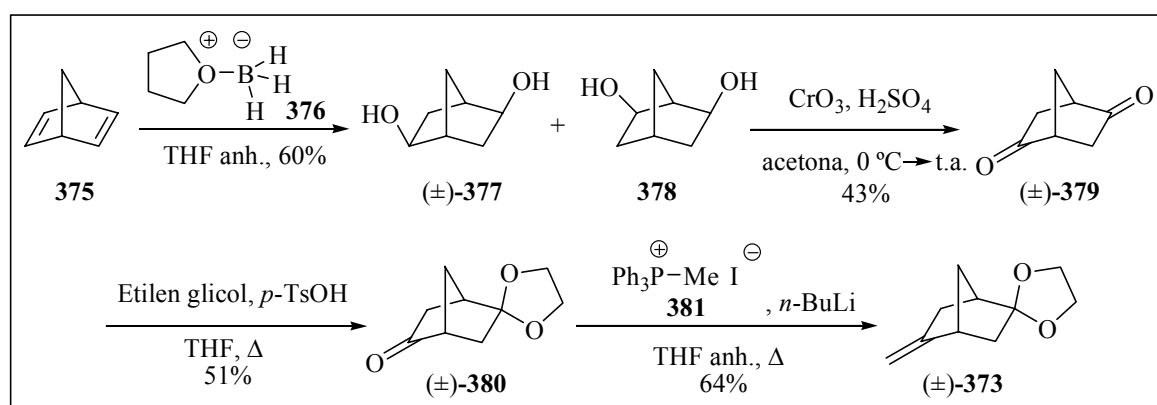
3.3.3 Síntesi alternativa de la mescla d'estereoisòmers 315. Confirmació de les seves estructures

Com ja hem comentat, la reacció del derivat diiodat (±)-102 amb sodi fos a reflux d'1,4-dioxà va proporcionar una mescla de productes que varen ser aïllats i caracteritzats completament. D'entre ells es va poder caracteritzar una mescla de dos estereoisòmers per als que varem proposar les estructures de (±)(*Z,anti*)- i (*E,anti*)-315. Amb la intenció de confirmar inequívocament aquestes estructures ens vam proposar dur a terme una síntesi alternativa que involucraria la reacció de McMurry de la cetona (±)-374, que podria preparar-se prèviament a partir de l'olefina (±)-373 (Esquema 3.41).



Esquema 3.41: Síntesi alternativa per a la preparació de la mescla estereoisomèrica de **315**.

L'olefina (±)-**373** es va preparar utilitzant una seqüència sintètica descrita a la bibliografia i que es mostra a l'**Esquema 3.42**.



Esquema 3.42: Seqüència sintètica per a la síntesi de l'olefina (±)-**373**.

L'oxidació de la mescla del diols (±)-**377** i **378**, sintetitzats prèviament per hidroboració del norbornadiè, **375**, amb el complex borà-THF, **376**,¹²⁵ amb àcid cròmic 6 N va

¹²⁵ a) Zweifel, G.; Nagase, K.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 183-189. b) Hawkins, R. T.; Hsu, R. S.; Wood, S. G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4648-4650. c) Glück-Walther, S.; Jarosch, O.; Szeimies, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 493-500.

proporcionar la dicetona (\pm)-**379** amb un 43% de rendiment.^{125b-c,126} El tractament de (\pm)-**379** amb etilenglicol utilitzant una quantitat catalítica d'àcid *p*-toluensulfònic va proporcionar l'acetal (\pm)-**380** amb un 51% de rendiment,¹²⁷ que per tractament amb iodur de metiltrifenilfosfoni, **381**,¹²⁸ i *n*-BuLi en THF anhidre a reflux va proporcionar l'olefina (\pm)-**373** amb un 64% de rendiment.¹²⁹

Un cop sintetitzada l'olefina (\pm)-**373** es va procedir a hidrolitzar el grup acetal per tractament amb HCl 1 N en el si de THF.^{129a,130} La reacció proporcionà la cetona (\pm)-**374** que, en un primer assaig, degut a la seva elevada volatilitat, no vam poder aïllar. Llavors, es va optar per eliminar el dissolvent de la reacció d'hidròlisi per destil·lació a pressió atmosfèrica i sense cap més purificació, sotmetre l'enona a la reacció de McMurry.

És ben conegut que la reacció de McMurry permet l'obtenció d'alquens a partir de compostos carbonílics utilitzant espècies de titani de baixa valència.¹³¹ Tot i que el mecanisme de reacció no està totalment elucidat, els autors postulen que transcorre via formació d'un pinacolat d'estructura general **IX** (**Esquema 3.43**).¹³²

¹²⁶ a) Meinwald, J.; Crandall, J. K.; Gassman, P. G. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 815-820. b) Ahlbrecht, H.; Dietz, M.; Schön, C.; Baumann, V. *Synthesis* **1991**, 133-140.

¹²⁷ Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577-2579.

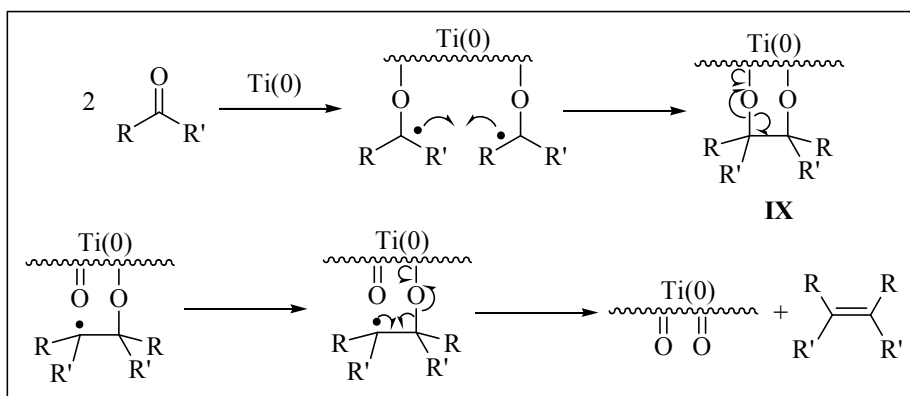
¹²⁸ Jaime, C., *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, **1981**.

¹²⁹ a) Werstiuk, N. H.; Taillefer, R. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1134-1139. b) Lenoir, D.; Apeloig, Y.; Arad, D.; Schleyer, P. von R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 661-675.

¹³⁰ Grieco, P. A.; Yokohama, Y.; Withers, G. P.; Okuniewicz, F. J.; Wang, C.-L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4178-4182.

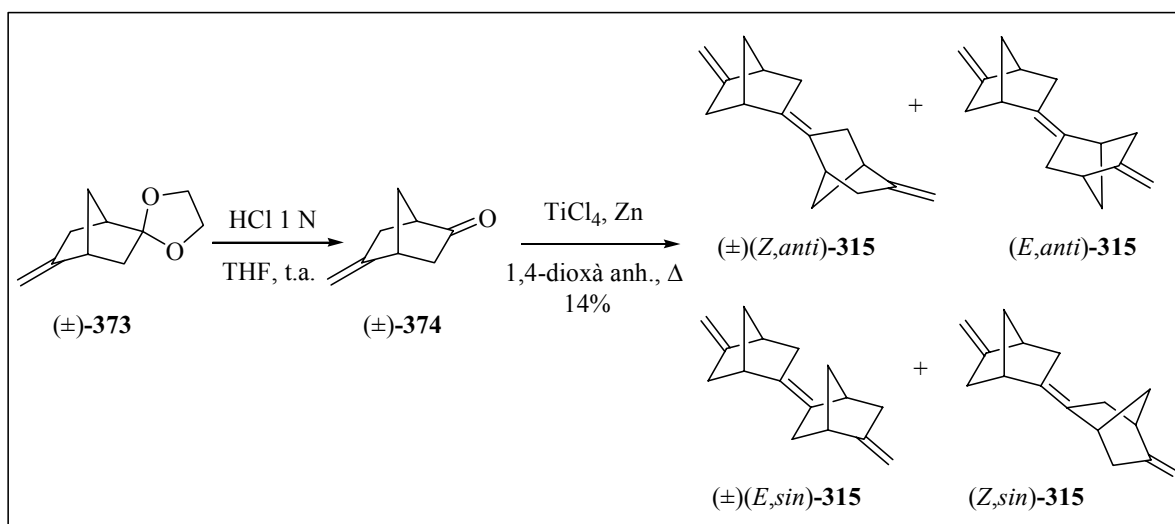
¹³¹ a) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405-411. b) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. c) Lenoir, D. *Synthesis* **1989**, 883-897. d) Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442-2469.

¹³² a) Dams, R.; Malinowski, M.; Westdorp, I.; Geise, H. Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 248-259. b) Stahl, M.; Pidun, U.; Frenking, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2234-2237. c) Villiers, C.; Ephritikhine, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2380-2382. d) Ephritikhine, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2549-2554.



Esquema 3.43: Mecanisme proposat per la reacció d'homoacoblament de cetones de McMurry.

A la bibliografia es troben descrites nombroses alternatives per a preparar Ti(0), utilitzant TiCl₃ o TiCl₄ com a font de titani, i agents reductors com ara LiAlH₄, Zn-Cu, K, Mg, Zn, etc. Considerant que el nostre grup tenia experiència prèvia en l'ús de zinc com a reductor del TiCl₄ per obtenir titani de baixa valència,²⁸ ens vam decidir per aquesta alternativa. Així doncs, quan el cru de reacció que contenia la cetona (±)-**374** es va afegir a una suspensió de Ti(0), obtinguda per tractament de TiCl₄ amb un excés de zinc a reflux d'1,4-dioxà, es va obtenir una mescla d'estereoisòmers de **315** els quals es van caracteritzar, com a mescla, per RMN de ¹H i ¹³C (**Esquema 3.44**).



Esquema 3.44: Hidròlisi del grup acetal i reacció de McMurry de la cetona (±)-**374**.

Quan es va analitzar la mescla de reacció de McMurry per CG aquiral/EM (utilitzant una columna capil·lar Hewlett-Packard HP-5 amb fase estacionària de fenilmetilsilicona i introduint 0.2 μL d'una concentració 2 mg/mL) vam observar la presència de quatre components amb similars àrees relatives (**Figura 3.4a**). Els temps de retenció i els espectres de masses de dos d'aquests components eren idèntics amb els dos estereoisòmers obtinguts de la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi fos (un estereoisòmer era majoritari 13:87, CG/EM) (**Figura 3.4b**). Quan es va analitzar mitjançant CG aquiral/EM una mostra obtenida a partir de mescla de la reacció de McMurry (2 mg/mL) i mescla de la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi fos (2 mg/mL), vam observar que els components minoritari i majoritari de la mescla de **315** obtinguda a partir del derivat diiodat (\pm)-**102** coincidien amb el segon i el tercer component de la reacció de McMurry, respectivament (**Figura 3.4c**).

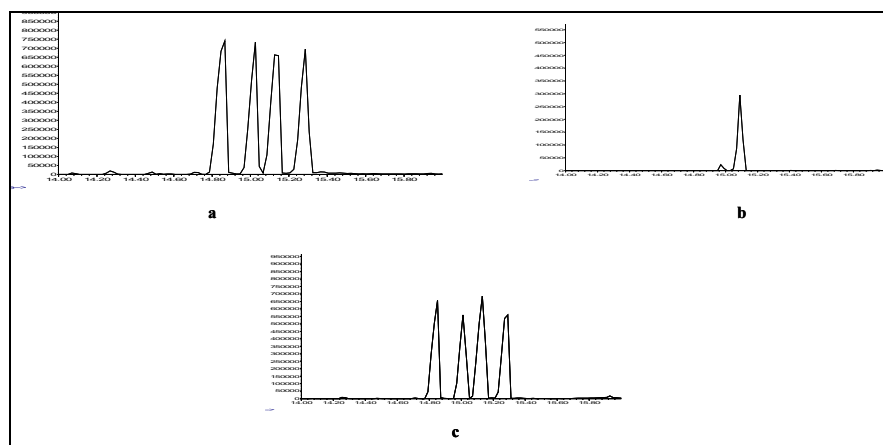


Figura 3.4: GC aquiral/EM de les mescles d'estereoisòmers de **315** procedents de: a) la reacció de McMurry de (\pm)-**374**; b) la reacció de (\pm)-**102** amb sodi; i c) la mescla d'ambdues reaccions.

Degut a que la cetona (\pm)-**374** és racèmica, l'acoblament pinacolínic va proporcionar quatre dímers diferents. Dos d'ells són compostos *meso*, (*E,anti*)- i (*Z,sin*)-**315**, formats a partir de dos unitats de la cetona **374** d'oposada configuració absoluta, i els altres dos són compostos quirals, (\pm)(*Z,anti*)- i (\pm)(*E,sin*)-**315**, formats a partir de dos unitats de la cetona **374** d'igual configuració absoluta i per tant, són racèmics. Efectivament, quan es va analitzar la mescla de la reacció de McMurry per CG quiral/EM (utilitzant una columna quiral Supelco, Beta Dex 120, β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral i introduint 0.2 μL d'una concentració 2 mg/mL) es va observar la presència de sis components (**Figura 3.5a**), confirmant així la presència de dos compostos racèmics (desdoblament dels enantiòmers) i de

dos compostos *meso* (no desdoblament de pics). Similarment, l'anàlisi mitjançant CG quiral/EM (introduint 0.2 μL d'una concentració 2 mg/mL) de la mescla d'estereoisòmers obtinguts a partir del derivat diiodat (\pm)-**102**, va mostrar la presència de tres components (**Figura 3.5b**), confirmant així la presència d'un compost racèmic minoritari (desdoblament dels enantiòmers) i d'un compost *meso* majoritari (no desdoblament del pic). L'anàlisi mitjançant CG quiral/EM (introduint 0.2 μL d'una concentració 2 mg/mL) de la mescla de la reacció de McMurry més la mescla procedent de la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi fos, va mostrar que el component minoritari de la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi fos és racèmic (corresponent al tercer i quart components de la reacció de McMurry) i el component majoritari és *meso* (corresponent al cinquè component de la reacció de McMurry) (**Figura 3.5c**).

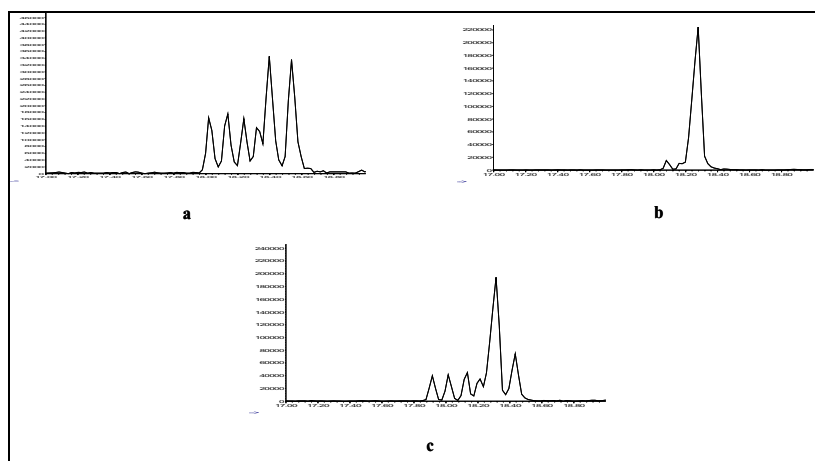


Figura 3.5: GC quiral/EM de les mescles d'estereoisòmers de **315** procedents de: a) la reacció de McMurry de (\pm)-**374**; b) la reacció de (\pm)-**102** amb sodi; i c) la mescla d'ambdues reaccions.

En resum, mitjançant la reacció de McMurry de la cetona (\pm)-**374** i utilitzant l'anàlisi per CG aquiral i quiral/EM es va poder deduir que els dos estereoisòmers de la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi fos havien de ser una mescla racèmica i un compost *meso*.

D'altra banda, en paral·lel a aquest treball, en el context de la Tesi Doctoral d'en J. A. Fernández,^{91a} es va portar a terme un estudi mitjançant càlculs teòrics DFT [UB3LYP/6-31G(d)] amb l'objectiu de racionalitzar teòricament la formació dels dos estereoisòmers de **315** que s'havien obtingut a partir de la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi fos.

Malgrat que aquests resultats no han estat realitzats pel doctorand, hem considerat adient incloure'ls per la seva relació amb els resultats que acabem de comentar.

Com s'ha comentat anteriorment, el propel·là (\pm)-**105** és racèmic, per tant, la reacció de dos unitats del propel·là **105** de diferent configuració absoluta (via B) dóna, a través d'un acoblament radicalari, el dímer dirradical *meso*-**384**. L'anàlisi conformacional de *meso*-**384** mostra que la configuració *anti* (*meso*-**384**₁₈₀) és més estable (10.6 Kcal/mol) que les conformacions *gauche* (*meso*-**384**₊₆₀ i *meso*-**384**₋₆₀). La formació de *meso*-**384**₁₈₀ té lloc a través d'un estat de transició (*meso*-**382**₁₈₀) de més baixa energia (1.4 Kcal/mol) que l'estat de transició que condueix a l'obtenció dels *meso*-**384**₊₆₀ i *meso*-**384**₋₆₀ (*meso*-**382**₊₆₀ i *meso*-**382**₋₆₀) (2.9 Kcal / mol). La fragmentació del dirradical *meso*-**384**₁₈₀ dóna l'estereoisòmer (*E*, *anti*)-**315** a través d'un procés altament exotèrmic sense barrera. No es va trobar un camí de reacció que connectés el dirradical *meso*-**384**₋₆₀ amb l'estereoisòmer (*Z*, *sin*)-**315**.

De manera similar, la reacció de dos unitats del propel·là **105** d'igual configuració absoluta (via A) dóna, a través d'un acoblament radicalari, el dirradical *dl*-**384**. L'anàlisi conformacional de *dl*-**384** mostra que la conformació *gauche* (*dl*-**384**₋₆₀) és més estable que les conformacions *dl*-**384**₁₈₀ i *dl*-**384**₊₆₀ per 10.5 i 9.5 Kcal/mol, respectivament. La formació de *dl*-**384**₋₆₀ té lloc a través d'un estat de transició (*dl*-**382**₋₆₀) de més baixa energia (1.2 Kcal/mol) que la de l'estat de transició que condueix a l'obtenció de *dl*-**384**₊₆₀ (*dl*-**382**₊₆₀, 2.6 Kcal/mol) i *dl*-**384**₁₈₀ (*dl*-**382**₁₈₀, 2.4 Kcal/mol). La fragmentació del dirradical *dl*-**384**₋₆₀ condueix a l'estereoisòmer (\pm)(*Z*, *anti*)-**315** a través d'un procés altament exotèrmic i sense barrera energètica (**Figura 3.6**).¹³³

¹³³ Ayats, C.; Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1522-1532.

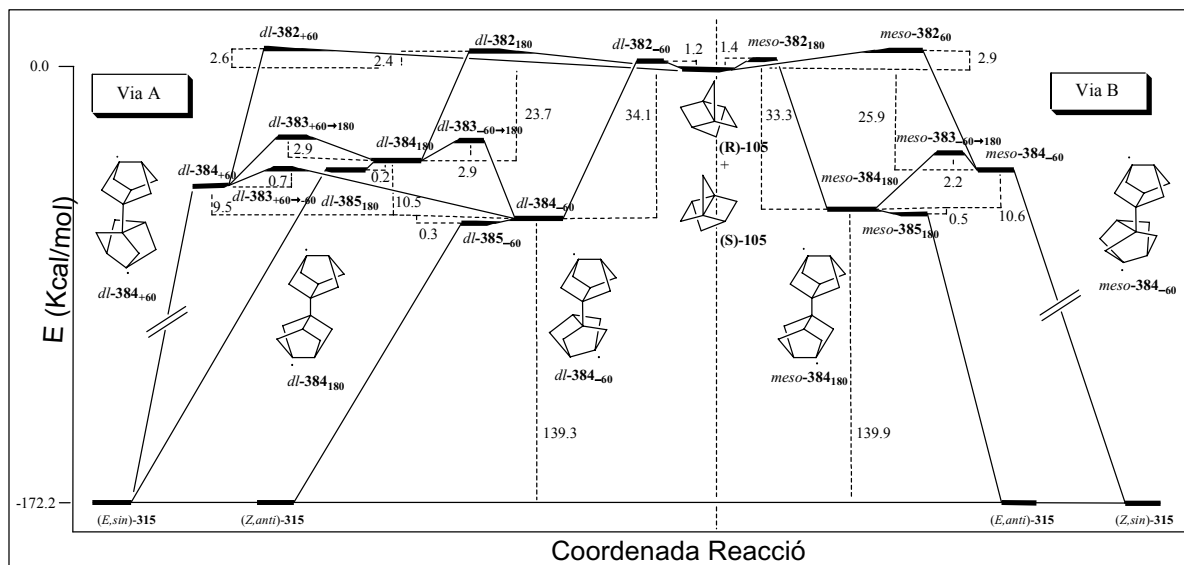
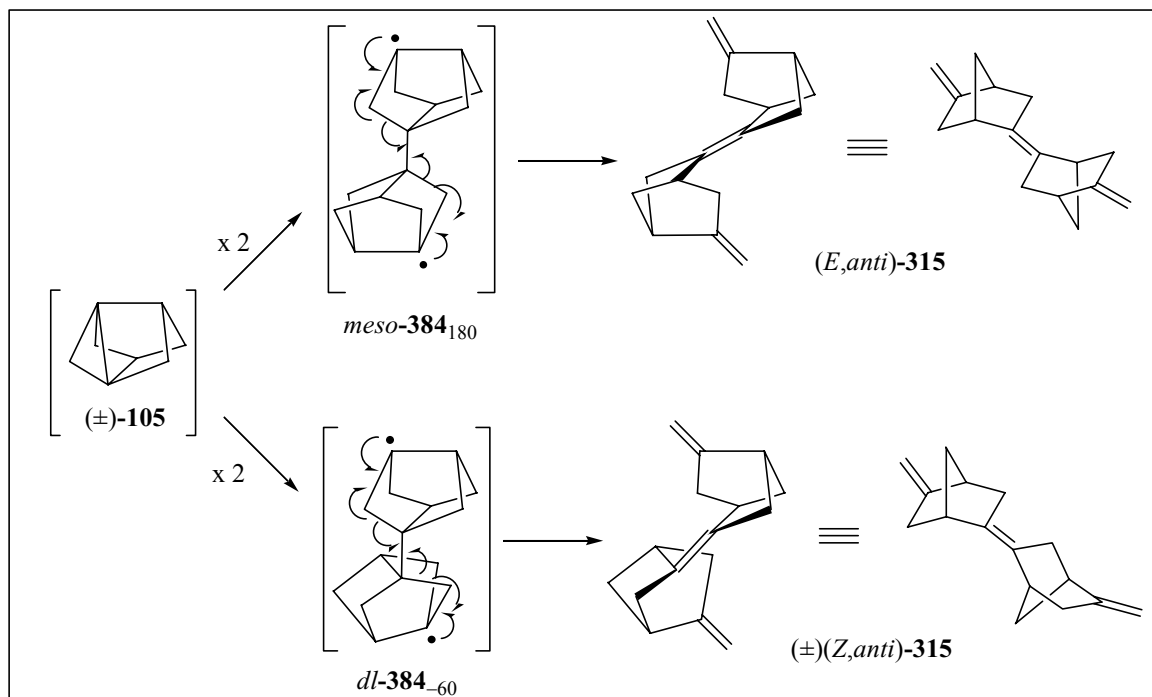


Figura 3.6: Estats de transició i possibles intermedis en el procés de dimerització i fragmentació de (\pm) -105 per donar la mescla d'estereoisòmers **315** mitjançant estudis de DFT.

Considerant aquests resultats, els dos estereoisòmers de **315** que es formen en la reacció del derivat diiodat (\pm) -102 amb sodi fos o *t*-butilliti serien (\pm) (*Z,anti*)-**315** i (*E,anti*)-**315** degut a que el camí de reacció predit pels càlculs teòrics és el de menor energia. Mecanísticament, els dirradicals *meso*-**384**₁₈₀ i *dl*-**384**₋₆₀ condueixen als estereoisòmers (*E,anti*)-**315** i (\pm) (*Z,anti*)-**315**, respectivament, mitjançant les fragmentacions que es mostren a l'**Esquema 3.45**.

La gran estabilitat dels radicals *meso*-**384**₁₈₀ i *dl*-**384**₋₆₀ pot estar relacionada amb la disposició en zig-zag de l'esquelet carbonat que conecta els carbonis radicalaris que estan implicats en el procés de fragmentació.



Esquema 3.45: Mecanisme per a la formació dels estereoisòmers (E,anti)-315 i (±)(Z,anti)-315.

D'altra banda, quan la mescla dels quatre estereoisòmers de la reacció de McMurry es va analitzar per ^1H -RMN es va observar que només els 1-H dels quatre estereoisòmers eren distingibles degut a que tenien desplaçaments químics diferents (**Figura 3.7**).

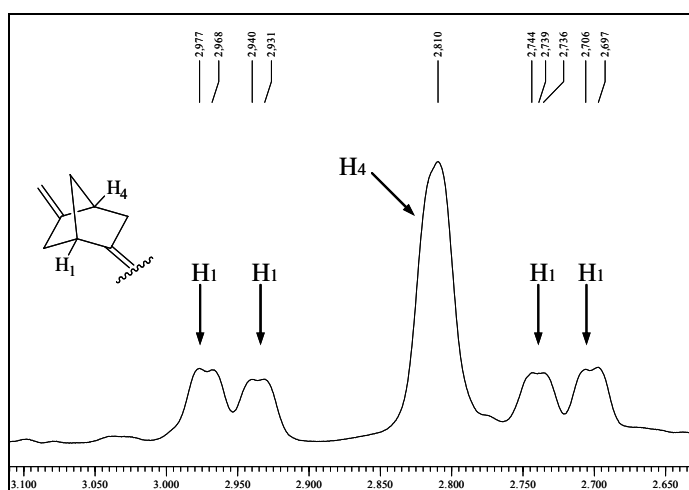


Figura 3.7: Espectre parcial de ^1H -RMN de l'1-H dels quatre estereoisòmers de la reacció de McMurry.

Mitjançant càlculs teòrics [GIAO-MPW1PW91/6-31G(d,p)//UB3LYP/6-31G(d)] vam poder predir els desplaçaments químics a l'espectre de ^1H -RMN de l' ^1H dels quatre estereoisòmers de la reacció de McMurry (**Taula 3.4**).

Taula 3.4: Desplaçaments químics teòrics dels 1-H dels quatre estereoisòmers de **315**.

Desplaçament químic (ppm)	Compost
2.64	(\pm)(<i>E,sin</i>)- 315
2.66	(<i>E,anti</i>)- 315
2.85	(\pm)(<i>Z,anti</i>)- 315
2.87	(<i>Z,sin</i>)- 315

Aquests resultats correlacionen raonablement amb els valors experimentals, la qual cosa ens va permetre realitzar una assignació temptativa dels 1-H de cada estereoisòmer de la mescla de la reacció de McMurry (**Taula 3.5**).

Taula 3.5: Desplaçaments químics experimentals de l' ^1H dels estereoisòmers de **315**.

Desplaçament químic (ppm)	Compost
2.70	(\pm)(<i>E,sin</i>)- 315
2.74	(<i>E,anti</i>)- 315
2.93	(\pm)(<i>Z,anti</i>)- 315
2.97	(<i>Z,sin</i>)- 315

Els desplaçaments químics en ^1H -RMN de l' ^1H dels dos estereoisòmers obtinguts en la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi coincidien amb el segon (2.74 ppm) i el tercer (2.93 ppm) senyal de l'espectre dels quatre estereoisòmers de la reacció de McMurry, els quals mitjançant els càlculs teòrics per GIAO vam assignar com a (*E,anti*)-**315** i (\pm)(*Z,anti*)-**315**, respectivament (**Figura 3.8**).

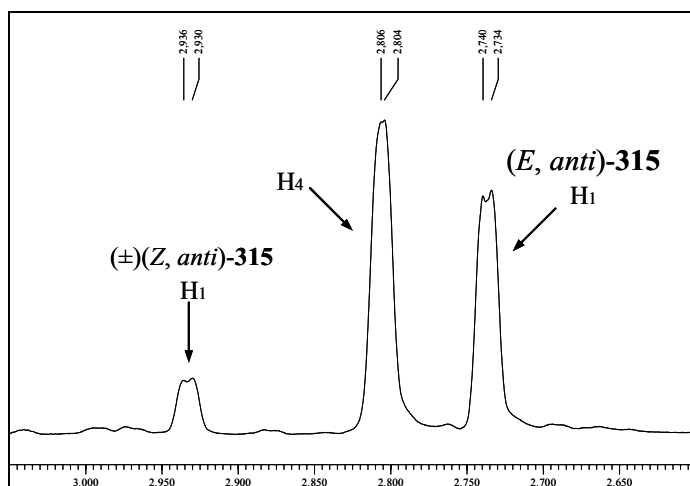
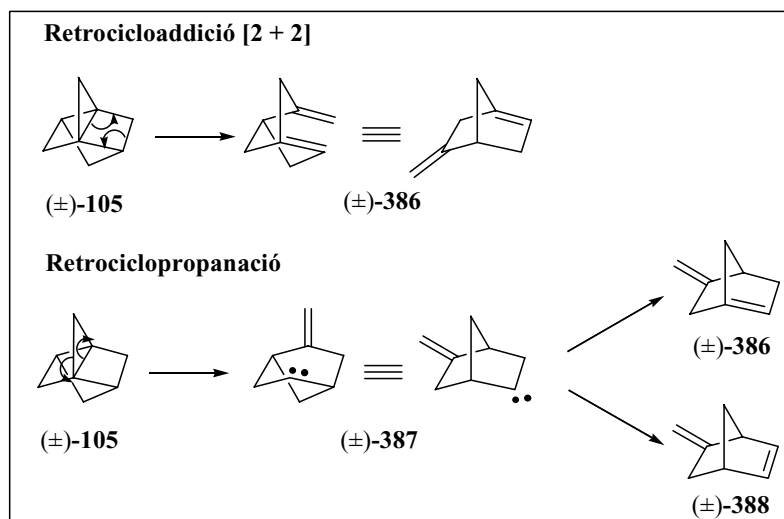


Figura 3.8: Espectre parcial de ^1H -RMN de l'1-H dels dos estereoisòmers de **315** obtinguts en la reacció de (\pm)-**102** amb sodi.

Com veiem, aquesta assignació coincideix amb la que prèviament havíem realitzat en base als càlculs teòrics, és a dir, els dos estereoisòmers que es van obtenir en la reacció del derivat diiodat (\pm)-**102** amb sodi són (*E,anti*)-**315** i (*±*)(*Z,anti*)-**315**.

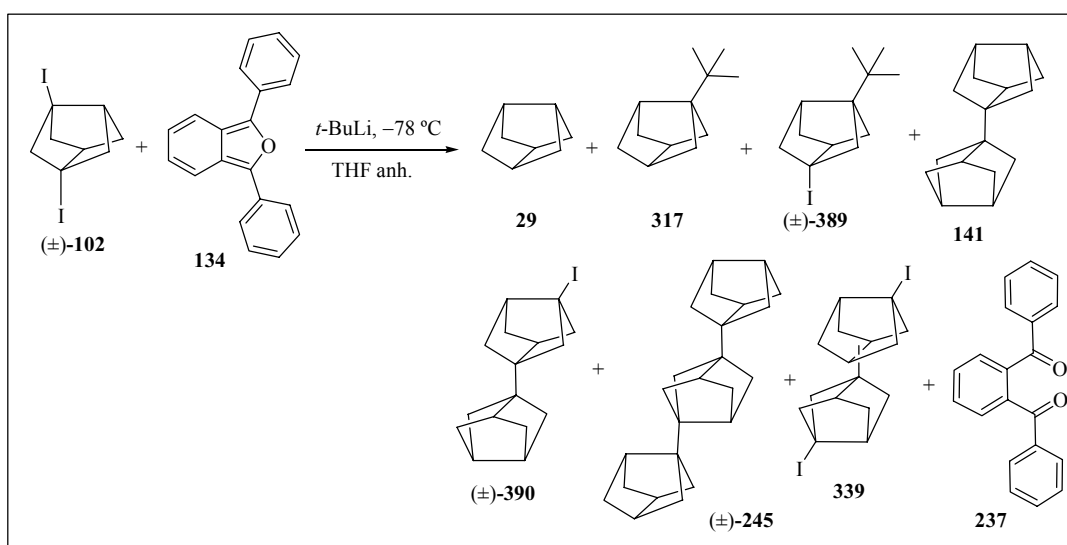
3.3.4 Estudi de possibles fragmentacions del propel·là (\pm)-**105**

Finalment, ens vam plantejar la possibilitat de que el propel·là (\pm)-**105** pogués transposar per a donar lloc a l'alquè anti-Bredt (\pm)-**386** o a l'alquè (\pm)-**388**. La formació d'aquests productes podria tenir lloc mitjançant un procés de retrocicloaddició [2 + 2] o un procés de retrociclopropanació per a formar el carbé (\pm)-**387** seguida de transposició 1,2 d'hidrogen, respectivament (**Esquema 3.46**). Aquests dos tipus de transposicions ja s'havien descrit pel cas de l'[1.1.1]propel·là, **23** (**Esquema 3.12**).^{110,112}



Esquema 3.46: Possibles reaccions de fragmentació del propel·là (±)-105.

Per a comprovar la formació d'aquests productes, es va fer reaccionar el derivat diiodat (±)-102 amb *t*-butilliti en presència d'1,3-difenilisobenzofuran, **134**, amb la finalitat d'observar la formació dels corresponents adductes Diels-Alder. La mescla de reacció es va analitzar per CG/EM mostrant la possible presència dels compostos que es mostren a l'**Esquema 3.47**. Com es pot observar, aquests productes són similars als que vam obtenir o detectar per reacció del derivat diiodat (±)-102 amb diferents agents reductors sense la presència del diè **134**.



Esquema 3.47: Reacció del derivat diiodat (±)-102 amb *t*-BuLi en presència del diè **134**.

En paral·lel a aquest treball, en el context de la Tesi Doctoral d'en J. A. Fernández,^{91a} es van portar a terme estudis teòrics utilitzant UB3LYP/6-31G(d) i UMP2/6-31G(d) per racionalitzar la possible formació de l'alquè anti-Bredt (\pm)-**386** i de l'alquè (\pm)-**388** (Figura 3.9). Aquest estudi indicava que per a generar aquests alquens s'havia de passar a través d'uns estats de transició, **392-394** i **395**, que necessitarien energies d'activació molt elevades.¹³³ Així doncs, els resultats teòrics estan d'acord amb els experimentals que mostren que aquestes transposicions no tenen lloc amb el derivat propel·lànic (\pm)-**105**. Cal destacar que, estudis prèvis realitzats amb el [2.2.1]propel·là, **252**, també indicaven que aquests tipus de transposicions no es produïen, confirmant així la semblança estructural i de reactivitat d'aquests dos derivats propel·lànic.¹³⁴

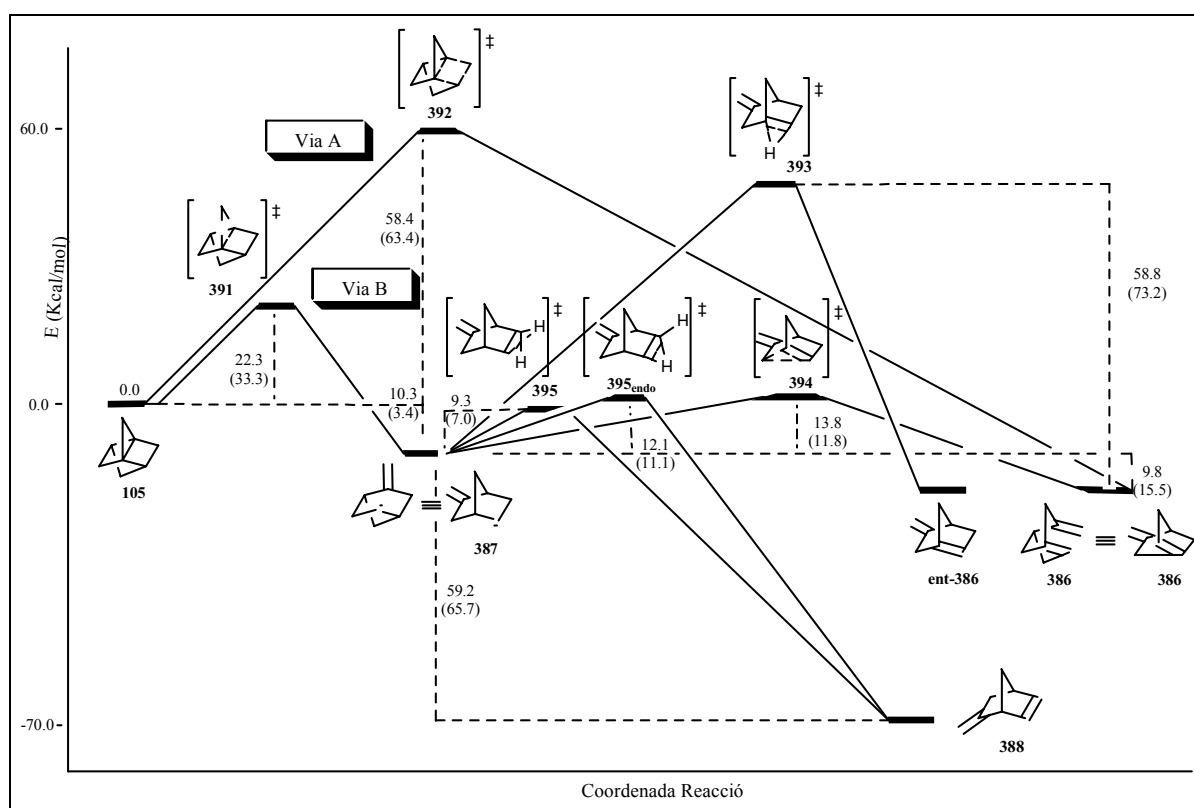


Figura 3.9: Estudis teòrics de les transposicions del propel·là (\pm)-**105**.

¹³⁴ Stohrer, W.-D.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 779-786.

En resum, considerant els productes aïllats i/o detectats de les diferents reaccions del derivat diiodat (\pm)-**102** amb diferents agents reductors i els càlculs teòrics realitzats, podem suggerir la formació de l'1,3-deshidrobisnoradamantà, (\pm)-**105**, un derivat [2.2.1]propel·lànic distorsionat, com a un intermedi de reacció extraordinàriament reactiu.

4. Síntesi de derivats bisnoradamantànics quirals substituïts en les posicions cap de pont

4.1 Introducció.....	139
4.2 Objectius.....	144
4.3 Part teòrica.....	145

4.1 Introducció

Com ja s'ha esmentat en la introducció general, el triclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**, està format per dos unitats de ciclohexans enantiomèrics en conformació nau-torçada (*twist-boat*) amb simetria D_2 fusionats entre si. La parella de metilens del mateix anell de ciclohexà són homotòpics i a la vegada són enantiotòpics respecte a la parella de metilens de l'altre anell de ciclohexà, donant lloc a un compost aquiral amb simetria D_{2d} (**Figura 4.1**).^{16,135}

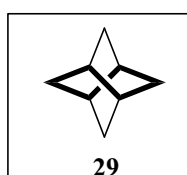
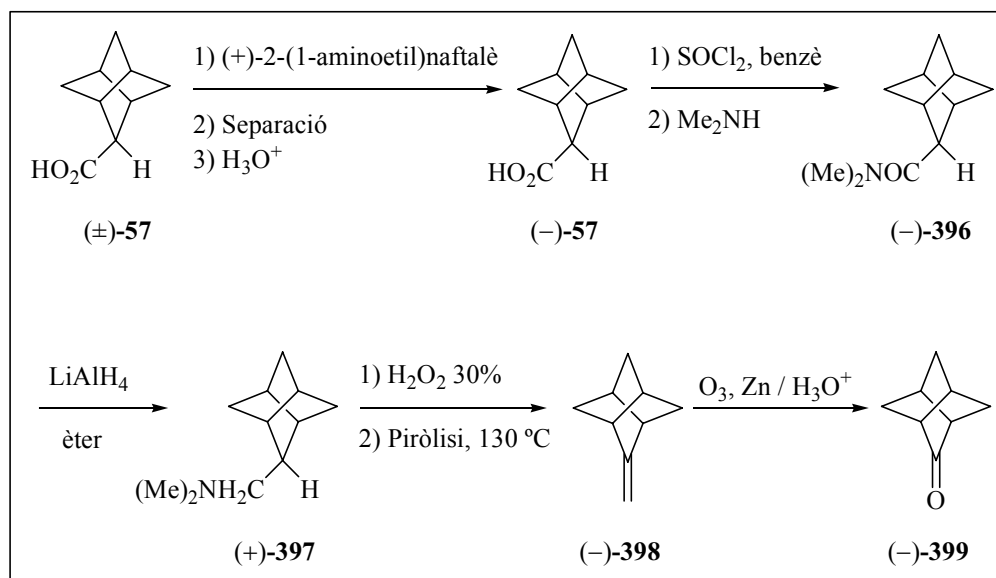


Figura 4.1: Representació de l'estructura del bisnoradamantà.

Ara bé, la molècula pot ser dessimetrizada per diferenciació d'un dels conjunts de metilens enantiotòpics, originant derivats bisnoradamantànics quirals substituïts en les posicions metilèniques. Així doncs, Naemura i Nakazaki van sintetitzar alguns derivats bisnoradamantànics quirals mono- i disubstituïts en les posicions metilèniques. Uns exemples de compostos quirals monosubstituïts en aquestes posicions són els que es mostren a l'**Esquema 4.1**.^{16b,c}

¹³⁵ a) Nakazaki, M. *Topics in Stereochem.* **1984**, *15*, 199-251. b) Naemura, K. *Carbocyclic Cage Compounds: Chemistry and Applications*, Osawa, E.; Yanemitsu, O., Eds.; VCH Publisher: New York, USA, **1992**, pp 61-90.



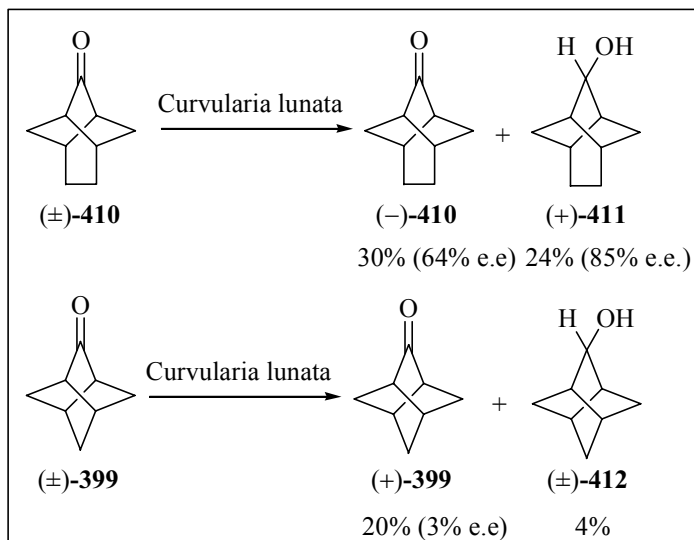
Esquema 4.1: Resolució de l'àcid $(\pm)\text{-57}$ i síntesi de derivats bisnoradamantànic quirals monosubstituïts.

L'etapa clau en la preparació dels bisnoradamantans enantiopurs recollits a l'**Esquema 4.1** consistia en la resolució d'enantiòmers de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-2-carboxílic, $(\pm)\text{-57}$, sintetitzat utilitzant la seqüència sintètica que es va recollir a l'**Esquema 1.6**. Així doncs, mitjançant la precipitació selectiva d'una de les sals diastereomèriques formades pel tractament de $(\pm)\text{-57}$ amb (+)-2-(1-aminoetil)naftalè enantiopur, seguit d'hidròlisi d'aquesta sal, es va obtenir l'àcid $(\text{-})\text{-57}$ enantiopur. Transformacions clàssiques van conduir als bisnoradamantans enantiopurs $(\text{-})\text{-396}$, $(\text{+})\text{-397}$, $(\text{-})\text{-398}$ i $(\text{-})\text{-399}$.

Utilitzant aquesta mateixa metodologia, Naemura i col. vam dur a terme la síntesi de derivats bisnoradamantànics disubstituïts coaxialment en les posicions metilèniques. Uns exemples d'aquests compostos són els que es recullen a l'**Esquema 4.2**.¹³⁶

¹³⁶ Naemura, K.; Komatsu, M.; Chikamatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1265-1266.

partida enantioenriquida (–)-**410**, l’aplicació d’aquesta metodologia a la cetona (±)-**399** va proporcionar un resultat decebedor (**Esquema 4.4**).¹³⁷



Esquema 4.4: Reducció enantioselectiva de les cetones (±)-**410** i (±)-**399** amb agents microbians.

Si parem atenció, tots els derivats bisnoradamantànics quirals comentats anteriorment són derivats del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà substituïts en les posicions metilèniques. Cal destacar que els compostos bisnoradamantànics tetrasubstituïts en les posicions cap de pont d’estructura general (±)-**X** són també compostos quirals (**Figura 4.2**). Com ja s’ha comentat, tots ells tenen quatre centres estereogènics els quals corresponen a les posicions cap de pont. Ara bé, d’una manera més simple, aquests sistemes poden ser considerats com si tinguessin un eix de simetria quiral que passa pel mig dels enllaços C1-C5 i C3-C7. Per tant, la seva quiralitat podria ser definida de la mateixa manera que pels al·lens quirals.

¹³⁷ a) Nakazaki, M.; Chikamatsu, H.; Naemura, K.; Nishino, M.; Murakami, H.; Asao, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4588-4593. b) Nakazaki, M.; Chikamatsu, H.; Naemura, K.; Suzuki, T.; Iwasaki, M.; Sasaki, Y.; Fujii, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2726-2730.

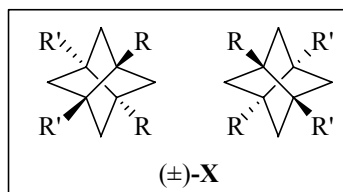


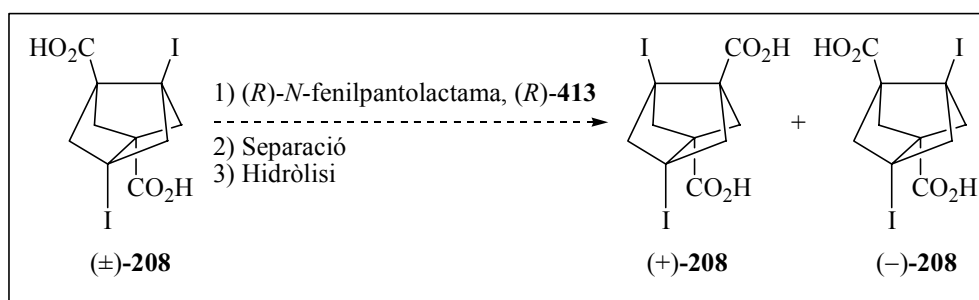
Figura 4.2: Bisnoradamantans substituïts en les posicions cap de pont quirals.

Malgrat que es coneixen nombrosos compostos bisnoradamantànics polisubstituïts en les posicions cap de pont,^{11,19,20} cap d'ells s'ha obtingut de manera enantiopura. Degut a aquest fet i que al llarg de la present Tesi Doctoral s'han sintetitzat nombrosos derivats bisnoradamantànics polisubstituïts en aquestes posicions, ens vam plantejar dur a terme la síntesi d'aquests compostos de forma enantiopura.

4.2 Objectius

Com acabem de comentar, en el darrer capítol de la present Tesi Doctoral ens vam plantejar la preparació de derivats bisnoradamantànics quirals polisubstituïts en les posicions cap de pont, en primer lloc en forma racèmica, per a assajar després la seva preparació en forma enantiopura. Així doncs, concretament vam decidir:

1) Dur a terme la separació dels diàcids (+)-**208** i (-)-**208** a partir de la resolució del diàcid (±)-**208** racèmic utilitzant l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413**, un auxiliar quiral desenvolupat en el nostre grup d'investigació (**Esquema 4.5**).



Esquema 4.5: Resolució del diàcid (±)-**208** amb l'auxiliar quiral (*R*)-**413**.

2) Sintetitzar una petita col·lecció de compostos bisnoradamantànics di- i tetrasubstituïts d'estructura general **I** i **II**, respectivament, enantiomèricament purs (**Figura 4.3**).

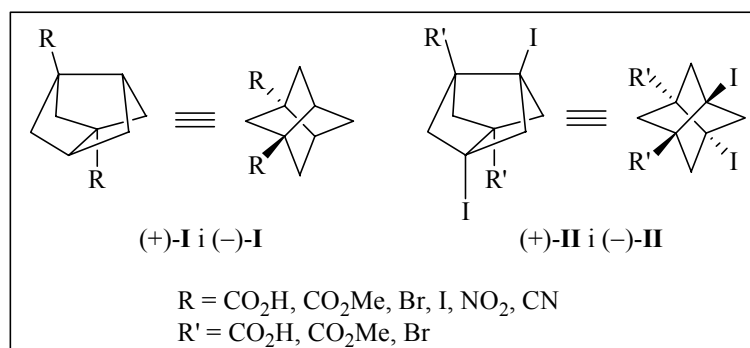


Figura 4.3: Derivats enantiomericament purs d'estructura **I** i **II**.

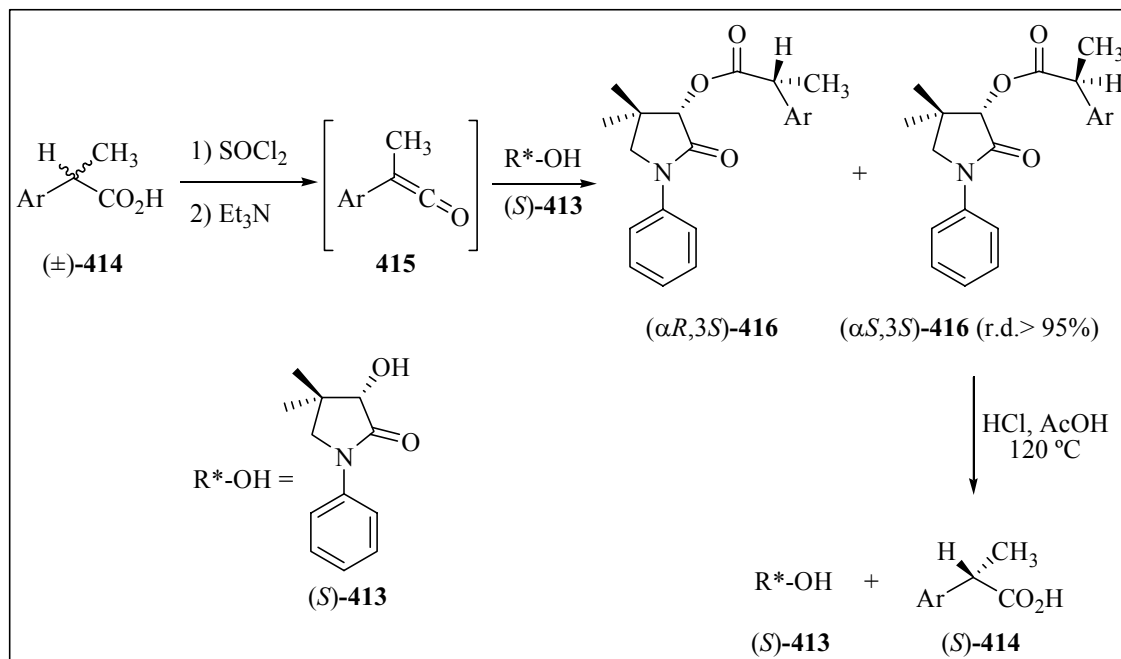
4.3 Part teòrica

4.3.1 Síntesi de l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413**

Fa més de deu anys, el nostre grup d'investigació va desenvolupar la síntesi de l'(*R*)- i (*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)- i (*S*)-**413**, i les va emprar com a auxiliars quirals.¹³⁸ Ambdós enantiòmers són fàcilment accessibles a escala multigram, són sòlids cristal·lins no higroscòpics i fàcilment cristal·litzables. A més, la presència d'un bon grup cromòfor derivat d'anilida els fa detectables, tant a ells com als seus derivats, en l'UV, el que facilita la seva anàlisi amb les tècniques habituals de TLC i HPLC.

Entre les nombroses aplicacions de **413** desenvolupades pel nostre grup, podem destacar la desracemització d'àcids α -arilpropionics racèmics per a obtenir els corresponents àcids en forma enantiopura. A l'**Esquema 4.6** s'exemplifica el procés dut a terme utilitant l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*S*)-**413**, com a auxiliar quiral.^{138b} La reacció del clorur d'un àcid α -arilpropioní racèmic, generat per reacció d'un àcid α -arilpropioní racèmic, (\pm)-**414**, amb clorur de tionil, amb una amina terciària com la trietilamina, proporcionà la cetena **415**. D'aquesta manera, el centre estereogènic de l'àcid α -arilpropioní es transforma en un centre proestereogènic amb cares enantiotòpiques, i per tant diferenciables per un reactiu quiral. La reacció de la cetena **415** amb l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama indicada, (*S*)-**413**, condueix a una mescla diastereomèrica d'èsters, **416**, molt enriquida en un d'ells, (α S,3S)-**416**, la hidròlisi del qual utilitzant condicions suaus proporciona l'àcid α -arilpropioní molt enriquit en l'enantiòmer *S* que és l'eutòmer en aquesta família de fàrmacs antiinflamatoris. A més, l'auxiliar quiral es recupera eficientment sense pèrdua de puresa enantiomèrica. Cal destacar que, si s'utilitza l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413**, com a auxiliar quiral s'obtenen els corresponents àcids (*R*)- α -arilpropionics.

¹³⁸ a) Camps, P.; Giménez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 985-990. b) Camps, P.; Giménez, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 991-1000. c) Camps, P.; Muñoz-Torrero, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1339-1380.



Esquema 4.6: Desracemització d'àcids α -arilpropionics utilitzant l'(*S*)-*N*-fenilpantolactama, (*S*)-413.

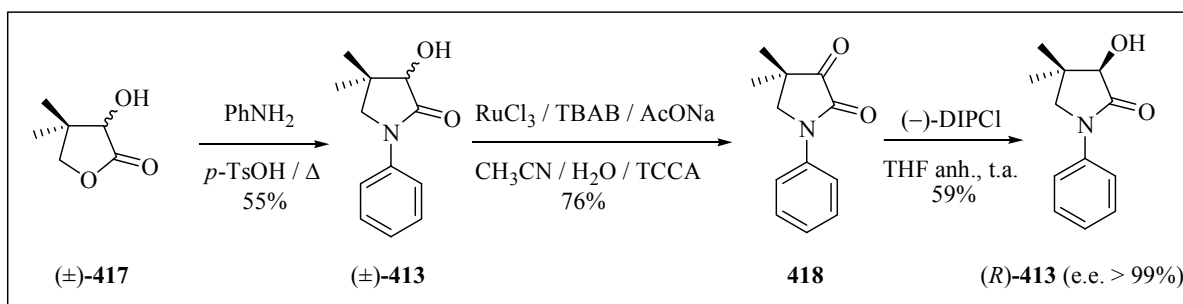
Com s'ha comentat en els objectius, en primer lloc ens vam plantejar la resolució dels enantiòmers del diàcid (\pm) -208 utilitzant l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-413, com a auxiliar quiral. La síntesi d'(*R*)-413, es va dur a terme mitjançant la seqüència que es mostra a l'**Esquema 4.7** i que implica una petita modificació del procediment descrit pel nostre propi grup de recerca.¹³⁹ Així, l'oxidació de l'*N*-fenilpantolactama racèmica, (\pm) -413, sintetitzada prèviament a partir de la pantolactona racèmica (\pm) -417 amb un excés d'anilina en presència d'una quantitat catalítica d'àcid *p*-toluensulfònic,¹⁴⁰ utilitzant RuO_4 , generat a partir d'una quantitat catalítica de RuCl_3 i un excés d'àcid tricloroisocianúric (TCCA), en presència d'un catalitzador de transferència de fase (bromur de tetrabutilamoní, TBAB) i acetat sòdic en un sistema bifàsic ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$)¹⁴¹ va proporcionar l' α -cetolactama 418 amb un 76% de rendiment. Cal destacar que, anteriorment, el nostre grup d'investigació havia portat a terme l'obtenció de la cetopantolactama 418 mitjançant l'oxidació de Swern. Tot i que el mètode de Swern proporcionava la cetona amb rendiments molt elevats, abans de dur a terme la reducció calia purificar el producte per sublimació, procés que no és necessari ara oxidant amb

¹³⁹ Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6853-6856.

¹⁴⁰ Marieva, T. D.; Kopelevich, V. M.; Torosyan, Zh. K.; Gunar, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1979**, *49*, 191-194.

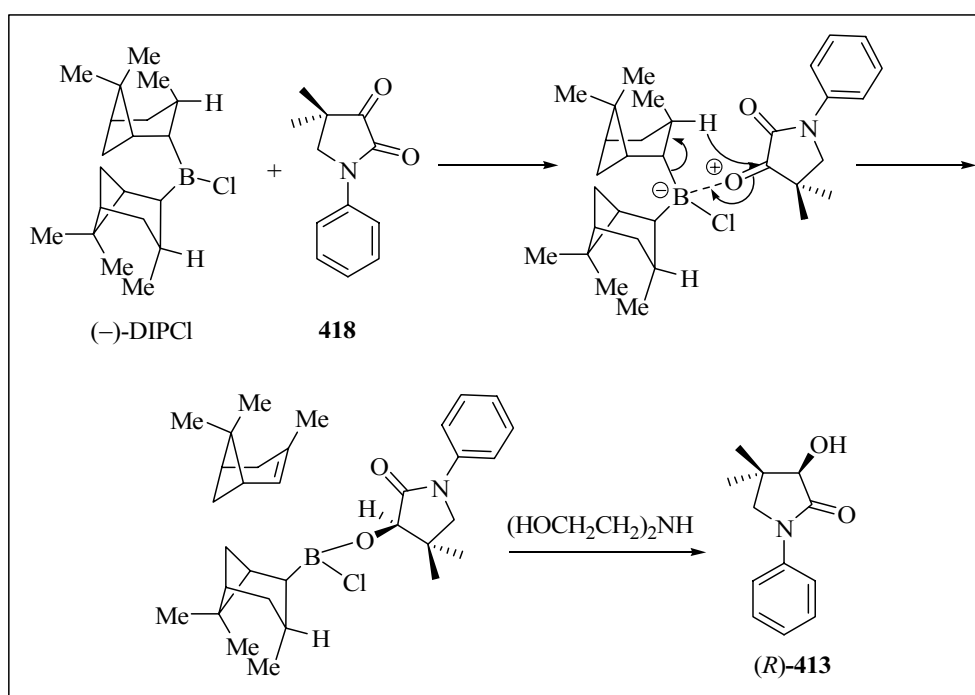
¹⁴¹ Yamaoka, H.; Moriya, N.; Ikonaka, M. *Org. Process Res. & Develop.* **2004**, *8*, 931-938.

RuO_4 .¹³⁹ La reducció enantioselectiva de l' α -cetolactama **418** amb un reactiu quiral enantiopur, (-)-di(isopinocanfenil)cloroborà, (-)-DIPCl, va proporcionar l' (R) - N -fenilpantolactama, (R)-**413**, amb un 59% de rendiment i amb > 99% d'e.e. (HPLC quiral).



Esquema 4.7: Seqüència sintètica d'obtenció de l' (R) - N -fenilpantolactama, (R)-**413**.

L'**Esquema 4.8** mostra el mecanisme proposat per a la reducció enantioselectiva de **418** a l' (R) - N -fenilpantolactama, (R)-**413**.¹⁴²



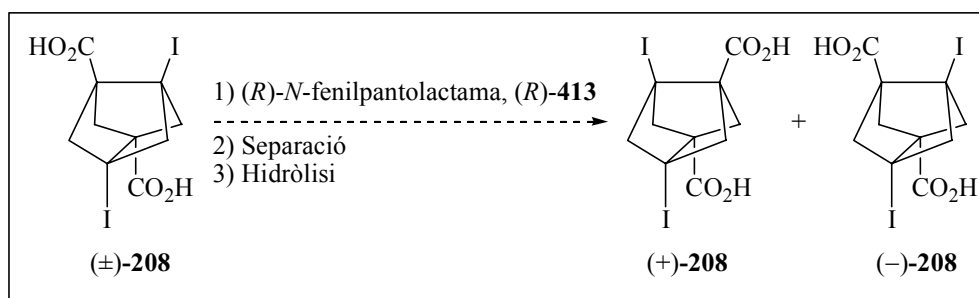
Esquema 4.8: Mecanisme de la reducció enantioselectiva de la cetopantolactama **418** amb (-)-DIPCl.

¹⁴² Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546.

La reducció implica la reacció de la cetopantolactama **418** proquiral amb el (-)-di(isopinocanfenil)cloroborà, (-)-DIPCl, per transferència d'hidrur enantioselectiva a través d'estats de transició diastereomòrfics conduint a la formació preferent d'un dels enantiòmers de la pantolactama, (*R*)-**413**. Òbviament, quan s'utilitza el (+)-DIPCl s'obté l'altre enantiòmer de la pantolactama, (*S*)-**413**.

4.3.2 Resolució dels enantiòmers del diàcid (\pm)-**208** utilitzant l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413**

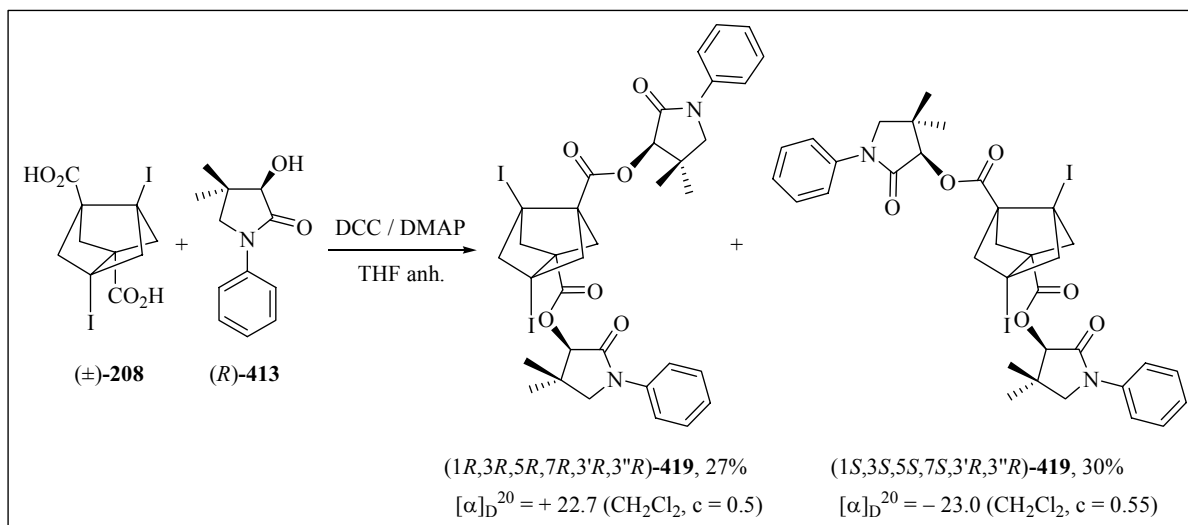
Una vegada sintetitzada l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413** ja podíem assajar la seva reacció amb el diàcid (\pm)-**208** per a obtenir una mescla de dièsters diastereomèrics, la separació de la qual seguida d'hidròlisi conduiria a l'obtenció dels dos diàcids (+)-**208** i (-)-**208** per separat (**Esquema 4.9**).



Esquema 4.9: Resolució del diàcid (\pm)-**208** amb l'auxiliar quiral (*R*)-**413**.

Així doncs, l'esterificació del diàcid (\pm)-**208** amb l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413**, utilitzant dicitclohexilcarbodiimida (DCC) i 4-(dimetilamino)piridina (DMAP)¹⁴³ en el si de THF anhidre a temperatura ambient, va proporcionar una mescla dels dièsters diastereomèrics **419**, gairebé 1:1, que va ser separada per columna cromatogràfica de gel de sílice, proporcionant els dièsters (-)-**419** i (+)-**419** purs, que van ser completament caracteritzats (**Esquema 4.10**).

¹⁴³ Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475-4478.



Esquema 4.10: Obtenció dels dièsters (-)-419 i (+)-419.

La configuració absoluta del dièster (-)-419 va ser establerta com a (1S,3S,5S,7S,3'R,3''R)-419 de manera inequívoca per difracció de raigs X d'un monocristall (Figura 4.4),¹⁴⁴ la qual cosa va permetre establir la configuració absoluta del dièster (+)-419 com a (1R,3R,5R,7R,3'R,3''R)-419.

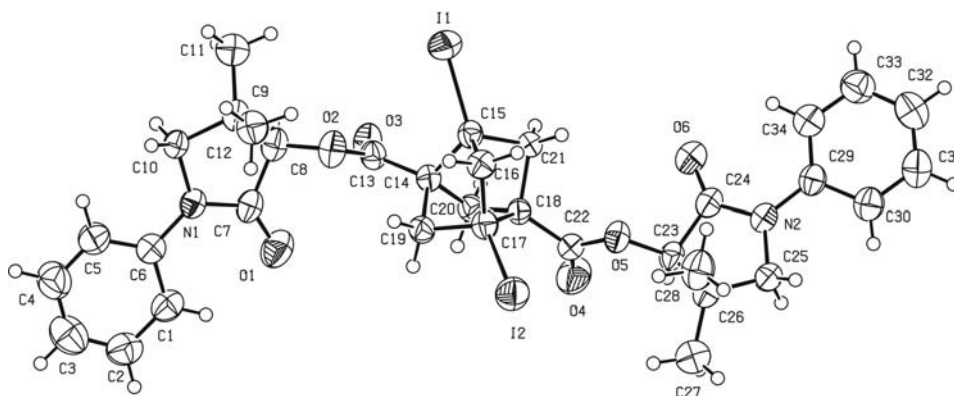
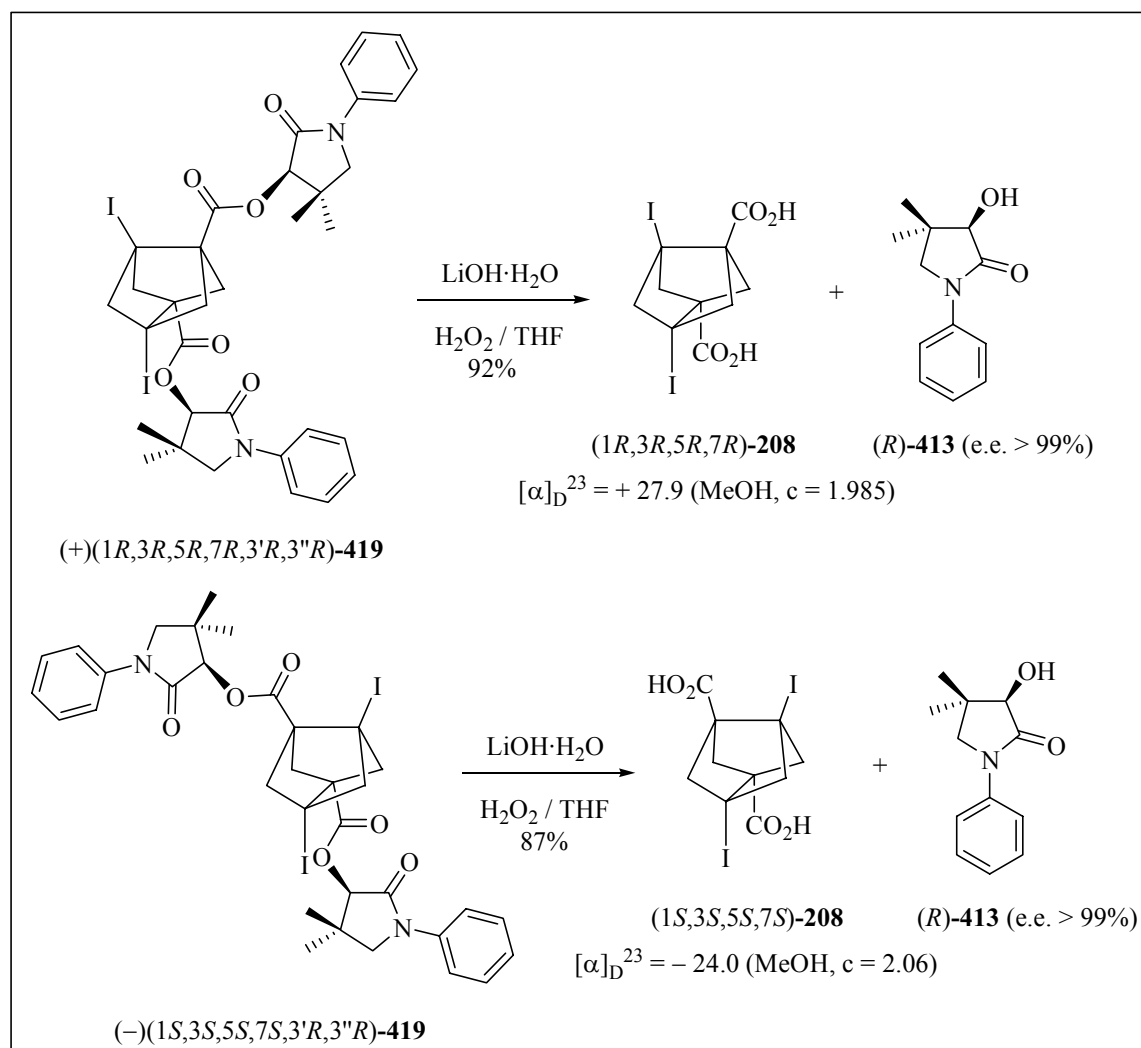


Figura 4.4: Representació ORTEP de (1S,3S,5S,7S,3'R,3''R)-419.

¹⁴⁴ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

La hidròlisi dels dièsters (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-**419** i (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-**419** en condicions suaus utilitzant LiOH·H₂O i un excés d'H₂O₂ en el si de THF,¹⁴⁵ va proporcionar els diàcids enantiopurs (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**208** i (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208** amb un 92 i 87% de rendiment, respectivament. Cal destacar que, en ambdues hidròlisis es va recuperar de manera quantitativa l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413**, sense pèrdua de puresa enantiomèrica (> 99% d'e.e., HPLC quiral) (**Esquema 4.11**).

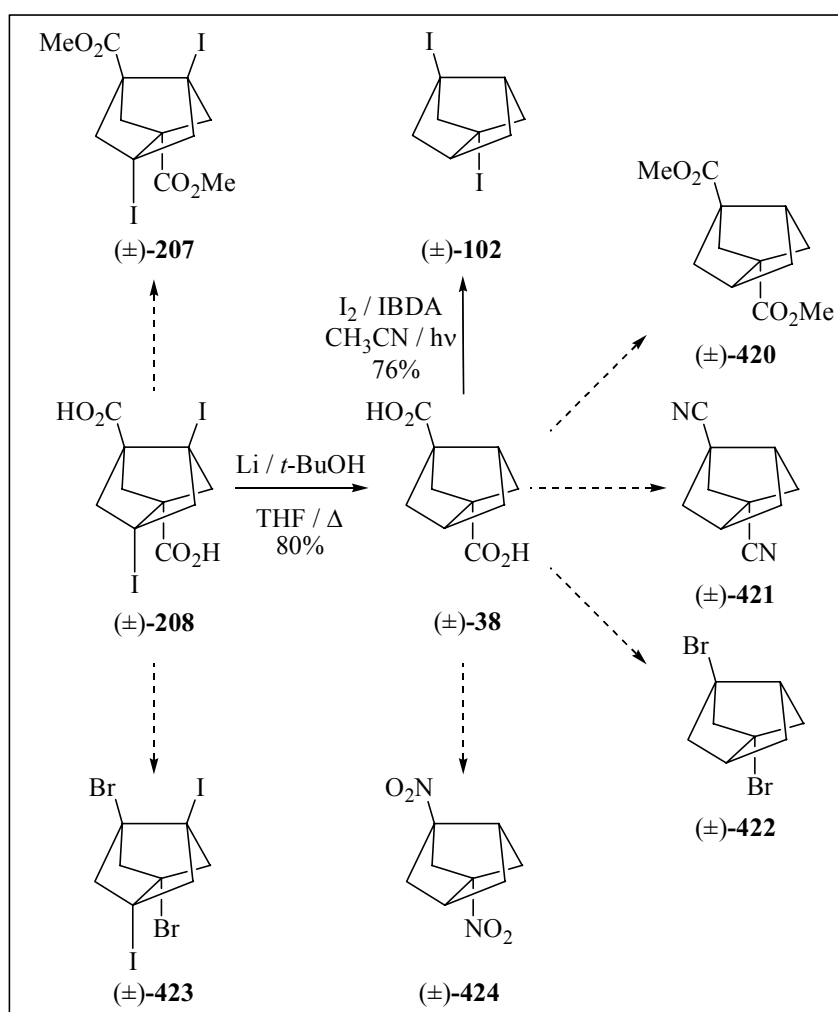


Esquema 4.11: Hidròlisi dels dièsters (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-**419** i (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-**419**.

¹⁴⁵ Sánchez, L., *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, 2006.

4.3.3 Síntesi d'una col·lecció de derivats bisnoradamantànics enantiopurs substituïts en les posicions cap de pont

Una vegada sintetitzats els diàcids enantiopurs (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**208** i (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208** ja es podia portar a terme la síntesi d'una petita col·lecció de derivats bisnoradamantànics enantiopurs substituïts en les posicions cap de pont. En primer lloc ens vam plantejar la preparació d'aquests compostos en forma racèmica, tal i com es mostra a l'**Esquema 4.12**, per a posteriorment, assajar la preparació dels corresponents enantiòmers per separat.



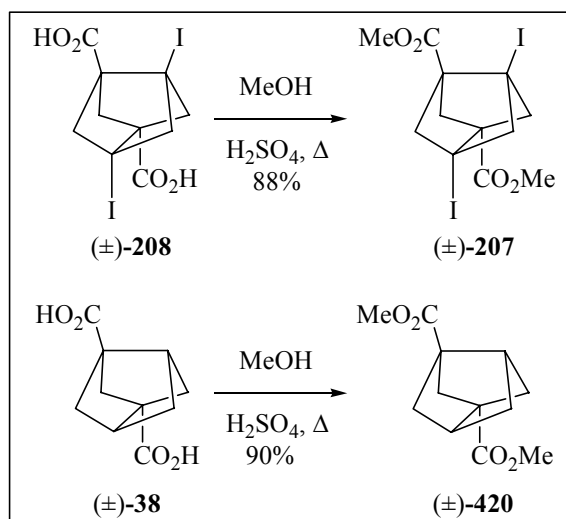
Esquema 4.12: Síntesi de derivats bisnoradamantànics racèmics substituïts en les posicions cap de pont.

Com es pot observar, a partir del diàcid **(±)-208** es podria accedir fàcilment al dièster **(±)-207**, la preparació del qual ja ha estat comentada anteriorment a la present Tesi Doctoral, però

utilitzant una seqüència sintètica diferent (**Esquema 2.36**), i al derivat tetrahalogenat (\pm)-**423**. D'altra banda, cal recordar que, en el capítol tres de la present Tesi Doctoral, ja es va sintetitzar el diàcid (\pm)-**38**, per tractament del compost diiodat (\pm)-**208** amb Li / *t*-BuOH i que la posterior iododescarboxilació d'aquest diàcid va proporcionar el derivat diiodat (\pm)-**102** (**Esquema 3.22**). A partir del diàcid (\pm)-**38**, teòricament, es podria sintetitzar fàcilment els altres compostos bisnoradamantànics plantejats (\pm)-**420-424**.

Síntesi del (\pm)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (\pm)-**207** i (\pm)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (\pm)-**420**

L'esterificació en condicions de Fischer dels diàcids (\pm)-**208** i (\pm)-**38** amb metanol anhidre a reflux i sota catalisi àcida va proporcionar els corresponents dièsters (\pm)-**207** i (\pm)-**420** amb rendiments del 88 i 90%, respectivament (**Esquema 4.13**).

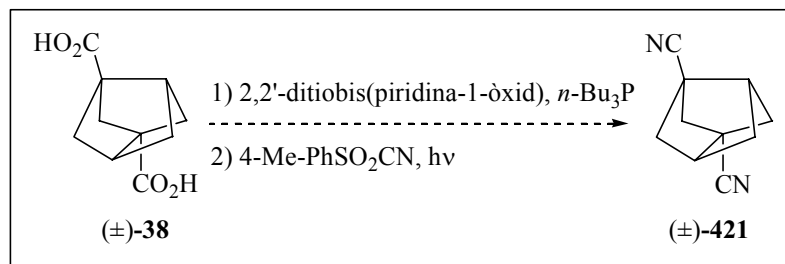


Esquema 4.13: Síntesi dels dièsters (\pm)-**207** i (\pm)-**420**.

Síntesi del (\pm)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (\pm)-**421**

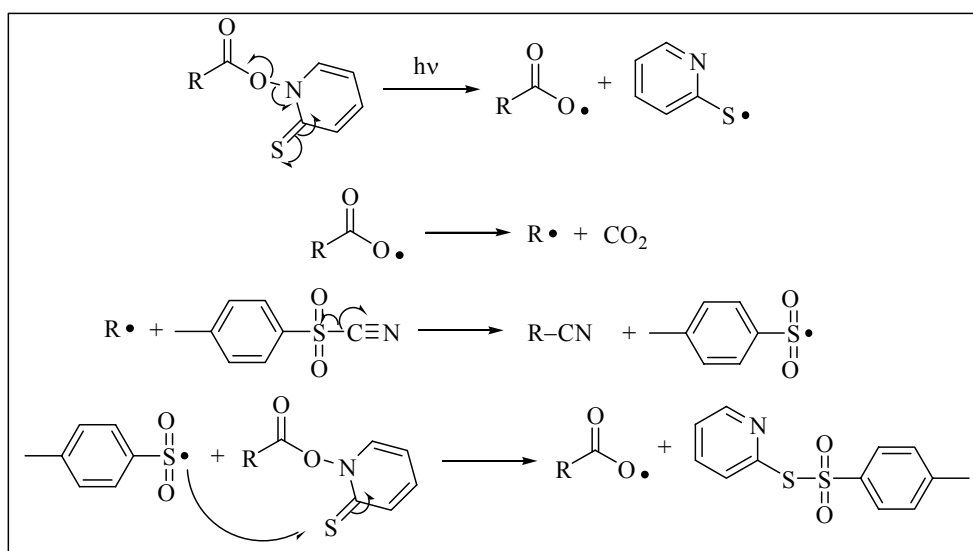
Per a preparar el (\pm)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (\pm)-**421**, en primer lloc ens vam plantejar aplicar el mètode de cianodescarboxilació de Barton al diàcid (\pm)-**38**, utilitzant cianur de *p*-toluensulfonyl com a agent donador del grup nitril (**Esquema 4.14**).¹⁴⁶

¹⁴⁶ Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. Cs.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3321-3324.



Esquema 4.14: Possible ruta sintètica per a l'obtenció del dinitril (±)-421.

El mecanisme de la reacció de cianodescarboxilació de Barton és semblant al que es mostrava a l'**Esquema 2.34**, però en comptes d'utilitzar l'1,1,1-trifluoro-2-iodoetà com a reactiu donador de iode s'utilitza el cianur de *p*-toluensulfonil com a font de grup nitril (**Esquema 4.15**).

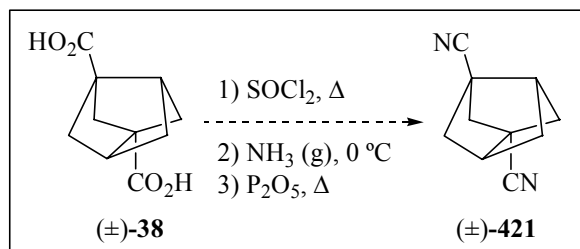


Esquema 4.15: Possible mecanisme per a la cianodescarboxilació de Barton.

Malauradament, quan es va tractar el diàcid (±)-38 amb 2,2'-ditiobis(piridina-1-òxid), *n*-Bu₃P i cianur de *p*-toluensulfonil, en el si de THF anhidre, no es va obtenir el dinitril (±)-421, observant-se la descomposició del diàcid de partida.

Considerant aquest resultat negatiu, vam optar per una aproximació més clàssica, utilitzant la seqüència sintètica “one-pot” que es mostra a l'**Esquema 4.16**, això és, formació del

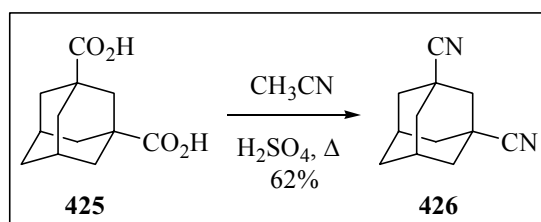
diclorur d'acil per tractament de l'àcid (\pm)-**38** amb clorur de tionil, formació de la diamida per bombolleig d'amoníac gas¹⁴⁷ i posterior deshidratació amb P₂O₅.



Esquema 4.16: Possible seqüència sintètica “one-pot” per a obtenir el dinitril (\pm)-**421**.

Desafortunadament, quan es va dur a terme aquesta reacció, tot i que vam observar la formació del dinitril (\pm)-**421**, s'obtenien nombrosos productes de descomposició, per la qual cosa vam decidir abandonar aquesta metodologia.

Durant la realització de la present Tesi Doctoral, Mlinarić-Majerski i col. han descrit la síntesi de l'adamantan-1,3-dicarbonitril, **426**, a partir del corresponent diàcid **425**, amb un rendiment del 62%, utilitzant H₂SO₄ en acetonitril (**Esquema 4.17**).¹⁴⁸

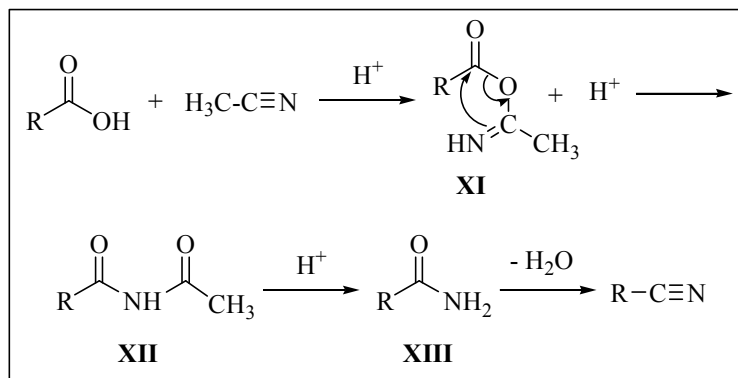


Esquema 4.17: Síntesi de l'adamantan-1,3-dicarbonitril, **426**.

Tot i que el mecanisme d'aquesta transformació no està totalment elucidat, els autors postulen que transcorre via la formació inicial de l'intermedi isoamídic **XI**, el qual transposa donant lloc a la dicarboxamida **XII**. La protonació de **XII** condueix a l'amida **XIII** que per posterior deshidratació proporciona el nitril (**Esquema 4.18**).

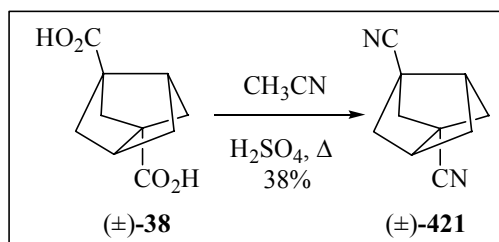
¹⁴⁷ Adcock, W.; Abeywickrema, A. N. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2951-2957.

¹⁴⁸ Mlinarić-Majerski, K.; Margeta, R.; Veljković, J. *Synlett* **2005**, 2089-2091.



Esquema 4.18: Possible mecanisme per a la síntesi de nitrils utilitzant H_2SO_4 i acetonitril.

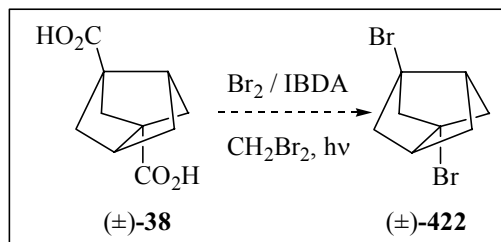
En el nostre cas, quan es va tractar el diàcid (\pm)-**38** amb H_2SO_4 en acetonitril a reflux es va obtenir el dinitril (\pm)-**421** amb un 38% de rendiment (**Esquema 4.19**).



Esquema 4.19: Síntesi del dinitril (\pm)-**421**.

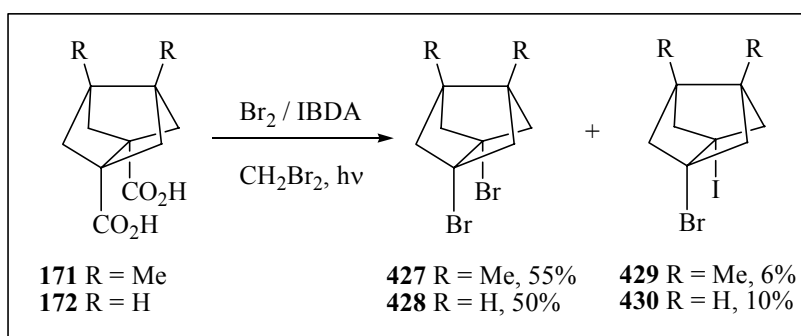
Síntesi del (\pm)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**422**

Per a la preparació del derivat dibromat (\pm)-**422**, en primer lloc ens vam plantejar una reacció de bromodescarboxilació del diàcid (\pm)-**38** utilitzant una seqüència anàloga a la reacció de iododescarboxilació abans esmentada, però utilitzant IBDA i brom en el si de dibromometà anhidre (**Esquema 4.20**).



Esquema 4.20: Possible ruta sintètica per a l'obtenció del derivat dibromat (±)-422.

Aquest nou mètode de bromodescarboxilació ha sigut desenvolupat i utilitzat recentment pel nostre grup d'investigació. L'**Esquema 4.21** recull un parell d'exemples.^{28c,149} Així doncs, per tractament dels diàcid tricíclics **171** i **172** amb IBDA i brom en el si de dibromometà anhidre, es van obtenir els compostos dibromats **427** i **428** amb 55 i 50% de rendiment, respectivament. Cal destacar que, utilitzant el mètode clàssic de bromodescarboxilació de Hunsdiecker, els compostos dibromats **427** i **428** només es van obtenir amb un ~30% de rendiment.¹⁵⁰ Ara bé, la utilització de IBDA dóna lloc a la formació de productes iodobromats, com ara **429** i **430**, els quals varen ser fàcilment separats per cromatografia en columna de gel de sílice. La formació d'aquests productes es pot explicar per abstracció de l'àtom de iode del iodobenzè, format a partir del iodobenzediacetat (IBDA), per part del radical alquil terciari intermedi.

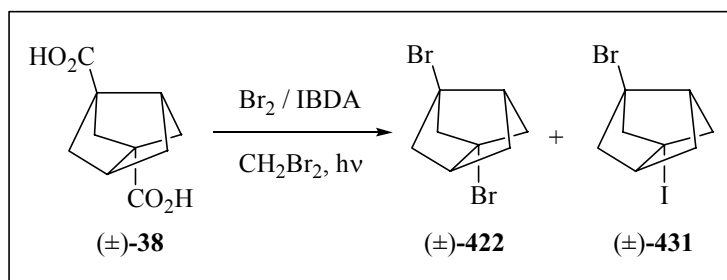


Esquema 4.21: Síntesi dels compostos dibromats **427** i **428**.

¹⁴⁹ Camps, P.; Lukach, A. E.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2703-2707.

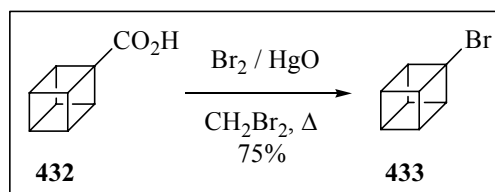
¹⁵⁰ Iglesias, M. C., *Tesi Doctoral*, Universitat de València, València, **1989**.

Considerant aquests precedents, es va dur a terme la bromodescarboxilació del diàcid (\pm)-**38** utilitzant aquesta metodologia (**Esquema 4.22**). En aquest cas, es va obtenir una mescla del producte dibromat (\pm)-**422** i producte iodobromat (\pm)-**431** en relació 81:19 (CG/EM), que no es va poder separar per cromatografia en columna de gel de sílice.



Esquema 4.22: Bromodescarboxilació de l'àcid (\pm)-**38** utilitzant IBDA i brom.

Un altre mètode de bromodescarboxilació descrit en la bibliografia és la modificació de Cristol-Firth de la reacció de Hunsdiecker,¹⁵¹ que implica la utilització d'una sal de mercuri (II) i la seva descomposició *in situ* en presència de brom en condicions tèrmiques o fotoquímiques. Aquesta metodologia ha sigut molt utilitzada en la síntesi de derivats bromats en posicions cap de pont a partir dels corresponents àcids carboxílics. La preparació del bromocubà, **433**, n'és un exemple (**Esquema 4.23**).¹⁵²



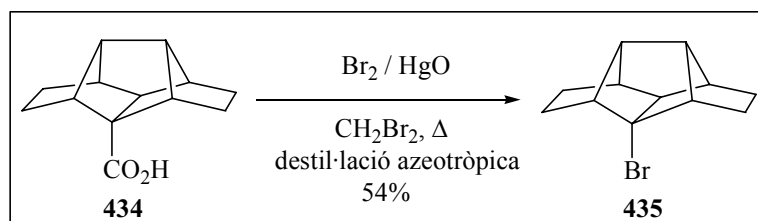
Esquema 4.23: Síntesi del bromocubà, **433**.

Cal destacar que, recentment, en el nostre grup d'investigació es va assajar la bromodescarboxilació de l'àcid **434**, però quan es va fer servir les condicions emprades en la preparació de **433**, no es va obtenir **435**, sinó que es va recuperar el producte de partida

¹⁵¹ Cristol, S. J.; Firth, W. C. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 280-280.

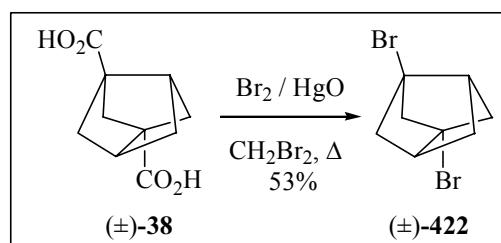
¹⁵² Luh, T.-Y.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2790-2792.

inalterat.^{28c} Afortunadament, quan es va repetir la reacció però destil·lant part del dissolvent per a eliminar azeotròpicament l'aigua formada en la reacció de l'àcid carboxílic amb l'òxid de mercuri vermell,¹⁵³ es va obtenir el producte monobromat **435** amb un 54% de rendiment (**Esquema 4.24**).¹⁵⁴



Esquema 4.24: Preparació del compost monobromat **435**.

Considerant aquests resultats, vam tractar el diàcid (±)-**38** amb òxid de mercuri vermell en el si de dibromometà anhidre i vam destil·lar part del dissolvent just abans d'addicionar el brom. D'aquesta manera vam aïllar el compost dibromat (±)-**422** amb un 53% de rendiment (**Esquema 4.25**).



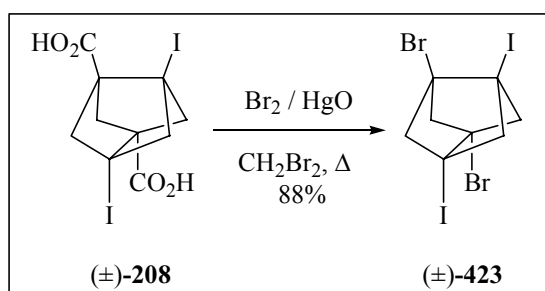
Esquema 4.25: Síntesi del derivat dibromat (±)-**422**.

¹⁵³ Meek, J. S.; Osuga, D. T. *Org. Synth., Coll.* **1973**, 5, 126-130.

¹⁵⁴ Camps, P.; Pujol, X.; Rossi, R. A.; Vázquez, S. *Synthesis* **1999**, 854-858.

Síntesi del (±)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-423

Considerant els precedents amb el derivat dibromat (±)-422, quan ens vam plantejar la preparació de (±)-423 per bromodescarboxilació del diàcid (±)-208, vam utilitzar directament les condicions de reacció que havien proporcionat (±)-422, de manera que vam obtenir el derivat dibromat (±)-423 amb un 88% de rendiment (**Esquema 4.26**).



Esquema 4.26: Síntesi del derivat dibromat (±)-423.

L'estructura d'aquest compost es va confirmar de forma inequívoca per difracció de raigs X d'un monocristall (**Figura 4.5**).¹⁵⁵

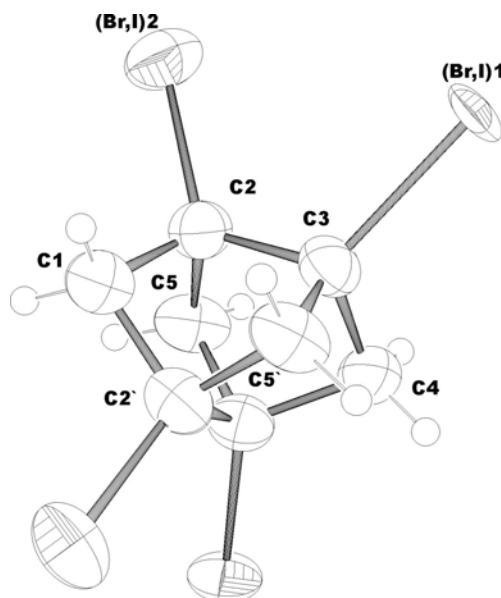
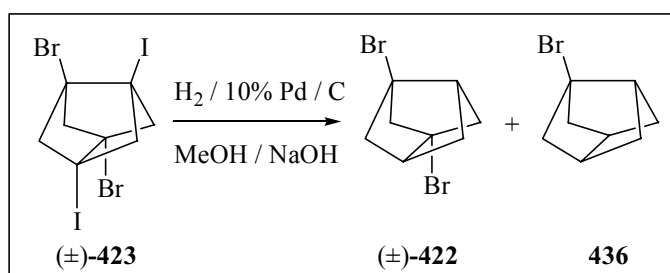


Figura 4.5: Representació ORTEP del derivat dibromat (±)-423.

¹⁵⁵ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

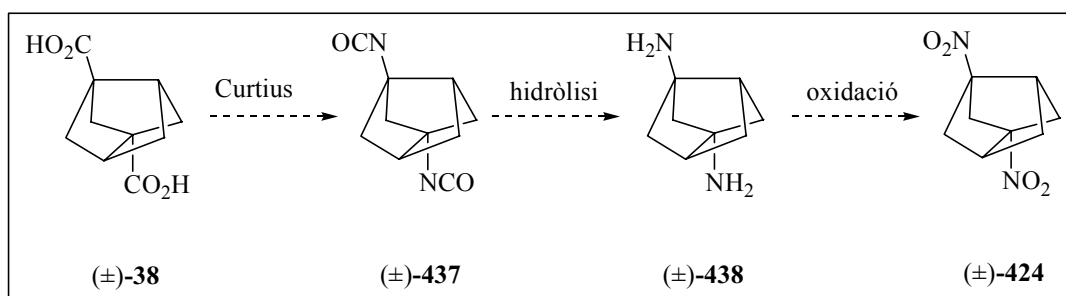
Accedir a (\pm)-**423** ens va permetre desenvolupar una via alternativa per a obtenir el derivat dibromat (\pm)-**422** mitjançant la hidrogenació quimiosselectiva a pressió atmosfèrica de (\pm)-**423**, utilitzant Pd / C al 10% com a catalitzador. El cru de reacció es va analitzar per CG/EM observant-se la formació del derivat dibromat (\pm)-**422**, lleugerament impurificat per una petita quantitat del derivat monobromat **436**, en relació d'àrees 97:3 i amb un rendiment aproximat del 83% (**Esquema 4.27**).



Esquema 4.27: Hidrogenació quimiosselectiva del derivat dibromat (\pm)-**423**.

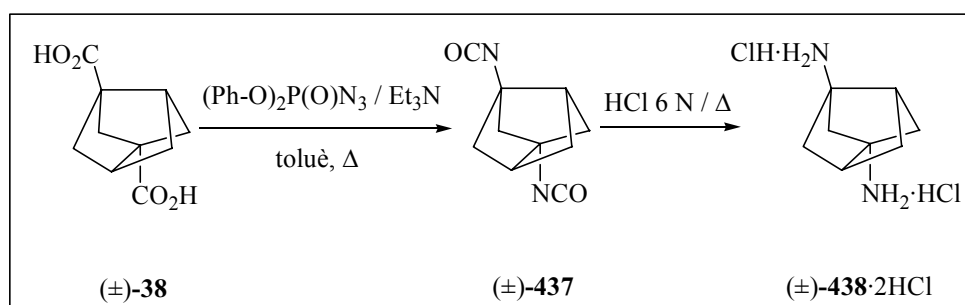
Síntesi del (\pm)-1,3-dinitrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**424**

Per a la preparació del dinitroderivat (\pm)-**424**, en primer lloc ens vam plantejar l'oxidació de la diamina (\pm)-**438**, teòricament accessible per reacció de Curtius del diàcid (\pm)-**38** i posterior hidròlisi àcida del diisocianat format (**Esquema 4.28**).



Esquema 4.28: Possible seqüència sintètica per a l'obtenció del dinitroderivat (\pm)-**424**.

Efectivament, la reacció de Curtius utilitzant difenilfosforilazida (DPPA) i trietilamina a reflux de toluè¹⁵⁶ va donar lloc al diisocianat (\pm)-**437**. Cal destacar que el final de reacció més habitual per aquesta reacció implica l'evaporació del toluè i la trietilamina en el rotavapor, la qual cosa proporciona un isocianat que s'hidrolitza sense cap purificació. En el nostre cas, però, vam utilitzar un final de reacció diferent, considerant la possible volatilitat del diisocianat (\pm)-**437**. Llavors, la mescla de reacció es va rentar amb HCl 1 N en fred per eliminar la trietilamina del medi de reacció sense provocar la hidròlisi de l'isocianat i, sense evaporar el toluè, el diisocianat (\pm)-**437** es va sotmetre a hidròlisi en medi àcid aquós, obtenint-se el dihidroclorur de la diamina (\pm)-**438**, que vam purificar mitjançant l'aïllament de l'amina lliure i posterior precipitació del dihidroclorur amb èter dietílic / HCl amb un baix rendiment del 22% (**Esquema 4.29**).

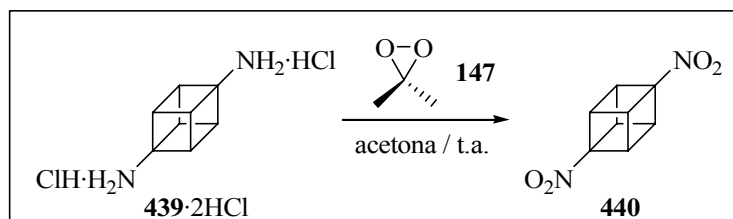


Esquema 4.29: Síntesi del dihidroclorur de la diamina (\pm)-**438**·2HCl.

Eaton i col. van sintetitzar l'1,4-dinitrocubà, **440**, per oxidació directe del dihidroclorur **439** amb dimetildioxirà en acetona a temperatura ambient (**Esquema 4.30**).¹⁵⁷ Prèviament, Eaton havia descrit l'obtenció de l'1,4-dinitrocubà, **440**, per oxidació de la diamina lliure que era molt inestable i descomposava molt fàcilment.

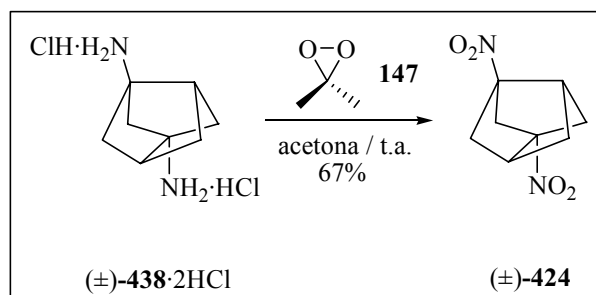
¹⁵⁶ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.

¹⁵⁷ Eaton, P. E.; Wicks, G. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5353-5355.



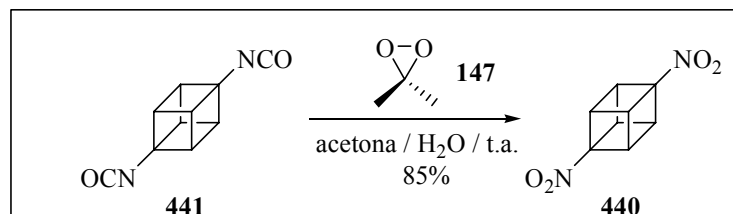
Esquema 4.30: Síntesi de l'1,4-dinitrocubà, **440**.

Considerant aquest precedent, vam tractar el dihidroclorur de la diamina (\pm)-**438** amb dimetildioxirà en acetona a temperatura ambient, obtenint el dinitroderivat (\pm)-**424** amb un 67% de rendiment (**Esquema 4.31**).



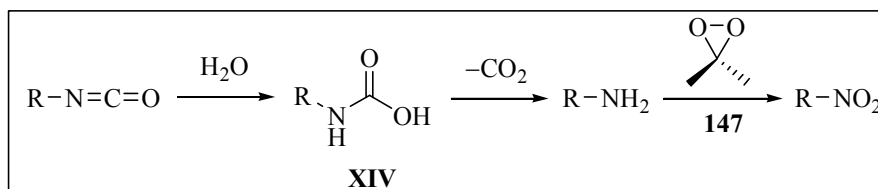
Esquema 4.31: Síntesi del dinitroderivat (\pm)-**424**.

El baix rendiment obtingut en la síntesi del dihidroclorur de la diamina (\pm)-**438** i els precedents d'Eaton, ens van fer plantejar una alternativa sintètica per a l'obtenció del dinitroderivat (\pm)-**424**. Concretament, Eaton i col. van obtenir l'1,4-dinitrocubà, **440**, per oxidació del diisocianat **441** amb dimetildioxirà en acetona i aigua a temperatura ambient amb un 85% de rendiment (**Esquema 4.32**).¹⁵⁷



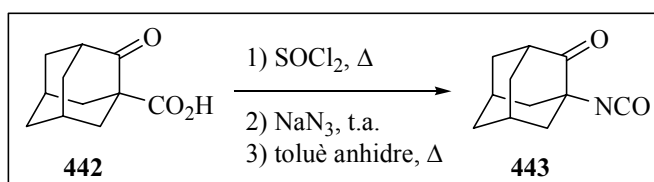
Esquema 4.32: Oxidació del diisocianat **441** amb dimetildioxirà en acetona i aigua.

Cal destacar que l'aigua és indispensable per a que tingui lloc l'oxidació, sense aigua només es recuperava el diisocianat de partida. Els autors postulen que el mecanisme pel que té lloc la formació de compostos nitro a partir d'isocianats és el que es mostra a l'**Esquema 4.33**, que implica la hidròlisi *in situ* de l'isocianat a amina per descarboxilació de l'àcid carbàmic **XIV** generat.



Esquema 4.33: Mecanisme per a l'oxidació d'isocianats a nitrocompostos.

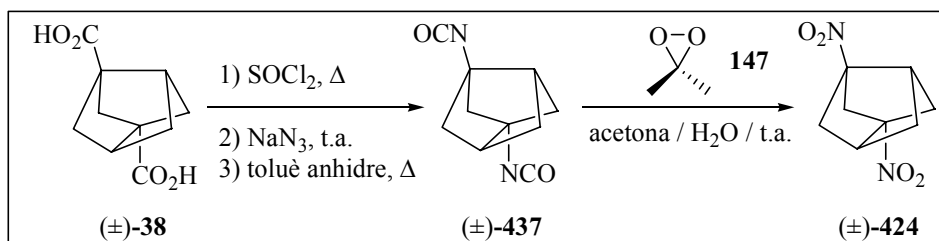
En el nostre cas, ens vam plantejar l'aïllament del diisocianat (\pm)-**437** utilitzant el procediment descrit per Sasaki i col. en la preparació de l'isocianat **443**, que implicava una seqüència de tres etapes a partir de l'àcid **442**, en concret, conversió de l'àcid en el seu clorur d'àcid, reacció d'aquest amb NaN_3 i transposició de l'acilazida obtinguda a isocianat per tractament amb toluè a reflux, sense purificar els intermedis i controlant la formació dels mateixos per espectroscopia infraroja (IR) (**Esquema 4.34**).¹⁵⁸



Esquema 4.34: Síntesi de l'isocianat **443** a partir de l'àcid **442**.

Quan vam aplicar aquesta metodologia al diàcid (\pm)-**38** vam observar la formació del diclorur d'acil, la seva conversió en la bis-acilazida i la transposició d'aquesta al corresponent diisocianat (\pm)-**437** per IR. L'oxidació del diisocianat (\pm)-**437** amb dimetildioxirà en acetona i aigua a temperatura ambient va proporcionar el derivat dinitrat (\pm)-**424** amb un rendiment global del 48% (**Esquema 4.35**).

¹⁵⁸ Sasaki, T.; Eguchi, S.; Okano, T. *Synthesis* **1980**, 472-475.



Esquema 4.35: Seqüència sintètica per a la síntesi del derivat dinitrat (±)-424.

L'estructura d'aquest compost es va confirmar de forma inequívoca per difracció de raigs X d'un monocristall (**Figura 4.6**).¹⁵⁹

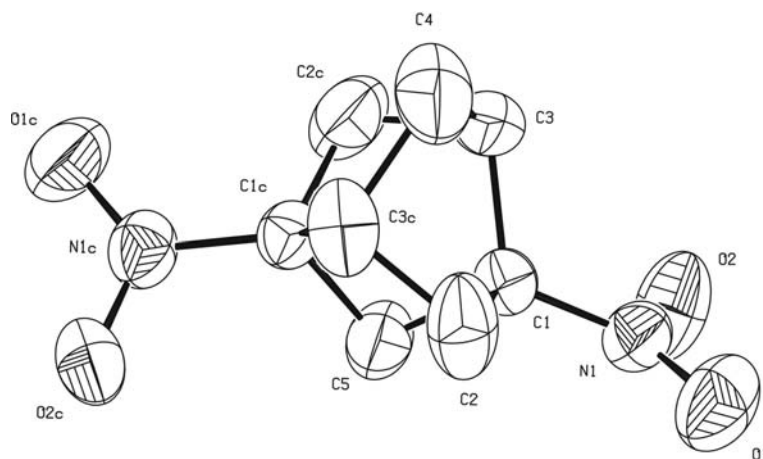
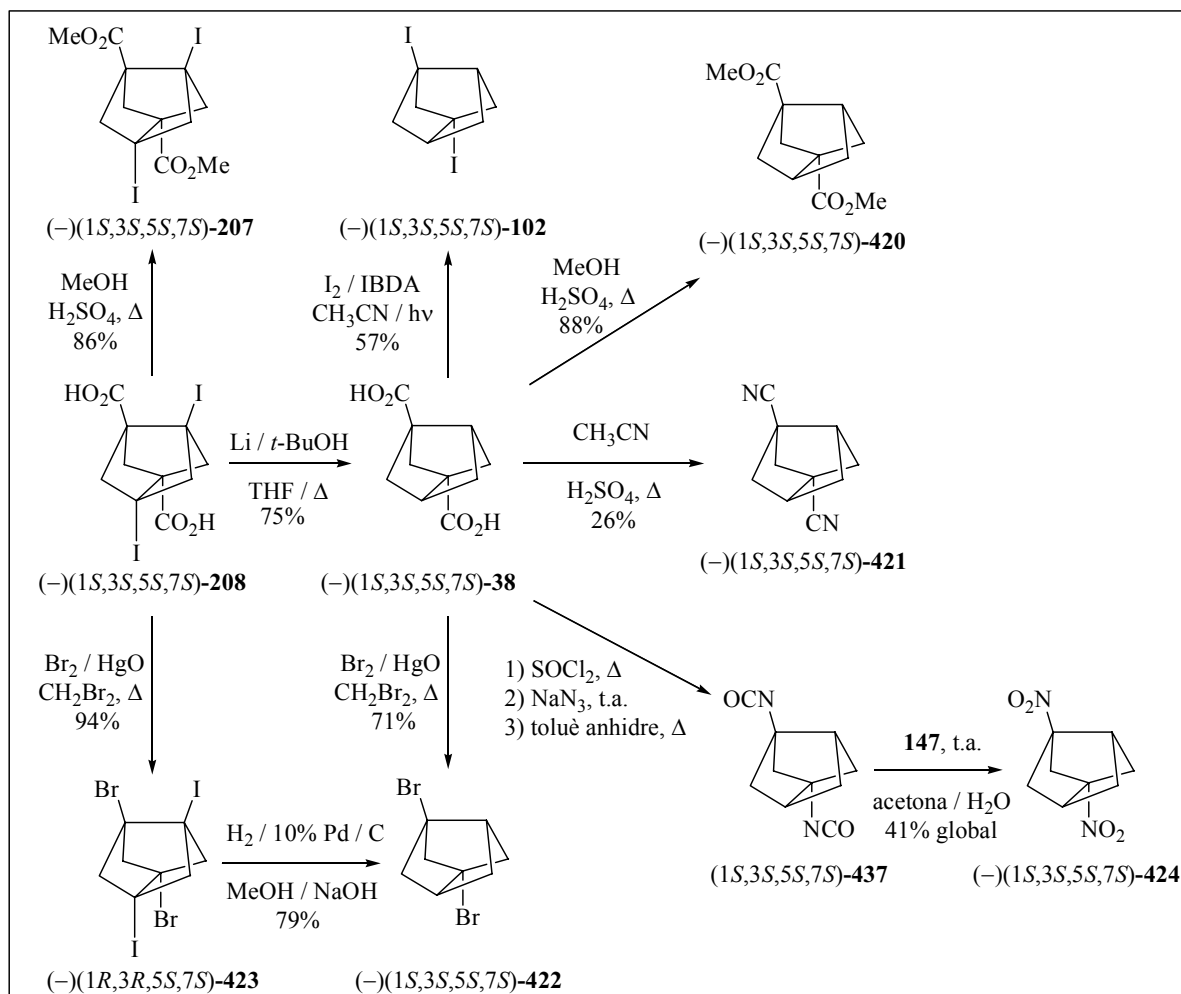


Figura 4.6: Representació ORTEP del dinitroderivat (±)-424.

Una vegada s'havien trobat les condicions òptimes per a sintetitzar els compostos bisnoradamantànics di- i tetrasubstituïts en les posicions cap de pont en forma racèmica, ja es podia dur a terme la síntesi d'aquests compostos de forma enantiopura.

Així doncs, a partir del diàcid (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208** i, utilitzant les condicions de reacció comentades anteriorment, es van aïllar i caracteritzar completament la sèrie de derivats bisnoradamantànics levorrotatoris enantiopurs que es mostra a l'**Esquema 4.36**.

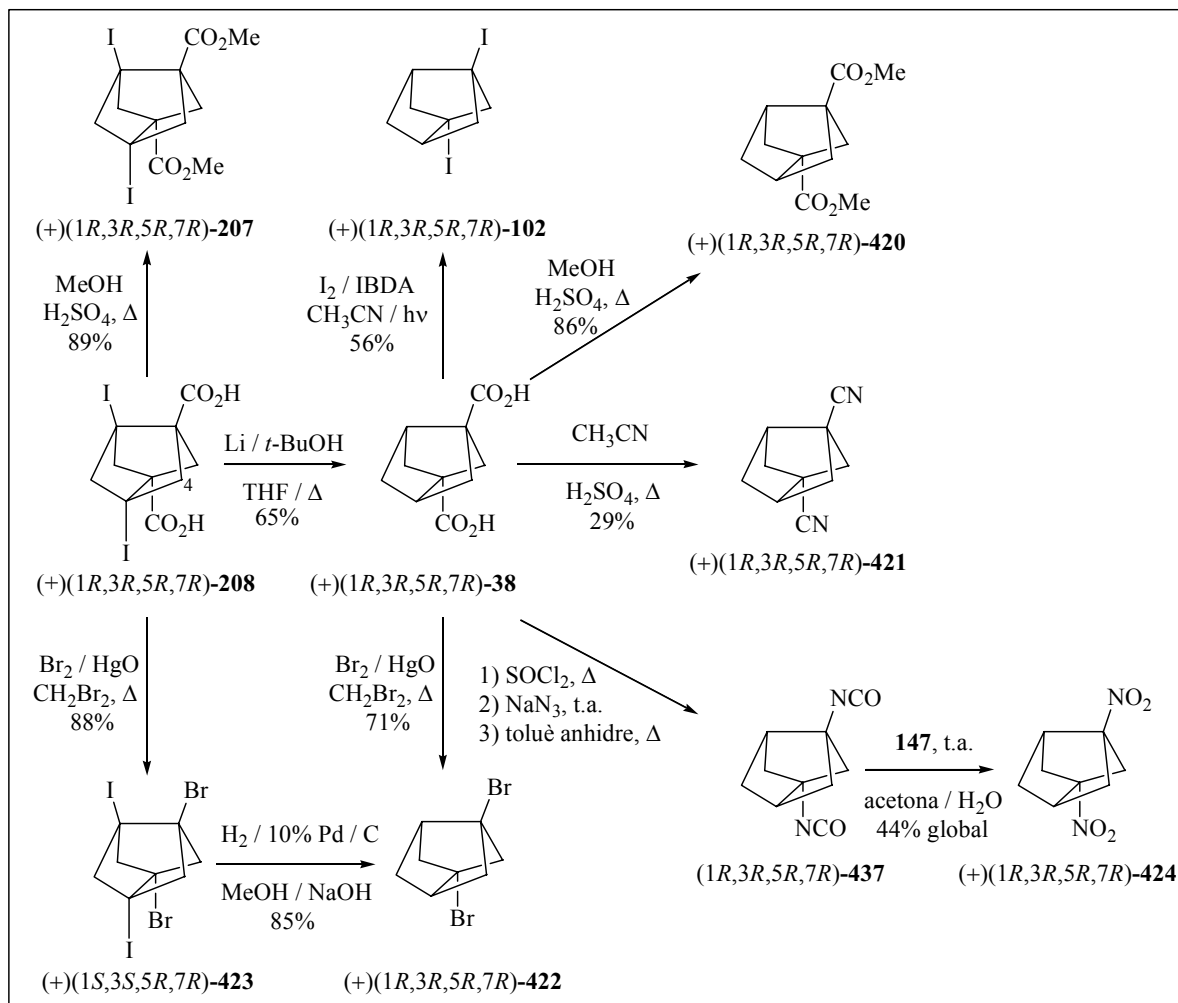
¹⁵⁹ Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.



Esquema 4.36: Síntesi de derivats bisnoradamantànics levorotatoris enantiopurs a partir del diàcid **(-)-208**.

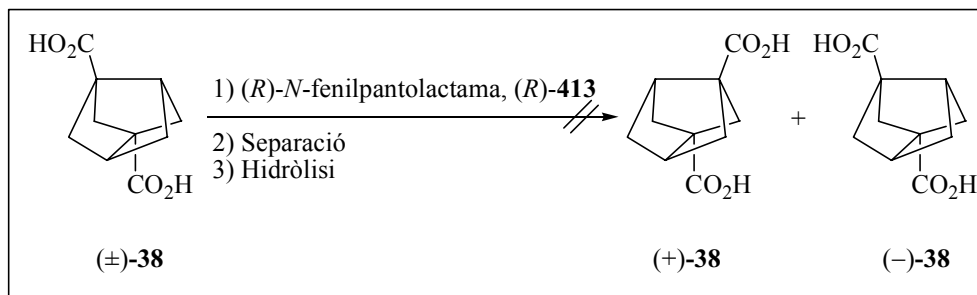
A partir del diàcid **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-208** es va accedir fàcilment al dièster **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-207**, al derivat tetrahalogenat **(-)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-423** i al diàcid **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-38** amb 86, 94 i 75% de rendiment, respectivament. A partir del diàcid **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-38** es va sintetitzar el derivat diiodat **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-102**, el dièster **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-420**, el dinitril **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-421**, el derivat dibromat **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422** i el derivat dinitrat **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-424** amb rendiments del 57, 88, 26, 71 i 41%, respectivament. A més, es va sintetitzar el derivat dibromat **(-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422** mitjançant hidrogenació quimiosselectiva del derivat tetrahalogenat **(-)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-423** utilitzant Pd / C al 10% com a catalitzador i a pressió atmosfèrica, amb un 79% de rendiment.

Paral·lelament, a partir del diàcid (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**208** i utilitzant les mateixes condicions anteriors es va sintetitzar l'altra sèrie de derivats bisnoradamantànics enantiopurs (dextrorrotatoris) di- i tetra-substituïts en les posicions cap de pont, amb rendiments molt similars (**Esquema 4.37**).



Esquema 4.37: Síntesi de derivats bisnoradamantànics dextrorrotatoris enantiopurs a partir del diàcid (+)-**208**.

Finalment, cal afegir que vam assajar la resolució dels enantiòmers del diàcid (\pm)-**38** utilitzant l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama, (*R*)-**413** com a auxiliar quiral. Malauradament, malgrat que la formació dels dièsters diastereomèrics va transcorre amb bon rendiment químic, els dos diastereòmers eren indistingibles per TLC i per ^1H -RMN i per tant, no vam poder separa-los (**Esquema 4.38**).



Esquema 4.38: Intent de resolució del diàcid (±)-38 amb l'auxiliar quiral (R)-413.

4.3.4 Determinació de la puresa enantiomèrica dels derivats bisnoradamantànics substituïts en les posicions cap de pont

La determinació de la puresa enantiomèrica dels derivats bisnoradamantànics obtinguts anteriorment es va dur a terme mitjançant anàlisi per CG quiral/EM.

Quan un compost és racèmic i s'analitza mitjançant CG quiral/EM es poden observar pics diferenciats per als dos enantiòmers.

Així doncs, vam analitzar tots els compostos bisnoradamantànics racèmics obtinguts per CG quiral/EM utilitzant diferents columnes quirals, concretament, una columna Alfa Dex 120 (columna α , Supelco, 30 m de longitud, α -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral), una columna Beta Dex 120 (columna β , Supelco, 30 m de longitud, β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral), i una columna Gamma Dex 120 (columna γ , Supelco, 30 m de longitud, γ -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral) per a intentar observar el desdoblament de pics corresponents als dos enantiòmers.

De tots els compostos analitzats per CG quiral/EM només vam observar els desdoblaments dels dos enantiòmers del dinitril (±)-421 i del derivat dibromat (±)-422 utilitzant la columna quiral β . Els resultats obtinguts són els que es presenten a continuació.

Determinació de la puresa enantiomèrica dels dinitrils (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)- i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-421

Una mostra del dinitril racèmic pur (\pm)-421 es va analitzar per CG quiral/EM (utilitzant la columna β), observant-se el desdoblament del pic corresponent als dos enantiòmers amb una relació aproximada 1:1 ($t_r = 40.34$ min i $t_r = 40.59$ min, respectivament, veure condicions de CG quiral/EM en la part experimental) (**Figura 4.7**).

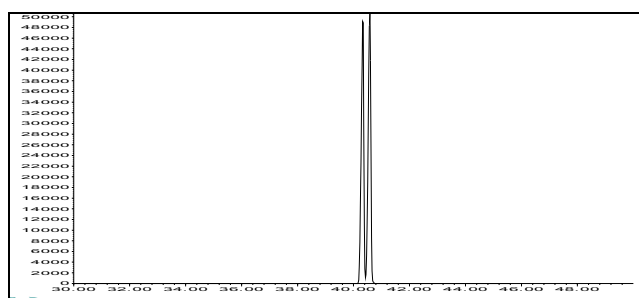


Figura 4.7: CG quiral/EM del dinitril racèmic (\pm)-421.

a) (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-Triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-421

Una mostra del producte pur (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-421 [síntetitzat a partir del diàcid (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-38] es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la columna β i les mateixes condicions utilitzades anteriorment. En aquest cas només es va observar l'aparició d'un sol pic (obtenció d'un únic enantiòmer) (**Figura 4.8**).

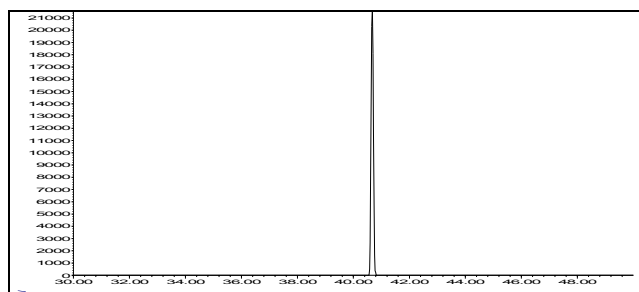


Figura 4.8: CG quiral/EM del dinitril (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-421.

Posteriorment, es va analitzar una mescla del producte pur (\pm) -**421** i $(-)$ -(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**421** i es va observar que es produïa un augment en l'àrea del pic de temps de retenció 40.59 min (**Figura 4.9**).

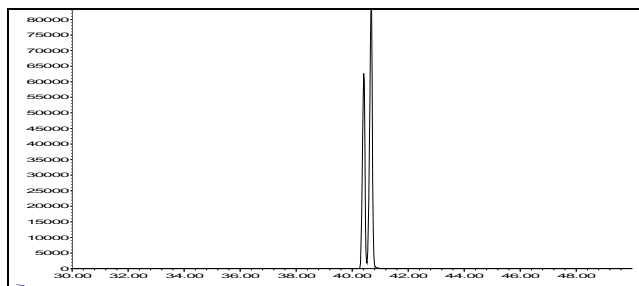


Figura 4.9: CG quiral/EM de la mescla de dinitrils (\pm) -**421** i $(-)$ -(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**421**.

Considerant aquests resultats es va concloure que el pic de 40.59 min corresponia a $(-)$ -(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**421** i el pic amb temps de retenció 40.34 min corresponia al seu enantiòmer $(+)$ -(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421**. Considerant els mecanismes de reacció implicats, la puresa enantiomèrica del dinitril $(-)$ -(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**421** significa que també els seus precursors, els compostos $(-)$ -(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**38** i $(-)$ -(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208**, són enantiopurs.

b) $(+)$ -(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-Triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, $(+)$ -(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-421****

Una mostra del producte pur $(+)$ -(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421** (sintetitzat a partir del diàcid $(+)$ -(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**38**) es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la columna β i les mateixes condicions. En aquest cas només es va observar l'aparició d'un sol pic (obtenció d'un únic enantiòmer) (**Figura 4.10**).

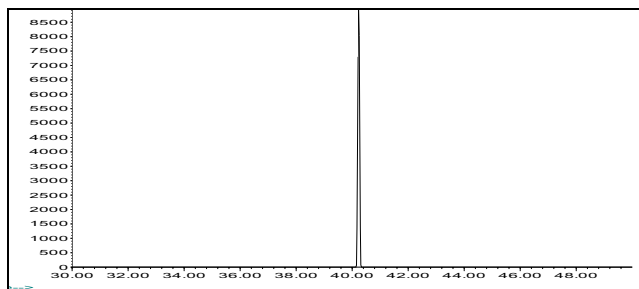


Figura 4.10: CG quiral/EM del dinitril $(+)$ -(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421**.

Posteriorment es va analitzar una mescla del producte pur (\pm)-**421** i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421** i es va observar que es produïa un augment en l'àrea del pic de temps de retenció 40.34 min (Figura 4.11).

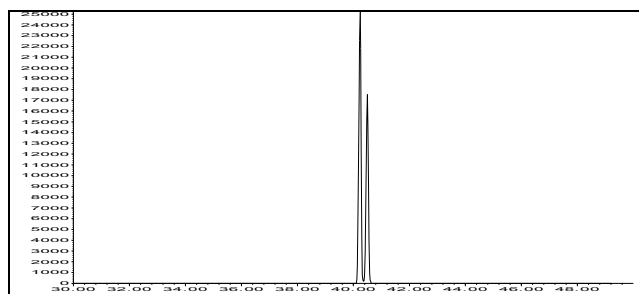


Figura 4.11: CG quiral/EM de la mescla de dinitrils (\pm)-**421** i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421**.

Així doncs, es va confirmar que el pic amb temps de retenció 40.34 min corresponia a l'enantiòmer (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421** (tal com es va mencionar a l'apartat anterior), verificant la puresa enantiomèrica del dinitril (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421** i la dels seus precursors, (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**38** i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**208**.

Determinació de la puresa enantiomèrica dels derivats dibromats (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)- i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422**

Una mostra del derivat dibromat racèmic pur (\pm)-**422** es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la columna β , observant-se el desdoblament del pic corresponent als dos enantiòmers amb una relació aproximada 1:1 ($t_r = 22.14$ min i $t_r = 22.34$ min, respectivament, veure condicions de CG quiral/EM en la part experimental) (Figura 4.12).

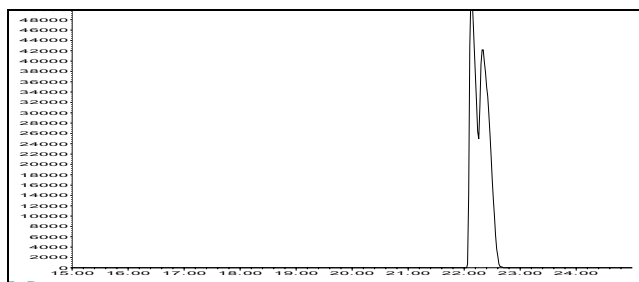


Figura 4.12: CG quiral/EM del derivat dibromat racèmic (\pm)-422.

a) (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-1,3-Dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422

Una mostra del producte pur (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422 [sintetitzat a partir del diàcid (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-38] es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la mateixa columna quiral i les mateixes condicions utilitzades anteriorment. En aquest cas només es va observar l'aparició d'un sol pic (obtenció d'un únic enantiòmer) (**Figura 4.13**).

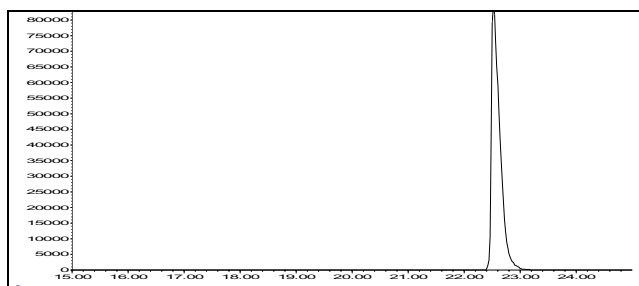


Figura 4.13: CG quiral/EM del derivat dibromat (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422.

Posteriorment es va analitzar una mescla del producte pur (\pm)-422 i (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422 i es va observar que es produïa un augment en l'àrea del pic de temps de retenció 22.34 min (**Figura 4.14**).

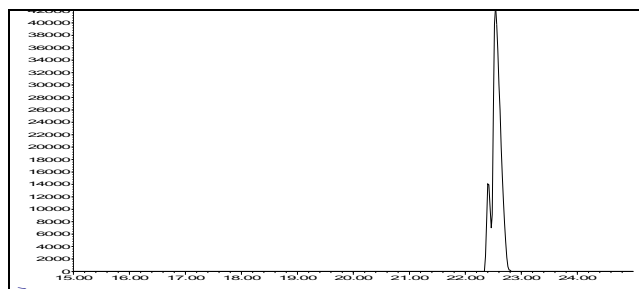


Figura 4.14: CG quiral/EM de la mescla dels derivats dibromats (\pm)-422 i (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422.

Tenint en compte aquests resultats es va concloure que el pic de 22.34 min corresponia a (-)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-422 i el pic amb temps de retenció 22.14 min corresponia al seu enantiòmer (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422.

b) (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-1,3-Dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422

Una mostra del producte pur (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422 [sintetitzat a partir del diàcid (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-38] es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la columna β i les mateixes condicions. En aquest cas només es va observar l'aparició d'un sol pic (obtenció d'un únic enantiòmer)(**Figura 4.15**).

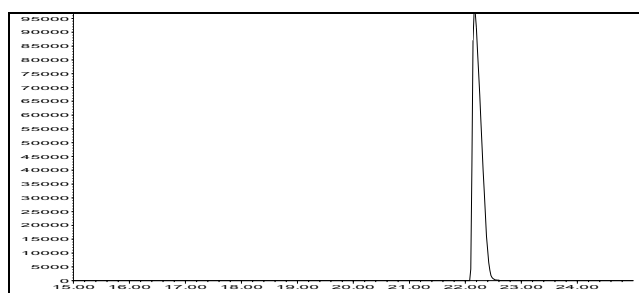


Figura 4.15: CG quiral/EM del derivat dibromat (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422.

Posteriorment es va analitzar una mescla del producte pur (\pm)-422 i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422 i es va observar que es produïa un augment en l'àrea del pic de temps de retenció 22.14 min (**Figura 4.16**).

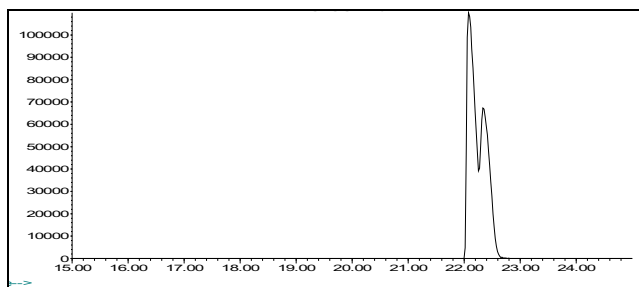


Figura 4.16: CG quiral/EM de la mescla dels derivats dibromats (\pm)-**422** i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422**.

Aquests resultats confirmen que el pic amb temps de retenció 22.14 min corresponia a l'enantiòmer (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422**.

Determinació de la puresa enantiomèrica dels derivats tetrahalogenats (-)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)- i (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423**

L'anàlisi del (\pm)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**423**, per CG quiral/EM utilitzant les diferents columnes quirals esmentades anteriorment, va mostrar la presència d'un únic pic corresponent als dos enantiòmers. Per tant, no es podia determinar directament la puresa enantiomèrica del compost (\pm)-**423**. Ara bé, la hidrogenació quimiosselectiva del compost (\pm)-**423** proporcionava el derivat dibromat (\pm)-**422** el qual si que es podia resoldre per CG quiral/EM utilitzant la columna quiral β . D'aquesta manera es va trobar un mètode eficaç per determinar la puresa enantiomèrica dels derivats (-)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)- i (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423**.

Així doncs, el cru de reacció de la hidrogenació quimiosselectiva del compost (\pm)-**423** es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la columna β , observant-se els pics corresponents als dos enantiòmers de (\pm)-**422** amb una relació aproximada de 1:1 (**Figura 4.17**).

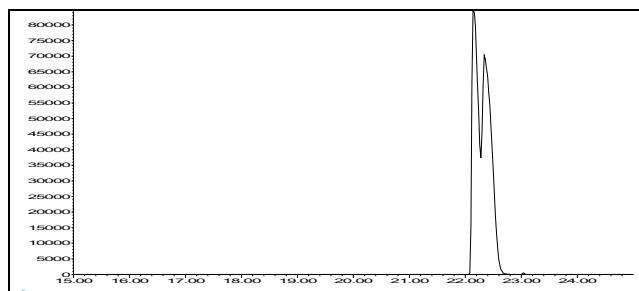


Figura 4.17: CG quiral/EM del derivat dibromat racèmic (\pm)-**422** obtingut per hidrogenació de (\pm)-**423**.

a) ($-$)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-1,3-Dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, ($-$)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-423****

Una mostra del producte pur ($-$)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-**423** [sintetitzat a partir del diàcid ($-$)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208**] es va hidrogenar utilitzant Pd / C al 10%. Analitzant el cru de reacció per CG quiral/EM, utilitzant la columna β i les mateixes condicions utilitzades anteriorment, es va observar només l'aparició d'un sol pic corresponent a l'enantiòmer del derivat dibromat ($-$)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**422** (**Figura 4.18**).

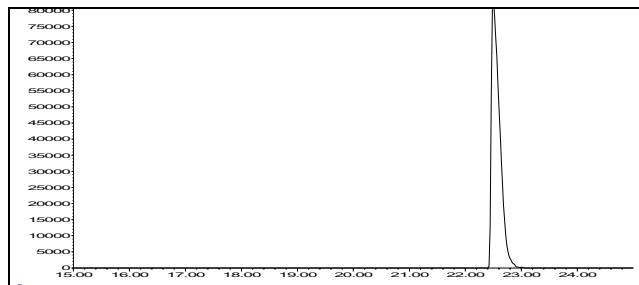


Figura 4.18: CG quiral/EM del derivat dibromat ($-$)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**422** obtingut per hidrogenació de ($-$)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-**423**.

Per a verificar que era l'enantiòmer ($-$)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**422** es va analitzar per CG quiral/EM, utilitzant la mateixa columna i les mateixes condicions utilitzades anteriorment, una mescla formada per la mostra anterior, obtinguda per la hidrogenació catalítica de ($-$)(1*R*,3*R*,5*S*,7*S*)-**423**, i la obtinguda a partir de la bromodescarboxilació de l'àcid ($-$)(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**38**, observant-se només un pic, la qual cosa demostra la identitat d'ambdós productes (**Figura 4.19**).

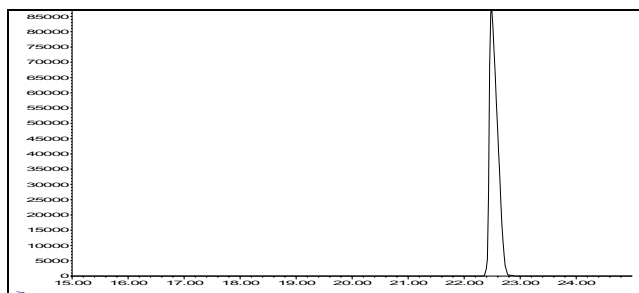


Figura 4.19: CG quiral/EM de la mescla del derivat dibromat $(-)(1S,3S,5S,7S)$ -**422** obtingut per hidrogenació de $(-)(1R,3R,5S,7S)$ -**423** i de l'obtingut per bromodescarboxilació de $(-)(1S,3S,5S,7S)$ -**38**.

Finalment es va analitzar una mostra formada per una mescla del producte obtingut per hidrogenació catalítica de $(-)(1R,3R,5S,7S)$ -**423** i el producte obtingut en la hidrogenació catalítica de (\pm) -**423**, observant-se un augment en l'àrea del pic de major temps de retenció, corresponent a l'enantiòmer $(-)(1S,3S,5S,7S)$ -**422** (**Figura 4.20**).

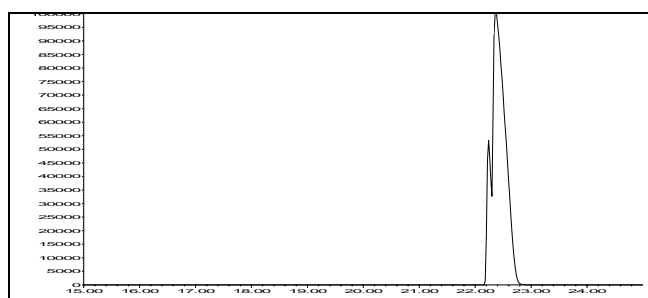


Figura 4.20: CG quiral/EM de la mescla dels derivats dibromats (\pm) -**422** i $(-)(1S,3S,5S,7S)$ -**422** obtingut per hidrogenació de (\pm) -**423** i $(-)(1R,3R,5S,7S)$ -**423**, respectivament.

b) $(+)(1S,3S,5R,7R)$ -1,3-Dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, $(+)(1S,3S,5R,7R)$ -423****

Una mostra del producte pur $(+)(1S,3R,5R,7R)$ -**423** [sintetitzat a partir del diàcid $(+)(1R,3R,5R,7R)$ -**208**] es va hidrogenar utilitzant Pd / C al 10%. Analitzant el cru de reacció per CG quiral/EM, utilitzant la mateixa columna quiral i les mateixes condicions utilitzades anteriorment, es va observar només l'aparició d'un sol pic corresponent a l'enantiòmer del derivat dibromat $(+)(1R,3R,5R,7R)$ -**422** (**Figura 4.21**).

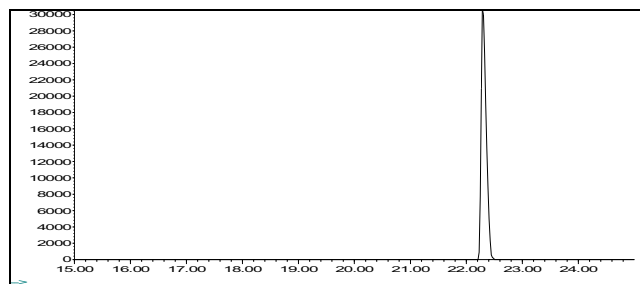


Figura 4.21: CG quiral/EM del derivat dibromat (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422** obtingut per hidrogenació de (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423**.

Per a verificar que era l'enantiòmer (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422** es va analitzar per CG quiral/EM utilitzant la mateixa columna i les mateixes condicions utilitzades anteriorment, una mescla formada per la mostra anterior [obtinguda per la hidrogenació catalítica de (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423**] i la obtinguda a partir de la bromodescarboxilació de l'àcid (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**38**, observant-se només un pic, el que demostra la identitat d'ambdós productes (**Figura 4.22**).

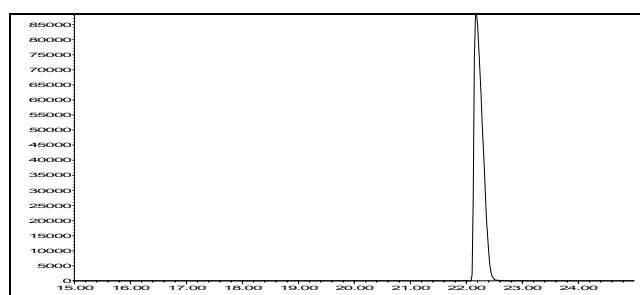


Figura 4.22: CG quiral/EM de la mescla del derivat dibromat (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422** obtingut per hidrogenació de (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423** i de l'obtingut per bromodescarboxilació de (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**38**.

Finalment es va analitzar una mostra formada per una mescla del producte obtingut per hidrogenació catalítica de (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423** i el producte obtingut en la hidrogenació catalítica de (±)-**423**, observant-se un augment en l'àrea del pic de menor temps de retenció, corresponent a l'enantiòmer (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422** (**Figura 4.23**).

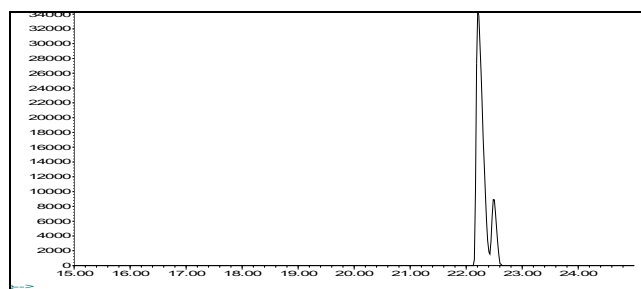


Figura 4.23: CG quiral/EM de la mescla dels derivats dibromats (\pm)-**422** i (+)(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422** obtingut per hidrogenació de (\pm)-**423** i (+)(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-**423**, respectivament.

En resum, mitjançant anàlisi per CG quiral/EM es va poder determinar la puresa enantiomèrica dels diàcids (-) i (+)-**38** i (-) i (+)-**208**, el dinitril (-) i (+)-**421** i els derivats halogenats (-) i (+)-**422** i (-) i (+)-**423**. Tot i que dels altres compostos bisnoradamantànics enantiopurs sintetitzats, els dièsters (-) i (+)-**207** i (-) i (+)-**420**, els derivats diiodats (-) i (+)-**102** i els dinitroderivats (-) i (+)-**424**, no es va poder determinar la puresa enantiomèrica mitjançant aquesta tècnica, podem considerar que són enantiopurs degut a que els seus precursors ho són i que durant la síntesi, raonablement, no és d'esperar que es produeixi racemització.

4.3.5 Intent de síntesi de l'1,3,5,7-tetranitrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **449**

Una de les propietats principals que presenten els compostos emprats com a explosius és la seva elevada densitat. Molts compostos que contenen grups nitro en la seva estructura són molt densos i s'han utilitzat, i encara s'utilitzen, com a explosius, com ara el TNT, **444**, l'HMX, **445**, i el CL-20, **446**. Eaton i col. s'han interessat en la síntesi de polinitrocubans, com per exemple l'octonitrocubà, **11**, i l'1,3,5,7-tetranitrocubà, **447** (**Figura 4.24**).⁴

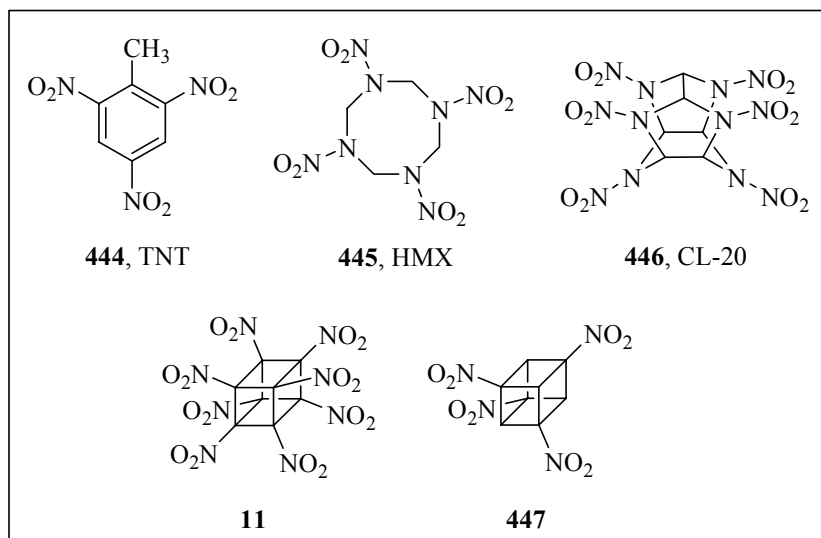
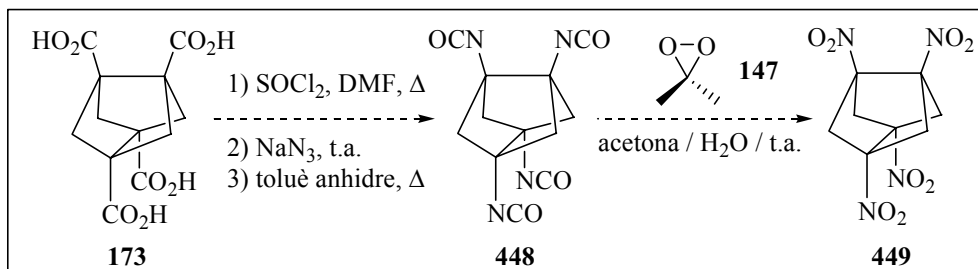


Figura 4.24: Polinitro compostos amb elevades densitats.

Càlculs teòrics realitzats amb l'octanitrocubà, **11**,^{4a,b} prediuen una velocitat de detonació i pressions molt més elevades que les del clàssic explosiu TNT, entre un 15-30% més grans que el compost HMX, el més energètic dels explosius militars estàndars, i potser, fins i tot, més que CL-20, possiblement el més poderós explosiu no-nuclear conegut. Cal destacar que, en detonacions controlades, l'1,3,5,7-tetranitrocubà, **447**, ha demostrat un poder explosiu molt més elevat del que s'esperava en un principi.^{4c}

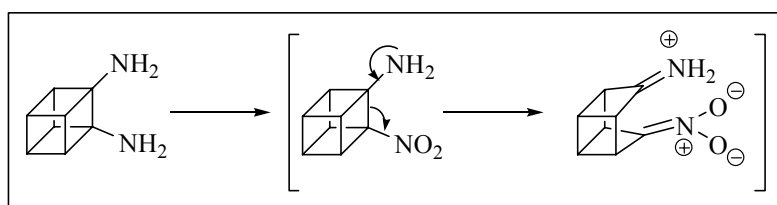
Mitjançant la difracció de raigs X del (±)-1,3-dinitrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-**424**, es va determinar una densitat de 1.46 g/mL, la qual era propera a l'obtinguda per l'1,4-dinitrocubà, **440** (1.66 g/mL).¹⁶⁰ Així doncs, ens vam plantejar dur a terme la síntesi de l'1,3,5,7-tetranitrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **449**, utilitzant la seqüència sintètica que es mostra a l'**Esquema 4.39**. Cal destacar que, aquesta seqüència sintètica havia estat utilitzada per a l'obtenció de l'1,3-dinitrobisnoradamantà, (±)-**424**, a partir del corresponent diàcid (±)-**38** (**Esquema 4.35**).

¹⁶⁰ Eaton, P. E.; Shankar, B. K. R.; Price, G. D.; Pluth, J. J.; Gilbert, E. E.; Alster, J.; Sandus, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 185-186.



Esquema 4.39: Possible seqüència sintètica per a la síntesi del tetranitrobisnoradamantà, **449**.

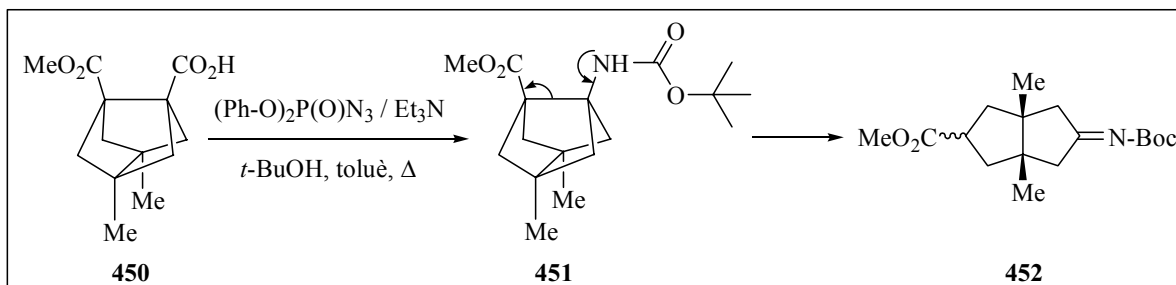
Malauradament, si bé la formació del tetraisocianat **448**, sintetitzat a partir del tetraàcid **173**, va resultar satisfactòria, la hidròlisi i posterior oxidació amb dimetildioxirà va proporcionar una mescla de productes no identificables, on no s'observava la presència del tetranitrobisnoradamantà, **449**. Aquest resultat, probablement, és conseqüència de reaccions d'obertura de l'esquelet bisnoradamantànic per processos de tipus "push-pull" en l'hipotètic intermedi nitro-amina generat. Cal destacar que aquests processos ja havien estat observats per Eaton i col. durant els intents de síntesi d'1,2-dinitrocubans a partir de l'oxidació de les corresponents 1,2-diamines veïnals (**Esquema 4.40**).^{4a} Repetidament, nombrosos autors han observat el trencament de l'esquelet del cubà quan hi ha un grup electroatraient i un grup electrodonador en carbonis contigus.



Esquema 4.40: Mecanisme d'obertura d'anell del cubà, en l'oxidació de la cuban-1,2-diamina.

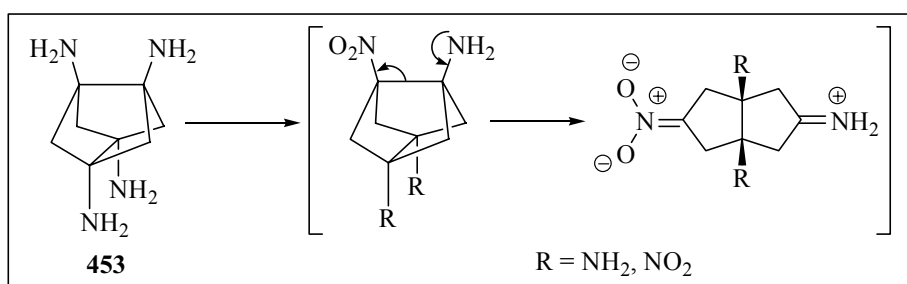
Cal tenir en compte que, el nostre grup d'investigació també havia observat aquest tipus de fragmentacions amb el derivat bisnoradamantànic **451**, sintetitzat prèviament per tractament de l'hemièster **450** amb difenilfosforilazida en trietilamina i *t*-butanol en el si de toluè a

reflux, obtenint-se una mescla estereoisomèrica d'èsters contenint l'esquelet de biciclo[3.3.0]octà (**Esquema 4.41**).¹⁶¹



Esquema 4.41: Formació de la mescla estereoisomèrica d'èsters **452** per trencament de l'esquelet de bisnoradamantà.

En el nostre cas, probablement, l'oxidació de la bisnoradamantan-1,3,5,7-tetraamina, **453**, amb dimetildioxirà proporciona un intermedi nitro-amina, que podria experimentar aquest tipus de fragmentació per a donar lloc a un compost inestable contenint l'esquelet del biciclo[3.3.0]octà (**Esquema 4.42**).



Esquema 4.42: Possible mecanisme d'obertura d'anell del bisnoradamantà, en l'oxidació de la bisnoradamantan-1,3,5,7-tetraamina.

¹⁶¹ Duque, M. D. *Treball de Recerca* (Beca de col·laboració en Departaments), Universitat de Barcelona, Barcelona, **2003**.

5. Assignació espectroscòpica de compostos representatius

5.1 Assignació espectroscòpica del (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octà, (\pm)- 102	183
5.2 Assignació espectroscòpica del bi(triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1-il), 141	188
5.3 Assignació espectroscòpica de l'(<i>E,anti</i>)-bi(5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (<i>E,anti</i>)- 315	193
5.4 Assignació espectroscòpica de l'(1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de bis[(<i>R</i>)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il], (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>S</i> ,3' <i>R</i> ,3'' <i>R</i>)- 419	200

La majoria dels compostos obtinguts en la present Tesi Doctoral s'han assignat en base als corresponents espectres de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT, homocorrelacions $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY i NOESY) i heterocorrelacions $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç (HSQC) i a llarga distància (HMBC). En alguns compostos senzills no ha sigut necessari efectuar els espectres d'homo i heterocorrelació per a la seva completa assignació.

A continuació es descriu l'assignació d'alguns compostos representatius.

5.1 Assignació espectroscòpica del (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102

Aquest compost presenta un eix binari de simetria C_2 que passa pels carbonis C2 i C6, la qual cosa facilita molt l'assignació espectroscòpica.

Per a diferenciar els protons metilènics diastereotòpics 4-H i 6-H s'ha fet servir la terminologia H_α i H_β .

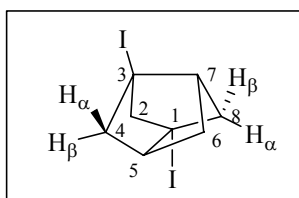


Figura 5.1: Numeració dels àtoms de carboni de (\pm)-102.

A la **Taula 5.1** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ^1H pel compost (\pm)-102.

Taula 5.1: Dades de RMN de ^1H de (\pm)-**102**.

δ	Tipus senyal	Nº protons	J (Hz)	Assignació
1.64	quintuplet	2	2.0	6- H_2
1.77	dt	2	9.5, 2.0	4(8)- H_α
2.17	dq	2	9.5, 2.0	4(8)- H_β
2.31	t	2	2.0	2- H_2
2.40	q	2	2.0	5(7)-H

A la **Taula 5.2** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ^{13}C pel compost (\pm)-**102**.

Taula 5.2: Dades de RMN de ^{13}C de (\pm)-**102**.

δ	Tipus carboni	Assignació
24.4	C	C1(3)
47.1	CH_2	C6
50.6	CH	C5(7)
58.9	CH_2	C4(8)
69.1	CH_2	C2

En l'espectre de RMN de ^1H (**Figura 5.2**) de (\pm)-**102** s'observen 5 senyals integrant 2 H cadascuna corresponents als protons metilènics 2- H_2 , 6- H_2 , 4(8)- H_α i 4(8)- H_β , i als metínics 5(7)-H.

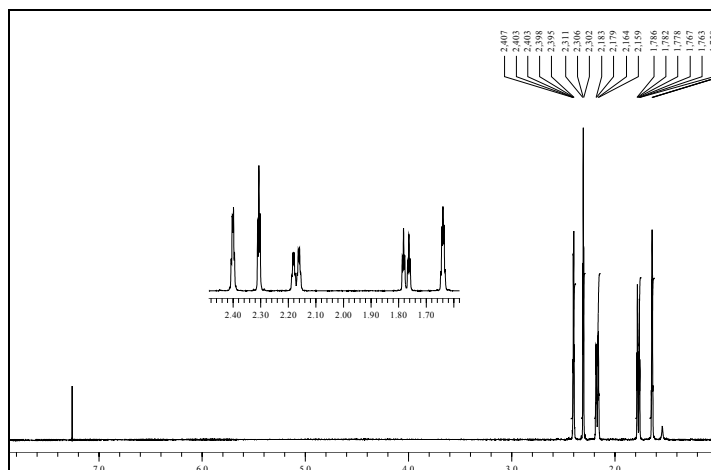


Figura 5.2: Espectre de RMN de ^1H de (\pm)-**102**.

Per RMN de ^{13}C (**Figura 5.3**) s'observen els 5 senyals esperats en base a la simetria del compost, els quals corresponen als carbonis C1(3), C2, C6, C4(8) i C5(7).

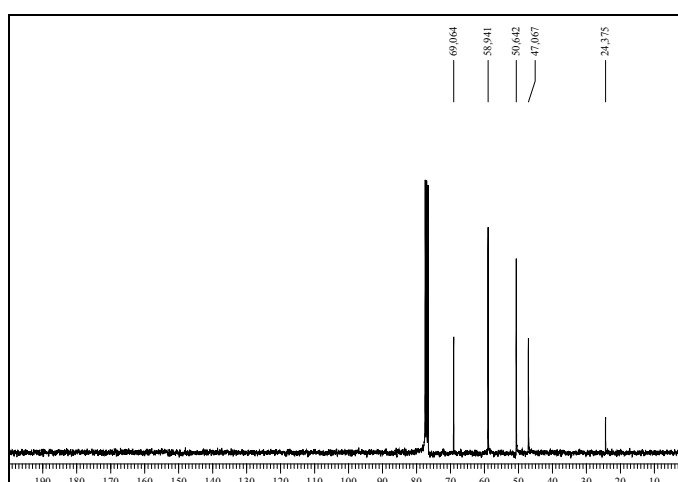


Figura 5.3: Espectre de RMN de ^{13}C de (\pm)-**102**.

La seqüència DEPT (**Figura 5.4**), permet diferenciar els metilens, metins i carbonis quaternaris presents en (\pm)-**102**. Així, el carboni a δ 50.6 ppm correspon a C5(7) i el carboni a δ 24.4 ppm correspon a C1(3).

Si bé la RMN de ^{13}C no és un experiment quantitatiu, la intensitat dels senyals corresponents als carbonis metilènics permet diferenciar a l'igual que en RMN de ^1H el senyal corresponent al carboni C4(8) (δ 58.9 ppm, doble integració que els carbonis C2 i C6, δ 69.1 i 47.1 ppm).

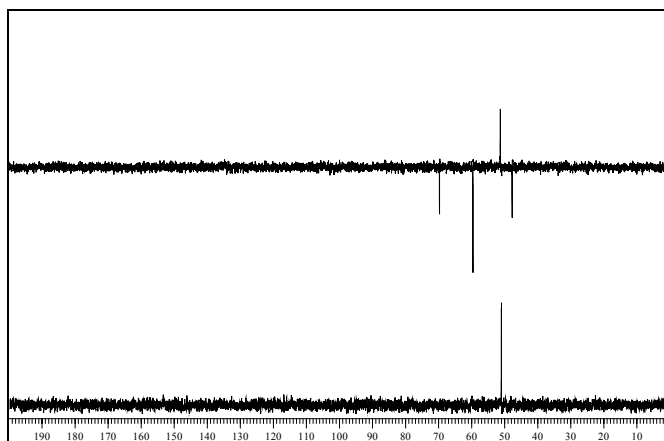


Figura 5.4: Espectre de DEPT de (±)-102.

L'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç, HSQC (Figura 5.5), permet establir que els protons que apareien a δ 2.40 ppm estan units als carbonis C5(7) (δ 50.6 ppm) i la parella de protons que apareixen a δ 1.77 i 2.17 ppm estan units als carbonis C4(8) (δ 58.9 ppm). Aquests últims protons constitueixen la parella de protons metilènics diastereotòpics, tot i que encara no podem diferenciar entre 4(8)- H_α i 4(8)- H_β .

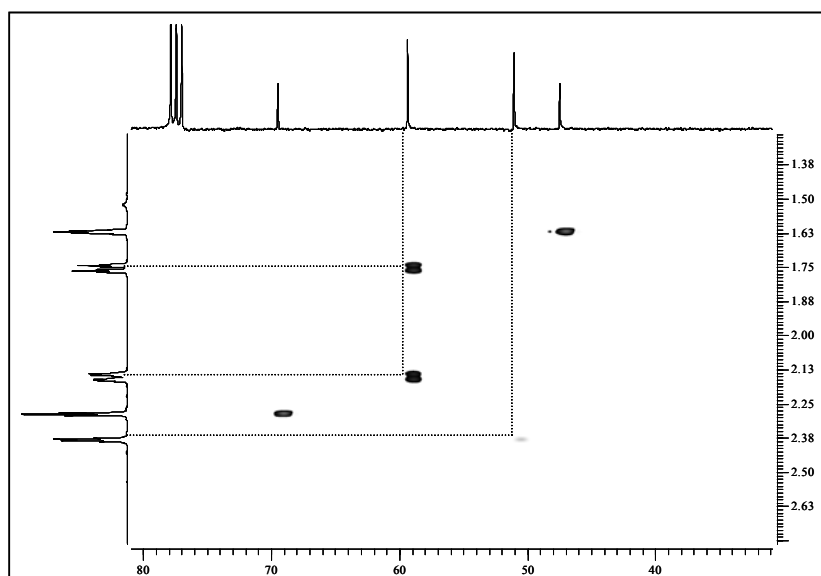


Figura 5.5: Espectre d'heterocorrelació de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç (HSQC) de (±)-102.

Assignats els protons 5(7)-H i mitjançant l'espectre d'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$, COSY (**Figura 5.6**), es pot assignar el senyal a δ 1.64 ppm als protons metilènics 6-H (acoblament veïnal, $J = 2.0$ Hz). A més, els protons 6-H s'acoblen en M ($J = 2.0$ Hz) amb 4(8)-H $_{\beta}$.

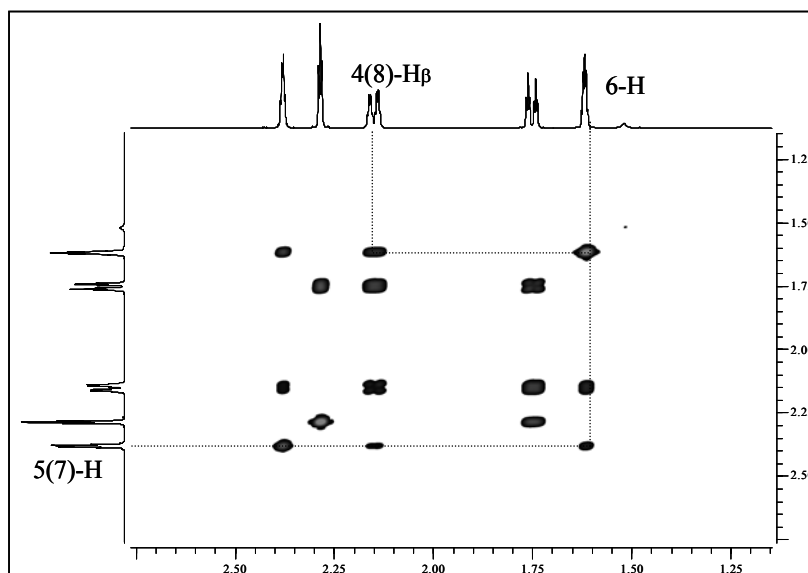


Figura 5.6: Espectre d'homocorrelació de $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY de (\pm)-102.

Assignats els protons 4(8)-H $_{\beta}$ es pot assignar fàcilment els protons 4(8)-H $_{\alpha}$ (acoblament geminal, $J = 9.5$ Hz) corresponent al senyal a δ 1.77 ppm. A l'espectre COSY s'observa un senyal creuat entre els protons a δ 1.77 ppm [4(8)-H $_{\alpha}$] i els protons a δ 2.40 ppm, assignant aquest últims com els protons 2-H.

Finalment, un cop coneguts els senyals dels protons 2-H i 6-H (δ 2.31 i 1.64 ppm, respectivament) mitjançant l'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç, HSQC (**Figura 5.5**) vam assignar els carbonis C2 i C6 (δ 69.1 i 47.1 ppm, respectivament).

5.2 Assignació espectroscòpica del bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 141

Aquest compost en la seva conformació *anti* conté un pla de simetria σ que passa pels àtoms de carboni C1, C1', C5 i C5', i un eix binari de simetria C_2 perpendicular al pla anterior i que passa pel centre de l'enllaç C1 i C1'.

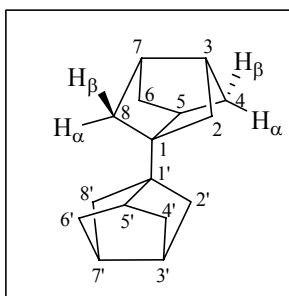


Figura 5.7: Numeració dels àtoms de carboni de **141**.

A la **Taula 5.3** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ^1H pel compost **141**.

Taula 5.3: Dades de RMN de ^1H de **141**.

δ	Tipus senyal	Nº protons	J (Hz)	Assignació
1.26	m	4	–	2(2',8,8')-H $_{\alpha}$
1.36-1.38	absorció complexa	8	–	2(2',8,8')-H $_{\beta}$ i 4(4',6,6')-H $_{\beta}$
1.43	m	4	–	4(4',6,6')-H $_{\alpha}$
2.11	quintuplet	2	2.5	5(5')-H
2.27-2.29	absorció complexa	4	–	3(3',7,7')-H

A la **Taula 5.4** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ^{13}C pel compost **141**.

Taula 5.4: Dades de RMN de ^{13}C de **141**.

δ	Tipus carboni	Assignació
36.8	CH	C3(3',7')
40.2	CH	C5(5')
47.3	CH ₂	C4(4',6,6')
49.4	CH ₂	C2(2',8,8')
51.5	C	C1(1')

En l'espectre de RMN de ^1H (**Figura 5.8**) de **141** s'observen 5 senyals diferenciables: 3 senyals integrant per 4, 8 i 4 protons corresponents als quatre tipus de protons metilènics 2(2',8,8')-H _{α} , 2(2',8,8')-H _{β} , 4(4',6,6')-H _{α} i 4(4',6,6')-H _{β} , i 2 senyals integrant per 2 i 4 protons corresponents als protons metínic 5(5')-H i 3(3',7,7')-H, respectivament.

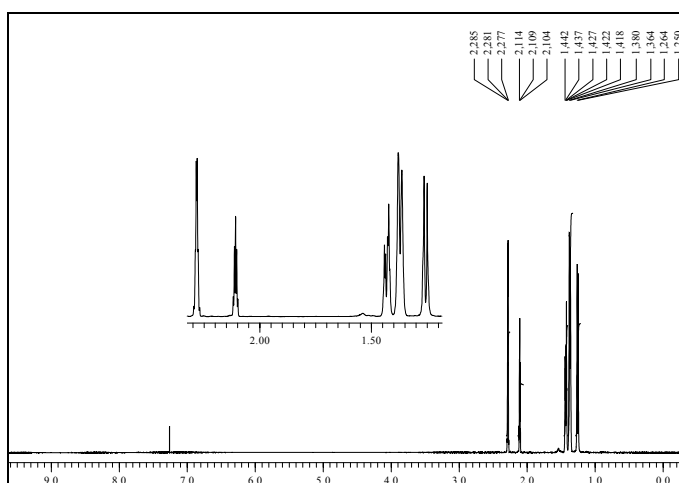


Figura 5.8: Espectre de RMN de ^1H de **141**.

Per RMN de ^{13}C (**Figura 5.9**) s'observen els 5 senyals esperats en base a la simetria del compost, les quals corresponen als carbonis C3(3',7,7'), C5(5'), C4(4',6,6'), C2(2',8,8') i C1(1').

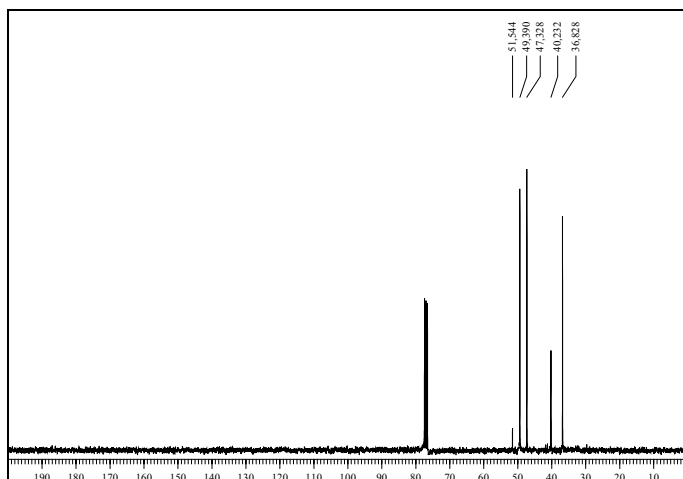


Figura 5.9: Espectre de RMN de ^{13}C de **141**.

La seqüència DEPT (**Figura 5.10**) permet diferenciar els metilens, metins i carbonis quaternaris presents en **141**. Així, el carboni a δ 51.4 ppm correspon als carbonis quaternaris C1(1') i els carbonis a δ 36.8 i 40.2 ppm corresponen als carbonis metínics C3(3',7, 7') i C5(5').

Si bé la RMN de ^{13}C no és un experiment quantitatiu, la intensitat dels senyals corresponents als carbonis metínics permet diferenciar a l'igual que en RMN de ^1H el senyal corresponent als carbonis metínics C5(5') (δ 40.2 ppm) dels carbonis metínics C3(3',7,7') (δ 36.8 ppm).

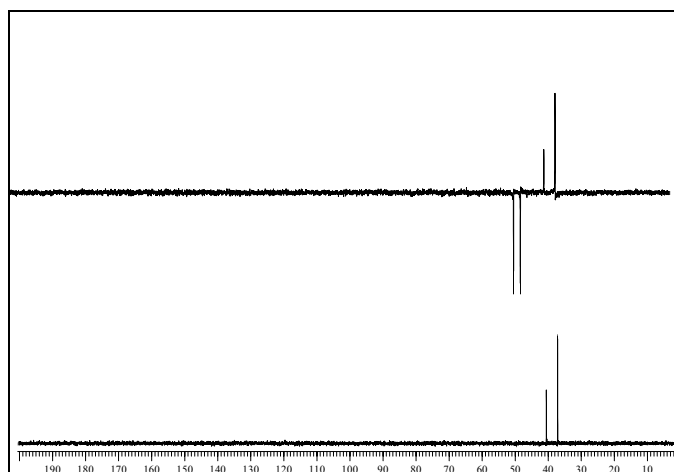


Figura 5.10: Espectre de DEPT de **141**

L'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç, HSQC (**Figura 5.11**), permet establir que els protons que apareixen a δ 2.11 ppm estant units al carboni C5(5') (δ 40.2 ppm) i els protons que apareixen a δ 2.27-2.29 ppm estan units als carbonis C3(3',7,7') (δ 36.8 ppm). A més es pot observar que una parella dels protons 2(2',8,8')-H i una altra dels protons 4(4',6,6')-H tenen el mateix desplaçament químic, però de moment no podem diferenciar si són els protons H_α o els protons H_β .

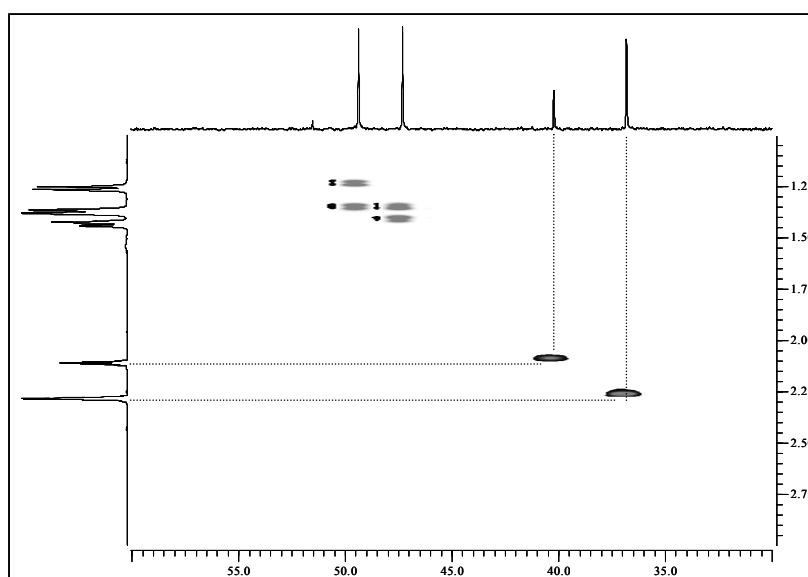


Figura 5.11: Espectre d'heterocorrelació de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç (HSQC) de **141**.

Assignats els protons 5(5')-H i mitjançant l'espectre d'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$, COSY (**Figura 5.12**), es pot assignar el senyal a δ 1.43 ppm als protons metilènics 4(4',6,6')- H_α (acoblament veïnal, $J = 2.5$ Hz). Cal destacar que l'acoblament entre els protons 5(5')-H i 4(4',6,6')- H_β és molt petit i no s'observa. Aquest petit acoblament és degut a l'angle dièdre proper a 90° que formen aquestes parelles de protons. En canvi, 5(5')-H acoblen amb 4(4',6,6')- H_α amb una constant petita però observable al voltant de 2 Hz, que dona lloc a senyals creuats entre aquests protons en l'espectre de $^1\text{H}/^1\text{H}$ COSY. Aquesta situació s'observa en tots els compostos bisnoradamantànics. Aquests protons metilènics 4(4',6,6')- H_α s'acoblen, a més a més, amb els seus protons geminals 4(4',6,6')- H_β (δ 1.36-1.38 ppm). Com que aquest senyal integra 8 protons, i només se n'han assignat 4, vol dir que està solapada amb 4 protons metilènics 2(2',8,8')-H. Aquests protons són 2(2',8,8')- H_β degut a que s'acoblen amb els protons 3(3',7,7')-H ja assignats. El senyal a δ 1.26 ppm correspon als

protons metilènics 2(2',8,8')-H_α degut a l'acoblament geminal amb els protons metilènics 2(2',8,8')-H_β.

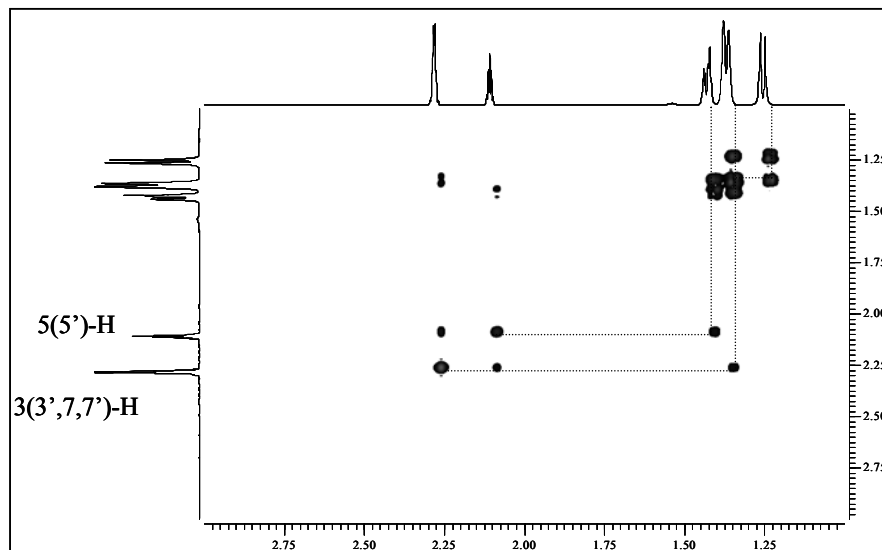


Figura 5.12: Espectre d'homocorrelació de ¹H/¹H COSY de 141.

Finalment, un cop coneguts els senyals dels protons 2(2',8,8')-H_α i 4(4',6,6')-H_α (δ 1.26 i 1.43 ppm, respectivament) mitjançant l'espectre d'heterocorrelació ¹H/¹³C a un enllaç, HSQC (Figura 5.11) es poden assignar els carbonis C2(2',8,8') i C4(4',6,6') (δ 49.4 i 47.3 ppm, respectivament).

5.3 Assignació espectroscòpica de l'(*E,anti*)-bi(5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (*E,anti*)-315

L'assignació espectroscòpica de l'(*E,anti*)-315 es va fer en base als espectres de la mescla estereoisomèrica de (\pm)(*Z,anti*)-315 i (*E,anti*)-315. Per a diferenciar els senyals corresponents al compost (*E,anti*)-315 es va tenir en compte que era el compost majoritari d'aquesta mescla.

Aquest compost presenta només un centre d'inversió $i =$ eix de rotació / reflexió S_2 .

Per a diferenciar els protons metilènics diastereotòpics del compost s'ha emprat la terminologia H_{exo} i H_{endo} , i amb els protons olefínics s'ha utilitzat la terminologia H_{cis} i H_{trans} .

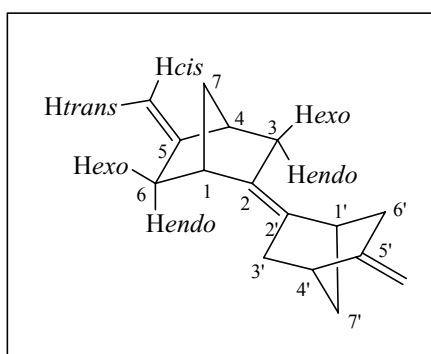


Figura 5.13: Numeració dels àtoms de carboni d'(*E,anti*)-315.

A la **Taula 5.5** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de 1H pel compost (*E,anti*)-315.

Taula 5.5: Dades de RMN de ^1H d'(*E,anti*)-**315**.

δ	Tipus senyal	Nº protons	J (Hz)	Assignació
1.43	s	4	–	7(7')-H ₂
1.93	dd	2	15.5, 2.0	3(3')-H _{endo}
1.98	dd	2	14.5, 2.0	6(6')-H _{endo}
2.20-2.24	absorció complexa	4	–	3(3')-H _{exo} i 6(6')-H _{exo}
2.74	m	2	–	1(1')-H
2.80	m	2	–	4(4')-H
4.63	m	2	–	H _{trans}
4.90	m	2	–	H _{cis}

A la **Taula 5.6** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ^{13}C pel compost (*E,anti*)-**315**.

Taula 5.6: Dades de RMN de ^{13}C d'(*E,anti*)-**315**.

δ	Tipus carboni	Assignació
37.2	CH ₂	C6(6')
37.5	CH ₂	C3(3')
40.2	CH ₂	C7(7')
42.1	CH	C1(1')
46.0	CH	C4(4')
102.8	CH ₂	CH ₂ =
131.3	C	C2(2')
154.9	C	C5(5')

En l'espectre de RMN de ^1H (**Figura 5.14**) de la mescla estereoisomèrica de (\pm)(*Z,anti*)-**315** i (*E,anti*)-**315** s'observen 9 senyals corresponents al compost (*E,anti*)-**315**: 2 senyals olefiniques (δ 4.63 ppm i δ 4.90 ppm) que corresponen als protons H_{cis} i H_{trans}, i 7 senyals

alifàtiques corresponents als protons metínic 1(1')-H i 4(4')-H, i als protons metilènics 3(3')-H_{exo}, 6(6')-H_{exo}, 3(3')-H_{endo}, 6(6')-H_{endo} i 7(7')-H₂. Els protons diastereotòpics de la posició 7 presenten el mateix desplaçament químic.

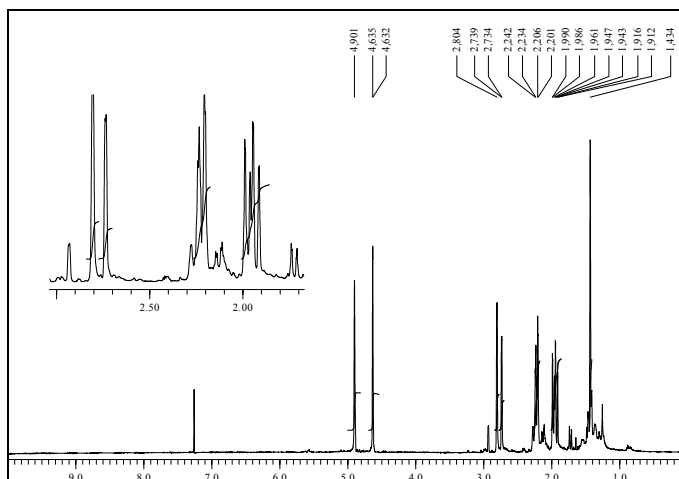


Figura 5.14: Espectre de RMN de ^1H de la mescla de $(\pm)(Z,anti)\text{-315}$ i $(E,anti)\text{-315}$.

Per RMN de ^{13}C (**Figura 5.15**) de la mescla estereoisomèrica de $(\pm)(Z,anti)\text{-315}$ i $(E,anti)\text{-315}$ s'observen 8 senyals corresponents al compost $(E,anti)\text{-315}$ (compost majoritari).

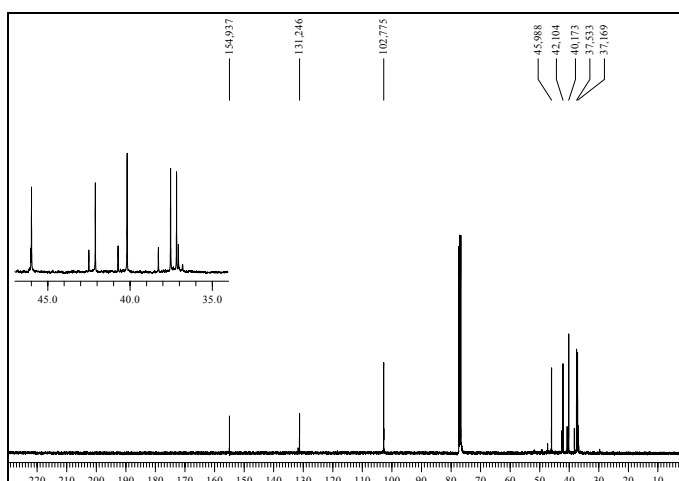


Figura 5.15: Espectre de RMN de ^{13}C de la mescla de $(\pm)(Z,anti)\text{-315}$ i $(E,anti)\text{-315}$.

La seqüència DEPT (**Figura 5.16**), permet diferenciar els metilens, metins i carbonis quaternaris presents en $(E,anti)\text{-315}$. Així, els senyals a δ 131.3 i 154.9 ppm corresponen als carbonis quaternaris C2(2') i C5(5'), el senyal a δ 102.8 ppm correspon als carbonis olefínics

CH₂=, els senyals a δ 42.1 i 46.0 ppm corresponen als carbonis metínic C1(1') i C4(4'), i els senyals a δ 37.2, 37.5 i 40.2 ppm corresponen als carbonis metilènic C3(3'), C6(6') i C7.

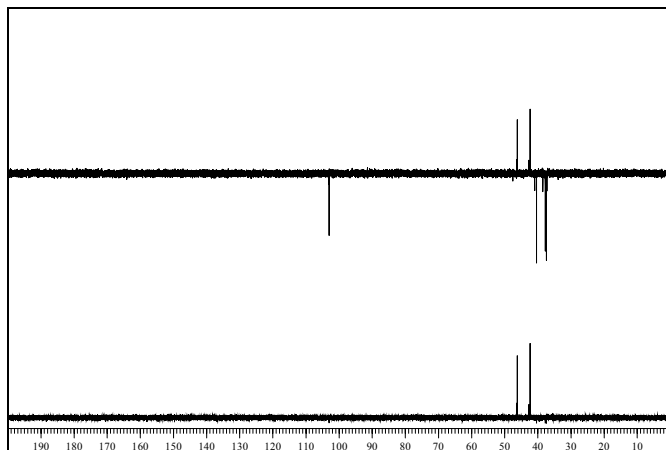
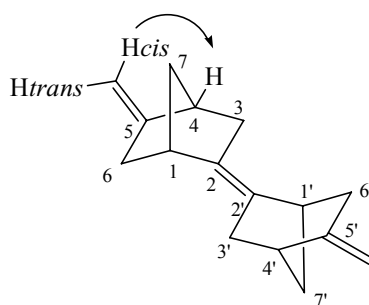


Figura 5.16: Espectre de DEPT de la mescla de (\pm)(*Z,anti*)-315 i (*E,anti*)-315.

L'experiment NOESY (**Figura 5.17**) proporciona molta informació. Així, els protons olefínics a δ 4.90 ppm només poden correspondre als H_{cis} degut a que són els únics protons olefínics que donen un senyal creuat amb els protons metínic 4(4')-H (δ 2.80 ppm). Coneixent els protons olefínics H_{cis} es pot assignar els altres protons olefínics (δ 4.63 ppm) als H_{trans}. A més, coneixent els protons metínic 4(4')-H es pot assignar els altres protons metínic (δ 2.74 ppm) als 1(1')-H.



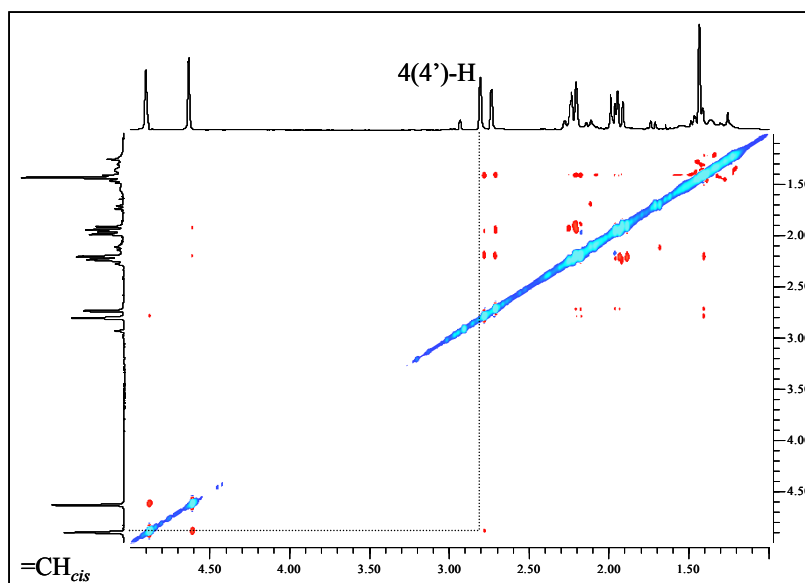
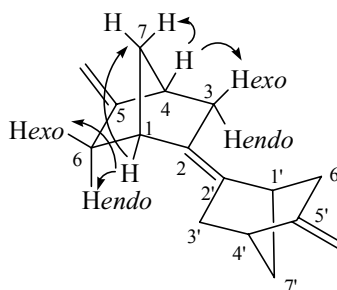


Figura 5.17: Espectre d'homocorrelació ¹H/¹H NOESY de la mescla de (±)(*Z,anti*)-315 i (*E,anti*)-315.

Una ampliació d'aquest experiment (**Figura 5.18**) entre δ 1.00 i 3.00 ppm ens permet veure que els protons metínics 4(4')-H interaccionen amb els protons metilènics 3(3')-H_{exo} (δ 2.20-2.24 ppm) i amb els protons metilènics 7(7')-H₂ (δ 1.43 ppm). Els protons metínics 1(1')-H interaccionen amb els protons metilènics 6(6')-H_{exo} (igual desplaçament químic que els 3(3')-H_{exo}, δ 2.20-2.24 ppm), amb els protons metilènics 7(7')-H₂ i amb els protons metilènics 6(6')-H_{endo} (δ 1.98 ppm). Finalment, coneixent els protons metilènics 6(6')-H_{endo} només ens falta assignar els protons metilènics 3(3')-H_{endo}, que corresponen al senyal a δ 1.93 ppm.



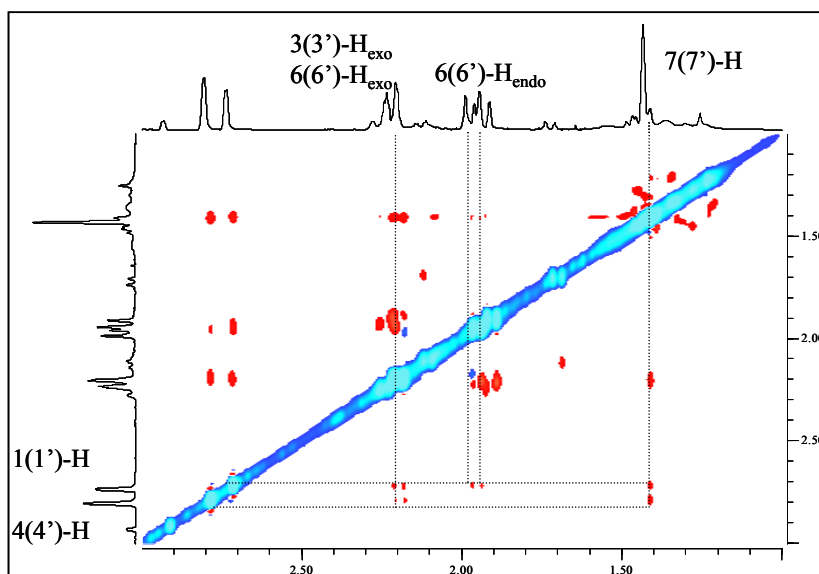


Figura 5.18: Ampliació de l'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY de la mescla de $(\pm)(Z,anti)$ -315 i $(E,anti)$ -315.

L'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç, HSQC (**Figura 5.19**), permet establir que els protons que apareixen a δ 1.43 ppm estan units als carbonis C7(7') (40.2 ppm), els protons que apareixen a δ 1.93 ppm estan units als carbonis C3(3') (37.5 ppm), els protons que apareixen a δ 1.98 ppm estan units als carbonis C6(6') (37.2 ppm), els protons que apareixen a δ 2.74 ppm estan units als carbonis C1(1') (42.1 ppm) i els protons que apareixen a δ 2.80 ppm estan units als carbonis C4(4') (46.0 ppm).

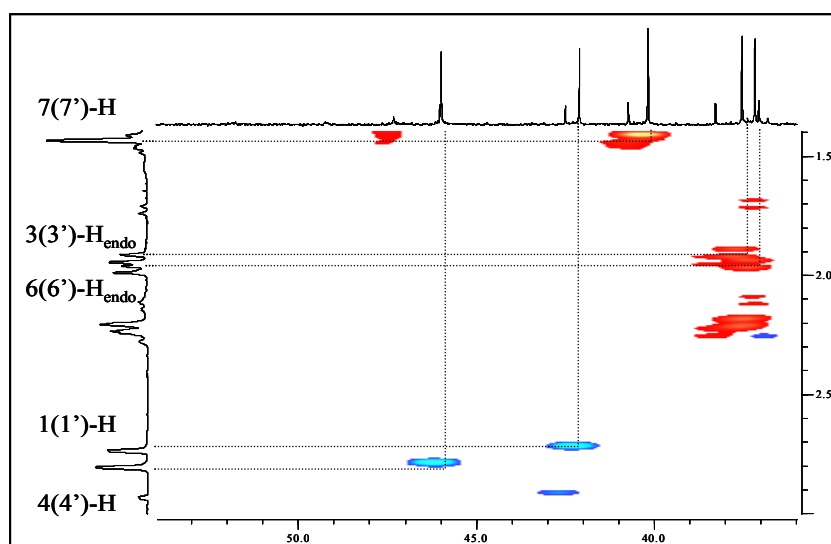


Figura 5.19: Ampliació d'heterocorrelació de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç (HSQC) de la mescla de $(\pm)(Z,anti)$ -315 i $(E,anti)$ -315.

Finalment, l'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a llarga distància (HMBC, $J = 8$ Hz) (**Figura 5.20**) permet assignar inequívocament els carbonis quaternaris C2(2') i C5(5'), que són els únics senyals que ens falten. Així doncs, el senyal creuat entre els protons H_{trans} i el carboni a δ 154.9 ppm permet assignar aquest senyal als carbonis C5(5'). Per tant, el senyal restant a δ 131.3 ppm correspon als carbonis C2(2').

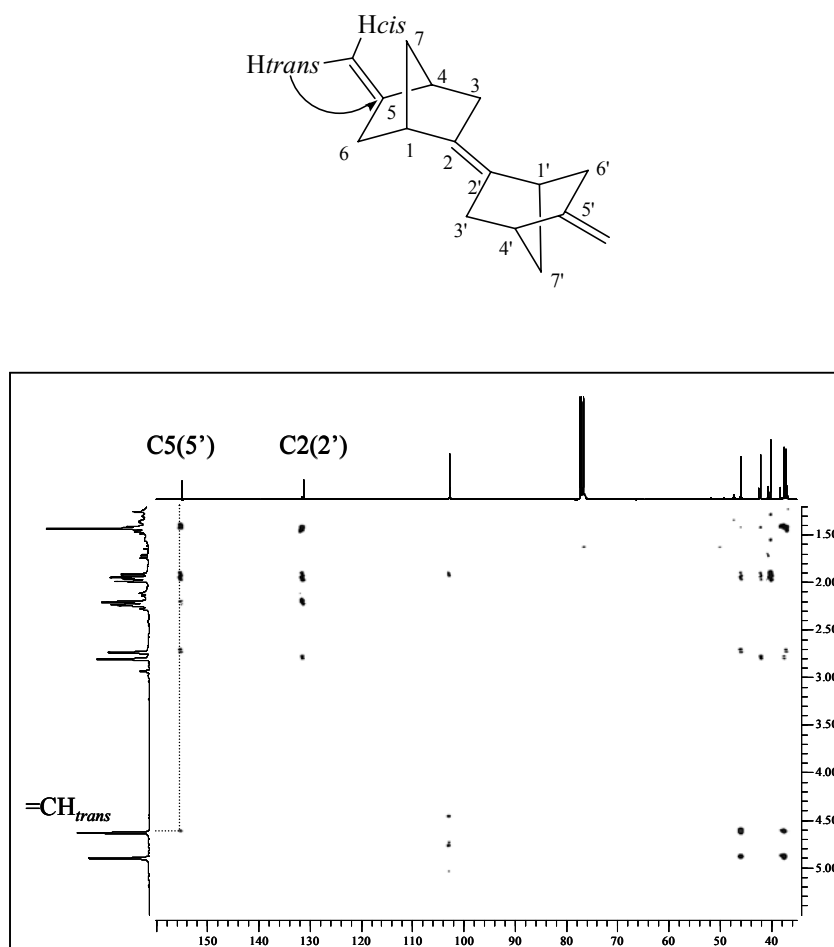


Figura 5.20: Espectre HMBC ($J = 8$ Hz) de la mescla de (\pm)(*Z,anti*)-315 i (*E,anti*)-315.

5.4 Assignació espectroscòpica de l'(*1S,3S,5S,7S*)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de bis[(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il], (*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-419

Aquest compost presenta només un eix binari de simetria C_2 que passa pels carbonis C2 i C6. Es pot observar que és igual que el compost diiodat (\pm)-102 anteriorment descrit, amb la diferència que en les posicions cap de pont 5 i 7 també estan substituïdes per grups èster de l'(*R*)-*N*-fenilpantolactama. Així doncs, el sistema tricíclic central es podrà assignar de la mateixa manera que pel compost (\pm)-102.

Per a diferenciar els protons metilènics diastereotòpics del compost s'ha fet servir la terminologia H_α i H_β , a l'igual que per diferenciar els protons metílics diastereotòpics, $4'(4'')$ - α -CH₃ i $4'(4'')$ - β -CH₃.

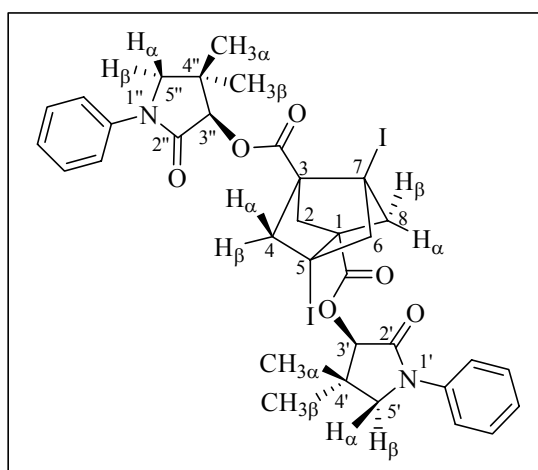


Figura 5.21: Numeració dels àtoms de carboni d'(*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-419.

A la **Taula 5.7** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ¹H pel compost (*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-419.

Taula 5.7: Dades de RMN de ^1H d'(*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-**419**.

δ	Tipus senyal	Nº protons	J (Hz)	Assignació
1.23	s	6	–	4'(4'')- α -CH ₃
1.41	s	6	–	4'(4'')- β -CH ₃
2.41	s ample	2	–	2-H ₂
2.44	dm	2	10.5	4(8)-H $_{\beta}$
2.64	s ample	2	–	6-H ₂
2.66	dm	2	10.5	4(8)-H $_{\alpha}$
3.54	d	2	9.5	5'(5'')-H $_{\alpha}$
3.64	d	2	9.5	5'(5'')-H $_{\beta}$
5.52	s	2	–	3'(3'')-H
7.17	tm	2	7.5, 1.0	Ar-H $_{para}$ N-fenil
7.38	m	4	–	Ar-H $_{meta}$ N-fenil
7.63	m	4	–	Ar-H $_{orto}$ N-fenil

A la **Taula 5.8** es mostra l'assignació espectroscòpica de RMN de ^{13}C pel compost (*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-**419**.

Taula 5.8: Dades de RMN de ^{13}C d'(*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-**419**.

δ	Tipus carboni	Assignació
21.4	CH ₃	4'(4'')- α -CH ₃
24.8	CH ₃	4'(4'')- β -CH ₃
27.6	C	C5(7)
37.4	C	C4'(4'')
51.2	CH ₂	C2
57.6	CH ₂	C5'(5'')
60.6 i 60.7	CH ₂	C4(8) i C1(3)
69.2	CH ₂	C6
79.0	CH	C3'(3'')
119.3	CH	<i>Corto N</i> -fenil
124.9	CH	<i>Cpara N</i> -fenil
128.9	CH	<i>Cmeta N</i> -fenil
139.0	C	<i>Cipso N</i> -fenil
168.2 i 168.4	C	C2'(2'') i 1(3)-CO ₂

En l'espectre de RMN de ^1H (**Figura 5.22**) d'(*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-**419** s'observen 10 senyals diferents: 3 senyals aromàtics que corresponen als protons *Horto*, *Hmeta* i *Hpara N*-fenil (degut a que el senyal a δ 7.17 ppm integra només 2 protons aquests han de correspondre a *Hpara N*-fenil), 1 senyal singlet molt desapantallat (δ 5.52 ppm) que només pot correspondre als protons metínics 3'(3'')-H, 6 senyals corresponents als protons metilènics 2-H₂, 6-H₂, 4(8)-H _{α} , 4(8)-H _{β} , 5'(5'')-H _{α} i 5'(5'')-H _{β} , i 2 singulets corresponents als grups metils diastereotòpics 4'(4'')- α -CH₃ i 4'(4'')- β -CH₃.

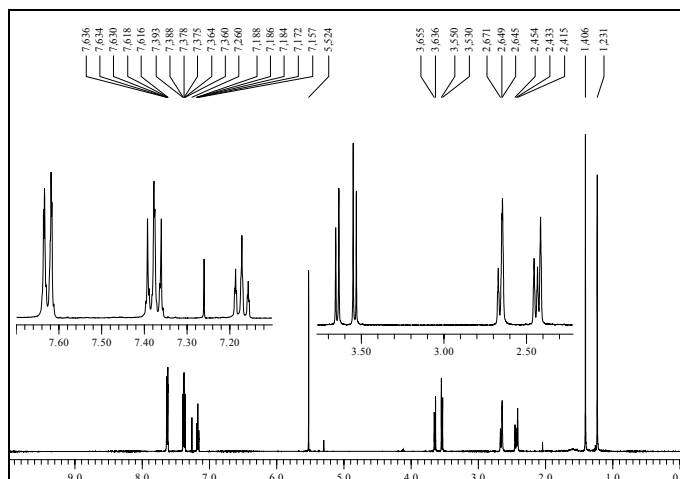


Figura 5.22: Espectre de RMN de ^1H d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

Per RMN de ^{13}C (**Figura 5.23**) s'observen els 16 senyals esperats en base a la simetria del compost.

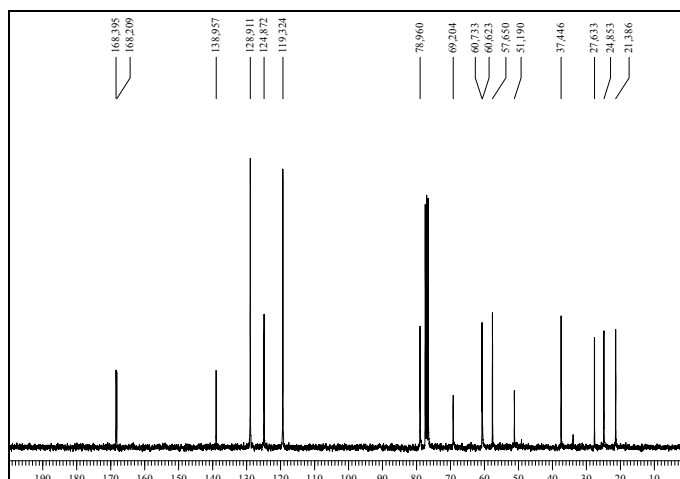


Figura 5.23: Espectre de RMN de ^{13}C d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

La seqüència DEPT (**Figura 5.24**), permet diferenciar els metils, metilens, metins i carbonis quaternaris presents en (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419. Així, els senyals a δ 168.2 i 168.4 ppm corresponen als carbonis quaternaris de l'amida i de l'èster, C2'(2'') i 1(3)CO₂, el senyal a δ 139.0 ppm correspon als carbonis quaternaris aromàtics *Cipso* *N*-fenil, el senyal a δ 79.0 ppm correspon als carbonis metínics C3'(3''), el senyal a δ 69.2 ppm correspon als carbonis metilènics C6 perquè són el senyal més desapantallat de carbonis metilènics degut a l'efecte β del iode, el senyal a δ 27.6 ppm correspon als carbonis quaternaris C5(7) perquè és

el senyal més apantallat de carboni quaternari degut a l'efecte α del iode i els senyals a δ 21.4 i 24.8 ppm corresponen als carbonis metílics 4'(4'')- α -CH₃ i 4'(4'')- β -CH₃, tot i que encara no podem distingir entre ells.

Si bé la RMN de ¹³C no és un experiment quantitatiu, la intensitat dels senyals corresponent als carbonis metílics aromàtics permet diferenciar al igual que en RMN de ¹H el senyal corresponent als carbonis *Cpara N*-fenil (δ 124.9 ppm).

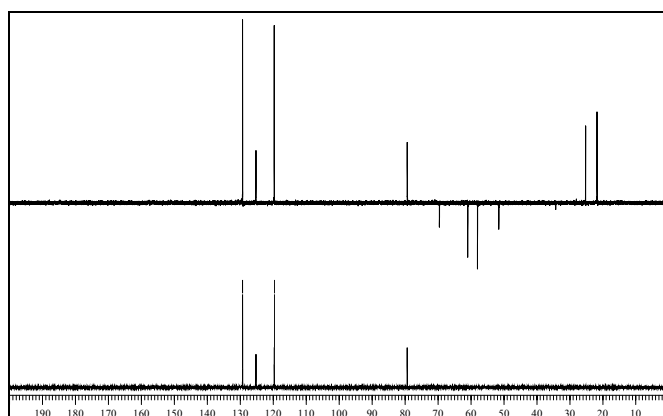


Figura 5.24: Espectre de DEPT d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

L'experiment NOESY proporciona molta informació. Així, una ampliació d'aquest experiment (**Figura 5.25**) entre δ 1.00 i 6.00 ppm ens permet veure que els protons metílics 3'(3'')-H interaccionen amb els protons metílics 4'(4'')- β -CH₃ (δ 1.41 ppm), que a la vegada interaccionen amb els protons metilènics 5'(5'')-H _{β} (δ 3.64 ppm). Per tant, el senyal a δ 1.23 ppm corresponen als protons metílics 4'(4'')- α -CH₃, que interaccionen amb els protons metilènics 5'(5'')-H _{α} (δ 3.54 ppm).

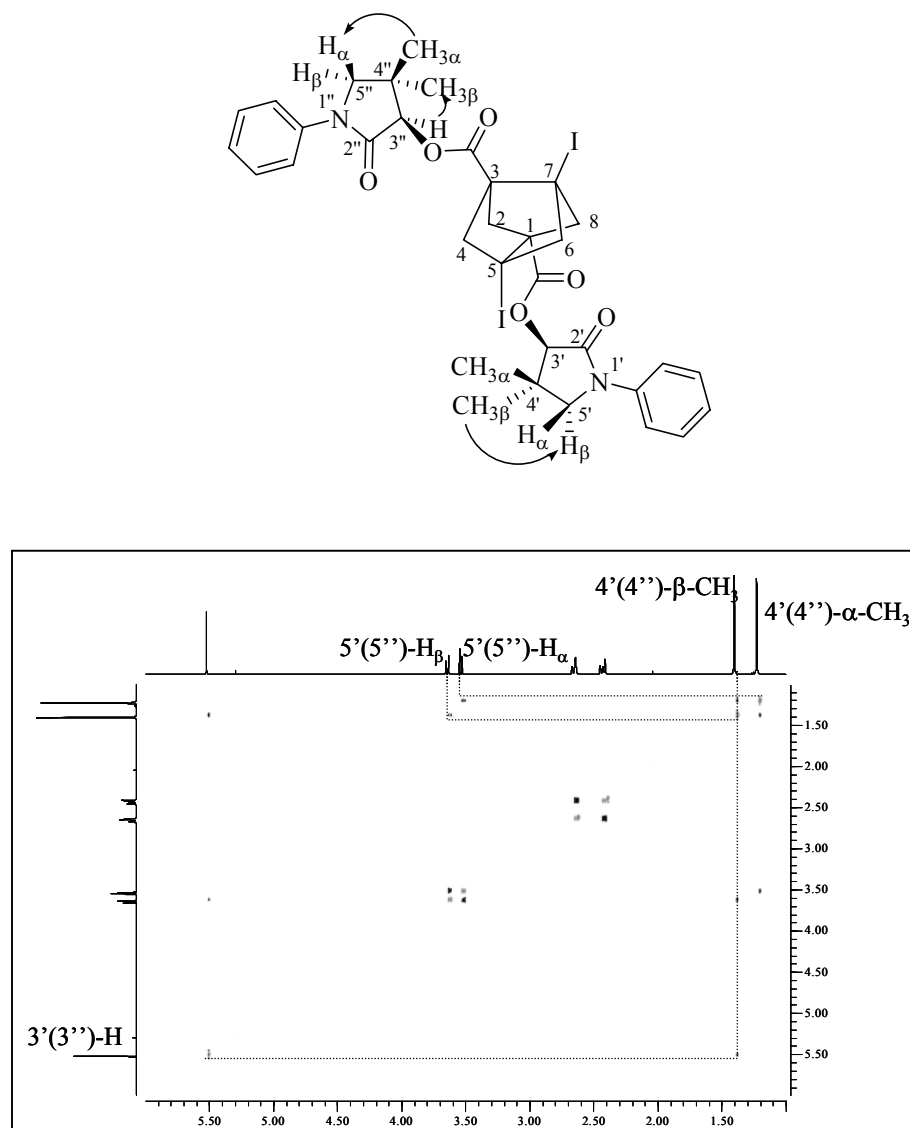


Figura 5.25: Ampliació de l'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

Una segona ampliació d'aquest experiment (**Figura 5.26**) entre δ 3.00 i 8.50 ppm ens permet veure que els protons metilènics 5'(5'')-H interaccionen amb els protons aromàtics *Horto N*-fenil (δ 7.63 ppm). Així doncs, el senyal aromàtic a δ 7.38 ppm només pot correspondre als protons aromàtics *Hmeta N*-fenil.

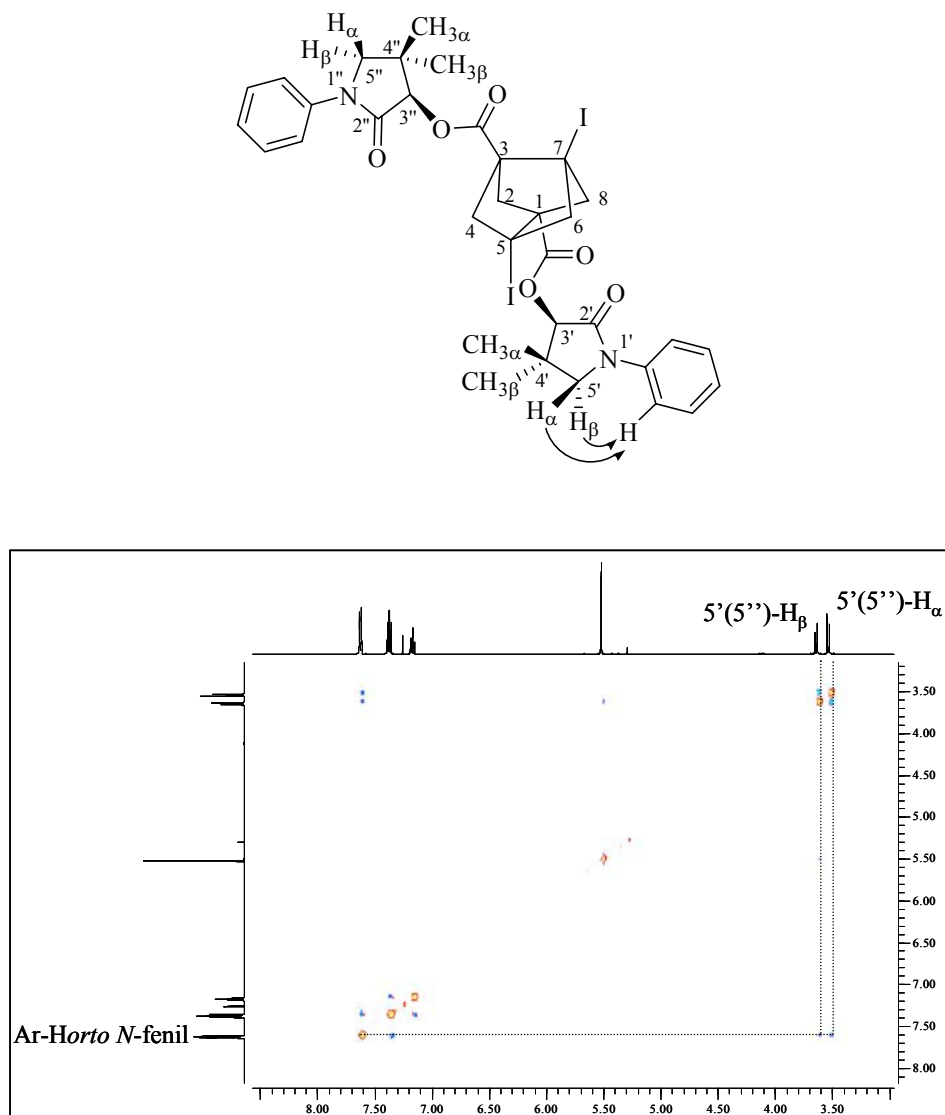


Figura 5.26: Ampliació de l'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

L'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç, HSQC (**Figura 5.27**), permet establir que els protons que apareixen a δ 1.23 ppm estan units als carbonis 4'(4'')- α -CH₃ (21.4 ppm), els protons que apareixen a δ 1.41 ppm estan units als carbonis 4'(4'')- β -CH₃ (24.8 ppm), els protons que apareixen a δ 2.64 ppm estan units al carboni C6 (69.2 ppm), els protons que apareixen a δ 3.54 i 3.64 ppm estan units als carbonis C5'(5'') (57.6 ppm), els protons que apareixen a δ 7.38 ppm estan units als carbonis *Cmeta* *N*-fenil (128.9 ppm) i els protons que apareixen a δ 7.63 ppm estan units als carbonis *Corto* *N*-fenil (119.3 ppm).

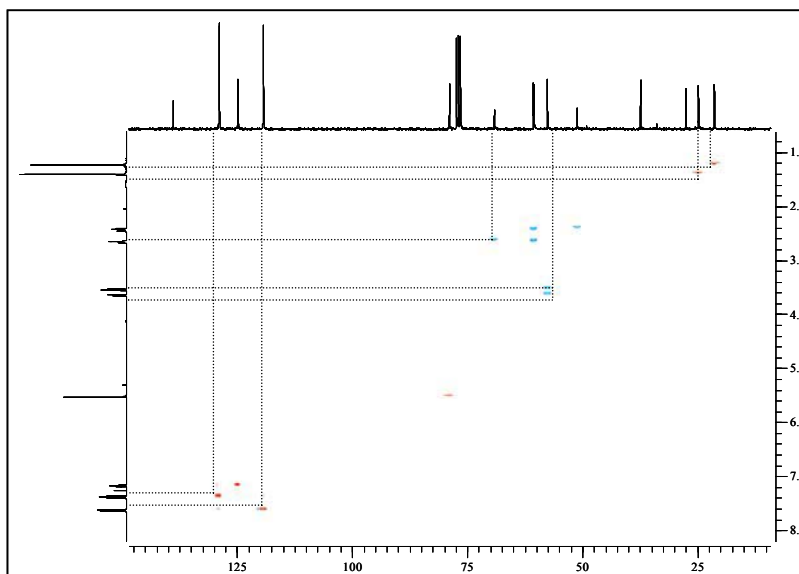


Figura 5.27: Espectre d'heterocorrelació de $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç HSQC d'(1S,3S,5S,7S,3'R,3''R)-419.

Si ens fixem en l'espectre anterior d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç, HSQC, només ens falta per definir els carbonis C2 i C4(8) els quals corresponen a δ 51.2 ppm i δ 60.6 ppm, respectivament. L'assignació d'aquests carbonis s'ha dut a terme en base a que els carbonis C4(8) contenen protons diastereotòpics. Sabent això, es pot veure que el carboni C2 està unit als protons a δ 2.41 ppm i els carbonis C4(8) estan units als protons a δ 2.44 i 2.66 ppm.

Per saber quins són els protons 4(8)- H_α i 4(8)- H_β ens cal utilitzar l'experiment NOESY. Si ens fixem bé, una ampliació d'aquest experiment (**Figura 5.28**) entre δ 2.00 i 3.00 ppm ens permet veure que els protons metilènics 2- H_2 interaccionen amb els protons metilènics 4(8)- H_β (δ 2.44 ppm). Així el senyal restant (δ 2.66 ppm) només pot correspondre als protons metilènics 4(8)- H_α .

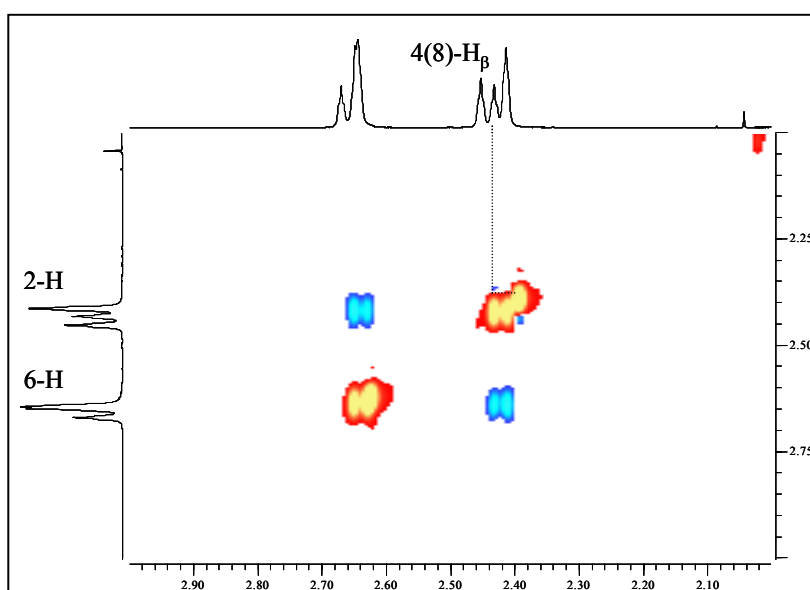
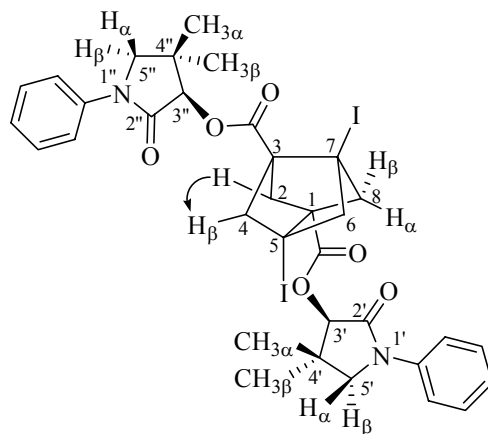


Figura 5.28: Ampliació de l'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$ NOESY d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

Finalment, l'espectre d'heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a llarga distància (HMBC, $J = 5$ Hz) (**Figura 5.29**) permet assignar inequívocament els carbonis quaternaris C1(3) i C4'(4''), que són els únics senyals que ens faltaven. Així doncs, el senyal creuat entre els protons a δ 1.23 ppm [4'(4'')- α -CH₃], a δ 1.41 ppm [4'(4'')- β -CH₃], a δ 3.54 ppm [5'(5'')-H _{α}], a δ 3.64 ppm [5'(5'')-H _{β}] i a δ 5.52 ppm [3'(3'')-H], i els carbonis a δ 37.4 ppm permet assignar aquest últim a C4'(4''). Per tant, el senyal restant a δ 60.7 ppm correspon als carbonis C1(3).

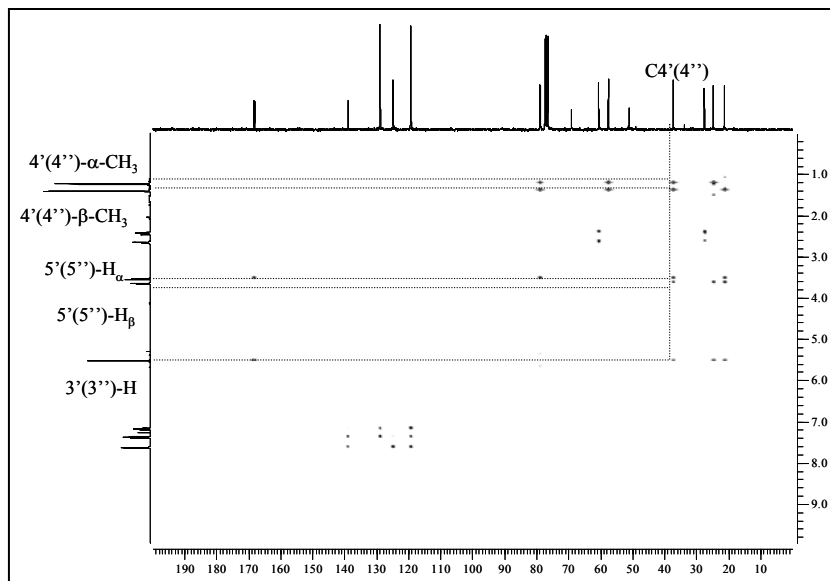
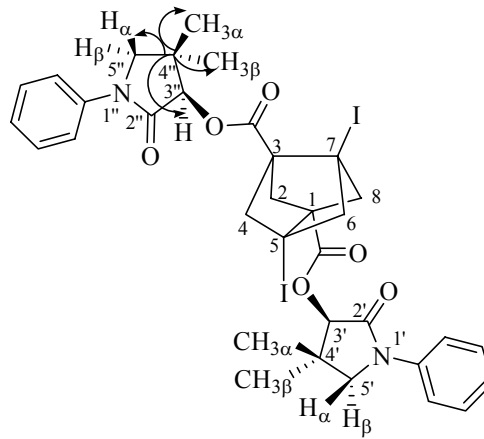


Figura 5.29: Espectre HMBC ($J = 5$ Hz) d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419.

6. Part experimental

6.1 Dades generals.....	213
6.2 Reaccions dutes a terme en el capítol 2.....	216
6.3 Reaccions dutes a terme en el capítol 3.....	285
6.4 Reaccions dutes a terme en el capítol 4.....	340

6.1 Dades generals

Els espectres de ressonància magnètica nuclear (RMN) s'han realitzat en els Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona. Els espectres de RMN de ^1H han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini-200 (200 MHz), en un Varian Gemini-300 (300 MHz), en un Varian Mercury-400 (400 MHz), en un Bruker DMX-500 (500 MHz) o en un Varian VXR-500 (500 MHz). Els espectres de RMN de ^{13}C han estat enregistrats en un espectròmetre Varian Gemini-200 (50.3 MHz), en un Varian Gemini-300 (75.4 MHz) o en un Varian Mercury-400 (100.6 MHz). Els espectres d'homocorrelació $^1\text{H}/^1\text{H}$ (COSY i NOESY) i heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç i a llarga distància (seqüències HSQC i HMBC, respectivament) han estat enregistrats en un espectròmetre Bruker DMX-500 (500 MHz) o en un Varian VXR-500 (500 MHz). Els desplaçaments químics s'expressen en valors de δ en parts per milió (ppm), utilitzant TMS com a patró intern, i les constants d'acoblament en Hertz (Hz). Les abreviatures utilitzades són: s, singulet; d, doblet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; i combinacions d'aquestes.

Els punts de fusió han estat determinats en tubs capil·lars oberts en un aparell Gallenkamp model MFB 595010M.

Els espectres d'infrarroig (IR) han estat enregistrats en els espectrofotòmetres FTIR Perkin Elmer model 1600 o un Perkin Elmer Spectrum RX I. Les freqüències es donen en cm^{-1} .

Les anàlisis de cromatografia de gasos acoblat a espectrometria de masses (CG/EM) han estat realitzats en un espectròmetre Hewlett-Packard HP-5988A. Les anàlisis de CG quiral/EM han estat realitzades utilitzant una columna capil·lar Hewlett-Packard HP-5 (30 m \times 0.25 mm) amb fase estacionària de fenilmetilsilicona (5% difenil-95% dimetilpolisiloxà) utilitzant les condicions següents: temperatura inicial de 100 °C (2 min), un gradient de 10 °C/min fins a 250 °C, després isotèrmic i una temperatura de la font de 250 °C. *Solvent delay* (SD) de 4 min i una pressió de 10 psi. Les anàlisis de CG quiral/EM han estat realitzades utilitzant una columna quiral (Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral, 30 m \times 0.25 mm) utilitzant les condicions següents:

temperatura inicial de 50 °C (2 min), un gradient de 10 °C/min fins a 240 °C, després isotèrmic i una temperatura de la font de 250 °C. *Solvent delay* (SD) de 4 min i una pressió de 10 psi. En aquests casos, s'ha indicat el temps de retenció de cada compost.

Els espectres de masses (EM) de mostres no volàtils han estat efectuats per introducció directa en el mateix equip. La ionització de la mostra s'ha realitzat en la majoria dels casos per impacte electrònic (IE). S'ha indicat la tècnica de ionització i els fragments més significatius.

Els espectres de masses d'alta resolució han estat realitzats en la Unidade de Espectrometria de Masas de la Universidade de Santiago de Compostela utilitzant un espectròmetre Micromass de Autospec, en la Unidade de Espectrometria de Masas de la Universidade de Vigo utilitzant un espectròmetre VG Autospec M i en la Unitat d'Espectrometria de Masses de la Universitat de Barcelona, Facultat de Químiques, utilitzant un espectròmetre LC/MSD-TOF.

Les anàlisis d'HPLC han estat realitzades en un cromatògraf Waters model 600 amb un detector UV Waters de λ variable model 486, utilitzant la columna analítica quiral Chiralcel OD-H [tris(3,5-dimetilfenilcarbamat) de cel·lulosa, 25 × 0.46 cm, 5 μ m de partícula, Daicel Chem Ind Ltd]. Com a eluents es va utilitzar mescles d'hexà/isopropanol 93:7, a un flux de 0.8 ml/min i una $\lambda = 254$ nm.

Les anàlisis elementals han estat realitzades en un analitzador Carlo Erba 1106 en el Servei de Microanàlisi del IIQAB (CSIC) de Barcelona.

Les anàlisis de difracció de raigs X han estat realitzades en el Serveis Científico-Tècnics de la Universitat de Barcelona utilitzant un difractòmetre MAR345 o un Enraf-Nonius CAD4.

Els poders rotatoris han estat determinats en cel·les d'1 dm utilitzant un polarímetre Perkin Elmer model 241.

L'eliminació d'aigua de les sals sintetitzades en aquesta Tesi s'ha realitzat mitjançant la utilització d'un liofilitzador model Telstar Cryodos-50.

Per a la cromatografia en columna s'ha utilitzat gel de sílice 60 AC (35-70 μM , SDS, ref 2000027 o 70-200 μM , SDS, ref 2100027) i per a les cromatografies en capa fina (TLC) s'han utilitzat cromatofolis de gel de sílice 60F₂₅₄ Merck, localitzant les taques mitjançant llum ultraviolada, per revelat amb solució aquosa a l'1% de KMnO_4 o per revelat en atmosfera de iode.

Per a la destil·lació al buit de petites mostres s'ha utilitzat un microdestil·lador rotatori de boles Büchi GKR-50.

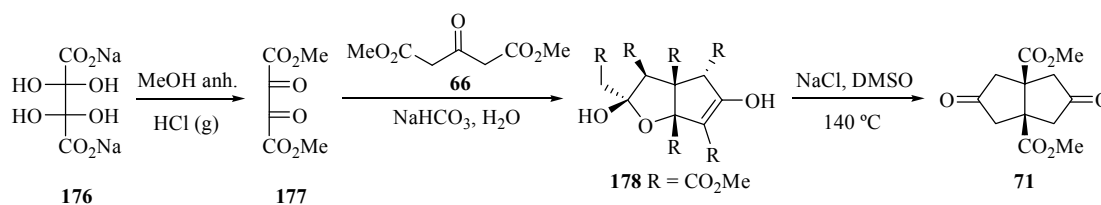
La purificació dels dissolvents utilitzats s'ha realitzat segons mètodes descrits a la bibliografia.¹⁶²

Per a aquells compostos preparats i descrits prèviament pel nostre grup de recerca s'ha inclòs la metòdica de preparació però s'ha omès les dades espectroscòpiques dels mateixos. D'altra banda, pels compostos descrits a la bibliografia però que no s'havien preparat amb anterioritat al nostre laboratori, s'han inclòs les dades de ressonància magnètica de ^1H i ^{13}C obtingudes.

¹⁶² Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4^a Edició, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

6.2 Reaccions dutes a terme en el capítol 2

Obtenció de *cis*-3,7-dioxobiciclo[3.3.0]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, **71**²⁷



En un matràs de tres boques d'1 L, proveït de termòmetre intern de baixa temperatura i agitació magnètica, es va preparar una suspensió de la salt dissòdica de l'àcid dihidroxitartàric **176** (100 g, 0.44 mol) en MeOH anhidre (400 mL) i es va refredar a $-10\text{ }^\circ\text{C}$. A la dissolució freda es va bombollejar HCl gas fins a saturació i es va deixar en la nevera ($\approx 5\text{ }^\circ\text{C}$) durant 5 dies. El precipitat blanc format es va filtrar i es va rentar amb MeOH ($3 \times 50\text{ mL}$). El filtrat i els rentats reunits es van evaporar a pressió reduïda, mantenint la temperatura del bany per sota del $40\text{ }^\circ\text{C}$, donant lloc al dièster **177** (128.2 g, el qual contenia HCl) en forma de producte viscos.

En un matràs d'una boca de 2 L, proveït d'agitació magnètica, es va addicionar el producte viscos (128.2 g) i dissolució saturada de NaHCO_3 (1200 mL). Posteriorment, es va addicionar NaHCO_3 sòlid (43 g), per compensar la base consumida per neutralitzar HCl que hi havia en el producte viscos, i acetondicarboxilat de dimetil **66** (167.2 g, 0.96 mol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 7 dies. La dissolució es va acidificar amb HCl 6 N (150 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 ($10 \times 150\text{ mL}$). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb H_2O ($3 \times 150\text{ mL}$), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli taronjós (167.4 g) el qual es va rentar amb èter dietílic (50 mL) per proporcionar el compost **178** (38.24 g) en forma de sòlid blanc.

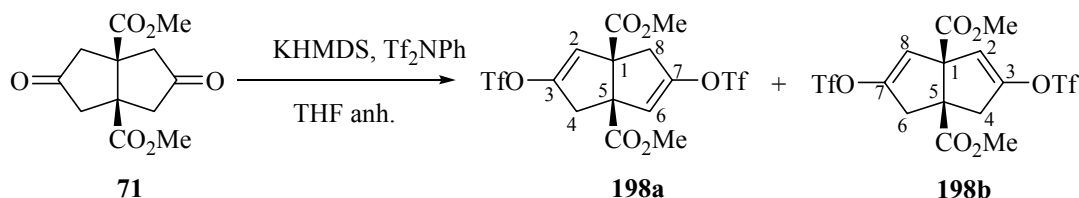
En un matràs d'una boca de 250 mL, proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una suspensió del compost **178** (38.24 g, 75.8 mmol) i NaCl (4.65 g, 79.6 mmol) en DMSO (65 mL) i H_2O (17 mL) i es va escalfar a $140\text{ }^\circ\text{C}$ durant 4 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar, es va addicionar H_2O (150 mL) i es va extreure amb CH_2Cl_2 ($7 \times 100\text{ mL}$). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució saturada de

NaHCO₃ (4 × 50 mL) i H₂O (3 × 50 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid marronós (18.3 g) el qual es va recrystal·litzar amb MeOH (25 mL) per a donar lloc a la dicetona **71** (13.4 g) en forma de sòlid blanc.

Per eliminació del dissolvent a pressió reduïda de la fase etèrea anterior, es va obtenir un cru de reacció (124.3 g) el qual contenia una mica del compost **178**. En un matràs d'una boca de 500 mL, proveït de refrigerant de reflux i agitació magnètica, es va preparar una suspensió del cru anterior (124.3 g) i NaCl (15.1 g) en DMSO (200 mL) i H₂O (55 mL) i es va escalfar a 140 °C durant 4 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar, es va addicionar H₂O (150 mL) i es va extreure amb CH₂Cl₂ (7 × 100 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució saturada de NaHCO₃ (4 × 50 mL) i H₂O (3 × 50 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid marronós (59.47 g) el qual es va destil·lar al buit (160-170 °C/1 Torr) per a donar lloc a un oli que es va triturar en èter dietílic (20 mL) per a proporcionar 5.0 g més de **71** (rendiment global del 16% a partir de **176**).

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **178** i **71** corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{27,62}

Obtenció d'una mescla de 3,7-bis(trifluorometansulfonyloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, **198a, i 3,7-bis(trifluorometansulfonyloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, **198b****



En un matràs de tres boques d'1 L, proveït d'embut d'addició de pressió compensada, termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va dissoldre la dicetona dièster **71** (2.50 g, 9.83 mmol) en THF anhidre (500 mL) i es va refredar a 0 °C. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, una dissolució 0.5 M de KHMDS en tolué (45.2 mL, 22.6 mmol), formant-se un precipitat de color blanc. Finalitzada l'addició es va agitar durant 5 minuts a 0 °C, es va afegir Tf₂NPh sòlida d'un sol cop (7.73 g, 21.6 mmol) i es va agitar durant 20 minuts a 0 °C sota atmosfera inerta. La dissolució es va acidificar amb HCl 1 N (70 mL) i es va extreure amb AcOEt (3 × 300 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb H₂O (300 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu de color taronjós (11.03 g), que es va purificar per cromatografia en columna de gel de sílice (100 g, ø = 4.5 cm). Eluint primerament amb hexà/acetat d'etil (20:1) (370 mL) i posteriorment amb hexà/acetat d'etil (9:1) (1300 mL) es va obtenir una mescla de triflats **198a** i **198b** (4.50 g, 88.3% de rendiment) en forma d'oli transparent.

La mostra analítica (mescla de **198a** i **198b** en relació aproximada 10:1, ¹H-RMN) es va obtenir per microdestil·lació al buit (180 °C/1 Torr).

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **198a** i **198b**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.34 (hexà/AcOEt 3:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

IR (NaCl) ν : 2943, 2910, 1745, 1664, 1617, 1426, 1248, 1210, 1137, 1094, 1069, 1045, 933, 894, 819 cm^{-1} .

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_{10}\text{S}_2$: C: 32.44% H: 2.33% F: 21.99% S: 12.37%

Trobat: C: 32.43% H: 2.13% F: 21.81% S: 12.27%

Dades de RMN de **198a** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.66 [dd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 2 H, 4(8)- H_β], 3.56 [dd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, 2 H, 4(8)- H_α], 3.69 (s, 6 H, CH_3O), 5.49 [dd, $J = 2.5$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 2 H, 2(6)-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 38.2 [CH_2 , C4(8)], 53.0 (CH_3 , CH_3O), 62.4 [C, C1(5)], 118.1 [CH, C2(6)], 118.4 [CF_3 , q, $J = 321$ Hz, 3(7)- CF_3], 150.4 [C, C3(7)], 170.9 (C, CO_2CH_3).

Dades d'EM de **198a**:

CG/EM (IE), $t_r = 23.23$ min., m/z (%): 519 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 1), 486 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 7), 459 (30), 458 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 33), 326 (13), 325 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CF}_3\text{SO}_2]^+$, 100), 297 (14), 265 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CF}_3\text{SO}_2]^+$, 23), 203 (11), 175 (18), 109 (11), 78 (15), 77 (14), 69 (54), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 80).

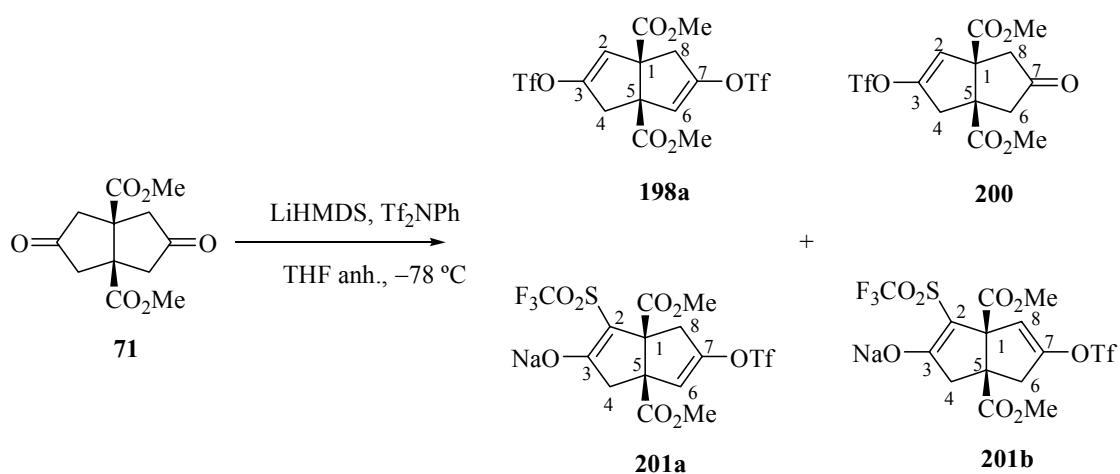
Dades de RMN de ^1H de **198b** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.75 [dd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(6)- H_β], 3.38 [dd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(6)- H_α], 3.69 (s, 3 H, CH_3O), 3.70 (s, 3 H, CH_3O), 5.77 [t, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 2(8)-H].

Dades d'EM de **198b**:

CG/EM (IE), $t_r = 23.30$ min., m/z (%): 486 ($[M-CH_3OH]^+$, 3), 459 (39), 458 ($[M-HCO_2CH_3]^+$, 14), 325 ($[M-HCO_2CH_3-CF_3SO_2]^+$, 42), 271 (19), 267 (14), 265 ($[M-2HCO_2CH_3-CF_3SO_2]^+$, 9), 203 (18), 175 (10), 164 (11), 109 (14), 105 (12), 78 (15), 77 (19), 69 (64), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 100).

Obtenció del 3,7-bis(trifluorometansulfoniloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, **198a**, 7-oxo-3-(trifluorometansulfoniloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]oct-2-è-1,5-dicarboxilat de dimetil, **200**, i d'una mescla de 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonil)-7-(trifluorometansulfoniloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil sal sòdica, **201a** i 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonil)-7-(trifluorometansulfoniloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil sal sòdica, **201b**



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va dissoldre la dicetona dièster **71** (1.0 g, 3.93 mmol) en THF anhidre (51 mL) i es va refredar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, una dissolució de LiHMDS prèviament preparada per tractament d'una solució d'HMDS (2.90 mL, 13.7 mmol) en THF anhidre (12 mL) amb *n*-BuLi (5.5 mL, 2.5 M en hexà, 13.7 mmol) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ sota atmosfera inerta durant 1 hora. Finalitzada l'addició, la solució es va agitar durant 2 hores a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i es va escalfar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durant 10 minuts observant-se l'aparició d'un precipitat blanc. A la suspensió formada se li va addicionar, gota a gota, una dissolució de Tf_2NPh (3.51g, 9.82 mmol) en THF anhidre (8 mL) i es va agitar durant 1 hora a $0\text{ }^\circ\text{C}$ sota atmosfera inerta.

a) Tractament bàsic

A la mescla de reacció es va addicionar dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) i H₂O (5 mL). La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3 × 130 mL) i les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (30 mL), amb H₂O (30 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaCl (30 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu de color taronjós (4.31 g), que es va purificar per cromatografia en columna de gel de sílice (40 g, Ø = 3.5 cm). Utilitzant mescles d'hexà/acetat d'etil eluïren, successivament:

-amb hexà/acetat d'etil (15:1) (700 mL): **198a** (0.58 g, 29% de rendiment) en forma d'oli transparent.

-amb hexà/acetat d'etil (3:1) (500 mL): **200** (0.32 g, 21% de rendiment) en forma d'oli transparent.

-acetat d'etil (100%) (500 mL): **201a** i **201b** (0.40 g, 19% de rendiment) en forma de sòlid blanc després de triturar amb èter (relació aproximada 12:1, ¹H-RMN).

b) Tractament àcid

A la mescla de reacció formada es va addicionar HCl 1 N fins a pH ≈ 1-2 (26 mL) i es va extreure la fase aquosa amb AcOEt (3 × 80 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb NaOH 0.5 N (60 mL) i NaOH 2 N (80 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu de color taronjós (4.29 g), que es va purificar per cromatografia en columna de gel de sílice (40 g, Ø = 3.5 cm). Utilitzant mescles d'hexà/acetat d'etil eluïren, successivament:

-amb hexà/acetat d'etil (20:1) (420 mL) i (9:1) (390 mL): **198a** i *N*-feniltrifluorometansulfonamida (0.86 g). Per posterior microdestil·lació al buit (180 °C/1 Torr) es va obtenir **198a** pur (0.62 g, 30% de rendiment) en forma d'oli transparent.

-amb hexà/acetat d'etil (9:1) (630 mL): **200** i *N*-feniltrifluorometansulfonamida (0.49 g). Per posterior microdestil·lació al buit (180 °C/1 Torr) es va obtenir **200** pur (0.34 g, 22% de rendiment) en forma d'oli transparent.

-acetat d'etil (100%) (600 mL): **201a** i **201b** (0.25 g, 12% de rendiment) en forma de sòlid blanc després de triturar amb èter (relació aproximada 12:1, ¹H-RMN).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **198a**:

La mostra analítica es va obtenir per microdestil·lació al buit (180 °C/1 Torr).

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.34 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.66 [d, *J* = 17 Hz, 2 H, 4(8)-H_β], 3.56 [dd, *J* = 17 Hz, *J*' = 2.5 Hz, 2 H, 4(8)-H_α], 3.69 (s, 6 H, CH₃O), 5.49 [d, *J* = 1.5 Hz, 2 H, 2(6)-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 38.2 [CH₂, C4(8)], 53.0 (CH₃, CO₂CH₃), 62.4 [C, C1(5)], 118.1 [CH, C2(6)], 118.4 [CF₃, q, *J* = 321 Hz, 3(7)-CF₃], 150.4 [C, C3(7)], 170.9 (C, CO₂CH₃).

IR (NaCl) ν: 3108, 3016, 2959, 2851, 1750, 1664, 1638, 1617, 1576, 1560, 1542, 1508, 1429, 1321, 1283, 1249, 1213, 1139, 1087, 1070, 1051, 935, 896, 859, 820, 799, 778, 765, 670 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 22.60 min., m/z (%): 518 (M⁺, 1), 486 ([M-CH₃OH]⁺, 8), 459 (32), 458 ([M-HCO₂CH₃]⁺, 36), 326 (14), 325 ([M-HCO₂CH₃-CF₃SO₂]⁺, 100), 297 (15), 265 ([M-2HCO₂CH₃-CF₃SO₂]⁺, 27), 203 (13), 201 (12), 175 (20), 164 (12), 109 (11), 78 (13), 77 (12), 69 (49), 59 ([CO₂CH₃]⁺, 77).

Anàlisi elemental:

Calculat per C ₁₄ H ₁₂ F ₆ O ₁₀ S ₂ :	C: 32.44%	H: 2.33%	F: 21.99%	S: 12.37%
Trobat:	C: 32.24%	H: 2.21%	F: 22.24%	S: 12.39%

Dades analítiques i espectroscòpiques de **200**:

La mostra analítica es va obtenir per microdestil·lació al buit (180 °C/1 Torr).

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.2 hexà/AcOEt (3:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.49 (dd, *J* = 19.0 Hz, *J*' = 1.3 Hz, 1 H, 6-H_β), 2.61 (d, *J* = 19.0 Hz, 1 H, 8-H_β), 2.63 (d, *J* = 16.5 Hz, 1 H, 4-H_β), 2.90 (dd, *J* = 19.0 Hz, *J*' = 1.5 Hz, 1 H, 6-H_α), 3.17 (dd, *J* = 19.0 Hz, *J*' = 1.5 Hz, 1 H, 8-H_α), 3.68 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J*' = 2.5 Hz, 1 H, 4-H_α), 3.70 (s, 6 H, CH₃O), 5.56 (dd, *J* = 2.5 Hz, *J*' = 1.0 Hz, 1 H, 2-H).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 40.4 (CH₂, C4), 44.0 (CH₂, C8), 49.7 (CH₂, C6), 52.9 i 53.0 [CH₃, 1- i 5-CO₂CH₃], 56.4 (C, C5), 61.8 (C, C1), 118.3 (CF₃, q, *J* = 321 Hz, 3-CF₃), 118.8 (CH, C2), 150.6 (C, C3), 171.6 (C, 1-CO₂CH₃), 172.6 (C, 5-CO₂CH₃), 210.4 (C, C7).

IR (NaCl) ν: 3094, 3007, 2958, 1748, 1659, 1427, 1312, 1247, 1215, 1156, 1140, 1094, 1059, 922, 882, 833, 766 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 23.27 min., m/z (%): 386 (M⁺, 3), 354 ([M-CH₃OH]⁺, 38), 327 (58), 326 ([M-HCO₂CH₃]⁺, 29), 299 (24), 298 ([M-HCO₂CH₃-CO]⁺, 56), 239 ([M-HCO₂CH₃-CO₂CH₃-CO]⁺, 50), 221 (13), 193 ([M-HCO₂CH₃-CF₃SO₂]⁺, 47), 175 (20), 166 (19), 165 ([M-HCO₂CH₃-CF₃SO₂-CO]⁺, 90), 151 (23), 107 (13), 91 (15), 79 (28), 78 (15), 77 (43), 69 (48), 68 (12), 67 (19), 65 (14), 59 ([CO₂CH₃]⁺, 100), 53 (15), 51 (14).

Anàlisi elemental:

Calculat per C ₁₃ H ₁₃ F ₃ O ₈ S:	C: 40.42%	H: 3.39%	F: 14.75%	S: 8.30%
Trobat:	C: 40.42%	H: 3.31%	F: 14.89%	S: 8.33%

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **201a** i **201b**:

Punt de fusió: 251.0-252.0 °C (èter).

IR (KBr) ν : 3019, 2961, 2851, 1755, 1728, 1658, 1590, 1428, 1345, 1324, 1299, 1251, 1206, 1140, 1118, 1092, 1049, 984, 944, 911, 896, 860, 832, 794 cm^{-1} .

Dades d'EM de **201a** i **201b**:

EM (FAB⁺), m/e (%): 563 ([M+Na]⁺, 100), 176 (11).

Anàlisi elemental:

Calculat per C₁₄H₁₁F₆O₁₀S₂Na: C: 31.12% H: 2.05% F: 21.10% S: 11.87% Na: 4.25%

Trobat: C: 31.14% H: 1.77% F: 21.09% S: 11.84% Na: 2.75%

Massa exacta:

Calculada per [M+Na] ⁺ :	562.949324
Trobada:	562.949903

Dades de RMN de **201a** obtingudes dels espectres de la mescla:

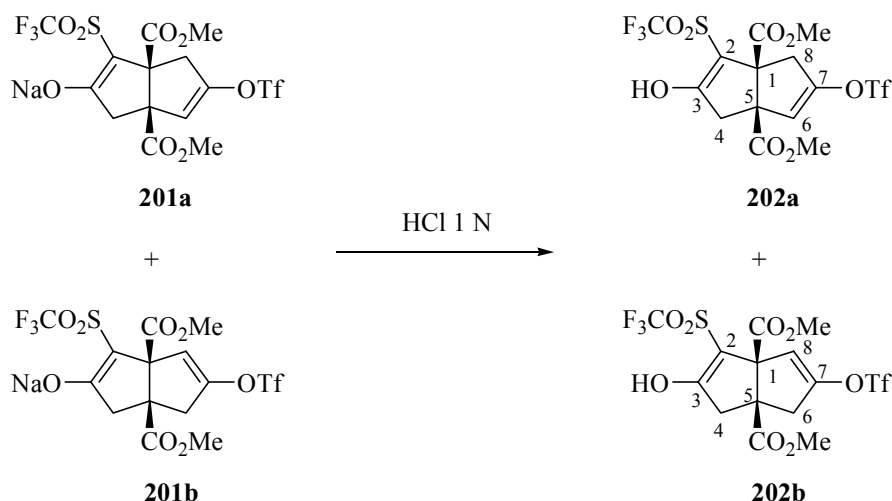
¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ : 2.35 (d, J = 16.8 Hz, 1 H, 4-H _{β}), 3.11 (d, J = 16.5 Hz, 1 H, 8-H _{β}), 3.15 (d, J = 16.8 Hz, 1 H, 4-H _{α}), 3.60 (dd, J = 16.5 Hz, J' = 2.5 Hz, 1 H, 8-H _{α}), 3.63 (s, 3 H, 1-CO₂CH₃), 3.65 (s, 3 H, 5-CO₂CH₃), 5.57 (dd, J = 2.5 Hz, J' = 1.0 Hz, 1 H, 6-H).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CD₃OD) δ : 40.6 (CH₂, C8), 44.8 (CH₂, C4), 52.6 (CH₃, 1-CO₂CH₃), 53.0 (CH₃, 5-CO₂CH₃), 61.9 (C, C5), 64.1 (C, C1), 86.6 (C, C2), 119.8 (CH, C6), 119.8 (CF₃, q, J = 320 Hz, 7-CF₃), 122.7 (CF₃, q, J = 329 Hz, 2-CF₃), 153.0 (C, C7), 173.8 (C, 5-CO₂CH₃), 175.4 (C, 1-CO₂CH₃), 191.9 (C, C3).

Dades de RMN de ^1H de **201b** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 2.36 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H, 4- H_β), 2.76 (dd, $J = 16.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 1 H, 6- H_β), 3.15 (senyal solapat, 1 H, 6- H_α), 3.18 (d, $J = 16.5$ Hz, 1 H, 4- H_α), 3.64 (s, 3 H) i 3.66 (s, 3 H) [1- i 5- CO_2CH_3], 6.10 (m, 1 H, 8-H).

Obtenció d'una mescla de 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonyl)-7-(trifluorometansulfonyloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, **202a** i 3-hidroxi-2-(trifluorometansulfonyl)-7-(trifluorometansulfonyloxi)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,5-dicarboxilat de dimetil, **202b**



En un matràs d'una boca de 25 mL proveït d'agitació magnètica, es va dissoldre la mescla de sals sòdiques **201a** i **201b** (250 mg, 0.46 mmol) en AcOEt (10 mL) i es va addicionar HCl 1 N (1 mL). Es va afegir H₂O (2 mL) i es va extreure la fase orgànica. La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3 × 10 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un oli de color rosenc (243 mg), que es va purificar per microdestil·lació al buit (160-170 °C/1 Torr), obtenint-se així la mescla d'alcohols **202a** i **202b** purs (233 g, 98% de rendiment) en forma d'oli taronjós (relació aproximada 12:1, ¹H-RMN).

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **202a** i **202b**:

IR (NaCl) ν : 3538, 3342, 3084, 3012, 2960, 2857, 1747, 1668, 1632, 1583, 1429, 1356, 1327, 1282, 1249, 1209, 1139, 1122, 1098, 1051, 990, 940, 908, 892, 859, 826, 789, 766, 661, 610 cm^{-1} .

Massa exacta (ESI negatiu):

Calculada per $[M-H]^-$:	516.969785
Trobada:	516.969660

Dades de RMN de **202a** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.81 i 3.19 (2d, $J = 18.9$ Hz i $J = 17.7$ Hz, 2 H, 4- i 8-H), 3.68 i 3.74 (senyals solapats, 2 H, 4-i 8-H), 3.72 (2s, 6 H, 1- i 5- CO_2CH_3), 5.48 (dd, $J = 2.4$ Hz, $J' = 0.6$ Hz, 1 H, 6-H), 6.98 (banda ampla, 1 H, 3-OH).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 37.0 (CH_2 , C8), 40.6 (CH_2 , C4), 53.1 i 53.2 (CH_3 , 1- i 5- CO_2CH_3), 62.0 (C, C5), 63.6 (C, C1), 98.0 (C, C2), 116.0 (CH, C6), 118.4 i 119.6 (CF_3 , q, $J = 320$ Hz i $J = 326$ Hz, 2- i 7- CF_3), 151.4 (C, C7), 170.2 (C, 1- i 5- CO_2CH_3), 181.2 (C, C3).

Dades d'EM de **202a**:

CG/EM (IE), $t_r = 3.80$ min., m/z (%): 518 (M^+ , 1), 486 ($[M-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 3), 459 (32), 458 ($[M-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 42), 326 (14), 325 ($[M-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CF}_3\text{SO}_2]^+$, 100), 297 (10), 293 ($[M-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CF}_3\text{SO}_2-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 67), 267 (27), 265 ($[M-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CF}_3\text{SO}_2]^+$, 43), 134 (14), 105 (15), 78 (14), 77 (25), 69 (72), 67 (14), 66 (16), 65 (12), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 82).

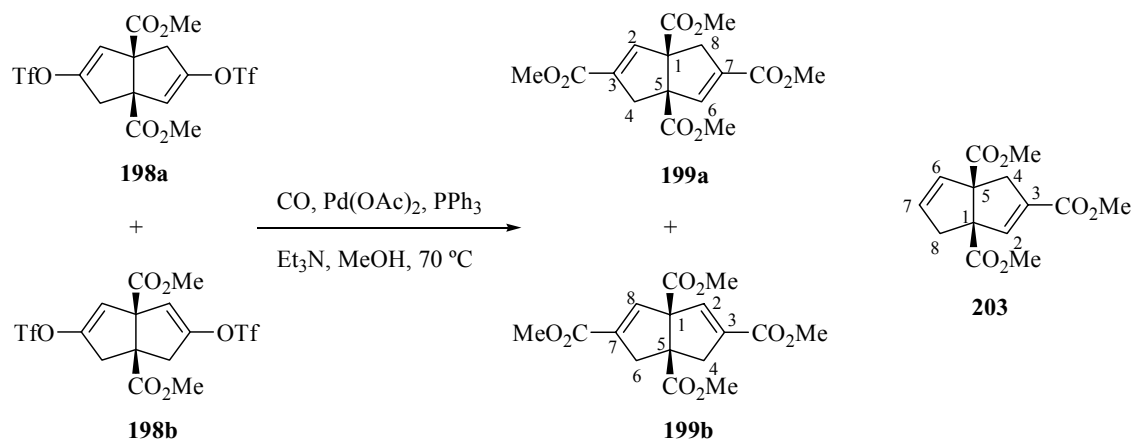
Dades de RMN de ^1H de **202b** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.47 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 3.72-3.74 (senyals solapats, 8 H, 4-i 8-H, 1- i 5- CO_2CH_3), 3.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 6.11 (s, 1 H, 8-H), 6.98 (banda ampla, 1 H, 3-OH).

Dades d'EM de **202b**:

CG/EM (IE), $t_r = 4.12$ min., m/z (%): 459 ($[M-CO_2CH_3]^+$, 57), 458 ($[M-HCO_2CH_3]^+$, 22), 335 (16), 325 ($[M-HCO_2CH_3-CF_3SO_2]^+$, 46), 293 ($[M-HCO_2CH_3-CF_3SO_2-CH_3OH]^+$, 24), 267 (25), 265 ($[M-2HCO_2CH_3-CF_3SO_2]^+$, 18), 134 (21), 105 (18), 78 (20), 77 (27), 69 (84), 66 (15), 65 (18), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 100).

Obtenció d'una mescla de *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **199a, *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **199b**, i *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, **203****



En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït de refrigerant de reflux, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una suspensió de la mescla de triflats **198a** i **198b** en relació aproximada 10:1 (6.95 g, 13.40 mmol), PPh₃ (0.71 g, 2.68 mmol), Pd(OAc)₂ (0.30 g, 1.34 mmol) i Et₃N (11.2 mL) en MeOH (170 mL). Una vegada acabada l'addició dels reactius es va tancar l'argó, es va saturar el sistema amb CO i es va escalfar a 70 °C durant 14 hores. La mescla es va deixar refredar, es va filtrar la suspensió formada per gravetat i es va eliminar el dissolvent del filtrat a pressió reduïda. El residu obtingut es va redissoldre amb CH₂Cl₂ (510 mL) i la dissolució es va rentar amb dissolució aquosa d'HCl al 10% (2 × 255 mL), amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 255 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaCl (2 × 255 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu de color taronjós (5.02 g), que es va purificar per filtració a través de gel de sílice (5 g) rentant-lo vàries vegades amb una barreja d'hexà/acetat d'etil (4:1). El posterior rentat del sòlid groguenc (3.76 g) obtingut amb èter va donar una mescla de tetraèsters **199a** i **199b** i de trièster **203** (en relació aproximada 19:2:1, ¹H-RMN) (3.52 g, aprox. 78 % de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla **199a**, **199b** i **203**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.13 hexà/AcOEt (2:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

Punt de fusió: 102.8-104.8 °C (èter).

IR (KBr) ν : 3000, 2954, 2848, 1748, 1723, 1641, 1436, 1355, 1330, 1252, 1209, 1184, 1146, 1111, 1084, 1052, 962, 886, 804, 792, 764, 747, 733 cm⁻¹.

Anàlisi elemental:

Calculat per C ₁₆ H ₁₈ O ₈ :	C: 56.80%	H: 5.36%
Trobat:	C: 56.97%	H: 5.37%

Dades de RMN de **199a** obtingudes dels espectres de la mescla:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.83 [dd, $J = 18.0$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H _{β}], 3.43 [dd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H _{α}], 3.65 [s, 6 H, 1(5)-CH₃O], 3.73 [s, 6 H, 3(7)-CH₃O], 6.38 [dd, $J = 3.0$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 2 H, 2(6)-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ : 39.0 [CH₂, C4(8)], 51.9 i 52.6 [CH₃, 1(5)- i 3(7)-CO₂CH₃], 68.9 [C, C1(5)], 136.2 [C, C3(7)], 142.0 [CH, C2(6)], 164.3 [C, 3(7)-CO₂CH₃], 171.6 [C, 1(5)-CO₂CH₃].

Dades d'EM de **199a**:

CG/EM (IE), $t_r = 28.37$ min., m/z (%): 338 (M⁺, 1), 307 (26), 306 ([M-CH₃OH]⁺, 24), 279 (15), 278 ([M-HCO₂CH₃]⁺, 60), 247 (33), 246 ([M-HCO₂CH₃-CH₃OH]⁺, 84), 219 (39), 218 ([M-2HCO₂CH₃]⁺, 100), 191 (19), 187 ([M-2HCO₂CH₃-CH₃O]⁺, 13), 133 (13), 129 (15), 102 (11), 59 ([CO₂CH₃]⁺, 32).

Dades de RMN de ^1H de **199b** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.74 [dd, $J = 17.3$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(6)- H_β], 3.35 [dd, $J = 17.3$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(6)- H_α], 3.64 (s, 3 H, CH_3O), 3.67 (s, 3 H, CH_3O), 3.73 [s, 6 H, 3(7)- CH_3O], 6.64 [t, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 2(8)-H].

Dades d'EM de **199**:

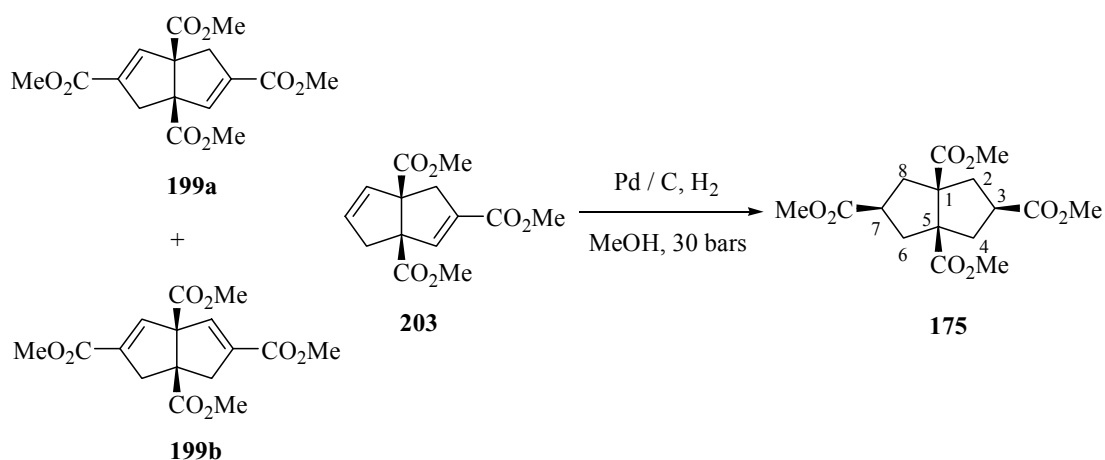
CG/EM (IE), $t_r = 28.45$ min., m/z (%): 338 (M^+ , 1), 307 (21), 306 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 23), 279 (26), 278 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 69), 247 (47), 246 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 99), 220 (11), 219 (57), 218 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 215 (39), 191 (32), 189 (11), 188 (11), 187 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 40), 175 (13), 161 (12), 160 (16), 133 (18), 129 (26), 115 (14), 102 (15), 75 (15), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 49).

Dades de RMN de ^1H de **203** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (d ample, $J = 17.5$ Hz, 1 H, 8- H_β), 2.75 (d ample, $J = 17.0$ Hz, 1 H, 4- H_β), 3.24 (dm, $J = 17.5$ Hz, 1 H, 8- H_α), 3.37 (ddd, $J = 17.0$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, $J'' = 1.0$ Hz, 1 H, 4- H_α), 3.63 (s, 9 H, 1,3,5- CO_2CH_3), 5.45 (ddd, $J = 6.0$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, $J'' = 1.5$ Hz, 1 H, 6-H), 5.81 (ddd, $J = 6.0$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, $J'' = 2.0$ Hz, 1 H, 7-H), 6.38 (m, 1 H, 2-H).

Dades d'EM de **203**:

CG/EM (IE), $t_r = 23.78$ min., m/z (%): 280 (M^+ , 1), 248 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 27), 221 (21), 220 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 189 (43), 188 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 62), 161 (51), 160 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 80), 133 (42), 103 (37), 77 (32), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 37).

Obtenció del *cis*-biciclo[3.3.0]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **175**

Una suspensió de la mescla de tetraèsters **199a** i **199b** i de trièster **203** (en relació aproximada 19:2:1, $^1\text{H-RMN}$, 3.31 g, 9.4 mmol) i Pd / C al 5% (54 % en H_2O , 3.31 g) en MeOH (300 mL) es va hidrogenar a temperatura ambient durant 18 hores, a una pressió de 30 bars. La suspensió resultant es va evaporar a sequetat, el residu es va redissoldre amb CH_2Cl_2 (150 mL) i es va filtrar sobre Celite[®]. Per evaporació del dissolvent del filtrat es va obtenir el tetraèster *exo,exo*-**175** contenint una petita quantitat (~3.5%, CG/EM) d'un altre estereoisòmer (3.21 g, 95.8 % de rendiment). El tetraèster *exo,exo*-**175** es va obtenir com a únic estereoisòmer per cristal·lització d'èter en forma de cristalls blancs.

Dades analítiques i espectroscòpiques de *exo,exo*-**175**:

TLC (gel de sílice, l = 6 cm): r.f. = 0.4 hexà/AcOEt (1:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO_4 .

Punt de fusió: 75.6-76.6 °C (èter).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.06 [dd, $J = 13.5$ Hz, $J' = 7.5$ Hz, 4 H, 2(4,6,8)- H_β], 2.58 [dd, $J = 13.5$ Hz, $J' = 11.8$ Hz, 4 H, 2(4,6,8)- H_α], 2.93 [tt, $J = 11.8$ Hz, $J' = 7.5$ Hz, 2 H, 3(7)-H], 3.63 (s, 6 H, CH_3O), 3.67 (s, 6 H, CH_3O).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 41.3 [CH_2 , C2(4,6,8)], 42.9 [CH , C3(7)], 52.0 i 52.1 [CH_3 , 1(5)- i 3(7)- CO_2CH_3], 62.4 [C, C1(5)], 173.7 i 175.0 [C, 1(5)- i 3(7)- CO_2CH_3].

IR (KBr) ν : 2998, 2948, 2885, 2838, 1730, 1452, 1433, 1358, 1338, 1299, 1284, 1251, 1236, 1213, 1198, 1178, 1088, 1054, 1027, 1010, 988, 952, 930, 901, 877, 852, 792, 775, 760, 675 cm^{-1} .

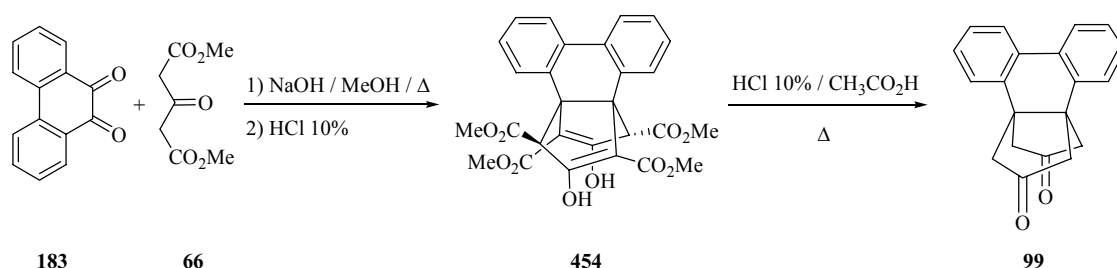
CG/EM (IE), t_r = 28.62 min., m/z (%): 343 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, <1), 311 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 60), 310 (21), 282 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 8), 256 (13), 251 (18), 250 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 44), 224 (29), 223 (45), 222 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 63), 191 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 23), 163 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 162 ($[\text{M}-3\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 26), 131 (21), 105 (30), 103 ($[\text{M}-3\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 48), 101 (35), 79 (19), 77 (20), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 39), 55 (23).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8$:	C: 56.13%	H: 6.48%
Trobat:	C: 55.88%	H: 6.53%

Dades d'EM de l'altre estereoisòmer (CG/EM):

CG/EM (IE), t_r = 28.07 min., m/z (%): 311 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 37), 310 (39), 282 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 22), 279 (15), 251 (18), 250 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 85), 224 (18), 223 (53), 222 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 46), 191 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 65), 190 (51), 163 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 162 ($[\text{M}-3\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 18), 151 (25), 131 (30), 105 (41), 104 (21), 103 ($[\text{M}-3\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 57), 101 (23), 79 (24), 77 (25), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 56), 55 (35).

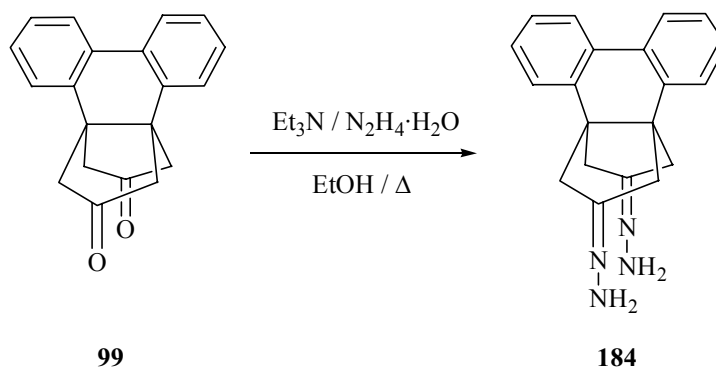
Obtenció de la 1,5-(2,2'-bifenilèn)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-diona, **99**^{28a,56d}


En un reactor de 2 L, proveït d'agitació mecànica i refrigerant de reflux, es va dissoldre NaOH (20.6 g, 505.0 mmol) en metanol (1.5 L). A continuació es va afegir acetondicarboxilat de dimetil **66** (45.4 g, 253 mmol) i la mescla resultant es va escalfar a 70 °C. Posteriorment, es va afegir fenantrenoquinona **183** (21.91 g, 100 mmol) i es va deixar reaccionar durant 48 hores a 70 °C amb agitació vigorosa. La suspensió resultant es va deixar temperar mantenint l'agitació i el precipitat format es va filtrar al buit rentant el sòlid amb metanol fred. El sòlid obtingut es va dissoldre amb H₂O (200 mL) i es va acidificar amb HCl al 10% (36 mL) fins pH ≈ 2. El precipitat format es va filtrar al buit i es va assecar, obtenint-se el tetraèster **454** (19.34 g) en forma de sòlid blanc. Les aigües metanòliques del primer filtrat es van evaporar a sequedat i el sòlid resultant es va dissoldre amb H₂O (800 mL) i es va acidificar la dissolució amb HCl al 10% (140 mL) fins pH ≈ 2, obtenint-se un sòlid escumós. Es va addicionar acetona (gotes) i el precipitat format es va filtrar al buit rentant-lo amb H₂O (100 mL) i acetona (200 mL) i es va assecar obtenint-se 8.77 g més de producte.

Posteriorment, en un matràs de 2 L, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió del tetraèster **454** (28.11 g, sòlid obtingut anteriorment) en CH₃CO₂H glacial (590 mL) i HCl al 10% (190 mL) i es va escalfar a reflux durant 5 hores. La dissolució resultant es va deixar temperar i a la suspensió formada se li va afegir gel (650 g). Una vegada es va fondre tot el gel, es va filtrar el precipitat format, es va rentar amb H₂O freda (fins desaparició de l'olor d'àcid acètic) i el sòlid obtingut es va assecar obtenint-se així la dicetona **99** (14.67 g, 51% de rendiment global des del compost **183**) en forma de sòlid groguenc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **99** corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{28a}

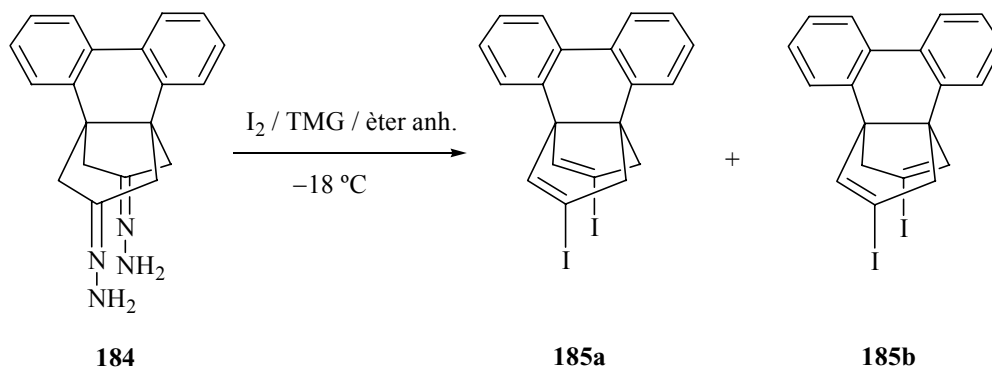
Obtenció de la 1,5-(2,2'-bifenilè)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-diona **184**^{56d,63}



En un matràs de tres boques d'1 L, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de la dicetona **99** (14.28 g, 49.52 mmol) en etanol absolut (210 mL). A continuació es va addicionar consecutivament Et₃N (111 mL, 0.79 mol) i hidrazina monohidratada (25.5 g, 515 mmol) i la dissolució resultant es va escalfar a reflux durant 3 hores. A continuació, la suspensió resultant es va deixar temperar i el precipitat format es va filtrar al buit rentant-lo amb etanol fred, obtenint-se així la bishidrazona **184** (12.23 g) en forma de sòlid blanc. Les aigües del filtrat es van concentrar a la meitat del volum, es van deixar refredar a 4 °C i el precipitat format es va filtrar i es va rentar amb etanol fred, obtenint-se 1.61 g més de producte (88% de rendiment).

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **184** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

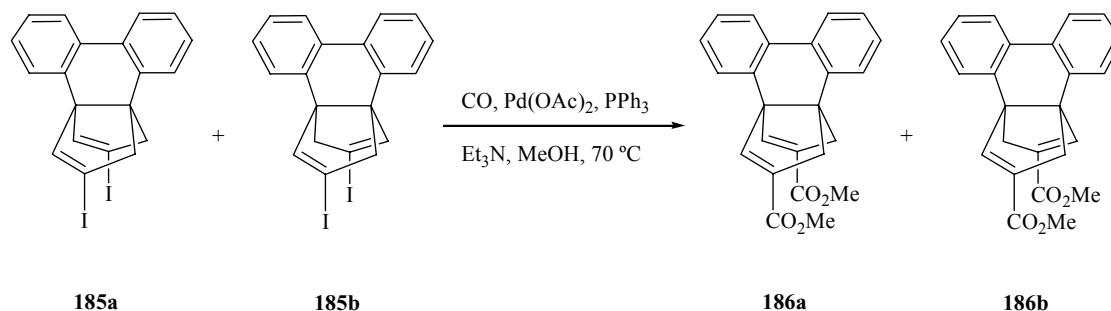
Obtenció d'una mescla d'1,5-(2,2'-bifenilè)-3,7-diiodo-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè, **185a** i 1,5-(2,2'-bifenilè)-3,7-diiodo-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè, **185b**^{56d,63}



En un matràs de tres boques de 2 L, proveït d'agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura, sistema d'addició de sòlids en atmosfera inerta i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió de la bishidrazona **184** (1.84 g, 43.74 mmol) en èter dietílic anhidre (690 mL) i es va afegir *N,N,N',N'*-tetrametilguanidina (TMG) (83 mL, 654.9 mmol). A continuació la mescla es va refredar a $-18\text{ }^\circ\text{C}$ i es va addicionar, en petites porcions, I_2 sòlid (66.6 g, 262 mmol) durant 50 minuts, tot mantenint la temperatura $\leq -18\text{ }^\circ\text{C}$. Acabada l'addició de I_2 , es va deixar reaccionar durant 15 minuts a aquesta temperatura i després es va agitar 17 hores a temperatura ambient. La mescla resultant es va tractar amb dissolució aquosa de $Na_2S_2O_3$ al 10% ($5 \times 300\text{ mL}$) i salmorra ($2 \times 300\text{ mL}$). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va concentrar fins aproximadament 150 mL. El sòlid groguenc format es va filtrar obtenint-se una mescla de diiodurs **185a** i **185b** (en relació aproximada 1:1.1, $^1\text{H-RMN}$) (13.44 g). Les aigües del filtrat es van evaporar fins aproximadament 25 mL i es va filtrar el sòlid format obtenint 1.67 g més de la mescla de diiodurs **185a** i **185b** (68% de rendiment).

Les dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla de diiodurs **185a** i **185b** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

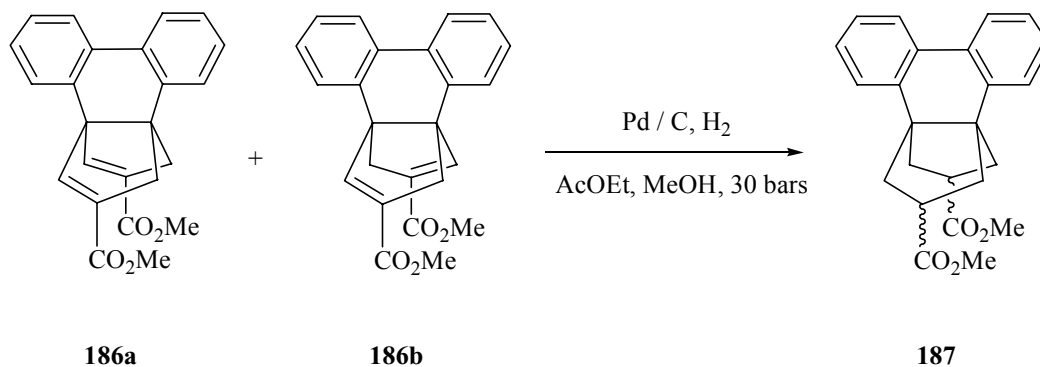
Obtenció d'una mescla d'1,5-(2,2'-bifenil)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-diè-3,7-dicarboxilat de dimetil, 186a i 1,5-(2,2'-bifenil)-*cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-diè-3,7-dicarboxilat de dimetil, 186b^{56d,63}



En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, es va preparar una suspensió de la mescla de diiodurs **185a** i **185b** en relació aproximada 1:1.1 (15.11 g, 29.74 mmol), PPh₃ (1.58 g, 5.96 mmol), Pd(OAc)₂ (668 mg, 2.97 mmol) i Et₃N (25.3 mL) en MeOH (380 mL). Una vegada acabada l'addició dels reactius es va tancar l'argó, es va saturar el sistema amb CO i es va escalfar a 70 °C durant 17 hores. La mescla es va deixar refredar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un sòlid marronós que es va redissoldre amb CH₂Cl₂ (400 mL). La mescla es va filtrar per gravetat i el filtrat es va rentar amb dissolució aquosa d'HCl al 10% (3 × 350 mL), amb dissolució saturada de NaHCO₃ (3 × 350 mL) i salmorra (2 × 350 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu marronós (12.64 g), que es va purificar per filtració amb gel de sílice (15 g) rentant-lo primerament amb hexà (3 × 200 mL) i després amb hexà/acetat d'etil (1:1) (8 × 200 mL). Per sublimació del sòlid marró clar (6.96 g) obtingut a 215 °C/1-2 Torr va donar una mescla de dièsters **186a** i **186b** (en relació aproximada 1:1.1, ¹H-RMN) (6.11 g, 55 % de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla de dièsters **186a** i **186b** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

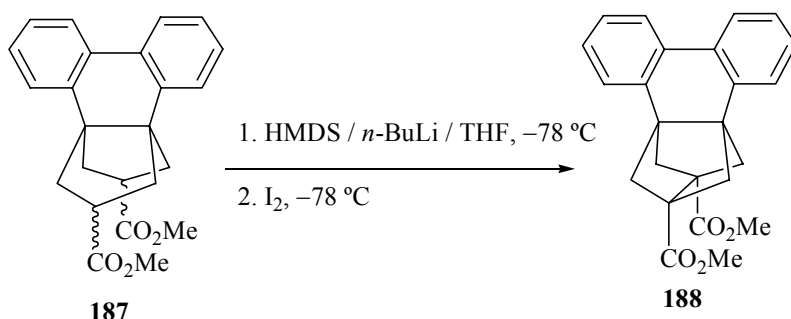
Obtenció d'1,5-(2,2'-bifenilè)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-dicarboxilat de dimetil, **187**^{56d,63}



Una suspensió de la mescla de dièsters **186a** i **186b** (en relació aproximada 1:1.1, ¹H-RMN, 5.33 g, 14.3 mmol) i Pd / C al 5% (54 % en H₂O, 5.33 g) en AcOEt (145 mL) i MeOH (145 mL) es va hidrogenar a temperatura ambient durant dos dies, a una pressió de 30 bars. La suspensió resultant es va filtrar sobre Celite[®] i el filtrat es va evaporar a sequedat. El sòlid i la Celite[®] es van rentar amb CH₂Cl₂ (250 mL) i el rentat es va unir amb el residu anterior. La dissolució resultant es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se una mescla d'estereoisòmers de **187** (en relació aproximada *endo,endo*-, *exo,endo*- i *exo,exo*- = 73:23:4, ¹H-RMN) (4.74 g, 88% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

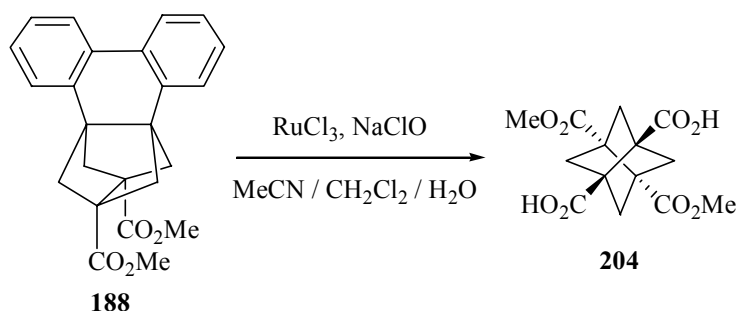
Les dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla d'estereoisòmers de **187** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

Obtenció de 3,7-(2,2'-bifenil)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, **188**^{56d,63}



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de termòmetre intern de baixa temperatura, embut d'addició de pressió compensada, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució d'HMDS (5.5 mL, 26.1 mmol) en THF anhidre (28 mL) i es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ amb un bany d'acetona/neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (9.6 mL d'una dissolució 2.5 M en hexà, 24.0 mmol) i es va deixar una hora a aquesta temperatura. Passat aquest temps es va afegir, gota a gota, una dissolució de la mescla de dièster **187** (en relació aproximada *endo,endo-*, *exo,endo-* i *exo,exo-* = 73:23:4, ¹H-RMN) (4.12 g, 10.94 mmol) en THF anhidre (28 mL) i es va deixar una hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la mescla formada se li va addicionar, gota a gota, una dissolució de I₂ (2.78 g, 10.94 mmol) en THF anhidre (68 mL). La dissolució es va agitar durant 1 hora a aquesta temperatura, es va treure el bany i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient i es va agitar a aquesta temperatura durant 15 hores. La mescla de reacció es va acidificar amb HCl al 10% (20 mL), es va eliminar el THF a pressió reduïda i es va extreure amb èter dietílic (4 × 125 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 125 mL) i salmorra (2 × 125 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu taronja (4.63 g), que es va rentar amb èter dietílic (8 mL) donant el dièster tricíclic **188** (2.49 g, 61% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **188** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

Obtenció de l'àcid 3,7-bis(metoxicarbonil)tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxílic, **204**


En un matràs d'una boca de 500 mL, proveït d'embut d'addició de pressió compensada i agitació magnètica, es va preparar una dissolució del dièster **188** (0.48 g, 1.28 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL), CH_3CN (10 mL) i H_2O (20 mL). Després es va addicionar $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (17 mg, 0.08 mmol) i amb el sistema ben tancat es va addicionar, gota a gota, NaOCl (175 mL, dissolució aquosa al 4.25%, aprox. 100 mmol). La mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 93 hores. La fase orgànica es va separar i la fase aquosa es va rentar amb CH_2Cl_2 (4×20 mL), es va refredar a 0°C , es va acidificar ($\text{pH} \approx 2-3$) amb HCl al 10% (5 mL) i es va extreure amb AcOEt (4×50 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el diàcid **204** (0.32 g, 79% de rendiment) en forma d'un semisòlid groguenc.

La mostra analítica de **204** es va obtenir per cristal·lització amb hexà/ AcOEt (1:3) obtenint-se un sòlid blanc (30% de rendiment).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **204**:

Punt de fusió: $238-239^\circ\text{C}$ (hexà/ AcOEt).

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.23 [s ample, 8 H, 2(4,6,8)- H_2], 3.68 (s, 6 H, CH_3O), 4.89 (s ample, 2 H, CO_2H).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 52.6 [CH_3 , 3(7)- CO_2CH_3], 53.3 [CH_2 , C2(4,6,8)], 58.9 (C) i 59.0 (C) [C1(5) i C3(7)], 173.0 (C) i 174.4 (C) [CO_2H i CO_2CH_3].

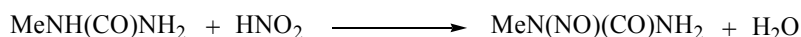
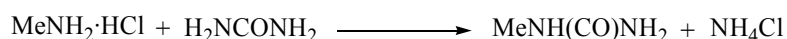
IR (KBr) ν : 3750-2800 (màxima absorció a 3166, 3005, 2955), 1738, 1687, 1485, 1437, 1398, 1316, 1289, 1244, 1224, 1146, 1126, 1081, 1004, 929, 828, 762, 681, 648 cm^{-1} .

EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 295 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 4), 281 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 15), 263 ($[\text{M}-\text{OH}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 11), 248 ($[\text{M}-2\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 14), 234 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}]^+$, 56), 195 (32), 190 (44), 163 (48), 162 (43), 131 (41), 119 (44), 103 (90), 91 (40), 77 (79), 65 (47), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 100).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8$:	C: 53.85%	H: 5.16%
Calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8 \cdot 0.75 \text{H}_2\text{O}$:	C: 51.61%	H: 5.41%
Trobat:	C: 51.31%	H: 5.02%

NOTA: En posteriors repeticions d'aquesta reacció el semisòlid obtingut de **204** es va solidificar per trituració amb èter (32% de rendiment).

Obtenció de l'*N*-nitroso-*N*-metilurea¹⁶³

En un matràs de 2 L de capacitat, es va col·locar una dissolució aquosa de metilamina al 40% (240 g, 3.08 mmol) i es va afegir HCl concentrat fins a pH àcid (300 mL), refredant externament amb un bany de gel. Es va addicionar urea (600 g, 10 mol) i es va escalfar la mescla de reacció a reflux durant tres hores. La dissolució resultant es va refredar a 0 °C i es va afegir NaNO₂ (220 g, 3.19 mol).

Sobre una mescla de gel (1200 g) i H₂SO₄ concentrat (200 g) mantinguda a 0 °C mitjançant un bany de gel/sal, es va afegir cuidadosament la dissolució freda d'*N*-metilurea i nitrit sòdic, mentres s'agitava enèrgicament. L'*N*-nitroso-*N*-metilurea formada es va separar per filtració al buit, es va rentar amb H₂O freda (200 mL), es va assecar a pressió reduïda fins a pes constant (222 g, 70% de rendiment), i es va guardar en la nevera fins al moment d'utilitzar-se.

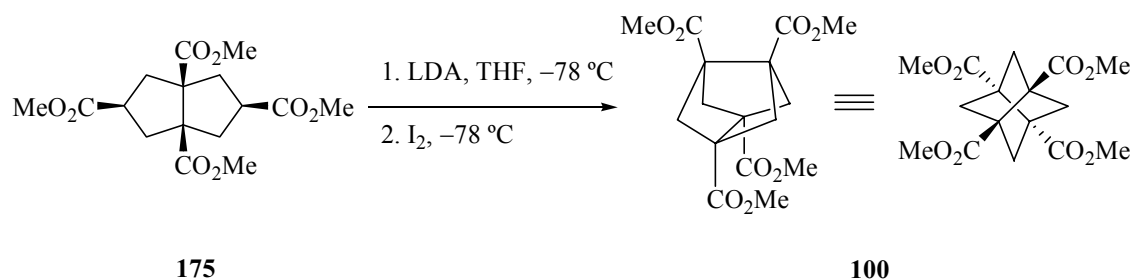
Obtenció de dissolució etèrea de diazometà

En un erlenmeyer de 250 mL, es va col·locar èter dietílic (70 mL) i dissolució aquosa de KOH al 40% (70 mL). La mescla es va refredar amb un bany de gel i es va afegir *N*-nitroso-*N*-metilurea (10 g). Després d'agitar uns minuts la fase etèrea contenint el diazometà es va decantar i es va utilitzar sense destil·lar.

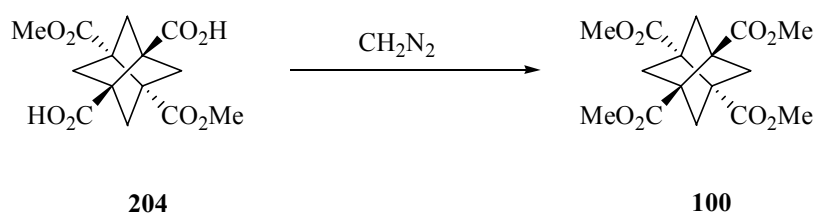
¹⁶³ a) Arndt, F. *Org. Synth. Coll.* **1943**, 2, 165-167. b) Arndt, F. *Org. Synth. Coll.* **1943**, 2, 461-464.

Obtenció del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, 100

a) A partir del *cis*-biciclo[3.3.0]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, 175



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït de termòmetre de baixa temperatura, agitació magnètica i atmosfera d'argó, es va preparar una dissolució de diisopropilamina anhidre (1.58 mL, 11.2 mmol) en THF anhidre (12.2 mL) i es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (temperatura del bany) amb un bany d'acetona/neu carbònica. A la dissolució freda es va addicionar, gota a gota, *n*-BuLi (4.5 mL d'una dissolució 2.5 M en hexà, 11.2 mmol) i es va deixar una hora a aquesta temperatura. Passat aquest temps es va afegir, gota a gota, una dissolució del tetraèster **175** (1.6 g, 4.68 mmol) en THF anhidre (28 mL) i es va deixar una hora a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. A la suspensió formada se li va addicionar, gota a gota, una dissolució de I_2 (1.42 g, 5.62 mmol) en THF anhidre (33 mL). La dissolució vermellova es va agitar durant 1 hora a aquesta temperatura, es va treure el bany i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient durant tota la nit. La mescla de reacció es va acidificar amb HCl al 10% (11 mL), es va eliminar el THF a pressió reduïda i es va extreure amb AcOEt (4×70 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (3×70 mL) i amb dissolució aquosa saturada de NaCl (2×70 mL), es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (1.81 g), que rentat amb èter dietílic va donar el tetraèster tricíclic **100** (0.921 g, 57.8% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

b) A partir de l'àcid 3,7-bis(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxílic, **204**

El diàcid **204** (25 mg, 0.1 mmol) es va tractar amb excés de dissolució de diazometà en èter dietílic fins a persistència de color groc. A continuació es va destruir l'excés de diazometà per addició d'àcid acètic. El residu obtingut per evaporació dels dissolvents a pressió reduïda va donar lloc al tetraèster tricíclic **100** (24 mg, 89% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **100**:

Punt de fusió: 223-225 °C (èter).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.27 (s, 8 H, CH₂), 3.71 (s, 12 H, CH₃O).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 52.1 [CH₃, 1(3,5,7)-CO₂CH₃], 52.2 [CH₂, C2(4,6,8)], 57.4 [C, C1(3,5,7)], 171.1 [C, 1(3,5,7)-CO₂CH₃].

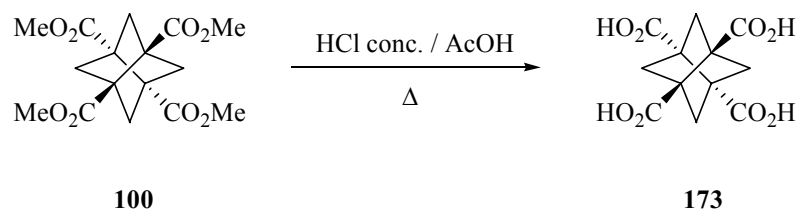
IR (KBr) ν: 3006, 2958, 2907, 2851, 1732, 1489, 1439, 1349, 1332, 1298, 1263, 1229, 1210, 1173, 1141, 1124, 1085, 1024, 936, 927, 865, 802, 790, 764, 752 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 27.18 min., m/z (%): 340 (M⁺, 0.1), 309 ([M-CH₃O]⁺, 30), 280 ([M-HCO₂CH₃]⁺, 14), 249 (28), 248 ([M-HCO₂CH₃-CH₃OH]⁺, 100), 241 (67), 221 (41), 220 ([M-2HCO₂CH₃]⁺, 31), 217 (17), 216 (32), 210 (12), 209 (91), 190 (12), 189 ([M-2HCO₂CH₃-CH₃O]⁺, 80], 188 (16), 177 (41), 165 (18), 162 (12), 161

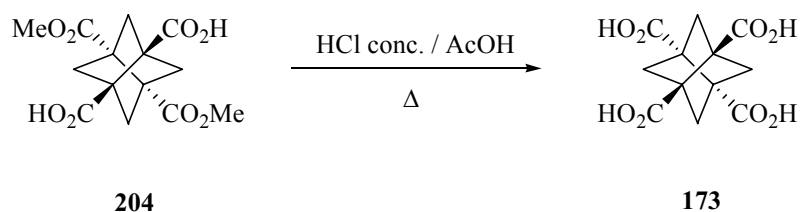
([M-2HCO₂CH₃-CO₂CH₃]⁺, 55), 160 ([M-3HCO₂CH₃]⁺, 16), 133 (24), 119 (23), 105 (21), 103 (34), 91 (22), 79 (12), 77 (33), 65 (12), 59 ([CO₂CH₃]⁺, 85), 51 (12).

Anàlisi elemental:

Calculat per C ₁₆ H ₂₀ O ₈ :	C: 56.47%	H: 5.92%
Trobat:	C: 56.12%	H: 6.17%

Obtenció de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxílic, 173
a) A partir del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, 100


En un matràs d'una boca de 250 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió del tetraèster **100** (2.41 g, 7.08 mmol) en HCl concentrat (57 mL) i AcOH glacial (57 mL). La suspensió es va escalfar a reflux durant 15 hores. A continuació, la suspensió resultant es va deixar temperar i el precipitat format es va filtrar al buit rentant-lo amb AcOEt (40 mL), obtenint-se així el tetraàcid **173** en forma de sòlid blanc (1.80 g). Les aigües del filtrat es van evaporar a sequedat obtenint-se un residu fosc (1.36 g), que rentat amb AcOEt (20 mL) va donar més **173** (98 mg) (rendiment global del 94%).

b) A partir de l'àcid 3,7-bis(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxílic, 204


En un matràs d'una boca de 50 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió del dièster **204** (801 mg, 2.57 mmol) en HCl concentrat (10 mL) i AcOH glacial (10 mL). La suspensió es va escalfar a reflux durant 16 hores. A continuació, la suspensió resultant es va deixar temperar i el precipitat format es va filtrar al buit rentant-lo amb AcOEt (20 mL), obtenint-se així el tetraàcid **173** en forma de sòlid blanc (675 mg). Les aigües del filtrat es van evaporar a sequedat obtenint-se un residu fosc (31 mg), que rentat amb AcOEt (5 mL) va donar més **173** (18 mg) (rendiment global del 95%).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **173**:

Punt de fusió: > 300 °C (descomposició).

^1H -RMN (300 MHz, CD_3OD) δ : 2.23 [s, 8 H, 2(4,6,8)- H_2], 4.96 (s ample, 4 H, CO_2H).

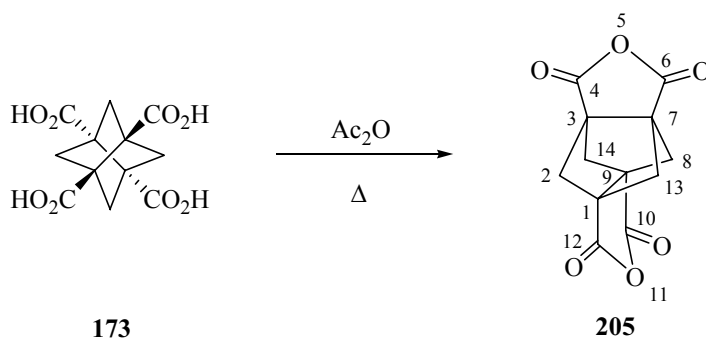
^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 53.5 [CH_2 , C2(4,6,8)], 59.1 [C, C1(3,5,7)], 174.7 (C, C O_2H).

IR (KBr) ν : 3500-2300 (màxims a 3008, 2910, 2722, 2631, 2563), 1690, 1489, 1418, 1316, 1272, 1256, 1213, 1149, 1091, 896, 785, 733, 649 cm^{-1} .

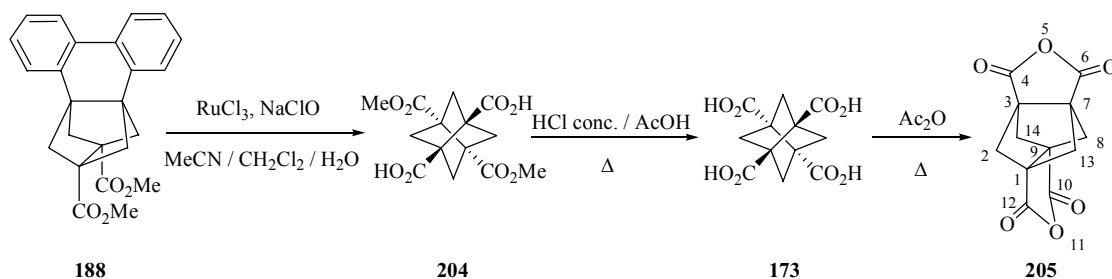
EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 267 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 2), 248 ($[\text{M}-2\text{H}_2\text{O}]^+$, 3), 238 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 3), 220 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 66), 192 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 21), 181 (35), 176 (33), 175 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{H}-\text{OH}]^+$, 24), 150 (27), 149 (39), 148 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{H}-\text{CO}_2]^+$, 49), 147 (24), 137 (45), 132 (30), 131 (28), 119 (33), 105 (54), 104 (52), 103 (83), 91 (50), 79 (39), 78 (43), 77 (96), 65 (100).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_8$:	C: 50.71%	H: 4.26%
Trobat:	C: 50.51%	H: 4.30%

Obtenció de la 5,11-dioxapentaciclo[5.5.1.1^{3,9}.0^{1,9}.0^{3,7}]tetradecan-4,6,10,12-tetrona, 205
a) A partir de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxílic, 173


En un matràs d'una boca de 250 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió del tetraàcid **173** (1.67 g, 5.88 mmol) en anhídrid acètic (70 mL) i la suspensió es va escalfar a reflux durant 2 hores. A continuació, es va deixar temperar i es va evaporar a sequedat a pressió reduïda obtenint-se un residu fosc corresponent al dianhídrid desitjat **205** (1.43 g). El producte es va sublimar (240-250 °C/1 Torr) obtenint-se així el dianhídrid pur (1.12 g, 77% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

b) A partir del 3,7-(2,2'-bifenilè)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, 188


En un matràs d'una boca d'1 L, proveït d'embut d'addició de pressió compensada i agitació magnètica, es va preparar una dissolució del dièster **188** (1.48 g, 3.95 mmol) en CH₂Cl₂ (50 mL), CH₃CN (50 mL) i H₂O (97 mL). Posteriorment es va addicionar RuCl₃·H₂O

(49 mg, 0.24 mmol) i amb el sistema ben tancat es va addicionar, gota a gota, NaClO (520 mL, dissolució aquosa al 4.25%, aprox. 300 mmol). La mescla de reacció es va agitar vigorosament a temperatura ambient durant 7 dies. La fase orgànica es va separar i la fase aquosa es va rentar amb CH₂Cl₂ (4 × 60 mL), es va refredar a 0 °C, es va acidificar (pH ≈ 2-3) amb HCl al 10% (8 mL) i es va extreure amb AcOEt (4 × 100 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el diàcid **204** (1.01 g) en forma de sòlid blanc. La fase aquosa àcida es va rotavaporar a sequedat i es va digerir amb AcOEt (200 mL) a reflux, obtenint-se així 0.33 g més de producte en forma de sòlid blanc escumós.

Posteriorment en un matràs d'una boca de 100 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió dels sòlids obtinguts anteriorment (1.34 g) en HCl concentrat (16 mL) i AcOH glacial (16 mL). La suspensió es va escalfar a reflux durant 15 hores. A continuació, la suspensió resultant es va deixar temperar i es va evaporar a sequedat obtenint-se un residu fosc corresponent al tetraàcid **173** (1.12 g).

Seguidament es va preparar una suspensió del residu obtingut en anhídrid acètic (45 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 2 hores. A continuació, es va deixar temperar i es va evaporar a sequedat a pressió reduïda obtenint-se un residu fosc (0.96 g), que es va sublimar (240-250 °C/1 Torr) obtenint-se així el dianhídrid **205** (0.33 g, 33.7% de rendiment a partir de **188**) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **205**:

Punt de fusió: > 300 °C (descomposició).

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.77 [s, 2(8,13,14)-H₂].

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 50.2 [C, C1(3,7,9)], 58.9 [CH₂, C2(8,13,14)], 168.1 [C, C4(6,10,12)].

IR (KBr) ν: 2923, 2854, 1835, 1783, 1484, 1271, 1248, 1206, 1140, 1123, 989, 939, 843, 767, 716, 616 cm⁻¹.

EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 249 ($[M+1]^+$, 1), 204 ($[M-CO_2]^+$, 95), 176 ($[M-CO_2-CO]^+$, 24), 150 (37), 148 (22), 132 ($[M-2CO_2-CO]^+$, 33), 131 (26), 105 (26), 104 ($[M-2CO_2-2CO]^+$, 96), 103 (69), 92 (31), 91 (30), 78 (90), 77 (54), 63 (45), 52 (65), 51 (100).

Anàlisi elemental:

Calculat per $C_{12}H_8O_6$:

C: 58.07%

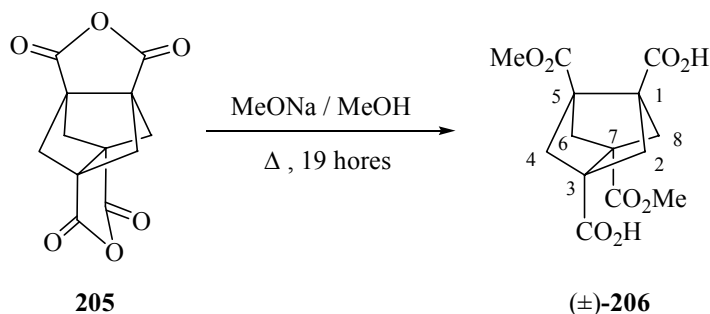
H: 3.25%

Trobat:

C: 57.75%

H: 3.25%

Obtenció de l'àcid (±)-5,7-bis(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-206



En un matràs d'una boca de 250 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va preparar una suspensió del dianhídrid **205** (1.08 g, 4.35 mmol) en metanol anhidre (70 mL), s'afegí MeONa sòlid (2.35 g, 43.5 mmol) i la suspensió resultant es va escalfar 19 hores a reflux. Seguidament es va evaporar el metanol i el sòlid obtingut es va redissoldre en aigua (50 mL) i es va rentar amb AcOEt (2 × 9 mL). La fase aquosa es va acidificar amb HCl concentrat fins a pH àcid (5 mL), precipitant el doble hemièster (±)-**206** en forma de sòlid blanquinós que es va filtrar al buit i es va rentar amb aigua (3 × 3 mL). El sòlid obtingut es va assecar en un dessecador fins a pes constant (988 mg). Les aigües mares, es van extreure amb AcOEt (4 × 30 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es van evaporar a sequedat obtenint-se un residu groguenc (0.33 g), que per cristal·lització amb AcOEt/*n*-pentà (3:1) (20 mL) van donar lloc a 247 mg més de producte (rendiment global del 91%).

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-**206**:

Punt de fusió: 219-221 °C (AcOEt/*n*-pentà).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 2.19-2.27 [senyal complexa, 8 H, 2-H₂, 4(8)-H₂ i 6-H₂], 3.68 [s, 6 H, 5(7)-CO₂CH₃], 4.86 [s ample, 2 H, 1(3)-CO₂H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 52.4 [CH_3 , 5(7)- CO_2CH_3], 52.9 (CH_2 , C6), 53.2 [CH_2 , C4(8)], 53.6 (CH_2 , C2), 58.6 [C, C1(3)], 59.3 [C, C5(7)], 173.1 [C, 5(7)- CO_2CH_3], 174.3 [C, 1(3)- CO_2H].

IR (KBr) ν : 3700-2400 (màxims a 3549, 3004, 2958, 2845, 2710, 2640, 2565), 1712, 1488, 1443, 1335, 1309, 1281, 1239, 1172, 1145, 1089, 1012, 931, 802, 752 cm^{-1} .

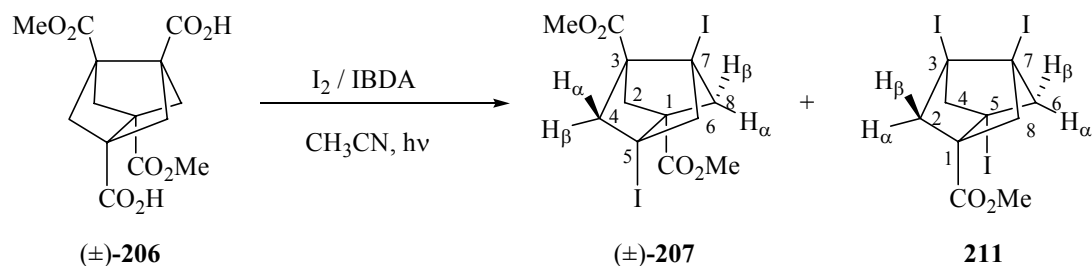
EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 313 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 2), 295 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 6), 281 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 34), 248 ($[\text{M}-2\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 26), 235 (19), 234 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{H}_2\text{O}]^+$, 100), 220 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 54), 209 (43), 195 (44), 175 (43), 151 (43), 147 (33), 119 (44), 103 (57), 91 (31), 77 (58), 65 (39), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 52).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8$:	C: 53.85%	H: 5.16%
Calculat per $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_8 \cdot 0.5 \text{H}_2\text{O}$:	C: 52.34%	H: 5.33%
Trobat:	C: 52.28%	H: 5.19%

Obtenció del (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (±)-207, i 3,5,7-triiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1-carboxilat de metil, 211

a) A partir de l'àcid (±)-5,7-bis(metoxicarbonil)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-206

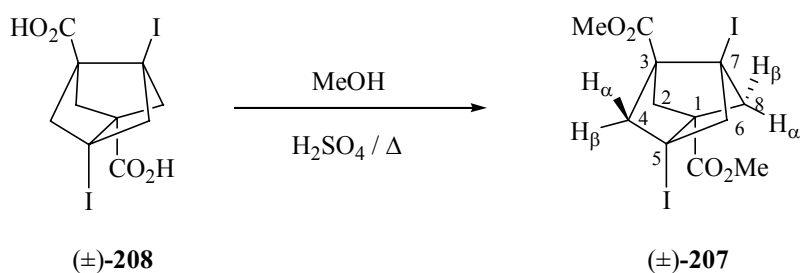


En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid (±)-**206** (700 mg, 2.24 mmol), iode (1.25 g, 4.93 mmol) i iodosobenzediacetat (1.62 g, 98% de riquesa, 4.93 mmol) en CH₃CN anhidre (50 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb una bombeta de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (1.25 g, 4.93 mmol) i iodosobenzediacetat (1.62 g, 98% de riquesa, 4.93 mmol) i es va continuar la irradiació 20 hores més.

La dissolució es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es va redissoldre amb CH₂Cl₂ (100 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 50 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 50 mL) i salmorra (2 × 50 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (430 mg).

Per cromatografia en columna de gel de sílice (21 g, Ø = 3 cm) eluint amb mescles hexà/AcOEt (45:1) (80 mL) es va separar el compost triiodat **211** (60 mg, 5% de rendiment) en forma de sòlid blanc. Eluint amb mescles hexà/AcOEt (30:1) (400 mL) es va separar el compost diiodat (±)-**207** (337 mg, 32% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

NOTA: En el cas d'utilitzar CH₂Cl₂ anhidre com a dissolvent, es va obtenir el producte diiodat (±)-**207** amb un 16% de rendiment.

b) A partir de l'àcid (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-208

En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va dissoldre el compost (±)-208 (0.9 g, 2.0 mmol) en MeOH anhidre (10 mL), es va afegir H₂SO₄ concentrat (1 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 18 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va filtrar el precipitat blanc format. El sòlid blanc es va redissoldre en CH₂Cl₂ (40 mL) i es va rentar amb H₂O (3 × 10 mL) i NaHCO₃ (2 × 10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se el dièster (±)-207 (0.84 mg, 88% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-207:

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització amb AcOEt.

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.44 (hexà/AcOEt 3:1).

Punt de fusió: 154-155 °C (AcOEt).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 2.180 [dt, *J* = 10.2 Hz, *J'* = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_β], 2.182 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H, 2-H₂), 2.54 [dt, *J* = 10.2 Hz, *J'* = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_α], 2.55 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H, 6-H₂), 3.78 [s, 6 H, 1(3)-CO₂CH₃].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 28.5 [C, C5(7)], 50.4 (CH₂, C2), 52.2 [CH₃, 1(3)-CO₂CH₃], 60.0 [CH₂, C4(8)], 60.8 [C, C1(3)], 68.7 (CH₂, C6), 169.8 [C, 1(3)-CO₂CH₃].

IR (KBr) ν : 3002, 2945, 2908, 2846, 1727, 1437, 1320, 1269, 1228, 1124, 1060, 941 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 27.11$ min., m/z (%): 349 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 6), 317 ($[\text{M}-\text{I}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 38), 289 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 45), 190 (28), 189 (25), 162 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 76), 131 (25), 104 (31), 103 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 102 (45), 91 (33), 78 (36), 77 (75), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 83).

EM (IQ, CH_4), m/z (%): 477 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 44), 445 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 17), 417 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 15), 350 (18), 349 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 69), 318 (32), 317 ($[\text{M}-\text{I}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 82), 291 (21), 290 (57), 289 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 100), 223 (25), 222 (29), 221 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HI}]^+$, 46), 191 (35), 190 (48), 189 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HI}-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 48), 163 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 49), 162 (52), 161 (25), 131 (24), 103 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 42).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{I}_2\text{O}_4+\text{H}]^+$:	476.9060
Trobada:	476.9071

Dades analítiques i espectroscòpiques de **211**:

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització amb èter dietílic.

TLC (gel de sílice, $l = 7$ cm): r.f. = 0.56 (hexà/AcOEt 3:1).

Punt de fusió: 120-122 $^\circ\text{C}$ (èter dietílic).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.31 [m, 2 H, 2(8)- H_β], 2.53 [m, 2 H, 4(6)- H_α], 2.56 [m, 2 H, 2(8)- H_α], 2.65 [m, 2 H, 4(6)- H_β], 3.79 (s, 3 H, CO_2CH_3).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 27.9 (C, C5), 39.9 [C, C3(7)], 52.3 (CH_3 , CO_2CH_3), 60.5 [CH_2 , C2(8)], 61.2 (C, C1), 69.1 [CH_2 , C4(6)], 168.7 (C, CO_2CH_3).

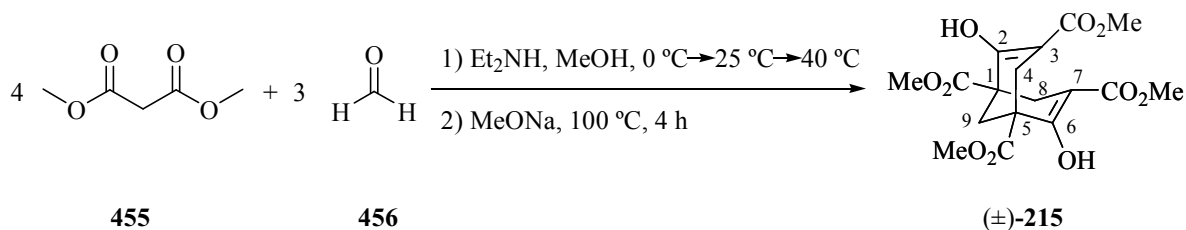
IR (KBr) ν : 2986, 2956, 2929, 2851, 1732, 1475, 1422, 1314, 1265, 1227, 1121, 1070, 958, 942, 877, 793, 640 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 26.59$ min., m/z (%): 544 (M^+ , < 1), 417 ($[M-I]^+$, 1), 389 ($[M-I-CO]^+$, 2), 357 ($[M-I-HCO_2CH_3]^+$, 2), 290 (27), 289 ($[M-I-HI]^+$, 99), 163 (50), 162 ($[M-HI-2I]^+$, 90), 104 (51), 103 ($[M-3I-HCO_2CH_3]^+$, 100), 102 (23), 78 (31), 77 (49), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 25).

Massa exacta:

Calculada per $[C_{10}H_{11}I_3O_2]^+$:	543.7893
Trobada:	543.7896

Obtenció del (±)-2,6-dihidroxiciclo[3.3.1]nona-2,6-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil o èster de Meerwein, (±)-215⁸⁵



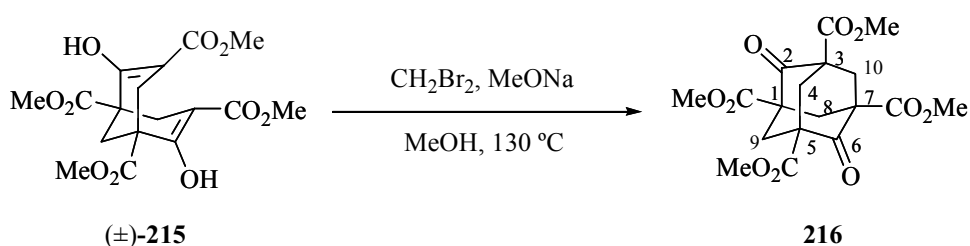
En un matràs de tres boques de 2 L, proveït de refrigerant de reflux, agitació mecànica i termòmetre intern, es va barrejar malonat de dimetil, **455** (520 g, 3.94 mol) i formaldehid (**456**, solució aquosa al 40%, 240 g, 3.2 mol) a 0 °C. Posteriorment es va addicionar Et₂NH (28 mL, 0.27 mol, tot vigilant que la temperatura no augmentés dels 0-5 °C) i MeOH (80 mL), quantitat suficient per a donar lloc a una dissolució clara, i la mescla es va agitar 12 hores a 0 °C, 24 hores a 25 °C i 48 hores a 40 °C. La solució viscosa resultant es va refredar a 0 °C, es va eliminar per decantació la fase aquosa i la fase orgànica resultant es va rentar successivament amb H₂SO₄ 2 N (3 × 80 mL) i H₂O (3 × 80 mL). Del líquid viscos obtingut es va destil·lar el malonat de dimetil que no va reaccionar (58.5 g) a 100 °C/1 Torr. L'oli espès marronós resultant (454 g) es va tractar amb una dissolució de MeONa en metanol, preparada prèviament a partir de 68 g de Na i 960 mL de MeOH, i després es va escalfar a reflux durant 4 hores a 100 °C, acoblant en el muntatge un tub de CaCl₂. Durant aquest temps va precipitar un sòlid de color groc pàl·lid. A continuació, la suspensió groguenca resultant es va deixar temperar i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es va tractar amb H₂O-gel (800 mL) i es va rentar amb èter (3 × 160 mL). A través de la fase aquosa es va passar un corrent de CO₂ gas fins a pH ≈ 7-8, per donar lloc a un sòlid groc pàl·lid que es va filtrar i es va rentar amb H₂O freda (80 mL). El sòlid obtingut es va dissoldre en CH₂Cl₂ (800 mL) i es va rentar amb H₂O (200 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli que es va precipitar amb èter donant l'èster de Meerwein (±)-**215** (138.5 g, 36.6% de rendiment) en forma de sòlid blanc-rosa pàl·lid.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-**215** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.32 (s, 2 H, 9- H_2), 2.86 [s, 4 H, 4(8)- H_2], 3.75 (s, 6 H, $2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 3.77 (s, 6 H, $2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 12.15 (s, 2 H, 2OH).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 29.7 [CH_2 , C4(8)], 35.3 (CH_2 , C9), 47.7 [C, C1(5)], 51.9 (CH_3) i 52.7 (CH_3) [1(5)- CO_2CH_3 i 3(7)- CO_2CH_3], 96.8 [C, C3(7)], 168.0 [C, C2(6)], 171.8 (C) i 172.4 (C) [1(5)- CO_2CH_3 i 3(7)- CO_2CH_3].

Obtenció del 2,6-dioxoadamantan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **216**⁸⁵

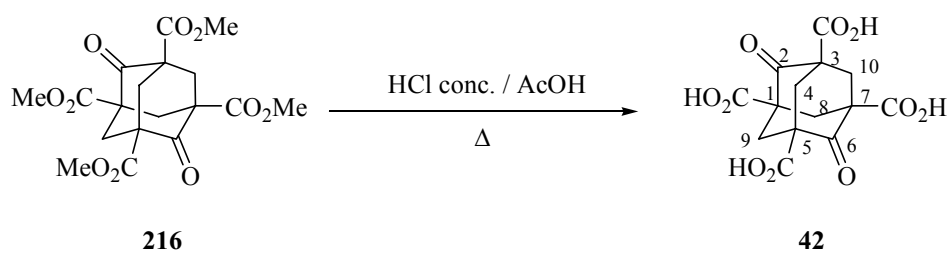


En un reactor a pressió proveït d'agitació magnètica, es va barrejar l'èster **(±)-215** (16.27 g, 42.3 mmol), CH_2Br_2 (26 mL, 64.7 g, 372 mmol) i una dissolució de MeONa en metanol, preparada prèviament a partir de Na (2.24 g, 97 mmol) i MeOH (30 mL), i després es va escalfar durant 10 hores a 130 °C. Posteriorment es va deixar refredar a temperatura ambient tota la nit. El sòlid resultant es va filtrar i es va rentar amb MeOH (70 mL) i H_2O (350 mL), obtenint-se així la diona **216** (6.27 g, 37.4% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **216** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2.91 [s, 8 H, 4(8,9,10)- H_2], 3.67 (s, 12 H, 4 CO_2CH_3).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 41.6 [CH_2 , C4(8,9,10)], 52.6 [CH_3 , 1(3,5,7)- CO_2CH_3], 55.5 [C, C1(3,5,7)], 168.7 [C, 1(3,5,7)- CO_2CH_3], 204.0 [C, C2(6)].

Obtenció de l'àcid 2,6-dioxadamantan-1,3,5,7-tetracarboxílic, **42**⁸⁶


En un matràs d'una boca de 250 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió del tetraèster **216** (5.24 g, 13.2 mmol) en HCl concentrat (27 mL) i AcOH glacial (53 mL). La suspensió es va escalfar a reflux durant 35 hores. A continuació, la dissolució resultant es va deixar temperar i es va evaporar a sequedat obtenint-se el tetraàcid **42** (4.48 g, rendiment quantitatiu) en forma de sòlid blanc.

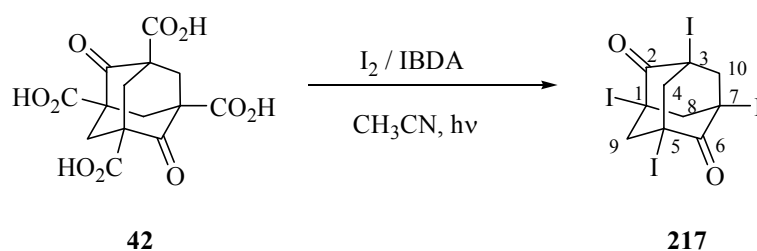
La mostra analítica es va obtenir per recristal·lització amb AcOH glacial (20 mL).

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **42** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 2.75 [s ample, 8 H, 4(8,9,10)-H₂], 13.07 (s ample, 4 H, CO₂H).

¹³C-RMN (75.4 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 42.6 [CH₂, C4(8,9,10)], 55.4 [C, C1(3,5,7)], 170.1 [C, 1(3,5,7)-CO₂H], 204.9 [C, C2(6)].

Obtenció de la 1,3,5,7-tetraiodo-2,6-adamantandiona, 217



En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del tetraàcid **42** (4.74 g, 13.93 mmol), iode (15.56 g, 61.3 mmol) i iodosobenzediacetat (20.14 g, 98% de riquesa, 61.3 mmol) en CH₃CN anhidre (280 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb dues bombetes de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (15.56 g, 61.3 mmol) i iodosobenzediacetat (20.14 g, 98% de riquesa, 61.3 mmol) i es va continuar la irradiació 20 hores més.

La mescla es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es va redissoldre amb AcOEt (450 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 150 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 150 mL) i salmorra (2 × 150 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. Posteriorment, es va microdestil·lar el iodobenzè generat al buit (100 °C/1-2 Torr) obtenint-se un residu groguenc (6.68 g), que es va dissoldre en AcOEt (250 mL) i es va assecar deixant-lo agitar amb 15 g de P₂O₅ durant tota la nit. El residu negre obtingut es va filtrar, es va rentar amb AcOEt (200 mL) i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid blanc-taronjós que amb posterior rentat amb èter dietílic (20 mL) va donar lloc el tetraiodur **217** (4.45 g, 48% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica de **217** es va obtenir per sublimació (220-230 °C/1 Torr).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **217**:

Punt de fusió: 307-308 °C (sublimat).

^1H -RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.72 [s, 8 H, 4(8,9,10)-H₂].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, DMSO- d_6) δ : 46.6 [C, C1(3,5,7)], 62.2 [CH₂, C4(8,9,10)], 193.9 [C, C2(6)].

IR (KBr) ν : 2965, 2924, 1736, 1438, 1318, 1268, 1034, 765, 661, 634 cm^{-1} .

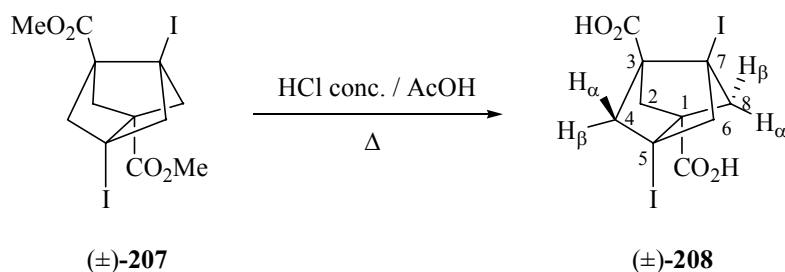
CG/EM (IE), t_r = 28.46 min., m/z (%): 668 (M^+ , 6), 541 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 29), 513 ($[\text{M}-\text{I}-\text{CO}]^+$, 5), 386 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{CO}]^+$, 37), 259 ($[\text{M}-3\text{I}-\text{CO}]^+$, 52), 231 ($[\text{M}-3\text{I}-2\text{CO}]^+$, 12), 132 ($[\text{M}-4\text{I}-\text{CO}]^+$, 32), 127 (20), 104 ($[\text{M}-4\text{I}-2\text{CO}]^+$, 100), 103 (76), 78 (82), 77 (74), 63 (45), 52 (44), 51 (86).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{I}_4\text{O}_2]^{++}$:	667.6703
Trobada:	667.6706

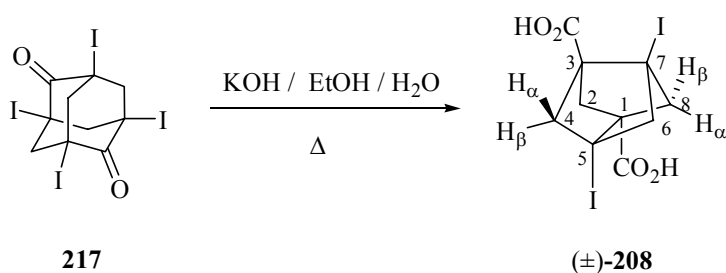
Obtenció de l'àcid (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-208

a) A partir del (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (±)-207



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va preparar una suspensió del dièster (±)-207 (357 mg, 0.75 mmol) en HCl concentrat (3 mL) i AcOH glacial (3 mL). La suspensió es va escalfar a reflux durant 15 hores. A continuació, la suspensió resultant es va deixar temperar i el precipitat format es va filtrar al buit rentant-lo amb AcOEt (10 mL), obtenint-se així el diàcid (±)-208 en forma de sòlid blanc (204 mg). Les aigües del filtrat es van evaporar a sequedat obtenint-se un residu fosc (127 mg), que rentat amb AcOEt (5 mL) va donar més (±)-208 (102 mg) (rendiment global del 91%).

b) A partir de la 1,3,5,7-tetraiodo-2,6-adamantandiona, 217



En un matràs d'una boca de 100 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va dissoldre KOH (11.1 g, 85% de riquesa, 168 mmol) en EtOH (30 mL) i H₂O (30 mL). Posteriorment, se li va addicionar el compost tetraiodat 217 (9.66 g, 14.5 mmol) i la mescla es va escalfar a reflux durant 4 hores. La dissolució marronosa resultant es va deixar temperar i es va acidificar fins a pH ≈ 1-2 amb HCl 5 N (30 mL) a 0 °C, obtenint-se un precipitat

blanquinós. La mescla es va evaporar a sequedat obtenint-se un sòlid marronós (23.2 g) que es va dissoldre amb AcOEt (600 mL) i H₂O (150 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3 × 100 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu taronja (6.03 g), que rentat amb la mínima quantitat d'AcOEt va donar el diàcid tricíclic (±)-**208** (5.54 g, 85.5% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-**208**:

Punt de fusió: > 300 °C (descomposició).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD) δ: 2.16 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H, 2-H₂), 2.20 [dt, *J* = 10.0 Hz, *J*' = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_β], 2.50 [dt, *J* = 10.0 Hz, *J*' = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_α], 2.55 (s ample, 2 H, 6-H₂), 4.86 [s ample, 2 H, 1(3)-CO₂H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CD₃OD) δ: 29.3 [C, C5(7)], 51.5 (CH₂, C2), 61.5 [CH₂, C4(8)], 62.4 [C, C1(3)], 70.5 (CH₂, C6), 173.0 [C, 1(3)-CO₂H].

IR (KBr) ν: 3500-2200 (màxims a 3456, 3005, 2896, 2718, 2609, 2522), 1698, 1472, 1423, 1314, 1271, 1237, 1175, 1120, 1059, 990, 963, 946, 900, 801, 756, 702, 638 cm⁻¹.

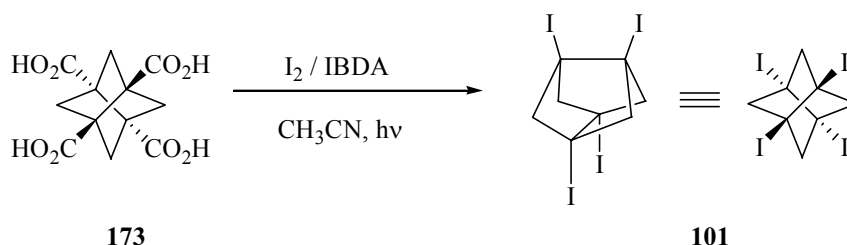
EM (Introducció directe) (IE), *m/z* (%): 448 (M⁺, 1), 430 ([M-H₂O]⁺, 2), 321 ([M-I]⁺, 4), 303 ([M-I-H₂O]⁺, 100), 275 ([M-I-HCO₂H]⁺, 64), 176 ([M-2I-H₂O]⁺, 39), 175 (23), 149 (32), 148 ([M-2I-HCO₂H]⁺, 78), 147 (21), 105 (34), 104 (47), 103 (54), 77 (61).

Anàlisi elemental:

Calculat per C ₁₀ H ₁₀ I ₂ O ₄ :	C: 26.81%	H: 2.25%	I: 56.65%
Trobat:	C: 26.80%	H: 2.07%	I: 56.26%

Obtenció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**

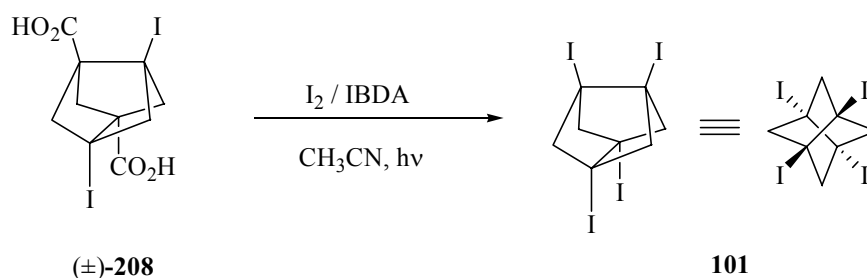
a) A partir de l'àcid triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxílic, **173**



En un matràs de dues boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del tetraàcid **173** (129 mg, 0.45 mmol), iode (506 mg, 1.99 mmol) i iodosobenzediacetat (655 mg, 98% de riquesa, 1.99 mmol) en CH₃CN anhidre (10 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb una bombeta de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (506 mg, 1.99 mmol) i iodosobenzediacetat (655 mg, 98% de riquesa, 1.99 mmol) i es va continuar la irradiació 20 hores més.

La mescla es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es va redissoldre amb AcOEt (20 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 10 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 10 mL) i salmorra (2 × 10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (71 mg), que rentat amb èter dietílic va donar el tetraiodur **101** (43 mg, 15.5% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

NOTA: En el cas d'utilitzar CH₂Cl₂ anhidre com a dissolvent no es va obtenir el tetraiodur **101** desitjat, sinó que es va recuperar el tetraàcid de partida.

b) A partir de l'àcid (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-**208**

En un matràs de dues boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid (±)-**208** (244 mg, 0.54 mmol), iode (304 mg, 1.2 mmol) i iodobenzediacetat (393 mg, 1.2 mmol) en CH₃CN anhidre (11 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb una bombeta de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (304 mg, 1.2 mmol) i iodobenzediacetat (393 mg, 1.2 mmol) i es va continuar la irradiació 18 hores més.

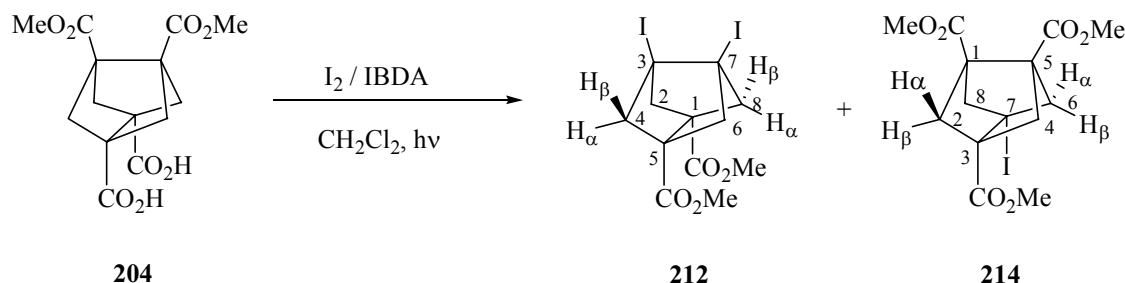
La mescla es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. El residu obtingut es va redissoldre amb AcOEt (20 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 10 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 10 mL) i salmorra (2 × 10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (374 mg), que rentat amb èter dietílic va donar el tetraiodur **101** (230 mg, 70% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **101** corresponen amb les obtingudes per la Rosa M. Muñoz, que el va obtenir per un altre mètode.^{56d,84}

Punt de fusió: 306-307 °C (èter dietílic).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 2.64 (s, 8 H, CH₂).

Obtenció del 3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, **212, i 7-iodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5-tricarboxilat de trimetil, **214****



En un matràs de dues boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid **204** (189 mg, 0.61 mmol), iode (338 mg, 1.33 mmol) i iodosobenediacetat (437 mg, 98% de riquesa, 1.33 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (10 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb una bombeta de wolfram de 60 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (338 mg, 1.33 mmol) i iodosobenediacetat (437 mg, 98% de riquesa, 1.33 mmol) i es va continuar la irradiació 19 hores més.

La dissolució es va deixar temperar i es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 5 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (123 mg).

Per cromatografia en columna de gel de sílice (3.5 g, ø = 1.5 cm) eluint amb mesclures hexà/AcOEt (30:1) (240 mL) es va separar el compost diiodat **212** (46 mg, 16% de rendiment) en forma de sòlid blanc. Eluint amb mesclures hexà/AcOEt (10:1) (110 mL) es va separar el compost monoiodat **214** (10 mg, 4% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La fase aquosa es va acidificar amb HCl al 10% (5 mL) i es va extreure amb AcOEt (7 × 10 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, recuperant-se el diàcid no reaccionat (83 mg, 44% de rendiment).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **212**:

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització en èter.

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.35 (hexà/AcOEt 3:1).

Punt de fusió: 165.6-166.4 °C (èter dietílic).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.48 [s, 8 H, 2(4,6,8)-H_α i 2(4,6,8)-H_β], 3.70 [s, 6 H, 1(5)-CO₂CH₃].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 41.0 [C, C3(7)], 52.3 [CH₃, 1(5)-CO₂CH₃], 58.8 [C, C1(5)], 61.4 [CH₂, C2(4,6,8)], 168.9 [C, 1(5)-CO₂CH₃].

IR (KBr) ν: 2996, 2948, 2926, 2844, 1746, 1729, 1482, 1434, 1334, 1304, 1270, 1215, 1166, 1131, 1081, 963, 946, 816, 794, 754 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 27.70 min., m/z (%): 476 (M⁺, 1), 444 ([M-CH₃OH]⁺, 14), 416 ([M-HCO₂CH₃]⁺, 2), 385 ([M-HCO₂CH₃-CH₃O]⁺, 1), 349 ([M-I]⁺, 3), 317 ([M-I-CH₃OH]⁺, 23), 289 ([M-I-HCO₂CH₃]⁺, 71), 222 ([M-2I]⁺, 6), 163 (22), 162 ([M-2I-HCO₂CH₃]⁺, 100), 150 (23), 104 (20), 103 (68), 102 (23), 77 (39), 59 ([CO₂CH₃]⁺, 39).

Anàlisi elemental:

Calculat per C ₁₂ H ₁₄ I ₂ O ₄ :	C: 30.28%	H: 2.96%	I: 53.32%
Trobat:	C: 30.22%	H: 2.94%	I: 53.42%

Dades analítiques i espectroscòpiques de **214**:

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització en èter dietílic.

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.19 (hexà/AcOEt 3:1).

Punt de fusió: 134-135 °C (èter dietílic).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.10 [m, 2 H, 2(4)- H_α], 2.36 [m, 2 H, 2(4)- H_β], 2.39 [m, 2 H, 6(8)- H_β], 2.49 [m, 2 H, 6(8)- H_α], 3.70 [s, 6 H, 1(5)- CO_2CH_3], 3.80 (s, 3 H, 3- CO_2CH_3).

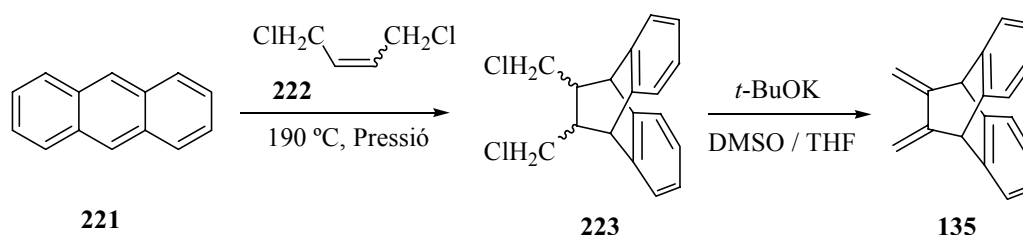
^{13}C -RMN (50.3 MHz, CDCl_3) δ : 30.0 (C, C7), 51.3 [CH_2 , C2(4)], 52.1 (CH_3 , 3- CO_2CH_3), 52.2 [CH_3 , 1(5)- CO_2CH_3], 58.1 [C, C1(5)], 60.5 (C, C3), 60.9 [CH_2 , C6(8)], 170.1 [C, 1(5)- CO_2CH_3], 170.8 (C, 3- CO_2CH_3).

IR (KBr) ν : 2992, 2945, 2846, 1731, 1488, 1437, 1336, 1299, 1272, 1219, 1139, 1124, 1078, 1058, 800, 758 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 25.57$ min., m/z (%): 377 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 11), 348 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 21), 317 (16), 316 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 84), 309 (75), 289 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 18), 277 (29), 221 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 51), 189 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{CH}_3-\text{CH}_3\text{OH}]^+$, 100), 182 (47), 162 (54), 161 ($[\text{M}-\text{I}-2\text{HCO}_2\text{CH}_3]^+$, 88), 150 (49), 133 (38), 119 (30), 103 (75), 91 (34), 77 (64), 59 ($[\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 100).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{IO}_6]^+$:	408.0070
Trobada:	408.0063

Obtenció d'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135**⁸⁹

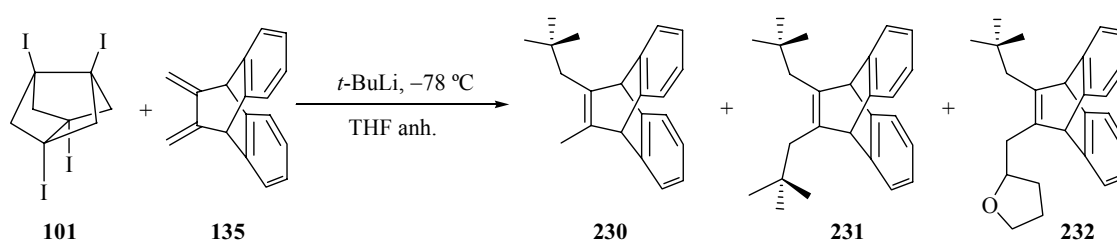
Una mescla d'antracè, **221** (1.66 g, 9.31 mmol), i una mescla estereoisomèrica *cis*, *trans*-1,4-dicloro-2-butè, **222** (5.5 mL, 49.62 mmol), es va escalfar a 190 °C durant 65 hores en un reactor a pressió. La mescla es va deixar temperar, es va separar el sòlid negre resultant i el reactor es va rentar amb tetraclorur de carboni. El rentats i el sòlid reunits es van evaporar a sequedat obtenint-se un producte que es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (50 g, $\varnothing = 5$ cm). Eluint amb hexà al 100% (750 mL) es va obtenir una mescla estereoisomèrica de **223** (956 mg, 34% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

En un matràs de 2 boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de la mescla estereoisomèrica de **223** (956 mg, 3.15 mmol) en una mescla de DMSO anhidre (12.5 mL) i THF anhidre (3.5 mL). Es va afegir *t*-BuOK (1.1 g, 9.45 mmol, 95% de puresa) i es va deixar en agitació durant 15 hores a temperatura ambient. Es va afegir H₂O (125 mL) i es va extreure amb èter dietílic (4 × 15 mL). Els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu taronja que es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (35 g, $\varnothing = 3$ cm). Eluint amb hexà al 100% (1200 mL) es va obtenir un sòlid que es va recristal·litzar en hexà per a donar lloc al compost **135** (347 mg, 48% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **135** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

Reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101, amb 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135****

a) Per reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101, amb *t*-BuLi en presència del diè **135**. Detecció de 15-metil-16-neopentiltetraciclo[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]hexadeca-2,4,6,9(14),10,12,15-heptaè, **230**, 15,16-dineopentiltetraciclo[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]hexadeca-2,4,6,9(14),10,12,15-heptaè, **231** i 2-[16-neopentiltetraciclo[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]hexadeca-2,4,6,9(14),10,12,15-heptaè-15-ilmetil]-tetrahidrofuran, **232**⁹⁰**



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del tetraiodur **101** (100 mg, 0.163 mmol) i 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135** (83 mg, 0.36 mmol), en THF anhidre (5 mL). La suspensió es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va addicionar, gota a gota, una dissolució 1,5 M de *t*-BuLi en pentà (0.4 mL, 0.6 mmol). Acabada l'addició es va deixar 30 minuts a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va deixar temperar. Es va addicionar metanol (1 mL) i aigua (5 mL) i la mescla es va extreure amb èter dietílic ($3 \times 10\text{ mL}$). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (172 mg) que analitzat per CG/EM (IE) va mostrar la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
230	14.3	23.24	135
288	29.6	25.30	230
344	46.9	27.43	231
358	9.2	30.61	232
	100		

EM (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 135: m/z (%): 230 (M⁺, 58), 229 (28), 215 (31), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 100).

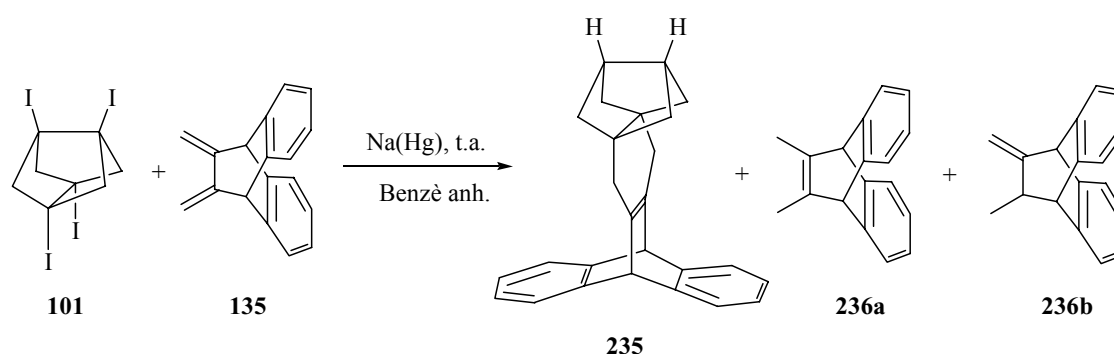
Compost 230: m/z (%): 288 (M⁺, 46), 232 (50), 231 ([M-C₄H₉]⁺, 100), 217 (61), 216 (69), 215 (60), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 46), 57 ([C₄H₉]⁺, 20).

Compost 231: m/z (%): 344 (M⁺, 24), 288 (13), 232 (29), 231 (94), 178 (31), 57 (100).

Compost 232: m/z (%): 358 (M⁺, 5), 274 (5), 231 (7), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 12), 71 ([C₄H₇O]⁺, 100).

NOTA: No es va observar la presència de cap compost que contingués l'esquelet de bisnoradamantà ni tampoc es va recuperar el reactiu de partida.

b) Per reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, amb amalgama de Na(Hg) 0.45% en presència del diè **135**. Detecció d'octaciclo[10.6.6.1^{4,7}.1^{6,9}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,18}.0^{19,24}]hexacosa-2(11),13(18),14,16,19(24),20,22-heptaè, **235**, 15,16-dimetiltetraciclo[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]hexadeca-2,4,6,9(14),10,12,15-heptaè, **236a**, i 15-metil-16-metiltetraciclo[6.6.2.0^{2,7}.0^{9,14}]hexadeca-2,4,6,9(14),10,12-hexaè, **236b**⁹²



En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar amalgama de sodi (0.45%) per addició de sodi (97 mg, 4.24 mmol) sobre mercuri (21.6 g, 107.7 mmol). A continuació s'addicionà una dissolució d'11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantracè, **135** (90 mg, 0.39 mmol) en benzè anhidre (10 mL) i posteriorment s'addicionà de cop el tetraiodur **101** (100 mg, 0.163 mmol) sòlid. La suspensió resultant es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant tota la nit. La mescla es va filtrar a través de Celite[®] rentant amb AcOEt (3 × 10 mL). Per evaporació del filtrat i rentats reunits es va obtenir un residu (194 mg) el qual contenia NaI. El residu obtingut es va rentar amb CH₂Cl₂ (20 mL), es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un residu (113 mg) que analitzat per CG/EM (IE) va mostrar la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
232	0.4	21.96	236a
232	0.4	22.06	236b
230	94.6	23.11	135
336	3.9	31.52	235
	99.3		

EM (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 236a: m/z (%): 232 (M⁺, 12), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 100).

Compost 236b: m/z (%): 232 (M⁺, 57), 218 (24), 217 ([M-CH₃]⁺, 100), 215 (29), 203 (44), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 44), 101 (22).

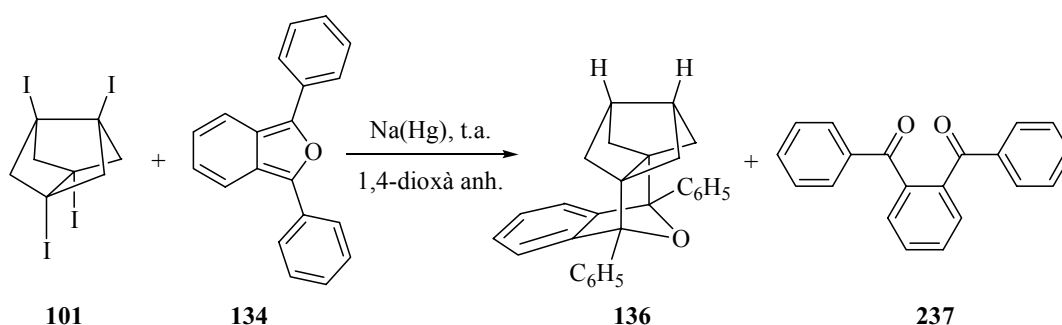
Compost 135: m/z (%): 230 (M⁺, 66), 229 (31), 215 (34), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 100).

Compost 235: m/z (%): 337 (24), 336 (M⁺, 81), 293 (17), 267 (18), 265 (17), 253 (18), 252 (19), 217 (34), 216 (100), 215 (62), 203 (61), 202 (60), 178 ([C₁₄H₁₀]⁺, 78).

NOTA: Es va observar la presència (en molt poca quantitat) de **235** corresponent a la monorreacció de Diels-Alder i reducció, però no es va recuperar el reactiu de partida.

Reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, amb 1,3-difenilisobenzofuran, **134**

a) Per reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, amb amalgama de Na(Hg) 0.45% en 1,4-dioxà en presència del diè **134**. Detecció d'1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-triè, **136**,^{52b} i 2-benzoilbenzofenona, **237**⁹³



En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar amalgama de sodi (0.45%) per addició de sodi (600 mg, 26 mmol) sobre mercuri (133 g, 663 mmol). Es va addicionar 1,4-dioxà anhidre (7 mL) i a continuació s'addicionà 1,3-difenilisobenzofuran, **134** (650 mg, 2.4 mmol). Quan estava tot dissolt s'addicionà de cop el tetraiodur **101** (611 mg, 1 mmol). La suspensió resultant es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant tota la nit protegida de la llum. La mescla es va filtrar a través de Celite[®] i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
286	72.5	24.88	237
270	6.5	26.42	134
334	0.8	28.35	136
79.8			

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 237: m/z (%): 287 (15), 286 (M^+ , 72), 210 (16), 209 (100), 153 (12), 152 (28), 105 (56), 77 (84), 51 (30).

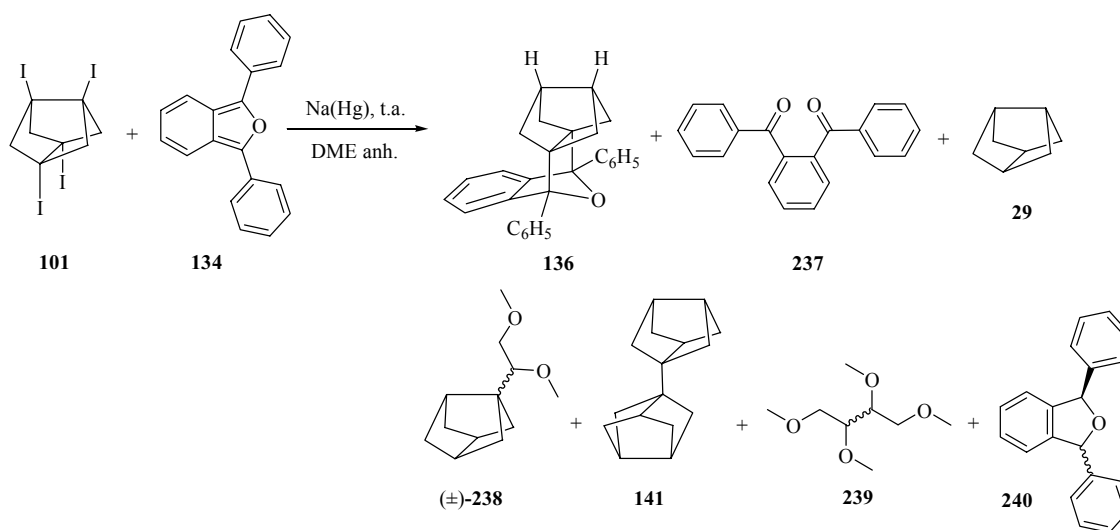
Compost 134: m/z (%): 271 (21), 270 (M^+ , 100), 269 (11), 241 (27), 239 (22), 165 (16), 135 (19), 120 (10), 77 (10).

Compost 136: m/z (%): 334 (9), 272 (23), 271 ($[C_{20}H_{15}O]^+$, 100), 270 (21), 241 (12), 229 (27), 215 (15), 165 (24), 156 (18), 105 (81), 91 (31), 77 (62).

La Celite[®] es va rentar amb èter dietílic (5 × 30 mL). El filtrat i els rentats es van evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu groguenc (557 mg), que analitzat per CG/EM (IE) va mostrar la presència de forma majoritària dels compostos **134** i **237**.

NOTA: Es va observar la presència (en molt poca quantitat) de **136** corresponent a la monorreacció de Diels-Alder i reducció, però no es va recuperar el reactiu de partida.

b) Per reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, amb amalgama de Na(Hg) 0.45% en 1,2-dimetoxietà en presència del diè **134**. Detecció d'1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-triè, **136**,^{52b} 2-benzoilbenzofenona, **237**,⁹³ triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**,¹¹ 1-(1,2-dimetoxietil)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-**238**, bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), **141**,^{28b} mescla estereoisomèrica d'1,2,3,4-tetrametoxibutà, **239**, mescla estereoisomèrica de dihidro-1,3-difenilisobenzofurà, **240**,⁹⁴ i altres productes derivats de **134**



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar amalgama de sodi (0.45%) per addició de sodi (600 mg, 26 mmol) sobre mercuri (133 g, 663 mmol). A continuació es va addicionar de cop una dissolució de tetraiodur **101** (611 mg, 1 mmol) i 1,3-difenilisobenzofuran, **134** (650 mg, 2.4 mmol), en 1,2-dimetoxietà anhidre (65 mL). La suspensió resultant es va mantenir en agitació a temperatura ambient durant tota la nit protegida de la llum. La mescla es va filtrar a través de Celite[®] i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	1.3	5.23	29
146	1.8	9.03	239 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
146	3.1	9.81	239 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
165 [M-MeO] ⁺	1.1	12.76	(±)- 238
199 [M-Me] ⁺	0.6	16.66	141
272	22.7	23.48	240 (2 isòmers)
286	8.1	24.95	237
270	11.6	26.59	134
376	7.3	28.53	136
	57.6		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 29: m/z (%): 107 ([M-H]⁺, 1), 93 (21), 80 (31), 79 (60), 77 (14), 67 (100), 66 (66), 65 (16), 54 (23).

Compost 239 (dímer 1): m/z (%): 146 ([M-CH₃OH]⁺, 1), 133 (12), 119 (24), 103 (10), 101 (60), 89 (32), 88 (49), 75 (85), 73 (26), 71 (28), 59 (100), 58 (62).

Compost 239 (dímer 2): m/z (%): 146 ([M-CH₃OH]⁺, 2), 133 (11), 103 (2), 101 (2), 89 (12), 88 (4), 87 (6), 73 (6), 72 (5), 71 (8), 59 (100), 58 (24).

Compost (±)-238: m/z (%): 165 ([M-CH₃O]⁺, 2), 164 ([M-CH₃OH]⁺, 7), 151 ([M-C₂H₅O]⁺, 55), 123 (17), 121 (16), 119 (55), 117 (22), 110 (14), 109 (26), 93 (18), 92(13), 91 (100), 89 (12), 85 (53), 79 (35), 77 (21), 71 (18), 67 (21), 65 (12), 59 (26), 55 (19), 53 (12).

Compost 141: m/z (%): 199 ([M-CH₃]⁺, 3), 185 (16), 172 (10), 171 (18), 143 (19), 133 (13), 131 (22), 130 (11), 129 (26), 119 (17), 117 (21), 115 (11), 107 (13), 106 (18), 105 (31), 104 (11), 93 (17), 92 (15), 91 (61), 81 (17), 80 (22), 79 (48), 77 (29), 67 (100), 66 (15), 65 (19), 55 (10), 53 (13).

Compost 240: m/z (%): 273 (8), 272 (M⁺, 39), 271 (23), 195 (31), 194 (83), 193 (22), 167 (23), 166 (15), 165 (61), 152 (10), 105 (100), 77 (24).

Els Espectres de Masses dels compostos **237**, **134** i **136** corresponen amb els descrits anteriorment en l'apartat a) quan es va dur a terme la reacció amb 1,4-dioxà.

També es va observar de forma majoritària (corresponen amb un 40.5% d'àrea relativa per CG/EM) la presència de compostos derivats de l'1,3-difenilisobenzofuran **134** tals com, productes d'oxidació i altres derivats.

La Celite® es va rentar amb AcOEt (3 × 20 mL). El filtrat i els rentats es van evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu groguenc el qual contenia NaI. El residu obtingut es va extreure amb èter dietílic (3 × 30 mL) i H₂O (20 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid escumós groguenc (860 mg) el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (60 g, Ø = 3 cm). Eluint primerament amb hexà i posteriorment amb mescles (hexà/acetat d'etil), i després d'analitzar les fraccions per TLC, es van reunir convenientment obtenint els següents grups de fraccions que es van analitzar per ¹H-RMN i CG/EM (IE) obtenint els resultats que s'indiquen a continuació:

CG/EM					
Grup de fraccions	Eluent Hexà/AcOEt	Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
a 346 mg	90:10 a 85:15	272	20.6	23.34	240
		272	10.4	23.44	240 (isòmer)
		286	28.4	24.88	237
		270	10.8	26.45	134
		376	13.9	28.45	136
b 294 mg	85:15 a 75:25	286	37.2	24.81	237
c 108 mg	65:35 a 55:45	286	3.7	24.82	237
		270	13.0	26.46	134

En tots els grups de fraccions analitzades es va observar la presència de compostos derivats de l'1,3-difenilisobenzofuran, **134** com a productes majoritaris.

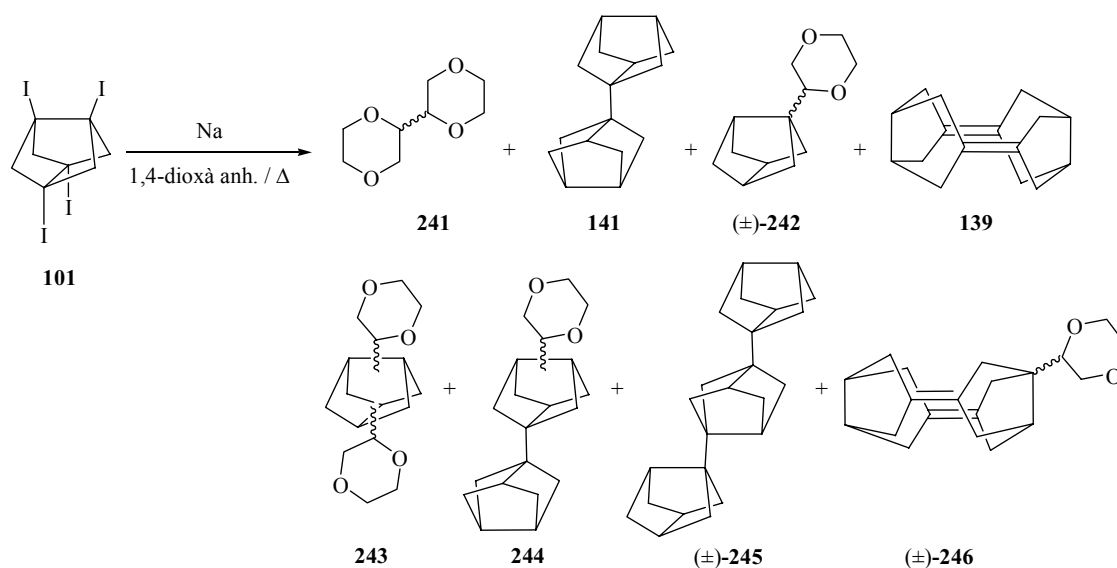
Intent de separació del compost **136**

Es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (60 g, $\varnothing = 3$ cm) la fracció **a** (346 mg) que contenia majoritàriament els compostos **237**, **134**, **136** i mescla estereoisomèrica de **240**. Eluint primerament amb hexà i posteriorment amb mescles (hexà/acetat d'etil) (98:2) (220 mL) es va obtenir un oli groguenc (235 mg) que es va analitzar per $^1\text{H-RMN}$ i CG/EM (IE) obtenint-se els resultats que s'indiquen a continuació:

CG/EM			
Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
272	30.0	23.34	240 (2 isòmers)
286	27.5	24.92	237
270	6.6	26.45	134
376	15.0	28.49	136
	79.1		

NOTA: Es va observar la presència de **136** corresponent a la monorreacció de Diels-Alder i reducció, però no es va poder aïllar de forma pura degut a la poca quantitat en què es va generar. Tampoc es va recuperar el reactiu de partida.

Reacció de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, amb Na fos en 1,4-dioxà a reflux. Detecció de mescla estereoisomèrica de 2,2'-bi(1,4-dioxan-2-il), **241**,⁹⁵ bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), **141**,^{28b} 2-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-1,4-dioxà, (±)-**242**, pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-diè, **139**,^{28b,52b,54b} mescla estereoisomèrica de 2-[3-(1,4-dioxan-2-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il]-1,4-dioxà, **243**, mescla estereoisomèrica de 2-[3-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il]-1,4-dioxà, **244**, **1,3-bis(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà**, (±)-**245** i **2-pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-diè-4-il-1,4-dioxà**, (±)-**246**



En un matràs de dues boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va col·locar 1,4-dioxà anhidre (20 mL) i sodi (0.92 g, 40 mmol) i es va escalfar a reflux. Quan el sodi es va fondre, es va addicionar de cop tetraiodur **101** (1.22 g, 2.0 mmol), i es va mantenir el reflux durant 4 hores. A continuació es va deixar refredar i un cop a temperatura ambient la suspensió es va filtrar a través de Celite[®] i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos majoritaris:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
174	15.2	11.53	241 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
174	16.4	12.01	241 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
194	33.6	14.29	(±)- 242
214	8.7	16.43	141
212	2.5	19.14	139
280	2.5	21.39	243 o isòmer
259	1.2	23.30	244
	80.1		

La Celite[®] es va rentar amb èter dietílic (3 × 20 mL). El filtrat i els rentats es van evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu (0.65 g, el qual contenia 1,4-dioxà), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos majoritaris:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
174	8.9	11.46	241 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
174	10.1	11.94	241 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
194	36.0	14.19	(±)- 242
214	9.5	16.41	141
212	4.8	19.11	139
280	11.5	21.39	243 o isòmer
300	7.7	23.27	244
131	1.2	25.06	(±)- 245
298	2.7	25.41	(±)- 246
	92.4		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 241 (dímer 1): m/z (%): 174 (M^+ , 3), 87 ($C_4H_7O_2^+$, 71), 86 (100), 73 (29).

Compost 241 (dímer 2): m/z (%): 174 (M^+ , 5), 87 ($C_4H_7O_2^+$, 83), 86 (100), 73 (41).

Compost (\pm)-242: m/z (%): 194 (M^+ , 8), 117 (16), 113 (15), 112 (12), 109 (13), 107 ($[M-C_4H_7O_2]^+$, 12), 91 (29), 87 (32), 86 (21), 79 (48), 73 (51), 67 ($[M-C_3H_4-C_4H_7O_2]^+$, 100).

Compost 141: m/z (%): 214 (M^+ , 1), 213 (1), 185 (18), 171 (18), 143 (20), 131 (25), 129 (30), 117 (21), 106 (21), 105 (34), 91 (58), 80 (22), 79 (46), 77 (24), 67 (100).

Compost 139: m/z (%): 213 (18), 212 (M^+ , 100), 197 (11), 169 (14), 143 (23), 131 (14), 130 (15), 129 (24), 128 (19), 107 (17), 106 (24), 91 (44), 79 (21), 77 (22).

Compost 243: m/z (%): 280 (M^+ , 6), 218 (14), 205 (25), 193 ($[M-C_4H_7O_2]^+$, 33), 132 (44), 131 (49), 107 ($[M-C_4H_6O_2-C_4H_7O_2]^+$, 82), 91 (49), 86 (48), 79 (57), 73 (100), 67 ($[M-C_3H_4-C_4H_6O_2-C_4H_7O_2]^+$, 55).

Compost 244: m/z (%): 300 (1), 259 ($[M-C_3H_5]^+$, 10), 213 ($[M-C_4H_7O_2]^+$, 44), 171 (20), 131 (37), 129 (31), 117 (25), 105 (33), 93 (28), 91 (69), 87 (37), 81 (27), 79 (74), 77 (33), 73 (47), 67 (100).

Compost (\pm)-245: m/z (%): 131 (40), 129 (53), 105 ($[M-C_8H_{11}-C_8H_{12}]^+$, 41), 91 (67), 81 (39), 79 (84), 67 (100).

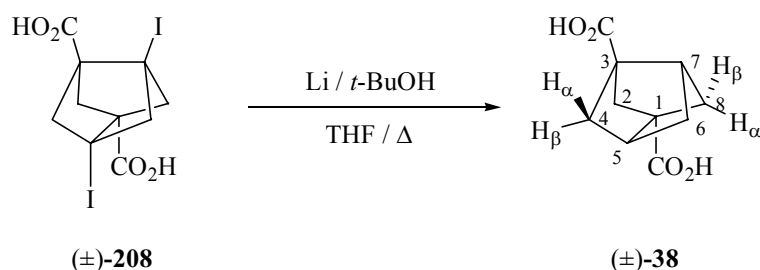
Compost (\pm)-246: m/z (%): 299 (24), 298 (M^+ , 87), 143 (23), 129 (24), 117 (26), 115 (22), 107 (25), 106 (28), 105 (27), 93 (26), 91 (78), 87 (40), 79 (59), 77 (41), 73 (100).

El residu obtingut anteriorment (0.65 g) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (100 g, $\varnothing = 3.5$ cm). Eluïnt primerament amb *n*-pentà i posteriorment amb mesclures (*n*-pentà/èter dietílic) i MeOH al 100%, es van reunir convenientment diferents grups de fraccions que es van analitzar per 1H -RMN i CG/EM (IE). Totes les fraccions van resultar barrejades, no poden aïllar cap producte pur.

NOTA: Es va observar la presència de molts productes de reacció però es generaven en molt poca quantitat. No es va recuperar el reactiu de partida.

6.3 Reaccions dutes a terme en el capítol 3

Obtenció de l'àcid (±)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-38



En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, es va dissoldre el compost (±)-208 (3.86 g, 8.62 mmol) en *t*-BuOH (49 mL, 516 mmol) i THF anhidre (170 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux, es va afegir Li en porcions molt petites (3.59 g, 517 mmol) i es va mantenir el reflux durant 6 hores amb vigorosa agitació. La mescla de reacció es va deixar temperar, es va abocar sobre H₂O-gel (300 g) i es va rentar amb èter (3 × 100 mL). La fase aquosa es va acidificar fins a pH ≈ 1-2 amb HCl al 10% (175 mL) a 0 °C, es va extreure amb AcOEt (5 × 200 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (1.72 g), que rentat amb èter fred (15 mL) va donar lloc el diàcid (±)-38 (1.36 g, 80% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-38 corresponen amb les descrites a la bibliografia.¹⁹

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-38:

Punt de fusió: 214-216 °C (èter dietílic), descrit: 215-215.5 °C (toluè-etanol).¹⁹

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 1.67 (s ample, 2 H, 6- H_2), 1.75 [dt, $J = 9.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)- H_α], 1.91 [dm, $J = 9.5$ Hz, 2 H, 4(8)- H_β], 2.00 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 2- H_2), 2.71 [m, 2 H, 5(7)-H], 4.87 (s ample, 2 CO_2H).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CD_3OD) δ : 44.0 [CH, C5(7)], 47.4 (CH_2 , C6), 51.5 [CH_2 , C4(8)], 54.2 [C, C1(3)], 54.8 (CH_2 , C2), 178.1 [C, 1(3)- $\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{H}$].

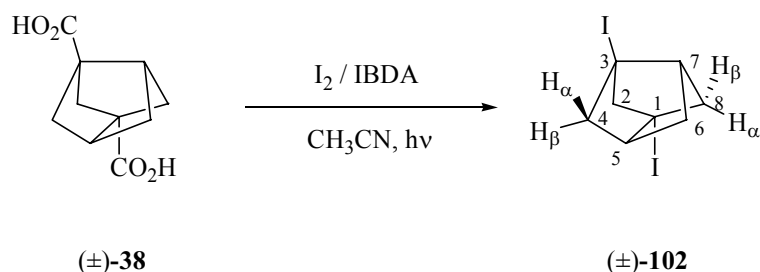
IR (KBr) ν : 3500-2250 (màxims a 2996, 2950, 2903, 2706, 2606), 1705, 1482, 1416, 1317, 1286, 1259, 1218, 1202, 1180, 1128, 1085, 1032, 893, 783, 746 cm^{-1} .

EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 178 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 9), 150 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 53), 133 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{H}-\text{OH}]^+$, 40), 132 (21), 111 (69), 105 (100), 104 ($[\text{M}-2\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 21), 93 (56), 91 (36), 79 (73), 77 (60), 67 (77), 65 (82).

EM (Introducció directe) (IQ, CH_4), m/z (%): 197 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 18), 179 ($[\text{M}-\text{OH}]^+$, 45), 151 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}]^+$, 100), 133 ($[\text{M}-\text{HCO}_2\text{H}-\text{OH}]^+$, 25), 105 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{H}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 14).

Obtenció del (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102

a) A partir de l'àcid (\pm)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (\pm)-38

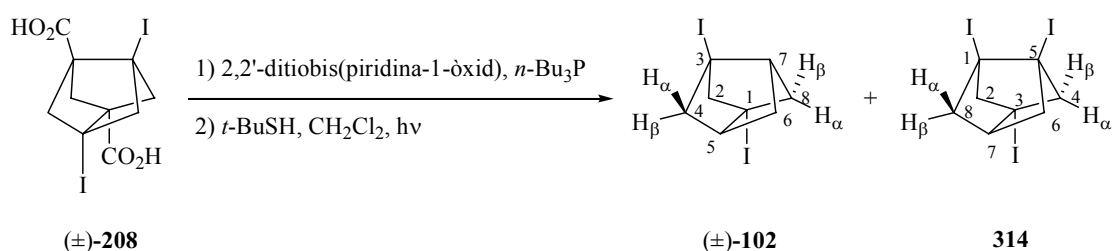


En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid (\pm)-38 (1.78 g, 9.07 mmol), iode (5.06 g, 19.9 mmol) i iodosobenzediacetat (6.56 g, 98% de riquesa, 19.9 mmol) en CH_3CN anhidre (185 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb dues bombetes de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (5.06 g, 19.9 mmol) i iodosobenzediacetat (6.56 g, 98% de riquesa, 19.9 mmol) i es va continuar la irradiació 20 hores més.

La mescla es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). El residu obtingut es va redissoldre amb èter (175 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (3×165 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (3×165 mL) i salmorra (2×165 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). La major part del iodobenzè generat es va destil·lar utilitzant un microdestil·lador de boles (70-80 °C/30 Torr). El residu groguenc obtingut (6.60 g) es va dividir en dues fraccions que es van sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (600 g, $\varnothing = 8$ cm). En la primera columna cromatogràfica es va partir de 3.35 g del residu groguenc i va eluir el producte desitjat amb *n*-pentà (1350 mL), en la segona es va partir de 3.25 g del residu groguenc i va eluir el producte desitjat amb *n*-pentà (1100 mL). Per eliminació del dissolvent per destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) i ajuntant les dues fraccions obtingudes, es va obtenir el producte desitjat en forma de líquid groguenc (2.61

g). Posterior purificació per destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles (100-110 °C/30 Torr) va donar el compost (±)-**102** (2.48 g, 76% de rendiment) en forma de líquid transparent.

b) A partir de l'àcid (±)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-208**.
Obtenció de l'1,3,5-triiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **314****



En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, termòmetre intern, atmosfera inerta i protegit de la llum amb paper d'alumini, es va preparar una suspensió del diàcid (±)-**208** (450 mg, 1.0 mmol) i 2,2'-ditiobis(piridina-1-òxid) (0.68 g, 97% de riquesa, 2.6 mmol) en CH₂Cl₂ anhidre (15 mL). La suspensió obtinguda, es va refredar a 0 °C i es va afegir, gota a gota, *n*-Bu₃P (0.4 mL, 2.8 mmol). Acabada l'addició, es va deixar en agitació durant 2 hores a temperatura ambient i protegit de la llum. Després es va afegir *t*-butiltiol recent destil·lat (1.15 mL, 10 mmol). Es va retirar el paper d'alumini i es va irradiar a reflux durant 2 hores amb una bombeta de wolframi de 100 W.

Acabada la irradiació, es va deixar temperar i es va afegir CH₂Cl₂ (10 mL) i la fase orgànica es va rentar successivament amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 5 mL), HCl 6 N (3 × 5 mL), H₂O (2 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un residu verdós fosc (1.04 g).

Per cromatografia en columna de gel de sílice (27 g, Ø = 2 cm) eluint amb *n*-pentà (100%) (100 mL) es va separar el compost (±)-**102** (37 mg, 10% de rendiment) en forma de líquid transparent i (75 mL) es va separar el compost triiodat **314** (3.3 mg, 1% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

NOTA: En el cas d'utilitzar la mateixa quantitat de reactius i THF anhidre com a dissolvent, es va obtenir 46 mg de la mescla formada per el compost diiodat (\pm)-**102** i el compost triiodat **314** (en relació aproximada 21.5:1, CG/EM).

Dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-**102**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.51 (hexà).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.64 (quintuplet, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 6- H_2), 1.77 [dt, $J = 9.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)- H_α], 2.17 [dq, $J = 9.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)- H_β], 2.31 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 2- H_2), 2.40 [q, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 5(7)-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 24.4 [C, C1(3)], 47.1 (CH_2 , C6), 50.6 [CH, C5(7)], 58.9 [CH_2 , C4(8)], 69.1 (CH_2 , C2).

IR (NaCl) ν : 2992, 2940, 2892, 1477, 1282, 1252, 1209, 1197, 1132, 1067, 1000, 944, 923, 809 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 14.85$ min., m/z (%): 360 (M^+ , 1), 233 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 28), 106 ($[\text{M}-2\text{I}]^+$, 100), 105 (49), 91 (43), 79 (29), 78 (36), 77 (22).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{I}_2$:	C: 26.69%	H: 2.80%	I: 70.51%
Trobat:	C: 26.61%	H: 2.62%	I: 70.58%

Dades analítiques i espectroscòpiques de **314**:

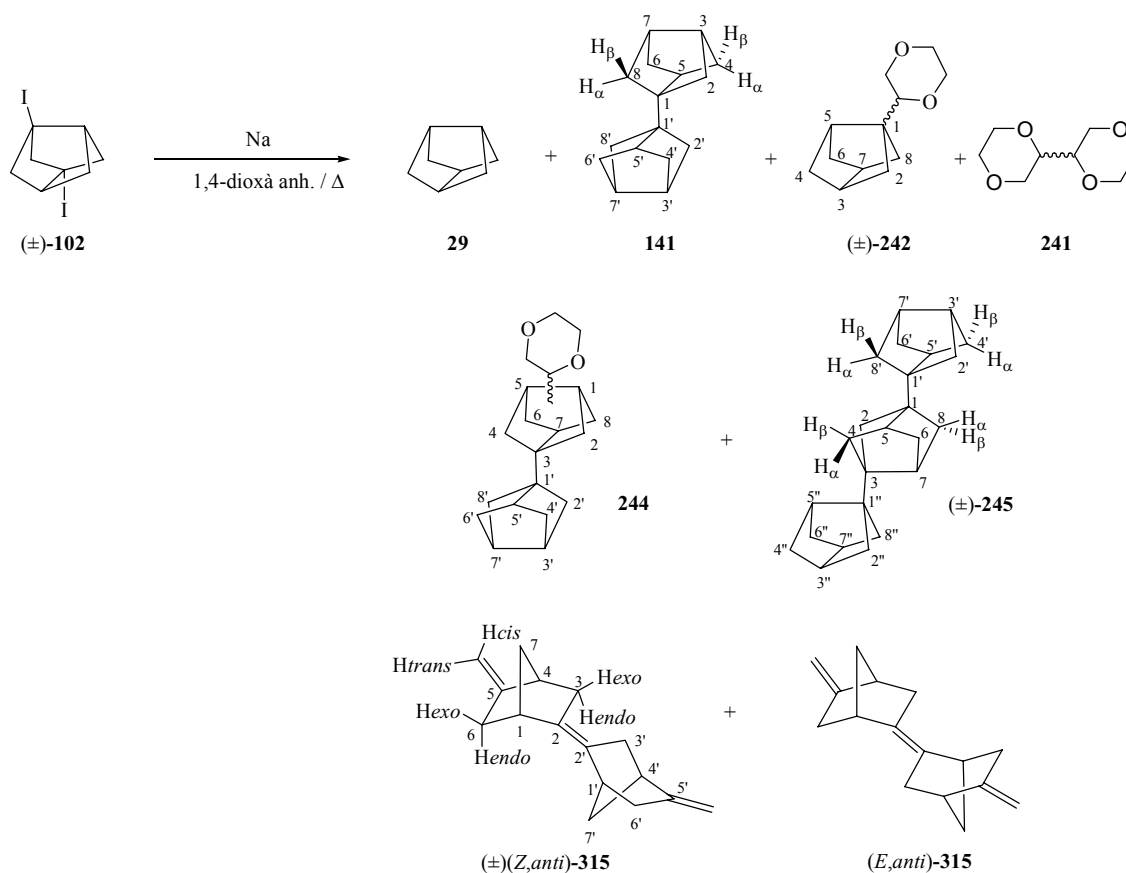
TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.33 (hexà).

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.05-2.11 [m, 2 H, 6(8)- H_α], 2.26-2.35 [m, 4 H, 2(4)- H_α i 6(8)- H_β], 2.40 (m, 1 H, 7-H), 2.52-2.60 [m, 2 H, 2(4)- H_β].

CG/EM (IE), $t_r = 19.36$ min., m/z (%): 486 (M^+ , 2), 359 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 27), 232 ($[\text{M}-2\text{I}]^+$, 20), 105 ($[\text{M}-3\text{I}]^+$, 100), 104 (51), 103 (20), 79 (25), 78 (22), 77 (38).

NOTA: L'assignació dels protons en l'espectre de RMN de ^1H del compost **314** es va realitzar per analogia al compost 3,5,7-triiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1-carboxilat de metil, **211**, descrit anteriorment.

Reacció de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, amb sodi fos en 1,4-dioxà a reflux. Obtenció del bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 141,^{28b} 2-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-1,4-dioxà, (\pm)-242, mescla estereoisomèrica de 2-[3-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il]-1,4-dioxà, 244, 1,3-bis(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-245, mescla estereoisomèrica de (\pm)(*Z,anti*)- i (*E,anti*)-bi(5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (\pm)(*Z,anti*)-315 i (*E,anti*)-315, i detecció del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 29,¹¹ i mescla estereoisomèrica de 2,2'-bi(1,4-dioxan-2-il), 241⁹⁵



En un matràs de dues boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va col·locar 1,4-dioxà anhidre (20 mL) i sodi (1.38 g, 60 mmol) i es va escalfar a reflux. Quan el sodi es va fondre, es va addicionar una dissolució del diiodur (\pm)-102 (2.16 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxà anhidre (5 mL) i es va mantenir el reflux durant 4 hores. A continuació es va deixar refredar i un cop a temperatura ambient la suspensió es va filtrar a través de Celite[®] i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	14.6	4.67	29
194	32.3	14.46	(±)- 242
212	1.1	15.44	(±)(<i>Z,anti</i>)- 315
212	2.2	15.54	(<i>E,anti</i>)- 315
214	34.4	16.69	141
300	13.1	23.57	244
320	2.3	25.37	(±)- 245
	100		

La Celite[®] es va rentar amb èter dietílic (3 × 60 mL). El filtrat i els rentats es van evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu (1.41 g, el qual contenia 1,4-dioxà), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	1.2	4.43	29
174	4.7	11.44	241 (<i>meso</i> o <i>dl</i>)
174	5.2	11.93	241 (<i>dl</i> o <i>meso</i>)
194	33.5	14.29	(±)- 242
212	1.5	15.17	(±)(<i>Z,anti</i>)- 315
212	2.4	15.29	(<i>E,anti</i>)- 315
214	32.3	16.48	141
300	13.7	23.35	244
320	5.5	25.12	(±)- 245
	100		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 29: m/z (%): 107 ($[M-H]^+$, 1), 93 (14), 80 (26), 79 (51), 67 (100), 66 (67), 54 (23).

Compost 241 (dímer 1): m/z (%): 174 (M^+ , 1), 87 ($C_4H_7O_2^+$, 100), 86 (76), 73 (25).

Compost 241 (dímer 2): m/z (%): 174 (M^+ , 3), 87 ($C_4H_7O_2^+$, 100), 86 (72), 73 (32).

Compost (\pm)-242: m/z (%): 194 (M^+ , 8), 165 (5), 153 (5), 151 (8), 117 (9), 113 (14), 107 ($[M-C_4H_7O_2]^+$, 15), 91 (37), 87 (30), 79 (59), 77 (30), 73 (44), 67 ($[M-C_3H_4-C_4H_7O_2]^+$, 100), 66 (31).

Compost (\pm)(*Z,anti*)-315: m/z (%): 212 (M^+ , 35), 197 ($[M-CH_3]^+$, 12), 169 (15), 155 (16), 143 (18), 141 (15), 132 (32), 129 (28), 128 (20), 117 (37), 115 (24), 105 (49), 92 (34), 91 (100), 79 (87), 77 (65), 65 (33), 53 (31).

Compost (*E,anti*)-315: m/z (%): 212 (M^+ , 26), 197 ($[M-CH_3]^+$, 11), 169 (12), 155 (16), 143 (16), 141 (17), 132 (24), 129 (26), 117 (33), 115 (23), 105 (49), 92 (28), 91 (100), 79 (89), 77 (67), 65 (30), 53 (27), 51 (27).

Compost 141: m/z (%): 214 (M^+ , 1), 199 ($[M-CH_3]^+$, 3), 185 (12), 171 (12), 143 (15), 131 (18), 129 (23), 117 (17), 106 (18), 105 (29), 91 (57), 79 (48), 77 (29), 67 (100).

Compost 244: m/z (%): 300 (M^+ , 1), 259 ($[M-C_3H_5]^+$, 7), 213 ($[M-C_4H_7O_2]^+$, 34), 171 (19), 143 (18), 131 (36), 129 (31), 117 (27), 105 (35), 93 (25), 91 (79), 87 ($[C_4H_7O_2]^+$, 33), 81 (26), 79 (83), 77 (40), 73 (42), 67 (100).

Compost (\pm)-245: m/z (%): 320 (M^+ , 1), 305 ($[M-CH_3]^+$, 1), 291 (3), 279 (5), 277 (6), 213 ($[M-C_8H_{11}]^+$, 8), 171 (17), 143 (23), 131 (31), 129 (42), 117 (24), 105 ($[M-C_8H_{11}-C_8H_{12}]^+$, 33), 93 (25), 91 (71), 81 (27), 79 (73), 77 (30), 67 (100).

Els Espectres de Masses abans de rentar la Celite[®] i concentrar contenia un % significativament major del compost **29** (aproximadament un 13%).

El residu anterior (1.41 g) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (210 g, $\varnothing = 5$ cm). Utilitzant mesclures d'hexà/èter dietílic eluïren, successivament:

-amb hexà (100%) (350 mL): **141** i (\pm)-**245** (263 mg) en forma de sòlid blanc.

-amb hexà (100%) (500 mL): mescla dels dímers (\pm)(*Z,anti*)-**315** i (*E,anti*)-**315** en relació aproximada 1:4.5, ¹H-RMN (22 mg, 3.5% de rendiment) en forma de semisòlid blanc.

-amb hexà/èter dietílic (90:10) (200 mL) i (80:20) (1400 mL): (\pm)-**242** i estereoisòmers de **244** (455 mg) en forma d'oli groguenc.

Separació dels compostos **141** i **(±)-245**

La mescla dels compostos **141** i **(±)-245** (263 mg) obtinguda de la columna cromatogràfica es va sotmetre a sublimació. A 60-70 °C/30 Torr va sublimar **141** (175 mg, 27% de rendiment) en forma de sòlid blanc cristal·lí. A 115-125 °C/30 Torr va sublimar **(±)-245** (12 mg, 2% de rendiment) en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Dades analítiques i espectroscòpiques de **141**:

Punt de fusió: 93.7-95.1 °C (sublimat).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.26 [m, 4 H, 2(2',8,8')-H_α], 1.36-1.38 [absorció complexa, 8 H, 2(2',8,8')-H_β i 4(4',6,6')-H_β], 1.43 [m, 4 H, 4(4',6,6')-H_α], 2.11 [quintuplet, *J* = 2.5 Hz, 2 H, 5(5')-H], 2.27-2.29 [absorció complexa, 4 H, 3(3',7,7')-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 36.8 [CH, C3(3',7,7')], 40.2 [CH, C5(5')], 47.3 [CH₂, C4(4',6,6')], 49.4 [CH₂, C2(2',8,8')], 51.5 [C, C1(1')].

IR (KBr) ν: 2957, 2934, 2885, 1477, 1293, 1269 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 16.42 min., m/z (%): 214 (M⁺, 1), 199 ([M-CH₃]⁺, 3), 185 (13), 171 (13), 143 (16), 131 (20), 129 (25), 105 (28), 91 (63), 80 (22), 79 (50), 77 (29), 67 (100).

EM (IQ, CH₄), m/z (%): 215 ([M+H]⁺, 32), 214 (M⁺, 25), 213 ([M-H]⁺, 100), 185 (37), 135 (48), 133 (42), 121 (35), 107 (31), 93 (58), 81 (63), 79 (56), 67 (68).

Massa exacta:

Calculada per [C ₁₆ H ₂₂ +H] ⁺ :	215.1800
Trobada:	215.1799

Dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-**245**:

Punt de fusió: 156-158 °C (sublimat).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.27 [absorció complexa, 4 H, 2'(2'')- H_α i 8'(8'')- H_α], 1.30-1.33 [absorció complexa, 4 H, 2- H_2 i 4(8)- H_α], 1.35-1.39 [absorció complexa, 8 H, 2'(2'')- H_β , 8'(8'')- H_β , 4'(4'')- H_β i 6'(6'')- H_β], 1.41-1.45 [absorció complexa, 4 H, 4'(4'')- H_α i 6'(6'')- H_α], 1.46-1.50 [absorció complexa, 4 H, 6- H_2 i 4(8)- H_β], 2.12 [quintuplet, $J = 2.5$ Hz, 2 H, 5'(5'')-H], 2.13 [m, 2 H, 5(7)-H], 2.28 [absorció complexa, 4 H, 3'(3'')-H i 7'(7'')-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.8 [CH, C3'(3'') i C7'(7'')], 40.1 [CH, C5'(5'')], 41.2 [CH, C5(7)], 47.3 [CH_2 , C4'(4'') i C6'(6'')], 47.6 (CH_2 , C6), 49.2 (CH_2) i 49.3 (CH_2) [C2'(2'') i C8'(8'')], 49.5 [CH_2 , C4(8)], 51.7 (CH_2 , C2), 51.9 (C) i 52.4 (C) [C1(3) i C1'(1'')].

IR (KBr) ν : 2966, 2933, 2884, 1477, 1291 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 25.08$ min., m/z (%): 320 (M^+ , <1), 305 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 1), 291 (2), 279 (4), 277 (5), 213 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{11}]^+$, 5), 211 (5), 185 (6), 171 (14), 143 (18), 131 (24), 129 (34), 117 (22), 107 (16), 105 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{11}-\text{C}_8\text{H}_{12}]^+$, 31), 93 (23), 91 (68), 81 (25), 80 (17), 79 (75), 77 (33), 67 (100).

EM (IQ, CH_4), m/z (%): 321 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 11), 320 (M^+ , 11), 319 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 33), 241 (15), 239 (18), 227 (16), 213 (29), 199 (22), 187 (37), 185 (35), 173 (30), 171 (30), 149 (28), 147 (31), 135 (42), 121 (37), 109 (33), 107 (57), 105 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{11}-\text{C}_8\text{H}_{12}]^+$, 37), 95 (41), 93 (64), 91 (36), 81 (100), 79 (79), 67 (94).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}]^+$:	320.2504
Trobada:	320.2510

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla (\pm)(*Z,anti*)-**315** i (*E,anti*)-**315**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.52 (hexà). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

IR (KBr) ν : 3071, 2968, 2938, 2900, 2888, 2836, 1665, 1460, 1432, 1303, 1292, 874 cm⁻¹.

EM (IQ, CH₄), m/z (%): 213 ([M+H]⁺, 38), 212 (M⁺, 20), 211 ([M-H]⁺, 25), 171 (45), 41 (100).

Massa exacta:

Calculada per [C ₁₆ H ₂₀ +H] ⁺ :	213.1643
Trobada:	213.1641

Dades de RMN de (\pm)(*Z,anti*)-**315** obtingudes dels espectres de la mescla:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.40-1.50 [absorció complexa, 4 H, 7(7')-H₂], 1.72 [dm, *J* = 13.5 Hz, 2 H, 6(6')-H_{endo}], 1.94-1.98 [m, 2 H, 3(3')-H_{endo}], 2.13 [dm, *J* = 13.5 Hz, 2 H, 6(6')-H_{exo}], 2.23-2.28 [m, 2 H, 3(3')-H_{exo}], 2.80 [m, 2 H, 4(4')-H], 2.93 [m, 2 H, 1(1')-H], 4.63 (m, 2 H, 2 =CH_{trans}) i 4.90 (m, 2 H, 2 =CH_{cis}).

¹³C-RMN (100.5 MHz, CDCl₃) δ : 37.1 [CH₂, C6(6')], 38.3 [CH₂, C3(3')], 40.7 [CH₂, C7(7')], 42.5 [CH, C1(1')], 46.0 [CH, C4(4')], 102.7 (CH₂, CH₂=), 131.7 [C, C2(2')], 154.9 [C, C5(5')].

Dades d'EM de (\pm)(*Z,anti*)-**315**:

CG/EM (IE), *t_r* = 15.11 min., m/z (%): 212 (M⁺, 17), 141 (13), 133 (16), 132 (23), 131 (15), 129 (24), 117 (34), 115 (24), 105 (45), 92 (33), 91 (100), 80 (43), 79 (91), 77 (71).

Dades de RMN d'(*E,anti*)-**315** obtingudes dels espectres de la mescla:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.43 [s, 4 H, 7(7')-H₂], 1.93 [dd, *J* = 15.5 Hz, *J'* = 2.0 Hz, 2 H, 3(3')-H_{endo}], 1.98 [dd, *J* = 14.5 Hz, *J'* = 2.0 Hz, 2 H, 6(6')-H_{endo}], 2.20-2.24 [absorció complexa, 4 H, 3(3')-H_{exo} i 6(6')-H_{exo}], 2.74 [m, 2 H, 1(1')-H], 2.80 [m, 2 H, 4(4')-H], 4.63 (m, 2 H, 2 =CH_{trans}) i 4.90 (m, 2 H, 2 =CH_{cis}).

¹³C-RMN (100.5 MHz, CDCl₃) δ: 37.2 [CH₂, C6(6')], 37.5 [CH₂, C3(3')], 40.2 [CH₂, C7(7')], 42.1 [CH, C1(1')], 46.0 [CH, C4(4')], 102.8 (CH₂, CH₂=), 131.3 [C, C2(2')], 154.9 [C, C5(5')].

Dades d'EM d'(*E,anti*)-**315**:

CG/EM (IE), *t_r* = 15.23 min., *m/z* (%): 212 (M⁺, 32), 197 ([M-CH₃]⁺, 11), 169 (14), 155 (15), 132 (23), 131 (22), 129 (28), 117 (35), 115 (25), 105 (48), 92 (31), 91 (100), 80 (44), 79 (93), 77 (69).

Separació dels compostos (±)-**242** i **244**

La mescla dels compostos (±)-**242** i la mescla estereoisomèrica de **244** (455 mg) obtinguda de la columna cromatogràfica es va sotmetre a destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles. A 55-65 °C/1.0 Torr es va obtenir (±)-**242** (233 mg, 20% de rendiment) en forma d'oli transparent. A 150-160 °C/1.0 Torr es va obtenir la mescla estereoisomèrica de **244** (96 mg, 11% de rendiment) en forma d'oli transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-**242**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.30 (hexà/AcOEt 9:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.30-1.42 (absorció complexa, 8 H, 2- H_2 , 4- H_2 , 6- H_2 i 8- H_2), 2.28 (quintuplet, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H), 2.30 (absorció complexa, 2 H, 3-H i 7-H), 3.44 (tm, $J = 11.0$ Hz, 1 H, 3- H_{ax} dioxà), 3.60 (dt, $J = 3.0$ Hz, $J' = 11.0$ Hz, 1 H, 6- H_{ax} dioxà), 3.70 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, 1 H, 6- H_{eq} dioxà), 3.76 (dt, $J = 2.5$ Hz, $J' = 11.5$ Hz, 1 H, 5- H_{ax} dioxà), 3.77-3.83 (absorció complexa, 3 H, 2- H_{ax} , 3- H_{eq} i 5- H_{eq} dioxà).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.4 (CH) i 36.5 (CH) [C3 i C7], 39.2 (CH, C5), 46.8 (CH_2) i 46.9 (CH_2) [C4 i C6], 47.8 (CH_2) i 48.3 (CH_2) [C2 i C8], 50.4 (C, C1), 66.6 (CH_2 , C6 dioxà), 67.3 (CH_2 , C5 dioxà), 69.4 (CH_2 , C3 dioxà), 77.3 (CH, C2 dioxà).

IR (NaCl) ν : 2962, 2890, 2851, 1481, 1448, 1350, 1270, 1242, 1121, 1103, 919, 899, 880 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 14.48$ min., m/z (%): 194 (M^+ , 15), 165 (9), 153 (9), 151 (13), 126 (12), 117 (24), 113 (21), 107 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 19), 91 (41), 87 (35), 86 (21), 80 (21), 79 (59), 77 (26), 73 (47), 67 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_4-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 100), 66 (27).

EM (IQ, CH_4), m/z (%): 195 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 6), 194 (M^+ , 9), 193 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 22), 135 (100), 133 (33), 107 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 14), 73 (24).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_2+\text{H}]^+$:	195.1385
Trobada:	195.1382

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla estereoisomèrica de **244**:

TLC (gel de sílice, $l = 7$ cm): r.f. = 0.30 (hexà/AcOEt 9:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO_4 .

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.23-1.53 [absorció complexa, 16 H, 2(2',4',6,6',8,8')-H₂], 2.09 (quintuplet, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 5'-H), 2.15 (m, 1 H, 7-H), 2.28 (absorció complexa, 2 H, 3'-H i 7'-H), 2.30 (m, 1 H, 5-H), 3.45 (ddd, $J = 12.0$ Hz, $J' = 11.0$ Hz, $J'' = 1.5$ Hz, 1 H, 3-H_{ax} dioxà), 3.60 (ddt, $J = 11.5$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, $J'' = 0.5$ Hz, 1 H, 6-H_{ax} dioxà), 3.70 (dd, $J = 11.5$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H_{eq} dioxà), 3.73-3.83 (absorció complexa, 4 H, 2-H_{ax}, 3-H_{eq}, 5-H_{ax} i 5-H_{eq} dioxà).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.8 (4 CH, C3' i C7', 2 diastereòmers), 40.06 (2 CH, C5', 2 diastereòmers), 40.12 (CH) i 40.3 (CH) [C5], 40.9 [2 CH, C(7), 2 diastereòmers], 47.1 (CH₂), 47.2 (CH₂), 47.3 (4 CH₂), 48.1 (CH₂), 48.3 (CH₂), 49.07 (CH₂), 49.14 (CH₂), 49.18 (2 CH₂), 49.23 (2 CH₂), 50.1 (CH₂), 50.4 (CH₂), (àtoms de C metilènics, 2 diastereòmers), 51.2 (2 C, C1, 2 diastereòmers), 51.5 (C) i 51.6 (C) [C1'], 52.26 (C) i 52.29 (C) [C3], 66.6 (2 CH₂, C6 dioxà, 2 diastereòmers), 67.3 (2 CH₂, C5 dioxà, 2 diastereòmers), 69.3 (2 CH₂, C3 dioxà, 2 diastereòmers), 77.49 (CH) i 77.5 (CH) [C2 dioxà].

IR (NaCl) ν : 2959, 2936, 2886, 2851, 1479, 1448, 1350, 1292, 1268, 1121, 1101, 909, 880 cm^{-1} .

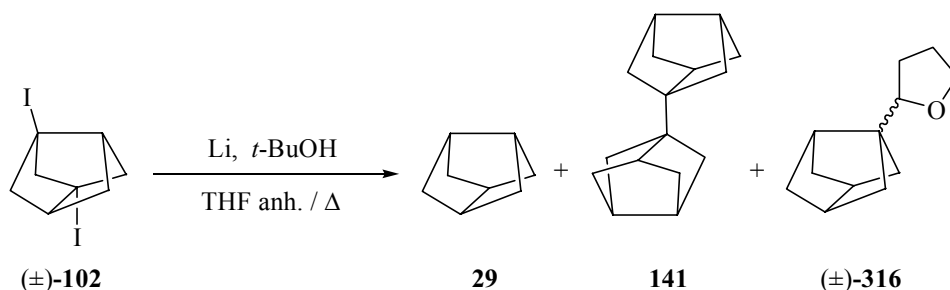
CG/EM (IE), $t_r = 23.59$ min., m/z (%): 259 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 6), 225 (4), 213 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 24), 171 (14), 143 (16), 131 (35), 129 (29), 119 (15), 117 (24), 107 (17), 105 (31), 93 (28), 91 (76), 87 ($[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 33), 81 (26), 79 (83), 77 (32), 73 (27), 67 (100).

EM (IQ, CH₄), m/z (%): 301 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 21), 300 (M^+ , 27), 299 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 41), 259 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 15), 242 (20), 241 (93), 240 (24), 239 (100), 237 (24), 213 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 72), 171 (22), 159 (25), 135 (23), 131 (25), 121 (22), 107 (22), 105 (27), 93 (20), 91 (22), 87 ($[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2]^+$, 21), 81 (28), 78 (24), 73 (83), 67 (21).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2+\text{H}]^+$:	301.2168
Trobada:	301.2163

Reacció de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-**102**, amb liti i *t*-butanol. Detecció del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **29**,¹¹ bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), **141**,^{28b} (\pm)-2-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-tetrahidrofuran, (\pm)-**316**.



En un matràs de dues boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, es va dissoldre el compost (\pm)-**102** (100 mg, 0.28 mmol) en *t*-BuOH (0.8 mL, 8.4 mmol) i THF anhidre (6 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux, es va afegir Li en porcions molt petites (60 mg, 8.4 mmol) i es va mantenir el reflux durant 6 hores amb vigorosa agitació. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va abocar sobre H₂O-gel (10 g). Es van separar les fases i la fase orgànica es va analitzar per CG/EM (IQ) mostrant la presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Compost
109 [M+H] ⁺	82.4	4.49	29
179 [M+H] ⁺	5.9	12.79	(\pm)- 316
215 [M+H] ⁺	6.7	16.37	141
	95.0		

Els Espectres de Masses (IQ) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 29: m/z (%): 109 ([M+H]⁺, 46), 108 (M⁺, 5), 107 ([M-H]⁺, 42), 79 (64), 67 (100).

Compost (\pm)-316: m/z (%): 179 ([M+H]⁺, 28), 178 (M⁺, 22), 177 ([M-H]⁺, 100), 161 (80), 135 (63), 133 (39), 119 (31), 97 (56), 93 (27), 91 (21), 81 (23), 79 (25), 71 (C₄H₇O⁺, 58).

Compost 141: m/z (%): 215 ([M+H]⁺, 26), 214 (M⁺, 30), 213 ([M-H]⁺, 100), 185 (40), 173 (28), 171 (25), 159 (20), 149 (20), 147 (30), 135 (83), 133 (65), 131 (42), 121 (55), 119 (35), 117 (23), 107 (39), 105 (36), 95 (33), 93 (76), 91 (39), 81 (80), 79 (65), 67 (72).

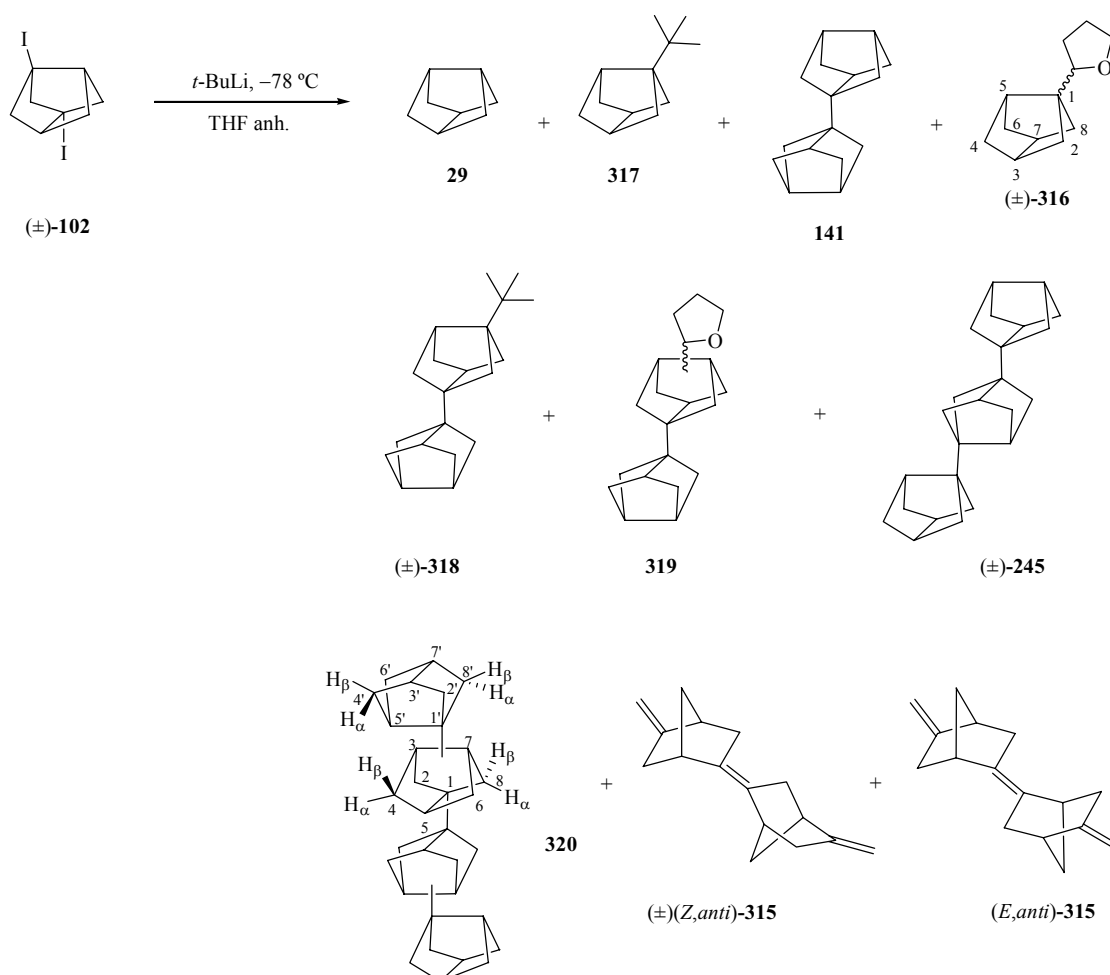
La fase aquosa es va extreure amb èter dietílic (3 × 5 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu groguenc (12.1 mg), que es va analitzar per CG/EM (IQ) mostrant la presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
109 [M+H] ⁺	82.4	4.49	29
179 [M+H] ⁺	5.6	12.79	(±)- 316
215 [M+H] ⁺	6.0	16.37	141
	94.0		

Els Espectres de Masses dels tots els compostos identificats corresponen amb els descrits anteriorment, quan es va fer el CG/EM abans de destil·lar el dissolvent.

NOTA: Aquesta reacció es va portar a terme de manera qualitativa per tal d'identificar inequívocament el compost amb temps de retenció a 4.49 minuts corresponent a **29**.

Reacció de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, amb *t*-BuLi en THF anhidre. Obtenció del bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 141,^{28b} 2-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-tetrahidrofuran, (\pm)-316, 1,3-bis(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-245, mescla estereoisomèrica de bi[3-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il], 320, i detecció del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 29,¹¹ 1-(*t*-butil)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 317, 1-(*t*-butil)-3-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-318, mescla estereoisomèrica de 2-[3-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il]-tetrahidrofuran, 319 i mescla estereoisomèrica de (\pm)(*Z,anti*)- i (*E,anti*)-bi(5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (\pm)(*Z,anti*)-315 i (*E,anti*)-315



En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de diiodur (\pm)-102 (1.08 g, 3.0 mmol) en THF anhidre (10 mL). La dissolució es va refredar a -78 °C i es va addicionar, gota

a gota, una dissolució 1,5 M de *t*-BuLi en pentà (10 mL, 15 mmol). Acabada l'addició es va deixar 30 min. a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va deixar temperar. Es va addicionar metanol (5 mL) i aigua (10 mL) i la mescla es va extreure amb èter dietílic (3×20 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
93	0.4	4.43	29
149 [M–Me] ⁺	14.6	9.22	317
178	18.8	12.84	(±)- 316
212	0.4	15.20	(±)(<i>Z,anti</i>)- 315
212	1.1	15.32	(<i>E,anti</i>)- 315
214	25.3	16.46	141
255 [M–Me] ⁺	3.2	19.53	(±)- 318
284	4.0	22.30	319
320	13.3	25.15	(±)- 245
411 [M–Me] ⁺	3.4	32.87	320
	84.5		

El filtrat es va evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu groguenc (363 mg), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ío molecular o ío significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
149 [M-Me] ⁺	7.2	9.19	317
178	24.5	12.81	(±)- 316
212	0.1	15.17	(±)(<i>Z,anti</i>)- 315
212	0.6	15.29	(<i>E,anti</i>)- 315
214	40.6	16.43	141
255 [M-Me] ⁺	2.7	19.50	(±)- 318
284	2.4	22.30	319
320	14.3	25.12	(±)- 245
411 [M-Me] ⁺	2.0	32.81	320
	94.4		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 317: m/z (%): 149 ([M-CH₃]⁺, 26), 123 (19), 122 (31), 121 (17), 108 (19), 107 ([M-C₄H₉]⁺, 100), 93 (35), 91 (25), 81 (26), 80 (35), 79 (53), 67 (24), 57 ([C₄H₉]⁺, 60).

Compost (±)-316: m/z (%): 178 (M⁺, 11), 136 (12), 135 (100), 107 ([M-C₄H₇O]⁺, 17).

Compost (±)(*Z,anti*)-315: m/z (%): 213 ([M+H]⁺, 10), 212 (M⁺, 61), 197 ([M-CH₃]⁺, 14), 183 (16), 169 (18), 143 (19), 142 (19), 141 (17), 133 (26), 132 (35), 131 (21), 129 (26), 128 (24), 117 (36), 115 (25), 106 (20), 105 (53), 93 (22), 92 (37), 91 (100), 80 (24), 79 (73), 78 (21), 77 (51), 67 (17), 65 (28).

Compost (*E,anti*)-315: m/z (%): 213 ([M+H]⁺, 6), 212 (M⁺, 28), 197 ([M-CH₃]⁺, 10), 169 (14), 155 (16), 132 (23), 131 (23), 129 (26), 128 (18), 117 (35), 115 (22), 105 (52), 93 (19), 92 (36), 91 (100), 80 (32), 79 (92), 78 (22), 77 (61), 67 (20), 65 (23).

Compost 141: m/z (%): 214 (M⁺, 2), 199 ([M-CH₃]⁺, 6), 185 (24), 171 (20), 143 (24), 131 (27), 129 (31), 119 (18), 117 (22), 107 (16), 106 (20), 105 (36), 93 (18), 92 (16), 91 (62), 81 (17), 80 (23), 79 (52), 77 (28), 67 (100), 65 (19).

Compost (±)-318: m/z (%): 255 ($[M-CH_3]^+$, 19), 214 (18), 213 ($[M-C_4H_9]^+$, 85), 171 (46), 157 (23), 143 (27), 133 (33), 131 (48), 129 (32), 119 (32), 117 (27), 107 ($[M-C_8H_{10}-C_4H_9]^+$, 54), 105 (45), 93 (31), 91 (71), 81 (43), 79 (85), 77 (28), 67 (69), 57 ($[C_4H_9]^+$, 100).

Compost 319: m/z (%): 284 (M^+ , 8), 241 (11), 186 (23), 135 (100), 134 (25), 107 (23), 91 (26), 79 (30), 67 (30).

Compost (±)-245: m/z (%): 320 (M^+ , 2), 291 (8), 279 (15), 277 (17), 213 ($[M-C_8H_{11}]^+$, 15), 211 (15), 185 (17), 173 (20), 172 (19), 171 (34), 169 (18), 157 (20), 145 (21), 143 (35), 131 (43), 129 (57), 117 (32), 107 (25), 105 ($[M-C_8H_{11}-C_8H_{12}]^+$, 48), 93 (30), 91 (83), 81 (32), 79 (82), 77 (30), 67 (100).

Compost 320: m/z (%): 411 ($[M-CH_3]^+$, 1), 319 ($[M-C_8H_{11}]^+$, 5), 213 ($[M-C_8H_{11}-C_8H_{10}]^+$, 26), 171 (35), 157 (25), 145 (26), 143 (40), 131 (60), 129 (61), 119 (32), 117 (39), 107 (31), 105 (59), 93 (45), 91 (90), 81 (41), 79 (100), 77 (26), 67 (100),.

Els Espectres de Masses abans de l'evaporació del dissolvent mostraven la presència en petita quantitat del compost **29** (0.4%).

El residu obtingut anteriorment (363 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (80 g, $\varnothing = 5$ cm). Utilitzant mescles d'hexà/èter dietílic eluïren, successivament:

-amb hexà (100%) (200 mL): **317**, (±)(*Z,anti*)-**315**, (*E,anti*)-**315**, **141**, (±)-**318**, (±)-**245**, mescla estereoisomèrica de **320** i altres compostos minoritaris que no van poder ser identificats, (171 mg) en forma de sòlid blanc.

-amb hexà/èter dietílic (90:10) (300 mL): (±)-**316** i mescla estereoisomèrica de **319** (102 mg) en forma d'oli groguenc.

-amb èter dietílic (100%) (360 mL): majoritàriament productes derivats del *t*-BuLi i del THF (80 mg), en forma d'oli groguenc.

Separació dels compostos **317**, (±)(*Z,anti*)-**315**, (*E,anti*)-**315**, **141**, (±)-**318**, (±)-**245**, **320**

La mescla dels compostos **317**, (±)(*Z,anti*)-**315**, (*E,anti*)-**315**, **141**, (±)-**318**, (±)-**245**, mescla estereoisomèrica de **320** i altres compostos minoritaris (171 mg), obtinguda de la columna cromatogràfica, es va sotmetre a sublimació. A 60-70 °C/30 Torr va sublimar **141** (66 mg,

20% de rendiment) en forma de sòlid blanc cristal·lí. A 90-100 °C/30 Torr va sublimar una mescla formada per **141**, (\pm)-**318**, (\pm)-**245** i altres compostos minoritaris que no van poder ser indentificats (26 mg) en forma de semisòlid blanc. A 115-125 °C/30 Torr va sublimar (\pm)-**245** (20 mg, 6% de rendiment) en forma de sòlid blanc cristal·lí. A 170-180 °C/30 Torr va sublimar la mescla estereoisomèrica de **320** (9 mg, 3% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla estereoisomèrica de **320**:

Punt de fusió: 202-204 °C (sublimat).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.24-1.28 (absorció complexa, 8 H, 2'- H_α i 8'- H_α), 1.30-1.34 (absorció complexa, 16 H, 2- H_α , 2- H_β , 4- H_α i 8- H_β), 1.34-1.39 (absorció complexa, 16 H, 2'- H_β , 4'- H_β , 6'- H_β i 8'- H_β), 1.41-1.45 (absorció complexa, 8 H, 4'- H_α i 6'- H_α), 1.45-1.50 (absorció complexa, 16 H, 4- H_β , 6- H_α , 6- H_β i 8- H_α), 2.12 (quintuplet, $J = 2.5$ Hz, 4 H, 5'-H), 2.12-2.16 (absorció complexa, 8 H, 5-H i 7-H), 2.26 i 2.30 (absorció complexa, 8 H, 3'-H i 7'-H).

^{13}C -RMN (100.5 MHz, CDCl_3 , el número indicat d'àtoms de C corresponen als dos estereoisòmers) δ : 36.8 (8 CH, C3' i C7'), 40.1 (4 CH, C5'), 41.10 (2 CH), 41.11 (2 CH) i 41.3 (4 CH) [C5 i C7], 47.3 (8 CH_2 , C4' i C6'), 47.6 (4 CH_2 , C6), 49.2 (4 CH_2) i 49.3 (4 CH_2) [C2' i C8'], 49.37 (2 CH_2), 49.45 (2 CH_2), i 49.6 (4 CH_2) [C4 i C8], 51.5 (2 CH_2) i 51.6 (2 CH_2) [C2], 51.9 (4 C), 52.40 (2 C), 52.41 (2 C) i 52.8 (4 C) [C1, C1', C3].

IR (KBr) ν : 2956, 2933, 2883, 1477, 1375, 1292 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 32.29$ min., m/z (%): 385 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 3), 383 (3), 319 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{11}]^+$, 3), 213 ($[\text{M}-\text{C}_{16}\text{H}_{21}]^+$, 22), 171 (32), 157 (23), 145 (22), 143 (35), 131 (53), 129 (52), 119 (27), 117 (36), 107 (31), 105 (52), 93 (41), 91 (90), 81 (41), 79 (99), 77 (25), 67 (100).

EM (IQ, CH₄), m/z (%): 427 ([M+H]⁺, 2), 426 (M⁺, 2), 425 ([M-H]⁺, 4), 319 ([M-C₈H₁₁]⁺, 2), 213 ([M-C₁₆H₂₁]⁺, 12), 187 (12), 185 (14), 173 (12), 171 (13), 149 (17), 135 (17), 131 (21), 129 (20), 107 (34), 105 (33), 93 (35), 91 (50), 81 (59), 79 (94), 67 (100).

Massa exacta:

Calculada per [C ₃₂ H ₄₂] ⁺ :	426.3282
Trobada:	426.3287

Separació dels compostos (±)-**316** i **319**

La mescla dels compostos (±)-**316** i la mescla estereoisomèrica de **319** (102 mg) obtinguda de la columna cromatogràfica es va sotmetre a destil·lació utilitzant un microdestil·lador rotatori de boles. A 50-60 °C/1.0 Torr es va obtenir (±)-**316** (40 mg, 7% de rendiment) en forma d'oli transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-**316**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.30 (hexà/AcOEt 9:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.26-1.46 (absorció complexa, 8 H, 2-H₂, 4-H₂, 6-H₂, 8-H₂), 1.58-1.65 (m, 1 H, 3-H_{trans} THF), 1.85-1.96 (absorció complexa, 3 H, 3-H_{cis}, 4-H_{cis} i 4-H_{trans} THF), 2.18 (quintuplet, J = 2.5 Hz, 1 H, 5-H), 2.30 (absorció complexa, 2 H, 3-H i 7-H), 3.73-3.77 (m, 1 H) i 3.85-3.90 (m, 1 H) [5-H_{cis} i 5-H_{trans} THF], 4.09 (dd, J = 8.5 Hz, J' = 6.5 Hz, 1 H, 2-H THF).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 26.3 (CH₂, C4 THF), 28.8 (CH₂, C3 THF), 36.7 (CH) i 36.8 (CH) [C3 i C7], 39.2 (CH, C5), 47.18 (CH₂) i 47.24 (CH₂) [C4 i C6], 48.5 (CH₂) i 48.7 (CH₂) [C2 i C8], 53.0 (C, C1), 68.2 (CH₂, C5 THF), 80.9 (CH, C2 THF).

IR (NaCl) ν : 2963, 2888, 1480, 1460, 1379, 1315, 1283, 1066, 1041, 920 cm^{-1} .

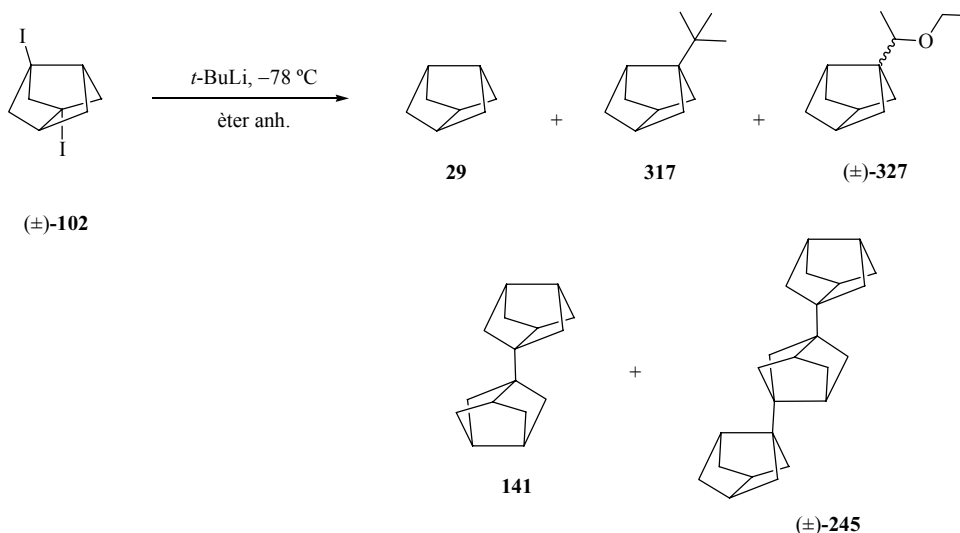
CG/EM (IE), $t_r = 12.90$ min., m/z (%): 178 (M^+ , 6), 149 (24), 137 (21), 135 (35), 119 (21), 110 (24), 97 (71), 93 (20), 80 (21), 79 (45), 77 (23), 71 ($[\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$, 100), 67 (44), 55 (45).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}+\text{H}]^+$:	179.1430
Trobada:	179.1437

NOTA: Només es van poder aïllar i caracteritzar de forma pura els compostos **141**, (\pm)-**316**, (\pm)-**245** i la mescla estereoisomèrica de **320**. La resta de compostos observats no es van poder aïllar ni caracteritzar degut a que eren molt volàtils (**29** i **317**) o es generaven en molt poca quantitat [(\pm)(*Z,anti*)-**315**, (*E,anti*)-**315**, (\pm)-**318** i la mescla estereoisomèrica de **319**].

Reacció de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, amb *t*-BuLi en èter dietílic anhidre. Detecció del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 29,¹¹ 1-(*t*-butil)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 317, 1-(1-etoxietil)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-327, bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 141^{28b} i 1,3-bis(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-245



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució del derivat diiodat (\pm)-102 (73 mg, 0.2 mmol) en èter dietílic anhidre (1 mL). La dissolució es va refredar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va addicionar, gota a gota, una dissolució 0,7 M de *t*-BuLi en pentà (1.4 mL, 1.0 mmol). Acabada l'addició es va deixar 30 min. a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i es va deixar temperar. Es va addicionar metanol (1 mL) i aigua (2 mL) i la mescla es va extreure amb èter dietílic ($3 \times 5\text{ mL}$). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	7.7	3.71	29
149 [M-Me] ⁺	33.0	8.44	317
165 [M-Me] ⁺	3.1	9.72	(±)- 327
214	46.0	15.55	141
185	3.5	24.15	(±)- 245
	93.3		

El filtrat es va evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un residu blanquinós (70 mg), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	5.7	3.64	29
149 [M-Me] ⁺	31.2	8.29	317
180	3.1	9.59	(±)- 327
214	50.8	15.40	141
	90.8		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 29: m/z (%): 107 ([M-H]⁺, 1), 93 (13), 80 (26), 79 (53), 77 (12), 67 (100), 66 (67), 54 (24).

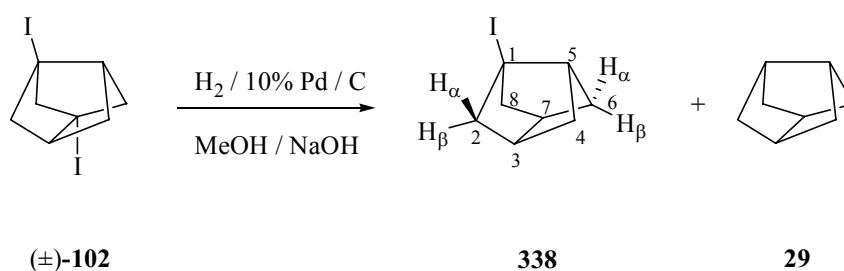
Compost 317: m/z (%): 149 ([M-CH₃]⁺, 25), 123 (19), 122 (32), 121 (16), 108 (22), 107 ([M-C₄H₉]⁺, 100), 93 (39), 91 (24), 81 (29), 80 (41), 79 (62), 67 (31), 57 ([C₄H₉]⁺, 82).

Compost (\pm)-327: m/z (%): 180 (M^+ , 5), 165 ($[M-CH_3]^+$, 18), 137 (23), 134 ($[M-CH_3CH_2OH]^+$, 17), 119 (30), 105 (22), 99 (63), 95 (31); 93 (84), 92 (32), 91 (57), 80 (36), 79 (66), 77 (42), 73 (100), 71 (63), 67 (58), 66 (24), 55 (28).

Compost 141: m/z (%): 214 (M^+ , 1), 199 ($[M-CH_3]^+$, 3), 185 (16), 171 (15), 143 (18), 131 (21), 129 (25), 119 (15), 117 (20), 107 (14), 106 (20), 105 (32), 93 (17), 92 (15), 91 (60), 81 (16), 80 (21), 79 (49), 77 (28), 67 (100), 66 (17), 65 (19).

També es va observar la presència de dímers i trímers derivats del *t*-BuLi (9% d'àrea relativa per CG/EM).

Obtenció de l'1-iodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **338**



En un matràs d'una boca de 25 mL proveït d'agitació magnètica, es va dissoldre el compost diiodat (±)-**102** (199 mg, 0.55 mmol) en MeOH (6 mL). Posteriorment, es va addicionar 10% Pd / C (44 mg) i NaOH (67 mg) i la mescla resultant es va hidrogenar a pressió atmosfèrica. Després de 3 hores de reacció, es va consumir totalment el compost diiodat (±)-**102** i realitzant un control per CG mostrava que la solució contenia una mescla de **338** i **29** amb relació d'àrees 93:7.

La suspensió resultant es va filtrar sobre Celite[®] i el sòlid es va rentar amb MeOH (2 mL). Sobre la barreja del filtrat i rentats es va addicionar H₂O (5 mL) i la mescla es va extreure amb CH₂Cl₂ (5 × 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint com a residu el compost monoiodat **338** (107 mg, 83% de rendiment) en forma de líquid transparent.

La mostra analítica de **338** es va obtenir per microdestil·lació al buit (60-70 °C/30 Torr).

Dades analítiques i espectroscòpiques de **338**:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 [dt, $J = 9.0$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, 2 H, 4(6)-H_β], 1.63 [m, 2 H, 4(6)-H_α], 1.81 [m, 2 H, 2(8)-H_α], 1.92 [m, 2 H, 2(8)-H_β], 2.10 [m, 2 H, 3(7)-H], 2.62 (quintuplet, $J = 2.5$ Hz, 1 H, 5-H).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 30.4 (C, C1), 36.5 [CH, C3(7)], 47.0 [CH₂, C4(6)], 49.7 (CH, C5), 59.2 [CH₂, C2(8)].

IR (NaCl) ν : 2972, 2940, 2892, 1479, 1288, 946, 884 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 7.20$ min., m/z (%): 234 (M^+ , 15), 107 ($[M-I]^+$, 29), 91 (28), 79 (100), 77 (24), 67 (62), 66 (20), 65 (27).

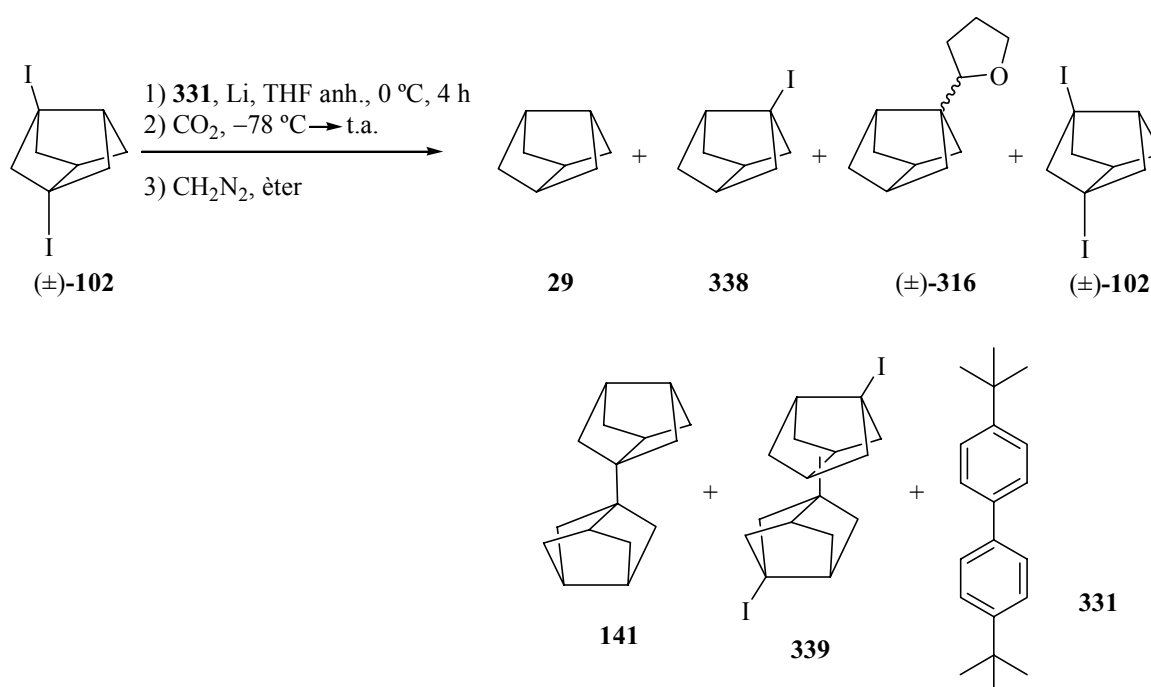
EM (IQ, CH_4), m/z (%): 235 ($[M+H]^+$, 5), 234 (M^+ , 3), 108 (12), 107 ($[M-I]^+$, 100), 79 (93).

Massa exacta:

Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_{11}\text{I}]^+$:	233.99055
Trobada:	233.99050

Reacció del (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, amb el radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, 332

a) Addició d'una dissolució del radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, 332, a una dissolució de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, en THF anhidre i posterior tractament amb CO₂



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de 331 (0.161g, 0.6 mmol) en THF anhidre (3 mL) a temperatura ambient. Es va addicionar en porcions molt petites Li (3.5 mg, 0.5 mmol) i es va posar a l'ultrasons durant 5 minuts per generar el radical anió 332 (formació d'una dissolució verd-fosca molt intensa). Passat aquest temps, la mescla es va refredar a 0 °C i es va agitar durant 4 hores (fins a la desaparició del Li).

En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució del derivat diiodat (\pm)-102 (36 mg, 0.1 mmol) en THF anhidre (1 mL). La dissolució es va refredar a -78 °C, es va addicionar, gota a gota, la dissolució verd-fosca anterior (3 mL) i es va agitar a aquesta temperatura durant 1 hora. Es va bombollejar CO₂ gas a -78 °C i es va deixar que la mescla

de reacció assolís la temperatura ambient. Es va addicionar dissolució saturada de NaHCO₃ (5 mL) i es va extreure amb èter dietílic (5 mL), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
107 [M-H] ⁺	0.6	3.93	29
234	1.1	9.18	338
178	0.6	11.58	(±)- 316
360	8.5	13.57	(±)- 102
214	1.6	15.12	141
266	80.3	21.03	331
339 [M-I] ⁺	1.1	23.21	339
	93.8		

També es va observar la presència de productes derivats del tricicle amb **331** (corresponen amb un 3.1% d'àrea relativa per CG/EM).

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 29: m/z (%): 107 ([M-H]⁺, 1), 93 (17), 80 (27), 79 (54), 77 (9), 67 (100), 66 (65), 54 (24).

Compost 338: m/z (%): 234 (M⁺, 1), 107 ([M-I]⁺, 40), 91 (21), 79 (100), 67 (97), 66 (19), 65 (18).

Compost (±)-316: m/z (%): 178 (M⁺, 5), 149 (25), 137 (21), 135 (25), 119 (20), 110 (22), 107 ([M-C₄H₇O]⁺, 7), 97 (75), 91 (27), 79 (29), 71 (100), 67 (34), 55 (37).

Compost (±)-102: 360 (M⁺, 1), 233 ([M-I]⁺, 32), 106 ([M-2I]⁺, 100), 105 (40), 91 (35), 79 (22), 78 (24).

Compost 141: 214 (M⁺, 1), 199 ([M-CH₃]⁺, 5), 185 (22), 171 (21), 143 (20), 131 (24), 129 (26), 119 (18), 117 (20), 107 (15), 106 (23), 105 (35), 93 (18), 92 (17), 91 (51), 81 (17), 80 (24), 79 (43), 77 (18), 67 (100).

Compost 331: 266 (M^+ , 41), 252 (22), 251 ($[M-CH_3]^+$, 100), 57 (13).

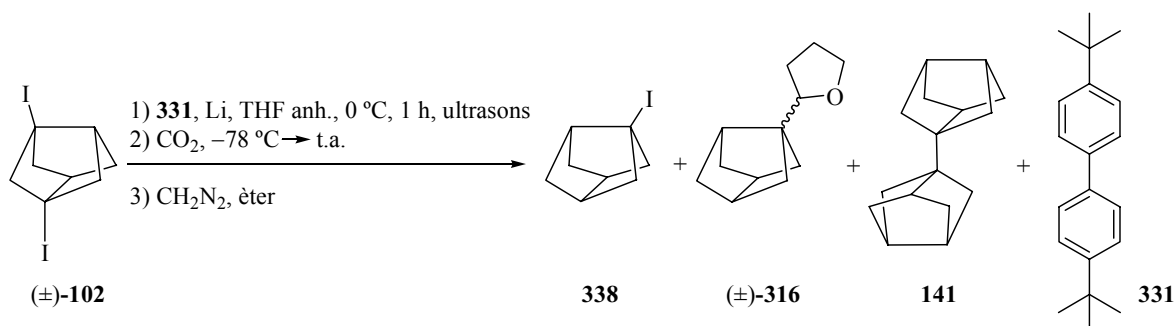
Compost 339: m/z (%): 339 ($[M-I]^+$, 18), 338 (47), 323 (17), 251 (16), 249 (15), 212 ($[M-2I]^+$, 31), 211 (17), 171 (22), 131 (25), 129 (25), 117 (16), 105 (19), 91 (37), 79 (84), 77 (18), 67 (18), 57 (100).

La fase orgànica es va evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un sòlid blanc (70.6 mg mg, format majoritàriament pel compost **331**).

La fase aquosa bàsica es va acidificar fins a $pH \approx 1-2$ amb HCl 5 N (1.7 mL) a $0^\circ C$, es va extreure amb AcOEt (5×15 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (4.1 mg).

El residu groguenc anteriorment obtingut (4.1 mg) es va tractar amb excés de dissolució de diazometà en èter dietílic fins a persistència de color groc. A continuació es va destruir l'excés de diazometà per addició d'àcid acètic. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda i es va obtenir un sòlid blanc (18 mg), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant únicament la presència de **331**.

b) Addició d'una dissolució de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, en THF anhidre a una dissolució del radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **332, i posterior tractament amb CO_2**



En un matràs Schlenck proveït d'atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de **331** (0.37g, 1.39 mmol) en THF anhidre (4 mL) a temperatura ambient. Es va addicionar en

porcions molt petites Li (6.0 mg, 0.83 mmol) i es va posar a l'ultrasons a 0 °C fins a la desaparició del Li (1 hora) (formació d'una dissolució verd-fosca molt intensa).

Passat aquest temps, es va addicionar, gota a gota, una dissolució del derivat diiodat (\pm)-**102** (51 mg, 0.14 mmol) en THF anhidre (1.5 mL) a 0 °C (dissolució de color vermell) i es va mantenir la sonicació durant 1 hora. Posteriorment, la dissolució es va refredar a -78 °C, es va bombollear CO₂ gas i es va deixar que la mescla de reacció assolís la temperatura ambient. Es va addicionar dissolució saturada de NaHCO₃ (5 mL) i es va extreure amb èter dietílic (2 × 10 mL), analitzant els extractes orgànics per CG/EM (IE), observant-se la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
234	0.1	8.33	338
178	0.6	11.01	(\pm)- 316
214	1.4	14.48	141
266	87.6	19.64	331
	89.7		

També es va observar la presència de productes derivats del tricicle amb **331** (corresponent amb un 6.2% d'àrea relativa per CG/EM).

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 338: m/z (%): 234 (M⁺, 8), 127 ([M-C₈H₁₁]⁺, 6), 107 ([M-I]⁺, 23), 91 (27), 79 (100), 78 (13), 77 (25), 67 (66), 66 (23), 65 (26), 53 (16).

Compost (\pm)-316: m/z (%): 178 (M⁺, 5), 149 (21), 137 (19), 135 (23), 119 (18), 110 (21), 107 ([M-C₄H₇O]⁺, 8), 97 (57), 91 (42), 79 (46), 77 (33), 71 (100), 67 (51), 65 (28).

Compost 141: 214 (M⁺, 1), 199 ([M-CH₃]⁺, 4), 185 (16), 171 (15), 143 (19), 131 (19), 129 (26), 119 (15), 117 (20), 107 (12), 106 (17), 105 (30), 93 (16), 92 (15), 91 (63), 81 (15), 80 (19), 79 (52), 77 (36), 67 (100), 65 (25).

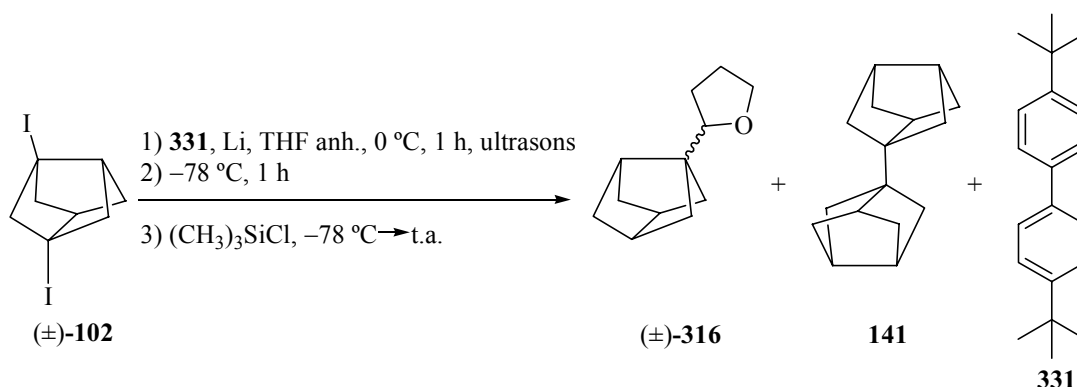
Compost 331: 266 (M⁺, 41), 252 (22), 251 ([M-CH₃]⁺, 100), 221 (4), 90 (5), 57 (13).

La solució orgànica es va evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint un sòlid blanc (296 mg), format majoritàriament pel compost **331**.

La fase aquosa bàsica es va acidificar fins a pH \approx 1-2 amb HCl 5 N (1.2 mL) a 0 °C, es va extreure amb AcOEt (5 \times 15 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (5.5 mg).

El residu groguenc anteriorment obtingut (5.5 mg) es va tractar amb excés de dissolució de diazometà en èter dietílic fins a persistència de color groc. A continuació es va destruir l'excés de diazometà per addició d'àcid acètic. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda i es va obtenir un sòlid blanc (20 mg), que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant únicament la presència de **331**.

c) Addició d'una dissolució de (\pm)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, en THF anhidre a una dissolució del radical anió del 4,4'-di-*t*-butilbifenil, **332, i posterior tractament amb clorur de trimetilsilil**



En un tub Schlenck proveït d'atmosfera inerta i agitació magnètica, es va preparar una dissolució de **331** (1.26g, 4.7 mmol) en THF anhidre (13 mL) a temperatura ambient. Es va addicionar en porcions molt petites Li (20.0 mg, 2.82 mmol) i es va posar a l'ultrasons a 0 °C fins a la desaparició del Li (1 hora) (formació d'una dissolució verd-fosca molt intensa).

Passat aquest temps, es va refredar la dissolució anterior a -78 °C i es va addicionar, gota a gota, una dissolució del derivat diiodat (\pm)-**102** (170 mg, 0.47 mmol) en THF anhidre (5 mL) i

es va agitar a aquesta temperatura durant 1 hora. Posteriorment, es va addicionar $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ (0.15 mL, 1.17 mmol) recent destil·lat a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, es va deixar que la mescla de reacció assolís la temperatura ambient i es va agitar a aquesta temperatura durant 18 hores. Es va addicionar salmorra (10 mL) i la fase aquosa es va extreure amb èter dietílic (3×10 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i el filtrat es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
178	0.5	10.19	(±)- 316
214	1.0	13.56	141
266	59.5	18.38	331
	61.0		

També es va observar la presència d'un producte format per THF i **331** (corresponent amb un 14.3% d'àrea relativa per CG/EM) i productes derivats de **331** i de $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$.

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

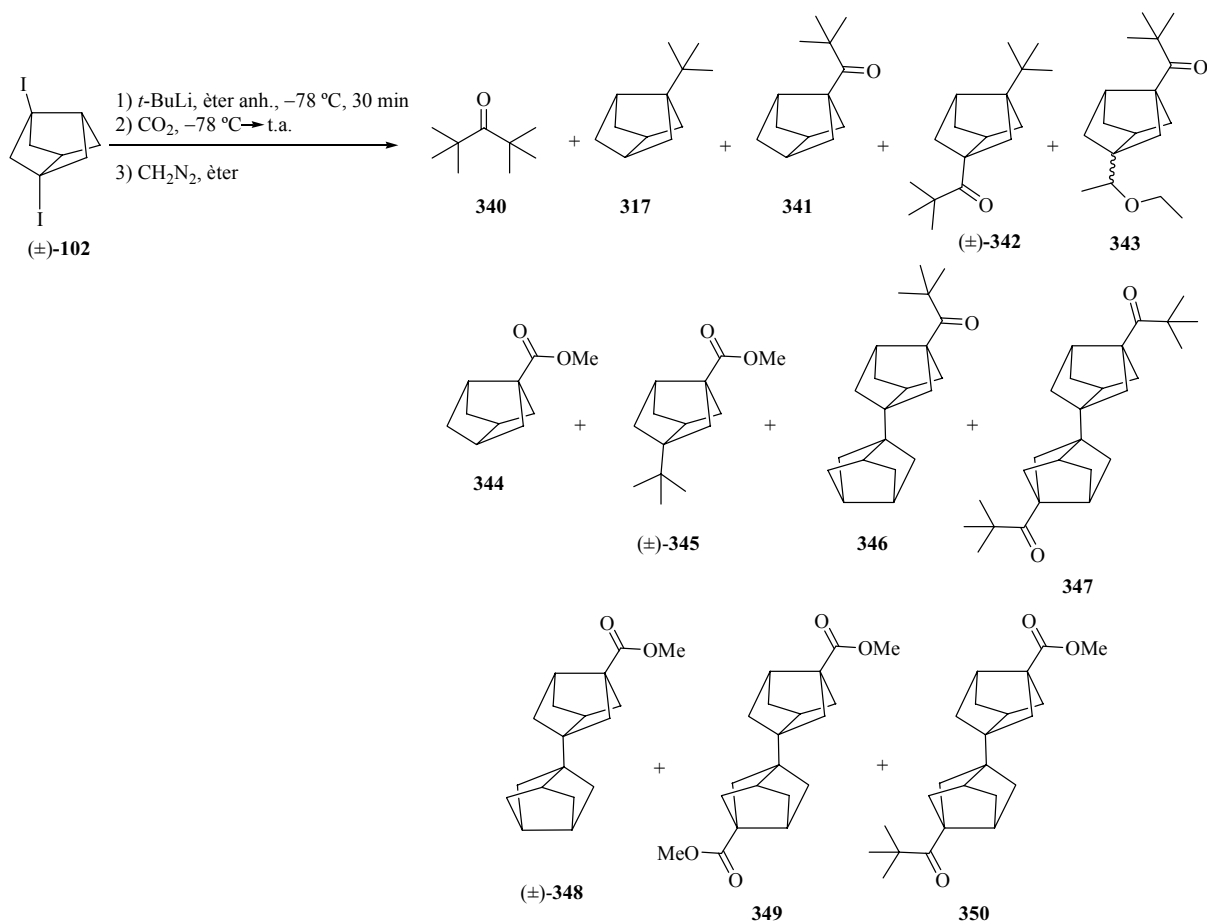
Compost (±)-316: m/z (%): 178 (M^+ , 19), 149 (38), 137 (29), 135 (60), 119 (27), 110 (25), 107 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7\text{O}]^+$, 17), 97 (78), 91 (48), 79 (51), 77 (31), 71 (100), 67 (54), 65 (30).

Compost 141: 214 (M^+ , 5), 199 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 12), 185 (47), 171 (36), 143 (33), 131 (40), 129 (50), 119 (25), 117 (30), 107 (21), 106 (27), 105 (48), 93 (23), 92 (21), 91 (83), 81 (17), 80 (24), 79 (64), 77 (42), 67 (100), 65 (28).

Compost 331: 266 (M^+ , 41), 252 (22), 251 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 221 (4), 90 (5), 57 (13).

NOTA: No es va evaporar la fase orgànica perquè en el CG/EM obtingut abans d'evaporar el dissolvent no es va observar el producte desitjat.

Reacció del (±)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-102, amb *t*-BuLi en èter dietílic anhidre i posterior addició de CO₂



En un matràs de dues boques de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va col·locar una dissolució 0.7 M de *t*-BuLi en pentà (4 mL, 2.8 mmol) i es va baixar la temperatura a -78 °C. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució del derivat diiodat (±)-102 (100 mg, 0.28 mmol) en èter dietílic anhidre (2 mL) i es va agitar a aquesta temperatura durant 30 minuts. Es va bombollejar CO₂ gas a -78 °C i es va deixar que la mescla de reacció assolís la temperatura ambient. Es va addicionar MeOH (2 mL) i H₂O (5 mL) i es va extreure amb èter dietílic (10 mL), analitzant la fase orgànica per CG/EM (IE) posant-se de manifest la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ío molecular o ío significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
142	74.5	5.37	340
149 [M–Me] ⁺	3.2	9.36	317
192	4.2	13.43	341
248	7.2	16.77	(±)- 342
249 [M–Me] ⁺	2.2	21.70	343
298	2.6	22.53	346
382	2.9	27.23	347
	96.8		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 340: m/z (%): 142 (M⁺, 4), 85 ([M–C₄H₉]⁺, 19), 57 (C₄H₉⁺, 100).

Compost 317: m/z (%): 149 ([M–CH₃]⁺, 29), 123 (20), 122 (35), 121 (17), 108 (23), 107 ([M–C₄H₉]⁺, 100), 93 (32), 81 (25), 80 (39), 79 (45), 67 (23), 57 (C₄H₉⁺, 73).

Compost 341: m/z (%): 192 (M⁺, 2), 135 ([M–C₄H₉]⁺, 40), 107 (22), 87 (27), 79 (36), 57 (C₄H₉⁺, 100).

Compost (±)-342: 248 (M⁺, 3), 233 ([M–CH₃]⁺, 3), 207 (15), 191 ([M–C₄H₉]⁺, 34), 163 ([M–C₄H₉CO]⁺, 82), 149 (23), 135 (20), 123 (23), 121 (36), 107 (73), 93 (29), 69 (20), 57 (C₄H₉⁺, 100).

Compost 343: 249 ([M–CH₃]⁺, 4), 163 (12), 107 (18), 87 (23), 85 (13), 57 (C₄H₉⁺, 100).

Compost 346: 298 (M⁺, 1), 283 (15), 241 ([M–C₄H₉]⁺, 23), 213 ([M–C₄H₉CO]⁺, 100), 171 (25), 133 (33), 131 (40), 105 (26), 93 (22), 91 (34), 81 (20), 79 (59), 67 (42), 57 (C₄H₉⁺, 68).

Compost 347: m/z (%): 382 (M⁺, 1), 367 ([M–CH₃]⁺, 7), 325 ([M–C₄H₉]⁺, 5), 297 ([M–C₄H₉–CO]⁺, 16), 85 (13), 57 (C₄H₉⁺, 100).

La fase orgànica es va evaporar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) obtenint-se un oli groc (25.4 mg).

La fase aquosa bàsica es va acidificar fins a $\text{pH} \approx 1-2$ amb $\text{HCl } 5 \text{ N}$ (3 mL) a 0°C , es va extreure amb AcOEt ($5 \times 15 \text{ mL}$) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (20 mg), que es va tractar amb excés de dissolució de diazometà en èter dietílic fins a persistència de color groc. A continuació es va destruir l'excés de diazometà per addició d'àcid acètic. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda i es va obtenir un sòlid blanc (77 mg, format majoritàriament per *N*-nitroso-*N*-metilurea) que es va analitzar per CG/EM (IE) mostrant la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost
166	4.4	9.2	344
207 $[\text{M}-\text{Me}]^+$	43.1	12.92	(±)- 345
248	4.1	14.80	(±)- 342
272	10.7	18.79	(±)- 348
249 $[\text{M}-\text{Me}]^+$	1.1	19.68	343
330	8.5	22.21	349
356	6.7	23.75	350
	78.6		

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 344: m/z (%): 166 (M^+ , 1), 151 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 3), 135 ($[\text{M}-\text{CH}_3\text{O}]^+$, 9), 125 (13), 107 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 26), 93 (21), 79 (49), 67 (100), 66 (24), 59 (CO_2CH_3^+ , 22).

Compost (±)-345: m/z (%): 207 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 2), 180 (14), 165 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$, 33), 163 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 53), 123 (37), 122 (42), 121 (37), 107 (100), 105 (31), 93 (29), 91 (24), 81 (22), 79 (30), 57 (C_4H_9^+ , 81).

Compost (±)-348: 272 (M^+ , 2), 230 (6), 213 ($[\text{M}-\text{CO}_2\text{CH}_3]^+$, 67), 212 (24), 171 (52), 147 (23), 133 (23), 131 (41), 129 (31), 119 (24), 117 (21), 107 (21), 106 (25), 105 (49), 93 (34), 91 (71), 81 (24), 80 (24), 79 (72), 77 (31), 67 (100), 65 (25), 59 (CO_2CH_3^+ , 24).

Compost 349: 330 (M^+ , 6), 271 ($[M-CO_2CH_3]^+$, 84), 270 (40), 211 (100), 171 (50), 169 (39), 147 (30), 145 (39), 131 (44), 129 (41), 105 (78), 93 (63), 91 (81), 79 (91), 77 (47), 67 (35), 65 (35), 59 ($CO_2CH_3^+$, 81).

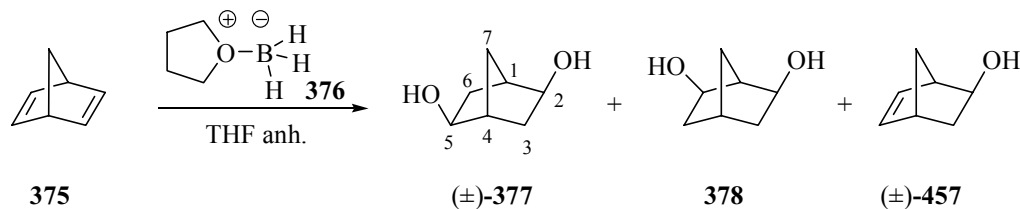
Compost 350: m/z (%): 356 (M^+ , 2), 341 ($[M-CH_3]^+$, 7), 299 ($[M-C_4H_9]^+$, 7), 271 ($[M-C_4H_9CO]^+$, 24), 239 (24), 211 (57), 105 (20), 91 (21), 79 (34), 57 ($C_4H_9^+$, 100).

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos (\pm)-**342** i **343** són els mateixos que els descrits anteriorment, quan es va realitzar el CG/EM de la fase orgànica.

El sòlid blanc obtingut anteriorment (77 mg) es va sotmetre a sublimació. A 50-60 °C/30 Torr va sublimar una mescla formada per **344**, (\pm)-**345**, (\pm)-**348**, *N*-nitroso-*N*-metilurea i altres compostos minoritaris que no van poder ser identificats (9 mg) en forma de sòlid blanc. A 140-150 °C/30 Torr va sublimar una mescla formada per (\pm)-**348**, **343**, **349** i **350** i altres compostos minoritaris que no van poder ser identificats (8 mg) en forma de oli groguenc.

NOTA: Es va intentar purificar la mescla formada majoritàriament per **344**, (\pm)-**345**, (\pm)-**348** i *N*-nitroso-*N*-metilurea (9 mg), però no es va poder obtenir cap dels productes purs.

Obtenció del (\pm)-*exo,exo*-biciclo[2.2.1]heptan-2,5-diol, (\pm)-**377**, *exo,exo*-biciclo[2.2.1]heptan-2,6-diol, **378**, i (\pm)-*exo*-biciclo[2.2.1]hept-5-è-2-ol, (\pm)-**457**^{125a,c}



En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va dissoldre el biciclo[2.2.1]hepta-2,5-diè, **375** (11.58 g, 0.126 mol) en THF anhidre (25 mL). La dissolució es va refredar a 0 °C i es va addicionar, gota a gota, una dissolució 1 M de borà en THF (100 mL, 0.1 mol). Acabada l'addició es va deixar agitant 3 hores a temperatura ambient. La mescla gelatinosa incolora es va refredar a 0 °C i es va addicionar, amb agitació vigorosa i gota a gota, NaOH 5 N (40 mL) i H₂O₂ (30%, 37 mL). La solució resultant es va escalfar a reflux durant 1 hora i després es va deixar agitant 16 hores més a temperatura ambient.

La mescla es va deixar temperar, es va addicionar H₂O (175 mL) i èter dietílic (175 mL) i es van separar les fases. La fase aquosa es va extreure amb èter dietílic (1 × 20 mL). Les fases orgàniques combinades es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc (8.96 g) que contenia (\pm)-**377**, **378** i (\pm)-**457**.

Purificació de (\pm)-**377**, **378** i (\pm)-**457** de la fase orgànica

L'oli groguenc obtingut (8.96 g) es va rentar amb CH₂Cl₂ (30 mL) i es va obtenir un precipitat que es va filtrar, obtenint-se el diol (\pm)-**377** (0.86 g) en forma de sòlid blanc.

El filtrat restant, que contenia (\pm)-**377**, **378** i (\pm)-**457**, es va redissoldre en CH₂Cl₂ (30 mL) i es va purificar per filtració amb gel de sílice (8 g). Eluint amb mesclures d'hexà/acetat d'etil (9:1) (5 × 100 mL) es va obtenir l'alcohol (\pm)-**457** (2.97 g) en forma de semi-sòlid blanc. Eluint amb AcOEt (100%) (3 × 100 mL) es va obtenir una mescla dels productes (\pm)-**377** i **378** (1.47 g, formada majoritàriament pel diol (\pm)-**377**) en forma de sòlid blanc.

Purificació de (±)-377 i 378 de la fase aquosa

La fase aquosa es va evaporar a sequedat, es va extreure amb èter dietílic (5×100 mL) i es va filtrar. El filtrat obtingut es va evaporar a sequedat obtenint-se una mescla dels productes (±)-377 i 378 (1.11 g, formada majoritàriament pel diol (±)-377) en forma de sòlid blanc. El sòlid blanquinós restant, obtingut de l'extracte amb èter dietílic (24.18 g), es va rentar amb AcOEt (4×200 mL) en calent, es va filtrar i el filtrat obtingut es va evaporar a sequedat obtenint-se el diol (±)-377 (6.14 g) en forma de sòlid blanc.

Així doncs, es va obtenir una mescla dels productes (±)-377 i 378 (9.58 g, 60% de rendiment total, formada majoritàriament pel diol (±)-377) en forma de sòlid blanc.

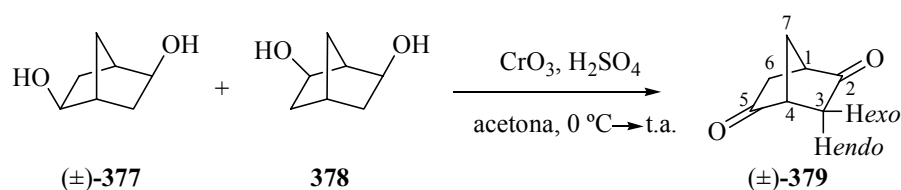
Les dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-377 corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{125b}

TLC (gel de sílice, $l = 7$ cm): r.f. = 0.14 (hexà/AcOEt 1:3). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO_4 .

^1H -RMN (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 1.04 (ddd, $J = 13.2$ Hz, $J' = 6.0$ Hz, $J'' = 2.0$ Hz, 2 H) i 1.28 (dd, $J = 13.2$ Hz, $J' = 6.6$ Hz, 2 H) [3(6)- H_{exo} i 3(6)- H_{endo}], 1.39 (s, 2 H, 7- H_2), 1.92 [m, 2 H, 1(4)-H], 3.40 [m, 2 H, 2(5)- H_{endo}], 4.40 (d, $J = 3.6$ Hz, 2 H, OH).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 30.1 (CH_2 , C7), 36.6 [CH_2 , C3(6)], 42.9 [CH, C1(4)], 72.2 [CH, C2(5)].

Obtenció de la (±)-biciclo[2.2.1]heptan-2,5-diona, (±)-379^{125b,126a}



En un matràs de tres boques de 500 mL, proveït d'agitació magnètica, embut d'addició de pressió compensada, termòmetre intern de baixa temperatura, es va dissoldre la mescla de diols (±)-377 i 378 (4.00 g, 31.2 mmol, formada majoritàriament pel diol (±)-377) en acetona (130 mL). La dissolució es va refredar a 0 °C i es va addicionar, gota a gota, una dissolució 6 N d'àcid cròmic (160 mL), preparada prèviament a partir de 50.0 g de CrO₃ i 80.0 g d'H₂SO₄ concentrat diluïda a 250 mL. Acabada l'addició la barreja es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient i es va mantenir l'agitació 13 hores. Passat aquest temps, es va decantar la solució taronjosa del residu verdós. El residu es va rentar amb acetona (2 × 30 mL), les solucions d'acetona reunides es van tractar amb K₂CO₃ (140 g), es van filtrar i es va evaporar el dissolvent del filtrat a pressió reduïda. El residu líquid obtingut se li va afegir una solució saturada de NaHCO₃ (100 mL) i es va extreure amb CH₂Cl₂ (5 × 80 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se la dicetona (±)-379 pura (1.68 g, aprox. 43% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

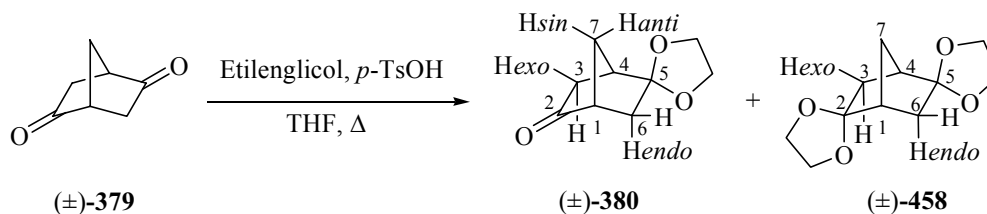
Les dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-379 corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{126b}

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.34 (hexà/AcOEt 1:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.06-2.16 [senyal complex, 4 H, 7-H₂ i 3(6)-H_{endo}], 2.35 [dm, J = 18.0 Hz, 2 H, 3(6)-H_{exo}], 2.96 [m, 2 H, 1(4)-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.3 (CH_2 , C7), 38.9 [CH_2 , C3(6)], 48.5 [CH , C1(4)], 212.2 (C, CO).

Obtenció de la (±)-5,5-etilendioxiibiciclo[2.2.1]heptan-2-ona, (±)-380 i (±)-2,2,5,5-bis(etilendioxi)biciclo[2.2.1]heptà, (±)-458¹²⁷



En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va dissoldre la dicetona (±)-379 (762 mg, 6.14 mmol) en THF (6 mL). Posteriorment, es va addicionar etilenglicol (0.38 g, 6.14 mmol) i *p*-TsOH (19 mg, 0.098 mmol) i la mescla es va escalfar a reflux durant 24 hores. A continuació, es va deixar temperar i es va addicionar una solució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 mL) (pH ≈ 8). La fase aquosa es va extreure amb AcOEt (3 × 10 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc (912 mg).

Per cromatografia en columna amb alumina neutra (140 g, ø = 3.5 cm) eluint amb mescles hexà/AcOEt (20:1) (150 mL) es va separar el diacetal (±)-458 (36 mg, 2.8% de rendiment) en forma d'oli transparent. Eluint amb mescles hexà/AcOEt (20:1) (550 mL) i hexà/AcOEt (15:1) (450 mL) es va separar el monoacetal (±)-380 (528 mg, 51% de rendiment) en forma d'oli transparent. Eluint amb mescles hexà/AcOEt (5:1) (500 mL) es va separar la dicetona (±)-379 (77 mg, 10% de recuperació) en forma sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-458 corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{125b}

TLC (alumina neutra, l = 7 cm): r.f. = 0.59 (hexà/AcOEt 2:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.68 (m, 2 H, 7- H_2), 1.73 [ddd, $J = 13.5$ Hz, $J' = 4.5$ Hz, $J'' = 1.5$ Hz, 2 H, 3(6)- H_{exo}], 1.98 [dt, $J = 13.5$ Hz, $J' = 1.5$ Hz, 2 H, 3(6)- H_{endo}], 2.14 [dt, $J = 5.7$ Hz, $J' = 1.5$ Hz, 2 H, 1(4)-H], 3.78-4.00 (absorció complexa, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.6 (CH_2 , C7), 37.0 [CH_2 , C3(6)], 43.6 [CH, C1(4)], 64.0 (CH_2) i 64.7 (CH_2) [$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 115.1 [C, C2(5)].

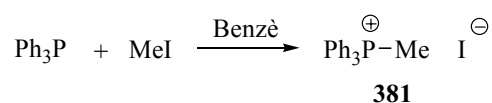
Les dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-**380** corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{127,129b}

TLC (alúmina neutra, $l = 7$ cm): r.f. = 0.48 (hexà/ AcOEt 2:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO_4 .

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.81 (absorció complexa, 2 H, 7- H_{anti} i 6- H_{endo}), 1.98 (ddd, $J = 18.0$ Hz, $J' = 4.5$ Hz, $J'' = 1.0$ Hz, 1 H, 3- H_{exo}), 1.98-2.02 (m, 1 H, 7- H_{sin}), 2.12 (ddd, $J = 14.0$ Hz, $J' = 5.5$ Hz, $J'' = 1.0$ Hz, 1 H, 6- H_{exo}), 2.32 (dd, $J = 18.0$ Hz, $J' = 4.0$ Hz, 1 H, 3- H_{endo}), 2.50 (m, 1 H, 4-H), 2.58 (m, 1 H, 1-H), 3.86-4.01 (absorció complexa, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.4 (CH_2 , C7), 38.4 (CH_2 , C3), 39.0 (CH_2 , C6), 43.2 (CH, C4), 49.6 (CH, C1), 64.4 (CH_2) i 64.8 (CH_2) [$\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$], 114.5 (C, C5), 216.1 (C, CO).

Obtenció del iodur de metiltrifenilfosfoni, **381**¹²⁸

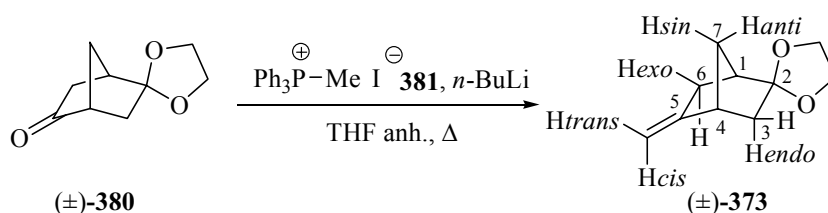


En un matràs d'una boca de 100 mL, proveït d'agitació magnètica es va dissoldre la Ph_3P (6.0 g, 22.9 mmol) en benzè (35 mL) i es va addicionar MeI (3.25 g, 22.9 mmol) i la mescla es va agitar 4 hores a temperatura ambient. El sòlid format es va filtrar i es va assecar fins a pes constant, obtenint-se **381** (8.89 g, 96% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de **381** corresponen amb les descrites a la bibliografia.

^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 3.15 (d, $J = 14.2$ Hz, 3 H, CH_3), 7.72-7.88 (absorció complexa, 15 H, H aromàtics).

^{13}C -RMN (50.3 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 7.5 (CH_3 , d, $J = 55.4$ Hz), 120.0 (C, d, $J = 88.4$ Hz, *Cipso*), 130.2 (CH, d, $J = 12.8$ Hz, *CHmeta*), 133.3 (CH, d, $J = 11.0$ Hz, *CHorto*), 134.9 (CH, d, $J = 3.2$ Hz, *CHpara*).

Obtenció del (\pm)-2,2-etilendioxi-5-metilenbiciclo[2.2.1]heptà, (\pm)-**373**^{129a}

En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux, embut d'addició de pressió compensada i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del iodur de metiltrifenilfosfoni **381** (3.05 g, 7.54 mmol) en THF anhidre (27 mL). Es va addicionar, gota a gota i a temperatura ambient, una dissolució 2.5 M de *n*-BuLi en hexà (3.3 mL, 8.22 mmol) i es va deixar agitant 4 hores a temperatura ambient. Passat aquest temps, es va addicionar gota a gota una dissolució del monoacetal (\pm)-**380** (1.15 g, 6.85 mmol) en THF anhidre (23 mL) i la mescla es va refluïr durant 16 hores. La solució es va deixar temperar, el precipitat format es va filtrar, la solució es va rentar amb H₂O (20 mL) fins que la fase aquosa va ser neutra i es van separar les fases. La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un líquid taronjós (2.15 g), que es va purificar per destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles rotatori (100-110 °C/30 Torr) obtenint el compost (\pm)-**373** (732 mg, 64% de rendiment) en forma de líquid transparent.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-**373** corresponen amb les descrites a la bibliografia.^{129b}

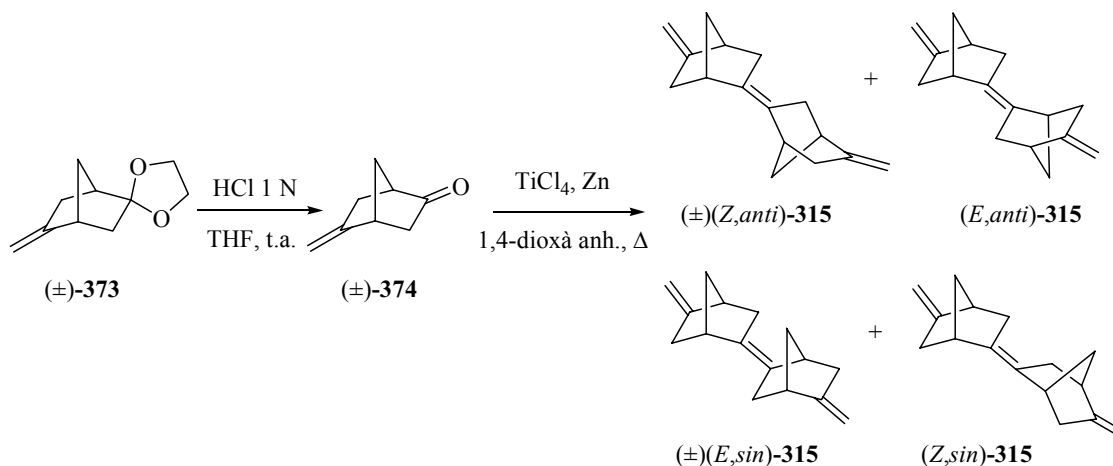
TLC (alúmina neutra, l = 7 cm): r.f. = 0.75 (hexà/AcOEt 2:1). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO₄.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.46 (ddq, $J = 10.0$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, $J'' = 1.5$ Hz, 1 H, 7-H_{sin}), 1.58 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, 1 H, 3-H_{endo}), 1.72 (ddq, $J = 10.0$ Hz, $J' = 3.0$ Hz, $J'' = 1.5$ Hz, 1 H, 7-H_{anti}), 1.96 (dd, $J = 13.0$ Hz, $J' = 4.5$ Hz, 1 H, 3-H_{exo}), 2.07 (ddq, $J = 16.5$ Hz, $J' =$

4.5 Hz, $J'' = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H_{exo}), 2.27 (dm, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 1-H), 2.35 (pseudodq, $J = 16.5$ Hz, $J' = 2.5$ Hz, 1 H, 6-H_{endo}), 2.70 (dm, $J = 4.5$ Hz, 1 H, 4-H), 3.83-3.97 (absorció complexa, 4 H, OCH₂CH₂O), 4.67 (s ample, 1 H, =CH_{trans}) i 4.90 (s ample, 1 H, =CH_{cis}).

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ : 31.3 (CH₂, C6), 38.4 (CH₂, C7), 44.2 (CH₂, C3), 44.6 (CH, C1), 45.1 (CH, C4), 64.0 (CH₂) i 64.6 (CH₂) [OCH₂CH₂O], 102.8 (CH₂, CH₂=), 115.8 (C, C2), 153.0 (C, C5).

Obtenció d'una mescla estereoisomèrica (\pm)(*Z,anti*)-, (*E,anti*)-, (\pm)(*E,sin*)- i (*Z,sin*)-bi(5-metilenbiciclo[2.2.1]hept-2-ilidè), (\pm)(*Z,anti*)-315, (*E,anti*)-315, (\pm)(*E,sin*)-315 i (*Z,sin*)-315



En un matràs d'una boca de 100 mL proveït d'agitació magnètica, es va dissoldre el monoacetal (\pm)-373 (298 mg, 1.79 mmol) en THF (31 mL). Posteriorment, es va refredar a 0 °C i es va addicionar, gota a gota, HCl 1 N (1.8 mL). La mescla es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient i es va deixar en agitació durant 45 hores a aquesta temperatura. Passat aquest temps, es va addicionar una solució aquosa saturada de NaHCO_3 (15 mL) fins a $\text{pH} \approx 8$. La fase aquosa es va extreure amb èter dietílic (3×50 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un líquid groguenc (279 mg).

Posteriorment, en un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de TiCl_4 (1.4 mL, 12.77 mmol) en 1,4-dioxà anhidre (12 mL). A la suspensió formada s'hi va afegir piridina (0.9 mL) i zinc en pols (1.65 g, 25.24 mmol) i s'escalfà a reflux durant una hora. A continuació, s'addicionà gota a gota una dissolució del líquid groguenc obtingut anteriorment (279 mg) en 1,4-dioxà anhidre (8 mL) i es va mantenir el reflux 15 hores més. La mescla es va deixar refredar a temperatura ambient i s'addicionà dissolució aquosa de K_2CO_3 al 10% fins pH bàsic (40 mL). La mescla blava fosca formada es va diluir amb CH_2Cl_2 (30 mL) i es va filtrar sobre Celite[®] rentant amb CH_2Cl_2 (3×10 mL). Es van separar les fases i la fase orgànica es va rentar amb HCl 1 N (3×10 mL) a 0 °C i salmorra (2×10 mL), es va assecar amb Na_2SO_4

anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc (107 mg) que es va purificar per cromatografia en columna de gel de sílice (15 g, \emptyset = 2 cm). Eluint amb hexà (100%) (90 mL) es va obtenir una mescla dels quatre dímers en relació aproximada 1:1.2:1.3:1.2, ^1H -RMN (27 mg, 14% de rendiment a partir de (\pm) -**373**) en forma d'oli transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques de la mescla (\pm) (*Z*, *anti*)-**315**, (*E*, *anti*)-**315**, (\pm) (*E*, *sin*)-**315** i (*E*, *sin*)-**315**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.52 (hexà). Revelador: solució aquosa a l'1% de KMnO_4 .

Dades de ^{13}C -RMN de (\pm) (*Z*, *anti*)-**315** obtingudes dels espectres de la mescla:

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 37.1 [CH_2 , C6(6')], 38.3 [CH_2 , C3(3')], 40.7 [CH_2 , C7(7')], 42.5 [CH , C1(1')], 46.0 [CH , C4(4')], 102.7 (CH_2 , $\text{CH}_2=$), 131.7 [C , C2(2')], 154.8 [C , C5(5')].

Dades de ^{13}C -RMN d'(*E*, *anti*)-**315** obtingudes dels espectres de la mescla:

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 37.2 [CH_2 , C6(6')], 37.5 [CH_2 , C3(3')], 40.2 [CH_2 , C7(7')], 42.1 [CH , C1(1')], 46.0 [CH , C4(4')], 102.8 (CH_2 , $\text{CH}_2=$), 131.2 [C , C2(2')], 154.8 [C , C5(5')].

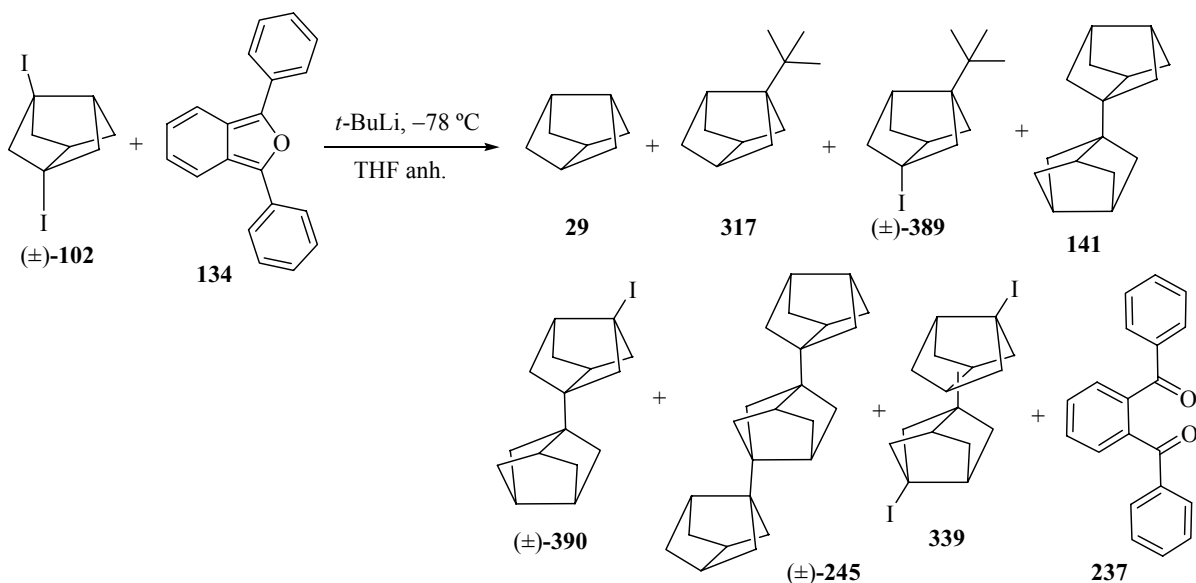
Dades de ^{13}C -RMN de (\pm) (*E*, *sin*)-**315** i (*E*, *sin*)-**315** obtingudes dels espectres de la mescla:

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.9 (CH_2) i 37.1 (CH_2) [C6(6')], 37.5 (CH_2) i 38.2 (CH_2) [C3(3')], 39.9 (CH_2) i 40.6 (CH_2) [C7(7')], 41.7 (CH) i 42.6 (CH) [C1(1')], 45.9 (CH) i 46.1 (CH) [C4(4')], 102.7 (CH_2) i 102.8 (CH_2) [$\text{CH}_2=$], 131.3 (C) i 131.6 (C) [C2(2')], 154.90 (C) i 154.91 (C) [C5(5')].

Dades de ^1H -RMN de l'1-H de (\pm)(*Z*, *anti*)-**315**, (*E*, *anti*)-**315**, (\pm)(*E*, *sin*)-**315** i (*E*, *sin*)-**315** obtingudes dels espectres de la mescla:

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40-2.40 (absorció complexa, 48 H, protons metilènics dels quatre estereoisòmers), 2.81 (absorció complexa, 8 H, 4-H dels quatre estereoisòmers), 2.70 (doblet ample, $J = 2.5$ Hz), 2.74 (doblet ample, $J = 2.5$ Hz), 2.93 (doblet ample, $J = 2.5$ Hz) i 2.97 (doblet ample, $J = 2.5$ Hz) [1-H dels quatre estereoisòmers], 4.63 (m, 8 H, $=\text{CH}_{\text{trans}}$ dels quatre estereoisòmers), 4.89 (m, 8 H, $=\text{CH}_{\text{cis}}$ dels quatre estereoisòmers).

Reacció de l'1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-102, amb *t*-BuLi (1.2 eq.) en presència del diè 134. Detecció de 2-benzoilbenzofenona, 237,⁹³ triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 29,¹¹ bi(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 141,^{28b} 1,3-bis(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-245, 1-(*t*-butil)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, 317, 1-(*t*-butil)-3-iodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-389, 1-iodo-3-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-390, mescla estereoisomèrica de bi(3-iodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il), 339



En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, termòmetre intern de baixa temperatura i atmosfera inerta, es va preparar una dissolució de derivat diiodat (\pm)-102 (179 mg, 0.50 mmol) i 1,3-difenilisobenzofuran, 134 (162 mg, 0.6 mmol) en THF anhidre (12 mL). La dissolució es va refredar a -78 °C i es va addicionar, gota a gota, una dissolució 1,5 M de *t*-BuLi en pentà (0.4 mL, 0.6 mmol). Acabada l'addició es va deixar 30 minuts a -78 °C protegida de la llum i es va deixar temperar. Es va addicionar metanol (4 mL) i aigua (20 mL) i la mescla es va extreure amb AcOEt (3×40 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (284 mg) que analitzat per CG/EM (IQ) va mostrar la possible presència dels següents compostos:

CG/EM			
Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t _r (min)	Possible compost
109 [M+H] ⁺	0.6	4.93	29
165 [M+H] ⁺	2.7	9.49	317
275 [M-Me] ⁺	4.4	14.47	(±)- 389
361 [M+H]	18.9	14.86	(±)- 102
215 [M+H]	2.5	16.70	141
213 [M-I] ⁺	5.2	20.96	(±)- 390
339 [M-I] ⁺	1.1	24.76	339
287 [M+H] ⁺	64.2	24.99	237
	99.6		

Els Espectres de Masses (IQ) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 29: m/z (%): 109 ([M+H]⁺, 54), 107 ([M-H]⁺, 41), 81 (18), 79 (59), 67 (100).

Compost 317: m/z (%): 165 ([M+H]⁺, 13), 164 (M⁺, 18), 163 ([M-H]⁺, 97), 149 ([M-CH₃]⁺, 100), 109 (81), 107 ([M-C₄H₉]⁺, 51), 95 (60), 81 (59), 57 ([C₄H₉]⁺, 72).

Compost (±)-389: m/z (%): 275 ([M-CH₃]⁺, 4), 233 ([M-C₄H₉]⁺, 2), 164 (15), 163 ([M-I]⁺, 100), 121 (18), 107 (34), 57 ([C₄H₉]⁺, 14).

Compost (±)-102: m/z (%): 361 ([M+H]⁺, 2), 233 ([M-I]⁺, 90), 107 (16), 106 ([M-2I]⁺, 100), 105 (79), 79 (25).

Compost 141: m/z (%): 215 ([M+H]⁺, 31), 214 (M⁺, 32), 213 ([M-H]⁺, 100), 185 (35), 147 (36), 135 (83), 133 (65), 131 (37), 121 (56), 119 (35), 107 (46), 95 (36), 93 (88), 91 (37), 81 (93), 79 (66), 67 (77), 57 (42), 55 (65).

Compost (±)-390: m/z (%): 214 (22), 213 ([M-I]⁺, 100), 171 (11), 133 (17), 131 (15), 79 (31).

Compost 339: m/z (%): 340 (19), 339 ([M-I]⁺, 91), 213 (29), 212 ([M-2I]⁺, 100), 211 (78), 171 (37), 133 (19), 131 (19), 129 (22), 79 (73), 57 (55), 55 (72).

Compost 237: m/z (%): 287 ([M+H]⁺, 100), 209 (10), 105 (4).

El residu obtingut (284 mg) es va rentar amb èter dietílic (10 mL), es va filtrar i es va obtenir un sòlid groguenc (13.7 mg) que corresponia a **237**.

El residu restant (270 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (25 g, $\varnothing = 2$ cm). Eluint primerament amb *n*-pentà, posteriorment amb mescles (*n*-pentà/èter dietílic) i finalment amb èter dietílic, i després d'analitzar les fraccions per TLC, es van reunir convenientment obtenint els següents grups de fraccions que es van analitzar per $^1\text{H-RMN}$ i CG/EM (IE) obtenint els resultats que s'indiquen a continuació:

CG/EM						
Grup de fraccions	Eluent	Ió molecular o ió significatiu (m/z)	Àrea relativa (%)	t_r (min)	Possible compost	
a 10 mg	<i>n</i> -pentà	214	68.9	16.72	141	
		291	25.6	25.43	(±)- 245	
b 13 mg	<i>n</i> -pentà	233 $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9]^+$	5.2	14.50	(±)- 389	
		213 $[\text{M}-\text{I}]^+$	86.0	20.98	(±)- 390	
c 7 mg	<i>n</i> -pentà				(±)- 102	
d 7 mg	<i>n</i> -pentà	339 $[\text{M}-\text{I}]^+$	100	24.78	339	
e 145 mg	Èter dietílic				237	

Tots els grups de fraccions anteriors es van sotmetre a CG/EM (IE), excepte les fraccions **c** i **e** de les que només es va realitzar una $^1\text{H-RMN}$.

Els Espectres de Masses (IE) dels compostos observats per CG/EM són els següents:

Compost 141: m/z (%): 214 (M^+ , 1), 199 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 4), 185 (20), 143 (22), 131 (23), 129 (30), 117 (21), 106 (22), 105 (35), 93 (19), 92 (15), 91 (56), 81 (18), 80 (20), 79 (44), 77 (24), 67 (100).

Compost (±)-245: m/z (%): 291 (3), 279 (5), 277 (7), 237 (5), 213 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{11}]^+$, 8), 171 (21), 143 (25), 131 (33), 129 (42), 117 (28), 107 (22), 105 ($[\text{M}-\text{C}_8\text{H}_{11}-\text{C}_8\text{H}_{12}]^+$, 35), 93 (30), 91 (72), 81 (31), 79 (70), 67 (100).

Compost (±)-389: m/z (%): 233 ($[M-C_4H_9]^+$, 10), 163 ($[M-I]^+$, 18), 123 (28), 121 (23), 107 (69), 106 (40), 105 (36), 93 (34), 91 (46), 83 (35), 81 (37), 79 (74), 77 (35), 69 (34), 67 (22), 65 (22), 57 ($[C_4H_9]^+$, 100), 55 (55).

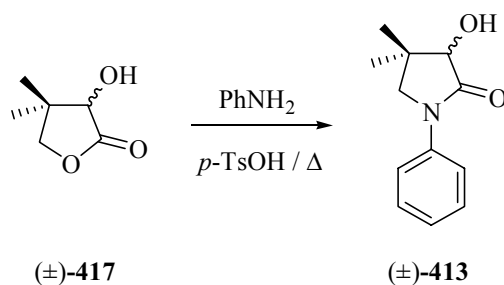
Compost (±)-390: m/z (%): 299 (1), 213 ($[M-I]^+$, 31), 171 (29), 133 (26), 131 (55), 129 (33), 119 (23), 117 (26), 105 (39), 93 (34), 91 (79), 81 (25), 79 (100), 77 (31), 67 (70).

Compost 339: m/z (%): 339 ($[M-I]^+$, 3), 211 (15), 212 ($[M-2I]^+$, 29), 171 (23), 131 (28), 129 (36), 117 (20), 105 (25), 91 (56), 79 (100), 77 (34), 67 (26).

NOTA: S'observà que a l'addicionar 1.2 eq. de *t*-BuLi es va recuperar el derivat diiodat (±)-**102** que no va reaccionar. A més, es va recuperar quasi tot l'1,3-difenilisobenzofuran en forma de producte d'oxidació **237**.

6.4 Reaccions dutes a terme en el capítol 4

Obtenció de la (±)-1-fenil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (±)-413¹⁴⁰



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux, es va dissoldre la (±)-2-hidroxi-3,3-dimetil-γ-butirolactona, (±)-417 (1.00 g, 7.69 mmol), i àcid *p*-toluensulfònic monohidrat (34 mg, 0.18 mmol) en anilina (9 mL) recent destil·lada i es va mantenir la dissolució a reflux durant 16 hores en atmosfera inerta. La mescla de reacció es va deixar temperar, es va afegir CH₂Cl₂ (7 mL) i es va rentar amb dissolució d'HCl 6 N (4 × 10 mL) fins pH ≈ 1-2, amb dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 10 mL) i H₂O (2 × 10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid marronós que per recristal·lització amb isopropanol va donar lloc a l'alcohol (±)-413 (868 mg, 55% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-413 corresponen amb les descrites a la bibliografia.

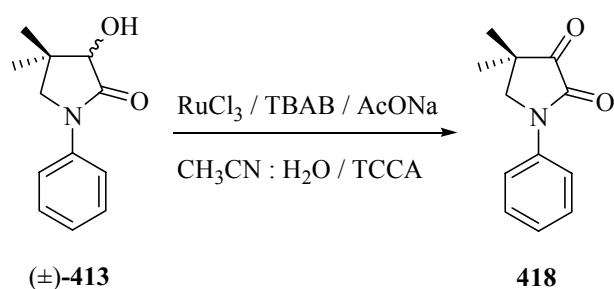
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.10 (s, 3 H, 4α-CH₃), 1.32 (s, 3 H, 4β-CH₃), 3.43 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, 5-H_α), 3.54 (d, *J* = 9.5 Hz, 1 H, 5-H_β), 3.98 (s ample, 1 H, OH), 4.13 (s, 1 H, 3-H), 7.16 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J*' = 1.2 Hz, 1 H, Ar-H_{para} *N*-fenil), 7.37 (m, 2 H, Ar-H_{meta} *N*-fenil), 7.61 (m, 2 H, Ar-H_{orto} *N*-fenil).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 20.0 (CH_3 , $4\alpha\text{-CH}_3$), 24.5 (CH_3 , $4\beta\text{-CH}_3$), 38.3 (C, C4), 57.7 (CH_2 , C5), 78.4 (CH, C3), 119.5 (CH, Ar-Corto *N*-fenil), 124.8 (CH, Ar-Cpara *N*-fenil), 128.9 (CH, Ar-Cmeta *N*-fenil), 139.1 (C, Ar-Cipso *N*-fenil), 174.0 (C, C2).

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà/isopropanol 93:7.
- Flux: 0.8 ml/min.
- Temps de retenció d'(*S*)-**413** i (*R*)-**413**: 15.80 min i 16.49 min, respectivament.

Obtenció de la 1-fenil-4,4-dimetilpirrolidin-2,3-diona, 418



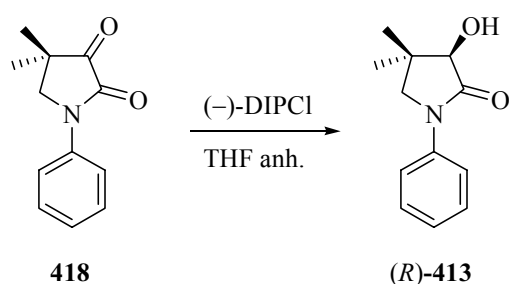
En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït d'agitació magnètica i termòmetre intern, es va preparar una mescla de l'alcohol (±)-413 (5.00 g, 24.4 mmol), $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (64 mg, 0.24 mmol), bromur de tetrabutilamoní (TBAB, 158 mg, 0.49 mmol), $\text{AcONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (16.60 g, 122 mmol) en H_2O (25 mL) i CH_3CN (25 mL). A continuació, es va afegir, gota a gota, una dissolució d'àcid tricloroisocianúric (TCCA, 5.73 g, 24.4 mmol) en CH_3CN (25 mL), mantenint la temperatura entre 25-45 °C i la mescla es va agitar 1 hora a temperatura ambient. Posteriorment, es va addicionar, gota a gota, isopropanol (1.2 mL, 16 mmol) controlant la temperatura entre 25-45 °C i es va agitar 1 hora a temperatura ambient per destruir el TCCA no consumit. Es va filtrar sobre Celite[®], es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb AcOEt (2 × 50 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint-se un sòlid (9.35 g), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (220 g, $\varnothing = 5$ cm). Eluint amb hexà/acetat d'etil (2:1) (900 mL) es va obtenir 418 (3.75 g, 76% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Les dades analítiques i espectroscòpiques de 418 corresponen amb les descrites a la bibliografia.¹³⁹

¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 [s, 6 H, 4-(CH_3)₂], 3.87 (s, 2 H, 5- H_2), 7.29 (tt, $J = 7.2$ Hz, $J' = 1.2$ Hz, 1 H, Ar-H_{para} N-fenil), 7.45 (m, 2 H, Ar-H_{meta} N-fenil), 7.81 (dm, $J = 7.8$ Hz, 2 H, Ar-H_{orto} N-fenil).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 23.7 [CH_3 , 4- $(\text{CH}_3)_2$], 39.8 (C, C4), 56.6 (CH_2 , C5), 119.2 (CH, Ar-Corto *N*-fenil), 126.6 (CH, Ar-Cpara *N*-fenil), 129.1 (CH, Ar-Cmeta *N*-fenil), 138.5 (C, Ar-Cipso *N*-fenil), 157.7 (C, C2), 202.9 (C, C3).

Obtenció de l'(*R*)-1-fenil-3-hidroxi-4,4-dimetilpirrolidin-2-ona, (*R*)-**413**¹³⁹



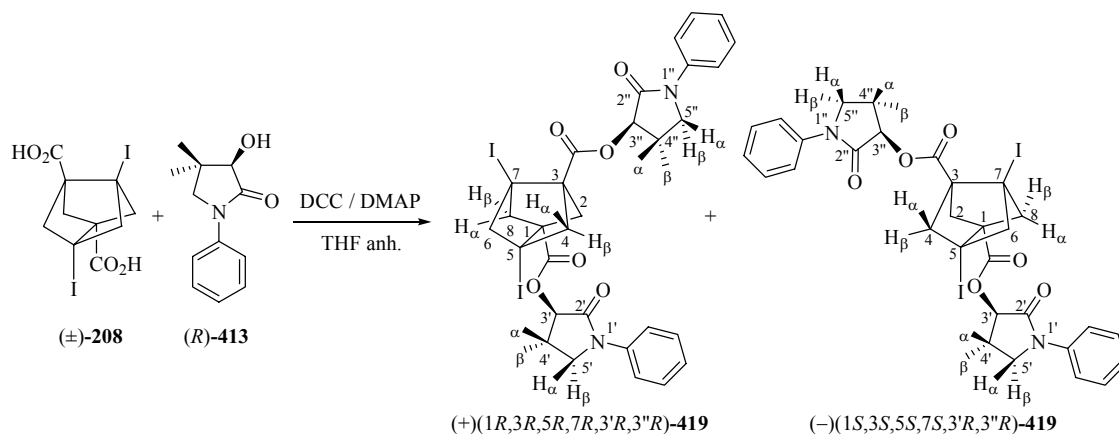
En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar **418** (5.00 g, 24.6 mmol) i (-)-DIPCl (12.63 g, 39.4 mmol) en THF anhidre (20 mL) i es va agitar 4 hores a temperatura ambient. Es va addiconar, gota a gota i a 0 °C, dietanolamina (5.7 g, 54 mmol) i es va agitar durant 1 hora a temperatura ambient. El precipitat format es va filtrar i el filtrat es va evaporar a pressió reduïda obtenint-se un residu (15.26 g), el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (450 g, $\varnothing = 5$ cm). Eluint amb hexà/acetat d'etil (3:1) (1000 mL) i hexà/acetat d'etil (2:1) (450 mL) es va obtenir l'alcohol (*R*)-**413** cru (3.97 g) en forma de sòlid blanc, que recristal·litzat amb isopropanol va donar lloc a l'alcohol (*R*)-**413** pur (2.98 g, 59% de rendiment, e.e. > 99% determinat per HPLC quiral) en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Les dades de RMN coincideixen amb les del compost (\pm)-**413** anteriorment descrit.¹⁴⁰

Condicions d'HPLC:

- Columna: Chiralcel OD-H.
- Eluent: hexà/isopropanol 93:7.
- Flux: 0.8 mL/min.
- Temps de retenció (*R*)-**413**: 16.40 min.
- > 99% e.e.

Obtenció dels (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)- i (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de bis[(*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-oxopirrolidin-3-il], (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-419 i (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419



En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i termòmetre intern, es va preparar una dissolució del diàcid (\pm)-208 (2.0 g, 4.46 mmol) en THF anhidre (15 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar la diciclohexilcarbodiimida en porcions (DCC, 1.84 g, 8.92 mmol) i es va agitar a aquesta temperatura durant 30 minuts. Es va addicionar, gota a gota, una dissolució d'(R)-413 (1.83 g, 8.92 mmol) en THF anhidre (15 mL) i 4-(dimetilamino)piridina (DMAP, 30 mg, 0.24 mmol) i es va agitar a temperatura ambient durant 21 hores. Es va filtrar l'*N,N*-diciclohexilurea (DCU) precipitada a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH₂Cl₂ (5 × 10 mL) i el filtrat es va concentrar a pressió reduïda. Es va addicionar H₂O (150 mL) i salmorra (30 mL) i es va extreure amb CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se una mescla de diastereòmers (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-419 i (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419 (4.72 g, r.d. = 50:50, determinat per ¹H-RMN) en forma de semi-sòlid groguenc, que es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (480 g, Ø = 8 cm). Eluint amb hexà/acetat d'etil (3:1) (900 mL) es va obtenir el diastereòmer (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-419 (1.62 g), que recristal·litzat amb EtOH (4 mL) va donar lloc a l'(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-419 pur (1.00 g, 27% de rendiment a partir de (\pm)-208, r.d. > 98%, determinat per ¹H-RMN) en forma de sòlid blanc. Eluint amb hexà/acetat d'etil (3:1) (2000 mL) es va obtenir el diastereòmer (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419 (1.69 g), que rentat

amb EtOH en calent (8 mL) va donar lloc a l'(*1S,3S,5S,7S,3'R,3''R*)-**419** pur (1.091 g, 30% de rendiment a partir de (\pm)-**208**, r.d. > 98%, determinat per $^1\text{H-RMN}$) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1R,3R,5R,7R,3'R,3''R*)-**419**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.61 (hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 124-125 °C (EtOH).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 [s, 6 H, 4'(4'')- α - CH_3], 1.42 [s, 6 H, 4'(4'')- β - CH_3], 2.35 [dm, $J = 10.3$ Hz, 2 H, 4(8)- H_β], 2.46 (s ample, 2 H, 2- H_2), 2.66 (s ample, 2 H, 6- H_2), 2.69 [dm, $J = 10.3$ Hz, 2 H, 4(8)- H_α], 3.54 [d, $J = 9.5$ Hz, 2 H, 5'(5'')- H_α], 3.65 [d, $J = 9.5$ Hz, 2 H, 5'(5'')- H_β], 5.54 [s, 2 H, 3'(3'')-H], 7.17 (tt, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 2 H, Ar-H $_{para}$ N-fenil), 7.37 (m, 4 H, Ar-H $_{meta}$ N-fenil), 7.62 (m, 4 H, Ar-H $_{orto}$ N-fenil).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 21.5 [CH_3 , 4'(4'')- α - CH_3], 24.9 [CH_3 , 4'(4'')- β - CH_3], 27.8 [C, C5(7)], 37.4 [C, C4'(4'')], 51.0 (CH_2 , C2), 57.7 [CH_2 , C5'(5'')], 60.6 [CH_2 , C4(8)], 61.2 [C, C1(3)], 69.0 (CH_2 , C6), 78.9 [CH, C3'(3'')], 119.4 (CH, Ar-C $_{orto}$ N-fenil), 124.9 (CH, Ar-C $_{para}$ N-fenil), 128.9 (CH, Ar-C $_{meta}$ N-fenil), 138.9 (C, Ar-C $_{ipso}$ N-fenil), 168.2 [C, C2'(2'') i 1(3)- CO_2].

IR (KBr) ν : 2964, 2931, 2875, 1741, 1717, 1598, 1500, 1481, 1409, 1385, 1324, 1264, 1217, 1158, 1124, 1100, 1075, 759, 691 cm^{-1} .

EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 695 (1), 568 ($[\text{M}-2\text{I}]^+$, 1), 362 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HI}-\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$, 6), 285 ($[\text{M}-\text{I}-2\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$, 11), 206 (17), 188 (18), 174 (14), 158 ($[\text{M}-2\text{I}-2\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2]^+$, 17), 131 (11), 127 (12), 119 (13), 106 (21), 105 (26), 104 (42), 103 (17), 77 (41), 69 (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.7$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.5$).

Anàlisi elemental:

Calculat per $C_{34}H_{36}I_2N_2O_6$: C: 49.65% H: 4.41% N: 3.41% I: 30.86%

Trobat: C: 49.54% H: 4.34% N: 3.38% I: 30.77%

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-**419**:

TLC (gel de sílice, l = 7 cm): r.f. = 0.47 (hexà/AcOEt 1:1).

Punt de fusió: 278-279 °C (EtOH).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 [s, 6 H, 4'(4'')- α - CH_3], 1.41 [s, 6 H, 4'(4'')- β - CH_3], 2.41 (s ample, 2 H, 2- H_2), 2.44 [dm, $J = 10.5$ Hz, 2 H, 4(8)- H_β], 2.64 (s ample, 2 H, 6- H_2), 2.66 [dm, $J = 10.5$ Hz, 2 H, 4(8)- H_α], 3.54 [d, $J = 9.5$ Hz, 2 H, 5'(5'')- H_α], 3.64 [d, $J = 9.5$ Hz, 2 H, 5'(5'')- H_β], 5.52 [s, 2 H, 3'(3'')-H], 7.17 (tt, $J = 7.5$ Hz, $J' = 1.0$ Hz, 2 H, Ar-H $_{para}$ *N*-fenil), 7.38 (m, 4 H, Ar-H $_{meta}$ *N*-fenil), 7.63 (m, 4 H, Ar-H $_{orto}$ *N*-fenil).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 21.4 [CH_3 , 4'(4'')- α - CH_3], 24.8 [CH_3 , 4'(4'')- β - CH_3], 27.6 [C, C5(7)], 37.4 [C, C4'(4'')], 51.2 (CH_2 , C2), 57.6 [CH_2 , C5'(5'')], 60.6 [CH_2 , C4(8)], 60.7 [C, C1(3)], 69.2 (CH_2 , C6), 79.0 [CH, C3'(3'')], 119.3 (CH, Ar-C $_{orto}$ *N*-fenil), 124.9 (CH, Ar-C $_{para}$ *N*-fenil), 128.9 (CH, Ar-C $_{meta}$ *N*-fenil), 139.0 (C, Ar-C $_{ipso}$ *N*-fenil), 168.2 (C) i 168.4 (C) [C2'(2'') i 1(3)- CO_2].

IR (KBr) ν : 2962, 2929, 1741, 1716, 1699, 1626, 1599, 1500, 1488, 1411, 1388, 1345, 1325, 1304, 1286, 1264, 1223, 1157, 1125, 1079, 757, 688 cm^{-1} .

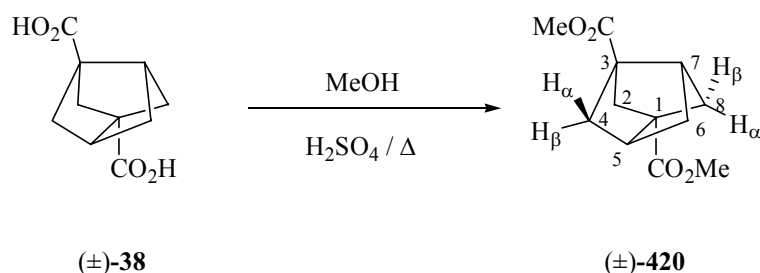
EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 568 ($[\text{M}-2\text{I}]^+$, 1), 362 (3), 285 (7), 206 (12), 188 (14), 174 (10), 158 (15), 131 (10), 127 (9), 119 (11), 106 (19), 105 (21), 104 (35), 103 (14), 77 (36), 69 (100).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -23.0$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.55$).

Anàlisi elemental:

Calculat per $C_{34}H_{36}I_2N_2O_6$: C: 49.65% H: 4.41% N: 3.41% I: 30.86%

Trobat: C: 49.70% H: 4.45% N: 3.35% I: 30.77%

Obtenció del (±)-tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (±)-420


En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va dissoldre el compost (±)-38 (123 mg, 0.62 mmol) en MeOH anhidre (3 mL), es va afegir H₂SO₄ concentrat (0.3 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 18 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en CH₂Cl₂ (20 mL) i es va rentar amb H₂O (3 × 5 mL) i dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc, que triturat amb *n*-pentà (2 mL) va donar el dièster (±)-420 (125 mg, 90% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-420:

Punt de fusió: 42-43 °C (*n*-pentà).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1.64 (s ample, 2 H, 6-H₂), 1.74 [dt, *J* = 9.5 Hz, *J*' = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H_α], 1.91 [dm, *J* = 9.5 Hz, 2 H, 4(8)-H_β], 2.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 2 H, 2-H₂), 2.73 [m, 2 H, 5(7)-H], 3.71 [s, 6 H, 1(3)-CO₂CH₃].

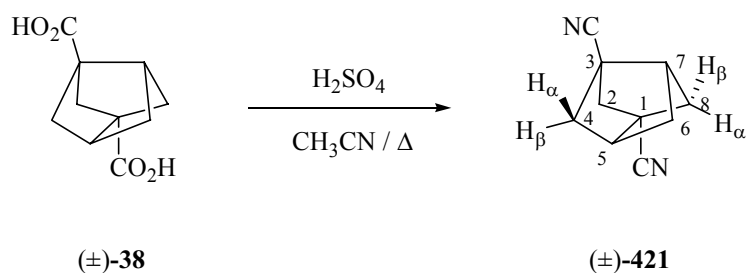
¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ: 42.8 [CH, C5(7)], 46.5 (CH₂, C6), 50.5 [CH₂, C4(8)], 51.7 [CH₃, 1(3)-CO₂CH₃], 52.7 [C, C1(3)], 53.7 (CH₂, C2), 174.6 [C, 1(3)-CO₂CH₃].

IR (KBr) ν: 3002, 2951, 2902, 2849, 1726, 1483, 1460, 1436, 1333, 1318, 1280, 1251, 1229, 1215, 1205, 1120, 1105, 1090, 1068, 1050, 1004, 934, 886, 873, 808, 783, 752, 737 cm⁻¹.

CG/EM (IE), $t_r = 15.25$ min., m/z (%): 192 ($[M-CH_3OH]^+$, 33), 165 (26), 164 ($[M-HCO_2CH_3]^+$, 61), 133 ($[M-HCO_2CH_3-CH_3O]^+$, 66), 132 (24), 125 (63), 105 (100), 104 (31), 93 (73), 79 (40), 77 (25), 65 (25), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 42).

Anàlisi elemental:

Calculat per $C_{12}H_{16}O_4$:	C: 64.27%	H: 7.19%
Trobat:	C: 64.11%	H: 7.13%

Obtenció del (\pm)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (\pm)-421


En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va preparar una suspensió del compost (\pm)-38 (150 mg, 0.76 mmol) en CH₃CN (7 mL), es va afegir, gota a gota, H₂SO₄ concentrat (0.8 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 6 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. Es va addicionar H₂O (30 mL) i CH₂Cl₂ (30 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb salmorra (2 × 30 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent, el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (3 g, \varnothing = 2 cm). Eluint amb hexà/acetat d'etil (5:1) (50 mL) es va obtenir el dinitril (\pm)-421 (46 mg, 38% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica de (\pm)-421 es va obtenir per cristal·lització amb èter dietílic/*n*-pentà (1:1).

Dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-421:

Punt de fusió: 120-121 °C (èter dietílic/*n*-pentà).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.75 (quint, J = 2.0 Hz, 2 H, 6-H₂), 1.92 [dt, J = 10.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H _{α}], 2.05 [dq, J = 10.0 Hz, J' = 2.0 Hz, 2 H, 4(8)-H _{β}], 2.19 (t, J = 2.0 Hz, 2 H, 2-H₂), 2.87 [q, J = 2.0 Hz, 2 H, 5(7)-H].

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 35.4 [C, C1(3)], 44.4 [CH, C5(7)], 46.1 (CH_2 , C6), 51.1 [CH_2 , C4(8)], 55.2 (CH_2 , C2), 120.1 [C, 1(3)- $\underline{\text{CN}}$].

IR (KBr) ν : 3004, 2957, 2906, 2237, 1484, 1311, 1287, 1269, 1025, 889, 778 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 13.46$ min., m/z (%): 158 (M^+ , 2), 157 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 13), 131 ($[\text{M}-\text{HCN}]^+$, 8), 130 (12), 117 (15), 116 (17), 104 (10), 92 (100), 91 (14), 79 (24), 65 (27).

Massa exacta (ESI positiu):

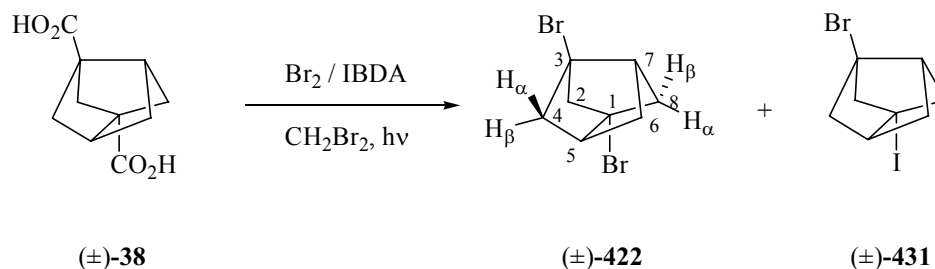
Calculada per $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2+\text{H}]^+$:	159.0922
Trobada:	159.0917

Condicions de CG quiral/EM (IE):

- Columna quiral: 30 metres (0.25 mm diàmetre intern), Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral.
- Temperatura font: 250 °C.
- Temperatura injector: 240 °C.
- Temperatura detector: 240°C.
- Pressió: 10 psi.
- Temperatura inicial: 50 °C (2 min).
- Temperatura final: 240 °C (5 min).
- Gradient: 10 °C/min.
- Temps de retenció d' (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**421** i (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**421**: 40.34 min i 40.59 min, respectivament.

Obtenció del (±)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-422

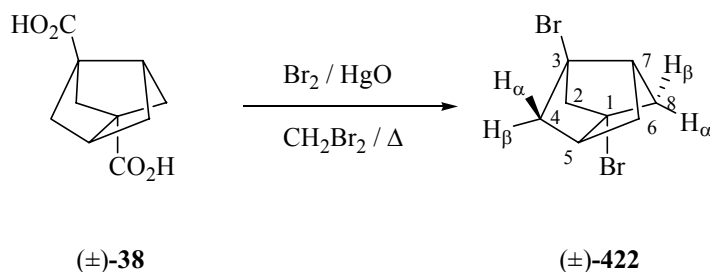
a) Per reacció de l'àcid (±)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (±)-38 amb Br₂ i IBDA



En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid (±)-38 (201 mg, 1.02 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (20 mL). S'afegeix d'un sol cop brom (0.15 mL, 3.06 mmol) i iodosobenzediacetat (1.00 g, 98% de riquesa, 3.06 mmol) i la suspensió es va irradiar a reflux amb dues bombetes de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí brom (0.15 mL, 3.06 mmol) i iodosobenzediacetat (1.00 g, 98% de riquesa, 3.06 mmol) i es va continuar la irradiació 18 hores més.

La mescla es va deixar temperar i es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 20 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 20 mL) i salmorra (2 × 20 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). La major part del iodobenzè generat es va destil·lar del residu utilitzant un microdestil·lador de boles (25 °C/1 Torr). El nou residu groguenc obtingut (246 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (50 g, Ø = 5 cm). Eluint amb hexà (100%) (150 mL) es va obtenir una mescla inseparable dels compostos (±)-422 i (±)-431 (126 mg) en relació 81:19 (CG/EM) en forma d'oli transparent.

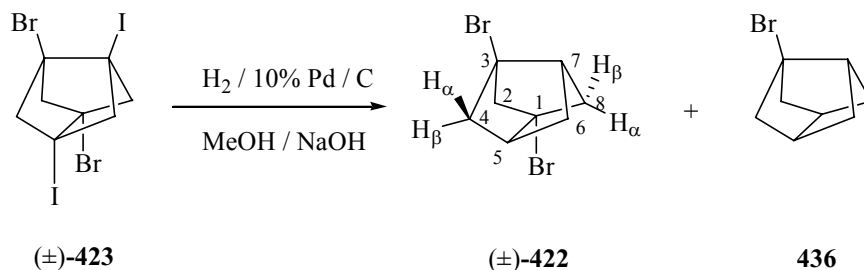
b) Per reacció de l'àcid (\pm)-tríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (\pm)-**38** amb Br₂ i HgO



En un matràs d'una boca de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i un sistema de destil·lació Dean-Stark, es va preparar una suspensió d'òxid de mercuri vermell (320 mg, 1.47 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (30 mL). Es va addicionar el diàcid (\pm)-**38** (200 mg, 1.02 mmol) i la mescla es va escalfar fins destil·lar una part del dissolvent (10 mL). A continuació, es va afegir una dissolució de brom (0.11 mL, 2.10 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (10 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 3 hores. Un cop a temperatura ambient, la suspensió resultant es va filtrar a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH₂Cl₂ (3 \times 5 mL). Els filtrats es van rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 \times 5 mL), dissolució aquosa de NaOH 2 N (3 \times 5 mL) i salmorra (2 \times 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un residu oliós (352 mg) el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (50 g, \varnothing = 5 cm). Eluint amb hexà (60 mL) es va obtenir el compost dibromat (\pm)-**422** (145 mg, 53% de rendiment) en forma de líquid groguenc.

La mostra analítica de (\pm)-**422** es va obtenir com a líquid transparent per microdestil·lació al buit (60-70 °C/30 Torr).

c) Per hidrogenació catalítica amb Pd/C del (\pm)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-423



En un matràs d'una boca de 10 mL proveït d'agitació magnètica, es va preparar una suspensió del compost diiodat (\pm)-423 (42 mg, 0.08 mmol) en MeOH (2 mL). Posteriorment, es va addicionar Pd / C al 10% (7 mg) i NaOH (10 mg, 0.25 mmol) i la mescla resultant es va hidrogenar a pressió atmosfèrica. Després de 16 hores de reacció, es va consumir totalment el compost diiodat (\pm)-423 i realitzant un control per CG mostrava que la solució contenia una mescla de (\pm)-422 i 436 amb relació d'àrees 94:6.

La suspensió resultant es va filtrar sobre Celite[®] i el sòlid es va rentar amb MeOH (1 mL). Sobre la barreja del filtrat i rentats es va addicionar H₂O (5 mL) i la mescla es va extreure amb CH₂Cl₂ (5 × 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint com a residu una mescla dels compostos (\pm)-422 i 436 (18 mg, aprox. 83% de rendiment) en relació 97:3 (CG/EM) en forma líquid transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-422:

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 1.74 (quint, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 6-H₂), 1.81 [dt, $J = 9.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H _{α}], 2.24 [dq, $J = 9.5$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H _{β}], 2.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 2-H₂), 2.54 [q, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 5(7)-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ : 46.4 (CH₂, C6), 48.4 [CH, C5(7)], 52.9 [C, C1(3)], 56.2 [CH₂, C4(8)], 64.7 (CH₂, C2).

IR (NaCl) v: 2999, 2946, 2898, 1480, 1284, 1256, 1211, 1204, 1004, 947, 933, 824 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 8.57$ min., m/z (%): 187 (26) i 185 (27) ($[\text{M}-\text{Br}]^+$), 106 (27), 105 ($[\text{M}-\text{Br}-\text{HBr}]^+$, 100), 91 (20), 79 (36), 78 (20), 77 (31), 65 (32).

EM (IQ, CH_4), m/z (%): 187 (55) i 185 (57) ($[\text{M}-\text{Br}]^+$), 107 (14), 106 (16), 105 ($[\text{M}-\text{Br}-\text{HBr}]^+$, 100), 87 (18), 85 (28), 79 (36).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Br}_2$:	C: 36.13%	H: 3.79%	Br: 60.08%
Trobat:	C: 36.09%	H: 3.75%	Br: 59.77%

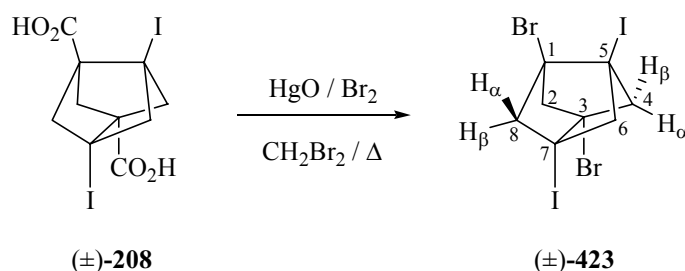
Condicions de CG quiral/EM (IE):

- Columna quiral: 30 metres (0.25 mm diàmetre intern), Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral.
- Temperatura font: 250 °C.
- Temperatura injector: 240 °C.
- Temperatura detector: 240°C.
- Pressió: 10 psi.
- Temperatura inicial: 50 °C (2 min).
- Temperatura final: 240 °C (5 min).
- Gradient: 10 °C/min.
- Temps de retenció d' (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**422** i (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**422**: 22.14 min i 22.34 min, respectivament.

CG/EM (IE) del compost (\pm)-**431**, $t_r = 10.02$ min., m/z (%): 314 (1) i 312 (1) (M^+), 233 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 51), 187 (4) i 185 (4) ($[\text{M}-\text{I}]^+$), 106 (52), 105 (100), 91 (29), 79 (38), 78 (26), 77 (35), 65 (27).

CG/EM (IE) del compost **436**, $t_r = 9.72$ min., m/z (%): 146 (19), 144 (20), 107 ($[M-Br]^+$, 18), 91 (16), 79 (75), 77 (17), 67 (100), 66 (28), 65 (35).

Obtenció del (±)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-423



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i un sistema de destil·lació Dean-Stark, es va preparar una suspensió d'òxid de mercuri vermell (140 mg, 0.65 mmol) en CH_2Br_2 anhidre (15 mL). Es va addicionar el diàcid (±)-208 (200 mg, 0.45 mmol) i la mescla es va escalfar fins destil·lar una part del dissolvent (5 mL). A continuació, es va afegir una dissolució de brom (0.047 mL, 0.927 mmol) en CH_2Br_2 anhidre (5 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 3 hores. Un cop a temperatura ambient, la suspensió resultant es va filtrar a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). Els filtrats i rentats reunits es van rentar amb dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (3 × 5 mL), dissolució aquosa de NaOH 2 N (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el compost dibromat (±)-423 (205 mg, 88% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

La mostra analítica de (±)-423 es va obtenir per cristal·lització amb CH_2Cl_2 (2 mL), obtenint-se (±)-423 en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (±)-423:

Punt de fusió: 232-233 °C (CH_2Cl_2).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (t, $J = 2.5$ Hz, 2 H, 2-H₂), 2.58 [dt, $J = 10.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H_α], 2.64 [dt, $J = 10.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H_β], 2.71 (t, $J = 2.5$ Hz, 2 H, 6-H₂).

^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ : 36.3 [C, C5(7)], 60.5 [C, C1(3)], 64.0 (CH_2 , C2), 66.7 [CH_2 , C4(8)], 69.4 (CH_2 , C6).

IR (KBr) ν : 2996, 2941, 1471, 1265, 1242, 1230, 1126, 994, 963, 874, 787 cm^{-1} .

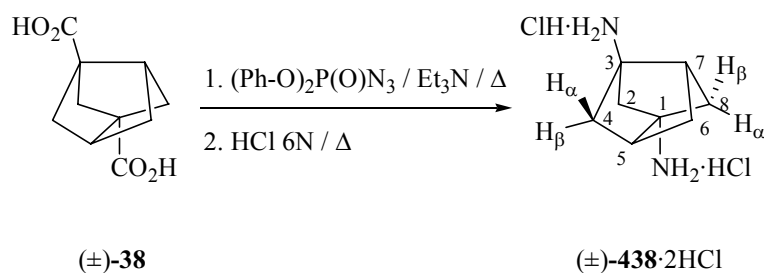
CG/EM (IE), $t_r = 18.54$ min., m/z (%): 439 (3) i 437 (3) ($[\text{M}-\text{Br}]^+$), 393 (8), 391 (16) i 389 (8) ($[\text{M}-\text{I}]^+$), 312 (37) i 310 (37) ($[\text{M}-\text{Br}-\text{I}]^+$), 266 (8), 264 (15) i 262 (8) ($[\text{M}-2\text{I}]^+$), 185 (58) i 183 (62) ($[\text{M}-\text{Br}-2\text{I}]^+$), 104 (100), 103 (72), 78 (29), 77 (35).

EM (IQ, CH_4), m/z (%): 521 (2), 519 (4) i 517 (2) ($[\text{M}+\text{H}]^+$), 439 (52) i 437 (54) ($[\text{M}-\text{Br}]^+$), 393 (17), 391 (36) i 389 (19) ($[\text{M}-\text{I}]^+$), 312 (53) i 310 (55) ($[\text{M}-\text{Br}-\text{I}]^+$), 311 (55) i 309 (50) ($[\text{M}-\text{HBr}-\text{I}]^+$, 97), 266 (11), 264 (21) i 262 (11) ($[\text{M}-2\text{I}]^+$), 265 (14), 263 (24) i 261 (12) ($[\text{M}-\text{HI}-\text{I}]^+$), 231 ($[\text{M}-2\text{Br}-\text{I}]^+$, 28), 186 (12), 185 (97) i 183 (100) ($[\text{M}-\text{Br}-2\text{I}]^+$), 184 (30), 182 (18), 105 (16), 104 (28), 103 (18).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_8^{79}\text{Br}^{81}\text{BrI}_2+\text{H}]^+$:	518.714005
Trobada:	518.714032

Obtenció del diclorhidrat del (\pm)-1,3-diaminotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-438·2HCl



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica i refrigerant de reflux es va preparar una suspensió del compost (\pm)-38 (200 mg, 1.02 mmol) en toluè (6 mL). Es va addicionar Et₃N (0.38 mL, 2.73 mmol) i (PhO)₂P(O)N₃ (0.67 mL, 3.0 mmol) i es va escalfar a reflux durant 3 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va rentar amb HCl 1 N (10 × 10 mL) a 0 °C. A la fase orgànica se li va afegir HCl 6 N (10 mL) i es va escalfar a reflux durant 24 hores. La solució resultant es va deixar temperar i es va separar la fase aquosa que es va rentar amb èter dietílic (3 × 8 mL). La fase aquosa es va evaporar a sequedat a pressió reduïda, obtenint-se un sòlid marronós (239 mg) que rentat en calent amb isopropanol (3 mL) va donar lloc al compost (\pm)-438·2HCl (150 mg) en forma de sòlid groguenc.

Obtenció de la mostra analítica

El compost (\pm)-438·2HCl (150 mg, 0.71 mmol) es va dissoldre en dissolució aquosa de NaOH 0.70 N (2 mL) i es va rentar amb AcOEt (10 × 20 mL). Les fases orgàniques reunides es van concentrar mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm) fins aproximadament 5 mL, es va addicionar èter dietílic/HCl (fins a no observar més formació de sòlid) i es va filtrar, obtenint-se el compost (\pm)-438·2HCl (47 mg, 22% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

Dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-438·2HCl:

Punt de fusió: > 300 °C (descomposició).

^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD) δ : 1.85 [m, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)- H_α], 1.86 (m, 2 H, 6- H_2), 2.17 [m, 2 H, 4(8)- H_β], 2.18 (m, 2 H, 2- H_2), 2.55 [s ample, 2 H, 5(7)-H], 4.86 (s ample, 2 NH_3).

^{13}C -RMN (100.6 MHz, CD_3OD) δ : 43.1 [CH, C5(7)], 46.6 (CH_2 , C6), 49.9 [CH_2 , C4(8)], 52.8 (CH_2 , C2), 60.1 [C, C1(3)].

IR (KBr) ν : 3600-2200 (màxims a 3413, 2995, 2947, 2900, 2749, 2594), 1593, 1571, 1509, 1492, 1319, 1286, 1265, 1244, 1181, 1163, 1086, 1055 cm^{-1} .

EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 138 (5), 137 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 36), 120 (32), 109 (100), 97 (21), 96 (94), 95 (41), 94 (27), 82 (39), 81 (99), 80 (86).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2+\text{H}]^+$:	139.12297
Trobada:	139.12245

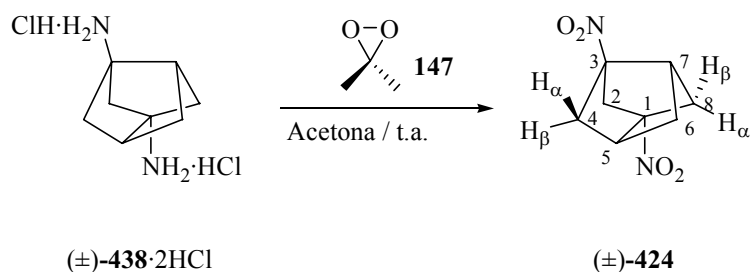
Preparació d'una dissolució de dimetildioxirà en acetona, 147¹⁶⁴

En un matràs de 3 boques de 2 L, proveït d'embut d'addició de pressió compensada i connectat a través d'un tub de tefló a un condensador de neu carbònica i un matràs col·lector refrigerats amb banys d'acetona/neu carbònica, es va introduir NaHCO₃ (90 g), H₂O (300 mL) i acetona (300 mL). Sobre la mescla agitada energèticament es va afegir lentament Oxone[®] (peroximonosulfat potàssic) (190 g, 309 mmol) i es va aplicar un lleuger buit (\approx 200 Torr.) per a forçar la destil·lació del dimetildioxirà format. El destil·lat (150-200 mL) es va assecar amb MgSO₄ anhidre, es va filtrar i es va guardar sobre tamis molecular (4 Å) en el congelador fins al moment de la seva utilització.

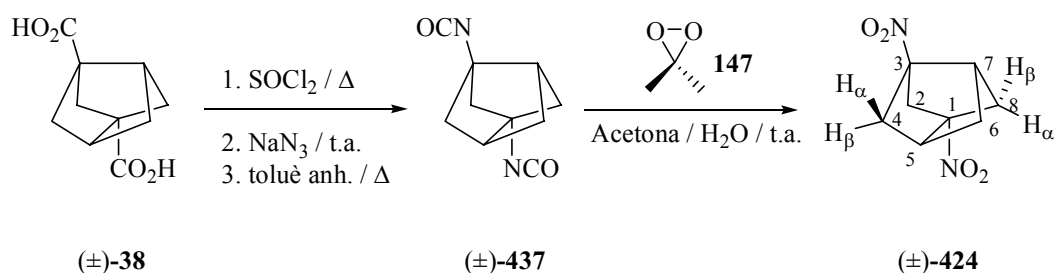
Valoració de la dissolució de dimetildioxirà, 147^{164a}

Sobre una mescla freda d'àcid acètic/acetona 3/2 (2 mL) es va afegir successivament una alíquota de la dissolució de dimetildioxirà en acetona (1 mL) i dissolució aquosa saturada de KI (2 mL). La mescla resultant es va deixar en l'obscuritat a temperatura ambient durant 10 minuts, es va diluir amb H₂O (5 mL) i es va valorar (3 alíquotes d'1 mL) amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ 0.001 N, establint una concentració de dimetildioxirà de 0.073-0.08N.

¹⁶⁴ a) Adam, W.; Chan, Y.-Y.; Cremer, D.; Gauss, J.; Scheutzov, D.; Schindler, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800-2803. b) Adam, W.; Bialas, J.; Hadjirapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377-2377.

Obtenció del (\pm)-1,3-dinitrotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-424
a) A partir del diclorhidrat del (\pm)-1,3-diaminotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (\pm)-438·2HCl


En un matràs d'una boca de 25 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar el compost (\pm)-438·2HCl (10 mg, 0.049 mmol), es va afegir lentament una dissolució 0.08 N de dimetildioxirà en acetona (12 mL, 0.96 mmol) i es va agitar sota atmosfera inerta, protegit de la llum amb paper d'alumini, a temperatura ambient durant 16 hores. Es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, el semi-sòlid groguenc obtingut (10.4 mg) es va rentar amb CH₂Cl₂ (3 × 2 mL), es va filtrar i les aigües del filtrat es van rotavaporar a pressió reduïda obtenint un sòlid blanc (9.2 mg), que rentat amb èter dietílic (3 gotes) va donar lloc al compost (\pm)-424 pur (6.5 mg, 67% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

b) A partir de l'àcid (\pm)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (\pm)-38


En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va preparar una suspensió del diàcid (\pm)-38 (100 mg, 0.51 mmol) en SOCl₂ (2 mL) i es va escalfar a reflux durant 2 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va

eliminar l'excés de SOCl_2 al buit. Es va addicionar toluè (3×2 mL) i es va evaporar a sequedat, obtenint-se un sòlid blanc (121 mg).

Posteriorment, en un matràs d'una boca de 10 mL equipat amb agitació magnètica es va dissoldre NaN_3 (0.22 g, 3.37 mmol) en H_2O (1.5 mL). La mescla es va refredar a 0°C i es va addicionar, durant 15 minuts, una dissolució del sòlid blanc anterior (121 mg) en acetona (1.5 mL). Tot seguit es va agitar a temperatura ambient durant 3 hores. La mescla de reacció es va diluir amb H_2O (2 mL) i es va extreure amb AcOEt (3×5 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució aquosa de NaHCO_3 al 5% (2×5 mL), H_2O (2×5 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent (114 mg).

En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va col·locar toluè anhidre (14 mL) i es va escalfar a reflux. Es va addicionar, durant 30 minuts, una dissolució de l'oli transparent anterior (114 mg) en toluè anhidre (2 mL) i es va escalfar a reflux durant 5 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se el compost (\pm)-**437** (96 mg) en forma de semi-sòlid groguenc.

Seguidament, en un matràs d'una boca de 250 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar el compost (\pm)-**437** (96 mg), es va afegir lentament una dissolució 0.073 N de dimetildioxirà en acetona (70 mL, 5.1 mmol) i H_2O (13 mL) i es va agitar sota atmosfera inerta, protegit de la llum amb paper d'alumini, a temperatura ambient durant 12 hores. Es va eliminar l'acetona a pressió reduïda i el precipitat blanc format es va filtrar al buit rentant-lo amb H_2O (2 mL), obtenint-se així el compost (\pm)-**424** en forma de sòlid blanc (36 mg). Les aigües del filtrat es van extreure amb CH_2Cl_2 (3×5 mL), els extractes orgànics es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un oli groguenc (34 mg), que rentat amb èter dietílic (0.5 mL) va donar lloc a 12 mg més de producte (rendiment global, 48 mg, del 48% des del diàcid (\pm)-**38**).

Dades analítiques i espectroscòpiques de (\pm)-**424**:

Punt de fusió: 135-137 °C (H₂O).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ : 2.01 (s ample, 2 H, 6-H₂), 2.26 [dt, $J = 10.0$ Hz, $J' = 2.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H _{α}], 2.54 [dm, $J = 10.0$ Hz, 2 H, 4(8)-H _{β}], 2.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 2 H, 2-H₂), 3.14 [s ample, 2 H, 5(7)-H].

¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ : 44.4 [CH, C5(7)], 45.5 (CH₂, C6), 51.0 [CH₂, C4(8)], 54.7 (CH₂, C2), 86.0 [C, C1(3)].

IR (KBr) ν : 3020, 2957, 2909, 1534, 1483, 1427, 1376, 1291, 1146, 1032, 900, 886, 806, 780, cm⁻¹.

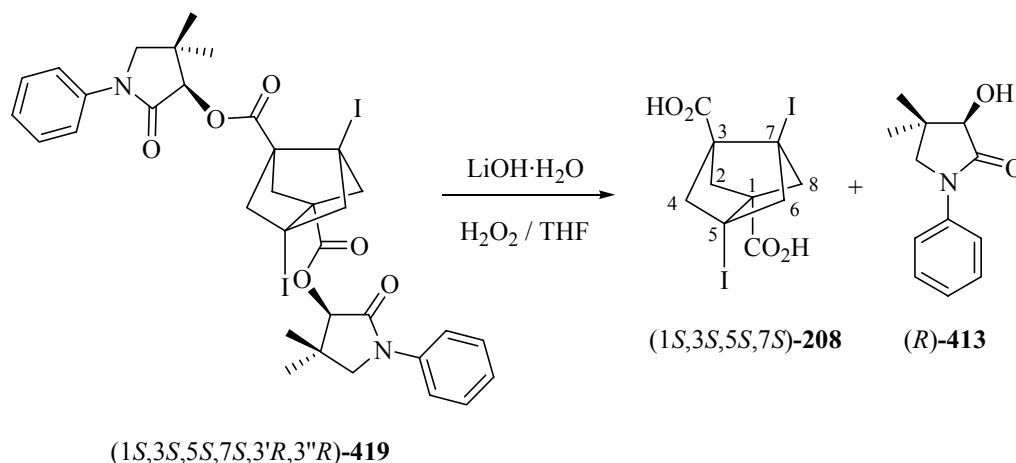
CG/EM (IE), $t_r = 14.59$ min., m/z (%): 152 ([M-NO₂]⁺, 1), 121 (30), 105 (70), 104 (43), 103 (31), 94 (21), 93 (62), 92 (21), 91 (54), 80 (20), 79 (100), 78 (46), 77 (84), 65 (29).

CG/EM (IQ, CH₄), $t_r = 16.71$ min., m/z (%): 180 ([M-HNO₂+C₂H₅]⁺, 8), 169 ([M+H-NO]⁺, 15), 153 (11), 152 ([M-NO₂]⁺, 100), 106 (20), 105 (44), 93 (16), 91 (19), 79 (63).

Massa exacta (IE):

Calculada per [C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄] ⁺ :	198.0641
Trobada:	198.0641

Obtenció de l'àcid (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-208



En un matràs d'una boca de 50 mL proveït d'agitació magnètica, es va preparar una suspensió del dièster (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*,3'*R*,3''*R*)-419 (681 mg, 0.83 mmol) en THF (15 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0.8 mL, 7.06 mmol) i LiOH·H₂O (0.18 g, 4.30 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 48 hores. Es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1.5 N (7 mL, pH ≈ 9) a 0 °C per destruir l'excés de H₂O₂, la mescla resultant es va extreure amb AcOEt (3 × 60 mL) i els extractes orgànics units es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (R)-413 (340 mg, 100% de recuperació, > 99% e.e. determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 5 N (4 mL) a 0 °C fins pH ≈ 1-2 i es va extreure amb AcOEt (5 × 60 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-208 enantiopur (322 mg, 87% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-208:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-208 anteriorment descrit.

Punt de fusió: > 300 °C (descomposició).

IR (KBr) ν : 3200-2200 (màxims a 3007, 2919, 2712, 2599), 1713, 1698, 1472, 1421, 1327, 1306, 1269, 1235, 1173, 1119, 1058, 989, 963, 947, 899, 801, 750, 723, 701, 638 cm^{-1} .

EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 448 (M^+ , 2), 430 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 3), 321 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 4), 304 (11), 303 ($[\text{M}-\text{I}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 100), 277 (14), 275 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 58), 176 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 24), 149 (21), 148 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 49), 105 (22), 104 (28), 103 (41), 77 (36).

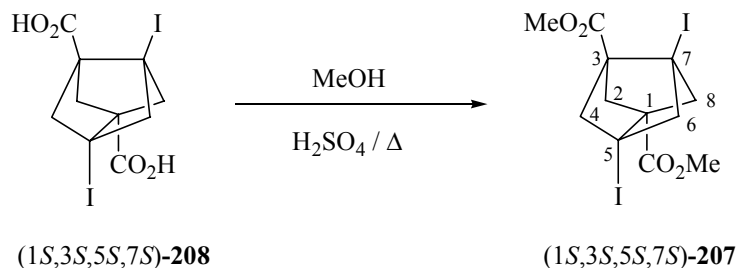
EM (IQ, CH_4), m/z (%): 449 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 7), 403 (35), 321 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 41), 304 (30), 303 ($[\text{M}-\text{I}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 92), 277 (82), 276 (91), 275 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 100), 231 (43), 194 (25), 193 (61), 177 (30), 176 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 59), 175 (42), 150 (34), 149 (82), 148 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 66), 147 (22), 131 (20), 105 (37), 104 (38), 103 (39).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -24.0$ (MeOH, $c = 2.06$).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{I}_2+\text{H}]^+$:	448.8741
Trobada:	448.8738

Obtenció de l'[(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-207



En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va dissoldre el compost (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208** (100 mg, 0.22 mmol) en MeOH anhidre (2 mL), es va afegir H₂SO₄ concentrat (0.2 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 18 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en CH₂Cl₂ (20 mL) i es va rentar amb H₂O (3 × 5 mL) i dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc, que triturat amb *n*-pentà (0.8 mL) va donar el dièster (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**207** (90 mg, 86% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització amb AcOEt.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'[(1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**207**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**207** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 87-89 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3000, 2952, 2899, 1734, 1479, 1435, 1315, 1268, 1226, 1158, 1125, 1057, 942 cm⁻¹.

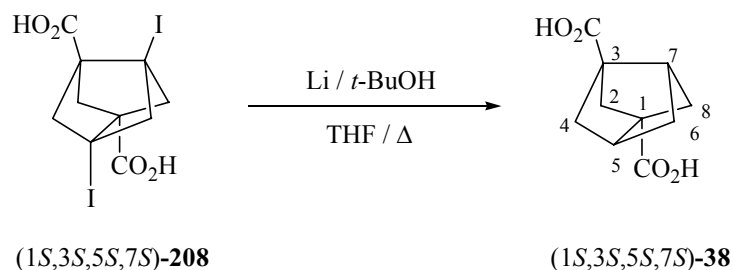
CG/EM (IE), $t_r = 22.30$ min., m/z (%): 349 ($[M-I]^+$, 8), 317 ($[M-I-CH_3OH]^+$, 49), 289 ($[M-I-HCO_2CH_3]^+$, 61), 190 (38), 189 (31), 162 ($[M-2I-HCO_2CH_3]^+$, 95), 131 (28), 104 (30), 103 ($[M-2I-HCO_2CH_3-CO_2CH_3]^+$, 100), 102 (44), 91 (31), 78 (33), 77 (65), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 68).

$[\alpha]_D^{24} = -21.1$ (CH_2Cl_2 , $c = 2.05$).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[C_{12}H_{14}O_4I_2+Na]^+$:	498.8874
Trobada:	498.8875

Obtenció de l'àcid (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-tricielo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-38



En un matràs de tres boques de 100 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, es va dissoldre el compost (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**208** (640 mg, 1.43 mmol) en *t*-BuOH (8.2 mL, 86 mmol) i THF anhidre (30 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux, es va afegir Li en porcions molt petites (600 mg, 86 mmol) i es va mantenir el reflux durant 6 hores amb agitació vigorosa. La mescla de reacció es va deixar temperar, es va abocar sobre H₂O-gel (70 g) i es va rentar amb èter (3 × 25 mL). La fase aquosa es va acidificar fins a pH ≈ 1-2 amb HCl 5 N (35 mL) a 0 °C, es va extreure amb AcOEt (5 × 25 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (280 mg), que rentat amb èter dietílic fred (1.5 mL) va donar el diàcid (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**38** (210 mg, 75% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5S,7S*)-**38**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**38** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 189-190 °C (èter dietílic).

IR (KBr) ν: 3500-2250 (màxims a 2997, 2950, 2903, 2716, 2612), 1706, 1483, 1419, 1319, 1289, 1258, 1219, 1140, 1088, 1030, 887, 757, 748 cm⁻¹.

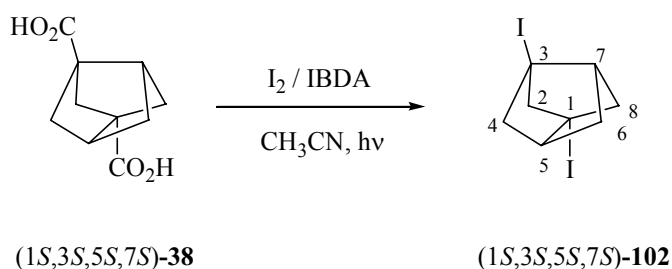
EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 178 ($[M-H_2O]^+$, 27), 150 ($[M-HCO_2H]^+$, 100), 134 (29), 133 ($[M-HCO_2H-OH]^+$, 80), 132 (40), 123 (31), 111 (87), 110 (17), 106 (29), 105 (100), 104 ($[M-2HCO_2H]^+$, 34), 103 (29), 93 (55), 91 (49), 83 (20), 79 (75), 78 (30), 77 (70), 67 (53), 66 (29), 65 (52).

$[\alpha]_D^{24} = -8.0$ (CH₃OH, c = 0.44).

Massa exacta (ESI negatiu):

Calculada per $[C_{10}H_{12}O_4-H]^-$:	195.06628
Trobada:	195.06587

Obtenció de l'(*1S,3S,5S,7S*)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1S,3S,5S,7S*)-**102**



En un matràs de dos boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid (*1S,3S,5S,7S*)-**38** (37 mg, 0.19 mmol), iode (0.11 g, 0.45 mmol) i iodosobenzediacetat (0.15 g, 98% de riquesa, 0.45 mmol) en CH_3CN anhidre (4 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb una bombeta de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (0.11 g, 0.45 mmol) i iodosobenzediacetat (0.15 g, 98% de riquesa, 0.45 mmol) i es va continuar la irradiació 20 hores més.

La mescla es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). El residu obtingut es va redissoldre en èter (10 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (3×10 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO_3 (3×10 mL) i salmorra (2×10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). La major part del iodobenzè generat es va destil·lar utilitzant un microdestil·lador de boles (70-80 °C/30 Torr). El residu groguenc obtingut (128 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (25 g, $\varnothing = 3$ cm). Eluint amb hexà (60 mL) i per eliminació del dissolvent per destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), es va obtenir el producte desitjat en forma de líquid groguenc (43 mg), que es va purificar per destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles (100-110 °C/30 Torr) per donar el compost (*1S,3S,5S,7S*)-**102** (39 mg, 57% de rendiment) en forma de líquid transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5S,7S*)-**102**:

Les dades de RMN de ^1H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-**102** anteriorment descrit.

IR (NaCl) ν : 2992, 2940, 2893, 1477, 1282, 1266, 1249, 1209, 1195, 1067, 1000, 944, 921, 809 cm^{-1} .

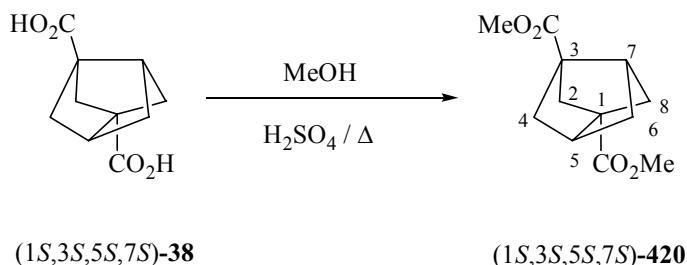
CG/EM (IE), $t_r = 15.47$ min., m/z (%): 360 (M^+ , <1), 233 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 22), 106 ($[\text{M}-2\text{I}]^+$, 100), 105 (48), 91 (41), 79 (28), 78 (32), 77 (19).

$[\alpha]_D^{25} = -40.4$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.865$).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{I}_2$:	C: 26.69%	H: 2.80%	I: 70.51%
Trobat:	C: 27.07%	H: 2.74%	I: 69.36%

Obtenció de l'(*1S,3S,5S,7S*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (*1S,3S,5S,7S*)-420



En un matràs d'una boca de 5 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va dissoldre el compost (*1S,3S,5S,7S*)-38 (25 mg, 0.13 mmol) en MeOH anhidre (1 mL), es va afegir H₂SO₄ concentrat (0.1 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 18 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en CH₂Cl₂ (10 mL) i es va rentar amb H₂O (3 × 3 mL) i dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 3 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc, que triturat amb *n*-pentà (0.2 mL) va donar el dièster (*1S,3S,5S,7S*)-420 (25 mg, 88% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5S,7S*)-420:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-420 anteriorment descrit.

Punt de fusió: 45-46 °C (*n*-pentà).

IR (KBr) ν : 3002, 2951, 2902, 2848, 1726, 1483, 1436, 1420, 1333, 1318, 1279, 1251, 1228, 1205, 1120, 1090, 1069, 1050, 1004, 934, 887, 782 cm⁻¹.

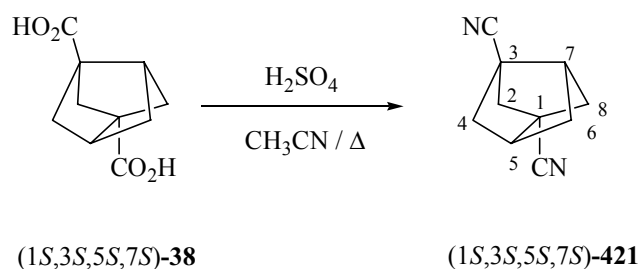
CG/EM (IE), $t_r = 17.71$ min., m/z (%): 192 ($[M-CH_3OH]^+$, 18), 165 (16), 164 ($[M-HCO_2CH_3]^+$, 39), 133 ($[M-HCO_2CH_3-CH_3O]^+$, 51), 132 (21), 125 (45), 105 (100), 104 (30), 93 (67), 79 (45), 77 (32), 65 (34), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 48).

$[\alpha]_D^{25} = -10.0$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.60$).

Anàlisi elemental:

Calculat per $C_{12}H_{16}O_4$:	C: 64.27%	H: 7.19%
Trobat:	C: 64.02%	H: 7.18%

Obtenció de l'(*1S,3S,5S,7S*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (*1S,3S,5S,7S*)-**421**



En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl_2 , es va preparar una suspensió del compost (*1S,3S,5S,7S*)-**38** (56 mg, 0.29 mmol) en CH_3CN (3 mL), es va afegir, gota a gota, H_2SO_4 concentrat (0.3 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 6 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. Es va addicionar H_2O (20 mL) i CH_2Cl_2 (20 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va rentar amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb salmorra (2×20 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent, el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (2 g, $\varnothing = 2$ cm). Eluint amb hexà/acetat d'etil (5:1) (30 mL) es va obtenir el dinitril (*1S,3S,5S,7S*)-**421** (12 mg, 26% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica d'(*1S,3S,5S,7S*)-**421** es va obtenir per cristal·lització amb èter dietílic/*n*-pentà (1:1).

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5S,7S*)-**421**:

Les dades de RMN de ^1H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-**421** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 112-114 °C (èter dietílic/*n*-pentà).

IR (KBr) ν : 3004, 2954, 2926, 2906, 2854, 2236, 1482, 1302, 1268, 1212, 1055, 1030, 890, 799, 776 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 15.44$ min., m/z (%): 157 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, 10), 131 ($[\text{M}-\text{HCN}]^+$, 7), 130 (10), 117 (18), 116 (18), 92 (100), 91 (13), 79 (19), 65 (25).

$[\alpha]_D^{24} = -17.7$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.52$).

Massa exacta (IE):

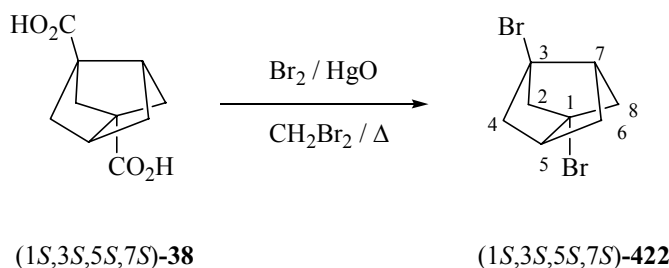
Calculada per $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2]^+$:	158.0844
Trobada:	158.0841

Condicions de CG quiral/EM (IE):

- Columna quiral: 30 metres (0.25 mm diàmetre intern), Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral.
- Temperatura font: 250 °C.
- Temperatura injector: 240 °C.
- Temperatura detector: 240°C.
- Pressió: 10 psi.
- Temperatura inicial: 50 °C (2 min).
- Temperatura final: 240 °C (5 min).
- Gradient: 10 °C/min.
- Temps de retenció d' (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**421**: 40.59 min.

Obtenció de l'(*1S,3S,5S,7S*)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1S,3S,5S,7S*)-422

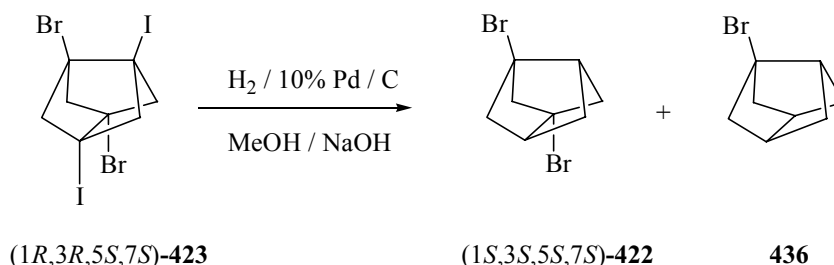
a) Per reacció del l'àcid (*1S,3S,5S,7S*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (*1S,3S,5S,7S*)-38 amb Br₂ i HgO



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i un sistema de destil·lació Dean-Stark, es va preparar una suspensió d'òxid de mercuri vermell (78 mg, 0.36 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (8 mL). Es va addicionar el diàcid (*1S,3S,5S,7S*)-38 (50 mg, 0.25 mmol) i la mescla es va escalfar fins destil·lar una part del dissolvent (3 mL). A continuació, es va afegir una dissolució de brom (0.03 mL, 0.58 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (3 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 3 hores. Un cop a temperatura ambient, la suspensió resultant es va filtrar a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Els filtrats i els rentats reunits es van rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 5 mL), dissolució aquosa de NaOH 2 N (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un residu oliós (150 mg) el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (30 g, Ø = 3 cm). Eluint amb hexà (110 mL) es va obtenir el compost dibromat (*1S,3S,5S,7S*)-422 (47 mg, 71% de rendiment) en forma de líquid groguenc.

La mostra analítica d'(*1S,3S,5S,7S*)-422 es va obtenir com a líquid transparent per microdestil·lació al buit (60-70 °C/30 Torr).

b) Per hidrogenació catalítica amb Pd/C de l'(*1R,3R,5S,7S*)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1R,3R,5S,7S*)-**423**



En un matràs d'una boca de 10 mL proveït d'agitació magnètica, es va preparar una suspensió del compost diiodat (*1R,3R,5S,7S*)-**423** (42 mg, 0.081 mmol) en MeOH (2 mL). Posteriorment, es va addicionar Pd / C al 10% (7 mg) i NaOH (10 mg, 0.25 mmol) i la mescla resultant es va hidrogenar a pressió atmosfèrica. Després de 16 hores de reacció, es va consumir totalment el compost diiodat (*1R,3R,5S,7S*)-**423** i realitzant un control per CG mostrava que la solució contenia una mescla d'(*1S,3S,5S,7S*)-**422** i **436** amb relació d'àrees 99:1.

La suspensió resultant es va filtrar sobre Celite[®] i el sòlid es va rentar amb MeOH (1 mL). Sobre la barreja del filtrat i rentats es va addicionar H₂O (5 mL) i la mescla es va extreure amb CH₂Cl₂ (5 × 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint com a residu només el compost (*1S,3S,5S,7S*)-**422** (17 mg, aprox. 79% de rendiment) (CG/EM) en forma líquid transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5S,7S*)-**422**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**422** anteriorment descrit.

IR (NaCl) ν: 3000, 2946, 2898, 2858, 1480, 1284, 1256, 1211, 1004, 947, 933, 824 cm⁻¹.

CG/EM (IE), $t_r = 12.67$ min., m/z (%): 226 (3), 224 (6) i 222 (3) ($[M-C_3H_6]^+$), 187 (24) i 185 (25) ($[M-Br]^+$), 145 (11), 106 ($[M-2Br]^+$, 34), 105 (100), 91 (23), 79 (47), 78 (20), 77 (30), 65 (38).

$[\alpha]_D^{25} = -19.0$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.54$).

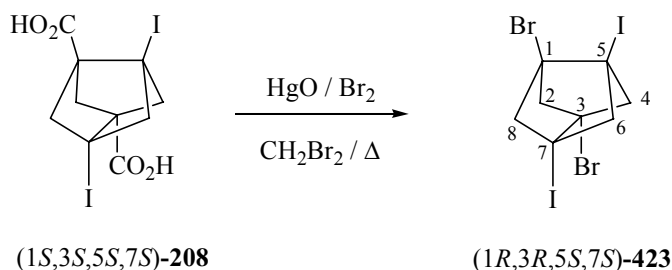
Anàlisi elemental:

Calculat per $C_8H_{10}Br_2$:	C: 36.13%	H: 3.79%	Br: 60.08%
Trobat:	C: 35.97%	H: 3.62%	Br: 60.26%

Condicions de CG quiral/EM (IE):

- Columna quiral: 30 metres (0.25 mm diàmetre intern), Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral.
- Temperatura font: 250 °C.
- Temperatura injector: 240 °C.
- Temperatura detector: 240°C.
- Pressió: 10 psi.
- Temperatura inicial: 50 °C (2 min).
- Temperatura final: 240 °C (5 min).
- Gradient: 10 °C/min.
- Temps de retenció d'(*1S,3S,5S,7S*)-**422**: 22.34 min.

Obtenció de l'(*1R,3R,5S,7S*)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1R,3R,5S,7S*)-423



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i un sistema de destil·lació Dean-Stark, es va preparar una suspensió d'òxid de mercuri vermell (140 mg, 0.65 mmol) en CH_2Br_2 anhidre (15 mL). Es va addicionar el diàcid (*1S,3S,5S,7S*)-**208** (195 mg, 0.44 mmol) i la mescla es va escalfar fins destil·lar una part del dissolvent (5 mL). A continuació, es va afegir una dissolució de brom (0.047 mL, 0.93 mmol) en CH_2Br_2 anhidre (5 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 3 hores. Un cop a temperatura ambient, la suspensió resultant es va filtrar a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH_2Cl_2 (3 × 5 mL). Els filtrats i rentats reunits es van rentar amb dissolució aquosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ al 10% (3 × 5 mL), dissolució aquosa de NaOH 2 N (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el compost dibromat (*1R,3R,5S,7S*)-**423** (214 mg, 94% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

La mostra analítica d'(*1R,3R,5S,7S*)-**423** es va obtenir per cristal·lització amb CH_2Cl_2 (2 mL), obtenint-se (*1R,3R,5S,7S*)-**423** en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1R,3R,5S,7S*)-**423**:

Les dades de RMN de ^1H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-**423** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 233-234 °C (CH_2Cl_2).

IR (KBr) ν : 2995, 2935, 2888, 1470, 1265, 1242, 1230, 1125, 993, 963, 873, 860, 804, 785, 635 cm^{-1} .

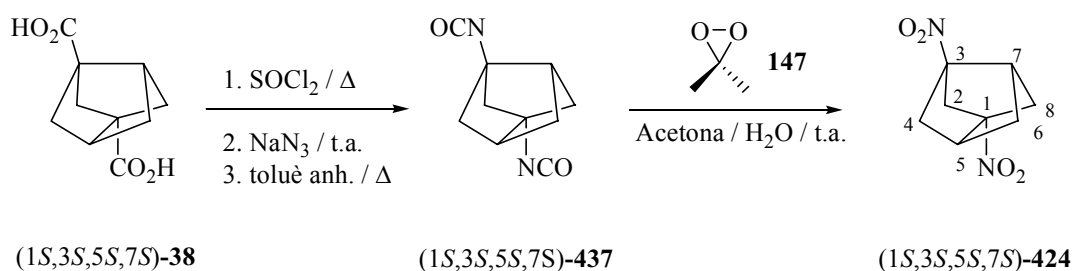
CG/EM (IE), $t_r = 21.03$ min., m/z (%): 393 (1), 391 (3) i 389 (1) ($[\text{M}-\text{I}]^+$), 312 (10) i 310 (10) ($[\text{M}-\text{Br}-\text{I}]^+$), 266 (3), 264 (6) i 262 (3) ($[\text{M}-2\text{I}]^+$), 185 (33) i 183 (37) ($[\text{M}-\text{Br}-2\text{I}]^+$), 104 (100), 103 (71), 78 (33), 77 (46), 63 (23).

$[\alpha]_D^{24} = -6.4$ (CH_2Cl_2 , $c = 2.00$).

Massa exacta (IE):

Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_8^{79}\text{Br}^{81}\text{BrI}_2]^+$: 517.7062

Trobada: 517.7048

Obtenció de l'(*1S,3S,5S,7S*)-1,3-dinitrotríciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1S,3S,5S,7S*)-424


En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va preparar una suspensió del compost (*1S,3S,5S,7S*)-**38** (31 mg, 0.16 mmol) en SOCl₂ (2 mL) i es va escalfar a reflux durant 2 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar l'excés de SOCl₂ al buit. Es va addicionar toluè (3 × 2 mL) i es va evaporar a sequedat, obtenint-se un sòlid blanc (36 mg).

Posteriorment, en un matràs d'una boca de 10 mL equipat amb agitació magnètica es va dissoldre NaN₃ (70 mg, 1.04 mmol) en H₂O (0.5 mL). La mescla es va refredar a 0 °C i es va addicionar, durant 15 minuts, una dissolució del sòlid blanc anterior (36 mg) en acetona (0.5 mL). Tot seguit es va agitar a temperatura ambient durant 3 hores. La mescla de reacció es va diluir amb H₂O (2 mL) i es va extreure amb AcOEt (3 × 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució aquosa de NaHCO₃ al 5% (2 × 5 mL), H₂O (2 × 5 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent (33 mg).

En un matràs de dues boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va col·locar toluè anhidre (5 mL) i es va escalfar a reflux. Es va addicionar, durant 30 minuts, una dissolució de l'oli transparent anterior (33 mg) en toluè anhidre (1 mL) i es va escalfar a reflux durant 5 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se el compost (*1S,3S,5S,7S*)-**437** (24 mg) en forma de semi-sòlid groguenc.

Seguidament, en un matràs d'una boca de 250 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar el compost (*1S,3S,5S,7S*)-**437** (24 mg), es va afegir lentament una dissolució 0.08 N de dimetildioxirà en acetona (20 mL, 1.6 mmol) i H₂O (3.6 mL) i es va agitar sota atmosfera inerta, protegit de la llum amb paper d'alumini, a temperatura ambient

durant 12 hores. Es va eliminar l'acetona a pressió reduïda i el precipitat blanc format es va filtrar al buit rentant-lo amb H₂O (0.5 mL), obtenint-se així el compost (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**424** en forma de sòlid blanc (9.4 mg). Les aigües del filtrat es van extreure amb CH₂Cl₂ (3 × 5 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un oli groguenc (12.2 mg), que rentat amb èter dietílic (3 gotes) va donar lloc a 3.6 mg més de producte (rendiment global, 13 mg, 41% des del diàcid (1*S*,3*S*,5*S*,7*S*)-**38**).

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5S,7S*)-**424**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**424** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 149-151°C (H₂O).

IR (KBr) ν : 3026, 2958, 2910, 1540, 1484, 1378, 1137, 1046, 808 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 16.51 min., m/z (%): 121 (21), 107 (13), 105 (59), 104 (36), 103 (26), 94 (23), 93 (69), 92 (24), 91 (46), 80 (23), 79 (100), 78 (51), 77 (85), 66 (19), 65 (28).

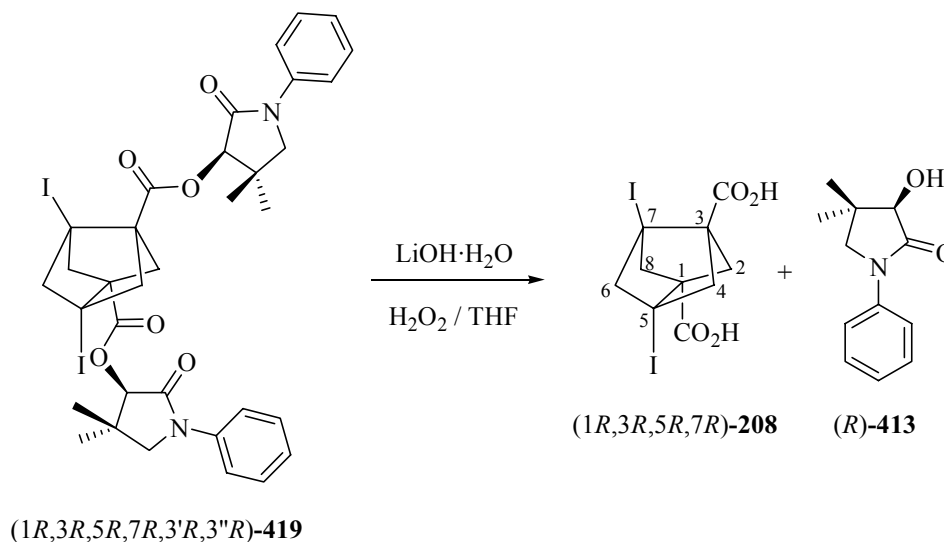
$[\alpha]_D^{25} = -3.6$ (CH₂Cl₂, $c = 0.32$).

Massa exacta (IE):

Calculada per [C₈H₁₀NO₂]⁺ correspondent a [M-NO₂]⁺: 152.0712

Trobada: 152.0715

Obtenció de l'àcid (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-208



En un matràs d'una boca de 50 mL proveït d'agitació magnètica, es va preparar una dissolució del dièster (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*,3'*R*,3''*R*)-419 (816 mg, 0.99 mmol) en THF (18 mL). Es va refredar a 0 °C, es va addicionar H₂O₂ al 30% p/v (0.95 mL, 8.38 mmol) i LiOH·H₂O (0.22 g, 5.24 mmol) i la mescla de reacció es va agitar a temperatura ambient durant 48 hores. Es va tractar amb dissolució aquosa de Na₂SO₃ 1.5 N (10 mL, pH ≈ 9) a 0 °C per destruir l'excés de H₂O₂, la mescla resultant es va extreure amb AcOEt (3 × 60 mL) i els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, recuperant la pantolactama (R)-413 (390 mg, 96% de recuperació, > 99% e.e. determinat per HPLC quiral).

La fase aquosa es va acidificar amb HCl 5 N (5 mL) a 0 °C fins pH ≈ 1-2 i es va extreure amb AcOEt (5 × 80 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se l'àcid (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-208 enantiopur (409 mg, 92% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-208:

Les dades de RMN de ^1H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-**208** anteriorment descrit.

Punt de fusió: > 300 °C (descomposició).

IR (KBr) ν : 3500-2200 (màxims a 3008, 2920, 2714, 2599), 1713, 1698, 1472, 1421, 1328, 1305, 1269, 1235, 1173, 1119, 1058, 989, 963, 947, 899, 869, 801, 749, 723, 701, 638 cm^{-1} .

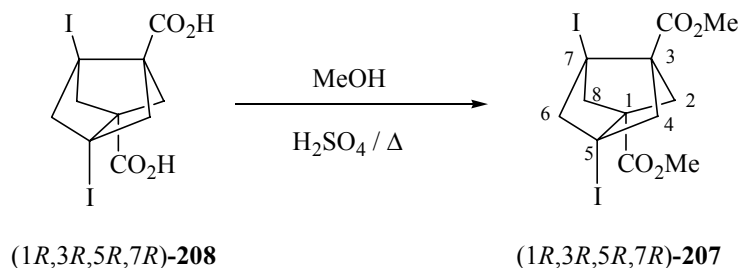
EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 448 (M^+ , 2), 430 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 3), 321 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 4), 303 ($[\text{M}-\text{I}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 100), 275 ($[\text{M}-\text{I}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 65), 176 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 25), 149 (25), 148 ($[\text{M}-2\text{I}-\text{HCO}_2\text{H}]^+$, 57), 105 (29), 104 (38), 103 (62), 91 (26), 77 (54).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +27.9$ (MeOH, $c = 1.985$).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{I}_2+\text{Na}]^+$:	470.85607
Trobada:	470.85657

Obtenció de l'(*1R,3R,5R,7R*)-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (*1R,3R,5R,7R*)-207



En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va dissoldre el compost (*1R,3R,5R,7R*)-208 (102 mg, 0.23 mmol) en MeOH anhidre (2 mL), es va afegir H₂SO₄ concentrat (0.2 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 18 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en CH₂Cl₂ (20 mL) i es va rentar amb H₂O (3 × 5 mL) i dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc, que triturat amb *n*-pentà (0.8 mL) va donar el dièster (*1R,3R,5R,7R*)-207 (97 mg, 89% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica es va obtenir per cristal·lització amb AcOEt.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1R,3R,5R,7R*)-207:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-207 anteriorment descrit.

Punt de fusió: 97-98 °C (AcOEt).

IR (KBr) ν : 3002, 2953, 2851, 1733, 1724, 1480, 1435, 1316, 1269, 1227, 1126, 1058, 943 cm⁻¹.

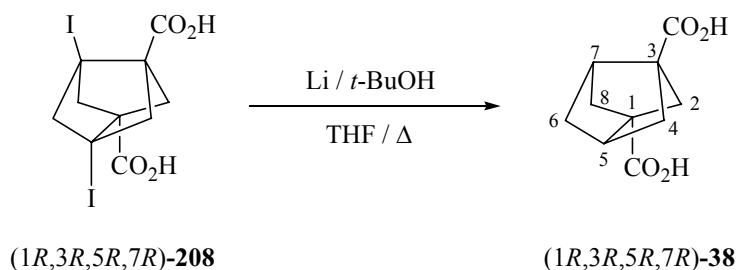
CG/EM (IE), $t_r = 22.50$ min., m/z (%): 349 ($[M-I]^+$, 8), 317 ($[M-I-CH_3OH]^+$, 42), 289 ($[M-I-HCO_2CH_3]^+$, 55), 190 (34), 189 (30), 162 ($[M-2I-HCO_2CH_3]^+$, 93), 131 (28), 104 (30), 103 ($[M-2I-HCO_2CH_3-CO_2CH_3]^+$, 100), 102 (45), 91 (31), 78 (32), 77 (68), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 76).

$[\alpha]_D^{24} = +21.0$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.005$).

Massa exacta (ESI positiu):

Calculada per $[C_{12}H_{14}O_4I_2+Na]^+$:	498.8874
Trobada:	498.8873

Obtenció de l'àcid **(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-38**



En un matràs de tres boques de 250 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera d'argó, es va dissoldre el compost **(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-208** (1.43 g, 3.19 mmol) en *t*-BuOH (18.5 mL, 195 mmol) i THF anhidre (65 mL). La mescla de reacció es va escalfar a reflux, es va afegir Li en porcions molt petites (1.33 g, 192 mmol) i es va mantenir el reflux durant 6 hores amb agitació vigorosa. La mescla de reacció es va deixar temperar, es va abocar sobre H₂O-gel (150 g) i es va rentar amb èter (3 × 50 mL). La fase aquosa es va acidificar fins a pH ≈ 1-2 amb HCl 5 N (50 mL) a 0 °C, es va extreure amb AcOEt (5 × 50 mL) i les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un residu groguenc (0.62 g), que rentat amb èter fred (6 mL) va donar el diàcid **(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-38** (410 mg, 65% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'**(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-38**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**38** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 190-191 °C (èter dietílic).

IR (KBr) ν: 3500-2250 (màxims a 2996, 2950, 2903, 2713, 2612), 1698, 1483, 1420, 1319, 1289, 1259, 1219, 1127, 1088, 887, 747 cm⁻¹.

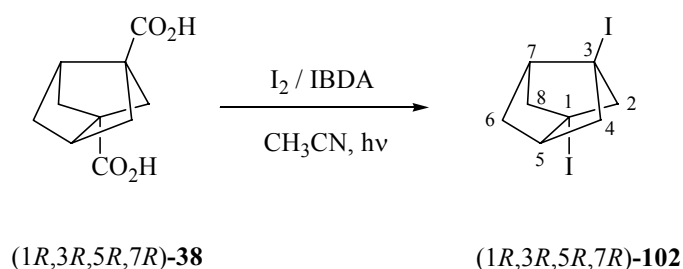
EM (Introducció directe) (IE), m/z (%): 178 ($[M-H_2O]^+$, 1), 150 ($[M-HCO_2H]^+$, 19), 133 ($[M-HCO_2H-OH]^+$, 10), 132 (10), 111 (13), 110 (10), 106 (18), 105 (68), 104 ($[M-2HCO_2H]^+$, 20), 103 (29), 93 (19), 91 (53), 79 (66), 78 (40), 77 (100), 67 (45), 66 (44), 65 (68).

$[\alpha]_D^{25} = +7.7$ (CH₃OH, c = 2.03).

Massa exacta (ESI negatiu):

Calculada per $[C_{10}H_{12}O_4-H]^-$:	195.06628
Trobada:	195.06665

Obtenció de l'(*1R,3R,5R,7R*)-1,3-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1R,3R,5R,7R*)-**102**



En un matràs de dos boques de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va preparar una suspensió del diàcid (*1R,3R,5R,7R*)-**38** (70 mg, 0.36 mmol), iode (0.20 g, 0.78 mmol) i iodobenzediacetat (0.26 g, 98% de riquesa, 0.78 mmol) en CH₃CN anhidre (7 mL). La suspensió es va irradiar a reflux amb una bombeta de wolframi de 100 W durant 4 hores. A continuació es va deixar temperar, s'afegí iode (0.20 g, 0.78 mmol) i iodobenzediacetat (0.26 g, 98% de riquesa, 0.78 mmol) i es va continuar la irradiació 20 hores més.

La mescla es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). El residu obtingut es va redissoldre amb èter (10 mL), es va rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 10 mL), dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (3 × 10 mL) i salmorra (2 × 10 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm). La major part del iodobenzè generat es va destil·lar utilitzant un microdestil·lador de boles (70-80 °C/30 Torr). El residu groguenc obtingut (118 mg) es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (25 g, ø = 3 cm). Eluint amb hexà (90 mL) i per eliminació del dissolvent per destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), es va obtenir el producte desitjat en forma de líquid groguenc (77 mg), que es va purificar per destil·lació utilitzant un microdestil·lador de boles (100-110 °C/30 Torr) per donar el compost (*1R,3R,5R,7R*)-**102** (72 mg, 56% de rendiment) en forma de líquid transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1R,3R,5R,7R*)-**102**:

Les dades de RMN de ^1H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-**102** anteriorment descrit.

IR (NaCl) ν : 2992, 2940, 2893, 1477, 1282, 1252, 1208, 1196, 1067, 1000, 944, 921, 809 cm^{-1} .

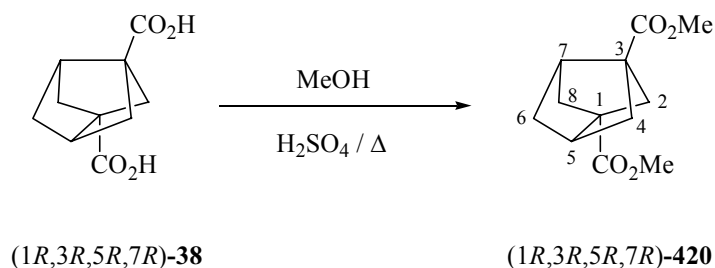
CG/EM (IE), $t_r = 15.36$ min., m/z (%): 360 (M^+ , 2), 233 ($[\text{M}-\text{I}]^+$, 39), 106 ($[\text{M}-2\text{I}]^+$, 100), 105 (40), 91 (39), 79 (24), 78 (27).

$[\alpha]_D^{28} = +41.2$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.47$).

Anàlisi elemental:

Calculat per $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{I}_2$:	C: 26.69%	H: 2.80%	I: 70.51%
Trobat:	C: 27.17%	H: 2.82%	I: 70.45%

Obtenció de l'(*1R,3R,5R,7R*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxilat de dimetil, (*1R,3R,5R,7R*)-420



En un matràs d'una boca de 5 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va dissoldre el compost (*1R,3R,5R,7R*)-**38** (39 mg, 0.20 mmol) en MeOH anhidre (2 mL), es va afegir H₂SO₄ concentrat (0.2 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 18 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el MeOH a pressió reduïda. El residu obtingut es va dissoldre en CH₂Cl₂ (10 mL) i es va rentar amb H₂O (3 × 3 mL) i dissolució aquosa saturada de NaHCO₃ (2 × 3 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli groguenc, que triturat amb *n*-pentà (0.4 mL) va donar el dièster (*1R,3R,5R,7R*)-**420** (38 mg, 86% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1R,3R,5R,7R*)-**420**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**420** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 51-52 °C (*n*-pentà).

IR (KBr) ν : 2983, 2951, 2902, 2853, 1732, 1484, 1452, 1436, 1330, 1319, 1283, 1253, 1229, 1213, 1178, 1135, 1117, 1087, 1067, 1050, 874, 783 cm⁻¹.

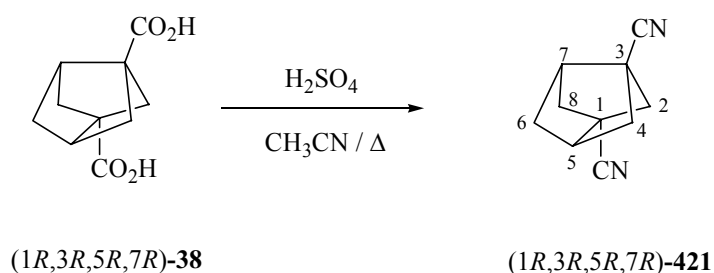
CG/EM (IE), $t_r = 16.15$ min., m/z (%): 192 ($[M-CH_3OH]^+$, 21), 165 (18), 164 ($[M-HCO_2CH_3]^+$, 42), 133 ($[M-HCO_2CH_3-CH_3O]^+$, 54), 132 (21), 125 (47), 105 (100), 104 (33), 93 (73), 79 (52), 77 (36), 65 (39), 59 ($[CO_2CH_3]^+$, 57).

$[\alpha]_D^{25} = +9.5$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.78$).

Anàlisi elemental:

Calculat per $C_{12}H_{16}O_4$:	C: 64.27%	H: 7.19%
Trobat:	C: 63.98%	H: 7.28%

Obtenció de l'(*1R,3R,5R,7R*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarbonitril, (*1R,3R,5R,7R*)-**421**



En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl_2 , es va preparar una suspensió del compost (*1R,3R,5R,7R*)-**38** (80 mg, 0.41 mmol) en CH_3CN (4 mL), es va afegir, gota a gota, H_2SO_4 concentrat (0.45 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 6 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda. Es va addicionar H_2O (20 mL) i CH_2Cl_2 (20 mL), es van separar les fases i la fase aquosa es va extreure amb CH_2Cl_2 (3×20 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb salmorra (2×20 mL), es van assecar amb Na_2SO_4 anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent, el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (2 g, $\varnothing = 2$ cm). Eluint amb hexà/acetat d'etil (5:1) (30 mL) es va obtenir el dinitril (*1R,3R,5R,7R*)-**421** (19 mg, 29% de rendiment) en forma de sòlid blanc.

La mostra analítica d'(*1R,3R,5R,7R*)-**421** es va obtenir per cristal·lització amb èter dietílic/*n*-pentà (1:1).

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1R,3R,5R,7R*)-**421**:

Les dades de RMN de ^1H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (\pm)-**421** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 116-117 °C (èter dietílic/*n*-pentà).

IR (KBr) v: 3004, 2954, 2905, 2236, 1482, 1302, 1266, 1212, 1030, 890, 776 cm^{-1} .

CG/EM (IE), $t_r = 15.50$ min., m/z (%): 157 ($[M-H]^+$, 9), 130 (10), 117 (15), 116 (19), 104 (11), 92 (100), 79 (23).

$[\alpha]_D^{24} = +17.3$ (CH_2Cl_2 , $c = 0.95$).

Massa exacta (IE):

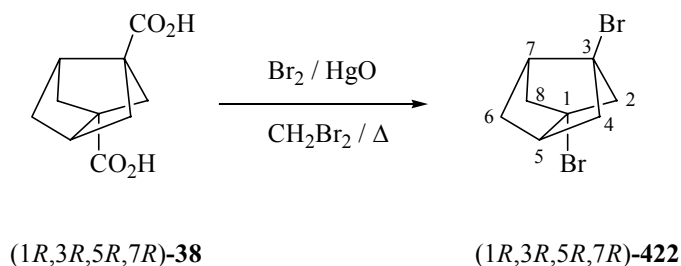
Calculada per $[C_{10}H_{10}N_2]^+$:	158.0844
Trobada:	158.0840

Condicions de CG quiral/EM (IE):

- Columna quiral: 30 metres (0.25 mm diàmetre intern), Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral.
- Temperatura font: 250 °C.
- Temperatura injector: 240 °C.
- Temperatura detector: 240°C.
- Pressió: 10 psi.
- Temperatura inicial: 50 °C (2 min).
- Temperatura final: 240 °C (5 min).
- Gradient: 10 °C/min.
- Temps de retenció d'(*1R,3R,5R,7R*)-**421**: 40.34 min.

Obtenció de l'(*1R,3R,5R,7R*)-1,3-dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1R,3R,5R,7R*)-422

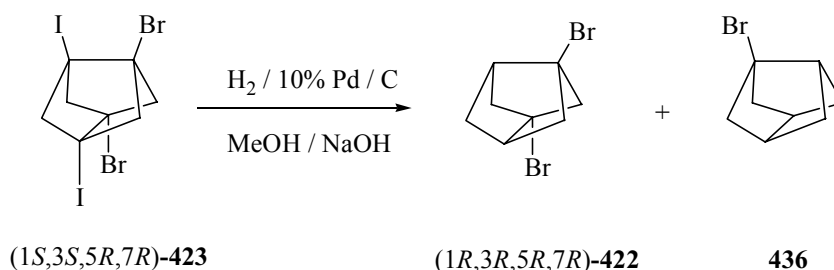
a) Per reacció de l'àcid (*1R,3R,5R,7R*)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3-dicarboxílic, (*1R,3R,5R,7R*)-38 amb Br₂ i HgO



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i un sistema de destil·lació Dean-Stark, es va preparar una suspensió d'òxid de mercuri vermell (160 mg, 0.73 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (15 mL). Es va addicionar el diàcid (*1R,3R,5R,7R*)-38 (99 mg, 0.51 mmol) i la mescla es va escalfar fins destil·lar una part del dissolvent (5 mL). A continuació, es va afegir una dissolució de brom (0.054 mL, 1.05 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (5 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 3 hores. Un cop a temperatura ambient, la suspensió resultant es va filtrar a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Els filtrats i rentats reunits es van rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 5 mL), dissolució aquosa de NaOH 2 N (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se un residu oliós (180 mg) el qual es va sotmetre a cromatografia en columna de gel de sílice (30 g, Ø = 3 cm). Eluint amb hexà (100%) (100 mL) es va obtenir el compost dibromat (*1R,3R,5R,7R*)-422 (96 mg, 71% de rendiment) en forma de líquid groguenc.

La mostra analítica d'(*1R,3R,5R,7R*)-422 es va obtenir com a líquid transparent per microdestil·lació al buit (60-70 °C/30 Torr).

b) Per hidrogenació catalítica amb Pd/C de l'(1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-423



En un matràs d'una boca de 10 mL proveït d'agitació magnètica, es va preparar una suspensió del compost (1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-423 (40 mg, 0.078 mmol) en MeOH (2 mL). Posteriorment, es va addicionar Pd / C al 10% (7 mg) i NaOH (10 mg, 0.25 mmol) i la mescla resultant es va hidrogenar a pressió atmosfèrica. Després de 16 hores de reacció, es va consumir totalment el compost diiodat (1*S*,3*S*,5*R*,7*R*)-423 i realitzant un control per CG mostrava que la solució contenia una mescla d'(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422 i 436 amb relació d'àrees 98:2.

La suspensió resultant es va filtrar sobre Celite[®] i el sòlid es va rentar amb MeOH (1 mL). Sobre la barreja del filtrat i rentats es va addicionar H₂O (5 mL) i la mescla es va extreure amb CH₂Cl₂ (5 × 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint com a residu només el compost (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422 (17.6 mg, aprox. 85% de rendiment) (CG/EM) en forma de líquid transparent.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-422:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-422 anteriorment descrit.

IR (NaCl) ν: 3000, 2946, 2898, 1480, 1284, 1259, 1211, 1004, 949, 933, 824 cm⁻¹.

CG/EM (IE), $t_r = 12.56$ min., m/z (%): 226 (3), 224 (6) i 222 (3) ($[M-C_3H_6]^+$), 187 (23) i 185 (23) ($[M-Br]^+$), 106 ($[M-2Br]^+$, 34), 105 (100), 91 (23), 79 (47), 78 (20), 77 (30), 65 (38).

$[\alpha]_D^{25} = +19.4$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.02$).

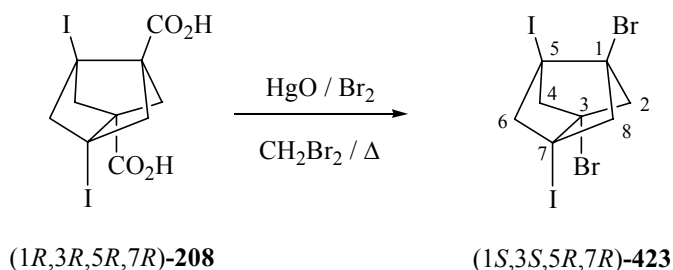
Anàlisi elemental:

Calculat per $C_8H_{10}Br_2$:	C: 36.13%	H: 3.79%	Br: 60.08%
Trobat:	C: 36.02%	H: 3.68%	Br: 60.12%

Condicions de CG quiral/EM (IE):

- Columna quiral: 30 metres (0.25 mm diàmetre intern), Supelco, Beta Dex 120, contenint β -ciclodextrina permetilada com a fase estacionària quiral.
- Temperatura font: 250 °C.
- Temperatura injector: 240 °C.
- Temperatura detector: 240°C.
- Pressió: 10 psi.
- Temperatura inicial: 50 °C (2 min).
- Temperatura final: 240 °C (5 min).
- Gradient: 10 °C/min.
- Temps de retenció d'(*1R,3R,5R,7R*)-**422**: 22.14 min.

Obtenció de l'(*1S,3S,5R,7R*)-1,3-dibromo-5,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1S,3S,5R,7R*)-423



En un matràs d'una boca de 25 mL, proveït d'agitació magnètica, atmosfera inerta i un sistema de destil·lació Dean-Stark, es va preparar una suspensió d'òxid de mercuri vermell (140 mg, 0.65 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (15 mL). Es va addicionar el diàcid (*1R,3R,5R,7R*)-**208** (200 mg, 0.45 mmol) i la mescla es va escalfar fins destil·lar una part del dissolvent (5 mL). A continuació, es va afegir una dissolució de brom (0.047 mL, 0.93 mmol) en CH₂Br₂ anhidre (5 mL) i la mescla es va escalfar a reflux durant 3 hores. Un cop a temperatura ambient, la suspensió resultant es va filtrar a través de Celite[®] rentant el sòlid amb CH₂Cl₂ (3 × 5 mL). Els filtrats i rentats units es van rentar amb dissolució aquosa de Na₂S₂O₃ al 10% (3 × 5 mL), dissolució aquosa de NaOH 2 N (3 × 5 mL) i salmorra (2 × 5 mL). La fase orgànica es va assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es va filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint el compost dibromat (*1S,3S,5R,7R*)-**423** (205 mg, 88% de rendiment) en forma de sòlid groguenc.

La mostra analítica d'(*1S,3S,5R,7R*)-**423** es va obtenir per cristal·lització amb CH₂Cl₂ (2 mL), obtenint-se (*1S,3S,5R,7R*)-**423** en forma de sòlid blanc cristal·lí.

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(*1S,3S,5R,7R*)-**423**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**423** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 232-233 °C (CH₂Cl₂).

IR (KBr) ν : 2992, 2938, 1473, 1266, 1242, 1230, 1125, 993, 963, 873, 860, 801, 785, 634 cm^{-1} .

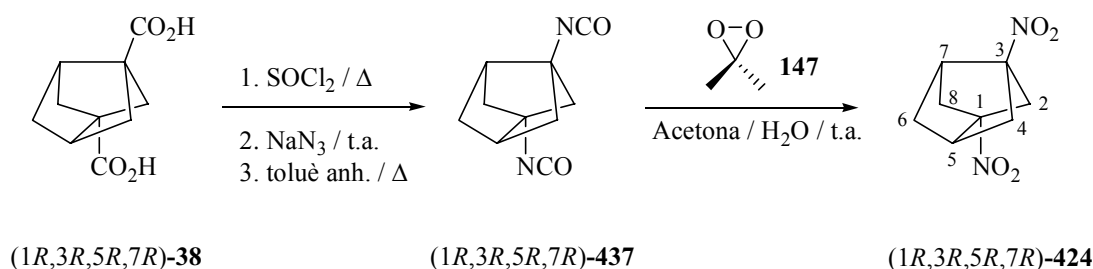
CG/EM (IE), $t_r = 21.05$ min., m/z (%): 439 (1) i 437 (1) ($[\text{M}-\text{Br}]^+$), 393 (3), 391 (6) i 389 (3) ($[\text{M}-\text{I}]^+$), 312 (13) i 310 (14) ($[\text{M}-\text{Br}-\text{I}]^+$), 266 (4), 264 (8) i 262 (4) ($[\text{M}-2\text{I}]^+$), 185 (38) i 183 (42) ($[\text{M}-\text{Br}-2\text{I}]^+$), 104 (100), 103 (69), 78 (35), 77 (48), 63 (23).

$[\alpha]_D^{24} = +6.3$ (CH_2Cl_2 , $c = 1.99$).

Massa exacta (IE):

Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_8^{79}\text{Br}_2\text{I}_2]^+$:	515.7082
Trobada:	515.7073
Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_8^{79}\text{Br}^{81}\text{BrI}_2]^+$:	517.7062
Trobada:	517.7075
Calculada per $[\text{C}_8\text{H}_8^{81}\text{Br}_2\text{I}_2]^+$:	519.7041
Trobada:	519.7039

Obtenció de l'(*1R,3R,5R,7R*)-1,3-dinitrotricyclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (*1R,3R,5R,7R*)-424



En un matràs d'una boca de 10 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i tub de CaCl₂, es va preparar una suspensió del compost (*1R,3R,5R,7R*)-38 (71 mg, 0.36 mmol) en SOCl₂ (2 mL) i es va escalfar a reflux durant 2 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar l'excés de SOCl₂ al buit. Es va addicionar toluè (3 x 2 mL) i es va evaporar a sequedat, obtenint-se un sòlid blanc (82 mg).

Posteriorment, en un matràs d'una boca de 10 mL equipat amb agitació magnètica es va dissoldre NaN₃ (0.16 g, 2.4 mmol) en H₂O (1.1 mL). La mescla es va refredar a 0 °C i es va addicionar, durant 15 minuts, una dissolució del sòlid blanc anterior (82 mg) en acetona (1.1 mL). Tot seguit es va agitar a temperatura ambient durant 3 hores. La mescla de reacció es va diluir amb H₂O (2 mL) i es va extreure amb AcOEt (3 x 5 mL). Les fases orgàniques reunides es van rentar amb dissolució aquosa de NaHCO₃ al 5% (2 x 5 mL), H₂O (2 x 5 mL), es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se un oli transparent (55 mg).

En un matràs de tres boques de 50 mL, proveït d'agitació magnètica, refrigerant de reflux i atmosfera inerta, es va col·locar toluè anhidre (10 mL) i es va escalfar a reflux. Es va addicionar, durant 30 minuts, una dissolució de l'oli transparent anterior (55 mg) en toluè anhidre (2 mL) i es va escalfar a reflux durant 5 hores. La mescla de reacció es va deixar temperar i es va eliminar el dissolvent mitjançant un muntatge de destil·lació a pressió atmosfèrica utilitzant una columna Vigreux (10 cm), obtenint-se el compost (*1R,3R,5R,7R*)-437 (52 mg) en forma de semi-sòlid groguenc.

Seguidament, en un matràs d'una boca de 250 mL, equipat amb agitació magnètica i atmosfera inerta, es va col·locar el compost (*1R,3R,5R,7R*)-437 (52 mg), es va afegir lentament una dissolució 0.08 N de dimetildioxirà en acetona (45 mL, 3.6 mmol) i H₂O (8 mL) i es va agitar sota atmosfera inerta, protegit de la llum amb paper d'alumini, a

temperatura ambient durant 12 hores. Es va eliminar l'acetona a pressió reduïda i el precipitat blanc format es va filtrar al buit rentant-lo amb H₂O (1 mL), obtenint-se així el compost (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**424** en forma de sòlid blanc (20 mg). Les aigües del filtrat es van extreure amb CH₂Cl₂ (3 × 5 mL), els extractes orgànics reunits es van assecar amb Na₂SO₄ anhidre, es van filtrar i es va eliminar el dissolvent a pressió reduïda obtenint un oli groguenc (25 mg), que rentat amb èter dietílic (0.3 mL) va donar 11 mg més de producte (rendiment global, 31 mg, 44% des del diàcid (1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**38**).

Dades analítiques i espectroscòpiques d'(1*R*,3*R*,5*R*,7*R*)-**424**:

Les dades de RMN de ¹H (300 MHz) coincideixen amb les del compost (±)-**424** anteriorment descrit.

Punt de fusió: 141-142°C (H₂O).

IR (KBr) ν: 3025, 2960, 2923, 2853, 1540, 1378, 1136, 1046, 884, 807 cm⁻¹.

CG/EM (IE), t_r = 16.46 min., m/z (%): 121 (17), 107 (11), 106 (8), 105 (49), 104 (33), 103 (22), 94 (22), 93 (62), 92 (21), 91 (42), 80 (24), 79 (100), 78 (54), 77 (86), 66 (18), 65 (29).

[α]_D²⁵ = +3.4 (CH₂Cl₂, c = 0.91).

Massa exacta (IE):

Calculada per [C₈H₁₀NO₂]⁺ correspondent a [M-NO₂]⁺: 152.0712

Trobada: 152.0709

7. Conclusions

1. S'ha portat a terme la síntesi del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **100**, a partir de *cis*-3,7-dioxobiciclo[3.3.0]octan-1,5-dicarboxilat de dimetil, **71**, i a partir de la 1,5-(2,2'-bifenilen)-*cis*-biciclo[3.3.0]octan-3,7-diona, **99**, descrites prèviament pel nostre grup de treball.
2. S'ha portat a terme la síntesi de l'1,3,5,7-tetraiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, **101**, a partir del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octan-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, **100**, i a partir del conegut èster de Meerwein, (±)-2,6-dihidroxibiciclo[3.3.1]nona-2,6-diè-1,3,5,7-tetracarboxilat de tetrametil, (±)-**215**.
3. S'ha assajat la generació del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octa-1(5),3(7)-diè, **104**, amb dos dobles enllaços molt piramidalitzats en diverses condicions, el seu atrapat en forma d'adductes Diels-Alder i la seva possible dimerització. Malauradament, no es va detectar la formació dels productes esperats ni es van obtenir evidències de la generació de **104**, degut probablement a la competència de processos d'eliminació 1,3- que conduirien a la formació de derivats propel·làtics en comptes de l'eliminació 1,2- que conduiria a la formació de l'alquè piramidalitzat desitjat.
4. S'ha desenvolupat una ruta sintètica per a l'obtenció del (±)-1,3-diidotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octà, (±)-**102**. La reacció de (±)-**102** amb Na fos en 1,4-dioxà o amb *t*-BuLi en THF sembla donar l'1,3-deshidrobisnoradamantà (±)-**105**, un [2.2.1]propel·là amb un pont metilènic entre les posicions 2 i 5, altament reactiu, que en les condicions de les reaccions realitzades evolucionaria cap a diversos productes, molts dels quals han estat aïllats i plenament caracteritzats. Els càlculs teòrics DFT realitzats suggereixen també la formació d'aquest intermedi.
5. Per primer cop, s'ha dut a terme la síntesi d'una sèrie de derivats bisnoradamantànics enantiopurs polisubstituïts en les posicions cap de pont. La puresa enantiomèrica dels compostos obtinguts s'ha determinat utilitzant CG quiral/EM en alguns d'aquest compostos.
6. S'ha portat a terme la caracterització completa per RMN de ¹H i ¹³C, EM, IR, anàlisi elemental i/o massa exacta de tots els nous compostos preparats en aquesta Tesi Doctoral i

s'han assignat completament tots els senyals dels espectres de RMN de ^1H i ^{13}C gràcies els experiments d'homocorrelació (COSY $^1\text{H}/^1\text{H}$ i NOESY) i heterocorrelació $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a un enllaç (HSQC) i a més d'un enllaç (HMBC).

8. Bibliografia

1. Bashir-Hashemi, A.; Iyer, S.; Alster, J.; Slagg, N. *Chem. Ind.* **1995**, 551-555.
2. a) Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*. Interscience: New York, **1972**. b) Alvarez, S. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2005**, 2209-2233.
3. a) Eaton, P. E.; Cole, T. W. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 962-964. b) Eaton, P. E.; Cole, T. W. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3157-3158. c) Griffin, G. W.; Marchand, A. P. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 997-1010. d) Eaton, P. E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1421-1436. e) Higuchi, H.; Ueda, I. "Recent Developments in the Chemistry of Cubane", en *Carbocyclic Cage Compounds*, Osawa, E.; Yonemitsu, O. Eds, VCH Publishers: New York, **1992**, pp. 217-247. f) Tsanaktsidis, J. *Advances in Strain in Organic Chemistry* **1997**, *6*, 67-95.
4. a) Lukin, K. A.; Li, J.; Eaton, P. E.; Kanomata, N.; Hain, J.; Punzalan, E.; Gilardi, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9591-9602. b) Zhang, M.-X.; Eaton, P. E.; Gilardi, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 401-404. c) Eaton, P. E.; Zhang, M.-X.; Gilardi, R.; Gelber, N.; Iyer, S.; Surapaneni, R. *Propell. Explosives Pyrotech.* **2002**, *27*, 1-6.
5. Zhou, J. J. P.; Li, J.; Upadhyaya, S.; Eaton, P. E.; Silverman, R. B. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1165-1168.
6. a) Maier, G.; Pfriem, S.; Schaefer, U.; Matusch, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 520-521. b) Maier, G.; Neudert, J.; Wolf, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1674-1675. c) Tanaka, M.; Sekiguchi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5821-5823. d) Nemirowski, A.; Reisenauer, H. P.; Schreiner, P. R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7411-7420.
7. a) Paquette, L. A.; Balogh, D. W.; Usha, R.; Kountz, D.; Christoph, G. G. *Science* **1981**, *211*, 575-576. b) Ternansky, R. J.; Balogh, D. W.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4503-4504. c) Paquette, L. A.; Ternansky, R. J.; Balogh, D. W.; Kentgen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5446-5450. d) Paquette, L. A. *Pure Appl. Chem.* **1978**, *50*, 1291-1301. e) Paquette, L. A. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1051-1065. f) Paquette, L. A. "The [n]peristylane-polyhedrane connection", en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York **1990**, 313-352. g) Fessner, W. D.; Murty, B. A. R. C.; Worth, J.; Hunkler, D.; Fritz, H.; Prinzbach, H.; Roth, W. D.; von Schleyer, P.; McEwen, A. B.; Maier, W. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 452-454; h) Prinzbach, H.; Fessner, W. D. en *Organic Synthesis: Modern Trends*, Ed. O. Chizov, Blackwell Scientific, Oxford **1987**, 23-42; i) Fessner, W. D.; Prinzbach, H. "The Pagodane Route to Dodecahedrane",

- en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York **1990**, 353-405; j) Prinzbach, H.; Weber, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2239-2257.
8. a) Hopf, H. *Classics in Hydrocarbon Chemistry. Synthesis, Concepts, Perspectives*; Wiley-VCH, Weinheim, **2000**. b) *Carbocyclic Cage Compound: Chemistry and Applications*; Osawa, E.; Yonemitsu, O., Eds.; VCH Publisher: New York, USA, **1992**. Per a la síntesi d'annulens, veure: c) Spitler, E. L.; Johnson II, C. A.; Haley, M. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5344-5386. Per a tres revisions dels ful·lerens, veure: d) Thilgen, C.; Diederich, F. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5049-5135. e) Giacalone, F.; Martín, N. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5136-5190. f) Vostrowsky, O.; Hirsch, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 5191-5207. [3]prismà, veure: g) Katz, T. J.; Acton, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2738-2739. [5]prismà, veure: h) Eaton, P. E.; Or, Y. S.; Branca, S. J.; Shankar, B. K. R. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1621-1631. Per a la síntesi de propel·lans, veure: i) Wiberg, K. B.; Walker, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239-5240; j) Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 379-386; k) Wiberg, K. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 975-983; l) Szeimies, G. *Advances in Strain in Organic Chemistry*, **1992**, *2*, 1-55; ll) Tobe, Y., en *Carbocyclic Cage Compounds: Chemistry and Applications*, (Eds.: E. Osawa, O. Yonemitsu), VCH Publishers, Weinheim, **1992**, pp 125-153; m) Levin, M. D.; Kaszynski, P.; Michl, J. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 169-234. Per a una revisió molt recent dels fenestrans, veure: n) Keese, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4787-4808.
9. a) Tilley, J. W.; Kramer, M. J. *Progr. Med. Chem.* **1981**, *18*, 1-44. b) Oxford, J. S.; Galbraith, A. *Pharmac. Ther.* **1980**, *11*, 181-262. c) Fleming, D. M. *Int. J. Clin. Prac.* **2001**, *55*, 189-195. Amantadina també s'utilitza en el tractament de la malaltia de Parkinson: d) Schwab, R. S.; Poskanzaer, D. C.; England, A. C.; Young, R. R. *Jama* **1972**, *222*, 792-795. e) Miazoguchi, K.; Yohoo, H.; Yoshida, M.; Tanaka, T.; Tanaka, M. *Brain Res.* **1994**, *662*, 255-258. f) Danysz, W.; Parsons, C. G.; Kornhuber, J.; Schmidt, W. J.; Quack, G. *Neurosci. Biobehav. Res.* **1997**, *21*, 455-468.
10. a) Parsons, C. G.; Danysz, W.; Quack, G. *Neuropharmacology* **1999**, *38*, 735-767. b) Lipton, S. A. *Nature* **2004**, *428*, 473-473. c) Sonkusare, S. K.; Kaul, C. L.; Ramarao, P. *Pharmacol. Res.* **2005**, *51*, 1-17.
11. El nom de bisnoradamantà va ser suggerit per Vogt l'any 1968. Veure, Vogt, B. R.; Suter, S. R.; Hoover, J. R. E. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1609-1612.
12. Sembla ser que el Prof. R. Gleiter va ser el primer en anomenar els bisnoradamantans com a "stellanes", per la semblança d'alguns derivats amb el dibuix d'un estel.

13. Aquest nom va ser introduït a la Tesi Doctoral de J. C. A. Windhorst, Universitat de Leiden, **1975**. Deriva de la semblança de l'estructura del bisnoradamantà amb el símbol de l'OTAN, en anglès NATO, molt evident en la representació **29a**.
14. a) Carballeira, L.; Casado, J.; Ríos, M. A. *An. Quim.* **1977**, *73*, 3-14. b) Gasteiger, J.; Dammer, O. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2939-2945. c) Sauers, R. R.; Weston, C. A.; Dentz, B. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2813-2816.
15. Park, H.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5378-5379.
16. a) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Kondo, Y. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1229-1233. b) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Arashiba, N. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1976**, 678-679. c) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Arashiba, N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 888-891. d) Nakazaki, M.; Naemura, K.; Harada, H.; Narutaki, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3470-3474. e) Siemund, V.; Irngartinger, H.; Sigwart, C.; Kissler, B.; Gleiter, R. *Acta Crystall.* **1993**, *49*, 57-62.
17. a) Freeman, P. K.; Rao, V. N. M.; Bigam, G. E. *Chem. Commun.* **1965**, *21*, 511-512. b) Freeman, P. K.; Ziebarth, T. D. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3635-3637. c) Freeman, P. K.; Ziebarth, T. D.; Rao, V. N. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3823-3826.
18. Cal destacar que, en anglès, aquests compostos s'anomenen "polycyclic cage compounds". La traducció correcta de "cage" és "gàbia". Malauradament, moltes vegades "cage compounds" s'ha traduït, erròniament, per "compuestos caja", en castellà, i "compostos caixa", en català. En aquesta Tesi emprarem la traducció correcta. Cal destacar que recentment, Prinzbach ha ficat un àtom d'heli en el dodecaedrà i, en conseqüència, realment podem dir que el dodecaedrà és una "gàbia" i podem parlar d'un àtom d'heli "engabiat"! Veure, Cross, R. J.; Saunders, M.; Prinzbach, H. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1479-1481.
19. Webster, O. W.; Sommer, L. H. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3103-3105.
20. Moiseev, I. K.; Belyaev, P. G.; Mratkhezina, T. A.; Tkacheva, N. P.; Novikov, S. S. *Bull. Acad. Sci. USSR* **1973**, *22*, 48-50.
21. a) Sauers, R. R.; Schinski, W.; Mason, M. M. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *2*, 79-82. b) Sauers, R. R.; Schinski, W.; Mason, M. M.; O'Hara, E.; Byrne, B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 642-646.

22. a) Gleiter, R.; Kissler, B. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6151-6154. b) Gleiter, R.; Sigwart, C.; Kissler, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1525-1526. c) Gleiter, R.; Sigwart, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1027-1038.
23. Sauers, R. R.; Kelly, K. W. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3286-3290.
24. Gassman, P. G.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2252-2257.
25. a) Bertz, S. H.; Cook, J. M.; Gawish, A.; Weiss, U. *Org. Synth. Coll.* **1990**, *7*, 50-56. b) Gupta, A. K.; Fu, X.; Zinder, J. P., Cook, J. M. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3665-3710. c) Fu, X.; Cook, J. M. *Aldrichimica Acta* **1992**, *25*, 43-54.
26. a) Borden, W. T.; Ravindranathan, T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 4125-4127. b) Borden, W. T.; Varma, V.; Cabell, M.; Ravindranathan, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3800-3801.
27. Camps, P.; Figueredo, M. *Can. J. Chem.* **1984**, *62*, 1184-1193.
28. a) Camps, P.; Estiarte, M. A.; Vázquez, S.; Pérez, F. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1287-1293. b) Vázquez, S. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **1996**. c) Pujol, X. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2001**.
29. a) Hoffmann, H. M. R.; El-Khawaga, A. M.; Oehlerking, H.-H. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2147-2147. b) Camps, P.; Lukach, A. E.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2419-2425.
30. a) Camps, P.; Iglesias, C.; Lozano, R.; Miranda, M. A.; Rodríguez, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1831-1832. b) Camps, P.; Iglesias, C.; Rodríguez, M. J.; Trancha, M. D.; Gregori, M. E.; Lozano, R.; Miranda, M. A.; Figueredo, M.; Linares, A. *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 647-654.
31. a) Brocksom, T. J.; Petraghani, N.; Rodríguez, R.; La Scala Teixeira, H. *Synthesis* **1975**, 396-397. b) Belletire, J. L.; Spletzer, E. G.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5969-5972.
32. a) Cram, D. J. en *Fundamentals of Carbanion Chemistry*, Academic Press: New York, 1965, pp 137-158. b) Crow, A. B.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6666-6670.
33. a) Sauers, R. R.; Sickles, B. R. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 1067-1070. b) Sauers, R. R.; Kelly, K. W.; Sickles, B. R. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 537-543. c) Sauers, R. R.; O'Hara, E. *M. J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2510-2513.
34. Borzyk, O.; Herb, T.; Sigwart, C.; Gleiter, R. *Pure & Appl. Chem.* **1996**, *68*, 233-238.
35. Lange, H.; Loeb, P.; Herb, T.; Gleiter, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 1155-1163.
36. Allen, W. D.; Császár, A. G.; Horner, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6834-6849.

37. a) Wiseman, J. R.; Pletcher, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 956-962. b) Shea, K. J. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715. c) Levy, A.; Cohen, S.; Agranat, I. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2755-2763.
38. a) Wijsman, G. W.; Iglesias, G. A.; Beekman, M. C.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F.; Kooijman, H.; Spek, A. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1216-1227. b) Squillacote, M. E.; DeFellipis, J.; Shu, Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15983-15988. c) Barrows, S. E.; Eberlein, T. H. *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1329-1333.
39. Volland, W. V.; Davidson, E. R.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533-537.
40. a) Jason, M. E.; McGinnety, J. A.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6531-6532. b) Watson, W. H.; Galloy, J.; Bartlett, P. D.; Roof, A. A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2022-2031. c) Gleiter, R.; Spanget-Larsen, J. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 927-930. d) Houk, K. N.; Rondan, N. G.; Brown, F. K.; Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Spellmeyer, D. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5980-5988. e) Spanget-Larsen, J.; Gleiter, R. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3345-3350.
41. a) Eaton, P. E.; Maggini, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230-7232. b) Schäfer, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253-5254.
42. a) Wiberg, K. B.; Matturro, M. G.; Okarma, P. J.; Jason, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2194-2200. b) Bartlett, P. D.; Banavali, R. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050. c) Smith, J. M.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3816-3817.
43. Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4710-4718.
44. a) Kumar, A.; Lichtenhan, J. D.; Critchlow, S. C.; Eichinger, B. E.; Borden W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5633-5634. b) Morokuma, K.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1912-1914. c) Nicolaidis, A.; Smith, J. M.; Kumar, A.; Barnhart, D. M.; Borden, W. T. *Organometallics*, **1995**, *14*, 3475-3485. d) Uddin, J.; Dapprich, S.; Frenking, G. *Organometallics*, **1999**, *18*, 457-465. e) Yates, B. F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 142-152. f) Theophanous, F. A.; Tasiopoulos, A. J.; Nicolaidis, A.; Zhou, X.; Jonson, W. T. G.; Borden, W. T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3001-3004.
45. a) Gleiter, R.; Schäfer, W. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 369-375. b) Martin, H. D.; Mayer, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 283-314.
46. a) Vázquez, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2002**, 2100-2103. b) Rasul, G.; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 7197-7201.
47. Weinshenker, N. M.; Greene, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-506.

48. Viavattene, R. L.; Greene, F. D.; Cheung, L. D.; Majaste, R.; Trefonas, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342-4343.
49. a) Lukin, K.; Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652-7656. b) Tsuji, T.; Nishida, S.; Okuyama, M.; Osawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813. c) Tsuji, T.; Okuyama, M.; Ohkita, M.; Imai, T.; Suzuki, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2151-2152. d) Weber, K.; Voss, T.; Heimbach, D.; Weiler, A.; Keller, M.; Wörth, J.; Knothe, L.; Exner, K.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5471-5474.
50. Borden, W. T. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095-1109.
51. a) Vázquez, S.; Camps, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208. b) Vázquez, S.; Camps, P. *Anales R. Soc. Esp. Quim.* **2005**, *101* (4), 13-21.
52. a) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solans, X.; Vázquez, S. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912-914. b) Camps, P.; Luque, F. J.; Orozco, M.; Pérez, F.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605-8608. c) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Méndez, N.; Pérez, F.; Pujol, X.; Solans, X.; Vázquez, S.; Vilalta, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4679-4696.
53. a) Renzoni, G. E.; Yin, T.-K.; Miyake, F.; Borden, W. T. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1581-1584. b) Renzoni, G. E.; Yin, T.-K.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7121-7122.
54. a) Camps, P.; Font-Bardia, M.; Pérez, F.; Solà, Ll.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601-8604. b) Camps, P.; Pérez, F.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9727-9734.
55. a) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4225-4228. b) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S.; Pericàs, M. A.; Puigjaner, C.; Solà, Ll. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8511-8520.
56. a) Camps, P.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10081-10086. b) Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1945-1948. c) Camps, P.; Muñoz, M. R.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7645-7652. d) Muñoz, M. R. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2007**. e) Camps, P.; Colet, G.; Delgado, S.; Muñoz, M. R.; Pericàs, M. A.; Solà, Ll.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, en premsa (DOI: 10.1016/j.tet.2007.03.094).
57. Lange, H.; Schäfer, W.; Gleiter, R.; Camps, P.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3478-3480.
58. Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S.; Dalecki, T. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 675-676.

59. Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. J. *Org. Chem.* **1986**, *51*, 402-404.
60. a) Fox, H. H. *J. Org. Chem.* **1947**, *22*, 535-539. b) Song, Z.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8126-8134.
61. a) Krapcho, A. P.; Lovey, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 957-960. b) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, *10*, 805-822. c) Krapcho, A. P. *Synthesis* **1982**, *10*, 893-914.
62. Deslongchamps, G.; Mink, D.; Boyle, P. D.; Singh, N. *Can. J. Chem.* **1994**, *72*, 1162-1164.
63. Ayats, C.; Camps, P.; Duque, M. D.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8715-8718.
64. Ojeda, C. *Treball Dirigit en Indústria Farmacèutica i Químic-Farmacèutica II*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2003**.
65. Mink, D.; Deslongchamps, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7035-7038.
66. Nagata, T.; Nakagawa, M.; Nishida, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7484-7485.
67. Magnus, P.; Eisenbeis, S. A.; Fairhurst, R. A.; Iliadis, T.; Magnus, N. A.; Parry, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5591-5605.
68. a) Skoda-Földes, R.; Horváth, J.; Tuba, Z.; Kollár, L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *586*, 94-100. b) Skoda-Földes, R.; Kollár, L. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 1097-1119.
69. a) Amatore, C.; Jutand, A.; M'Barki, M. A. *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013. b) Amatore, C.; Carré, E.; Jutand, A.; M'Barki, M. A.; Meyer, G. *Organometallics* **1995**, *14*, 5605-5614.
70. Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.
71. a) Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 4605-4606. b) Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1487-1493. c) Babler, J. H.; Sarussi, S. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3462-3464.
72. Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 649-651.
73. Frazier, R. H., Jr.; Harlow, R. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5408-5411.
74. Ojima, I.; Brandstadter, S. M.; Donovan, R. J. *Chem. Lett.* **1992**, 1591-1594.
75. Kaiser, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3659-3660.
76. Pagano, A. H.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 295-303.
77. Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.

78. a) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J-L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1605-1608.
b) Barton, D. H. R.; Bashiardes, G.; Fourrey, J-L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 147-162. c)
Barton, D. H. R.; Chen, M.; Jászberényi, J. Cs.; Taylor, D. K. *Org. Synth. Coll.* **1998**, *9*,
147-150.
79. Crich, D. *The Hunsdiecker and Related Reactions*, en *Comprehensive Organic Synthesis*,
Trost, B. M.; Fleming, I.; Ley, S. V. Eds.; Pergamon: Oxford **1991**, Vol. 7, pp 723-725.
80. a) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**,
939-941. b) Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901-
3924.
81. Tsanaksidis, J.; Eaton, P. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6967-6968.
82. Barton, D. H. R.; Samadi, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7083-7090.
83. Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.
84. Ayats, C.; Camps, P.; Font-Bardia, M.; Muñoz, M. R.; Solans, X.; Vázquez, S.
Tetrahedron **2006**, *62*, 7436-7444.
85. Newkome, G. R.; Kayak, A.; Behera, R. K.; Moorefield, C. N.; Baker, G. R. *J. Org.
Chem.* **1992**, *57*, 358-362.
86. Böttger, O. *Chem. Ber.* **1937**, *70*, 314-325.
87. Chapman, N. B.; Key, J. M.; Toyne, K. J. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3860-3867.
88. Branan, B. M.; Paquette, L. A.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**,
114, 774-776.
89. Hart, H.; Bashir-Hashemi, A.; Luo, J.; Meador, M. A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1641-1654.
90. a) Nakayama, J.; Yoshimura, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2709-2712. b) Nakayama, J.;
Hasemi, R.; Yoshimura, K.; Sugihara, Y.; Yamaoka, S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4912-
4924.
91. a) Fernández, J. A. *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, (en redacció). b)
Camps, P.; Fernández, J. A.; Font-Bardia, M.; Solans, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2005**,
61, 3593-3603.
92. Cristol, S. J.; Mueller, H. W.; Macintyre, W. M.; Haltiwanger, R. C. *J. Org. Chem.* **1976**,
41, 1919-1926.
93. Adams, R.; Gold, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 56-61.
94. Rieche, A.; Schulz, M. *Ann.* **1962**, *653*, 32-45.

95. a) Furusaki, A.; Misumi, S.; Matsumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2601-2602. b) Watanabe, Y.; Ohta, K.; Suyama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1992**, *65*, 2063-2066.
96. Altman, J.; Babad, E.; Itzchaki, J.; Ginsburg, D. *Tetrahedron* **1966**, 279-304. Suppl. 8, Part 1.
97. Pihko, A. J.; Koskinen, A. M. P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8769-8807.
98. a) Greenlee, W. J.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6075-6076. b) Greenlee, W. J.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3361-3366. c) Greenlee, W. J.; Woodward, R. B. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 3367-3375. d) Boeckman, R. K.; Ko, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7146-7149. e) Tobe Y.; Yamashita, D.; Takahashi, T.; Inata, M.; Sato, J.; Kakiuchi, K.; Kobiro, K.; Odaira, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 775-779.
99. Zalkow, L. H.; Harris III, R. N.; Derveer, V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 420-421.
100. a) Herr, M. L. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1897-1903. b) Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 985-1001. c) Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1001-1012.
101. Wiberg, K. B.; Burgmaier, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 317-319.
102. Wiberg, K. B.; Burgmaier, G. J.; Shen, K.-W.; La Placa, S. J.; Hamilton, W. C.; Newton, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7402-7406.
103. Gassman, P. G.; Topp, A.; Keller, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1093-1095.
104. Wiberg, K. B.; Burgmaier, G. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7396-7401.
105. Pincock, R. E.; Torupka, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4593-4593.
106. Eaton, P. E.; Temme III, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7508-7510.
107. Wiberg, K. B.; Pratt, W. E.; Bailey, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 2297-2302.
108. Walker, F. H.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2056-2057.
109. Wiberg, K. B.; Walker, F. H.; Pratt, W. E.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3638-3641.
110. Wiberg, K. B.; Walker, F. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5239-5240.
111. Semmler, K.; Szeimies, G.; Belzner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6410-6411.
112. Belzner, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5839-5842.
113. Wiberg, K. B.; McMurdie, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11990-11998.
114. Rehm, J. D. D.; Ziemer, B.; Szeimies, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2079-2085.

115. a) Wiberg, K. B.; Waddell, S. T.; Laidig, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1553-1556. b) Wiberg, K. B.; Waddell, S. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2194-2216.
116. Messerschmidt, M.; Scheins, S.; Grubert, L.; Pastel, M.; Szeimies, G.; Paulmann, C.; Luger, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3925-3928.
117. Szeimies-Seebach, U.; Harnisch, J.; Szeimies, G.; Van Meerssche, M.; Germain, G.; Declercq, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 848-850.
118. Hoover, J. R. E. *U. S. Patent* **1970**, No. 3,496,228.
119. a) Schäfer, J.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2263-2264. b) Ströter, T.; Szeimies, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7476-7484.
120. a) Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1924-1930. b) Mudryk, B.; Cohen, T. *Org. Synth., Coll.* **1998**, *9*, 306-309.
121. Bunz, U.; Szeimies, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 651-652.
122. Camps, P.; Lukach, A. E.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5366-5373.
123. Gruetzmacher, H. F.; Dommroese, A. M.; Neuert, U. *Org. Mass Spectrom.* **1981**, *16*, 279-280.
124. Eaton, P. E.; Tsanaktsidis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 876-878.
125. a) Zweifel, G.; Nagase, K.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 183-189. b) Hawkins, R. T.; Hsu, R. S.; Wood, S. G. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4648-4650. c) Glück-Walther, S.; Jarosch, O.; Szeimies, G. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 493-500.
126. a) Meinwald, J.; Crandall, J. K.; Gassman, P. G. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 815-820. b) Ahlbrecht, H.; Dietz, M.; Schön, C.; Baumann, V. *Synthesis* **1991**, 133-140.
127. Smith, B. T.; Wendt, J. A.; Aubé, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2577-2579.
128. Jaime, C., *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, **1981**.
129. a) Werstiuk, N. H.; Taillefer, R. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 1134-1139. b) Lenoir, D.; Apeloig, Y.; Arad, D.; Schleyer, P. von R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 661-675.
130. Grieco, P. A.; Yokohama, Y.; Withers, G. P.; Okuniewicz, F. J.; Wang, C.-L. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4178-4182.
131. a) McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 405-411. b) McMurry, J. E. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1513-1524. c) Lenoir, D. *Synthesis* **1989**, 883-897. d) Fürstner, A.; Bogdanovic, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2442-2469.
132. a) Dams, R.; Malinowski, M.; Westdorp, I.; Geise, H. Y. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 248-259. b) Stahl, M.; Pidun, U.; Frenking, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2234-

2237. c) Villiers, C.; Ephritikhine, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2380-2382.
d) Ephritikhine, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2549-2554.
133. Ayats, C.; Camps, P.; Fernández, J. A.; Vázquez, S. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1522-1532.
134. Stohrer, W.-D.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 779-786.
135. a) Nakazaki, M. *Topics in Stereochem.* **1984**, *15*, 199-251. b) Naemura, K. *Carbocyclic Cage Compounds: Chemistry and Applications*, Osawa, E.; Yanemitsu, O., Eds.; VCH Publisher: New York, USA, **1992**, pp 61-90.
136. Naemura, K.; Komatsu, M.; Chikamatsu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 1265-1266.
137. a) Nakazaki, M.; Chikamatsu, H.; Naemura, K.; Nishino, M.; Murakami, H.; Asao, M. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4588-4593. b) Nakazaki, M.; Chikamatsu, H.; Naemura, K.; Suzuki, T.; Iwasaki, M.; Sasaki, Y.; Fujii, T. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2726-2730.
138. a) Camps, P.; Giménez, S.; Font-Bardia, M.; Solans, X. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 985-990. b) Camps, P.; Giménez, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 991-1000. c) Camps, P.; Muñoz-Torrero, D. *Curr. Org. Chem.* **2004**, *8*, 1339-1380.
139. Camps, P.; Pérez, F.; Soldevilla, N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6853-6856.
140. Marieva, T. D.; Kopelevich, V. M.; Torosyan, Zh. K.; Gunar, V. I. *J. Gen. Chem. USSR* **1979**, *49*, 191-194.
141. Yamaoka, H.; Moriya, N.; Ikunaka, M. *Org. Process Res. & Develop.* **2004**, *8*, 931-938.
142. Brown, H. C.; Chandrasekharan, J.; Ramachandran, P. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1539-1546.
143. Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4475-4478.
144. Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.
145. Sánchez, L., *Tesi Doctoral*, Universitat de Barcelona, Barcelona, **2006**.
146. Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. Cs.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3321-3324.
147. Adcock, W.; Abeywickrema, A. N. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2951-2957.
148. Mlinarić-Majerski, K.; Margeta, R.; Veljković, J. *Synlett* **2005**, 2089-2091.
149. Camps, P.; Lukach, A. E.; Pujol, X.; Vázquez, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2703-2707.
150. Iglesias, M. C., *Tesi Doctoral*, Universitat de València, València, **1989**.
151. Cristol, S. J.; Firth, W. C. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 280-280.
152. Luh, T.-Y.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2790-2792.
153. Meek, J. S.; Osuga, D. T. *Org. Synth., Coll.* **1973**, *5*, 126-130.

154. Camps, P.; Pujol, X.; Rossi, R. A.; Vázquez, S. *Synthesis* **1999**, 854-858.
155. Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.
156. Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.
157. Eaton, P. E.; Wicks, G. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5353-5355.
158. Sasaki, T.; Eguchi, S.; Okano, T. *Synthesis* **1980**, 472-475.
159. Les dades cristal·logràfiques d'aquest compost es recullen en el CD adjunt.
160. Eaton, P. E.; Shankar, B. K. R.; Price, G. D.; Pluth, J. J.; Gilbert, E. E.; Alster, J.; Sandus, O. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 185-186.
161. Duque, M. D. *Treball de Recerca* (Beca de col·laboració en Departaments), Universitat de Barcelona, Barcelona, **2003**.
162. Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4^a Edició, Butterworth-Heinemann: Oxford, **1996**.
163. a) Arndt, F. *Org. Synth. Coll.* **1943**, *2*, 165-167. b) Arndt, F. *Org. Synth. Coll.* **1943**, *2*, 461-464.
164. a) Adam, W.; Chan, Y.-Y.; Cremer, D.; Gauss, J.; Scheutzov, D.; Schindler, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800-2803. b) Adam, W.; Bialas, J.; Hadjarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377-2377.