

Hacia una síntesis convergente del dodecaedro: Estudios, modelo, preparación de precursores y primeros ensayos de las rutas 10 + 10 y 12 + 8.

Santiago Vázquez Cruz

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tesisenxarxa.net) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tesisenred.net) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tesisenxarxa.net) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica

**HACIA UNA SÍNTESIS CONVERGENTE DEL DODECAEDRANO: ESTUDIOS
MODELO, PREPARACIÓN DE PRECURSORES Y PRIMEROS ENSAYOS DE
LAS RUTAS 10 + 10 Y 12 + 8**



Santiago Vázquez Cruz

Barcelona, Octubre de 1996

5. CÁLCULOS TEÓRICOS

5.1. Introducción

El empleo de los métodos computacionales en el cálculo de la geometría y de las propiedades moleculares ha experimentado una notable mejora de los resultados obtenidos en el transcurso de los años. En la década de los años setenta surgieron innumerables modelos teóricos de dudosa precisión y limitada aplicabilidad. Actualmente, gracias tanto a las mejoras en el *hardware* como en el *software*, los resultados que proporciona la química computacional son cada vez más fidedignos por lo que está siendo muy apreciada en Química Orgánica y su empleo y aplicaciones es cada vez mayor. En el presente trabajo llegó un momento en el que nos planteamos la necesidad de aplicar algunos de los modelos teóricos disponibles al estudio de las propiedades de algunos de nuestros compuestos así como a explicar diferencias de reactividad entre ellos.

Los tres principales modelos teóricos utilizados en Química Computacional son los de mecánica molecular, los semiempíricos y los *ab initio*. Cada modelo está indicado para aplicaciones específicas en moléculas orgánicas. Así, para el análisis conformacional resultan más convenientes las técnicas de mecánica molecular, mientras los modelos *ab initio* dan datos más exactos de propiedades electrónicas de moléculas pequeñas a expensas de un mayor coste de tiempo. En medio se sitúan los métodos semiempíricos, tanto por su eficacia en la reproducción de las propiedades moleculares, como por aspectos computacionales de tiempo de procesamiento y capacidad de memoria.

Atendiendo al modelo mecanístico en el que están basados los modelos teóricos pueden dividirse en dos familias. Así, los métodos de mecánica molecular¹⁸³ emplean el modelo de mecánica clásica, mientras que los métodos teóricos *ab initio* y semiempíricos^{183,184} están apoyados en la mecánica cuántica.

5.1.1. Modelos de mecánica molecular.

En los métodos de mecánica molecular se obtiene la geometría molecular a partir de funciones de potencial. Las ventajas que ofrece son:

- Se requieren muy pocos recursos computacionales.
- Permite trabajar con moléculas formadas por numerosos átomos, incluso macromoléculas.
- Ofrece resultados aceptables en comparación con otros métodos más sofisticados, derivados de la mecánica cuántica, que tienen un planteamiento de cálculo completamente diferente.

La molécula se considera una colección de partículas puntuales conectadas por muelles (enlaces) con diferentes elasticidades (constantes de fuerza). El conjunto de interacciones entre átomos se divide en dos tipos: enlazantes (distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión) y no enlazantes (interacciones de tipo van der Waals y electrostáticas). En general, los programas de mecánica molecular que conjugan estas funciones se conocen como Campos de Fuerzas o *Force Fields*.

La energía molecular en un Campo de Fuerzas proviene de las desviaciones de la representación de la estructura ideal, que puede ser aproximada con una suma de contribuciones energéticas. Como se observa en la siguiente ecuación, la energía total del sistema viene dada como sumatorio de varias energías parciales. En esta ecuación los sumatorios se extienden a todos los enlaces, ángulos de enlace, torsiones e interacciones entre átomos no enlazados directamente (por ejemplo interacciones 1,4).

$$E = \sum E_{str} + \sum E_{bend} + \sum E_{oop} + \sum E_{tors} + \sum E_{vdw} + \sum E_{el}$$

Donde E_{str} = energía de un enlace cuando la distancia entre los dos átomos se alarga o comprime desde la distancia natural de enlace, E_{ben} = energía cuando un ángulo se abre o cierra desde el valor natural de éste, E_{oop} = energía cuando átomos planares se curvan fuera del plano, E_{tors} = energía torsional debido al giro entre enlaces, E_{vdw} = energía debida a interacciones de Van der Waals, E_{el} = energía debida a interacciones electrostáticas.

Todos los programas de mecánica molecular calculan la energía potencial de una molécula a partir del sumatorio recogido en la anterior ecuación. Cada uno de los términos enlazantes se evalúa respecto a valores estándar ("parámetros") obtenidos de forma que coincidan las geometrías y/o energías calculadas con las halladas experimentalmente para una serie de patrones. Así, las diferencias entre los diversos programas vendrán dadas por la diferente parametrización utilizada y los tipos de interacciones que consideren.

Actualmente, se encuentran disponibles numerosos programas de cálculo basados en la mecánica molecular (MMX¹⁸⁵, Alchemy¹⁸⁶, MM2¹⁸⁷, MM3¹⁸⁸, UFF¹⁸⁹, Dreiding¹⁹⁰, MMFF¹⁹¹). De entre ellos, los más utilizados para moléculas orgánicas son los programas MM2 y MM3 desarrollados por Allinger y col., que a la vez son los que proporcionan comparativamente los mejores resultados¹⁹². Por ello, como modelos de mecánica molecular en la presente Tesis Doctoral decidimos utilizar estos dos programas en sus versiones MM2(91)⁹⁹ y MM3(92)¹⁹³.

5.1.2. Modelos mecánico-cuánticos.

Los modelos semiempíricos y *ab initio* tratan de resolver la ecuación de Schrödinger para una molécula. Si esto fuera posible en su totalidad, se obtendría toda la información acerca de la molécula de acuerdo con los postulados de la mecánica cuántica. Desafortunadamente, dicha ecuación sólo puede ser resuelta directamente para un número limitado de sistemas simples. En los demás casos, en realidad todos desde el punto de vista de la Química Orgánica, la solución debe basarse en una serie de aproximaciones, más o menos razonables, que utilizan los diferentes modelos teóricos. Las aproximaciones que se acostumbra a introducir son las siguientes:

- aproximación de Born-Oppenheimer, según la cual los núcleos, debido a su mayor masa, se mueven mucho más lentamente que los electrones por lo que, a efectos de cálculo se puede separar el movimiento nuclear del electrónico,
- aproximación de Hartree-Fock, según la cual la función de onda de cualquier sistema polielectrónico se aproxima mediante un producto de funciones de onda monoeléctricas que reciben el nombre de orbitales.

Los orbitales atómicos son los conocidos 1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z, etc., cuya energía viene definida por el número cuántico principal *n*, mientras que la forma y orientación vienen dadas por los números cuánticos angular, *l*, y magnético, *m*. Cada uno de los orbitales atómicos pueden estar ocupados por 2 electrones como máximo, de número cuántico de espín, *s*, opuesto. Según esta aproximación, la función de onda del átomo de carbono, por ejemplo, se expresaría mediante el producto:

$$1s^2 \times 2s^2 \times 2p^2$$

en el que los exponentes indican el número de electrones con espín opuesto que se describen con el citado tipo de orbital atómico. Básicamente, la función de onda de un átomo se expresa como un determinante de Slater de funciones monoeléctricas de la siguiente manera:

$$\phi = \begin{vmatrix} \chi_1 & \chi_2 & \chi_3 & \chi_4 & \dots & \chi_n \end{vmatrix}$$

La parte espacial de cada orbital atómico se representa mediante una función matemática de Slater ("Slater Type Orbital", STO), que a su vez se aproximan mediante una combinación lineal de funciones de Gauss ("Gaussian Type Orbitals", GTO).

En cuanto a los orbitales moleculares, tienen una expresión análoga del tipo:

$$\Psi = \begin{vmatrix} \varphi_1 & \varphi_2 & \varphi_3 & \varphi_4 & \dots & \varphi_n \end{vmatrix}$$

Otra aproximación que se acostumbra a introducir es la LCAO ("Linear Combination of Atomic Orbitals"), según la cual los orbitales moleculares se obtienen mediante una combinación lineal de los orbitales atómicos de los átomos que componen la molécula:

$$\varphi_i = \sum_j^{OA} C_{ij} * \chi_j$$

siendo el número de orbitales moleculares obtenidos igual al de orbitales atómicos de partida. La calidad de la función de onda molecular resultante dependerá, entre otros factores, de la calidad y cantidad del conjunto de orbitales atómicos considerados. Bajo estas aproximaciones, "calcular" una función de onda consiste en determinar el conjunto de coeficientes c_{ij} que hace mínima la energía de la molécula (dichos coeficientes reciben el nombre de vectores propios o "eigenvectors"). Dado que cada electrón se halla bajo el campo eléctrico del resto, cada orbital monoeléctrico φ_i dependerá de los demás y la búsqueda del mejor conjunto de coeficientes deberá ser iterativa. Dicha aproximación recibe el nombre de campo autocoherente ("Self-Consistent Field", SCF).

5.1.2.1 Métodos *ab-initio*.

Si las aproximaciones anteriores son las únicas que se introducen, diremos que nos hallamos ante un cálculo *ab initio*, cuya calidad dependerá únicamente de la dimensión de la base utilizada para representar cada uno de los átomos de la molécula. La base mínima es la STO-3G, una base en la que cada átomo se representa con sus orbitales atómicos ocupados total o parcialmente (1s, 2s, 2px, 2py, 2pz en el caso del carbono), y a su vez cada uno de estos orbitales se representa mediante tres funciones de Gauss o gaussianas.

La base STO-3G es muy limitada para representar la realidad de la molécula por lo que se han desarrollado bases más complejas, llamadas base de valencia partida ("split-valence"), en las que cada orbital atómico está representado no por una, sino por varias funciones base de la misma simetría. En general, se emplea una extensión de la base mínima que consiste en doblar solamente el número de funciones base de la capa de valencia del átomo, puesto que los electrones de las capas internas son importantes en cuanto a la energía total, pero tienen un mínimo efecto en el enlace molecular. Los conjuntos de valencia partida más usuales son los denominados STO 3-21G y STO 6-31G (conocidos simplemente como 3-21G y 6-31G). En la base 6-31G, cada uno de los orbitales de las capas internas se representa mediante una única función escrita en términos de seis gaussianas primitivas, mientras que los orbitales de valencia se representan mediante dos conjuntos de funciones, cada uno con tres y una gaussiana respectivamente.

Tanto en la base mínima, como en los conjuntos base de valencia partida se considera que todas las funciones están centradas en las posiciones nucleares. Sin embargo, existen moléculas altamente polares, así como anillos con elevadas tensiones, como en nuestro caso, que requieren desplazamientos de carga no uniformes a partir de las posiciones nucleares. Por eso se han desarrollado bases que incorporan funciones de número cuántico más alto del necesitado por el átomo que se denominan bases de polarización y se representa mediante el uso de uno o dos asteriscos. Así, una base 6-31G* es una base 6-31G a la que se han añadido funciones de polarización de tipo d a los átomos distintos del hidrógeno. Si la base es 6-31G** se consideran, además, funciones de polarización de tipo p para los átomos de hidrógeno.

La Teoría de Hartree-Fock (HF) no da un tratamiento adecuado a la correlación existente entre los movimientos de los electrones dentro de un sistema molecular. Aunque se han propuesto diferentes métodos para resolver este problema, la teoría perturbacional de



Møller-Plesser (MP) es una de las más aceptadas¹⁹⁴. Actualmente, si bien con un coste computacional muy elevado, pueden aplicar correcciones de correlación electrónica (MP2, MP3, MP4) a cualquiera de las bases de valencia o de polarización antes comentadas.

En la presente Tesis Doctoral trabajamos a dos niveles de cálculo diferentes; para los compuestos **112**, **113**, **141** y **142**, debido al mayor número de átomos implicados, se calcularon las energías a nivel HF/3-21G, HF/6-31G*, MP2/3-21G y MP2/6-31G* utilizando la geometría optimizada a nivel HF/3-21G. Por lo que respecta a los alquenos piramidalizados pudo optimizarse la geometría al nivel HF/3-21G y a niveles de cálculo más elevados, el HF/6-31G* y MP2/6-31G*, con lo que pudieron calcularse las energías a nivel HF/3-21G, HF/6-31G*, TCSCF/6-31G* y MP2/6-31G*. Los cálculos se realizaron utilizando el programa informático GAUSSIAN 94¹⁹⁵, instalado en un ordenador IBM SP/2 del Centre de Supercomputació de Catalunya (CESCA).

5.1.2.2. Métodos semiempíricos.

Como se ha comentado, los cálculos *ab initio* son capaces de conducir a excelentes resultados para pequeñas moléculas utilizando extensos conjuntos base y un tratamiento explícito de la correlación electrónica. Sin embargo, los cálculos resultan computacionalmente muy exigentes por lo que se emplean en sistemas moleculares de reducido tamaño. La dificultad de cálculo en los métodos *ab initio* radica en el número de integrales bielectrónicas que deben resolverse para construir el hamiltoniano de energía. Por ejemplo, de un conjunto base de n funciones, el número de integrales bielectrónicas sería del orden de n^4 , las cuales requieren elevados tiempos de cálculo y memoria en los computadores.

Para minimizar estas dificultades se han desarrollado esquemas semiempíricos en los que se reduce drásticamente el número de integrales bielectrónicas que deben calcularse, despreciando gran parte de ellas y/o sustituyéndolas por parámetros empíricos (calculados o experimentales). Los métodos semiempíricos se pueden dividir en dos familias atendiendo a la filosofía de su planteamiento: los métodos de Pople¹⁹⁶ y los de Dewar¹⁹⁷.

Los métodos de Pople están basados en la aproximación desarrollada por Pople conocida como ZDO ("Zero Differential Overlap") en la cual las integrales bielectrónicas se igualan a cero en algunos casos. Si se desprecian todas las integrales bielectrónicas da lugar al método conocido como CNDO ("Complete Neglect of Differential Overlap"). Métodos más

realistas, debido a que retienen algunas integrales bielectrónicas en el cálculo, son el INDO ("Intermediate Neglect of Differential Overlap") y el NDDO ("Neglect of Diatomic Differential Overlap"). Además de estas simplificaciones, los métodos basados en la aproximación ZDO sustituyen algunos términos del hamiltoniano de energía por parámetros empíricos escogidos para reproducir los resultados obtenidos mediante los métodos *ab initio*. Estos métodos no intentaban reproducir las geometrías moleculares o los calores de formación, sino otras propiedades electrónicas como el momento dipolar.

Los métodos de Dewar están basados en la aproximación ZDO, con una importante diferencia respecto a los métodos anteriores: la parametrización fue escogida para reproducir resultados de propiedades moleculares experimentales como calores de formación, momentos dipolares o energías de ionización. El primero de estos métodos fue el MINDO/3 ("Modified INDO")¹⁹⁸, cuya aparición representó, a pesar de sus evidentes limitaciones, un hito en la química computacional al tratarse del primer programa disponible para grupos de investigación no especializados y que proporcionaba optimizaciones geométricas. Entre los métodos de Dewar más utilizados figura el método MNDO ("Modified NDDO")¹⁹⁹, en el cual se parametrizan los átomos individualmente. Los problemas que se generan con el empleo de este método, entre otros, son²⁰⁰:

- no se describen los puentes de hidrógeno,
- sobreestima las repulsiones estéricas frente a conjugación electrónica. dando geometrías moleculares irreales en sistemas conjugados,
- los compuestos hipervalentes son muy inestables,
- las barreras de activación son en general muy altas,
- los sustituyentes oxigenados en anillos aromáticos están representados fuera del plano (por ejemplo, nitrobeneno).

El AM1 ("Austin Model 1")²⁰¹ es otro método desarrollado, como el MNDO, a partir del NDDO y de la parametrización original del MNDO. El AM1 corrige algunas de las deficiencias observadas en el MNDO como son la representación de interacciones intramoleculares del tipo enlaces de hidrógeno, o la geometría de sistemas conjugados²⁰². En general, los errores cometidos por AM1 en el cálculo de calores de formación y de geometrías son aproximadamente de un 20 a un 40% menores que los cometidos por MNDO. Una de las ventajas del método AM1 es que describe mucho mejor las barreras de activación en las reacciones orgánicas²⁰³. Entre las deficiencias observadas destacan²⁰⁰:

- los grupos alquilo tienen un error sistemático debido al calor de formación del fragmento CH_2 , siendo más negativo en aproximadamente 2 Kcal / mol,
- los nitro compuestos, aunque considerablemente mejor representados con relación a MNDO, son sistemáticamente más altos en energía,
- comete errores en la geometría cuando en la molécula están incluidos átomos de fósforo,
- el enlace peróxido sigue siendo aproximadamente 0.17 Å más corto.

Stewart ha introducido un esquema derivado del AM1, conocido como PM3²⁰⁴, cuya diferencia fundamental radica en la parametrización. Esta se ha llevado a cabo simultáneamente para varios tipos de átomos (C, H, N, F y Cl), en lugar de hacerlo individualmente como en los métodos MNDO y AM1. Entre las mejoras que introduce está la precisión en la predicción de compuestos que tienen átomos hipervalentes. También se le reconocen mejoras respecto a AM1 en el cálculo de ΔH_f de muchos sistemas y de puentes de hidrógeno, pero empeora considerablemente todo lo relacionado con la electronegatividad y cargas del nitrógeno.

En nuestro trabajo decidimos utilizar el paquete informático MOPAC en sus versiones MOPAC 6.0²⁰⁵ y MOPAC 93²⁰⁶ que incluyen los cuatro métodos semiempíricos (MINDO/3, MNDO, AM1, PM3). Dado que todos ellos presentan ventajas e inconvenientes y que los cálculos semiempíricos son relativamente rápidos, decidimos utilizar los cuatro métodos. Por otro lado, decidimos utilizar tanto la opción RHF (Restricted Hartree-Fock), en la que se supone que $2n$ electrones se encuentran localizados en n orbitales moleculares, por lo que el número de electrones con espines de uno y otro signo son iguales, como la opción UHF (Unrestricted Hartree-Fock) que proporciona, en general, valores más bajos de la energía total y una distribución más adecuada de los electrones, ya que no se supone previamente la distribución de los mismos.

5.2. Estudio de los alquenos piramidalizados 111, 80, 138 Y 235.

Los dobles enlace carbono-carbono son normalmente planos, es decir, los dos átomos de carbono con hibridación sp^2 , y los cuatro átomos unidos a ellos se encuentran en el mismo plano. Sin embargo, cuando un doble enlace se introduce en un sistema cíclico tensionado pueden producirse importantes desviaciones de la planaridad, de forma que uno o ambos de los carbonos que forman el doble enlace no tienen en el mismo plano a los tres átomos unidos a él. Los alquenos con esta característica reciben el nombre de alquenos piramidalizados²⁰⁷. Si bien estrictamente en este grupo se podrían incluir los *trans*-cicloalquenos y las olefinas anti-Bredt²⁰⁸, el término se ha reducido a aquellos alquenos en los que los orbitales p que forman el doble enlace no son paralelos pero siguen encontrándose en el mismo plano^{207a}.

Aunque en la bibliografía se encuentran descritos alquenos anti-Bredt y *trans*-cicloalquenos desde mediados de siglo (por ejemplo, el *trans*-cicloocteno fue descrito por Cope²⁰⁹ en 1953), no fue hasta 1968 cuando Weishenker y Greene describieron²¹⁰ el primer alqueno piramidalizado, 261.

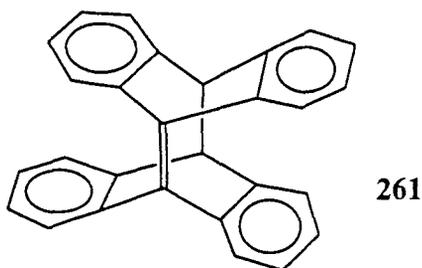


Figura 24

No obstante, dicho compuesto presenta sólo una pequeña desviación del plano y no ha sido hasta finales de los ochenta cuando se describieron alquenos altamente piramidalizados, como el cubeno³⁸, 262, el homocubeno^{47,49}, 263, o el triciclo[3.3.1.0^{3,7}]non-3(7)-eno^{36,39}, 146.

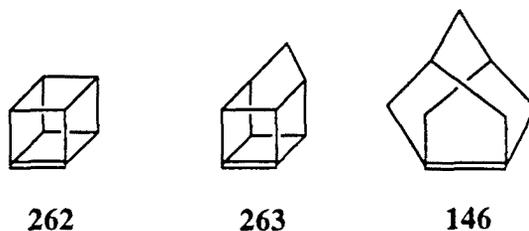


Figura 25

Desde el punto de vista teórico, los alquenos piramidalizados han sido poco estudiados. En 1988, D. A. Hrovat y W. T. Borden, publicaron un artículo⁴⁸ en el que describían, utilizando métodos *ab initio*, la geometría, el calor de hidrogenación y la OSE (Olefin Strain Energy) de los alquenos piramidalizados recogidos en la figura 26.

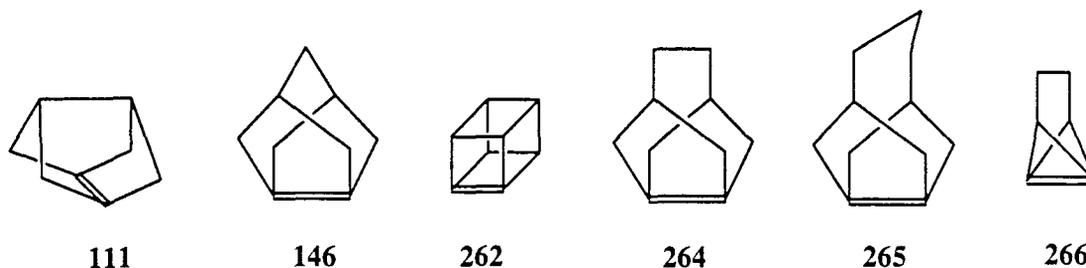
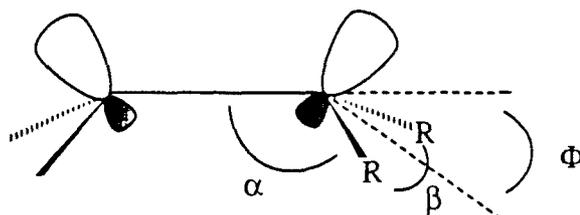


Figura 26

Dado que en este trabajo no se describían los alquenos piramidalizados **80**, **138** y **235** y que la optimización geométrica se realizaba con una base relativamente sencilla (HF/3-21G), en la presente Tesis Doctoral nos planteamos un estudio a nivel semiempírico y *ab initio* para comprobar las diferencias o similitudes que debían esperarse entre ellos. El estudio comparativo de las cuatro olefinas piramidalizadas, **80**, **111**, **138** y **235**, se ha realizado comparando sus geometrías y las energías de tensión debidas al doble enlace (OSE).

5.2.1. Geometrías.

En los dobles enlaces piramidalizados el parámetro geométrico más importante es el ángulo de piramidalización, Φ , que es el ángulo entre el plano que contiene uno de los carbonos del doble enlace y los sustituyentes R y la prolongación del doble enlace. El ángulo de piramidalización se calcula²¹¹ según la siguiente ecuación:



$$\cos \Phi = - \frac{\cos \alpha}{\cos \beta/2}$$

Figura 27

En las tablas 11 y 12 se recogen los valores de la longitud del doble enlace piramidalizado, *a*, la longitud del enlace *b* y los valores del ángulo de piramidalización, ϕ , en **80**, **111**, **138** y **235** (figura 28), calculados, tanto en RHF como en UHF, utilizando los métodos semiempíricos MNDO, AM1, MINDO/3 y PM3. Asimismo, se incluyen los valores obtenidos al optimizar las geometrías con mecánica molecular y con las bases *ab initio* 3-21G y 6-31G* y MP2/6-31G*. Para la optimización geométrica en los cálculos semiempíricos se minimizó el gradiente utilizando el método NLLSQ hasta valores de GNORM < 0,2 y se comprobó que se trataban de mínimos mediante un cálculo de frecuencias (FORCE), obteniéndose en todos los casos valores nulos de las seis últimas frecuencias y valores positivos en las demás. De manera similar, en los cálculos *ab initio* se realizó en primer lugar la optimización geométrica, demostrándose que todos los compuestos correspondían a mínimos energéticos por un cálculo de frecuencias.

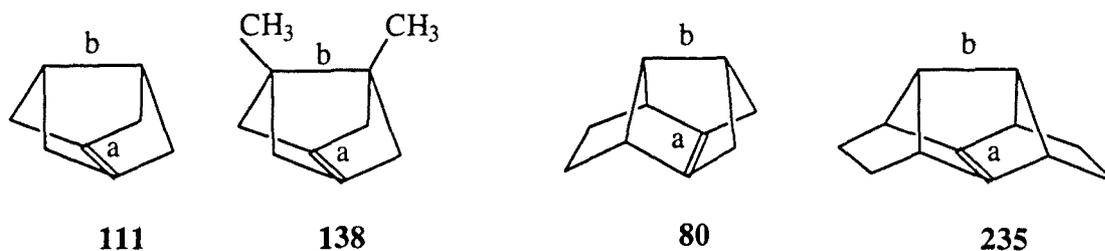


Figura 28

	111			138		
	a (Å)	b (Å)	ϕ	a (Å)	b (Å)	ϕ
MM2	1,394	1,573	65,1	1,393	1,577	65,1
MM3	1,457	1,592	67,7	1,456	1,592	67,8
MNDO/RHF	1,412	1,662	60,3	1,409	1,704	60,1
AM1/RHF	1,416	1,653	62,4	1,416	1,677	62,1
MINDO/RHF	1,444	1,655	61,7	1,436	1,743	61,7
PM3/RHF	1,399	1,671	61,7	1,398	1,714	61,2
MNDO/UHF	1,520	1,646	63,8	1,511	1,684	63,2
AM1/UHF	1,522	1,632	65,9	1,518	1,653	65,6
MINDO/UHF	1,551	1,636	65,3	1,537	1,715	65,2
PM3/UHF	1,502	1,649	65,0	1,498	1,684	64,5
3-21G	1,355	1,673	61,2	1,355	1,691	61,3
6-31G*	1,352	1,649	61,3	1,351	1,678	61,2
MP2/6-31G*	1,406	1,648	62,9	1,406	1,676	62,8

Tabla 11: Distancias y ángulos de piramidalización calculados para los compuestos 111 y 138.

	80			235		
	a (Å)	b (Å)	ϕ	a (Å)	b (Å)	ϕ
MM2	1,383	1,552	70,6	1,388	1,539	71,6
MM3	1,449	1,582	67,1	1,439	1,572	68,0
MNDO/RHF	1,413	1,647	59,0	1,415	1,623	61,1
AM1/RHF	1,416	1,628	61,8	1,417	1,605	62,7
MINDO/RHF	1,448	1,636	62,2	1,450	1,616	62,5
PM3/RHF	1,399	1,646	61,1	1,399	1,622	62,3
MNDO/UHF	1,521	1,627	62,7	1,521	1,608	64,9
AM1/UHF	1,522	1,611	64,3	1,523	1,589	66,4
MINDO/UHF	1,552	1,618	64,2	1,553	1,598	65,6
PM3/UHF	1,501	1,627	63,6	1,560	1,605	65,7
3-21G	1,356	1,657	60,3	1,357	1,641	61,8
6-31G*	1,352	1,632	60,6	1,353	1,615	62,4
MP2/6-31G*	1,407	1,632	62,2	-	-	-

Tabla 12: Distancias y ángulos de piramidalización calculados para los compuestos **30** y **235**.

En lo referente a las distancias carbono-carbono, cabe resaltar que mientras que las demás distancias son normales, el enlace **b** es considerablemente más largo en los cuatro compuestos. Este alargamiento debe realizarse para liberar parte de la tensión debida al doble enlace. Así, en los cálculos *ab initio* realizados en los alcanos correspondientes, la longitud de dicho enlace es siempre menor (del orden de 0.05 Å), ya que en el alcano la tensión se reparte entre **b** y el enlace **a**, que mide prácticamente lo mismo que **b**.

Por lo que respecta a la longitud del doble enlace, **a**, en los cálculos semiempíricos, como era de esperar, el tratamiento RHF proporciona menores longitudes de doble enlace y ángulos de piramidalización más pequeños. Esto es debido a que el cálculo UHF incorpora cierto carácter sp^3 a los carbonos olefínicos. Como puede observarse, las longitudes del doble enlace de la solución RHF apenas varían en el mismo método entre los diferentes compuestos (esto es particularmente cierto en los métodos más modernos, PM3 y AM1). Por lo que respecta a los valores del ángulo de piramidalización no se observan diferencias significativas entre ellos, obteniéndose valores muy similares entre las soluciones RHF de los semiempíricos y los valores *ab initio*. Por lo que respecta a los cálculos *ab initio*, los cálculos a nivel 3-21G y 6-31G* muestran valores de distancia de doble enlace muy similares, tanto en un mismo compuesto con diferente base, como entre los cuatro alquenos. La introducción de correlación electrónica (nivel MP2/6-31G*) alarga sensiblemente la longitud del doble enlace (aproximadamente 0.05 Å), dando valores muy próximos a las soluciones RHF de los métodos semiempíricos y a los obtenidos con MM2, siendo además prácticamente iguales para todos los compuestos.

La comparación entre los cuatro compuestos, pone de manifiesto que la mayor diferencia entre ellos se encuentra en el valor del enlace **b** de **138**, que es, exceptuando los resultados obtenidos por MM2 y MM3, significativamente más largo que en el compuesto **111**. Este alargamiento del enlace **b** en el compuesto **138** debe ser consecuencia, al menos en parte, de la repulsión estérica entre los sustituyentes eclipsados de los carbonos implicados en el mismo y también se observa entre los dímeros **141** y **142**.

En la tabla 13 se recogen los valores de la longitud del doble enlace y del ángulo de piramidalización de **111**, **138**, **80**, **235** y de otros alquenos piramidalizados descritos en la bibliografía calculados con la base HF/3-21G. La comparación de nuestros alquenos piramidalizados con estos compuestos pone de manifiesto que sólo el cubeno, **262**, presenta un doble enlace piramidalizado más largo y un ángulo de piramidalización mayor que ellos.

	111	138	80	235	262	146	264	265	266
a (Å)	1,355	1,355	1,356	1,357	1,371	1,338	1,326	1,320	1,356
Φ	61,2	61,3	60,3	61,8	84,1	52,8	40,8	25,2	48,4

Tabla 13: Longitudes del doble enlace y ángulos de piramidalización de varios alquenos piramidalizados.

Utilizando la opción TCSCF²¹² (Two Configurations Self Consistent Field) en el programa GAUSSIAN pueden conocerse los coeficientes de las dos configuraciones del doble enlace. De dichos coeficientes puede deducirse el carácter dirradicalario del doble enlace. El carácter de dirradical obtenido con cálculos TCSCF/6-31G* // HF/6-31G* para las olefinas **111** y **138** era, para ambos compuestos, de un 11%. Este valor es inferior al obtenido por W. Koch y G. Szeimies²¹³ para el 4-homocubeno, **263**, (22%), 1-homocubeno, **267**, (27%) y 2(5)-homocubeno, **268**, (21%) (figura 29). Sin embargo, no se ha podido comparar con los alquenos descritos por W. T. Borden y col. porque no realizaron este tipo de cálculo.

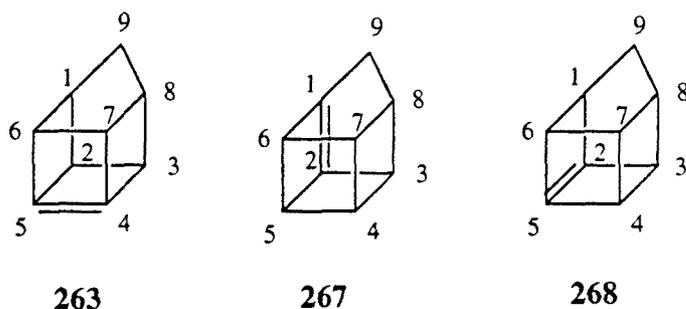


Figura 29

5.2.2. OSEs (Olefin Strain Energies):

Uno de los miembros del sumatorio de energías con el que se obtiene la energía total de una molécula en la mecánica molecular corresponde a la energía de tensión²¹⁴ ("Strain Energy"). Dado que los programas MM2 y MM3 proporcionan estos valores, puede calcularse la energía de tensión debida al doble enlace (OSE) como la diferencia de energía de tensión de un alqueno cualquiera y la energía de tensión del correspondiente producto de hidrogenación.

$$\text{OSE} = \Delta E_{\text{st}} (\text{alqueno}) - \Delta E_{\text{st}} (\text{alcano})$$

En general, la OSE es una medida de la estabilidad de un alqueno a los que podemos clasificar en:

- olefinas aislables, con valores de $\text{OSE} \leq 17 \text{ Kcal / mol}$
- olefinas observables, con $17 \text{ Kcal/mol} \leq \text{OSE} \leq 21 \text{ Kcal / mol}$
- olefinas inestables, con valores de $\text{OSE} \geq 21 \text{ Kcal / mol}$.

Como se observa en la tabla 14, los valores de OSE obtenidos utilizando el programa MM2(91) de los cuatro alquenos piramidalizados superan ampliamente los valores correspondientes a las olefinas inestables, no observándose diferencias apreciables de OSE entre los cuatro alquenos piramidalizados.

	ΔE_{st} (alqueno) Kcal/mol	ΔE_{st} (alcano) Kcal/mol	OSE Kcal/mol
111	75,6	45,3	30,4
138	74,1	43,8	30,3
80	79,0	47,9	31,2
235	86,7	51,1	35,6

Tabla 14. Valores de ΔE_{st} y OSEs de los alquenos **111**, **138**, **80** y **235** obtenidos por MM2(91).

Borden y col. habían determinado⁴⁸ para la olefina **111** un valor de OSE que oscilaba entre 86,8 Kcal / mol (HF/3-21G // HF/3-21G) y 88,6 (HF/6-31G* // HF/3-21G) según la base *ab initio* utilizada. Cuando realizaba cálculos de tipo TCSCF (Two Configurations), los valores de OSE disminuían obteniendo valores de 70,4 Kcal / mol para TCSCF/3-21G // HF/3-21G y 72,8 Kcal / mol para TCSCF/6-31G* // HF/3-21G. Como vemos, estos valores son muy superiores a los obtenidos utilizando la mecánica molecular. De hecho, en su trabajo, Borden concluía diciendo que la mecánica molecular subestima las OSE. Por ello, decidimos calcular las OSEs de nuestros compuestos utilizando los métodos semiempíricos y, por otro lado, las calculamos también por métodos *ab initio* utilizando la base 6-31G* para la optimización geométrica.

En los cálculos *ab initio* y semiempíricos no es posible obtener directamente la E_{st} de los compuestos. Por eso, la definición de la OSE es diferente, calculándose como la diferencia de energía entre la energía de hidrogenación del alqueno considerado y la energía de hidrogenación de un compuesto de referencia. Para el alqueno piramidalizado **111**, Borden tomó como referencia la energía de hidrogenación del biciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno, **269**, en su conformación más estable. Así, en primer lugar realizamos un estudio conformacional del compuesto **269** y del *cis*-biciclo[3.3.0]octano, **280**, para encontrar las conformaciones más estables de ambos compuestos, resultando ser la conformación *sobre-sobre sin* para el alqueno y la conformación *sobre-sobre anti* para el alcano (figura 30).

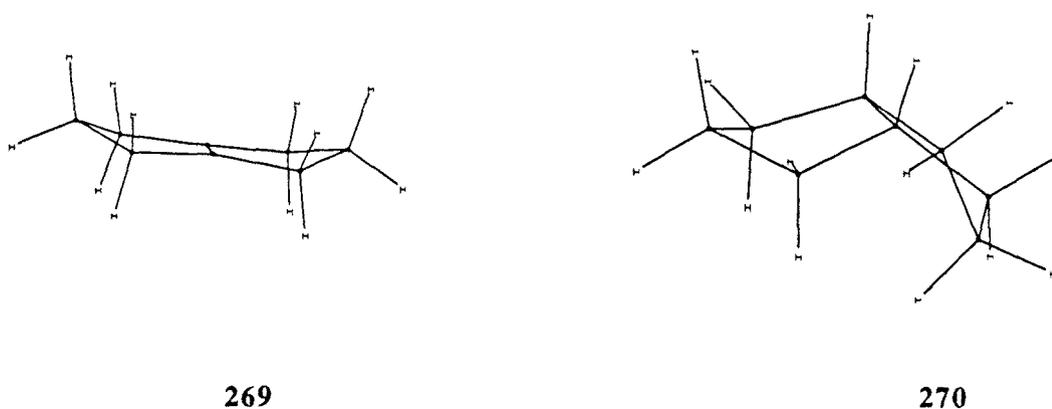


Figura 30

	$\Delta\Delta H_f$ 270 - 269
MNDO	24,9
AM1	36,2
MINDO/3	24,7
PM3	27,4

Tabla 15: Diferencias de energías (en Kcal / mol) entre **269** y el *cis*-biciclo[3.3.0]octano, **270**, en sus conformaciones más estables.

La diferencia de las energías de formación de ambos compuestos nos proporcionó unos valores que restados de los valores correspondientes al paso de un alqueno piramidalizado a su producto de hidrogenación, proporcionaron los valores semiempíricos de OSE. Si bien no hay diferencias entre las soluciones RHF y UHF para la $\Delta\Delta H_f$ al pasar de **269** a **270**, si que hay diferencias apreciables en las $\Delta\Delta H_f$ al pasar de los alquenos piramidalizados a sus productos de hidrogenación, por lo que podemos obtener, para cada olefina 8 valores de OSE diferentes (2 para cada método semiempírico utilizado).

	111	138	80	235
MNDO/RHF	153,9	143,9	146,3	139,7
AM1/RHF	162,5	150,9	158,2	154,6
MINDO/RHF	157,1	158,6	160,1	164,2
PM3/RHF	139,7	122,8	134,9	130,8
MNDO/UHF	133,2	124,4	125,9	119,6
AM1/UHF	140,9	130,4	137,0	133,7
MINDO/UHF	140,6	142,6	144,4	149,5
PM3/UHF	123,2	107,3	119,0	115,3

Tabla 16: Valores de las energías de formación (Kcal / mol) de los alquenos piramidalizados indicados.

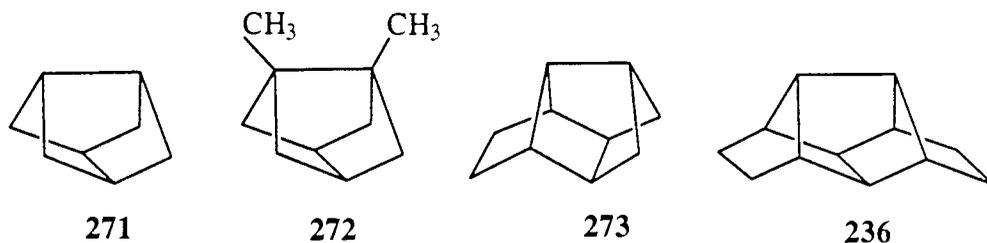


Figura 31

	271	272	273	236
MNDO/RHF	36,8	29,0	30,8	26,0
AM1/RHF	36,0	26,3	32,3	29,2
MINDO/RHF	63,8	65,7	69,7	77,1
PM3/RHF	27,3	12,5	22,7	18,7

Tabla 17: Valores de las energías de formación (Kcal / mol) de los alcanos indicados (los valores UHF son coincidentes con los RHF).

	111	138	80	235
MNDO/RHF	92,2	90,0	90,6	88,8
AM1/RHF	90,3	88,4	89,8	89,2
MINDO/RHF	69,0	68,1	65,6	62,4
PM3/RHF	84,9	82,9	84,8	84,6
MNDO/UHF	71,5	70,4	70,2	68,7
AM1/UHF	68,7	67,9	68,5	68,3
MINDO/UHF	52,1	52,1	49,9	47,7
PM3/UHF	68,5	67,4	68,8	69,1

Tabla 18: Valores de OSE (Kcal / mol) obtenidos por métodos semiempíricos para los alquenos piramidizados indicados.

Como puede observarse, los valores de OSE obtenidos por los métodos semiempíricos son considerablemente mayores que los obtenidos por mecánica molecular y como veremos, son similares, descartando a MINDO/3, a los obtenidos por métodos *ab initio*. Lógicamente, los valores RHF son superiores a los UHF.

En la tabla 19 se recogen las energías calculadas por métodos *ab initio* para los cuatro alquenos, sus correspondientes productos de reducción y para el compuesto de referencia. A partir de los valores de la tabla 19 pueden obtenerse los valores de OSE *ab initio* para 111, 138, 80 y 235, que se recogen en la tabla 20, donde se incluyen algunos valores calculados por Borden⁴⁸ para otros alquenos piramidalizados.

	HF/3-21G // HF/3-21G	HF/6-31G* // HF/6-31G*	MP2/6-31G* // HF/6-31G*	TCSCF/6-31G* // HF/6-31G*
111	-306,8577	-308,5606	-309,6186	-308,6092
271	-308,1863	-309,8850	-310,9314	
138	-384,5054	-386,6376	-387,9669	-386,6868
272	-385,8299	-387,9588	-389,2760	
80	-383,3501	-385,4773	-386,7945	-
273	-384,6771	-386,7992	-388,1055	
235	-459,8417	-462,3929	-463,9697	-
236	-461,1672	-463,7123	-465,2786	
269	-308,1981	-309,9185	-310,9483	-309,9415
270	-309,3909	-311,1040	-312,1481	

Tabla 19: Energías de formación calculadas por métodos *ab initio* para los alquenos piramidalizados 111, 138, 80 y 235 y sus correspondientes productos de hidrogenación (en hartrees, 1 hartree = 627,5 Kcal / mol).

	HF/3-21G // HF/3-21G ⁴⁸		HF/6-31G* // HF/6-31G*		MP2/6-31G* // HF/6-31G*
	SCF	TCSCF	SCF	TCSCF	SCF
111	85,2	70,4	87,2	71,1	70,9
138	82,6	-	85,2	68,7	68,6
80	84,2	-	85,6	-	69,8
235	83,3	-	84,0	-	68,5
262	75,1	63,1	-	-	-
146	59,5	49,5	60,9	-	-
264	38,8	33,3	-	-	-
265	16,0	13,9	-	-	-
266	89,9	75,4	-	-	-

Tabla 20: OSEs (Kcal / mol) de varios alquenos piramidalizados obtenidos por cálculos *ab initio*.

Como puede observarse, la OSE de nuestros compuestos supera ampliamente a todos los alquenos piramidalizados descritos por Borden⁴⁸. El hecho, aparentemente sorprendente de que el cubeno, que tiene un ángulo de piramidalización mayor y una distancia de enlace más larga presente, sin embargo, una OSE más pequeña que nuestros compuestos, debe estar relacionado con el compuesto de referencia. Sin duda, si bien el triciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno es un buen compuesto de referencia para nuestros compuestos, que presentan anillos de cinco átomos, no debe serlo para el cubeno, cuyos anillos son de cuatro.

La comparación de las tablas 18 y 20 pone de manifiesto la excelente correlación existente entre los resultados obtenidos con los métodos semiempíricos UHF y el nivel de cálculo *ab initio* más complejo (MP2/6-31G*). De nuevo, existe una buena correlación entre los resultados de los cuatro alquenos piramidalizados, no observándose diferencias significativas entre ellos independientemente del nivel de cálculo utilizado.

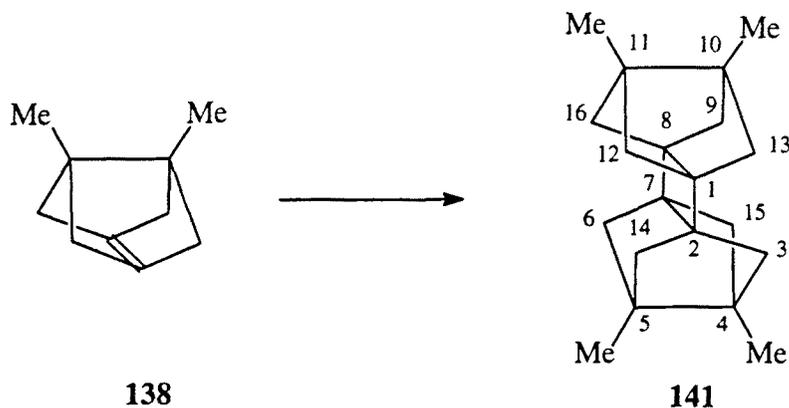
En función de los resultados obtenidos considerando las geometrías obtenidas para los cuatro compuestos y los valores de sus OSE, no deben esperarse, desde el punto de vista electrónico, diferencias significativas en cuanto a su reactividad. El hecho experimental, demostrado por Borden³⁷, de que no dimerice el compuesto **235**, debe buscarse en razones de tipo estérico, debidas a la presencia de los dos puentes de etilideno y no a diferencias electrónicas. Por la misma razón, puede sugerirse que la dimerización del alqueno **80**, uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral, debe plantear más dificultad que la dimerización de los compuestos tricíclicos **111** y **138**.

5.3. Estudio semiempírico (AM1) de la dimerización del alqueno piramidalizado 138 al dímero ciclobutánico 141.

Las cicloadiciones son reacciones que implican la adición de dos o más moléculas insaturadas entre sí para formar un nuevo anillo²¹⁵. Estas reacciones pueden nombrarse según el sistema de Huisgen o el de Woodward-Hoffmann²¹⁶. En el primero, las cicloadiciones se clasifican según el número de átomos de cada reactivo implicados en la formación del anillo; así, la reacción de Diels-Alder y la cicloadición 1,3-dipolar son cicloadiciones [4+2] y [3+2], respectivamente. En el sistema de Woodward-Hoffmann se utiliza el número de electrones π de los dos reactivos implicados en la reacción; así, tanto la Diels-Alder como la cicloadición 1,3-dipolar son cicloadiciones [4+2].

De acuerdo con las reglas de Woodward-Hoffmann^{216a}, la cicloadición [$\pi 2_s + \pi 2_s$] no es un proceso permitido térmicamente, mientras que el proceso [$\pi 2_s + \pi 2_a$], que está permitido térmicamente, requiere un estado de transición generalmente desfavorable excepto en algunas circunstancias, como en las cicloadiciones de cetenas.

Si bien se han realizado numerosos estudios teóricos de las reacciones de cicloadición [2+2] implicando eteno²¹⁷, acetileno²¹⁸, aleno²¹⁹ y cetena²²⁰, hasta la fecha nada se ha publicado respecto a la dimerización [2+2] de alquenos piramidalizados. Por ello, en la presente Tesis Doctoral nos planteamos realizar un estudio a nivel semiempírico de la dimerización de la olefina 138 al dímero ciclobutánico 141.



Esquema 161

En 1970 R. Hoffmann²²¹ publicó el primer estudio teórico sobre la dimerización del eteno. Dado que en dicho trabajo se empleaban métodos computacionales sencillos han aparecido trabajos posteriores que han incrementado, progresivamente, el nivel de cálculo. Así, M. J. S. Dewar publicó²²² en 1974 un estudio semiempírico utilizando el método MINDO/3 y ese mismo año, G. A. Segal publicó²²³ un estudio *ab initio* a un nivel sencillo (STO-3G). Más recientemente, S. Olivella²²⁴, C. Doubleday²²⁵, R. A. Marcus²²⁶ y, especialmente, F. Bernardi y M. A. Robb^{217,227} han publicado trabajos utilizando métodos más complejos. Los resultados obtenidos con los métodos de cálculo más avanzados (MCSCF/6-31G* y MCSCF/MP2) muestran que no hay un estado de transición simétrico para el proceso $[\pi_2s+\pi_2s]$ y que la reacción implica un intermedio tetrametilénico birradicalario con una barrera de rotación muy pequeña (1-2 Kcal / mol), cuya existencia ha sido demostrada de forma experimental muy recientemente²²⁸. Por lo que respecta a un proceso $[\pi_2s+\pi_2a]$, aunque los cálculos más complejos localizan un estado de transición, éste es de mucha mayor energía, debido a la repulsión estérica entre los hidrógenos, que el proceso dirradicalario por etapas.

De cara a estudiar el proceso de dimerización de la olefina piramidalizada **138**, se modelizó el proceso inverso, esto es, la retrocicloaddición del dímero ciclobutánico **141** a dos unidades de **138**, ya que para un proceso reversible, según el principio de reversibilidad microscópica, el mecanismo de la reacción directa es exactamente el mismo que el de la reacción inversa. Los cálculos semiempíricos se realizaron con el programa MOPAC 6.0 utilizando el método AM1 que es el más utilizado actualmente para la investigación de caminos de reacción, ya que es bien conocido que MNDO y MINDO/3 sobreestiman las energías de activación²²⁹ y hasta la fecha existen pocos trabajos con PM3.

En primer lugar, se optimizaron las geometrías de los productos inicial y final utilizando el método NLLSQ con la opción UHF hasta valores de GNORM < 0.2 y se comprobó que se trataban de mínimos mediante un cálculo de frecuencias (FORCE), obteniéndose en todos los casos valores positivos excepto en las seis últimas frecuencias que eran nulas.

Seguidamente, se modelizó la aproximación entre dos unidades de **138** utilizando como coordenadas de reacción los enlaces C1-C2 y C7-C8 de **141** y manteniendo el valor del ángulo diedro formado por C1-C8-C7-C2 = 0°. Ambos enlaces se alargaron desde 1,5 Å hasta 3,5 Å, a intervalos de 0,1 Å, generando así una superficie en la que destacan tres puntos singulares. Para un valor de longitud de enlace C1-C2 = C7-C8 = 3,10 Å con un calor de

formación de 269,09 Kcal / mol se localizó un máximo cuyo análisis de frecuencias mostró que no era el estado de transición para un proceso concertado $[\pi 2_s + \pi 2_s]$, sino un máximo local con dos frecuencias negativas (-48,1 y -33,7 cm^{-1}). Estos máximos no tienen significado químico y por tanto, puede concluirse que según los cálculos realizados no existe ningún estado de transición para el proceso concertado $[\pi 2_s + \pi 2_s]$. Como ya se ha comentado, este hecho ha sido previamente observado en varios estudios sobre la dimerización del eteno, sin embargo, cabe resaltar que, en este punto, la distancia entre las dos unidades de etileno es considerablemente menor (2,2-2,3 Å según el nivel de cálculo utilizado) que en nuestro caso (3,10 Å). Por otro lado, la distancia entre los carbonos C1-C8 y C2-C7 es de 1,51 Å, prácticamente igual que en el alqueno piramidalizado **138**.

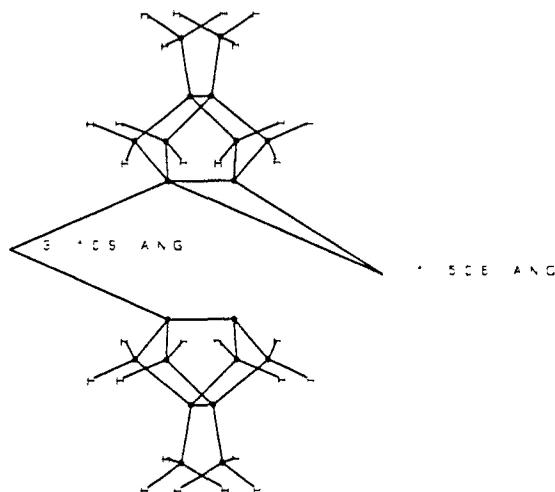


Figura 32

Los otros dos puntos se encontraban a distancias de enlace C1-C2 = 2,36 Å y C1-C2 = 2,91 Å manteniéndose la longitud C7-C8 prácticamente inalterada. El primero corresponde al estado de transición de la rotura del enlace C1-C2, lo que se comprobó realizando el cálculo de frecuencias que reveló la presencia de una única frecuencia negativa (-111,3 cm^{-1}). Para este estado de transición el ángulo diedro formado por C1-C8-C7-C2 es de 0,0° y su calor de formación es 169,38 Kcal / mol. En este estado de transición, la longitud de los enlaces C1-C8 y C2-C7 es de 1,59 Å, lógicamente más larga que en el alqueno piramidalizado **138** (1,511 Å).

El segundo de estos puntos corresponde a un dirradical que si bien es un mínimo ($\Delta H = 167,74 \text{ Kcal / mol}$) para el proceso de dimerización, es un máximo desde el punto de vista de la rotación del enlace C7-C8 del dirradical. En consecuencia, su análisis de frecuencias mostró una única frecuencia negativa ($-22,1 \text{ cm}^{-1}$).

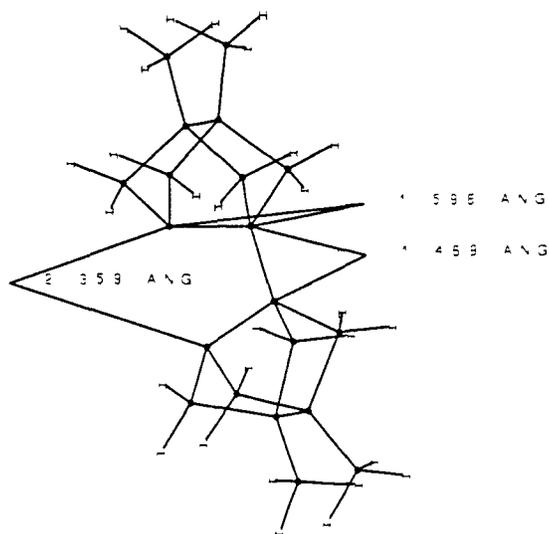


Figura 33. Estado de transición para la rotura del enlace C1-C2.

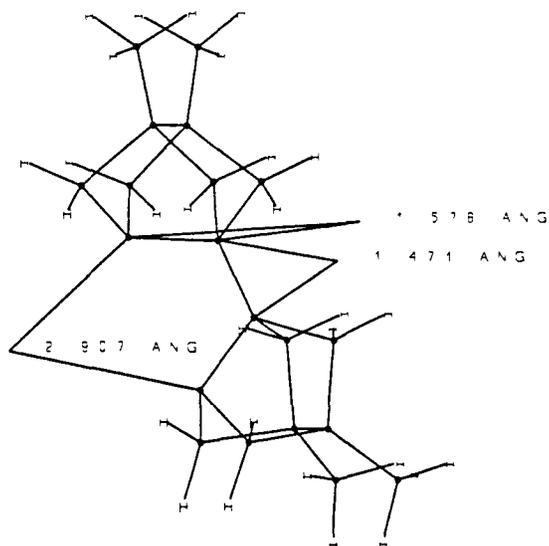


Figura 34. Dirradical con ángulo diedro C1-C8-C7-C2 = 0°.

Desde el dirradical con ángulo diedro = 0°, se realizó la rotación del enlace C7-C8 con el objetivo de obtener las conformaciones más estables del dirradical, presumiblemente con valores de ángulo diedro próximos a 60° y 180°. Efectivamente, pudieron identificarse dos mínimos (ninguna frecuencia negativa) para valores de ángulo diedro de 75,9° (calor de formación = 166,50 Kcal / mol) y 180° (calor de formación = 166,14 Kcal / mol). Estos valores del ángulo diedro para las conformaciones de mínima energía del dirradical intermedio son muy similares a los obtenidos para el dirradical tetrametileno por S. Olivella (74,6° y 180° utilizando MINDO/3)²²⁴ y por F. Bernardi y M. A. Robb (71,1° y 180° utilizando MCSCF/4-31G)²²⁷. Asimismo, la diferencia entre las energías de ambos mínimos (0,36 Kcal / mol) es similar a la calculada para el caso del dirradical tetrametileno (de 0,5 a 1,5 Kcal/mol según el método empleado).

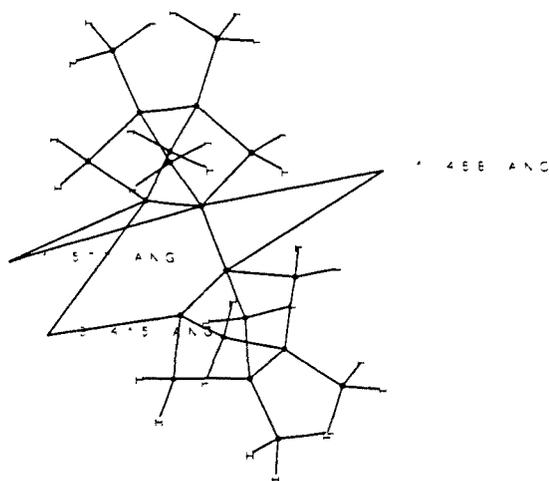


Figura 35. Dirradical con ángulo diedro C1-C8-C7-C2 = 75,9°

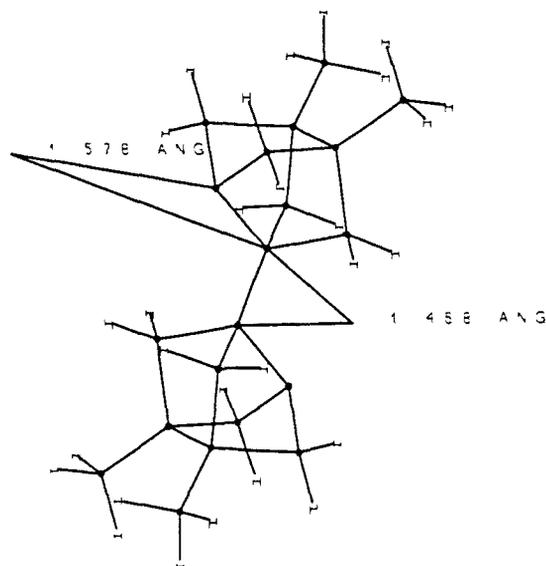


Figura 36. Dirradical con ángulo diedro C1-C8-C7-C2 = 180°.

Entre estos dos mínimos se localizó un máximo ($\Delta H_f = 166,79$ Kcal / mol, una única frecuencia negativa = $-12,5$ cm^{-1}) con un valor de ángulo diedro C1-C8-C7-C2 = 122°, que corresponde al estado de transición para el paso de la conformación *gauche* a la *anti*.

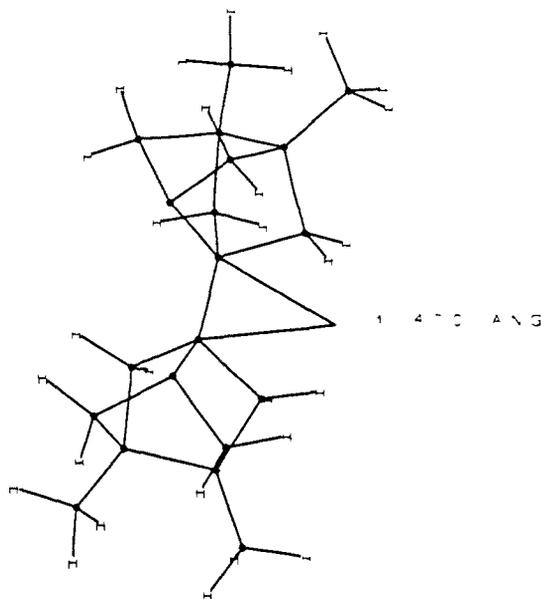


Figura 37. Máximo rotacional.

Desde los dos dirradicales intermedios se buscó el estado de transición correspondiente a la ruptura del enlace C7-C8 alargando progresivamente dicho enlace. Para una distancia C7-C8 de 3,14 Å se identificó un estado de transición (una única frecuencia negativa = $-37,95 \text{ cm}^{-1}$) con un calor de formación de 262,08 Kcal / mol.

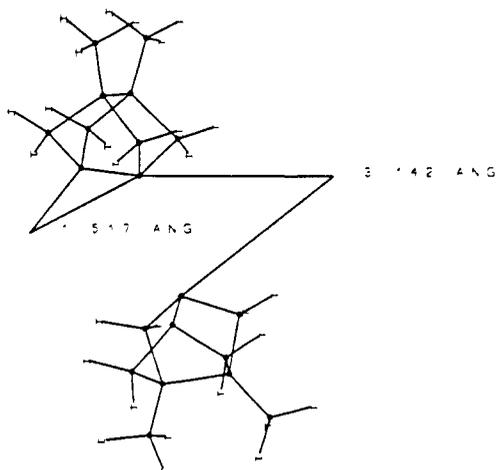
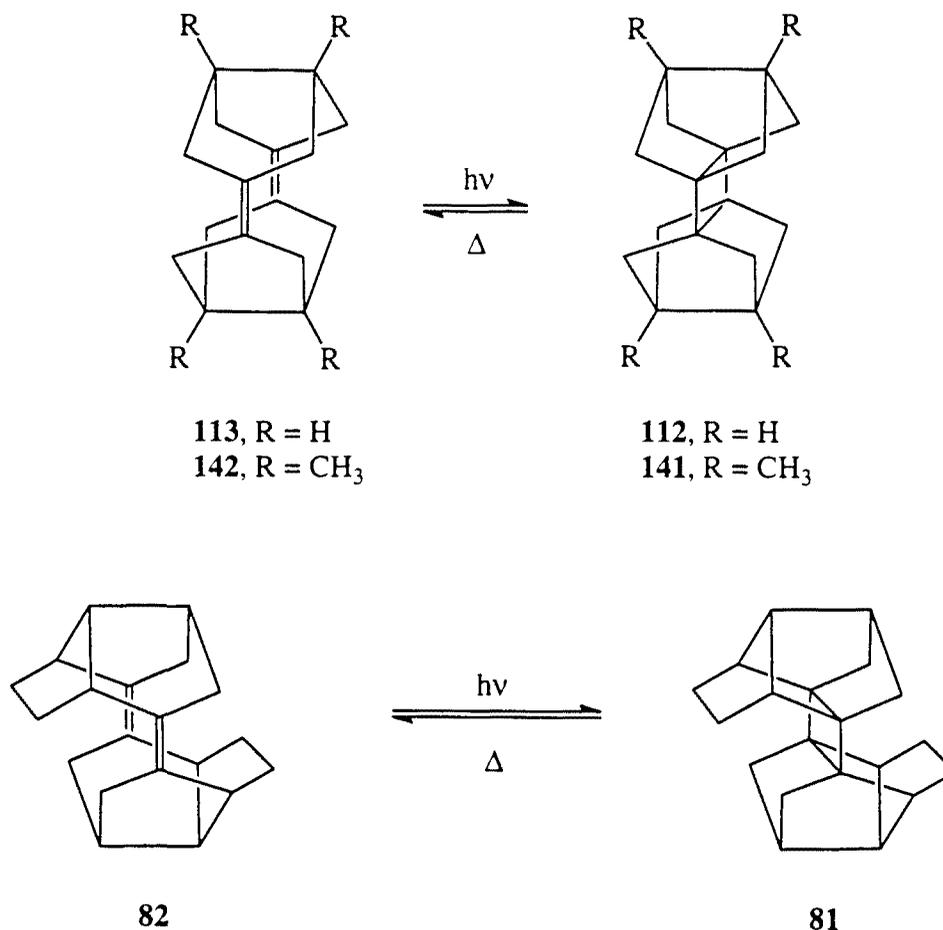


Figura 38: Estado de transición para la formación del enlace C7-C8.

Considerando que para el alqueno **138** el calor de formación obtenido con AM1/UHF es 130,39 Kcal / mol y que el primer estado de transición para la dimerización de éste al derivado ciclobutánico **141** tiene un calor de formación de 262,08 Kcal / mol, resulta una energía de activación para el proceso de sólo 1,30 Kcal / mol, muy inferior a la descrita para la dimerización del eteno a ciclobutano ($E_a = 44 \text{ Kcal / mol}$). Sin embargo, esta diferencia no debe resultar sorprendente debido a la enorme tensión acumulada en los alquenos piramidalizados. Así, por ejemplo, durante la redacción de esta Tesis, J. C. Gilbert y S. Kirschner han publicado²³⁰ un estudio semiempírico con AM1 de la cicloadición del etileno a ciclobutino para dar el biciclo[2.2.0]hex-1(4)eno, obteniendo energías de activación para este proceso de 1,1-1,8 Kcal / mol.

5.4. Estudio de las retrocicloadiciones [2+2] de los dímeros ciclobutánicos a los correspondientes dímeros diénicos.

En el momento de iniciar estos estudios teóricos habíamos preparado ya los dos dímeros diénicos **113** y **142** y habíamos observado experimentalmente que si bien la reacción fotoquímica de **142** proporcionaba cuantitativamente el dímero ciclobutánico **141**, cuando **113** se irradiaba en las mismas condiciones, y aun durante tiempos de reacción más prolongados, no se obtenía nunca puro el dímero ciclobutánico **112**, encontrándose siempre mezclado con el dímero diénico. Esta diferencia de comportamiento nos llevó a estudiar teóricamente estas dos reacciones, así como la hipotética apertura del dímero C₂₀ **81** al tetrasecododecahedradieno **82**.



Esquema 162

	$\Delta H_r = 142-141$ (Kcal / mol)
MNDO	-66.5
AM1	-101.3
PM3	-79.1
MM2	-43.2
MM3	-81,4
HF/3-21G // HF/3-21G	-47,7
HF/6-31G* // HF/3-21G	-53,6
MP2/3-21G // HF/3-21G	-41.6
MP2/6-31G* // HF-3-21G	-41.7

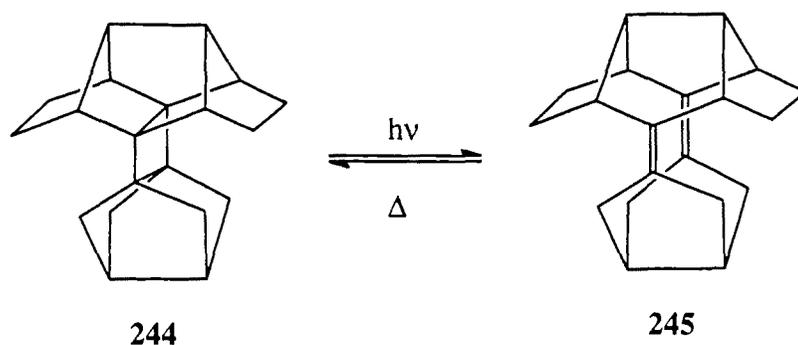
Tabla 21: Valores de la entalpía de reacción de **141** en **142**.

En la tabla 21 se recogen los valores de las entalpías de reacción de la transformación de **141** en **142** obtenidos utilizando los métodos semiempíricos y la mecánica molecular. Asimismo, incluimos los valores *ab initio* calculados por F. J. Luque y M. Orozco utilizando las bases HF/3-21G, HF/6-31G*, MP2/3-21G y MP2/6-31G* sobre las geometrías optimizadas a nivel HF/3-21G. Como podemos observar, los valores semiempíricos son dispersos, con variaciones importantes según el método utilizado. Por lo que respecta a los cálculos *ab initio*, los resultados son más coherentes, especialmente en los cálculos que incluyen correlación electrónica, siendo estos resultados muy similares al obtenido con el programa MM2(91) de mecánica molecular.

Con el objetivo de determinar un valor experimental que se pudiera utilizar para contrastar los resultados obtenidos por métodos teóricos, decidimos realizar paralelamente un estudio de DSC (Differential Scanning Calorimetry) con el compuesto **141**. Como ya se ha comentado previamente, dicho estudio proporcionó un valor de ΔH de $45,6 \pm 1,1$ Kcal/mol trabajando en condiciones dinámicas y de $44,4 \pm 0,5$ Kcal/mol en condiciones isotérmicas. Estos resultados concuerdan muy bien con el obtenido con MM2 y con los *ab initio* en los que se incluye correlación electrónica.



Debido a la imposibilidad de disponer de una muestra pura del dímero ciclobutánico **112**, no hemos podido realizar una determinación experimental de la ΔH_r para la conversión de éste en el correspondiente dímero diénico **113**. Sin embargo, si se pudieron realizar los correspondientes cálculos teóricos para dicho proceso así como para las hipotéticas aperturas de los derivados ciclobutánicos **81** y **244** a los respectivos tetrasecododecahedradienos **82** y **245**.



Esquema 163

En la tabla 22 se recogen los valores de las entalpías de reacción para los procesos **141** a **142** y **112** a **113**, calculados por métodos semiempíricos, mecánica molecular y *ab initio*. Asimismo, se incluyen los resultados semiempíricos y de mecánica molecular obtenidos para la ciclorreversión de **81** a **82** y de **244** a **245**. Como puede observarse, es evidente que independientemente del método de cálculo utilizado, la apertura del ciclobutano **112** es más exotérmica que la apertura de **141** y que las aperturas de **81** y **244** a los tetrasecododecaedradienos correspondientes son los procesos menos exotérmicos. Además, aunque en el momento de redactar la presente Tesis Doctoral no se han realizado todavía los cálculos *ab initio* con los compuestos **81**, **82**, **244** y **245**, parece claro que para ambos procesos la diferencia de entalpía de reacción con respecto a la apertura de **141** a **142** es mayor que la diferencia entre la apertura de **141** a **142** y la de **112** a **113**, por lo que, presumiblemente, los dímeros ciclobutánicos **112** y **141** deberán ser más estables que **119**.

	$\Delta H, 141-142$	$\Delta H, 112-113$	$\Delta H, 244-245$	$\Delta H, 81-82$
MNDO	-66,5	-86,6	-56,0	-57,5
AM1	-101,3	-107,3	-76,4	-77,9
PM3	-79,1	-85,6	-53,7	-55,2
MM2	-43,2	-46,1	-25,2	-24,1
MM3	-81,4	-87,6	-63,2	-63,5
HF/3-21G // 3-21G	-47,7	-51,1	--	--
HF/6-31G* // 3-21G	-53,6	-61,1	--	--
MP2/3-21G // 3-31G	-41,6	-42,4	--	--
MP2/6-31G* // 3-21G	-41,7	-45,4	--	--

Tabla 22: Entalpías de reacción calculadas para los procesos de apertura de los dímeros ciclobutánicos, **81**, **112**, **141** y **244**.

Con el objetivo de tener otros elementos de comparación entre las cuatro retrocicloadiciones decidimos estudiar teóricamente el proceso de apertura y obtener los valores de energía de activación para los mismos. Asimismo, podría compararse los valores experimentales de E_a obtenidos por DSC y $^1\text{H-RMN}$ para la conversión de **141** a **142** con los que resultaran de los cálculos teóricos.

De forma análoga a la dimerización del etileno, la ciclorreversión²³¹ del ciclobutano a dos moléculas de etileno podría transcurrir a través de un mecanismo concertado o por etapas. El mecanismo concertado térmicamente implicaría un proceso $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ ya que el $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ estaría prohibido por la reglas de Woodward-Hoffman²¹⁶. Por otro lado, el proceso por pasos implicaría un dirradical tetrametilénico con libre rotación. Sin embargo, en nuestro caso la situación es muy diferente ya que dicho intermedio no presenta libre rotación al encontrarse incluido en una estructura policíclica. La misma razón impide el proceso concertado $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ permitido térmicamente. De hecho, la apertura de nuestros dímeros ciclobutánicos puede compararse a la isomerización del prismeno al benceno de Dewar, que ha sido estudiada muy recientemente por Bernardi, Robb y col.²³². Dichos

autores comprobaron, con un nivel de cálculo relativamente complejo (MCSCF/4-31G), que no existía un proceso concertado y que el perfil energético de la reacción presentaba, como puede verse en la figura 40, un primer estado de transición que caía a un intermedio dirradical separado de un segundo estado de transición por sólo 0,2 Kcal / mol. Este segundo estado de transición conduce al benceno de Dewar.



Figura 39

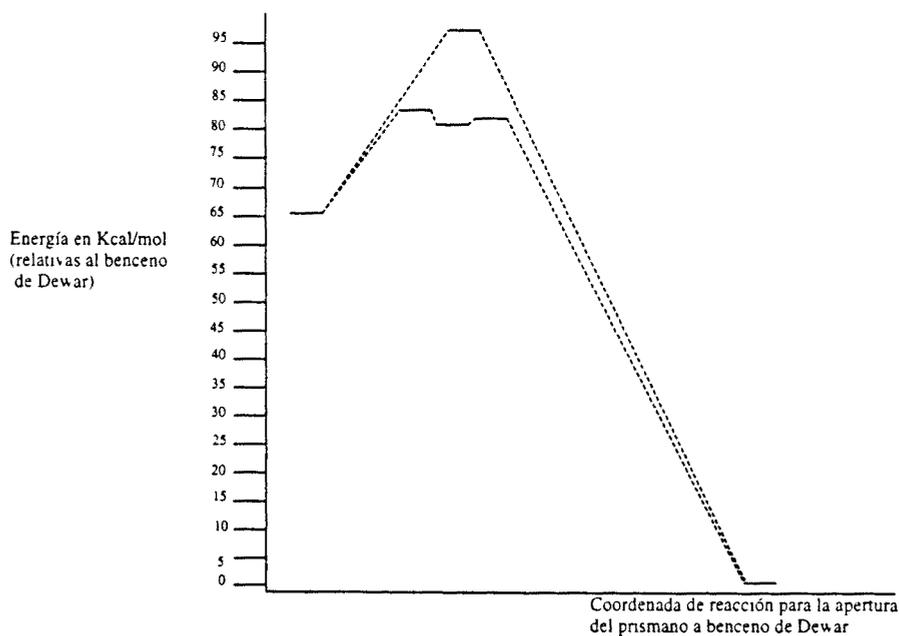


Figura 40. Coordenada de reacción para la apertura del prismano a benceno de Dewar calculada al nivel MCSCF/4-31G.

Cuando este proceso u otros relacionados como la apertura del cuadríciclano a norbornadieno²³³ se han estudiado a niveles de cálculo más sencillos sólo ha podido localizarse un estado de transición, correspondiente a la primera rotura del ciclobutano²³⁴. Este estado de transición baja hasta una zona de la coordenada de reacción donde muchos puntos tienen energías prácticamente idénticas (figura 41).

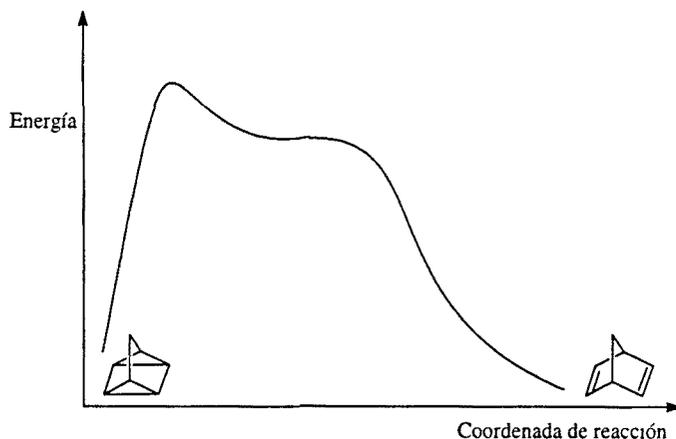


Figura 41: Coordenada de reacción para la apertura del cuadríciclano a norbornadieno.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente estudiamos los procesos de apertura de los ciclobutanos utilizando el método semiempírico AM1. Si bien era de esperar que dicho método no modelizara bien la totalidad del proceso, nuestro principal interés se centraba en el primer estado de transición que razonablemente, nos proporcionaría la energía de activación. Además, las geometrías de los diferentes puntos encontrados pueden servir como coordenadas de partidas en cálculos *ab initio*, aunque en el momento de redactar esta Tesis no se ha iniciado dicho estudio.

En primer lugar realizamos un estudio de la superficie de reacción de **89** a **90** utilizando como coordenadas las distancias de los enlaces C1-C8 y C2-C7 de **89**, que se variaron desde la distancia de equilibrio en **89** hasta 3,0 Å a intervalos de 0,1 Å (figura 42).

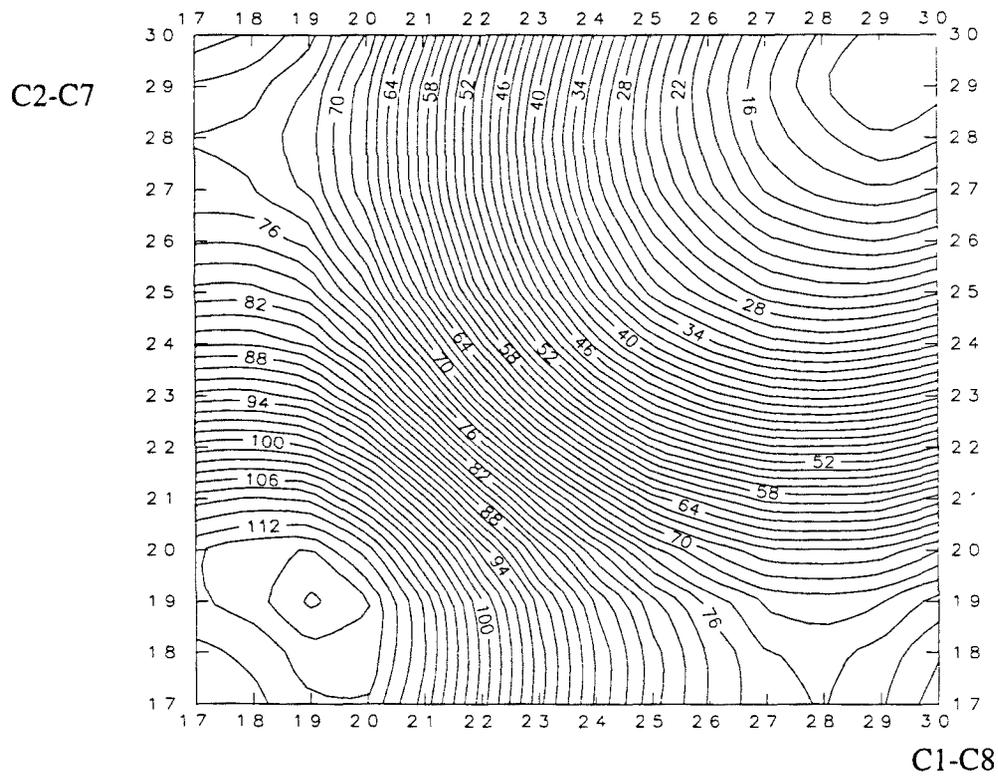


Figura 42. Superficie de la retrocicloación de 141 a 142.

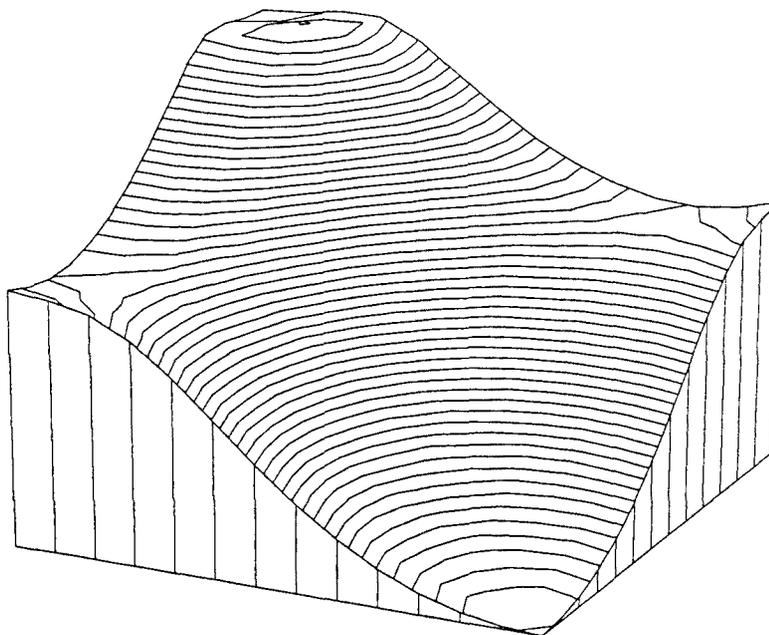


Figura 43. Representación tridimensional de la retrocicloación de 89 a 90.

Debido a la geometría simétrica de la molécula, la superficie presenta una simetría a ambos lados de la diagonal principal (1,7-1,7 a 3,0-3,0 Å), por lo cual nos referiremos sólo a uno de cada pareja de puntos simétricos.

El punto C1-C8 = C2-C7 = 1,90 Å es un máximo ($\Delta H_f = 117,01$ Kcal / mol) que corresponde al proceso concertado simétrico [$\pi^2_s + \pi^2_s$]. Sin embargo, este punto no es un verdadero estado de transición ya que en el análisis de frecuencias se encuentran dos negativas (-1254,5 y -680,6 cm^{-1}). Como se ha comentado para la dimerización de **86**, estos máximos no tienen significado químico y no pueden ser considerados estados de transición para un proceso concertado.

La coordenada C1-C8 = 1,9 Å y C2-C7 = 1,7 Å corresponde a un máximo ($\Delta H_f = 114,22$ Kcal / mol) cuyo análisis de frecuencias demostró que se trataba del estado de transición para la rotura del enlace C1-C8 (una sola frecuencia negativa = -1178,4 cm^{-1}). Como se observa en la superficie, la energía disminuye progresivamente hasta un punto en el que la distancia C2-C7 sigue invariable (1,7 Å) y la distancia C1-C8 es de 2,8 Å. Este punto ($\Delta H_f = 74,36$ Kcal / mol) que correspondería al dirradical intermedio ($s^2 = 1,0$) después de la rotura del enlace C1-C8 es un estado de transición hacia el dieno **90**, como se pone en evidencia mediante el análisis de frecuencias que presenta una única frecuencia negativa (-85,5 cm^{-1}). Desde este punto la energía disminuye progresivamente hasta el dímero diénico que lógicamente es un mínimo (todas las frecuencias positivas).

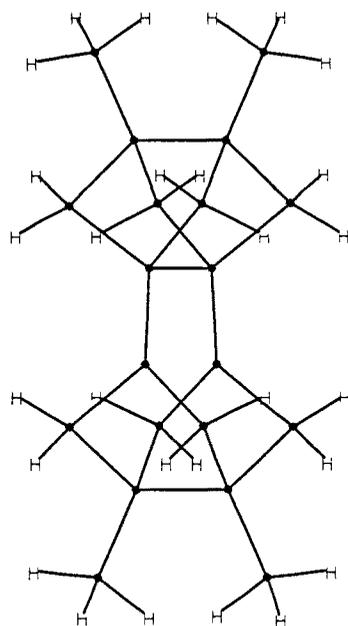


Figura 44. Primer estado de transición en la retrocicloación de **141** a **142**.

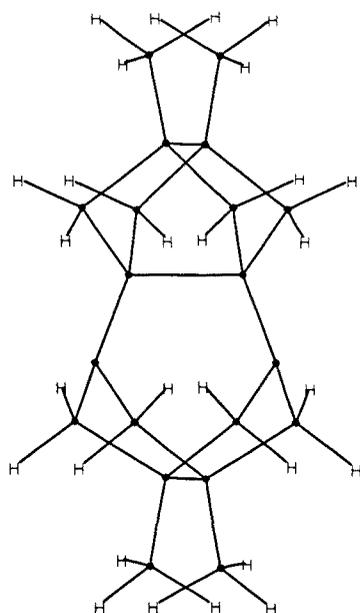
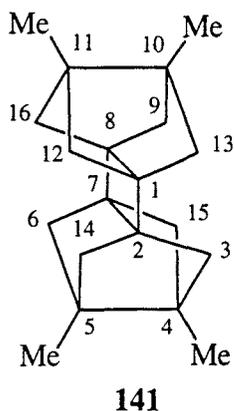


Figura 45. Segundo estado de transición en la retrocicloación de **141** a **142**.

En la tabla 23 se recogen algunas de las distancias características de ambos estados de transición y de **141** y **142**. Como puede observarse, la apertura produce un acercamiento entre los carbonos C4 y C5 y entre C10 y C11; la importancia de este hecho será comentada posteriormente al comparar este proceso con la apertura del análogo desmetilado **112**.

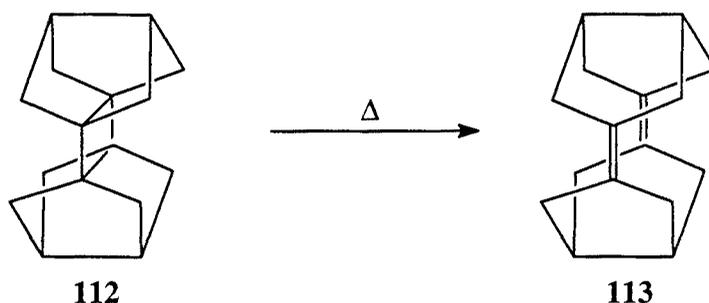


	141	1 ^{er} estado de transición	2 ^o estado de transición	142
C1-C8	1,705	1,959	2,810	2,979
C2-C7	1,705	1,694	1,746	2,979
C4-C5	1,623	1,628	1,616	1,574
C10-C11	1,623	1,623	1,587	1,574
C1-C2	1,483	1,470	1,442	1,347

Tabla 23: Distancias significativas (Å) en la retrocicloadición de **141** a **142**.

A partir de la entalpía de formación de **141** y la del primer estado de transición se obtiene la entalpía de activación para el proceso de apertura del ciclobutano, que es de 3,10 Kcal / mol. Considerando que la energía de activación será muy próxima a la entalpía de activación, el valor calculado por AM1 para la energía de activación resulta muy inferior a los obtenidos experimentalmente por DSC y ¹H-RMN (24,9 y 22,7 Kcal / mol respectivamente).

Aunque existe una diferencia muy importante entre los valores experimentales y el resultado obtenido por AM1 para la apertura de **141** decidimos continuar los estudios teóricos para la apertura de los dímeros ciclobutánicos **81** y **112** con fines comparativos y como punto de partida para posteriores cálculos *ab initio*.



Esquema 164

Al estudiar el proceso de conversión de **112** en **113**, se obtuvo un perfil cualitativamente equivalente al anteriormente comentado para la transformación de **141** en **142**. De nuevo aparecían tres puntos singulares en la superficie del proceso, un máximo local con dos frecuencias negativas, un primer estado de transición correspondiente a la rotura del primer enlace del ciclobutano y un segundo estado de transición dirradical. La entalpía de activación calculada para este proceso es de 2,79 Kcal/mol. Aunque se trata de diferencias pequeñas, la comparación cualitativa de la energía de activación del proceso **112-113** con la de **141-142** está de acuerdo con la estabilidad relativa observada experimentalmente. En la tabla 24 se recogen algunas distancias significativas de ambos estados de transición y de los productos **112** y **113**.

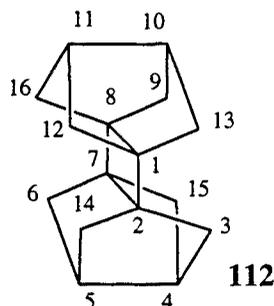
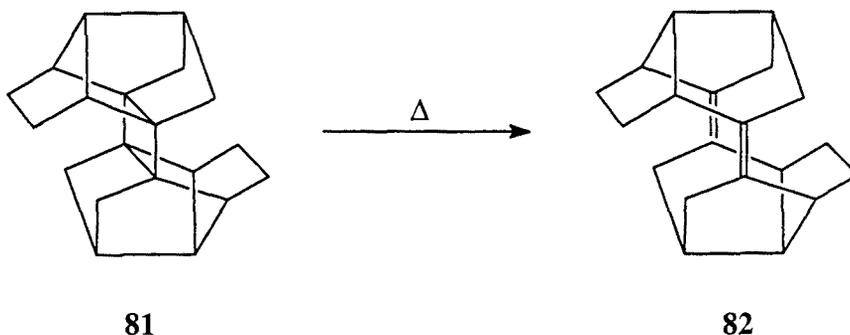


Figura 46

	112	1 ^{er} estado de transición	2 ^o estado de transición	113
C1-C8	1,718	1,946	2,811	3,020
C2-C7	1,718	1,681	1,747	3,020
C4-C5	1,612	1,601	1,601	1,563
C10-C11	1,612	1,601	1,574	1,563
C1-C2	1,478	1,462	1,441	1,336

Tabla 24. Distancias significativas (Å) en la retrocicloaddición de 112 a 113.

Finalmente, estudiamos el proceso de apertura del hipotético dímero ciclobutánico 81 al tetrascododecahedradieno 82.



Esquema 165

Como puede verse en las figuras 47 y 48, en esta ocasión se localizaron cuatro puntos singulares. De nuevo, el punto situado a 1,9-1,9 Å ($\Delta H_f = 143,61$ Kcal / mol) resultó ser un máximo local con dos frecuencias negativas. Por otro lado, se localizó un primer estado de transición a 1,7-2,0 Å ($\Delta H_f = 140,65$ Kcal / mol, una única frecuencia negativa = $-1144,5$ cm⁻¹) correspondiente a la rotura del primer enlace del ciclobutano. Dicho máximo cae, a diferencia de los otros dos procesos estudiados, a un mínimo de coordenadas 1,7-2,7 Å ($\Delta H_f = 108,25$ Kcal / mol, todas las frecuencias positivas). Este dirradical intermedio conduce a otro estado de transición correspondiente a la rotura del segundo enlace (a 1,8-2,7 Å, $\Delta H_f = 108,40$ Kcal / mol).

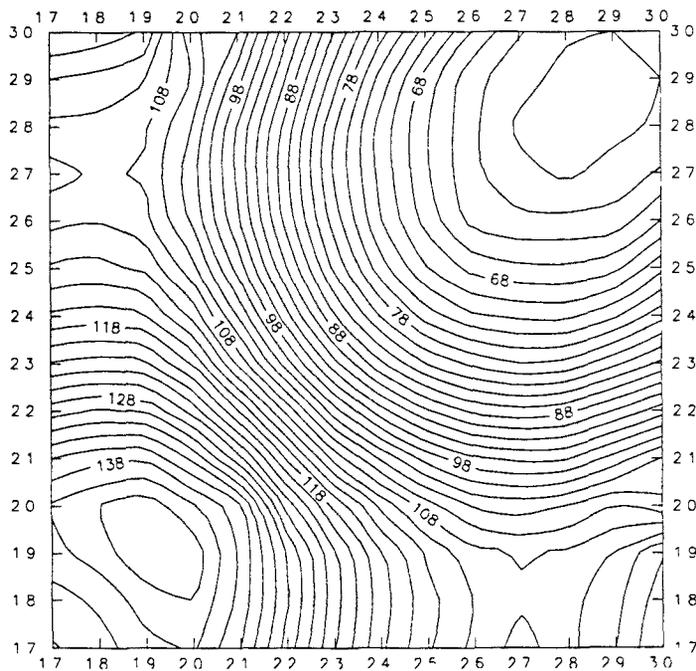


Figura 47. Superficie de la retrocicloación de **81** a **82**.

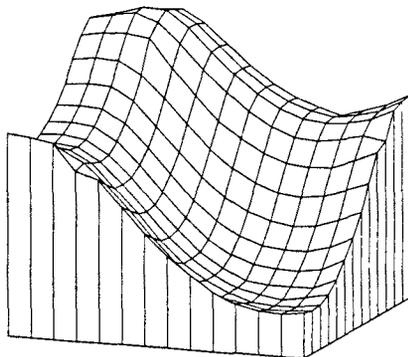


Figura 48. Representación tridimensional de la retrocicloación de **81** a **82**.

La mínima diferencia de energías existente entre el dirradical mínimo y el segundo estado de transición pone de manifiesto la dificultad para identificar sus análogos en los procesos de apertura de **141** y **112**.

Considerando que la entalpía de formación de **81** calculada por AM1 es de 136,07 Kcal / mol se obtiene una energía de activación para el proceso de 4,58 Kcal / mol, superior a los otros dos procesos descritos anteriormente.

A la luz de los resultados teóricos obtenidos para los tres procesos, tanto desde el punto de vista de la energía de activación como de la entalpía de reacción, y de la comparación experimental entre la apertura de **141** y la de **142** puede suponerse que el dímero ciclobutánico **81** será más estable que **141** y **112**.

¿Cuál es la causa que explica la diferencia de reactividad entre los tres dímeros ciclobutánicos? Obviamente, para el caso de **141** y **112**, la explicación debe residir en la presencia de los metilos. Así, cuando **141** se transforma en **142** se produce, como puede verse en la tabla 23 y al comparar los rayos X de ambos compuestos, un acercamiento entre los carbonos C4 y C5 y C10 y C11 y por tanto de los sustituyentes eclipsados de éstos que debe desestabilizar la molécula en comparación con el producto sin metilos. Esto debe explicar la mayor facilidad que tiene **112** para abrirse al dímero diénico **113**. Por lo que respecta al dímero **81**, cuando éste se abre se produce un acercamiento de los carbonos de los puentes de etilideno a los metilenos de la otra mitad de la molécula, tal y como se observa en las figuras 49 y 50. Este acercamiento produce importantes interacciones estéricas entre los hidrógenos, lo que debe desestabilizar al dieno.

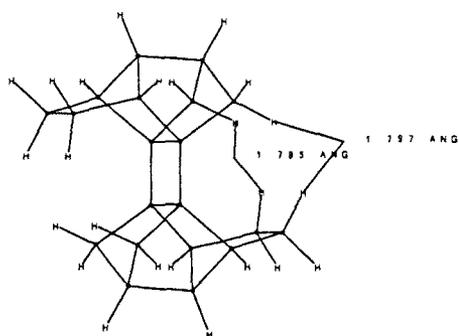


Figura 49

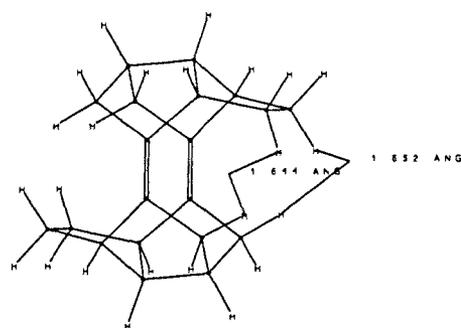
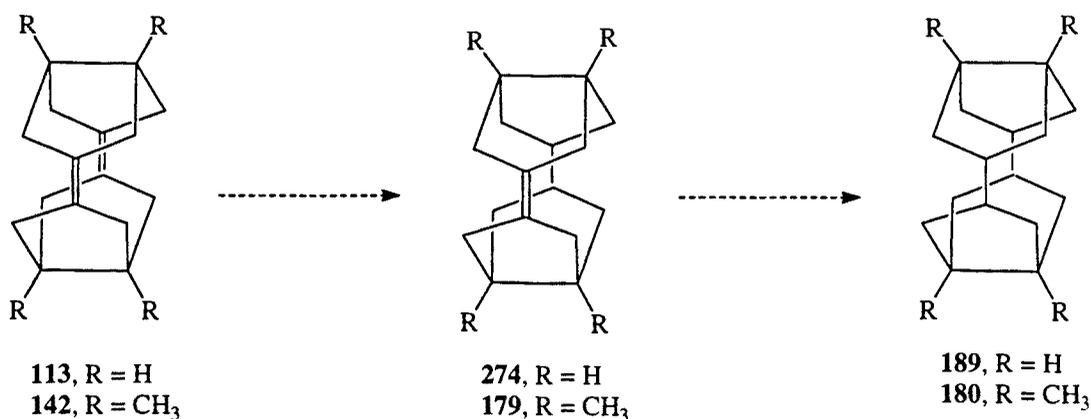


Figura 50

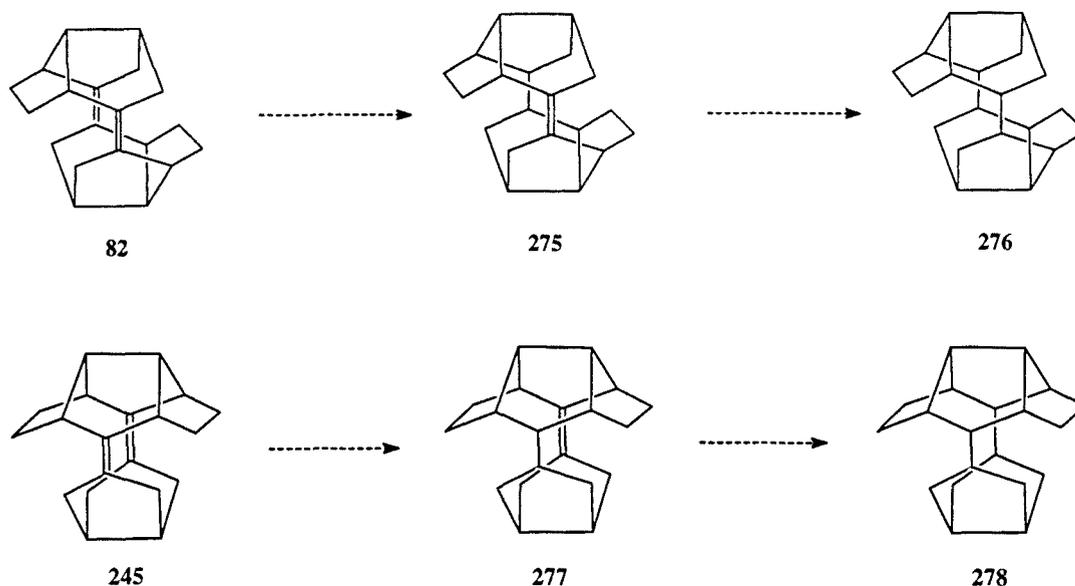
5.5. Hiperestabilidad de los dímeros diénicos 113, 142, 82 y 245.

Hemos comentado previamente que uno de los términos que proporciona la energía total de una molécula en mecánica molecular es la energía de tensión, E_{str} . Como norma general, un cicloalqueno presenta mayor E_{str} que el cicloalcano correspondiente, es decir, presenta una OSE positiva. En 1981, P. v. R. Schleyer¹⁴⁸ descubrió que algunos cicloalquenos presentan una menor E_{str} que su correspondiente cicloalcano y, por lo tanto, tienen valores de OSE negativos. La causa del aumento de tensión al saturar la olefina es el aumento de las tensiones vecinales y transanulares entre los hidrógenos. Estos compuestos, que denominó "alquenos hiperestables" se caracterizan por su resistencia a la hidrogenación catalítica, incluso en condiciones enérgicas, pero reaccionan fácilmente con reactivos oxidantes y es posible su reducción con diimida. Por otro lado, aunque la diferencia de ΔH_f entre alqueno y alcano sigue siendo negativa, es decir, que el proceso de hidrogenación es exotérmico, en las olefinas hiperestables estos valores son inferiores a los normales.

Cuando preparamos los dímeros diénicos 113 y 142 y nos planteamos su reducción por hidrogenación catalítica, ésta resultó infructuosa, recuperándose el producto de partida incluso operando a presión (30-40 atm) y calentado (40-50°C). Sin embargo, como ya se ha comentado, pudo reducirse 142 con dificultad utilizando diimida. Esto nos sugirió la posibilidad de que estos dienos fueran hiperestables. Para comprobarlo, realizamos los cálculos de MM2 de ambos dienos y de los correspondientes productos de mono y dihidrogenación. Asimismo, hicimos los cálculos para los dímeros diénicos 82 y 245.



Esquema 166



Como puede verse en la tabla 25 el orden de hiperestabilidad de los dienos correlaciona bien con la energía de activación de la apertura del ciclobutano y con la ΔH_r de dicho proceso. Así, el compuesto 113, que es el que tiene menor E_a y ΔH_r para el proceso de apertura, es el menos hiperestable, mientras que los dímeros 82 y 245, que son los que poseen E_a y ΔH_r mayores para dicha reacción, son los dienos más hiperestables.

OSE dieno		OSE alqueno		Δ OSE del dieno y OSE alqueno
82	-33,6	275	-17,1	-16,5
113	-19,2	274	-7,2	-12,0
142	-28,9	179	-13,8	-15,1
245	-34,2	277	-18,2	-16,0

Tabla 25 : OSE (Kcal / mol) de los dienos hiperestables 82, 113, 142 y 245 y sus respectivos productos de monohidrogenación calculados con el programa MM2(91).

	C1(5)	C2(4)	C6(8)	C3	C7
137	79,4	57,1		42,0	
155	79,4	54,9	56,8	50,7	45,0
156	79,1	54,6		42,1	
157	78,3	58,8		43,8	
194	86,3	52,6		41,1	

Tabla 26: Desplazamientos químicos significativos en RMN de ^{13}C (ppm) de los pinacoles **137**, **155**, **156** y **157** y del dimesilato **194**.

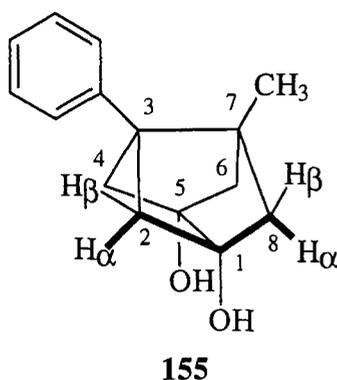


Figura 53

En el caso de **155**, que posee simetría C_s , la asignación de los carbonos 2(4) / 6(8) y 3 / 7, así como las absorciones de los distintos protones metilénicos se realizó mediante los experimentos de homo y heterocorrelación observándose acoplamiento en W entre los protones α (respecto a los grupos hidroxilos) de los carbonos 2(4) y los protones α de 6(8). Es de diagnóstico la observación de un acoplamiento a larga distancia en el espectro de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$ entre los dos protones de los carbonos 6(8) y el grupo metilo, lo que permite la diferenciación respecto a los protones de los carbonos 2(4). En **155** se ha observado que en cada metileno los protones α aparecen más apantallados que los β por lo que razonablemente esta relación debe mantenerse en el resto de los pinacoles tricíclicos, aunque en los otros compuestos no disponemos de elementos suficientes para asegurarlo.

Compuesto	2(4)-H α	2(4)-H β	6(8)-H α	6(8)-H β	J $_{H\alpha-H\beta}$	OH
137	1,60		1,80		6,9	2,98
155	1,87	2,50	1,75	1,97	7,8	3,01
156	1,52		1,88		7,0	2,90
157	2,27		2,36		6,9	3,23
194	2,14		2,21		7,1	-

Tabla 27: Desplazamientos químicos significativos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) significativas en RMN de ^1H de los pinacoles 137, 155-157 y el dimesilato 194.

6.2. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos relacionados con el 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 3,7]octano.

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0 3,7]octano, 135 y sus precursores (131 y 132) no planteó ningún problema, realizándose siguiendo los criterios expuestos en el apartado anterior para los pinacoles puesto que poseen el mismo tipo de simetría.

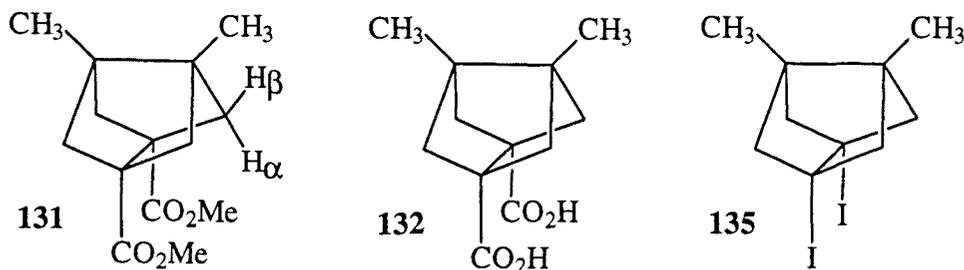


Figura 54

Compuesto	$\underline{\text{C}}\text{H}_3$	$\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}$	$\underline{\text{C}}\text{H}_2$	$\underline{\text{C}}\text{-R}$
131	16,0	47,6	56,1	57,9
132	16,0	48,0	55,9	58,5
135	14,9	45,0	65,6	48,0

Tabla 28: Desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C (ppm) de los compuestos 131, 132 y 135.

Compuesto	CH ₃	CH ₂	J _{Hα-Hβ}
131	1,17	1,68 y 1,90	7,2
132	1,19	1,72 y 1,95	7,5
135	1,19	1,94 y 2,19	7,5

Tabla 29: Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) significativas en RMN de ¹H de los compuestos **131**, **132** y **135**.

En el caso de los productos diméricos **141**, **142**, **181** y **186** dada su simetría presentan el mismo patrón de espectros de RMN de ¹H y ¹³C que sus precursores tricíclicos. Así, en el espectro de RMN de ¹H aparece una única señal correspondiente a los cuatro metilos y un único sistema AB correspondiente a los 8 grupos metilénicos. Para facilitar la comparación de los espectros de RMN de ¹³C a los distintos carbonos se les ha asignado una letra en lugar de la numeración sistemática, que asigna números diferentes a carbonos correspondientes dependiendo de cada compuesto.

Cabe destacar el gran aumento de la constante de acoplamiento geminal entre los protones metilénicos al pasar de los compuestos que contienen en su estructura el sistema de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano (**137**, **141**, **155-157** y **194**) a aquellos que la han perdido (**142**, **181** y **186**). De hecho, la constante de acoplamiento geminal de los compuestos que contienen el esqueleto de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano es excepcionalmente baja (alrededor de 7 Hz, frente a valores de 12-16 Hz para el dieno **142** y sus derivados). Si bien este hecho puede estar asociado con la tensión de los compuestos con el esqueleto de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, no parece estar relacionado con el ángulo de enlace H-C-H, ya que los valores que se obtienen para este ángulo, tanto por rayos X (ver anexos 2 y 3) como por cálculo (HF/3-21G) son muy similares en **141** y **142** (110° y 109° respectivamente).

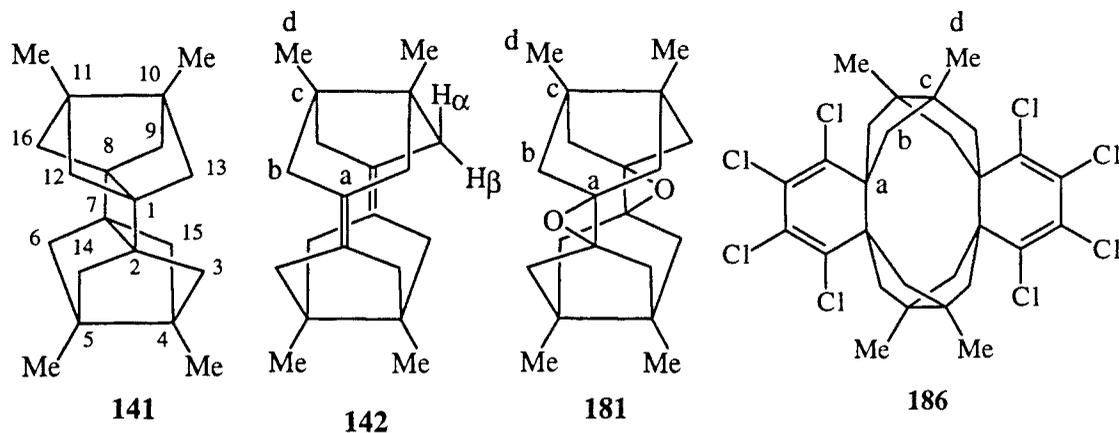


Figura 55

De forma similar, en los espectros de RMN de ^{13}C se observan únicamente cuatro señales que pueden asignarse fácilmente considerando la secuencia DEPT ya que únicamente hay una señal de metilo, una señal de metileno y dos señales de carbono cuaternario. En el caso de **142** la diferenciación entre ambos carbonos cuaternarios no planteó problemas ya que uno es olefínico y el otro alifático, en el caso de **181** uno de los carbonos cuaternarios aparece mucho más desapantallado debido al efecto α de oxígeno y en el caso de **186** el carbono cuaternario más desapantallado se asigna al carbono que forma parte del anillo ciclohexadiénico. Finalmente, en **141** los dos carbonos cuaternarios se dan como intercambiables debido a la pequeña diferencia de desplazamiento químico que existe entre ambos ($\Delta\delta = 0,9$ ppm).

Los dímeros **182** y **185** que han perdido un plano de simetría respecto al dieno **142**, se han asignado por comparación con los correspondientes productos simétricos **181** y **186**, respectivamente, con el producto de partida **142** y mediante los espectros de hetero y homocorrelación. A diferencia del pinacol **155**, al no observar acoplamiento a larga distancia en el espectro de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$, no ha sido posible distinguir entre los protones metilénicos H_α y H_β .

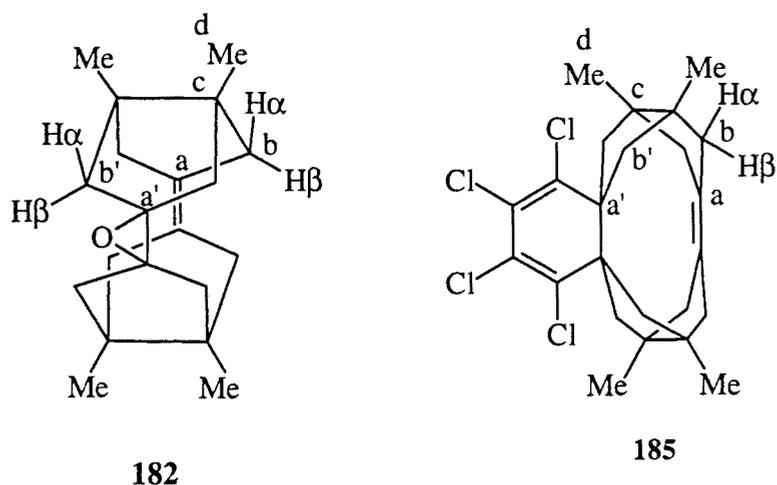


Figura 56

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **180** fue sencilla, siendo de especial utilidad la secuencia DEPT (puesto que solo hay un grupo de carbonos de cada tipo) y el espectro de heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$. Por lo que respecta al espectro de RMN de ^1H de **180** cabe mencionar que en este compuesto pudieron asignarse los protones α y β metilénicos debido a que sólo los α acoplan con los protones metínicos (ángulo diedro próximo a 0°) y aparecen como doble doblete ($J = 15,0 \text{ Hz}$ y $J' = 10,7 \text{ Hz}$), mientras que los β no acoplan (ángulo diedro próximo a 90°) y aparecen como doblete ($J = 15,0 \text{ Hz}$).

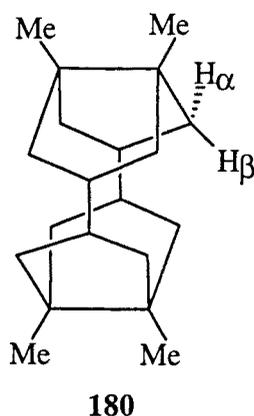


Figura 57

Compuesto	C _d	C _c	C _b	C _{b'}	C _a	C _{a'}
141	16,5	50,9*	54,9	54,9	51,8*	51,8*
142	24,9	42,1	48,4	48,4	130,4	130,4
181	25,8	45,1	46,7	46,7	71,4	71,4
186	26,9	55,1	52,5	52,5	60,2	60,2
182	25,0	46,2	47,9	47,2	129,8	72,3
185	25,3	51,4	47,1	55,7	129,5	59,6
180	29,0	52,6	45,6	45,6	38,4	38,4

Tabla 30: Desplazamientos químicos significativos (ppm) en RMN de ¹³C de 141, 142, 180-182 y 185-186. Las señales del mismo compuesto marcadas con * son intercambiables.

Compuesto	CH ₃	CH ₂	J _{Hα-β}
141	1,09	1,35 y 1,70	6,9
142	1,10	2,01 y 2,50	12,1
181	1,16	1,65 y 1,96	13,5
186	1,30	2,38 y 3,08	17,0
182	1,18	1,93 ^a y 2,44 ^a 2,26 y 2,55	12,1 ^a 16,5
185	1,20	2,00 ^a y 2,35 ^a 1,63 y 1,96	12,2 ^a 13,5
180	0,94	1,67 y 2,20	15,0

Tabla 31: Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento significativas (Hz) en RMN de ¹H de 141, 142, 180-182, 185 y 186. ^a Estos valores corresponden a los protones alílicos.

Los dimeros **177** y **178** presentaron mayor dificultad de asignación ya que, al menor grado de simetría se sumó una pequeña diferencia en el desplazamiento químico de las señales en RMN de ^1H y una menor disponibilidad de muestra que no estaba totalmente pura. En el caso de **177** no pudo realizarse una asignación completa ni del espectro de RMN de ^1H ni del de ^{13}C , en un caso debido a la complejidad del mismo y en el otro por no observarse todas las señales de los carbonos cuaternarios. Por lo que respecta a **178**, en el espectro de RMN de ^{13}C pudieron asignarse todos los carbonos basándose en la secuencia DEPT y en la intensidad relativa de las señales. Los carbonos metilénicos se asignaron en base a su desplazamiento químico: 2(4) deben ser los carbonos más desapantallados debido al efecto β del sustituyente en 3.

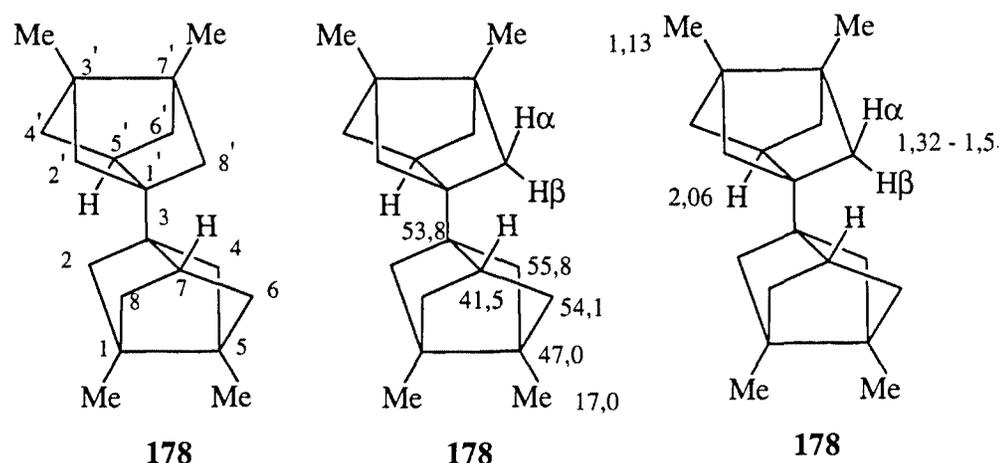


Figura 58

El espectro de RMN de ^{13}C del aducto Diels-Alder **171** ha sido asignado completamente basándose en la secuencia DEPT y en los experimentos de heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$. Para diferenciar los carbonos cuaternarios 4(9) y 6(7) se realizó un espectro de heterocorrelación a larga distancia (HMBC a 60 y 110 ms) observándose en el espectro realizado a 60 ms que los protones metilénicos de las posiciones alílicas 3(10) acoplan únicamente con una de las parejas, que ha de corresponder a los carbonos 4(9). El espectro de RMN de ^1H se asignó sin problemas dada la simetría del mismo y teniendo en cuenta el desplazamiento químico de los diferentes protones. Únicamente los protones α y β de los metilenos del sistema tricíclico no pudieron asignarse inequívocamente. En la figura 59 se recoge la numeración sistemática y los desplazamientos de ^1H y ^{13}C del compuesto **171**.

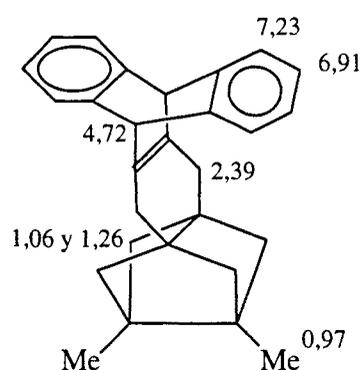
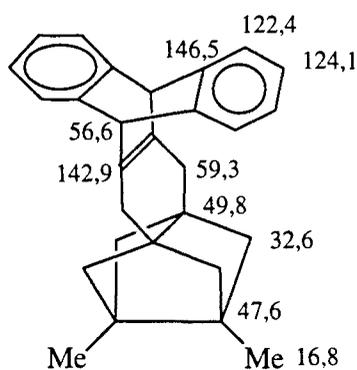
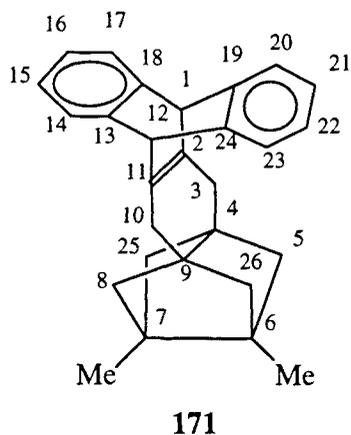


Figura 59



La asignación del aducto **140** fue algo más difícil debido a la menor simetría. Sin embargo, pudo efectuarse a través de los espectros de homo y heterocorrelación, destacando el acoplamiento a cuatro enlaces (W) que aparece entre los protones α (respecto del resto benzofuránico) de los dos tipos de metileno que permitió completar la asignación del esqueleto tricíclico, exceptuando las dos señales correspondientes a los metilos que, en este compuesto, son diferentes. Asimismo, pudieron asignarse completamente las señales correspondientes a los anillos aromáticos. En cada pareja de protones metilénicos uno de los H [3(17)-H $_{\alpha}$] aparece muy apantallado lo que se atribuye a su posición sobre el benceno del resto benzofuránico. Asignados estos protones pudo determinarse el resto considerando que 3(17)-H $_{\alpha}$ acopla con los protones geminales correspondientes y con 6(16)-H $_{\alpha}$ (W a cuatro enlaces), y de ahí puede asignarse los 6(16)-H $_{\beta}$. Por lo que respecta al espectro de RMN de ^{13}C , pudo realizarse la asignación completa pudiéndose incluso diferenciar C4 de C5 mediante un experimento de heterocorrelación a larga distancia (HMBC), que correlacionó C4 con H3(13) $_{\alpha}$ y H3(17) $_{\beta}$ y C5 con H6(16) $_{\alpha}$ y H6(16) $_{\beta}$.

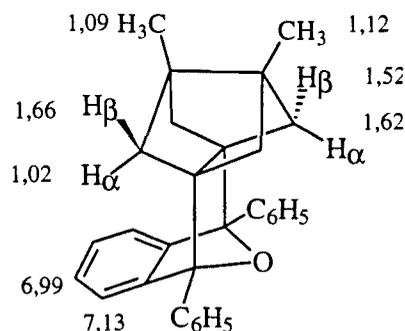
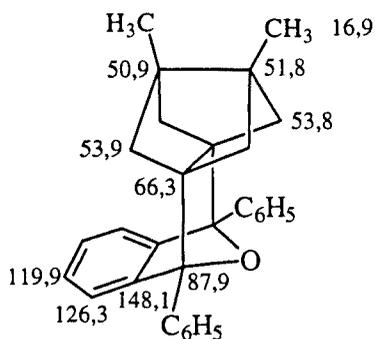
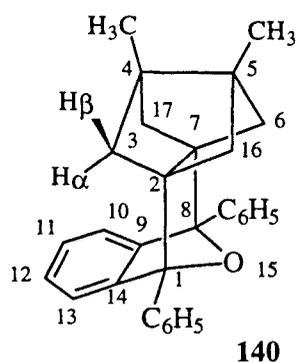


Figura 60

6.3. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los productos relacionados con el triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano.

La asignación de los espectros de RMN de ^{13}C de los derivados monoméricos del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano sustituido en las posiciones 1 y 5 (**134** y **163**) no planteó ningún problema considerando la simetría de los productos, el reducido número de señales y observando la secuencia DEPT. En la tabla 32 se recogen los desplazamientos en RMN de ^{13}C de ambos compuestos así como los del diester **108** y el diácido **109** previamente descritos en la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias⁴⁴.

Compuesto	C3(7)	C2(4,6,8)	C1(5)	1(5)-C
108	37,1	50,1	57,1	173,5
109	37,3	50,1	57,7	179,6
134	38,4	59,4	44,3	-
163	36,6	51,5	42,4	118,6

Tabla 32: Desplazamientos químicos significativos (ppm) en RMN de ^{13}C de los compuestos **108**, **109**, **134** y **163**.

Por lo que respecta a los espectros de RMN de ^1H de estos compuestos, en comparación con los análogos dimetilados sería de esperar que fuesen más complejos debido a los acoplamientos de los protones metínicos cabeza de puente con los protones metilénicos. Sin embargo, en algunos casos dichos acoplamientos son de una magnitud muy baja por lo que el espectro queda reducido a un singlete ancho, correspondiente a los protones metínicos, y un sistema AB más o menos ancho correspondiente a los protones metilénicos. El dinitrilo **163** presenta únicamente tres absorciones, dos que integran cuatro protones cada una, correspondientes a los protones metilénicos α y β , respectivamente, y una que integra dos protones correspondiente a los dos protones metínicos. En el de **134** la absorción correspondiente a los protones metínicos aparece solapada con una de las señales correspondiente a los protones metilénicos.

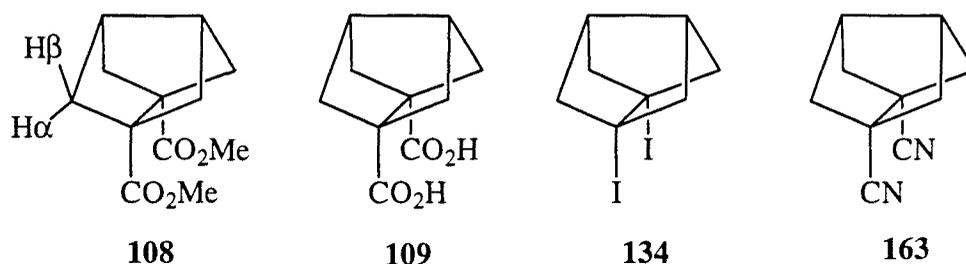


Figura 61

Compuesto	CH	CH ₂		J _{H_α-β}
108	2,48	1,84		-
109	2,35	1,68		-
134	2,03	2,03	2,12	8,2
163	2,61	1,95	2,04	7,7

Tabla 33: Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento significativas (Hz) en RMN de ¹H de los compuestos 108, 109, 134 y 163.

En cuanto a los productos diméricos 112, 113 y 188, la interpretación de los espectros de RMN de ¹³C resultó sumamente sencilla debido a su simetría, ya que en todos ellos sólo hay un carbono metínico, un carbono metilénico y un carbono cuaternario. Los espectros de RMN de ¹H tampoco plantearon problemas teniendo en cuenta la integración de las señales y que los protones α de los metilenos no acoplan con los metinos (ángulo diedro próximo a 90°), por lo que aparecen como doblete mientras que los β aparecen como doblete.

Compuesto	RMN de ^{13}C			RMN de ^1H				
	CH	CH_2	C	CH	CH_2		$J_{\text{H}\alpha\text{-}\beta}$	$J_{\text{H}\beta\text{-H}\gamma}$
112	39,4	48,2	49,4	2,19	1,42	1,52	8,8	-
113	33,7	39,7	133,0	2,37	2,17	2,43	12,5	7,0
188	35,4	37,8	73,4	2,82	1,54	2,21	13,7	9,3

Tabla 34: Desplazamientos químicos (ppm) y constantes de acoplamiento significativas ^1H / ^1H (Hz) en RMN de ^1H y ^{13}C de **112**, **113** y **188**.

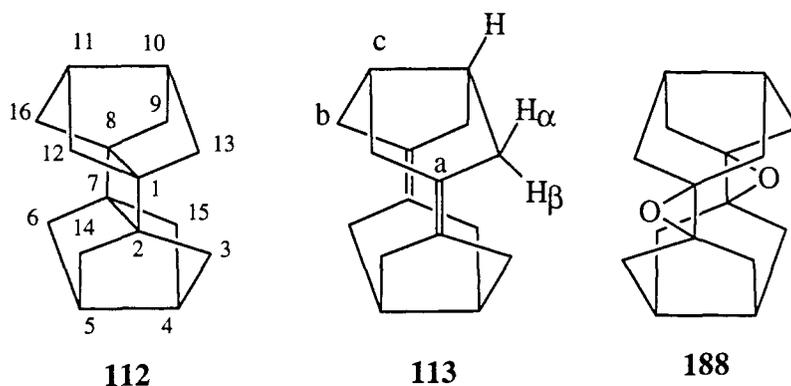


Figura 62

Finalmente, el aducto Diels-Alder del alqueno piramidalizado **111** con el 1,3-difenilisobenzofurano se asignó observando los espectros de ^1H , ^{13}C , homocorrelación y heterocorrelación y por comparación con **140**. Como en éste, se observa un fuerte apantallamiento de los protones 3(17)- H_α al encontrarse sobre el anillo aromático. A partir de estos protones, que aparecen como doble doblete, pueden asignarse 3(17)- H_β y 6(16)- H_α , al presentar con estos últimos un acoplamiento a cuatro enlaces (W). Por su parte, los protones β también aparecen como doble doblete al tener dos acoplamientos, uno con su geminal y otro con los protones metínicos de las posiciones 4 ó 5 respectivamente. La asignación de la parte aromática no presentó problemas y se realizó por comparación con la de **140**.

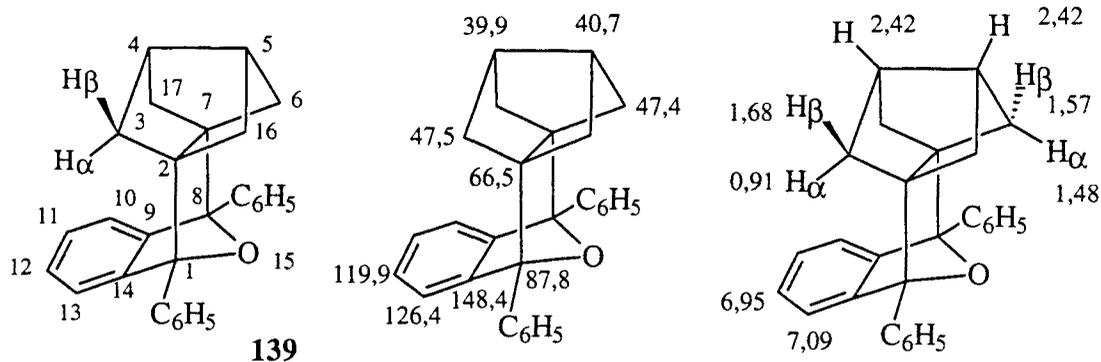
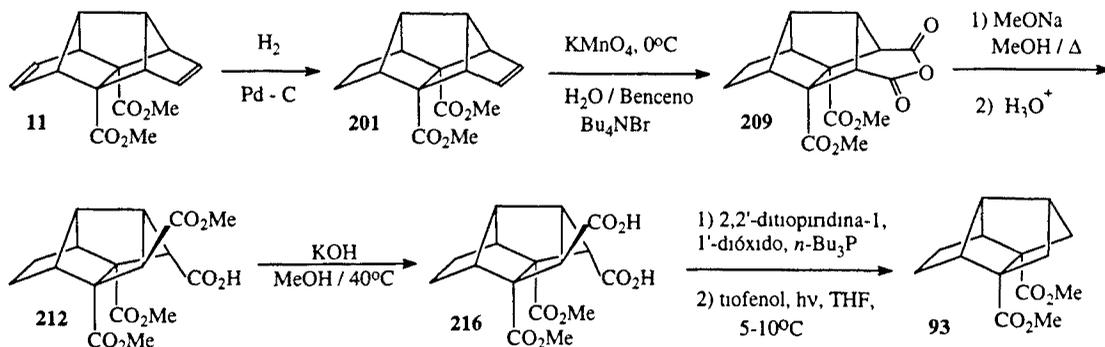


Figura 63

6.4. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos relacionados con el tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, **93.**

Como ya hemos comentado previamente, en la presente Tesis Doctoral se ha puesto a punto una nueva secuencia sintética para la preparación del diester tetracíclico **93** a partir del diester pentacíclico **201** (esquema 167). Si bien pudo realizarse la asignación completa de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de todos los productos implicados en esta secuencia, en la mayoría de las ocasiones, debido a la complejidad de los mismos, fue necesario recurrir a experimentos de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$ y heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$.



Esquema 168

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y de ^{13}C de **201** se efectuó en base a los espectros de homo y heterocorrelación y por comparación con los espectros del dieno de partida, **11**, y del producto de dirreducción, **208**, que se encontraban descritos en la bibliografía^{45,168}.

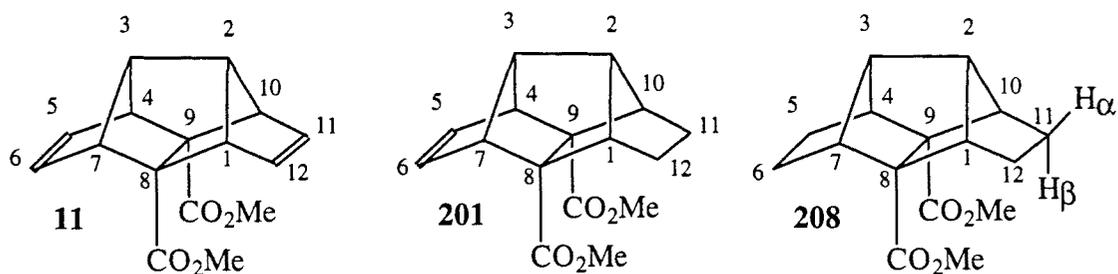


Figura 64

Compuesto	11	201	208
$\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$	172,6	172,3	172,3
$\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	51,5	51,3	51,1
C5(6)	132,6	130,8	22,4
C11(12)	132,6	22,8	22,4
C1(10)	64,2	60,2	57,9
C4(7)	64,2	62,8	57,9
C2	58,7	46,0	47,4
C3	58,7	60,5	47,4
C8(9)	69,3	63,1	60,2

Tabla 35: Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ^{13}C de los compuestos **11**, **201** y **208**.

Compuesto	11	201	208
CH ₃	3,56	3,59	3,67
1(10)-H	3,28	2,78	2,49
2-H	2,48	2,05	2,36
3-H	2,48	2,54	2,36
4(7)-H	3,28	3,11	2,49
5(6)-H	6,05	5,91	-
5(6)-H _α	-	-	1,49
5(6)-H _β	-	-	1,86
11(12)-H	6,05	-	-
11(12)-H _α	-	1,52	1,49
11(12)-H _α	-	1,99	1,86

Tabla 36: Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ¹H de los compuestos **11**, **201** y **208**.

La asignación de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C del anhídrido **209** se realizó en base a los desplazamientos químicos de los diferentes protones y carbonos y a los espectros de homo y heterocorrelación. Para la asignación del espectro de RMN de ¹H es fundamental la diferenciación de los protones metínicos α-anhídrido (posiciones 9 y 10) de los protones de las posiciones 3(6). En el primer caso se observa un doblete (J = 2,7 Hz) debido al acoplamiento de estos hidrógenos con el metino cabeza de puente de la posición 1, mientras que la señal correspondiente a 3(6)-H es un doble triplete (J = 2,0 Hz, J = 2,7 Hz) como consecuencia del acoplamiento de éstos con el protón de la posición 2 y con los protones α de las posiciones 4(5). A partir de 9(10)-H y 3(6)-H pueden asignarse, observando el espectro de homocorrelación, 1-H, 2-H y 4(5)-H. La diferenciación entre los protones 4(5)-H_α y 4(5)-H_β se basó en su desplazamiento químico y en la comparación con los compuestos **11**, **201** y **208**. Asignado totalmente el espectro de RMN de ¹H la asignación del espectro de RMN de ¹³C no planteó problemas en base a la secuencia DEPT y el espectro de heterocorrelación.

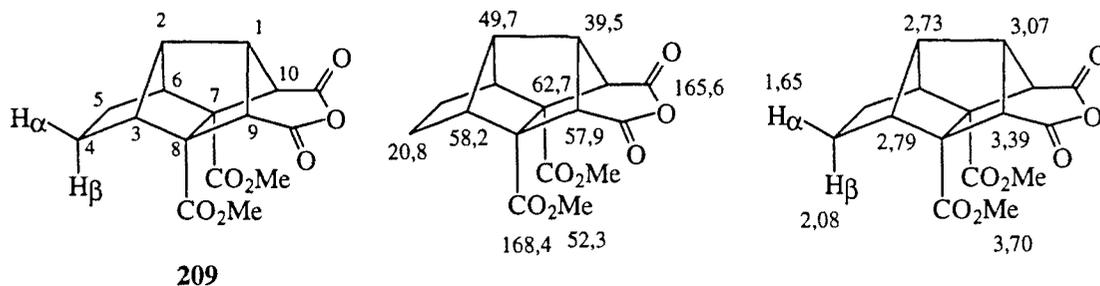


Figura 65. Datos de RMN de ^1H y ^{13}C de **209**.

La asignación de los espectros de RMN de ^1H de **212** y **216** resultó más compleja debido a la ausencia de simetría y al solapamiento de algunas señales. Con todo, a través de los espectros de homo y heterocorrelación pudo efectuarse la asignación que se recoge en la tabla 38. Cabe destacar que en el caso de **212**, la epimerización del ester de la posición 10 se traduce en la desaparición del acoplamiento de 10-H con 1-H, apareciendo 10-H como singulete (ángulo diedro próximo a 90°). Lo mismo sucede con el diester diácido **216**. Respecto a los espectros de RMN de ^{13}C pudieron asignarse en su totalidad utilizando la secuencia DEPT y, especialmente, el espectro de heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$. En el espectro de RMN de ^{13}C , la característica más sobresaliente es el apantallamiento que se observa en la señal correspondiente a C6 ($\delta = 52,8$ ppm) comparado con la señal de este carbono en el anhídrido ($\delta = 58,2$ ppm) debido al efecto γ del grupo metoxicarbonilo epimerizado. También C7 aparece muy apantallado (Tabla 37).

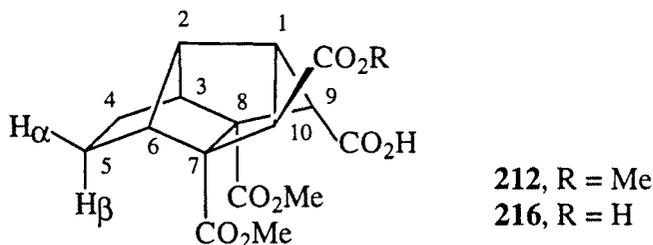


Figura 66

	212	216
C1	39,5	39,8
C2	50,1	50,3
C3	60,2	59,9
C4	21,8	21,6
C5	21,7	21,9
C6	52,8	53,0
C7	56,8	56,4
C8	63,8	63,8
C9	60,6*	60,9
C10	61,2*	60,8
CO ₂ CH ₃	51,9, 52,16 y 52,25	52,0 y 52,1
<u>CO</u> ₂ CH ₃	170,97, 171,05 y 171,13	170,5 y 171,2
<u>CO</u> ₂ H	174,9	175,9 y 176,4

Tabla 37: Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ¹³C de 212 y 216. Las señales marcadas con * son intercambiables.

	212	216
1-H	3,02	2,76
2-H	2,57	2,51
3-H	2,49	2,55
4-H _β	1,45-1,61	1,33
4-H _α		1,49
5-H _α		
5-H _β	2,38	2,34
6-H		2,39
9-H	3,19	3,23
10-H	3,21	3,02
CH ₃	3,60, 3,66 y 3,68	3,55 y 3,57

Tabla 38: Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ¹H de 212 y 216.

6.5. Asignación de los espectros de RMN de los derivados triquinacénicos 218 y 225.

La asignación de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del diéster tricíclico **218** no planteó problemas considerando la simetría del mismo. En el espectro de RMN de ^1H la única dificultad residió en diferenciar los protones 10-H y 4-H lo que se consiguió basándose en la multiplicidad de las señales y en el espectro de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$ en el que se observa que además de acoplar entre si, 4-H acopla con los protones olefínicos, mientras que 10-H lo hace con los protones metínicos de las posiciones 1 y 7. Sin embargo, no fue posible diferenciar entre 8(9)- H_α y 8(9)- H_β debido a la complejidad de las señales y que ambos protones acoplan con 1(7)-H. La asignación del espectro de RMN de ^{13}C tampoco planteó problemas considerando la simetría del producto, la intensidad relativa de las señales y la secuencia DEPT. De nuevo la única dificultad residió en diferenciar C4 de C10 que pudo realizarse observando el espectro de heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$.

La interpretación de los espectros de RMN de ^1H de **225**, producto de reducción de **218**, resultó más compleja ya que hubo que diferenciar los protones metilénicos α y β de las posiciones 3(5) y, además, los protones α -éster aparecen solapados con 10-H. La asignación completa pudo realizarse estudiando los espectros de homo y heterocorrelación, pero no pudieron determinarse las constantes de acoplamiento debido a la complejidad de las señales por lo que todas se dan como multipletes. Como en el caso de **218** no pudieron diferenciarse 8(9)- H_α de 8(9)- H_β . En la tabla 39 se recogen los desplazamientos químicos en RMN de ^1H de los dos derivados triquinacénicos y en la tabla 40 los desplazamientos químicos de ^{13}C .

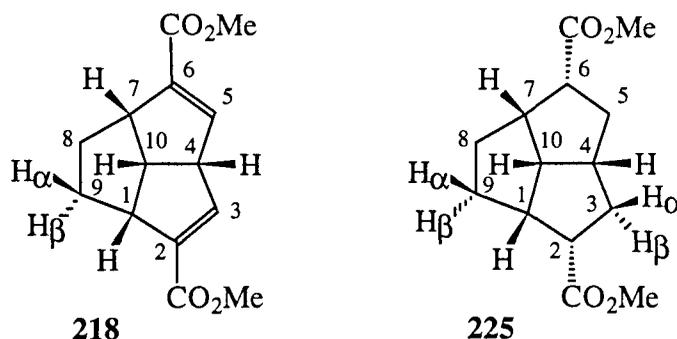


Figura 67

	218	225
1(7)-H	3,35	2,65
2(6)-H	-	2,96
3(5)-H	6,62	-
3(5)-H _β	-	2,06
3(5)-H _α	-	1,75
4-H	3,86	2,44
8(9)-H _α y 8(9)-H _β	1,71 y 1,99	1,40 y 1,58
10-H	3,58	2,96
CH ₃	3,73	3,73

Tabla 39: Desplazamientos químicos (ppm) de RMN de ¹H de 218 y 225.

	218	225
C1(7)	49,8	46,8
C2(6)	139,6	51,18
C3(5)	142,3	35,1
C4	56,4	41,8
C8(9)	33,6	29,8
C10	51,9	56,8
CH ₃	51,4	51,2
CO	165,3	174,3

Tabla 40: Desplazamientos químicos en RMN de ¹³C de 218 y 225.

6.6. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos tetracíclicos 93, 94 y 96.

Si bien el diéster **93** y el correspondiente diácido **94** se encontraban descritos en la Tesina de Licenciatura de J. Castañé⁴⁴ y en la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias⁴⁶, respectivamente, en estos trabajos sólo se pudieron realizar los espectros de RMN de ^1H de 200 MHz por lo que no pudieron asignarse en su totalidad los desplazamientos químicos de los protones debido a la complejidad de los espectros obtenidos. Por ello, en el presente trabajo se realizó un estudio de ambos compuestos y de **96** utilizando los espectros de RMN Ode ^1H , de homo y heterocorrelación registrados en un aparato de 500 MHz, lo que permitió la asignación completa de todas las señales de los tres compuestos tetracíclicos. En el caso de los espectros de RMN de ^{13}C estos estaban asignados para **93** y **94** y el de **96** se asignó sin problemas por comparación con los anteriores.

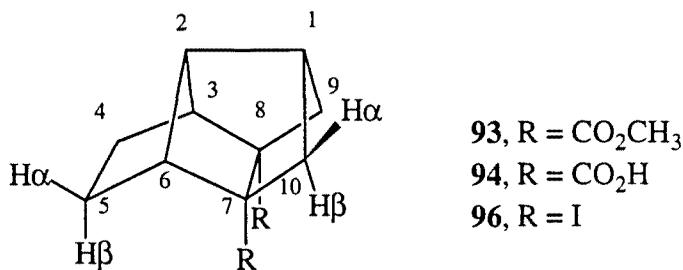


Figura 68

La asignación del espectro de RMN de ^1H de **93** se inició determinando las señales de los protones de los metilenos 4(5). Puesto que este metileno ($\delta = 22,2$ ppm) es fácilmente distinguible de los carbonos metilénicos de las posiciones 9(10), que aparecen más desapantallados ($\delta = 50,0$ ppm), observando el espectro de heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ pueden asignarse 4(5)-H. Para diferenciar 4(5)-H _{α} de 4(5)-H _{β} se recurrió al espectro de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$ ya que 4(5)-H _{β} no acopla con 3(6)-H (ángulo diedro próximo a 90°), mientras que 4(5)-H _{α} acopla con 3(6)-H. A partir de 4(5)-H _{α} pudo asignarse 3(6)-H observando el espectro de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$ y a partir de éste, pudo diferenciarse 2-H de 1-H, el cual aparece solapado con la absorción correspondiente a 3(6)-H. Para diferenciar los dos protones metilénicos de los carbonos 9(10) también se utilizó el espectro de homocorrelación $^1\text{H} / ^1\text{H}$, observando que sólo uno de ellos [9(10)-H _{β}] acopla con el metino

1-H. Observando un modelo molecular de **93**, se ve que 9(10)-H_α forma con 1-H un ángulo diedro próximo a 90°, por lo que el acoplamiento entre ellos será prácticamente nulo, mientras que 9(10)-H_β si que debe acoplar con 1-H.

La asignación del espectro de RMN de ¹H del diácido **94** y de **96** se realizó por comparación con la del diéster resultando en el caso de **94** más fácil por el hecho de que las señales de 3(6)-H y 1-H que en **93** aparecen solapadas, en **94** se diferencian. Por el contrario, en **96** no sólo no se separan, sino que, además, se solapan las absorciones de los protones metilénicos de las posiciones 9(10).

	93	94	96
1-H	2,34	2,38	2,16-2,24
2-H	2,40	2,47	2,00
3(6)-H	2,34	2,41	2,16-2,24
4(5)-H _α	1,46	1,50	1,62
4(5)-H _β	1,98	2,10	1,80
9(10)-H _α	1,91	1,98	2,16-2,24
9(10)-H _β	1,83	1,91	2,16-2,24

Tabla 41: Desplazamientos químicos (ppm) en RMN de ¹H de los compuestos tetracíclicos **93**, **94** y **96**.

	93	94	96
C1	34,7	34,7	37,9
C2	50,3	50,7	44,9
C3(6)	57,8	57,8	63,1
C4(5)	22,2	22,0	24,8
C7(8)	58,3	58,7	55,7
C9(10)	50,0	50,0	58,0
<u>C</u> OO	173,1	179,8	-

Tabla 42: Desplazamientos químicos (ppm) significativos en RMN de ¹³C de los compuestos tetracíclicos **93**, **94** y **96**.

6.7. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los productos obtenidos por reacción de 135 y 233.

La asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de **256** resultó difícil debido a la inestabilidad del producto, lo que imposibilitó su aislamiento de la mezcla de reacción, por lo que la asignación debió realizarse a partir de los espectros de la mezcla de reacción. El espectro de RMN de ^{13}C pudo asignarse en su totalidad ya que eran conocidas las absorciones de los otros productos de la mezcla, esto es, el dímero **142** y el dímero parcialmente reducido **178**. En el caso del espectro de RMN de ^1H no pudo asignarse la totalidad de las absorciones debido a que algunas aparecen solapadas con las de **178**. Cabe destacar el desapantallamiento ($\delta = 3,0$ y $3,4$ ppm) que sufren los protones metilénicos alílicos de las posiciones 15(18,19,20) de **256** respecto a sus análogos del dímero **142** ($\delta = 2,0$ y $2,5$ ppm) lo que podría explicarse, al menos en parte, por un efecto de van der Waal²³⁶ debido a la congestión estérica que tiene estos protones de **256** al encontrarse muy próximos ($1,85 \text{ \AA}$, calculado por MM2 y MM3) de los protones metilénicos de los carbonos 4(5,10,11).

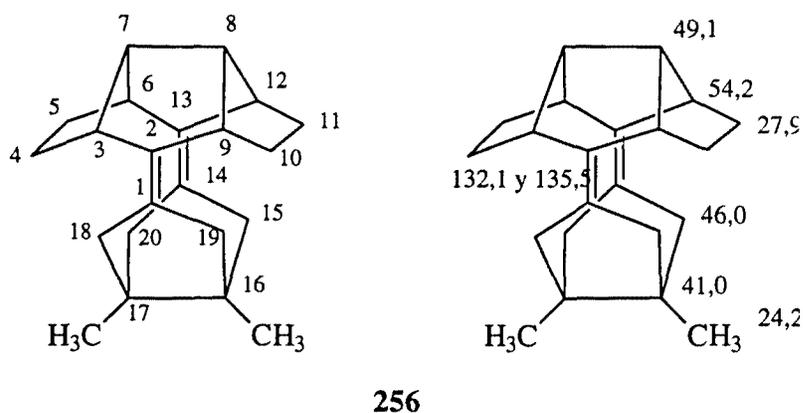
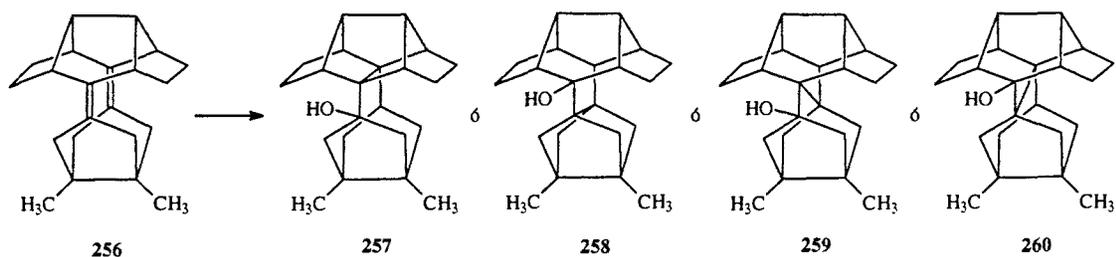


Figura 69

Como hemos comentado previamente, cuando **256** se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice no se pudo aislar dicho compuesto, sino un producto de hidratación del mismo, que, *a priori*, podría corresponder a uno de los cuatro que se indican en el esquema 168.



Esquema 169

Para determinar cuál de las cuatro estructuras correspondía a la de nuestro producto tuvo que realizarse un estudio detenido de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C . La observación de las constantes de acoplamiento y la multiplicidad de las señales correspondientes a los metilenos de la subunidad bicíclica, pusieron de manifiesto que necesariamente el protón que se incorpora al dieno lo hace en dicha subestructura, ya que se observa que éste protón acopla con uno de los protones metilénicos lo que nos permite descartar las estructuras **258** y **259** en las que el protón se encuentra en la subunidad tetracíclica. Diferenciar entre **257** y **260** es más complejo, ya que los espectros de heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ no son concluyentes. Sin embargo, la comparación de las constantes de acoplamiento de los protones metilénicos del producto de hidratación de **256** con las de varios compuestos^{153b} con los esqueletos del triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y del triciclo[3.3.2.0^{3,7}]decano parecen indicar que dicho producto es **260**, que por otro lado parece un compuesto mucho menos tensionado que **257**. Así, las constantes geminales de los protones metilénicos de este producto tienen un valor de $J = 10,5$ Hz, coincidente con los observados en el esqueleto del triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano ($J \sim 10-11$ Hz), siendo el valor de dicha constante para los compuestos con el esqueleto del triciclo[3.3.2.0^{3,7}]decano de $J \sim 12$ Hz. Asimismo, las constantes de acoplamiento vecinales de los protones metilénicos con el protón metínico es, en el caso de derivados del triciclo[3.3.2.0^{3,7}]decano muy superior ($J \sim 6$ Hz) a la observada en nuestro caso ($J \sim 3$ Hz) coincidente con las observadas en el esqueleto del triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano ($J \sim 2-3$ Hz). En la figura 70 se recoge la numeración sistemática de **260** y los desplazamientos químicos (ppm) de ^1H y ^{13}C de dicho compuesto. La asignación del espectro de RMN de ^{13}C se ha hecho en base a los desplazamientos químicos observados, la heterocorrelación $^1\text{H} / ^{13}\text{C}$ y la secuencia DEPT. Para diferenciar los metinos 3(9) de los 6(12) se ha considerado el desapantallamiento que deben sufrir los metinos 3(9) debido al efecto β del OH.

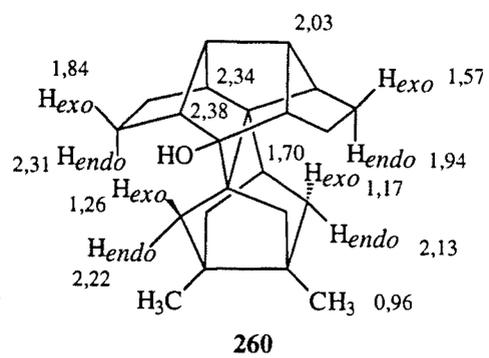
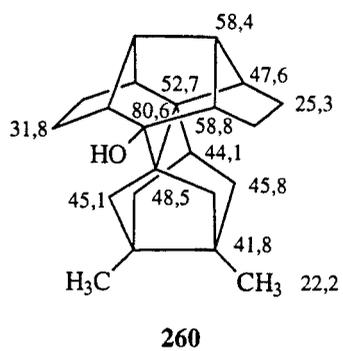
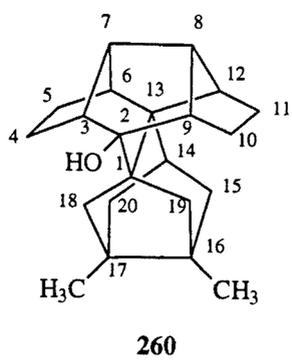


Figura 70

CONCLUSIONES

1. Se ha puesto a punto un método de obtención de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dioles 3,7-disustituídos por acoplamiento pinacolínico intramolecular de biciclo[3.3.0]octano-3,7-dionas 1,5-disustituídas, utilizando titanio en bajo grado de oxidación como reductor. Los grupos éster no son compatibles con las condiciones energéticas de la reacción.
2. Se han obtenido 3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **134** y 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **135**, a partir de los correspondientes ácidos dicarboxílicos por reacción de éstos con yodosobencenodiacetato y yodo.
3. A partir de **134** y **135** se han generado los alquenos altamente piramidalizados triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno, **111**, y 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-3(7)-eno, **138**, por reacción con *t*-butil-litio, sodio en dioxano a reflujo o aleación sodio-potasio en THF. Estos alquenos piramidalizados han sido atrapados por reacción con 1-3-difenilisobenzofurano y, en el caso de **138**, también con 11,12-dimetil-9,10-etanoantraceno, **169**.
4. En ausencia de dienos, los alquenos **111** y **138** dimerizan a los compuestos ciclobutánicos **112** y **141** respectivamente, los cuales experimentan una fácil reacción de retrocicloaddición térmica [2 + 2] a los correspondientes dienos **113** y **142**.
5. Se ha realizado un estudio experimental por DSC y RMN de ¹H que ha permitido obtener los valores de la energía de activación y la entalpía de reacción para la retrocicloaddición [2 + 2] de **141** a **142**. Los valores de la entalpía de reacción correlacionan bien con los obtenidos utilizando cálculos *ab initio* con correlación electrónica (MP2) y de mecánica molecular (MM2).
6. Se ha iniciado un estudio de la reactividad de los dienos **113** y **142** preparándose a partir de **142**: a) el derivado ciclobutánico **141**; b) el producto de hidrogenación **180** por reducción con diimida; c) el diepóxido **181** por reacción con ácido *meta*-cloroperbenzoico o dimetildioxirano, y d) los compuestos **185** y **186** que derivan de la reacción de Diels-Alder con tetraclorotiofeno-S,S-dióxido, **183**. Por su parte, **113** se ha transformado en el derivado ciclobutánico **112** y en el diepóxido **188**.

7. Se ha puesto a punto un nuevo método para la síntesis del tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, **93**, a partir de pentaciclo[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodeca-5,11-dieno-8,9-dicarboxilato de dimetilo, **11**, producto fácilmente asequible a escala de gramos a partir de ciclopentadieno y acetiléndicarboxilato de dimetilo. Este método resulta ventajoso frente a los previamente desarrollados por nuestro grupo de investigación, tanto por lo que hace referencia al número de etapas sintéticas como por la posibilidad de trabajar a mayor escala.

8. Se ha preparado tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]dec-7-eno, **80**, por tratamiento de 7,8-diyodo-tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano, **96**, obtenido a su vez a partir de **93**, con *t*-butil-litio o sodio a reflujo de dioxano. Este alqueno fuertemente tensionado ha sido atrapado por reacción con 1,3-difenilisobenzofurano obteniéndose una mezcla de estereoisómeros que no ha podido ser separada. En ausencia de un agente atrapante se obtiene una mezcla compleja de productos en la que se detectan dos compuestos dímeros que podrían corresponder a los dímeros *sin* y *anti* **82** y **232**.

9. Se ha efectuado la primera reacción de acoplamiento cruzado de dos alquenos altamente piramidalizados generándolos simultáneamente a partir de **135** y **233** con sodio fundido a reflujo de dioxano. El uso de una relación molar **135** / **233** de 4 / 1 conduce a una mezcla relativamente simple cuyos componentes mayoritarios son el dieno **142** y un producto de acoplamiento cruzado cuya estructura parece corresponder a **256**, un dimetiltetrasedodecaedradieno. Si bien **256** ha resultado inestable, hidratándose en las condiciones de cromatografía en columna a un compuesto cuya posible estructura es **260**, ha podido ser transformado en el diepóxido **281** por reacción con dimetildioxirano.

10. El acoplamiento cruzado de alquenos piramidalizados descrito en la conclusión anterior ha abierto las puertas para una síntesis convergente del dodecaedro basada en el acoplamiento de dos unidades de 12 y 8 átomos de carbono respectivamente a partir de precursores fácilmente asequibles y funcionalizables.

11. Se han efectuado cálculos teóricos de mecánica molecular y mecánica cuántica sobre algunos de los compuestos objeto de esta Tesis habiendo estudiado: a) las geometrías y las energías de tensión olefínicas de los alquenos piramidalizados **80**, **111**, **138** y **235**; b) el proceso de dimerización de **138** al dímero ciclobutánico **141**; c) la retrocicloaddición [2 + 2] de los dímeros ciclobutánicos **81**, **112** y **141** a los correspondientes dienos **82**, **113** y **142**; d) la energía y geometrías de los dienos **82**, **113**, **142** y **245** y sus productos de mono y dihidrogenación. Cabe destacar que:

- la energía de tensión olefínica (OSE) de **111** es superior a la de todos los alquenos piramidalizados descritos hasta el momento exceptuando a **266**,
- los cálculos indican que la dimerización de **138** es un proceso no concertado que transcurre a través de un dirradical; asimismo, la retrocicloaddición [2 + 2] de los dímeros ciclobutánicos **81**, **112** y **141** a los dienos **82**, **113** y **142**, son procesos no concertados aunque sólo para el proceso de conversión de **81** en **82** llegó a determinarse el mínimo que correspondería al dirradical intermedio,
- además, los dienos **82**, **113**, **142** y **245**, así como sus productos de monorreducción, han resultado ser alquenos hiperestables, difícilmente hidrogenables, si bien **82** y **113** han podido ser transformados en diversos derivados por reacción con diimida, dimetildioxirano, etc...

12. En la presente Tesis Doctoral se han preparado por primera vez y caracterizado completamente por sus datos espectroscópicos y análisis elemental los siguientes compuestos:

- 1,5-(2,2'-bifenileno)biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, **152**,
- 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, **137**,
- 3-fenil-7-metiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, **155**,
- tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{1,6}]dodecano-8,9-diol, **156**,
- 3,7-(2,2'-bifenileno)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, **157**,
- dimesilato del tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{1,6}]dodecano-8,9-diol, **194**,
- 1,5-dimetil-3,7-diyotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **135**,
- 1,8-difenil-4,5-dimetil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, **140**,
- 6,7-dimetiloctaciclo[10.6.6.1^{4,7}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,18}.0^{19,24}]hexacosa-2(11)-13,15,17,19,21,23-heptaeno, **171**.
- 4,5,10,11-tetrametilheptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, **141**,
- 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, **142**,

- 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadecano, **180**,
- 1,2/7,8-diepoxi-4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadecano, **181**,
- 2,3,4,5-tetracloro-8,9,14,15-tetrametilhexaciclo[12.2.1.1^{6,9}.1^{8,11}.1^{12,15}.0^{1,6}]icosa-2,4,11-trieno, **185**,
- 2,3,4,5,12,13,14,15-octacloro-8,9,18,19-tetrametilheptaciclo[12.2.1.1^{6,9}.1^{8,11}.1^{16,19}.0^{1,6}.0^{11,16}]icosa-2,4,12,14-tetraeno, **186**,
- triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarbonitrilo, **163**,
- 1,5-diyotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **134**,
- 1,8-difenil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, **139**,
- heptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, **112**,
- pentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, **113**,
- 1,2/7,8-diepoxipentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadecano, **188**,
- pentaciclo[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodec-5-en-8,9-dicarboxilato de dimetilo, **201**,
- anhídrido del ácido (3 α ,6 α ,7 β ,8 β ,9 β ,10 β)-7,8-bis(metoxicarbonilo)-tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-9,10-dicarboxílico, **209**,
- ácido (\pm)-(3 α ,6 α ,7 β ,8 β ,9 β ,10 α)-7,8,10-tris(metoxicarbonil)-tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-9-carboxílico, **212**,
- ácido (\pm)-(3 α ,6 α ,7 β ,8 β ,9 β ,10 α)-7,8-bis(metoxicarbonil)-tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-9,10-carboxílico, **216**,
- 7,8-diyodotetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano, **96**,
- 8,9-dihidrotriquinaceno-2,6-dicarboxilato de dimetilo, **218**,
- perhidrotriquinaceno-2,6-dicarboxilato de dimetilo, **225**.

BIBLIOGRAFÍA

1. (a) P. E. Eaton y T. W. Cole, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 962-964; (b) P. E. Eaton y T. W. Cole, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3157-3158.
2. (a) P. E. Eaton, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 1421-1436; (b) A. Bashir-Hashemi, S. Iyer, J. Alster y N. Slagg, *Chem. Ind.*, **1995**, 551-555; (c) G. W. Griffin y A. P. Marchand, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 997-1010.
3. (a) G. Maier, S. Pfriem, U. Schäfer y R. Matusch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 520-521; (b) G. Maier, H. Rang y D. Born, "Stabilization of cage compounds through steric hindrance by *tert*-butyl groups" en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1990**, pp 219-259.
4. (a) L. A. Paquette, D. W. Balogh, R. Usha, D. Kountz y G. G. Christoph, *Science*, **1981**, *211*, 575-576; (b) R. J. Ternansky, D. W. Balogh y L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4503-4504; (c) L. A. Paquette, R. J. Ternansky, D. W. Balogh y G. Kentgen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5446-5450; (d) L. A. Paquette, *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 1291-1301; (e) L. A. Paquette, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1982**, *79*, 4495-4498; (f) L. A. Paquette, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1051-1065; (g) L. A. Paquette, "The [n]peristylane-polyhedrane connection", en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1990**, pp 313-352.
5. (a) W. D. Fessner, B. A. R. C. Murty, J. Worth, D. Hunkler, H. Fritz, H. Prinzbach, W. D. Roth, P. von Schleyer, A. B. McEwen y W. F. Maier, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 452-454; (b) H. Prinzbach y W. D. Fessner, en *Organic Synthesis: Modern Trends*, Ed. O. Chizhov, Blackwell Scientific, Oxford, **1987**, pp. 23-42; (c) W. D. Fessner y H. Prinzbach, "The Pagodane route to Dodecahedrane" en *Cage Hydrocarbons*, Ed. Olah, John Wiley & Sons, Inc., New York, **1990**, pp 353-405; (d) H. Prinzbach y K. Weber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *33*, 2239-2257; (e) M. Bertau, J. Leonhardt, A. Weiler, K. Weber y H. Prinzbach, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 570-579.
6. (a) L. A. Paquette y D. W. Balogh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4502-4503; (b) L. A. Paquette, R. J. Ternansky y D. W. Balogh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4502-4503;

- (c) L. A. Paquette, Y. Miyahara y C. W. Doecke, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1716-1718; (d) L. A. Paquette, J. C. Weber y T. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1303-1304; (e) L. A. Paquette, D. R. Lagerwall, J. L. King, S. Niwayama y R. Skerlj, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 5259-5262; (f) L. A. Paquette, D. R. Lagerwall, J. L. King y S. Niwayama, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6529-6532.
7. (a) W. D. Fessner, B. A. R. C. Murty, P. R. Spurr, R. Pinkos, J. P. Melder, H. Fritz y H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 1697-1717; (b) B. A. R. C. Murty, R. Pinkos, P. R. Spurr, W. D. Fessner, H. Fritz, L. Knothe, *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 1719-1739; (c) G. Lutz, R. Pinkos, B. A. R. C. Murty, P. R. Spurr, W. D. Fessner, H. Fritz, L. Knothe y H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 1741-1751; (d) J. P. Melder, R. Pinkos, H. Fritz, J. Wörth y H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10213-10231; (e) R. Pinkos, J. P. Melder, K. Weber, D. Hunkler y H. Prinzbach, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7173-7191; (f) K. Scheumann, F. Wahl y H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 615-618; (g) K. Weber, H. Fritz y H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 619-622.
8. P. E. Eaton, *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2189-2223.
9. (a) P. V. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3292-3292; (b) E. Osawa, K. Aigauri, N. Takaishi, Y. Inamoto, Y. Fujikura, Z. Majerski, P. v. R. Schleyer, E. M. Engler y M. Farcasiu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5361-5373; (c) Para una revisión de estos métodos de isomerización ver M. A. McKervey, *Chem. Soc. Rev.*, **1974**, *3*, 479-512.
10. N. J. Jones, W. D. Deadman y E. LeGoff, *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2087-2088.
11. (a) P. Grubmüller, Tesis Doctoral, Universität Erlangen-Nürnberg, Deutschland, **1979**; (b) P. Grubmüller y P. v. R. Schleyer, resultados no publicados.
12. (a) P. E. Eaton y R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1014-1016; (b) P. E. Eaton, R. H. Mueller, G. R. Carlson, D. A. Cullison, G. F. Cooper, T.C. Chou y E. P. Krebs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2751-2767; (c) P. E. Eaton, A. Srikrishna y F. Uggeri, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1728-1732; (d) P. E. Eaton, G. D. Andrews, E. P. Krebs y A. Kunai, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2824-2834; (e) P. E. Eaton y W. H. Bunelle,

- Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 23-26; (f) P. E. Eaton, W. H. Bunelle y P. Engel, *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 2612-2626.
13. P. E. Eaton, R. S. Sidhu, G. E. Langford, D. A. Cullison y C. L. Pietruszewski, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4479-4493.
14. (a) L. A. Paquette, R. A. Snow, J. L. Muthard y T. Cynkowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6991-7000; (b) R. L. Sobczak, M. E. Osborn y L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4886-4890; (c) M. E. Osborn, S. Kuroda, J. L. Muthard, J. D. Kramer, P. Engel y L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3379-3388.
15. N. J. Hales y L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4603-4608.
16. M. A. McKervey, P. Vibuljan, G. Fegurson y P. Y. Siew, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 912-914.
17. G. Mehta y M. S. Nair, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7519-7524.
18. (a) G. Sedemeier, W.D. Fessner, R. Pinkos, C. Grund, B. A. R. C. Murty, D. Hunkler, G. Rihs, H. Fritz, C. Krüger y H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 3442-3472; (b) L. A. Paquette, K. Nakamura y P. Engel, *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 3782-3800.
19. G. Mehta y K. R. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3607-3608.
20. D. M. Müller, *Chem. Weekblad*, **1963**, *59*, 334.
21. R. B. Woodward, T. Fukunaga y R. C. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3162-3164.
22. I. T. Jacobson, *Acta Chem. Scand.*, **1967**, *21*, 2235-2246.
23. (a) D. Bosse y A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *86*, 706-707; (b) L. A. Paquette, J. D. Kramer, P. B. Lavrik y M. J. Wyvratt, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 503-506.
24. J. A. Gladysz, *CHEMTECH*, **1979**, 372-377.
25. P. W. Coddling, K. A. Kerr, A. Oudeman, T. S. Sorensen, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *232*, 193-199.

26. W. F. Maier, resultados no publicados.
27. L. A. Paquette, I. Itoh y W. B. Farnham, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7280-7285; (b) L. A. Paquette, W. B. Farnham y Sa. V. Ley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7273-7279; (c) J. Clardy, B. A. Solheim, J. P. Springer, I. Itoh y L. A. Paquette, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 296-299; (d) L. A. Paquette, I. Itoh y K. B. Lipkowitz, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3524-3529.
28. P. Deslongchamps y P. Soucy, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4385-4390.
29. (a) E. Carceller, V. Centellas, A. Moyano, M. A. Pericás y F. Serratosa, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2475-2476; (b) E. Carceller, M. L. García, A. Moyano, M. A. Pericás y F. Serratosa, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1831-1839; (c) C. Almansa, E. Carceller, A. Moyano y F. Serratosa, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3637-3648; (d) E. Carceller, M. L. García, F. Serratosa, M. Font-Altaba y X. Solans, *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2147-2156; (e) C. Almansa, E. Carceller, M. L. García, A. Torrents y F. Serratosa, *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 381-390.
30. W. P. Roberts y G. Shoham, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4895-4898.
31. X. Fu y J. M. Cook, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5121-5128.
32. (a) D. Lenoir, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *13*, 4049-4052; (b) D. Grant, M. A. McKervey, J. J. Rooney, N. G. Samman y G. Step, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1186-1187; (c) W. Burns y M. A. McKervey, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 858-859; (d) N. Bian y M. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8957-8961; (e) T. Okazaki, H. Isobe, T. Kitagawa y K. Takeuchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 2053-2062.
33. (a) R. Keese y E. P. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 262-263; (b) R. Keese y E. P. Krebs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 518-520.
34. R. Greenhouse, W. T. Borden, K. Hirotsu y J. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1664-1666.
35. (a) K. B. Wiberg y G. Bonneville, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5385-5388; (b) K. B.

- Wiberg, D. R. Artis y G. Bonneville, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7969-7979; (c) W. E. Billups, W. Luo, G. A. Lee, J. Chee, B. E. Arney, Jr, K. B. Wiberg y D. R. Artis, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 764-770.
36. G. E. Renzoni, T.K. Yin y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7121-7122.
37. B. M. Branan, L. A. Paquette, D. A. Hrovat y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 774-776.
38. (a) P. E. Eaton y M. Maggini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7230-7232; (b) K. Lukin y P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7652-7656.
39. (a) A. Kumar, J. D. Lichtenhan, S. C. Critchlow, B. E. Eichinger y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5633-5634; (b) A. Nicolaides, J. M. Smith, A. Kumar, D. M. Barnhart y W. T. Borden, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3475-3485.
40. K. B. Wiberg, M. Matturro y R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1600-1602.
41. T. Fukunaga y R. A. Clement, *J. Org. Chem.*, **1970**, *42*, 270-275.
42. K. Kimura, H. Ohno, K. Morikawa, Y. Tobe y Y. Odaira, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 82-83.
43. L. Cassar, P. E. Eaton y J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3515-3518.
44. (a) J. Castañé, Tesina de Licenciatura, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona **1982**; (b) P. Camps, J. Castañé y M. T. Santos, *Chem. Lett.*, **1984**, 1367-1370; (c) P. Camps, J. Castañé, M. Feliz y M. Figueredo, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5235-5242.
45. D. McNeil, B. R. Vogt, J. J. Sudol, S. Theodoropoulos y E. Hedaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4673-4674.
46. (a) P. Camps, C. Iglesias, M. J. Rodríguez, M. D. Grancha, M. E. Gregori, R. Lozano, M. A. Miranda, M. Figueredo y A. Linares, *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 647-654; (b) M. C. Iglesias, Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, Valencia, **1989**.
47. J. Schäfer y G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5253-5254.

48. D. A. Hrovat y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4710-4718.
49. D. A. Hrovat y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7229-7230.
50. M. T. Santos, Tesina de Licenciatura, Facultad de Químicas de San Sebastián, Universidad del País Vasco, **1983**.
51. (a) X. Parcerisas, Tesina de Licenciatura, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1990**; (b) A. Jorge, Tesina de Licenciatura, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1992**; (c) P. Camps, D. Mauleón, C. Minguillón, X. Parcerisa y F. Pérez, *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 1715-1718.
52. (a) M. Figueredo, Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, **1983**; (b) P. Camps y M. Figueredo, *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 1184-1193.
53. (a) R. G. Johnson y R. K. Ingham, *Chem. Rev.*, **1957**, *56*, 219-269; (b) C. V. Wilson, *Org. React.*, **1957**, *9*, 332-387.
54. G. E. Renzoni, T. K. Yin, F. Miyake y W. T. Borden, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1581-1584.
55. J. M. Smith, D. A. Hrovat, W. T. Borden, M. Allan, K. R. Asmis, C. Bulliard, E. Haselbach y U. C. Meier, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3816-3817.
56. P. K. Freeman, T. D. Timothy y V. N. Mallikarjuna Rao, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3823-3828.
57. R. R. Sauers, W. Schinski y M. M. Mason, *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 79-82.
58. R. R. Sauers y K. W. Kelly, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3286-3290.
59. O. Borzyk, T. Herb, C. Sigwart y R. Gleiter, *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 233-238.
60. O. W. Webster y L. H. Sommer, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3103-3105.
61. H. Park y L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5378-5379.
62. I. K. Moiseev, P. G. Belyaev, T. A. Mratkuzina, N. P. Tkachera y S. S. Novikov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.*, **1973**, 54.
63. (a) T. J. Brocksom, N. Petragnani, R. Rodríguez y H. La Scala Teixeira, *Synthesis*, **1975**,

- 396-398; (b) J. L. Belletire, E. G. Spletzer y A. R. Pinhas, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5969-5972.
64. (a) X. Fu y J. M. Cook, *Aldrichimica Acta*, **1992**, *25*, 43-54; (b) A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder y J. M. Cook, *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 3665-3710 y referencias allí citadas.
65. W. T. Borden y T. Ravindranathan, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 4125-4127.
66. H. M. R. Hoffmann, A. M. El-Khawaga y H. H. Oehlerking, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 2147-2147. Para otras aplicaciones del SmI_2 en la preparación de pinacoles policíclicos ver: (a) H. M. R. Hoffmann, I. Münnich, O. Nowitzki, H. Stucke y D. J. Williams, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11783-11798; (b) O. Nowitzki, I. Münnich, H. Stucke y H. M. R. Hoffmann, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11799-11810.
67. (a) R. Mitschka, J. Oehldrich, K. Takahashi, J. M. Cook y U. Weiss, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4521-4542; (b) S. Yang-Lan, M. Mueller-Johnson, J. Oehldrich, D. Wichman, J. M. Cook y U. Weiss, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 4053-4058.
68. G. Kubiak, J. M. Cook y U. Weiss, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2163-2166.
69. S. H. Bertz, J. M. Cook, A. Gawish y U. Weiss, *Org. Syn. Coll. Vol. VII*, **1990**, 50-56.
70. U. Weiss y J. M. Edwards, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4885-4887.
71. G. Kubiak, Tesis Doctoral, University of Wisconsin-Milwaukee, Milwaukee, WI, **1989**.
72. R. W. Weber y J. M. Cook, *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 189-192.
73. (a) P. Camps, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *46*, 4067-4068; (b) S. H. Bertz, G. Rihs y R. B. Woodward, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 63-70.
74. (a) R. Fittig, *Ann.*, **1859**, *110*, 23; (b) G. M. Robertson, "Pinacol Coupling Reactions" en *Comprehensive Organic Synthesis*, Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 3, pp. 563-611.
75. A. Schönberg, "Preparative Organic Photochemistry", Springer-Verlag, New York, **1968**, pg 203; (b) S. G. Cohen, A. Parola y G. H. Parsons, *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 141-161.

76. (a) H. J. Schäfer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 911-934; (b) J. H. Stocker y R. M. Jenevein, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1971**, *36*, 925-928 y referencias allí citadas.
77. (a) G. Majerus, E. Yax y G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 4143-4147; (b) A. Coulombeau y A. Rassat, *Chem. Commun.*, **1968**, 1587-1589; (c) J. W. Huffman y J. T. Charles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6486-6492; (d) H. O. House, W. C. McDaniel, R. F. Sieloff y D. Vanderveer, *J. Org. Chem.*, **1979**, *43*, 4316-4324.
78. (a) H. L. Bradlow y C. A. Van der Werf, *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 1254-1256; (b) M. R. Kegelman y E. V. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4649-4650; (c) R. Adams y E. W. Adams, *Org. Synth., Coll. Vol. I*, **1941**, 459; (d) D. G. Botteron y G. Wood, *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3871-3874; (e) F. Muñoz y J. Pascual, *An. Quím.*, **1978**, *74*, 1270-1276.
79. (a) M. Gomberg y W. E. Bachmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49*, 236-257; (b) M. D. Rausch, W. E. McEwen y J. Kleinberg, *Chem. Rev.*, **1957**, *57*, 417-437.
80. A. A. P. Schreiber, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4271-4272.
81. (a) G. A. Molander, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 29-68; (b) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Hatanaka y M. Yokoyama, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1353-1356; (c) J. L. Namy, J. Soupe y H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 765-766.
82. (a) J. E. McMurry, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1513-1524; (b) J. M. Pons y M. Santelli, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4295-4312.
83. E. J. Corey, R. L. Danheiser y S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 260-265.
84. (a) C. Jaime, Tesina de Licenciatura, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, **1977**; (b) M. Figueredo, Tesina de Licenciatura, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, **1979**; (c) R. Amposta, Tesina de Licenciatura, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, **1979**.
85. H. G. Raubenheimer y D. Seebach, *Chimia*, **1986**, *40*, 12-13.

86. P. E. Eaton, P. G. Jobe y K. Nyi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6636-6638.
87. H. Suzuki, H. Manabe, R. Enokiya y Y. Hanazaki, *Chem. Lett.*, **1986**, 1339-1340.
88. G. A. Molander y C. Kenny, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2132-2134.
89. H. Wenck, A. de Meijere, F. Gerson y R. Gleiter, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 335-336.
90. F. E. Ziegler y H. Lim, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5229-5230.
91. L. Castedo, J. M. Saa, R. Suau, G. Tojo, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5419-5420.
92. J. Cheng, J. E. Gano, A. R. Morgan, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2721-2724.
93. H. O. House, "Modern Synthetic Reactions", Benjamin, New York, **1972**, p. 167.
94. J. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kees y L. R. Krepski, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3255-3266.
95. R. Dams, M. Malinowski, I. Westdorp y H. Y. Geise, *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 248-259.
96. (a) J. Nakayama, S. Yamaoka y M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1799-1802; (b) J. Nakayama, S. Yamaoka y M. Hoshino, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1161-1164.
97. N. Kato, K. Nakanishi y H. Takeshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 1109-1123.
98. (a) U. Burkert y N. L. Allinger, *Molecular Mechanics*, ACS, Washington, **1982**; (b) E. Osawa y H. Musso, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 1-68; (c) K. B. Lipkowitz y M. A. Peterson, *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 2463-2486.
99. MM2(91), Molecular Design Ltd., 2132 Farallon Dr., San Leandro, CA 94577.
100. (a) U. Berlangue, J. Schmidt, U. Peters y P. Welzel, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3091-3094; (b) H. Takeshita, T. Hatsui, N. Kato, T. Masuda y H. Tagoshi, *Chem. Lett.*, **1982**, 1153-1156; (c) M. Shibasaki, Y. Torisawa y S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3493-3496.
101. (a) L. Castedo, J. M. Saa, R. Suau y G. Tojo, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4292-4294; (b) D. T. Witiak, P. L. Kamat, D. L. Allisor, S. M. Liebowitz, R. Glaser, J. E. Holliday,

- M. L. Moeschberger y J. P. Schaller, *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 1679-1686.
102. J. E. McMurry y D. D. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1660-1661.
103. G. A. Olah, S. C. Narang, B. G. Balaram Gupta y R. Malhotra, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1247-1251.
104. A. Goosen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1969**, 145-145.
105. D. Crich y S. M. Fortt, *Synthesis*, **1987**, 35-37.
106. F. R. Jensen y T. I. Moder, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2281-2283.
107. (a) T. Iida y T. Itaya, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 10511-10530; (b) T. Itaya y T. Iida, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1671-1672.
108. (a) H. Quast, Y. Görlach, G. Meischner, K. Peters, E. M. Peters y H. G. von Schnering, *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4677-4680; (b) H. Quast, Y. Görlach, G. Meischner, E. M. Peters, K. Peters, H. G. von Schnering, Ll. M. Jackman, G. Ibar, A. J. Freyer, *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 1801-1835.
109. P. Hofmann, E. Beck, M. D. Hoffmann, A. Sieber, *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1779-1786.
110. M. W. Rathke y A. Lindert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4605-4606.
111. Y. Ito, T. Konoike y T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2912-2914.
112. Y. Ito, T. Konoike, T. Harada y T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1487-1493.
113. Y. Kobayashi, T. Taguchi y E. Tokuno, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3741-3742.
114. Y. Ito, T. Konoike y T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 649-651.
115. R. H. Frazier, Jr. y R. L. Harlow, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5408-5411.
116. E. M. Kaiser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3659-3660.
117. A. H. Pagano y H. Shechter, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 295-303.
118. (a) J. L. Belletire y S. L. Fremont, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 127-130; (b) J. L. Belletire y E. G. Spletzer, *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 575-584. Para una discusión

sobre el mecanismo de este tipo de dimerización oxidativa ver P. Renaud y M. A. Fox, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3745-3752.

119. I. Ojima, S. M. Brandstadter y R. J. Donovan, *Chem. Lett.*, **1992**, 1591-1594.
120. S. J. Cristol y W. C. Firth, Jr., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 280-280.
121. D. H. R. Barton, H. P. Faro, E. P. Serebryakov y N. F. Woolsey, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2438-2443.
122. (a) D. H. R. Barton, D. Crich y W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901-3924; (b) D. H. R. Barton, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2529-2544; (c) D. H. R. Barton y S. Z. Zard, *Pure Appl. Chem.*, **1986**, *58*, 675-684; (d) D. Crich, *Aldrichimica Acta*, **1987**, *20*, 35-42; (e) D. H. R. Barton, *Pure Appl. Chem.*, **1994**, *66*, 1943-1954.
123. E. Vogel, T. Schieb, W. H. Schulz, K. Schmidt, H. Schmickler y J. Lex, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 723-725.
124. J. Tsanaktsidis y P. E. Eaton, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6967-6968.
125. E. W. Della y J. Tsanaktsidis, *Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, 61-69.
126. J. I. Concepción, C. G. Francisco, R. Freire, R. Hernández, J. A. Salazar y E. Suárez, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 402-404.
127. R. Singh y G. Just, *Syn. Commun.*, **1988**, *18*, 1327-1330.
128. J. Béres, G. Sági, I. Tömösközi, L. Gruber, E. Gulácsi y L. Otrös, *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2681-2684.
129. A. Alberti, M. Benaglia y E. Vismara, *Res. Chem. Intermed.*, **1989**, *11*, 117-126.
130. T. Pracht, K. Weber, H. Fritz, L. Knothe y H. Prinzbach, *J. Chin. Chem. Soc.*, **1994**, *41*, 1-26.
131. R. M. Moriarty, J. S. Khorowshahi y T. M. Dalecki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 675-676.

132. H. Hart, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1641-1654.
133. P. Carloni, E. Damiani, L. Greci, P. Stipa, F. Tanfani, E. Tartaglini y M. Wozniak, *Res. Chem. Intermed.*, **1993**, *19*, 395-405.
134. G. M. Lampman y J. C. Aumiller, *Org. Syn. Coll. Vol. VI.*, **1988**, 133-136.
135. (a) T. Prangé, C. Pascard, A. de Meijere, U. Behrens, J. P. Barnier y J. M. Conia, *Nouv. J. Chim.*, **1980**, *4*, 321-327 y referencias allí citadas; (b) R. Haag, B. Ohlhorst, M. Noltemeyer, A. Schuster, D. Kuck y A. de Meijere, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1727-1729; (c) R. Haag, B. Ohlhorst, M. Noltemeyer, R. Fleischer, D. Stalke, A. Schuster, D. Kuck y A. de Meijere, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10474-10485.
136. H. K. Cammenga y M. Epple, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1171-1187. Para una aplicación reciente del DSC a la apertura de derivados ciclobutánicos ver H. Dreeskamp, S. M. Sarge y W. Tochtermann, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3137-3140.
137. A. A. Duswalt, *Thermochimica Acta*, **1974**, *8*, 57-68
138. (a) S. V. Vyazovkin y W. Linert, *Anal. Chim. Acta.*, **1994**, *295*, 101-107; (b) S. V. Vyazovkin y A. I. Lesnikovich, *Thermochimica Acta*, **1992**, *203*, 177-185.
139. T. Ozawa, *J. Thermal Anal.*, **1970**, *2*, 301-324.
140. (a) E. Schaumann y R. Ketcham, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 225-247; (b) J. Jens Wolff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2225-2226.
141. R. W. Carr, W. D. Walters, *J. Phys. Chem.*, **1963**, *67*, 1370-1372.
142. A. T. Cocks y H. M. Frey, *J. Chem. Soc. A*, **1969**, 1671-1673.
143. C. Steel, R. Zand, P. Hurwitz y S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 679-684.
144. R. J. Ellis, H. M. Frey, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4184-4187
145. (a) D. S. Kabakoff, J. C. G. Bünzli, J. F. M. Oth, W. B. Hammond y J. A. Berson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1510-1512; (b) W. v. E. Doering, W. R. Roth, R. Breuckmann, L. Figge, H. W. Lennartz, W. D. Fessner y H. Prinzbach, *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 1988, 1-9.

146. H. D. Martin, B. Mayer, K. Weber, F. Wahl y H. Prinzbach, *Liebigs Ann.*, **1995**, 2019-2025 y la referencia 35 allí citada.
147. E. Osawa, K. Aigami y Y. Inamoto, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2621-2626.
148. W. F. Maier y P. v. Ragué Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1891-1900; (b) A. B. McEwen y P. v. Ragué Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3951-3960.
149. (a) P. R. Spurr, B. A. R. C. Murty, W. D. Fessner, H. Fritz y H. Prinzbach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 455-456; (b) Ref. 7b.
150. (a) K. J. Shea y J. S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3044-3051; (b) K. J. Shea, "On the relationship between strain and chemical reactivity of torsionally distorted carbon-carbon double bonds", en *Strain and its Implications in Organic Chemistry*, Ed. A. de Meijere y S. Blechert, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **1989**, pp 133-141.
151. (a) R. W. Murray, *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1187-1201; (b) W. Adam, R. Curci y J. O. Edwards, *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 205-211; (c) J. K. Crandall, "Dimethyldioxirane", en *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Ed. L. A. Paquette, John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, pp 2061-2064.
152. J. Bujons, F. Camps y A. Messegueur, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5235-5236.
153. (a) P. Camps, D. Muñoz-Torrero y V. Muñoz-Torrero, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1917-1920; (b) D. Muñoz-Torrero, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona 1994.
154. Y. Miyahara y T. Inazu, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5955-5957.
155. (a) R. W. Murray, R. Jeyaraman y M. K. Pillay, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 746-748; (b) R. W. Murray y R. Jeyaraman, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2847-2853.
156. (a) Ref. 155b; (b) P. E. Eaton y G. E. Wicks, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5353-5355; (c) M. Ferrer, M. Gibert, F. Sánchez-Baeza y A. Messegueur, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3585-3586.

157. W. Adam, J. Bialas y L. Hadjiarapoglou, *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 2377-2377.
158. M. S. Raasch, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 856-867.
159. (a) K. B. Wiberg, M. G. Maturro, P. J. Okarma y M. E. Jason, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2194-200; (b) K. B. Wiberg, R. D. Adams, P. J. Okarma, M. G. Maturro y B. Segmuller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2200-2206.
160. R. Herges y H. Neumann, *Liebigs Ann.*, **1995**, 1283-1289.
161. R. Herges, H. Neumann y F. Hampel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 993-995.
Para otros ejemplos ver: (a) C. T. Lin, N. J. Wang, Y. L. Yeh y T. C. Chou, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 2907-2928; (b) S. B. Soloway, A. M. Damiana, J. W. Sim, H. Bluestone y R. E. Lidov, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5377-5385; (c) C. H. Lee, S. Liang, T. Haumann, R. Boese y A. de Meijere, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 559-561; (d) G. R. Underwood y B. Ramamoorthy, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4125-4127; (e) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kondo, *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2246-2251; (f) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kondo, *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2215-2217; (g) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kondo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1976**, 2516-2520.
162. J. C. Carnahan y W. D. Closson, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3447-3450.
163. T. Hayashi, M. Takeda, H. Saeki y E. Ohki, *Chem. Pharm. Bull.*, **1977**, *25*, 2134-2138.
164. D. A. Hrovat, F. Miyake, G. Trammell, K. E. Gilbert, J. Mitchell, J. Clardy y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5524-5526.
165. J. M. Smith, D. A. Hrovat y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3816-3817.
166. J. R. Neff y J. E. Nordlander, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *41*, 2590-2596.
167. H. Park y L. A. Paquette, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5378-5379.
168. (a) L. A. Paquette y M. J. Wyvratt, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4671-4673; (b) R. J. Taylor, M. W. Pelter y L. A. Paquette, *Org. Synt. Coll. VIII*, **1993**, 298-302.
169. Para una revisión reciente de las reacciones de Domino-Diels-Alder ver: J. D. Winkler, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 167-176.

170. A. P. Krapcho, J. R. Larson y J. M. Eldridge, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3749-3753.
171. (a) P. E. Eaton, Y. Xiong y J. Ping Zhou, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4277-4281; (b) P. E. Eaton, N. Nordari, J. Tsanaktsidis y S. P. Upadhyaya, *Synthesis*, **1995**, 501-502; (c) E. W. Della y D. K. Taylor, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2986-2996.
172. E. W. Della y J. Tsanaktsidis, *Aust. J. Chem.*, **1986**, *39*, 2061-2066.
173. M. A. Beilefeld y R. Oslapas, *J. Med. Chem.*, **1969**, *12*, 192-195.
174. M. Hasebe y T. Tsuchiya, *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6207-6210.
175. D. H. R. Barton, D. Crich y W. B. Motherwell, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3901-3924.
176. J. Brunvoll, R. Guidetti-Grept, I. Hargittai y R. Keese, *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 2838-2846.
177. J. Anaya, D. H. R. Barton, M. C. Caballero, S. D. Gero, M. Grande, N. M. Laso y J. I. M. Hernando, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *5*, 2137-2140.
178. D. H. R. Barton y M. Samadi, *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7083-7090.
179. M. Newcomb, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1151-1176.
180. (a) M. Newcomb, M. B. Manek y A. G. Glenn, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 949-958; (b) B. P. Branchaud, A. G. Glenn y H. C. Stiasny, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6656-6659.
181. L. A. Paquette, M. J. Wyvratt, H. C. Berk y R. E. Moerck, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5845-5855.
182. T.K. Yin, J. G. Radziszewski, G. E. Renzoni, J. W. Downing, J. Michl y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 820-822.
183. T. Clark, *A Handbook of Computational Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **1985**.
184. (a) W. Hehre, L. Radom, P. R. v. Schleyer y J. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, New York, **1985**; (b) E. R. Davidson y D. Feller, *Chem.*

Rev., 1986, 86, 681-696.

185. PCModel 1.0, serena Software, Box 3076, Bloomington, IN 47402-3076.
186. Alchemy III, Tripos Associates, Inc., 1699 South Hanley Roas, Suite 303, St Louis, MO 63144.
187. N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8127.
188. N. L. Allinger, Y. H. Yuh y J. H. Lii, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8551-8565.
Durante la redacción de esta Tesis Allinger ha publicado el programa MM4, de momento únicamente parametrizado para hidrocarburos: (a) N. L. Allinger, K. Chen y J. H. Lii, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 642-668; (b) N. Nevis, K. Chen y N. L. Allinger, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 669-694; (c) N. Nevis, J. H. Lii y N. L. Allinger, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 695-729; (d) N. Nevis y N. L. Allinger, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 730-746; (e) N. L. Allinger, K. Chen, J. A. Katzenellenbogen, S. R. Wilson y G. M. Anstead, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 747-755.
189. (a) A. K. Rappé, C. J. Casewit, K. S. Colwell, W. A. Goddard y W. M. Skiff, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 10024-10034; (b) C. J. Casewit, K. S. Coldwell y A. K. Rappé, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 10035-10045; (c) C. J. Casewit, K. S. Coldwell y A. K. Rappé, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 10046-10053; (d) C. J. Casewit, K. S. Coldwell y A. K. Rappé, *Inorg. Chem.*, 1993, 32, 3438-3444.
190. S. L. Mayo, B. D. Olafson y W. A. Goddard, *J. Phys. Chem.*, 1990, 94, 8897-8909.
191. (a) T. Halgrem, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 490-519; (b) T. Halgrem, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 520-552; (c) T. Halgrem, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 553-586; (d) T. Halgrem y R. B. Nachbar, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 587-615; (e) T. Halgrem, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 616-641.
192. K. Gundertofte, T. Liljefors, P. O. Norrby e I. Pettersson, *J. Comput. Chem.*, 1996, 17, 429-449.
193. MM3(92) Program, Technical utilization Corporation, 235 Glen Village Court, Poweell,

Ohio 43063.

194. J. B. Foresman y A. E. Frisch, *Exploring Chemistry with electronic Structure Methods*, Ed. Gaussian Inc., Pittsburg 1993.
195. Gaussian 94, Revisión D.2, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Jonhson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. A. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, M. Challacombe, C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andrés, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. González y J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, 1995.
196. J. A. Pople y D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New York, 1970.
197. M. J. S. Dewar, *Pure and App. Chem.*, 1974, 44, 767-776.
198. (a) R. C. Bingham, M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1285-1293; (b) R. C. Bingham, M. J. S. Dewar y D. H. Lo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1293-1301; (c) D. F. V. Lewis, *Chem. Rev.*, 1986, 86, 1111-1123.
199. M. J. S. Dewar y W. Thiel, *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 4899-4906.
200. J. J. P. Stewart, *J. Comput.-Aided Mol. Design*, 1990, 4, 1-105.
201. M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy y J. P. P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3902-3909.
202. M. J. S. Dewar y B. M. O'Connor, *Chem. Phys. Lett.*, 1987, 138, 141-145.
203. (a) V. I. Minkin, B. Y. Simkin y R. M. Minyaev, *Quantum Chemistry of Organic Compounds*, Springer Verlag, Heidelberg, 1990, p 74; (b) W. J. Herhe, *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 399-406.
204. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 1989, 10, 209-220.
205. J. J. P. Stewart, MOPAC 6.0, *QCPE*, 1990, 455.

206. J. J. P. Stewart, MOPAC 93.00 Manual, Fujitsu Limited, Tokyo, 1993.
207. (a) W. T. Borden, *Synlett*, 1996, 711-719; (b) W. T. Borden, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1095-1109; (c) G. Szeimies, *Chimia*, 1981, 35, 243-248; (d) W. Luef y R. Keese, *Topics in Stereochem.*, 1991, 20, 231-318; (e) K. N. Houk, N. G. Rondan y F. K. Brown, *Isr. J. Chem.*, 1983, 23, 3-9.
208. (a) J. F. Liebman y A. Greenberg, *Chem. Rev.*, 1976, 76, 311-365; (b) P. M. Warner, *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1067-1093.
209. A. C. Cope, R. A. Pike, C. F. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 3212-3215.
210. N. M. Weinshenker y F.D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 506-506.
211. (a) W. V. Volland, E. R. Davidson y W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.*, 1979, 101, 533-537; (b) R. C. Haddon, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3385-3389.
212. (a) F. W. Bobrowicz y W. A. Goddard, *Modern Theoretical Chemistry*, Ed. H. F. Schaefer, Plenum Press, New York, 1977, Vol. 3, pp 79-127; (b) W. A. Goddard, T. H. Dunning, W. J. Hunt y P. J. Hay, *Acc. Chem. Res.*, 1973, 6, 368-376; (c) D. Döhnert y J. Koutecky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 1789-1796.
213. (a) K. Rosendorfer, O. Jarosch, K. Polborn y G. Szeimies, *Liebigs Ann.*, 1995, 1765-1771; (b) M. C. Holthausen y W. Koch, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 668-670.
214. K. B. Wiberg, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 312-322; (b) K. B. Wiberg, G. Bonneville y R. Dempsey, *Isr. J. Chem.*, 1983, 23, 85-92.
215. T. L. Gilchrist y R. C. Storr, *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, Cambridge University Press, Cambridge, 1979.
216. (a) R. B. Woodward y R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1969, 8, 781-853; (b) R. B. Woodward y R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Verlag Chemie, Weinheim, 1965; (c) K. N. Houk, Y. Li y J. D. Evanseck, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1992, 31, 682-708.

217. (a) F. Bernardi, M. Olivucci y M. A. Robb, *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 405-412; (b) P. B. Karadakov, J. Gerratt, D. L. Cooper y M. Raimondi, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1994**, *90*, 1643-1651.
218. B. A. Hess, L. J. Schaad y D. N. Reinhoudt, *Int. J. Quantum Chem.*, **1986**, *29*, 345-350.
219. D. J. Pasto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 37-46.
220. (a) F. Bernardi, A. Bottoni, M. Olivucci, M. A. Robb, H. B. Schlegel y G. Tonachini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5993-5995; (b) F. Bernardi, A. Bottoni, M. A. Robb y A. Venturini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2106-2114; (c) X. Wang y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1754-1756.
221. R. Hoffmann, S. Swaminathan, B. G. Odell y R. Gleiter, *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7091-7097.
222. M. J. S. Dewar y S. Kirschner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3246-3247.
223. G. A. Segal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7892-7898.
224. (a) S. Olivella y J. Salvador, *J. Comput. Chem.*, **1991**, *12*, 792-802; (b) J. M. Bofill, J. Gómez y S. Olivella, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1988**, *163*, 285-304.
225. (a) C. Doubleday, J. W. McIver y M. Page, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3768-3770; (b) C. Doubleday, M. Page y J. McIver, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1988**, *163*, 331-341; (c) C. Doubleday, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11968-11983; (d) C. Doubleday, *Chem. Phys. Lett.*, **1995**, *233*, 509-513.
226. R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4683-4690.
227. (a) F. Bernardi, A. Bottoni, M. A. Robb, H. B. Schlegel y G. Tonachini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2260-2264; (b) F. Bernardi, M. Olivucci, J. J. W. McDouall, y M. A. Robb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 544-553; (c) F. Bernardi, S. De, M. Olivucci y M. A. Robb, *Res. Chem. Intermed.*, **1989**, *12*, 217-249; (d) F. Bernardi, S. De, M. Olivucci y M. A. Robb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1737-1744; (e) F. Bernardi, M. Olivucci y M. A. Robb, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *112*, 1606-1616; (f) F. Bernardi, A. Bottoni, P. Celani, M. Olivucci, M. A. Robb y A. Venturini, *Chem. Phys. Lett.*, **1992**,

- 192, 229-235; (g) F. Bernardi, R. R. Pappalardo, M. A. Robb y A. Venturini, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **1995**, *357*, 33-36.
228. S. Pedersen, J. L. Herek y A. H. Zewail, *Science*, **1994**, *266*, 1359-1364.
229. D. C. Spellmeyer y K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3412-3416.
230. J. C. Gilbert y S. Kirschner, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 2279-2290.
231. E. Schaumann y R. Ketcham, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 225-247.
232. I. J. Palmer, M. Olivucci, F. Bernardi y M. A. Robb, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5081-5087.
233. (a) K. Raghavachari, R. C. Haddon y H. D. Roth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 3110-3114; (b) R. D. Bach, I. L. Schilke y H. B. Schlegel, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4845-4847.
234. (a) L. Salem y C. Rowland, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 92-111; (b) "Diradicals", Ed. W. T. Borden, John Wiley & Sons, New York, **1982**.
235. P. Boldt, D. Döring, P. G. Jones, H. Köpper y R. S. Trog, *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 219-221.
236. L. M. Jackman y S. Sternhell, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", 2ª Ed., Oxford, **1969**, pp 71-72.
237. D. D. Perrin, W. L. F. Armarego y D. R. Perrin, "Purification of Laboratory Chemicals", Ed. Pergamon Press, 2ª edición, **1980**.
238. (a) F. Arndt, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 165-167; (b) F. Arndt, *Org. Synth., Coll. Vol. II*, 461-464.
239. R. B. Moffett, *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, 238-241.

PARTE EXPERIMENTAL

Datos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón han sido registrados en un espectrómetro Varian Gemini 200 (200 MHz), en un Varian XL-300 (300 MHz) o en un Varian VXR-500 (500 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono-13 han sido registrados en un espectrómetro Varian Gemini 200 (50,3 MHz) o en un Varian XL-300 (75,4 MHz). Los espectros de resonancia magnética nuclear de homocorrelación protón-protón y heterocorrelación protón-carbono han sido registrados en un espectrómetro Varian XL-300 o en un Varian VXR-500. Los desplazamientos químicos se expresan en valores de δ en partes por millón (ppm). Las abreviaturas utilizadas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; c, cuadruplete; m, multiplete; y combinaciones de éstas.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido registrados en un espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer modelo 1600.

Las cromatografías gas-líquido se han efectuado en un cromatógrafo de gases Perkin Elmer 8600 equipado con una columna capilar Perkin Elmer 12QC/BP1 0.25.

Los espectros de masas se han realizado en un espectrómetro Hewlett-Packard HP-5988A. Excepto donde se indique lo contrario, en los CG/EM se ha utilizado un gradiente de 10°/min desde 100°C hasta 250°C y un flujo de 10 psi.

Los análisis por difracción de rayos X han sido realizados por X. Solans y M. Font-Bardía, del Departamento de Cristalografía, Mineralogía y Depósitos Minerales de la Universidad de Barcelona, utilizando un difractómetro ENRAF-NONIUS CAD4 o un Philips Pw-1100.

Los análisis elementales se han realizado en un analizador Carlo Erba 1106 en el servicio de Microanálisis del Centro de Investigación y Desarrollo (CSIC) de Barcelona.

Los puntos de fusión se han determinado en tubos capilares abiertos en un aparato Gallenkamp modelo MFB.595.010M.

Para la cromatografía en columna se ha utilizado como adsorbente gel de sílice SDS 40 (40-60 micrones) o SDS 60 (60-200 micrones).

Las cromatografías en capa fina se han realizado en cromatofolios de gel de sílice 60 F₂₅₄ Merck, localizando las manchas mediante luz ultravioleta o bien por revelado con disolución acuosa de permanganato potásico al 10%.

El ozono se ha generado haciendo circular oxígeno a través de un aparato Fischer OZON 500.

Para la destilación al vacío de pequeñas muestras se ha utilizado un horno de bolas giratorias Büchi GKR-50.

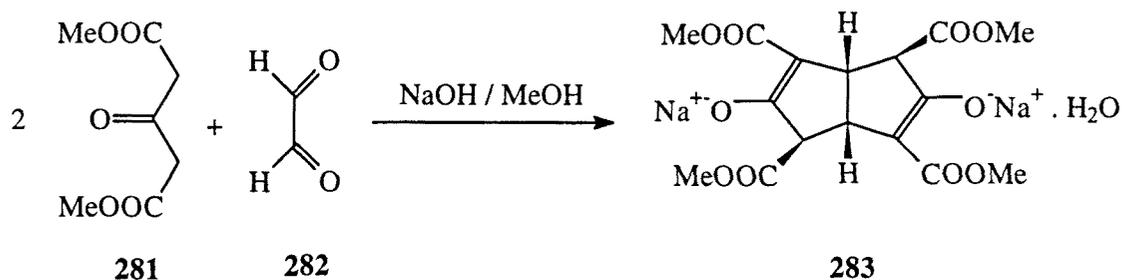
La purificación de los disolventes utilizados se ha realizado según métodos descritos en la bibliografía²³⁷.

Los cálculos de mecánica molecular se han realizado en un ordenador Hewlett Packard Vectra N 486 a 66 MHz, utilizando los programas MM2(91) y MM3(92).

Los cálculos semiempíricos se han realizado en un ordenador Hewlett Packard Vectra VE Pentium a 75 MHz, utilizando el programa MOPAC 6.0 y en un ordenador IBM SP/2 del Centre de Supercomputació de Catalunya (CESCA) utilizando el programa MOPAC 93.

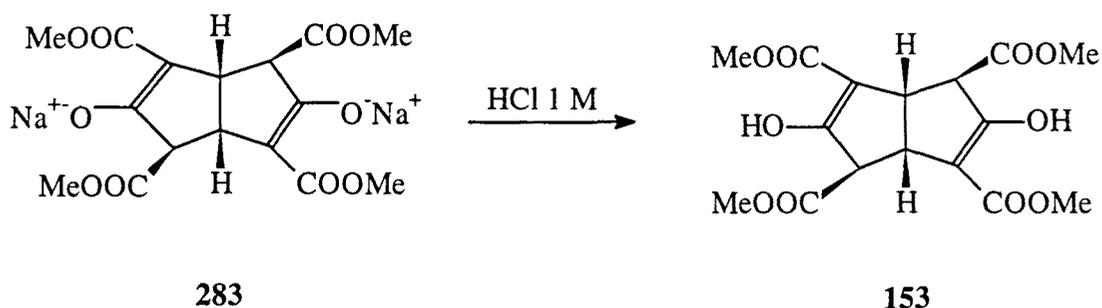
Los cálculos *ab initio* se han realizado en un ordenador IBM SP/2 del CESCA utilizando el programa GAUSSIAN 94.

Obtención de *cis*-2,4,6,8-tetrakis(metoxicarbonil)biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-diolato disódico, 283⁶⁹.



En un reactor de 5 l provisto de termómetro, embudo de adición de presión compensada, dos refrigerantes de reflujo y agitación mecánica, se preparó una disolución de hidróxido sódico (106 g, 2,66 mol) en metanol (2 l) y se enfrió en baño de hielo. Sobre la disolución fría se añadió gota a gota, 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (455 g, 2,61 mol), la mezcla se calentó a reflujo hasta disolución completa del precipitado blanco formado y se añadió disolución acuosa de glioxal al 30% (285 g, 1,47 mol) durante 15-20 minutos, manteniendo la temperatura interna a 65°C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agitó durante toda la noche. El sólido formado se separó por filtración al vacío y se lavó con metanol (1 l), obteniéndose 283 (390 g, 68,7% de rendimiento).

Obtención de *cis*-3,7-dihidroxiciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2,exo-4,6,exo-8-tetracarboxilato de tetrametilo, 153⁶⁹.



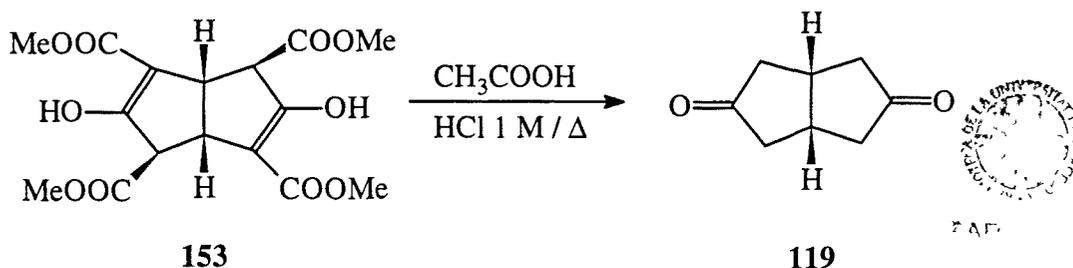
En un erlenmeyer de 2 l provisto de agitación mecánica, se preparó una disolución de sal disódica **283** (78,3 g, 181 mmol) en agua (300 ml) sobre la que se añadió cloroformo (375 ml). La mezcla se agitó rápidamente y se añadió HCl 1 M frío (375 ml, 375 mmol). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 190 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Por cristalización del residuo obtenido (63,2 g) de hexano/acetato de etilo 2:1, se obtuvo el tetraéster **153** (56,1 g, 58% de rendimiento a partir de acetondicarboxilato de dimetilo, **281**).

Datos espectrales de **153**:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 3,65 (t, J = 2,5 Hz, 2 H) y 3,88 (t, J = 2,5 Hz, 2 H) [1(5)-H y 4(8)-H], 3,79 (s, 6 H) y 3,81 (s, 6 H) (OCH₃), 10,7 (s, 2 H, OH).

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 43,8 [CH, C1(5)], 51,7 (CH₃) y 52,6 (CH₃) (OCH₃), 55,2 [CH, C4(8)], 103,8 [C, C2(6)], 169,1 (C), 170,6 (C) y 170,8 (C), [C3(7), 2(6)-CO₂Me y 4(8)-CO₂Me].

Obtención de *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, 119⁶⁹.



En un reactor de 5 l provisto de dos refrigerantes de reflujo y agitación mecánica se colocó **153** (300 g, 0,81 mol) y se añadió ácido acético glacial (150 ml) y HCl 1 N (1,4 l). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se extrajo con cloroformo (5 x 1 l). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a presión reducida hasta eliminar la mayor parte de ácido acético, el residuo obtenido se disolvió en cloroformo (650 ml) y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la fase acuosa permaneció básica al papel litmus. La fase clorofórmica se secó sobre Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose la dicetona **119** (102 g, 92% de rendimiento).

Datos espectrales y analíticos de **119**:

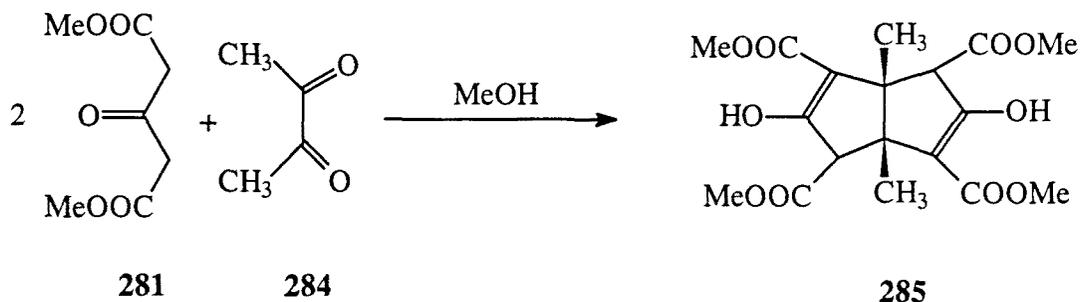
Punto de fusión: 76-78°C (metanol), (descrito 84-85°C).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 2,16 [dd, J = 19,4 Hz, J' = 5,2 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_β], 2,56 [dd, J = 19,4 Hz, J' = 8,6 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α], 3,07 [m, 2 H, 1(5)-H].

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 36,0 [CH, C1(5)], 43,2 [CH₂, C2(4,6,8)], 218,2 [C, C3(7)].

IR (KBr) ν: 1734 cm⁻¹.

Obtención de *cis*-3,7-dihidroxi-1,5-dimetilbicyclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2,exo-4,6,exo-8-tetracarboxilato de tetrametilo, 285⁶⁹.



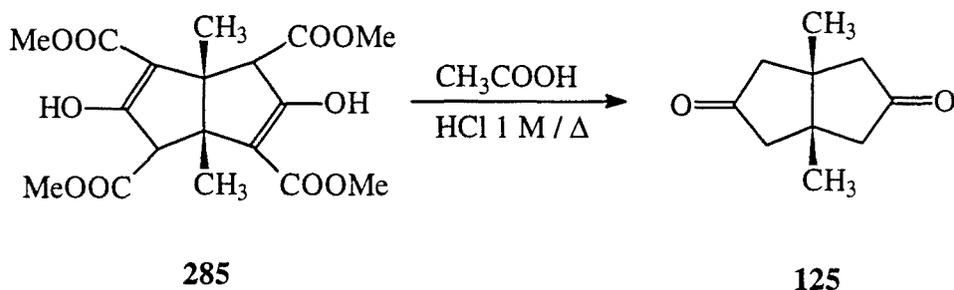
En un reactor de 5 l provisto de agitación mecánica, se preparó una disolución de bicarbonato sódico (28 g) en agua (2 l), y se añadió 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (350 g, 2 mol) y biacetilo (86 g, 1 mol). La mezcla se agitó durante 24 horas y el sólido blanco amarillento formado se separó por filtración al vacío. Se obtuvo así el tetraéster del título (333 g, 83,6% de rendimiento), que se utilizó sin más purificación en el paso siguiente.

Datos espectrales de **285**:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,29 [s, 6 H, 1(5)-CH₃], 3,75 (s, 6 H) y 3,87 (s, 6 H) (OCH₃), 3,94 [s, 2 H, 4(8)-H], 10,63 (s, 2 H, OH).

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 18,0 [CH₃, 1(5)-CH₃], 51,6 (CH₃) y 52,2 (CH₃) (OCH₃), 54,1 [C, C1(5)], 58,1 [CH, C4(8)], 109,4 [C, C2(6)], 169,3 (C), 170,5 (C) y 170,8 (C), [C3(7), 2(6)-CO₂Me y 4(8)-CO₂Me].

Obtención de 1,5-dimetil-cis-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, 125⁶⁹.



En un reactor de 5 l provisto de dos refrigerantes de reflujo y agitación mecánica se colocó una disolución de HCl 1 N (2 l), ácido acético glacial (400 ml) y tetraéster (240 g, 0,6 mol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La disolución resultante se enfrió en un baño de hielo y se extrajo con cloroformo (5 x 700 ml). Los extractos clorofórmicos reunidos se concentraron al rotavapor. El residuo obtenido se disolvió en cloroformo (1 l), se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico hasta pH alcalino, se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida dando la dicetona **125** (98 g, 98,5% de rendimiento).

Datos espectrales y analíticos de **125**:

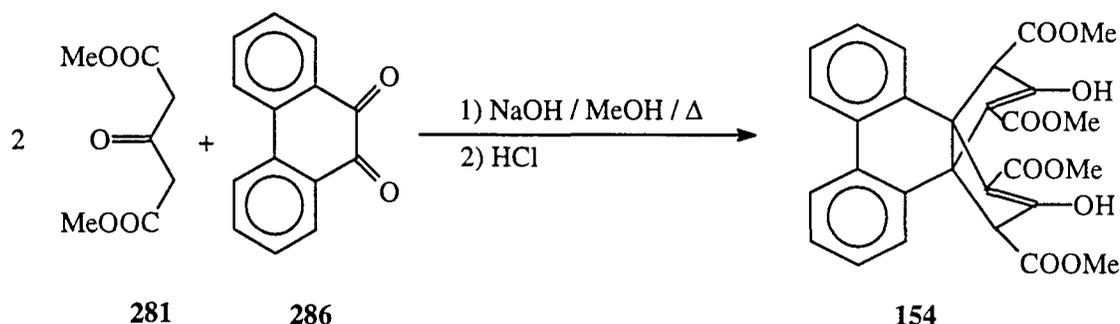
Punto de fusión: 222-224°C (etanol), [descrito 222-225°C (etanol)].

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,22 (s, 6 H, CH₃), 2,38 [m, 8 H, 2(4,6,8)-H].

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 21,6 [CH₃, 1(5)-CH₃], 45,2 [C, C1(5)], 50,6 [CH₂, C2(4,6,8)], 216,3 [C, C3(7)].

IR (KBr) ν: 1738 cm⁻¹.

Obtención de *cis*-1,5-(2,2'-bifenileno)-3,7-dioxobicyclo[3.3.0]octano,2,4,6,8-tetracarboxilato de tetrametilo, 154⁶⁸.



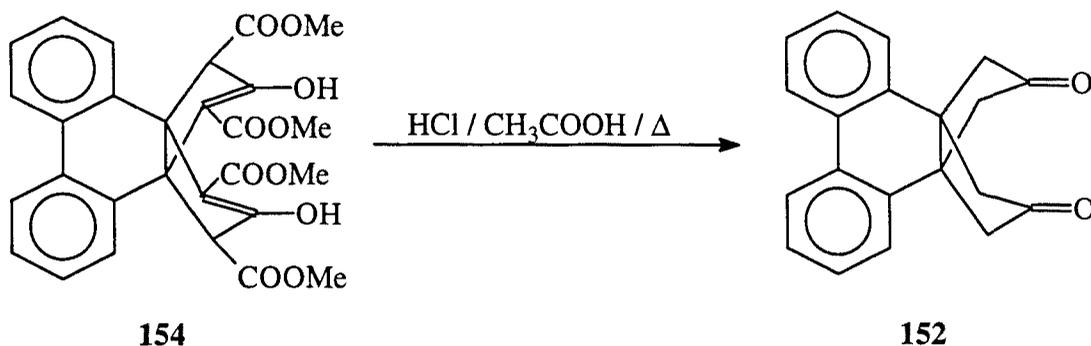
En un matraz de 250 ml provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se disolvió NaOH (0,84 g, 21 mmol) en metanol (75 ml) y seguidamente se adicionó de una sola vez acetilendicarboxilato de dimetilo (3,6 g, 20 mmol). La mezcla se calentó a reflujo y se le adicionó fenantrenoquinona, **286**, (2,08 g, 10 mmol) y se mantuvo a reflujo durante ocho horas. Se enfrió y se dejó precipitar durante una noche. El precipitado anaranjado formado se separó por filtración, se disolvió en agua/hielo (30 ml) y se llevó a pH ácido con disolución acuosa de HCl al 10%. El precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío obteniendo **154** (2,13 g, 41% de rendimiento).

Datos espectrales de **154**:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,92 [s, 6 H, 4(8)- OCH_3], 4,05 [s, 6 H, 2(6)- OCH_3], 4,72 [s, 2 H, 4(8)-H], 7,28 (m, 4 H), 7,67 (m, 2 H) y 7,77 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 51,6 (CH_3) y 52,2 (CH_3) (OCH_3), 58,4 [CH, C4(8)], 59,1 [C, C1(5)], 108,4 [C, C2(6)], 122,9 (CH), 127,8 (CH) y 128,3 (CH) (ar- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 131,3 (C) y 135,4 (C) (ar-C), 167,9 (C), 170,6 (C) y 175,7 (C) [2(6)- CO_2Me , 4(8)- CO_2Me y C3(7)].

Obtención de 1,5-(2,2'-bifenileno)biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona o 3a,11b-propanociclopenta[1]fenantreno-2,13(1H,3H)-diona, 152.



En un matraz de 100 ml provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética se disolvió el tetraester obtenido en la operación anterior (2,13 g, 4,1 mmol) en solución acuosa de HCl al 10% (15 ml) y ácido acético glacial (45 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante siete horas y se dejó enfriar toda la noche. La disolución se enfrió con un baño de hielo, se le adicionó cloroformo (500 ml) y se ajustó el pH a 8 con carbonato sódico en polvo. Se añadió agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 100 ml) y las fracciones orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida, obteniéndose la dicetona **152** (944 mg, 80% de rendimiento).

Datos espectrales y analíticos de **152**:

Punto de fusión: 222-223°C (cloroformo).

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,60 (d, $J = 19,4$ Hz, 4 H) y 3,00 (d, $J = 19,4$ Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H], 7,38(m, 6 H) y 7,95 (m, 2 H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 49,5 [C, C1(5)], 50,4 (CH_2 , C2(4,6,8)], 124,3 (CH), 127,6 (CH), 128,0 (CH) y 128,7 (CH) (ar- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 130,8 (C) y 135,9 (C) (ar- $\underline{\text{C}}$), 213,8 [C, C3(7)].

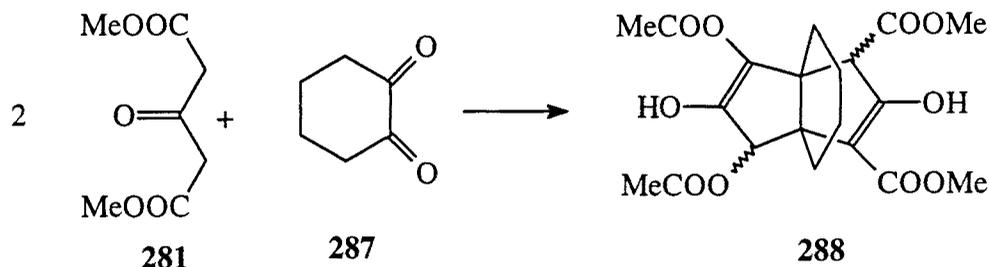
IR (KBr) ν : 1741 (C=O st), 1399, 1193, 752, 732 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 289 (11) [M⁺+1], 288 (49) [M⁺], 231 (100), 215 (11), 204 (38), 203 (100), 202 (54), 189 (13), 108 (10), 101 (20), 94 (10).

Análisis elemental:

Calculado para C ₂₀ H ₁₆ O ₂ :	C 83,31%	H 5,59%
Encontrado:	C 83,17%	H 5,65%

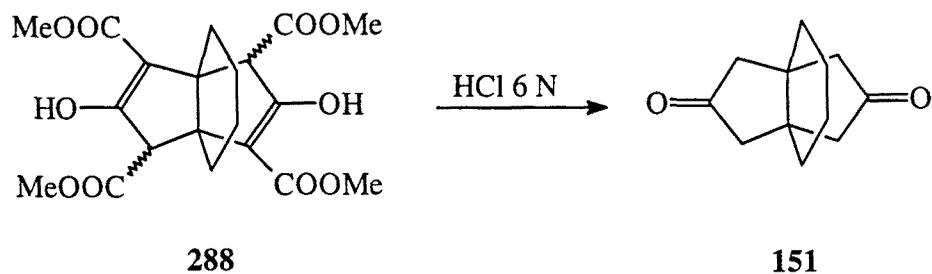
Preparación de 1,5-tetrametilen-3,7-dioxobis(ciclo[3.3.0]octano-2,4,6,8-tetracarboxilato de tetrametilo, 288⁷².



En un matraz de 1 l provisto de agitación mecánica se preparó una disolución de ciclohexano-1,2-diona (10,1 g, 90 mmol) en tampón citrato-fosfato de pH 5,9 [500 ml, preparado a partir de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (11,7 g), ácido cítrico (5,55 g) y agua (900 ml)] y se añadió 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (32,9 g, 194 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos semanas y el sólido de color amarillento formado se separó por filtración al vacío. Se obtuvo así el tetraéster 288 (23,8 g, 61% de rendimiento) que se utilizó si más purificación en la etapa siguiente.



Obtención de [4.3.3]propelano-8,11-diona, 151⁷².



En un matraz de 1 l provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética se preparó una suspensión de tetraéster 288 (19,7 g, 46,0 mmol) en HCl 6 N (400 ml) y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla fría se neutralizó primero por adición de disolución acuosa de NaOH 5 N y después disolución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta pH neutro y se extrajo con cloroformo (4 x 40 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida obteniéndose un residuo aceitoso que solidificó al enfriar (6,96 g). Este residuo se purificó por cromatografía en columna a través de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo. Por elución con hexano/acetato de etilo 80:20 se separó la dicetona **151** pura (6,35 g, 71% de rendimiento).

Datos espectrales y analíticos de **151**:

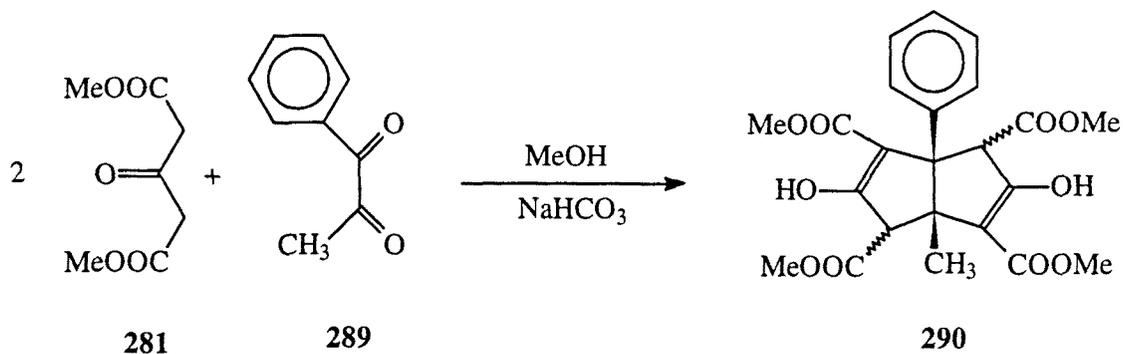
Punto de fusión: 208-210 °C (acetato de etilo).

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,56 [m, 8 H, 2(3,4,5)-H₂], 2,31 (d, J = 19,0 Hz, 4 H) y 2,43 (d, J = 19,0 Hz, 4 H) [7(9,10,12)-H₂].

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 20,6 [CH₂, C3(4)], 31,1 [CH₂, C2(5)], 44,2 [C, C1(6)], 48,6 [CH₂, C7(9,10,12)], 217,1 [C, C8(11)].

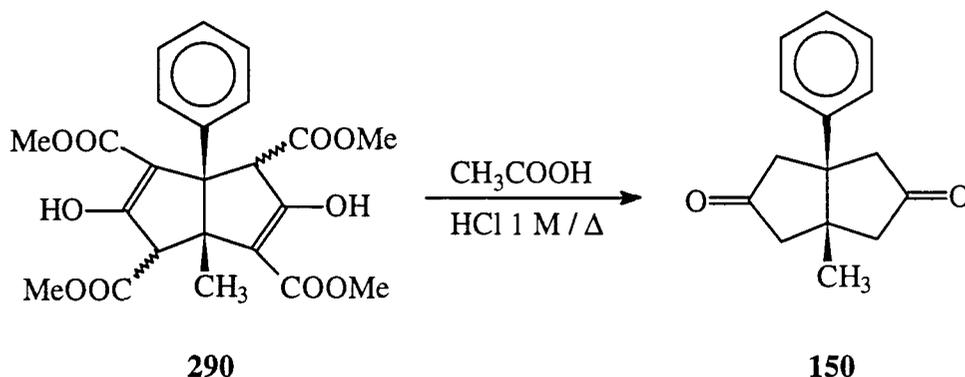
IR (KBr) ν: 1732 cm⁻¹.

Obtención de 3,7-dihidroxi-1-fenil-5-metil-cis-biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2,exo-4,6,exo-8-tetracarboxilato de tetrametilo, 290⁷¹.



En un matraz de 250 ml se preparó una disolución de NaHCO₃ (953 mg) en agua (68 ml) y se añadió 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (11,9 g, 68 mmol). A la disolución se le adicionó 1-fenil-1,2-propanodiona, **289**, (5,0 g, 34 mmol), se dejó en agitación 24 horas y, después, se dejó precipitar 24 horas más. El residuo pastoso formado se filtró, se secó a vacío y se utilizó sin más purificación en el paso siguiente (8,07 g, 52% de rendimiento).

Obtención de *cis*-1-fenil-5-metilbicyclo[3.3.0]octano-3,7-diona, 150⁷¹.



En un matraz de 250 ml provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se disolvió el producto obtenido en la operación anterior en solución acuosa de HCl 1N (100 ml) y ácido acético glacial (22 ml) y la disolución obtenida se calentó a reflujo 8 horas. Se enfrió con un baño de hielo y se extrajo con cloroformo (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se lavaron con solución acuosa de NaHCO₃ (3 x 50 ml), se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado a sequedad. Se obtuvo un aceite rojizo (4,74 g) que se filtró a través de gel de sílice eluyendo con hexano obteniendo la dicetona **150** pura (3,78 g, 94,5%).

Datos espectrales y analíticos de **150**:

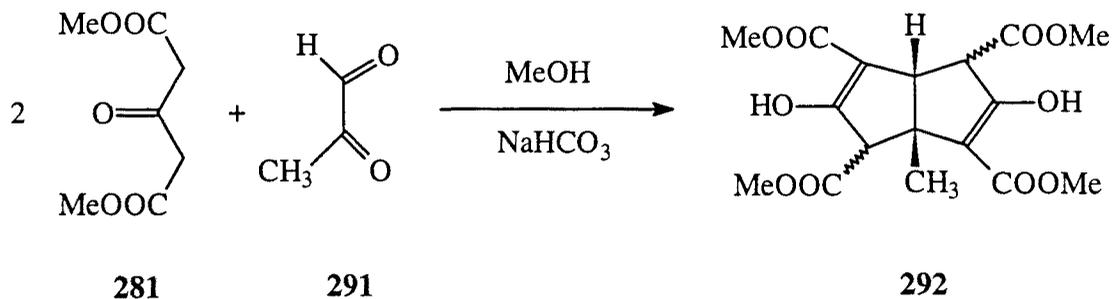
Punto de fusión: 91-92 °C (hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,23 (s, 3 H, CH₃), 2,43 (d, J = 19,2 Hz, 2 H, 4(6)-H_α), 2,52 (dd, J = 19,2 Hz, J' = 1,0 Hz, 2 H, 4(6)-H_β), 2,59 (dd, J = 18,7 Hz, 2 H, 2(8)-H_α), 3,16 (dd, J = 18,7 Hz J' = 1,0 Hz, 2 H, 2(8)-H_β), 7,22-7,45 (m, 5 H, ar-H).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 23,6 [CH₃, 5-CH₃], 47,5 [C, C5], 49,8 y 51,0 [CH₂, C2(8) y C4(6)], 52,9 [C, C1], 126,1 [CH, C_{orto}], 127,1 [CH, C_{para}], 128,6 [CH, C_{meta}], 140,8 [C, C_{ipso}], 216,1 [C, C3(7)].

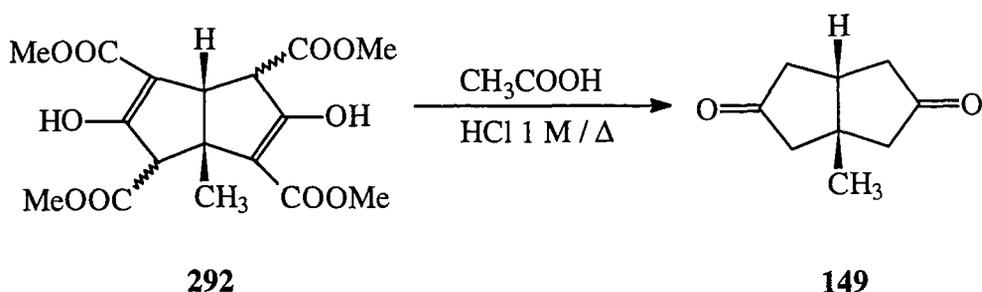
IR (KBr) ν: 1734 cm⁻¹.

Obtención de *cis*-3,7-dihidroxi-1-metilbicyclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2,exo-4,6,exo-8-tetracarboxilato de tetrametilo, 292⁷⁰.



En un matraz de 2 l provisto de agitación magnética se preparó una disolución de NaHCO₃ (11,2 g) y 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (140 g, 0,8 mol) en agua (800 ml). Se adicionó pirivaldehído (28,8 g, 0,4 mol) de una vez, se dejó en agitación durante 24 horas y después se dejó precipitar durante una noche. Se separó un aceite rojizo constituido por el tetraester **292** (53,76 g, 35% de rendimiento) que se utilizó sin más purificación en el paso siguiente.

Obtención de *cis*-1-metilbiciclo[3.3.0]octa-3,7-diona, 149⁷⁰.



En un matraz de 1 l provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución del tetraester obtenido en la operación anterior en HCl 1N (700 ml) y ácido acético glacial (140 ml). La disolución se calentó a reflujo 6 horas. La disolución fría se lavó con cloroformo (5 x 150 ml) y se concentró al rotavapor sin sobrepasar los 40°C. El residuo pastoso obtenido se redisolvió en cloroformo (300 ml), se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ hasta pH alcalino, se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose la dicetona, **149** (18,7 g, 88% de rendimiento).

Datos analíticos y espectrales de **149**:

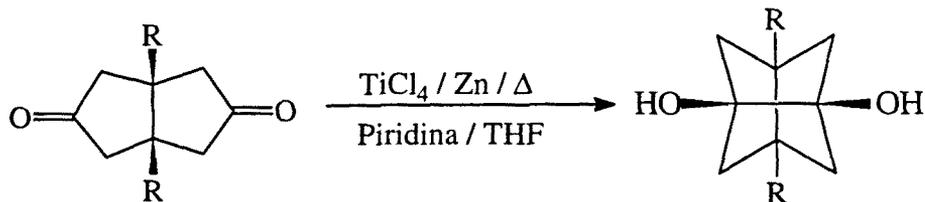
Punto de fusión: 74-76 °C (hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (s, 3 H, CH₃), 2,10-2,23 (m, 2 H) y 2,60-2,75 (absorción compleja, 3 H) [4(6)-H_α, 4(6)-H_β y 5 H], 2,28 (d, J = 18,7 Hz, 2H) y 2,36 (dd, J = 18,8 Hz, J' = 1,0 Hz, 2 H) [2(8)-H_α, 2(8)-H_β].

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 26,0 [CH₃, 1-CH₃], 42,6 [CH, C5], 43,6 [CH₂, C4(6)], 50,3 [CH₂, C2(8)], 51,0 (C, C1), 217,2 [C, C3(7)].

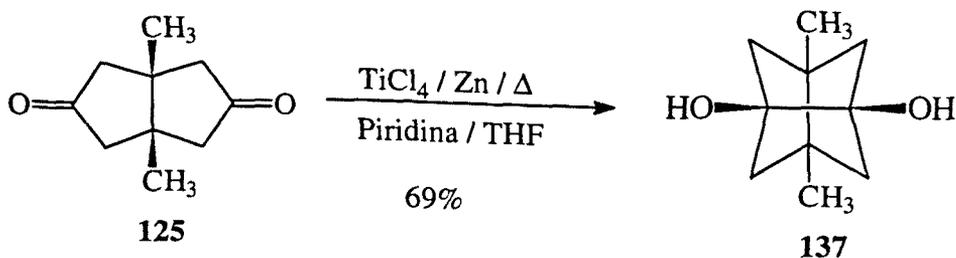
IR (KBr) ν: 1734 cm⁻¹.

Método general para la obtención de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dioles 3,7-disustituidos.



En un matraz de 3 bocas de 250 ml, provisto de refrigerante de reflujo, entrada y salida de argón y embudo de adición de presión compensada se preparó una disolución de tetracloruro de titanio (9,48 g, 50 mmol) en THF anhidro (75 ml). A la disolución se le adicionaron piridina (2,5 ml) y zinc en polvo (6,54 g, 100 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo una hora en atmósfera de argón. Seguidamente, se adicionó, gota a gota, una disolución de la correspondiente dicetona (5 mmol) en THF (25 ml) y se mantuvo el reflujo 18 horas más. La mezcla se enfrió y se le adicionó solución acuosa al 30% de K_2CO_3 . La mezcla azul oscura formada se diluyó con diclorometano (300 ml) y se filtró sobre Celite. El filtrado se lavó con agua, HCl 2 N y solución acuosa saturada de NaCl, se secó con sulfato MgSO_4 anh., se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo pastoso obtenido se cristalizó en diclorometano para dar el correspondiente pinacol.

3,7-Dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, 137:



Punto de fusión 152-154°C (diclorometano)

$^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,09 (s, 6 H, CH_3), 1,60 (d, $J = 6,9$ Hz, 4 H) y 1,80 (d, $J = 6,9$ Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H], 2,98 (s, 2 H, 2 OH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 16,6 [CH_3 , 3(7)- CH_3], 42,0 [C, C3(7)], 57,1 [CH_2 , C2(4,6,8)], 79,4 [C, C1(5)].

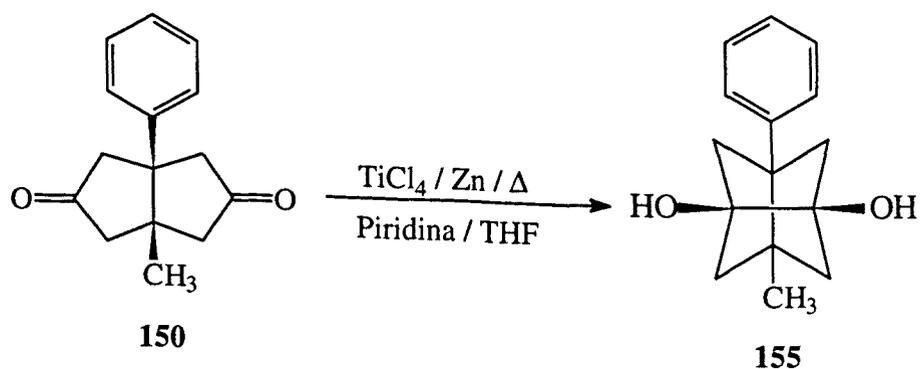
IR (KBr) ν : 3474 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 169(1), 168 (4) [M.+], 166 (8), 123 819), 113 810), 112 (60), 111 (20), 110 (100), 109 (35), 108 (25), 107 (18), 95 (54), 94 (45), 93 (13), 91 (15), 85 (12), 84 (10), 83 (26), 81 (18), 79 (20), 77 (12), 71 811), 69 (25), 67 (32), 66 (13), 65 (10), 57 824), 56 (21), 55 (72), 53 (16).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$:	C 71,39%	H 9,59%
Encontrado	C 71,34%	H 9,60%

3-Fenil-7-metiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, 155:



Punto de fusión: 160-161°C (diclorometano)

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,76 (s, 3 H, CH_3), 1,75 [dd, $J = 7,8$ Hz $J' = 3,9$ Hz, 2 H, 6(8)- H_α], 1,87 [dd, $J = 7,8$ Hz, $J' = 3,9$ Hz, 2 H, 2(4)- H_α], 1,97 [d, $J = 7,8$ Hz, 2 H, 6(8)- H_β], 2,50 [d, $J = 7,8$ Hz 2 H, 2(4)- H_β], 3,01 (s, 2 H, 2 OH), 7,20-7,36 (m, 5 H, ar-H).

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 18,4 [CH_3 , 7- CH_3], 45,0 (C, C7), 50,7 (C, C3), 54,9 [CH_2 , C2(4)], 56,9 [CH_2 , C6(8)], 79,4 [C, C1(5)], 126,2 (CH, C_{para}), 127,9 (CH) y 128 (CH), (C_{orto} y C_{meta}), 140,7 (C, C_{ipso}).

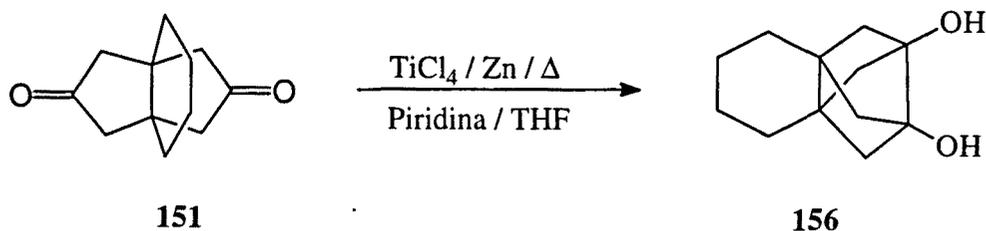
IR (KBr) ν : 3414, 3389, 3351 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 230 (2) [M^+], 212 (37), 197 (24), 187 (13), 185 (35), 174 (58), 173 (25), 172 (100), 171 (26), 170 (42), 169 (21), 157 (26), 156 (25), 155 (13), 153 (14), 145 (22), 143 (12), 142 (17), 141 (23), 131 (16), 129 (50), 128 (63), 127 (19), 118 (16), 117 (25), 116 (11), 115 (50), 113 (15), 112 (63), 109 (11), 108 (14), 107 (19), 105 (43), 104 (14), 103 (31), 102 (14), 95 (14), 94 (42), 91 (64), 85 (18), 83 (14), 79 (22), 78 (28), 77 (68), 76 (11), 69 (25), 67 (22), 66 (19), 65 (29), 63 (16), 57 (25), 56 (11), 55 (55), 53 (22), 52 (13), 51 (47).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2$:	C 78,23%	H 7,88%
Encontrado	C 78,35%	H 7,90%

Tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{1,6}]dodecano-8,9-diol, 156:



Punto de fusión: 124-126°C (diclorometano)

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,52 (d, J = 7,0 Hz, 4 H) y 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 4 H) [7(10,11,12)-H₂], 1,54 (s, 8 H, 2(5)-H₂ y 3(4)-H₂), 2,90 (s ancho, 2 H, 2 OH).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 18,2 [CH₂, C3(4)], 25,3 [CH₂, C2(5)], 42,1 [C, C1(6)], 54,6 [CH₂, C7(10,11,12)], 79,1 [C, C8(9)].

IR (KBr) ν: 3242 cm⁻¹.

GLC/MS (EI) m/e (%): (6) 194 [M⁺], 192 (11), 179 (6), 152 (7), 151 (15), 149 (16), 137 (15), 136 (100), 135 (22), 134 (12), 133 (15), 121 (13), 119 (11), 111 (24), 110 (10), 109 (15), 108 (52), 107 (40), 105 (13), 95 (15), 94 (10), 93 (26), 91 (36), 81 (14), 80 (12), 79 (35), 77 (22), 67 (23), 65 (13), 55 (31), 53 (18).

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₈O₂:

C 74,19%

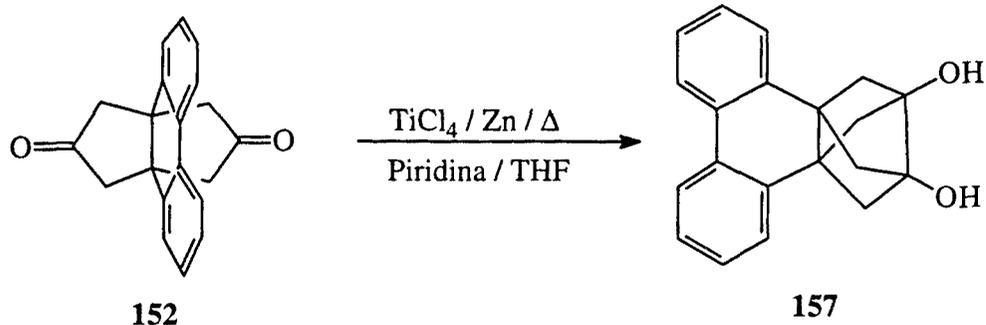
H 9,34%

Encontrado:

C 74,30%

H 9,37%

3,7-(2,2'-Bifenileno)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, 157:



Punto de fusión: 215-217°C (diclorometano).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,27 (d, $J = 6,9$ Hz) y 2,36 (d, $J = 6,9$ Hz, 4H) (H metilénicos), 3,23 (s, 2H, 2 OH), 7,25 (m, 6H) y 7,95 (m, 2H) (ar-H).

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 43,8 [C, C3(7)], 58,8 [CH_2 , C2(4,6,8)], 78,3 [C, C1(5)], 123,0 (CH), 126,8 (CH), 127,1 (CH) y 128,1 (CH) (ar-CH), 130,7 (C) y 136,7 (ar-C).

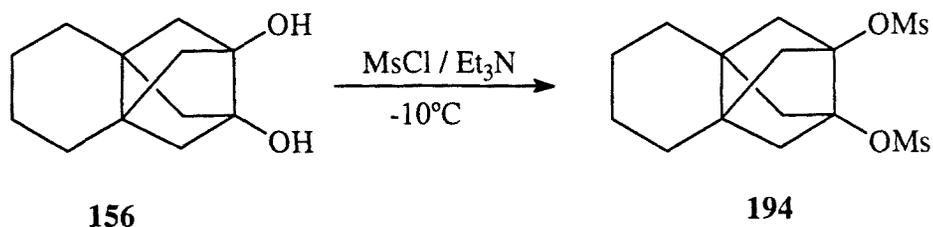
IR (KBr) ν : 3506, 3412 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 291 (12), 290 (52) [M^+], 288 (6), 272 (28), 245 (17), 244 (27), 233 (30), 232 (100), 231 (61), 230 (38), 229 (53), 228 (25), 218 (13), 217 (10), 216 (14), 215 (30), 205 (15), 204 (36), 203 (79), 202 (69), 201 (11), 191 (16), 189 (19), 165 (11), 101 (11).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2$:	C 82,73%	H 6,25%
Encontrado:	C 82,86%	H 6,25%

Obtención del dimesilato del tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{1,6}] dodecano-8,9-diol, 194.



En un matraz de 25 ml se disolvió **156** (176 mg, 0,9 mmol) en diclorometano anhidro (5 ml) y se enfrió a -10°C mediante un baño de hielo/sal. Se añadió trietilamina (0,4 ml, 3 mmol) y, gota a gota, cloruro de mesilo (0,25 ml, 3 mmol). Acabada la adición se dejó a -10°C durante media hora y se dejó atemperar. Se adicionó diclorometano (10 ml) y agua (10 ml) a 0°C . Se separó la fase orgánica y se lavó sucesivamente con HCl 2 N (10 ml), solución saturada de NaHCO_3 (10 ml) y solución saturada de NaCl (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida, obteniendo el dimesilato **194** (300 mg, 95%). La muestra analítica se obtuvo por cristalización en acetato de etilo/hexano.

Datos espectrales y analíticos de **194**:

Punto de fusión: $148\text{-}150^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo/hexano).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,6 (m, 8 H, CH_2 , 2(5)- H_2 y 3(4)- H_2), 2,14 (d, $J = 7,1$ Hz, 4 H) y 2,21 (d, $J = 7,1$ Hz, 4 H) [7(10,11,12)- H_2], 3,11 (s, 6 H, CH_3).

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 17,6 [CH_2 , C3(4)], 24,4 [CH_2 , C2(5)], 39,7 (CH_3 , CH_3SO_3), 41,1 [C, C1(6)], 52,6 [CH_2 , C7(10,11,12)], 86,3 [C, C8(9)].

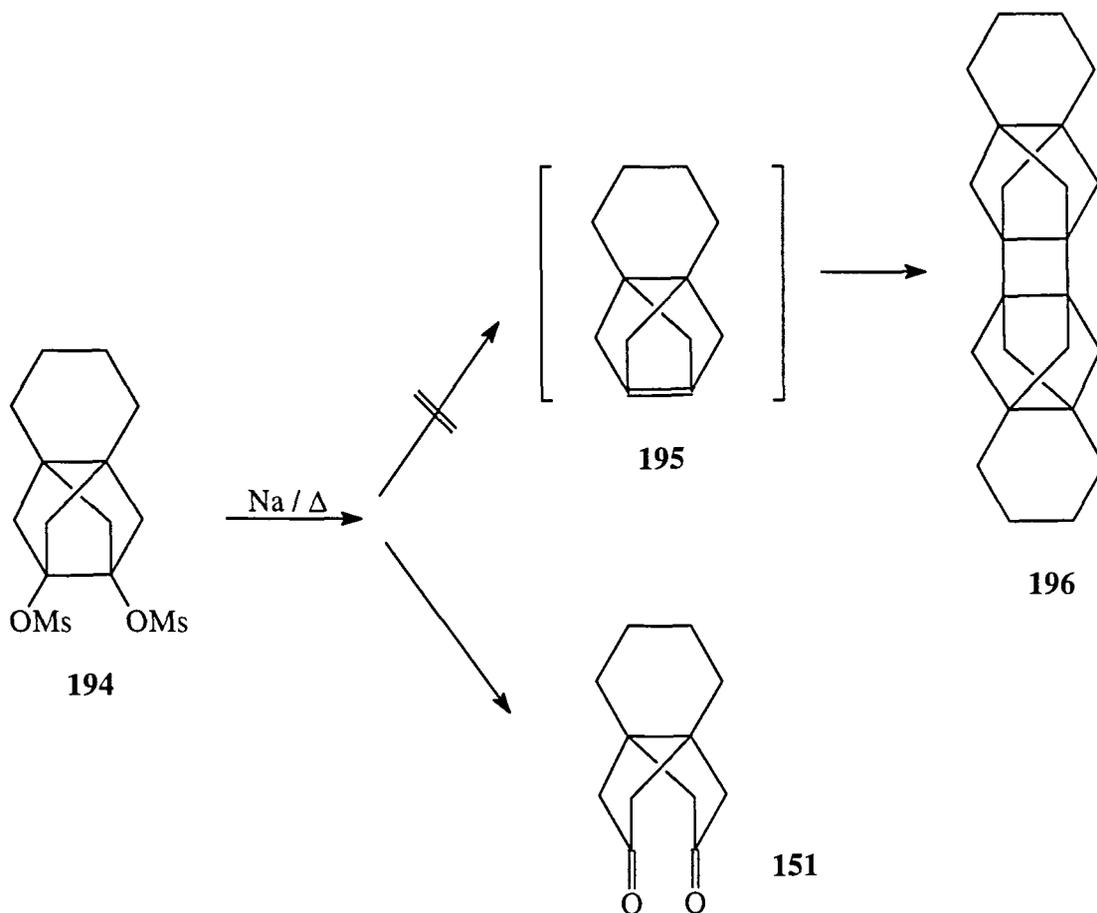
IR (KBr) ν : 1354, 1168 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 271 (6) [$M^+ - CH_3SO_2$], 254 (8), 193 (34), 176 (12), 175 (96), 149 (10), 147 (25), 135 (57), 134 (14), 133 (100), 131 (15), 130 (43), 129 (10), 123 (13), 121 (12), 119 (14), 117 (14), 107 (36), 105 (36), 97 (38), 95 (22), 93 (34), 91 (61), 81 (22), 80 (10), 79 (96), 77 (25), 67 (36), 65 (12), 55 (30), 53 (20).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{14}H_{22}S_2O_6$:	C 47,98%	H 6,33%	S 18,30%
Encontrado:	C 47,92%	H 6,38%	S 18,11%

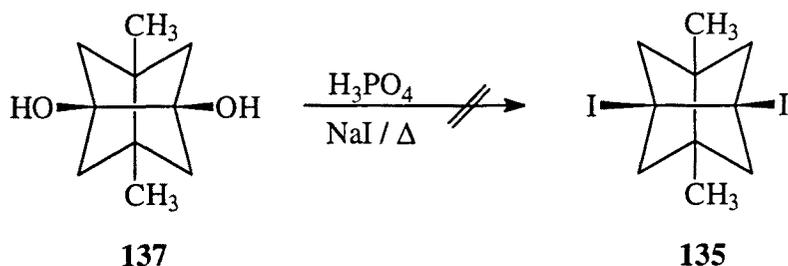
Reacción del dimesilato 194 con sodio a reflujo.



En un matraz de 25 ml de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo y atmósfera de argón se colocó dioxano anhidro (10 ml) y sodio (280 mg, 12 mmol). Se calentó a reflujo y cuando la totalidad del sodio estuvo fundido se adicionó el dimesilato **194** (109 mg, 0,31 mmol) disuelto en dioxano anhidro (5 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se dejó atemperar, se adicionó metanol (10 ml), la disolución se decantó y el disolvente se evaporó a sequedad. El análisis del residuo (38 mg) por RMN de ^1H y ^{13}C puso de manifiesto que estaba constituido casi exclusivamente por [4.3.3]propelano-8,11-diona, **151** (38 mg, 63% de rendimiento).

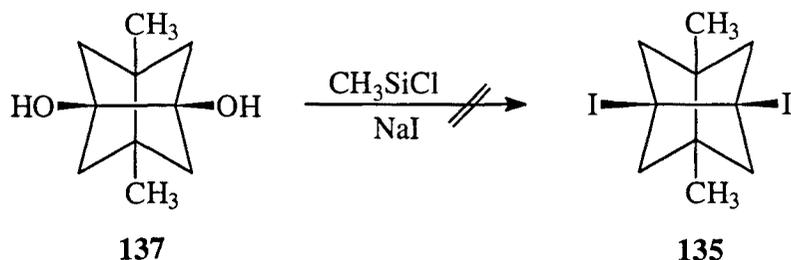
Intentos de obtención de 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo [3.3.0.0^{3,7}]octano, 135:

a) Por reacción de 137 con NaI/H₃PO₄.



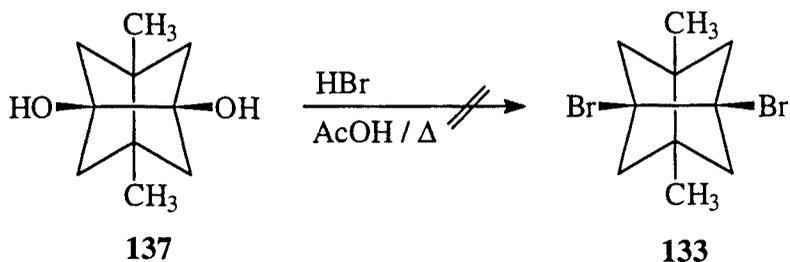
En un matraz de 25 ml provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética se colocó P₂O₅ (420 mg, 3 mmol) y se adicionó H₃PO₄ del 85% (0,71 ml, 12 mmol). A la mezcla fría se le añadió NaI (2,4 g, 12 mmol) y el pinacol 137 (504 mg, 3 mmol) y se calentó a 110°C durante cinco horas. Se dejó atemperar y se adicionó agua (5 ml) y éter dietílico (15 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó varias veces con agua, se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo (385 mg) resultó ser el pinacol de partida, 137.

b) Por reacción de 137 con ClSiMe₃/NaI.



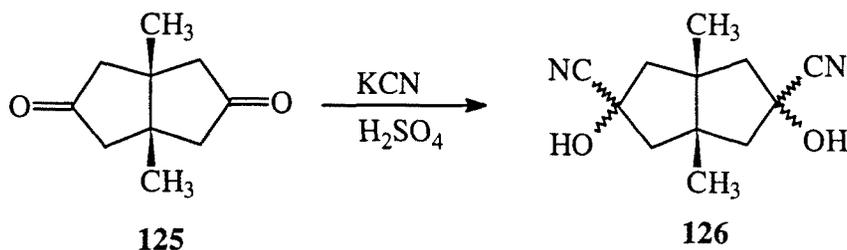
En un matraz de 25 ml de tres bocas provisto de atmósfera de argón se disolvió 137 (840 mg, 5,0 mmol) y NaI (1,5 g, 10 mmol) en una disolución de acetonitrilo anhidro (10 ml) y se añadió, gota a gota, cloruro de trimetilsililo (1,08 g, 10 mmol) y la mezcla se dejó en agitación 1 hora. Se le adicionó éter dietílico (50 ml), la fase etérea se lavó sucesivamente con agua (50 ml), disolución acuosa al 10% de tiosulfato sódico (50 ml) y salmuera (40 ml), se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida. El residuo resultó ser el pinacol de partida, 137. En otra operación realizada en las mismas condiciones durante 24 h, también se recuperó el producto de partida.

Intento de obtención de 3,7-dibromo-1,5-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 133, por reacción de 137 con HBr/AcOH.



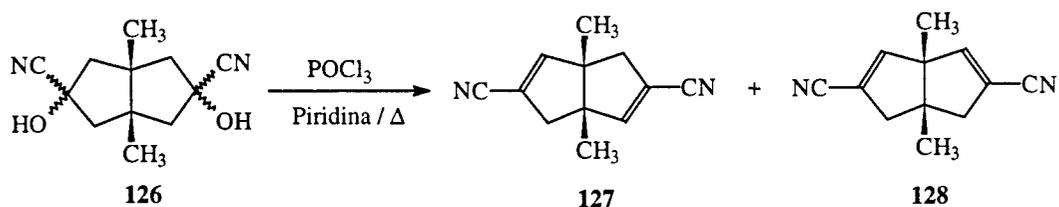
En un matraz de 25 ml de tres bocas provisto de refrigerante de reflujo y atmósfera de argon se disolvió 137 (168 mg, 1,0 mmol) en una disolución de HBr en ácido acético al 33% (10 ml) y se calentó a reflujo 12 horas. La disolución se dejó atemperar, se adicionó agua (25 ml) y se extrajo con éter (2 x 10 ml). La fase etérea se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 x 10 ml) hasta que la fase acuosa permaneció básica al papel litmus, se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se eliminó el disolvente del filtrado a presión reducida obteniéndose el producto de partida, 137 (130 mg).

Obtención de la mezcla estereoisomérica de *cis*-1,5-dimetil-3,7-dihidroxiciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarbonitrilo, 126⁴⁶.



En un matraz de tres bocas de 1 l provisto de embudo de adición de presión compensada, agitación magnética y salida de gases, se preparó una suspensión de KCN (120 g, 1,8 mol) y dicetona **125** (43 g, 0,26 mol) en 200 ml de agua y se enfrió a 10°C. Sobre la suspensión se añadieron, gota a gota, 363 ml de ácido sulfúrico al 40%, durante 4 horas, manteniendo la temperatura entre 10 y 15°C. Finalizada la adición se añadió agua (300 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (6 x 225 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua, se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 54,7 g de un crudo que contenía la mezcla estereoisomérica de las bis-cianhidrinas **126**, que se utilizaron sin más purificación en la etapa siguiente.

Obtención de la mezcla de *cis*-1,5-dimetilbicyclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-dicarbonitrilo, 127 y *cis*-1,5-dimetilbicyclo[3.3.0]octa-2,7-dieno-3,7-dicarbonitrilo, 128⁴⁶.



En un matraz de tres bocas de 1 l provisto de refrigerante, embudo de adición compensada y agitación magnética, se colocó una disolución del crudo obtenido en la reacción anterior (54,7 g) en piridina (760 ml). La disolución se calentó a reflujo y se añadieron, gota a gota, 150 ml de POCl₃. Finalizada la adición se mantuvo el reflujo durante 6 horas más. La mezcla se dejó enfriar y se vertió, cuidadosamente, sobre HCl concentrado (475 ml) y hielo picado (625 g). El precipitado obtenido se filtró a vacío y se lavó con HCl diluido y agua. El sólido se disolvió en 750 ml de diclorometano, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ anh. y se filtró. Por evaporación del disolvente del filtrado se obtuvo un sólido negro (35,3 g) que se disolvió en éter a reflujo, se decoloró con carbón activo, se filtró sobre Celita y por evaporación del disolvente del filtrado se obtuvo la mezcla de dinitrilos insaturados 127 y 128 (29,2 g, 61,5% de rendimiento).

Punto de fusión: 110-116°C (éter dietílico).

IR (KBr) ν : 2962, 2217 cm⁻¹.

Datos espectroscópicos de 127:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ : 1,16 (s, 6 H, 1(5)-CH₃), 2,47-2,72 [m, 4 H, 4(8)-H], 6,35 [s, 2 H, 2(6)-H].

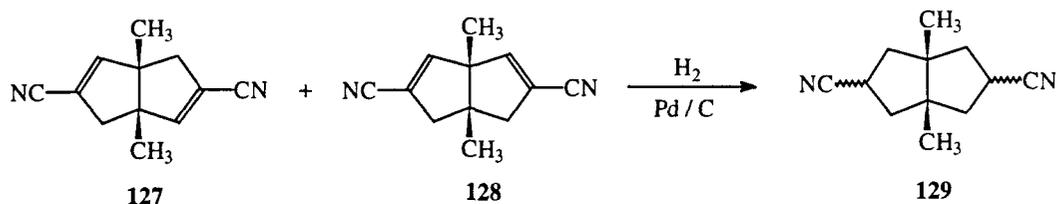
¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ : 19,5 [CH₃, 1(5)-CH₃], 44,3 [CH₂, C4(8)], 57,1 [C, C1(5)], 111,4 [C, C3(7)], 115,6 [C, CN], 155,5 [CH, C2(6)].

Datos espectroscópicos de **128**:

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,11 (s, 3H) y 1,13 (s, 3H) (1- y 5- CH_3 -H), 2,47-2,72 [m, 4 H, 4(6)- H_2], 6,34 [s, 2 H, 2(8)-H].

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 17,8 (CH_3) y 21,3 (CH_3) (1- CH_3 y 5- CH_3), 47,5 [CH_2 , C4(6)], 50,8 [C, C5], 65,0 [C, C1], 113,5 [C, C3(7) y CN], 149,9 [CH, C2(8)].

Obtención de la mezcla estereoisomérica de *cis*-1,5-dimetilbicyclo[3.3.0]octano-3,7-dicarbonitrilo, 129⁴⁶.



Una disolución de la mezcla isomérica de dinitrilos insaturados **127** y **128** (25 g, 0,14 mol) y de Pd/C al 10% (1,25 g) en etanol absoluto (600 ml) fue hidrogenada a temperatura ambiente, a una presión de 20 atmósferas. La suspensión resultante se filtró y el residuo se lavó con etanol. Por evaporación del disolvente del filtrado se obtuvo cuantitativamente una mezcla de los tres posibles estereoisómeros del dinitrilo **129** en relación (1 α ,3 α ,5 α ,7 α), (1 α ,3 β ,5 α ,7 β), (1 α ,3 α ,5 α ,7 β) de 2 : 1,3 : 1.

Datos analíticos y espectrales de la mezcla isomérica **129**:

Punto de fusión: 67-69°C (éter-hexano)

IR (KBr) ν : 2210 (nitrilo, st) cm⁻¹.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ : 0,95 (s, 6 H, CH₃, (1 α ,3 β ,5 α ,7 β)-**129**), 1,04 (s, 6 H, CH₃, (1 α ,3 α ,5 α ,7 β)-**129**), 1,17 (s, 6 H, CH₃, (1 α ,3 α ,5 α ,7 α)-**129**), 1,7-2,2 (m, 8 H, 2(4,6,8)-H₂), 2,6-3,0 (m, 2 H, 3(7)-H).

Datos de ¹³C-RMN del estereoisómero mayoritario, (1 α ,3 α ,5 α ,7 α)-**129**:

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ : 24,0 [CH₃, 1(5)-CH₃], 25,4 [CH, C3(7)], 45,3 [CH₂, 2(4,6,8)-C], 51,0 [C, C1(5)], 122,0 (C, CN).

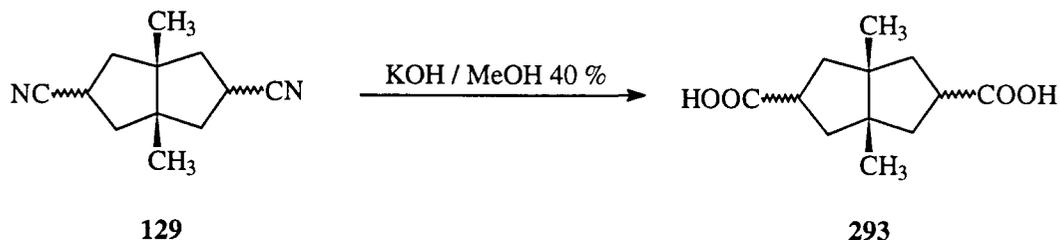
Datos de ¹³C-RMN del estereoisómero (1 α ,3 β ,5 α ,7 β)-**129**:

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 22,0 [CH_3 , 1(5)- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$], 25,1 [CH , C3(7)], 44,1 [CH_2 , 2(4,6,8)-C], 50,6 [C, C1(5)], 122,7 (C, CN).

Datos de ^{13}C -RMN del estereoisómero (1 α ,3 α ,5 α ,7 β)-129:

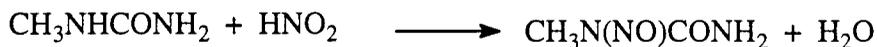
^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 23,3 [CH_3 , 1(5)- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$], 24,8 y 24,9 [CH , C3(7)], 44,9 y 45,5 [CH_2 , C2(4) y C6(8)], 52,3 [C, C1(5)], 121,9 (C, CN).

Obtención de la mezcla estereoisomérica de ácido *cis*-1,5-dimetilbicyclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxílico, 293⁴⁶.



En un matraz de 500 ml se colocó la mezcla estereoisomérica de dinitrilos **129** (15,0 g, 79 mmol) y se disolvió en una solución de KOH en metanol al 40% (100 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante tres horas, se le añadió agua (150 ml) y se mantuvo el reflujo tres horas más. La disolución se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con HCl concentrado y se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se sometió a digestión con éter en caliente (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh. y se filtraron. Por eliminación del disolvente del filtrado se obtuvo la mezcla estereoisomérica de diácidos **293** (14,9 g, 82,7% de rendimiento) que se utilizó sin más purificación en la etapa siguiente.

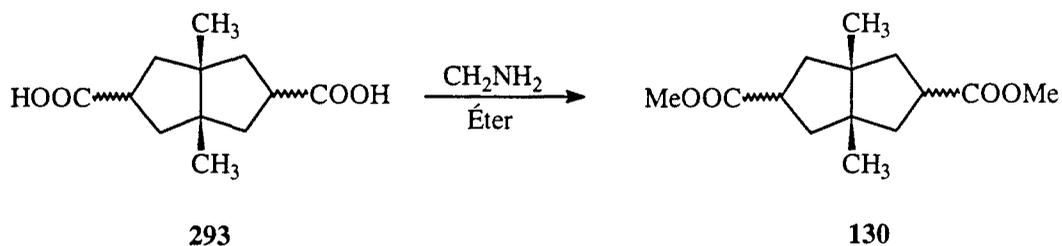
Obtención de N-nitroso-N-metilurea²³⁸.



En un matraz de 2 l, se colocó una disolución de metilamina en agua al 40% (240 g, 3,08 mol) y se añadió HCl concentrado hasta pH ácido (300 ml), enfriando exteriormente con un baño de hielo. Se añadió urea (600 g, 10 mol), calentando la mezcla de reacción a reflujo durante tres horas. La disolución se enfrió a 0°C y se añadió NaNO₂ (220 g, 2,4 mol).

Sobre una mezcla de hielo (1200 g) y ácido sulfúrico concentrado (200 g), mantenida a 0°C mediante un baño de hielo/sal, se vertió cuidadosamente la disolución fría de N-metilurea y nitrito sódico, mientras se agitaba enérgicamente. La N-nitroso-N-metilurea formada se separó por filtración al vacío, se lavó con agua fría (200 ml) y se secó a presión reducida hasta peso constante. Se obtuvo N-nitroso-N-metilurea (114 g, 69% de rendimiento), que se guardó en nevera hasta el momento de su utilización.

Obtención de la mezcla estereoisomérica de *cis*-1,5-dimetilbicyclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, 130⁴⁶.



a. Obtención de diazometano.

En un erlenmeyer de 500 ml, se colocó éter dietílico (300 ml) y disolución acuosa de KOH al 40% (140 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió N-nitroso-N-metilurea (24 g). La fase etérea conteniendo el diazometano se decantó y se utilizó sin destilar.

b. Reacción del diácido con diazometano.

La mezcla estereoisomérica de diácidos **293** (14,9 g, 66 mmol), obtenida en la operación anterior se esterificó con exceso de disolución etérea de diazometano (hasta persistencia del color amarillo) destruyéndose el exceso de diazometano con ácido acético glacial. El residuo obtenido por evaporación de los productos volátiles se cristalizó de acetato de etilo obteniéndose la mezcla estereoisomérica de diesteres **130** (15,1 g, 90% de rendimiento).

Datos espectrales de la mezcla de diesteres **130**:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (s, CH₃), 0,99 (s, CH₃), 1,04 (s, CH₃), 1,58-1,98 (absorción compleja, CH₂), 2,65-2,96 (absorción compleja, CH), 3,66 y 3,67 (s, COOCH₃).

Datos de ^{13}C del estereoisómero ($1\alpha,3\alpha,5\alpha,7\alpha$)-130:

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 21,7 [CH_3 , 1(5)- CH_3], 41,9 [CH , C3(7)], 42,4 [CH_2 , C2(4,6,8)], 51,5 (CH_3 , $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 52,6 [C , C3(7)], 176,7 (C , $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$).

Datos de ^{13}C del estereoisómero ($1\alpha,3\beta,5\alpha,7\beta$)-130:

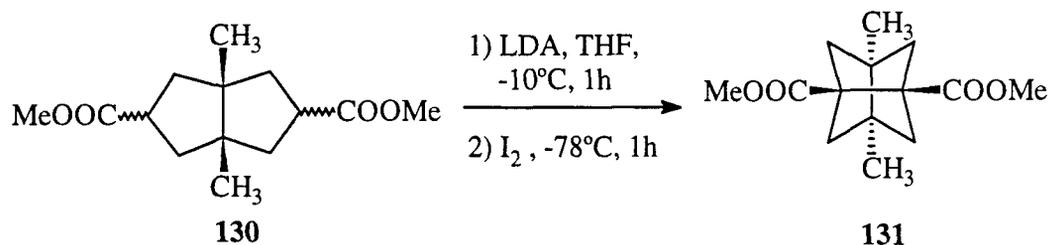
^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 24,4 [CH_3 , 1(5)- CH_3], 41,6 [CH , C3(7)], 45,1 [CH_2 , C2(4,6,8)], 50,8 [C , C3(7)], 51,5 [CH_3 , $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$], 175,8 (C , $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$).

Datos de ^{13}C del estereoisómero ($1\alpha,3\alpha,5\alpha,7\beta$)-130:

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 23,9 [CH_3 , 1(5)- CH_3], 39,8 y 41,2 [CH , C3(7)], 44,6 y 45,6 [CH_2 , C2(4) y C6(8)], 50,2 [C , C3(7)], 51,5 (CH_3 , $\text{COO}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 176,0 (C , $\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$).

IR (KBr) ν : 1732 cm^{-1} .

Obtención de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 131⁴⁶.



En un matraz de tres bocas de 500 ml, provisto de refrigerante de reflujo, embudo de adición de presión compensada, agitación magnética y atmósfera de argón, se colocó diisopropilamido de litio (30 ml de una solución 2N en THF/heptano/etilbenceno, 60 mmol) y se enfrió a -10°C. A la solución fría se le adicionó, gota a gota, diester **130** (6,93 g, 27,3 mmol) en THF anhidro (69 ml). La suspensión formada se dejó una hora a -10°C y otra hora a -78°C. A esa temperatura se le adicionó yodo (6,93 g, 27,3 mmol) en THF anhidro (160 ml). Acabada la adición se dejó atemperar en agitación durante toda la noche. La disolución se acidificó con HCl 6 N (30 ml) y se extrajo con éter (5 x 100 ml). La fase etérea se lavó con solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (2 x 100 ml) y con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado al vacío obteniendo un residuo rojizo (7,56 g) que se cromatógrafió en columna de gel de sílice. Eluyendo con hexano/acetato de etilo (9/1) se obtuvo el diester tricíclico **131** (3,23 g, 47% de rendimiento).

Datos analíticos y espectrales de **131**:

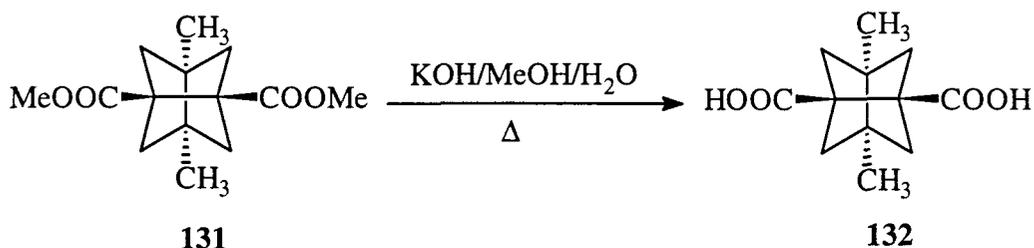
Punto de fusión: 95-97° C (hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,17 (s, 6 H, CH₃), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 4 H) y 1,90 (d, J = 7,2 Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H₂], 3,65 (s, 6 H, COOCH₃).

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 16,0 (CH₃, 3(7)-CH₃), 47,6 [C, C3(7)], 51,6 (CH₃, COOCH₃), 56,1 [CH₂, C2(4,6,8)], 57,9 [C, C1(5)], 173,3 (C, COOCH₃).

IR (KBr) ν: 1733 cm⁻¹.

Obtención del ácido 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 132⁴⁶.



En un matraz de 50 ml provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una mezcla de diéster **131** (1,11 g, 4,4 mmol) y disolución de KOH en metanol al 10% (10 ml) y se calentó a reflujo durante tres horas. Se añadió agua (10 ml) y se mantuvo el reflujo durante tres horas más. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se acidificó con HCl conc. y se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se extrajo con éter (4 x 25 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y por evaporación del disolvente del filtrado y cristalización del residuo en cloroformo, se obtuvo el diácido **132** (0,97 g, 98,5% de rendimiento).

Datos analíticos y espectrales de **132**:

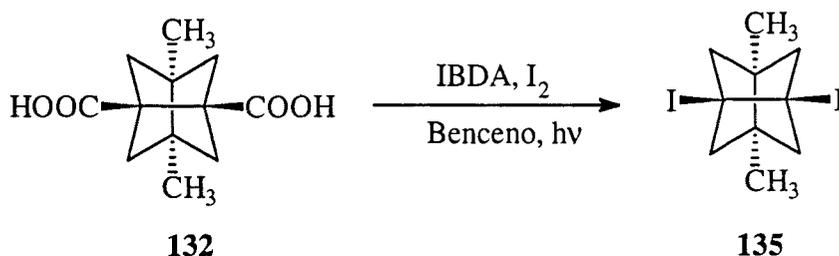
Punto de fusión: 167° C (cloroformo, con descomposición).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 (s, 6 H, 3(7)-CH₃), 1,72 (d, J = 7,5 Hz, 4 H) y 1,95 (d, J = 7,5 Hz, 4 H) [2(4,6,8)-H₂], 8,5-9,5 (señal ancha, 2 H, COOH).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 16,0 [CH₃, 3(7)-CH₃], 48,0 [C, C3(7)], 55,9 [CH₂, C2(4,6,8)], 58,5 [C, C1(5)], 179,7 (C, COOH).

IR (KBr) ν: 1700 cm⁻¹.

Obtención de 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 135:



En un matraz de 100 ml provisto de refrigerante de reflujo y entrada y salida de argon se suspendió diácido **132** (2,21 g, 10 mmol), iodobenzodiacetato (7,0 g, 22 mmol) y yodo (5,59, 22 mmol) en benceno anhidro (150 ml). La suspensión resultante se irradió a reflujo con dos lámparas de filamento de wolframio de 100 W, durante cuatro horas. La disolución resultante se enfrió y se le añadió iodobenzodiacetato (7,0 g, 22 mmol) y yodo (5,59, 22 mmol) y se continuó la irradiación y el reflujo 18 horas más. La disolución se enfrió y se lavó con solución de tiosulfato sódico al 10% (2 x 50 ml) y con disolución acuosa saturada de cloruro sódico (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó, obteniendo 10,1 g de un aceite rojizo formado exclusivamente por yodobenceno y el producto diyodado **135**. Por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con hexano se obtuvo el producto diyodado puro (2,48 g, 64,7% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por sublimación (95°C / 1 torr).

Datos analíticos y espectrales de **135**:

Punto de fusión: 101° C (sublimado).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,19 [s, 6 H, 1(5)-CH₃], 1,94 (d, 4 H, J = 7,5 Hz) y 2,19 (d, 4 H, J = 7,5 Hz) [2(4,6,8)-H₂].

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 14,9 (CH₃), 45,0 [C, C3(7)], 48,8 [C, C1(5)], 65,6 [CH₂, C2(4,6,8)].

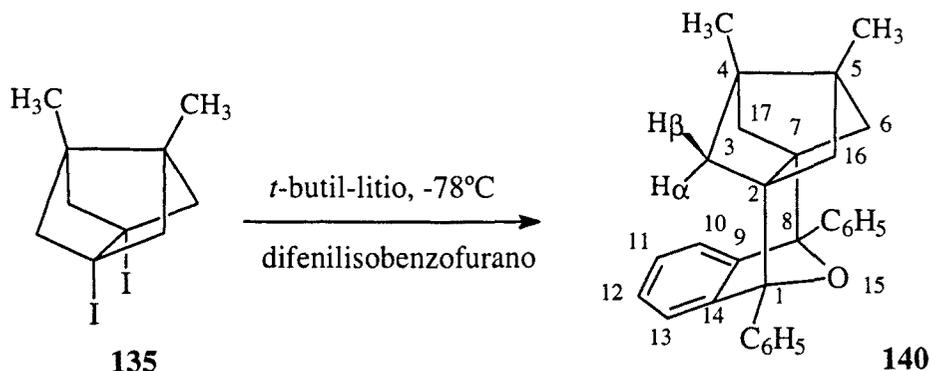
IR (KBr) ν : 2958, 2930, 2905, 2880, 1480, 1444, 1292, 1235, 1145, 990, 950, 874, 806, 604 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 388 (M^+ , 3), 261 (M^+-I , 33), 135 (10), 134 (M^+-2I , 100), 119 (30), 105 (12), 92 (16), 91 (24), 77 (12).

Análisis elemental:

Calculado para $C_{10}H_{14}I_2$:	C	30,95%	H	3,64%	I	65,41%
Encontrado:	C	30,93%	H	3,58%	I	65,53%

Obtención de 1,8-difenil-4,5-dimetil-15-oxahexaciclo[6.6.1.1^{2,5}.1^{4,7}.0^{2,7}.0^{9,14}]heptadeca-9,11,13-trieno, 140.



En un matraz de 50 ml de tres bocas provisto de entrada y salida de argón y termómetro de baja temperatura se preparó una disolución de **135** (388 mg, 1 mmol) y 1,3-difenilisobenzofurano (324 mg, 1,2 mmol) en THF anhidro (15 ml). Se enfrió a -78°C y se adicionó, gota a gota, una disolución 1,7 M de t -butil-litio en pentano (1,0 ml, 1,7 mmol). Acabada la adición se dejó 30 minutos a -78°C y se dejó atemperar. Se añadieron 5 ml de metanol y 30 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter (3 x 50 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida, obteniendo un residuo (440 mg) compuesto mayoritariamente por el aducto deseado ligeramente impurificado por los productos de partida y otro compuesto. Por cromatografía en columna de gel de sílice (60-200 μm), eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo se obtuvo **140** (370 mg). Cristalizado de isopropanol se obtuvo **140** puro (301 mg, 74,5% de rendimiento). Se aislaron 30 mg del otro producto, que resultó ser 2-benzoilbenzofenona, **175**, producto de oxidación del difenilisobenzofurano.

Datos analíticos y espectrales de **140**:

Punto de fusión: 188 - 189°C (isopropanol).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 [dd, $J = 8,0$ Hz, $J' = 3,5$ Hz, 2 H, 3(17)- H_α], 1,09 (s, 3 H) y 1,12 (s, 3 H) [4- CH_3 y 5- CH_3], 1,52 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H, 6(16)- H_β], 1,62 [dd, $J = 8,0$ Hz, $J' = 3,5$ Hz, 2 H, 6(16)- H_α], 1,66 [d, $J = 8,0$ Hz, 2 H, 3(17)- H_β], 6,99 [dd, $J = 5,5$ Hz, $J' = 3,0$ Hz, 2 H, 11(12)-H], 7,13 [dd, $J = 5,5$ Hz, $J' = 3,0$ Hz, 2 H, 10(13)-H], 7,38 [tt, $J = 7,5$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 2 H, H_{para}], 7,47 [t, $J = 7,5$ Hz, 4 H, H_{meta}], 7,65 (dd, $J = 7,5$ Hz, $J' = 1,0$ Hz, 4 H, H_{orto}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 16,9 (CH_3 , 4- CH_3 y 5- CH_3), 50,9 (C, C5), 51,8 (C, C4), 53,8 [CH_2 , C6(16)], 53,9 [CH_2 , C3(17)], 66,3 [C, C2(7)], 87,9 [C, C1(8)], 119,9 [CH, C11(12)], 125,7 (CH, Ar-C_{orto}), 126,3 [CH, C10(13)], 127,3 (CH, C_{para}), 128,2 (CH, C_{meta}), 138,3 (C, C_{ipso}), 148,1 [C, C9(14)].

IR (KBr) ν : 3062, 3025, 2956, 2930, 2880, 1602, 1502, 1477, 1460, 1448, 1348, 1304, 1284, 1172, 993, 978, 772, 747, 701, 675 cm^{-1} .

EM (impacto electrónico):

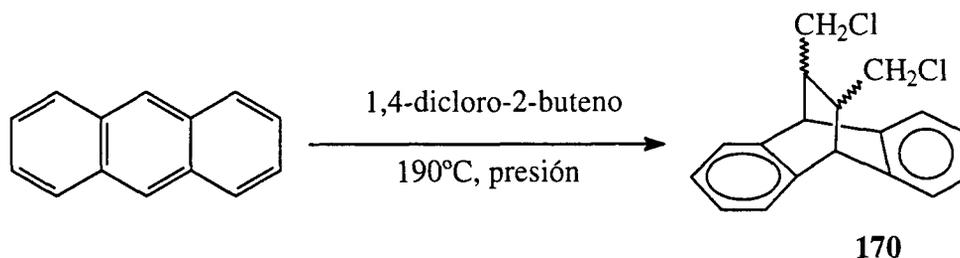
m/e (%): 404 (8) [M^+], 361 (10), 349 (25), 331 (13), 299 (30), 271 (38), 270 [$\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}^+$] (85), 269 (11), 252 (10), 243 (17), 241 (25), 239 (19), 228 (10), 215 (15), 205 (11), 202 (12), 193 (23), 165 (31), 133 (22), 119 (18), 115 (12), 105 [$\text{C}_7\text{H}_5\text{O}^+$] (100), 91 (42), 79 (11), 77 [C_6H_5^+] (69), 69 (12), 57 (21), 55 (22), 51 (14).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{O}$: C 89,06% H 6,98%

Encontrado: C 89,10% H 6,99%

Obtención de 11,12-bis(clorometil)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, 170¹³².



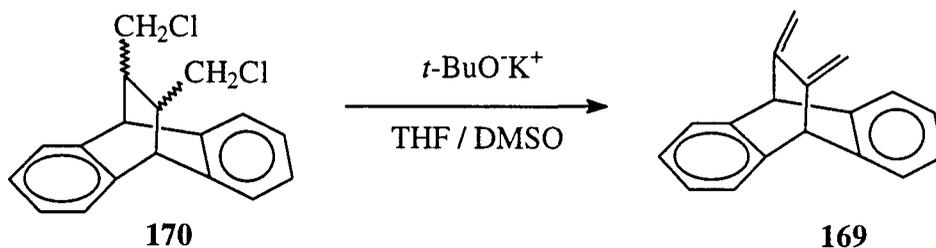
Una mezcla de antraceno (5,34 g, 30 mmol) y 1,4-dicloro-2-buteno (20 ml, 160 mmol, 85% de pureza, mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans*) se calentó a 190°C durante 64 horas en un reactor a presión. Se enfrió, se separó el sólido negro resultante y el reactor se lavó con tetracloruro de carbono que se evaporaron y se unieron al residuo sólido obtenido. El crudo se sometió a cromatografía en columna sobre alúmina eluyendo con tetracloruro de carbono hasta arrastrar todos los productos solubles en él. El conjunto de productos eluidos se evaporó a presión reducida y se obtuvieron 10,6 g de un sólido amarillo que se recromatografió sobre gel de sílice. Eluyendo con hexano se obtuvo **170**, mezcla de estereoisómeros (3,98 g, 43,7% de rendimiento).

Datos espectroscópicos de **170**:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 1,75 [m, 11(12)-H, estereoisómero minoritario], 2,47 [m, 11(12)-H, estereoisómero mayoritario], 2,80-3,05 (m), 3,31 (dd J = 10,7 Hz, J' = 5,8 Hz) y 3,46 (dd, J = 10,7, J' = 4,6 Hz) (-CH₂Cl de ambos estereoisómeros), 4,43 [d, J = 1,7 Hz, 9(10)-H, estereoisómero minoritario], 4,56 [s, 9(10)-H, estereoisómero mayoritario], 7,1-7,7 (m, ar-H de ambos estereoisómeros).

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 44,0 y 44,6 (CH) [C9(10) y C11(12) del estereoisómero *trans*], 44,5 [CH₂, CH₂Cl del estereoisómero *cis*], 46,2 (CH) y 47,59 (CH) [C9(10) y C11(12) del estereoisómero *trans*], 47,54 [CH₂, CH₂Cl del estereoisómero *cis*], 123,8 (CH), 125,5 (CH), 126,2 (CH), 126,3 (CH) y 126,5 (CH) [ar-CH de ambos estereoisómeros], 139,8 (C) y 142,6 (C) [ar-C del estereoisómero *cis*], 139,6 (C) y 142,3 (C) [ar-C del estereoisómero *trans*].

Obtención de 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, 169¹³².



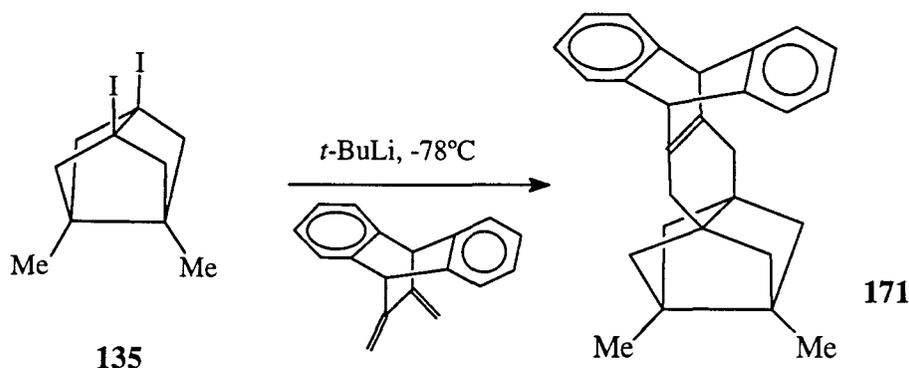
En un matraz de 100 ml con atmósfera de argón se preparó una disolución de **170** (3,03 g, 10 mmol) en una mezcla de DMSO anhidro (40 ml) y THF anhidro (10 ml). Se añadió *t*-butóxido potásico (3,5 g, 30 mmol, 95% de pureza) y se dejó en agitación 12 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua (400 ml) y se extrajo con éter (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado. El residuo obtenido se cristalizó de hexano obteniendo **169** (2,08 g, 90% de rendimiento).

Datos espectrales de **169**:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,86 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), [protones olefínicos y alquílicos], 7,10 [dd, J = 3,2 Hz, J' = 5,2 Hz, 4 H, 2(3,6,7)-H], 7,30 [dd, J = 3,2 Hz, J' = 5,2 Hz, 4 H, 1(4,5,8)-H].

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 55,2 [CH, C9(10)], 105,3 [CH₂, C11(12)=CH₂], 123,3 [CH, C2(3,6,7)], 126,3 [CH, C1(4,5,8)], 141,7 (C) y 143,8 (C) [C4a(8a,9a,10a) y C11(12)].

Obtención de 6,7-dimetiloctaciclo[10.6.6.1^{4,7}.0^{2,11}.0^{4,9}.0^{13,18}.0^{19,24}]hexacosa-2(11),13,15,17,19,21,23-heptaeno, 171.



En un matraz de 50 ml de tres bocas provisto de atmósfera de argón y termómetro de baja temperatura se preparó una disolución de **135** (388 mg, 1,0 mmol) y 11,12-dimetilen-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, **169** (253 mg, 1,1 mmol) en THF anhidro (15 ml). Se enfrió a -78°C y se adicionó, gota a gota, una disolución 1,7 M de *t*-butil-litio en pentano (1,0 ml, 1,7 mmol). Acabada la adición se dejó 30 minutos a -78°C y se dejó atemperar. Se añadieron 5 ml de metanol y 30 ml de agua. Se extrajo con éter (3 x 50 ml) y los extractos etéreos reunidos se secaron con Na_2SO_4 anh., se filtraron y se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo (350 mg) compuesto mayoritariamente por el aducto deseado y productos de adición del *t*-butil-litio al dieno. Por cromatografía en columna (gel de sílice, 60-200 μm), eluyendo con mezclas de hexano/acetato de etilo se obtuvo el aducto **171** (245 mg, 67,3% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por cristalización de isopropanol.

Datos analíticos y espectrales de **171**:

Punto de fusión: $195\text{-}196^\circ\text{C}$ (isopropanol).

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 0,97 [s, 6 H, 6(7)- CH_3], 1,06 (d, $J = 6,5$ Hz, 4 H) y 1,26 (d, $J = 6,5$ Hz, 4 H) [5(8,25,26)- H_2], 2,39 [s, 4 H, 3(10)-H], 4,72 [s, 2 H, 1(12)-H], 6,91 [dd, $J = 3,2$ Hz, $J' = 5,2$ Hz, 4 H, 15(16,21,22)- H_2], 7,23 [dd, $J = 3,2$ Hz, $J' = 5,2$ Hz, 4 H, 14(17,20,23)-H].

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 16,8 (CH_3 , 6- CH_3 y 7- CH_3), 32,6 [CH_2 , C5(8,25,26)], 47,6 [C, C6(7)], 49,8 [C, C4(9)], 56,6 [CH, C1(12)], 59,3 [CH_2 , C3(10)], 122,4 [CH, C14(17,20,23)], 124,1 [CH, 15(16,21,22)], 142,9 [C, C2(11)], 146,5 [C, C13(18,19,24)].

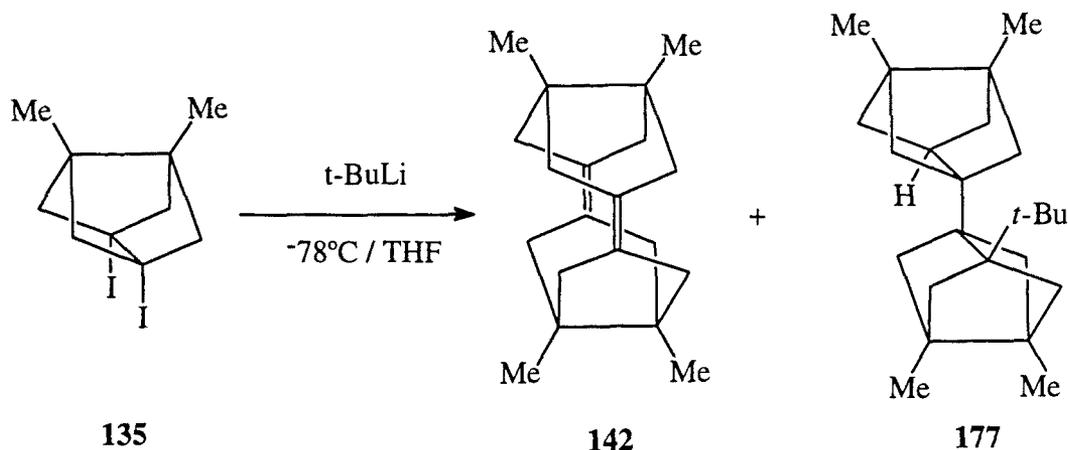
IR (KBr) ν : 3045, 3020, 2995, 2945, 2900, 2865, 2825, 1470, 1454, 1300, 1204, 1198, 1153, 1019, 815, 788, 737 cm^{-1} .

EM (impacto electrónico):

m/e (%): 364 (M^+ , 11), 215 (16), 178 (29) [$\text{C}_{14}\text{H}_{10}^+$], 135 (11), 134 (100) [$\text{C}_{10}\text{H}_{14}^+$], 119 (19), 92 (12), 91 (13).

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}$:	C	92,25%	H	7,75%
Encontrado:	C	92,23%	H	7,87%

Obtención de 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 142, por reacción de 1,5-dimetil-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 135, con *tert*-butil-litio.



En un matraz de 50 ml de tres bocas provisto de atmósfera de argón y termómetro de baja temperatura se preparó una disolución de **135** (388 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (5 ml). Se enfrió a -60° C y se adicionó, gota a gota (13 minutos), una disolución 1,5 M de *t*-butil-litio en pentano (1,3 ml, 2,0 mmol). Acabada la adición se dejó una hora a -60°C y se dejó atemperar. La disolución se adicionó sobre metanol (10 ml) y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano (25 ml), se lavó con agua (2 x 25 ml), se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado, obteniendo un resíduo (105 mg) constituido por una mezcla de **141**, **176** y **177**. Por cristalización en pentano se obtuvo **142**, (28 mg, 21% de rendimiento). Por cromatografía en columna (gel de sílice, 60-200 µm) eluyendo con hexano se pudo aislar una cantidad adicional de **142** (13 mg, 10% de rendimiento) y una fracción que contenía 1-*t*-butil-3,7-dimetil-5-(3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)-triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **177** (15 mg, 9% de rendimiento).

Datos analíticos y espectrales de **142**:

Punto de fusión: 156-157° C (pentano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,10 [s, 12 H, 4(5,10,11)-CH₃], 2,01 (d, J = 12,1 Hz, 8 H) y 2,50 (d, J = 12,1 Hz, 8 H) [3(6,9,10,12,13,14,15)-H₂].

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 24,9 [CH_3 , 4(5,10,11)- CH_3], 42,1 [C, C4(5,10,11)], 48,4 [CH_2 , C3(6,9,10,12,13,14,15)], 130,4 [C, C1(2,7,8)].

IR (KBr) ν : 2958, 2896, 2871, 2832, 1460, 1445, 1380, 1368, 1308, 1153, 716 cm^{-1} .

GLC/MS EI m/e (%): 269 (15), 268 (68) [M^+], 253 (12), 199 (39), 187 (28), 186 (34), 185 (33), 171 (20), 159 (18), 157 (17), 155 (11), 145 (11), 143 (15), 142 (10), 141 (14), 135 (29), 134 (54), 133 (19), 131 (18), 129 (18), 128 (21), 120 (12), 119 (51), 117 (21), 115 (23), 107 (28), 106 (14), 105 (46), 103 (12), 95 (26), 94 (21), 93 (35), 92 (17), 91 (100), 81 (11), 79 (61), 78 (18), 77 (68), 69 (32), 67 (24), 65 (34), 57 (12), 55 (54), 53 (38), 52 (10), 51 (18).

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{28}$: C 89,49% H 10,51%

Encontrado: C 89,40% H 10,61%

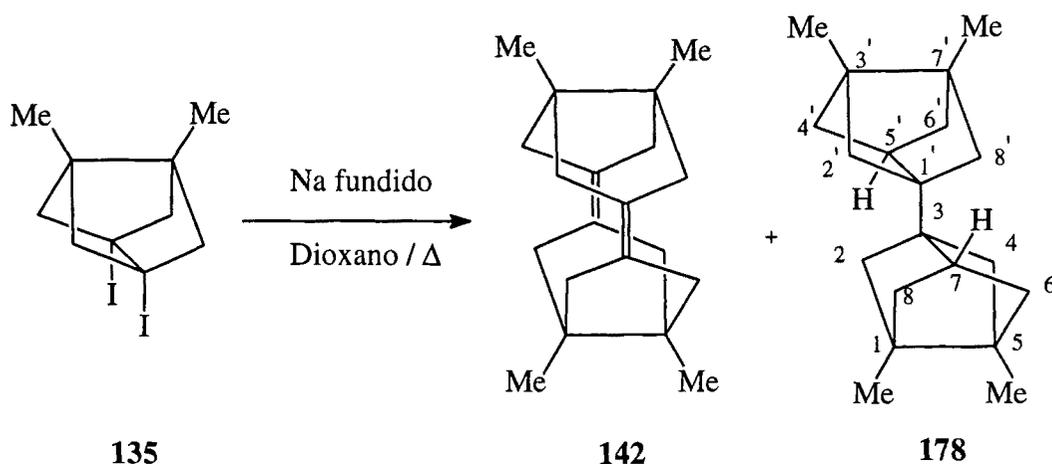
Datos analíticos y espectrales de **177**:

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 1,03 (s, CH_3), 1,07 (s, CH_3) y 1,10 (s, CH_3), 1,2-1,7 (absorción compleja, H metilénicos), 2,3 (m, 1 H, 5'-H)

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 16,9 (CH_3) y 17,5 (CH_3) [3(7)- CH_3 y 3'(7')- CH_3], 29,5 [CH_3 , (CH_3) $_3\text{C}$], 32,5 [C, (CH_3) $_3\text{C}$], 44,2 [CH , C5'], 44,8 (C), 46,1 (C), 54,1 (CH_2), 55,8 (CH_2), 58,4 (CH_2), 59,1 (CH_2), no se observan 3 carbonos cuaternarios.

GLC/MS (EI) m/e (%): 327 (6), 326 (22) [M^+], 311 (13) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 284 (10), 283 (11), 241 (38), 229 (31), 228 (63), 213 (11), 199 (25), 186 (15), 185 (14), 171 (10), 157 (11), 151 (18), 150 (41), 147 (11), 136 (12), 135 (82) [$\text{C}_{10}\text{H}_{15}^+$], 134 (18) [$\text{C}_{10}\text{H}_{14}^+$], 133 (19), 121 (22), 119 (33), 109 (18), 107 (47), 105 (33), 95 (54), 94 (31), 93 (41), 91 (48), 83 (10), 81 (16), 79 (39), 77 (29), 69 (19), 67 (26), 65 (10), 57 (84), 55 (50), 53 (16), 43 (30), 41 (100).

Obtención de 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 142, por reacción de 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 135, con sodio fundido.



En un matraz de 50 ml de tres bocas provisto de entrada y salida de argón y refrigerante de reflujo se colocó sodio (230 mg, 10 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) y se calentó a reflujo. Cuando el sodio fundió, se adicionó de una sola vez **135** (388 mg, 1,0 mmol) y se mantuvo el reflujo cuatro horas más. Se enfrió, y una vez a temperatura ambiente se filtró a través de Celite® y se evaporó el disolvente del filtrado a sequedad, obteniendo un residuo (130 mg) que se cristalizó de pentano obteniendo **142** (103 mg, 77% de rendimiento). Por cromatografía en columna (gel de sílice) del residuo resultante de evaporar las aguas madres de cristalización, eluyendo con hexano se pudo aislar **178** impurificado con vaselinas (16 mg, 12% de rendimiento aproximado)

Datos analíticos y espectrales de **178**:

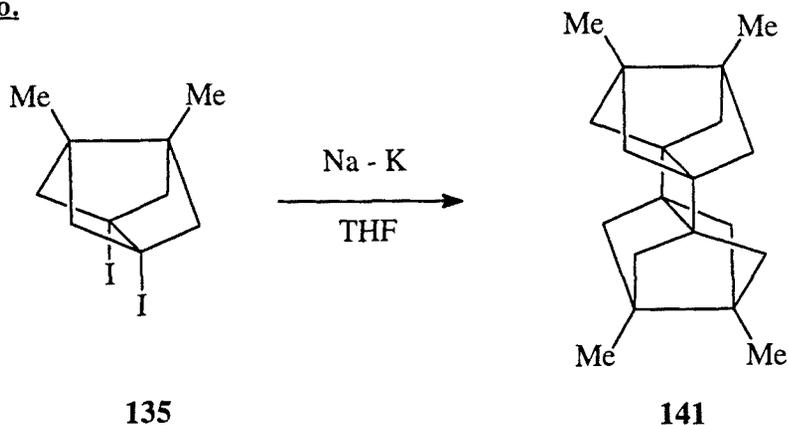
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,13 (s, CH₃), 1,32-1,58 [m, 2(4,2',8')-H₂ y 6(8,4',6')-H₂], 2,06 [t, J = 2,7 Hz, 7(5')-H].

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 17,0 [CH₃, 1(5,3',7')-CH₃], 41,5 [CH, C7(5')], 47,0 [C, C1(5,3',7')], 53,8 [C, C3(1')], 54,1 [CH₂, C6(8,4',6')] y 55,8 [CH₂, C2(4,2',8')].

EM (impacto electrónico):

m/e (%): 271 (1), 270 (6) [M⁺], 255 (26), 241 (16), 228 (33), 227 (26), 215 (10), 214 (14), 213 (29), 199 (29), 186 (10), 185 (19), 173 (10), 172 (13), 171 (20), 161 (12), 159 (24), 158 (11), 157 (32), 147 (13), 145 (21), 143 (20), 136 (11), 135 (42), 134 (29), 133 (21), 131 (16), 129 (12), 121 (21), 120 (16), 119 (36), 117 (12), 115 (10), 109 (21), 108 (19), 107 (58), 106 (11), 105 (44), 95 (100), 94 (84), 93 (69), 92 (12), 91 (51), 81 (21), 79 (55), 77 (34), 69 (15), 67 (28), 65 (12), 55 (34), 53 (15).

Obtención de 4,5,10,11-tetrametilheptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, 141, por reacción de 1,5-dimetil-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 135, con aleación sodio-potasio.



En un matraz de 25 ml de tres bocas provisto de atmósfera de argon se colocó THF anhidro (10 ml) y se añadió aleación sodio-potasio (78% de potasio / 22% de sodio, aproximadamente 1 g). A continuación, se añadió **135** (388 mg, 1,0 mmol). Inmediatamente la suspensión tomó un color azul pálido que en pocos minutos se perdió apareciendo un sedimento gris-oscuro, dejándose en agitación durante una hora. La solución se filtró en atmósfera de argon y el filtrado se lavó con THF (2 x 5 ml). Al filtrado se le adicionó metanol (5 ml) y se evaporó a sequedad, obteniendo un residuo (140 mg) constituido casi exclusivamente por **141**. Por cristalización en cloroformo se obtuvo **141** puro (120 mg, 90% de rendimiento).

Datos analíticos y espectrales de **141**:

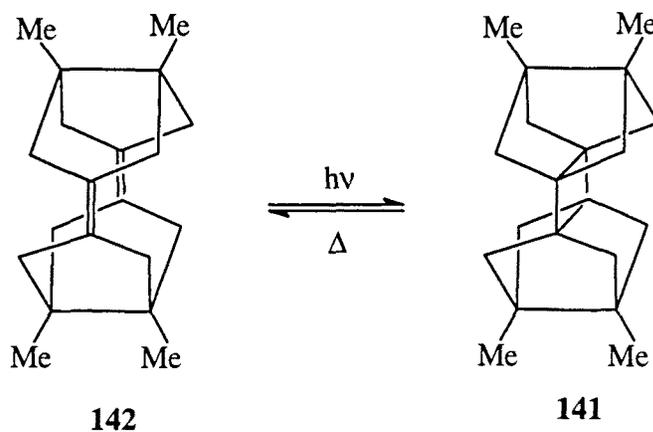
Punto de fusión: 161-162° C (cloroformo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,09 (s, 12 H, 4 CH₃), 1,35 (d, J = 6,9 Hz, 8 H) y 1,70 (d, J = 6,9 Hz, 8 H) (8 CH₂).

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 16,5 (CH₃, 4 CH₃), 50,9 (C) y 51,8 (C) [C4(5,10,11) y C, C1(2,7,8)], 54,9 (CH₂, 8 CH₂).

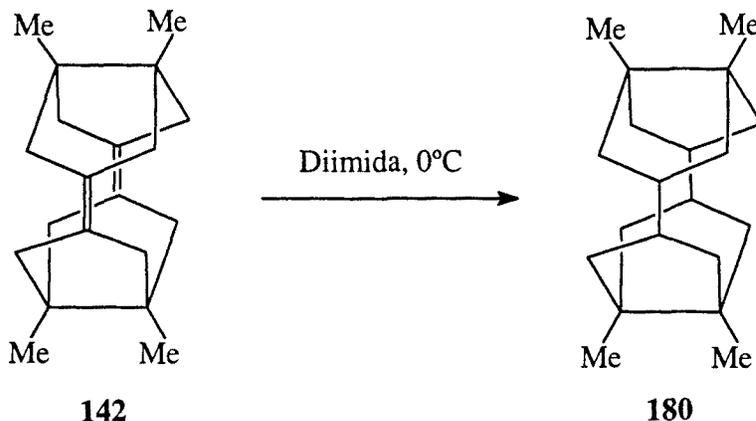
IR (KBr) ν: 2950, 2969, 2922, 2870, 1476, 1448, 1373, 1278, 1192, 1135 cm⁻¹.

Obtención de 4,5,10,11-tetrametilheptaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecano, 141 por irradiación de 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno, 142.



En un reactor de inmersión de cuarzo se preparó una solución de **142** en ciclohexano desoxigenado (100 ml) y se irradió a temperatura ambiente durante 4 horas utilizando una lámpara de vapor de mercurio de 125 W (media presión). El disolvente se eliminó al vacío sin calentar y el residuo sólido obtenido se cristalizó inmediatamente de cloroformo sin calentar, obteniéndose **141** (50 mg, 83% de rendimiento).

Obtención de 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}] hexadecano, 180.



En un matraz de 50 ml de tres bocas provisto de atmósfera de argón y termómetro de baja temperatura se preparó una disolución de **142** (27 mg, 0,10 mmol) en THF (8 ml) y etanol absoluto (4 ml). Se enfrió a 0° C y se adicionó hidrato de hidrazina (6 ml). A continuación, se adicionó, cuidadosamente, H₂O₂ del 30% (6 ml) controlando que la temperatura se mantuviese a 0°C. Acabada la adición se dejó 4 horas a 0°C y se dejó atemperar a lo largo de la noche. Se añadió diclorometano (60 ml) y se extrajo con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 25 ml), el disolvente del filtrado se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó a vacío obteniendo un residuo (28 mg) compuesto por una mezcla de productos mono- y dihidrogenado junto con trazas del producto de partida. El proceso anterior se repitió tres veces más, utilizando el doble de hidrazina y de H₂O₂ del 30%. Finalmente, se obtuvo un sólido cristalino (24 mg, 88% de rendimiento) constituido exclusivamente por **180**.

Datos analíticos y espectrales de **180**:

Punto de fusión: 161-163°C (cloroformo).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,94 (s, 12 H, CH₃), 1,67 [dd, J = 15,0 Hz, J' = 10,7 Hz, 8 H, 3(6,9,10,12,13,14,15)-H_α], 2,20 [d, J = 15,0 Hz, 8 H, 3(6,9,10,12,13,14,15)-H_β], 2,37 [m, 4 H, 1(2,7,8)-H].

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 29,0 [CH_3 , 4(5,10,11)- CH_3], 38,4 [CH , C1(2,7,8)], 45,6 [CH_2 , C3(6,9,10,12,13,14,15)], 52,6 [C, C4(5,10,11)].

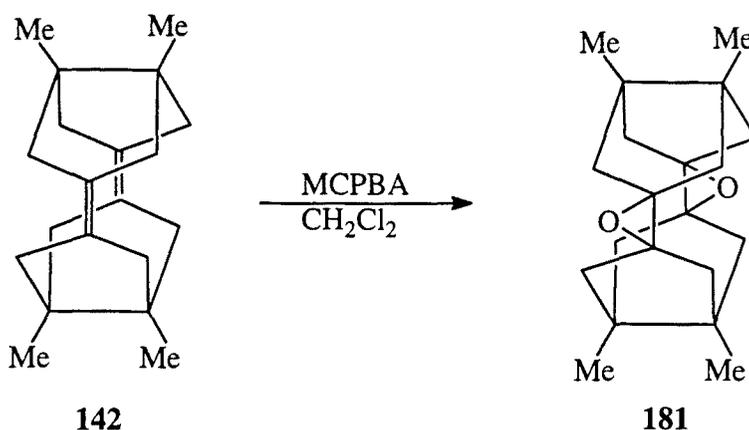
IR (KBr) ν : 2968, 2922, 2853, 1462, 1377 cm^{-1} .

GLC/MS (EI) m/e (%): 272 (3) [M^+], 257 (6) [$\text{M}^+ - \text{CH}_3$], 243 (5), 231 (5), 230 (12), 229 (26), 136 (30), 135 (68), 134 (12), 121 (16), 119 (17), 109 (27), 108 (22), 107 (60), 105 (15), 95 (100), 94 (35), 93 (52), 91 (23), 81 (30), 79 (45), 77 (16), 69 (13), 67 (33), 55 (32), 53 (11).

Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}$: C 88,15% H 11,85%

Encontrado: C 88,12% H 11,80%

Obtención de 1,2/7,8-diepoxi-4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]
hexadecano, 181.



En un matraz de 10 ml se disolvió **142** (15 mg, 0,06 mmol) en diclorometano (5 ml) y se le añadió, a temperatura ambiente, MCPBA (30 mg, 0,17 mmol) y se dejó en agitación cuatro horas. La disolución orgánica se lavó con solución de tiosulfito sódico al 10% (2 x 5 ml) y con disolución acuosa de NaHCO₃ (2 x 5 ml), se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó el disolvente del filtrado, obteniendo el diepóxido **181** cuantitativamente.

Datos analíticos y espectrales de **181**:

Punto de fusión: 188-192° C (hexano).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,16 (s, 12 H, 4 CH₃), 1,65 (d, J = 13,5 Hz, 8 H) y 1,96 (d, J = 13,5 Hz, 8 H) (8 CH₂).

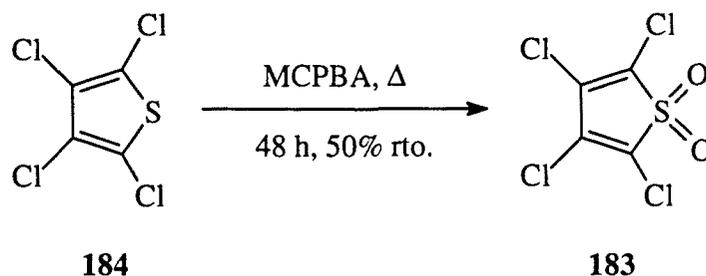
¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 25,8 [CH₃, 4(5,10,11)-CH₃], 45,1 [C, C4(5,10,11)], 46,7 [CH₂, C3(6,9,10,12,13,14,15)], 71,4 [C, C1(2,7,8)].

IR (KBr) ν: 2970, 2924, 2868, 1457, 1382, 1311, 1281, 1261, 1157, 1134, 1133, 1073, 1003, 972, 950, 898, 794, 698 cm⁻¹.

GLC/MS (EI) m/e (%): 301 (6), 300 (27) [M⁺], 285 (5) [M⁺ -CH₃], 258 (20), 257 (20), 243 (26), 242 (10), 199 (11), 191 (12), 190 (28), 185 (15), 177 (10), 175 (12), 162 (16), 151 (18), 150 (63) [C₁₀H₁₄O], 149 (53), 147 (11), 137 (10), 135 (29), 134 (24), 133 (20), 123 (19), 122 (10), 121 (18), 119 (32), 117 (13), 111 (39), 110 (100) [C₇H₁₀O], 109 (43), 108 (48), 107 (53), 106 (10), 105 (26), 95 (63), 94 (50), 93 (39), 92 (17), 91 (68), 83 (10), 82 (12), 81 (18), 79 (85), 78 (11), 77 (46), 69 (18), 68 (10), 67 (32), 65 (19), 55 (49), 53 (24).



Obtención de tetraclorotiofeno-S,S-dióxido, 183.



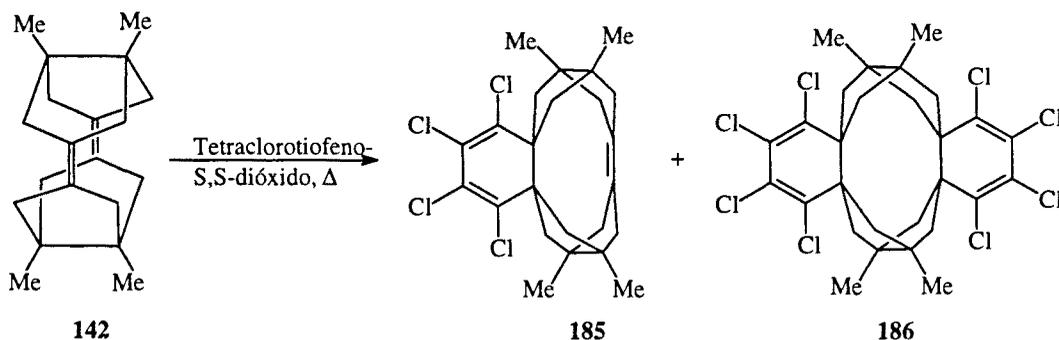
En un matraz de 100 ml se disolvió ácido *meta*-cloroperbenzoico (2,52 g, 12,4 mmol, 85% de pureza) en 1,2-dicloroetano caliente (20 ml), se añadió tetraclorotiofeno (1,12 g, 5,0 mmol) y la solución se calentó a reflujo 48 horas. Una vez a temperatura ambiente se filtró el precipitado formado y el filtrado se lavó con solución acuosa de Na_2CO_3 al 10% hasta pH básico, se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se cristalizó de hexano obteniendo la sulfona del título (0,64 g, 50% de rendimiento).

Datos analíticos del tetraclorotiofeno-S,S-dióxido, 183:

Punto de fusión: 89-91° C (hexano).

IR (KBr) ν : 1608, 1565, 1344, 1170 cm^{-1} .

Obtención de 2,3,4,5-tetracloro-8,9,14,15-tetrametilhexaciclo[12.2.1.1^{6,9}.1^{8,11}.1^{12,15}.0^{1,6}]icosa-2,4,11-trieno, 185, y 2,3,4,5,12,13,14,15-octacloro-8,9,18,19-tetrametilheptaciclo[12.2.1.1^{6,9}.1^{8,11}.1^{16,19}.0^{1,6}.0^{11,16}]tetracos-2,4,12,14-tetraeno, 186.



En un matraz de 50 ml de tres bocas provisto de atmósfera de argón se preparó una solución de **142** (26,8 mg, 0,1 mmol) y tetraclorotiofeno-S,S-dióxido (127 mg, 0,5 mmol) en tolueno (25 ml) y se calentó a reflujo 48 horas. La solución se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad, obteniéndose una mezcla (130 mg) constituida por tetraclorotiofeno-S,S-dióxido, producto de monorreacción, **185** y producto de dirreacción, **186**. Por cromatografía en columna (gel de sílice, 60-200 μm) eluyendo con hexano pudo aislarse **185** puro (29 mg, 63% de rendimiento) y mezclas de **185** y **186** (15 mg). A esta mezcla se le añadió tetraclorotiofeno-S,S-dióxido (9 mg, 0,04 mmol), el conjunto se disolvió en tolueno (10 ml) y se calentó a reflujo hasta que no se detectó producto de monorreacción (75 h). La disolución se enfrió, se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un sólido (40 mg) que por cristalización en cloroformo permitió aislar **186** puro (11 mg, 17% de rendimiento).

Datos analíticos y espectrales de **185**:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,20 (s, 12H, CH_3), 1,93 (d, $J = 12,1$ Hz, 4H) y 2,44 (d, $J = 12,1$ Hz, 4 H) [10(13,19,20)-H], 2,26 (d, $J = 16,5$ Hz, 4H) y 2,55 (d, $J = 16,5$ Hz, 8H) [7(16,17,18)-H].

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 25,3 [CH_3 , 8(9,14,15)- CH_3], 47,1 [CH_2 , C10(13,19,20)], 51,4 [C, C8(9,14,15)], 55,7 [CH_2 , C7(16,17,18)], 59,6 [C, C1(6)], 129,5 [C, C11(12)], 140,8 [C, C2(5) ó C3(4)].

Punto de fusión: $>250^\circ\text{C}$ (descomposición)

IR (CHCl_3) ν : 2960, 2857, 1608, 1473, 1446, 1382, 1232, 1212 cm^{-1} .

MS (EI) m/e (%): 460 (10) [M^+ , 2 ^{35}Cl , 2 ^{37}Cl], 458 (20), [M^+ , 3 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 456 (16) [M^+ , 4 ^{35}Cl], 426 (6), 425 (25) [M^+ -Cl, 1 ^{35}Cl , 2 ^{37}Cl], 424 (21), 423 (74) [M^+ -Cl, 2 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 422 (28), 421 (75) [M^+ -Cl, 3 ^{35}Cl], 389 (14) [M^+ -Cl -HCl, 2 ^{37}Cl], 388 (21), 387 (66) [M^+ -Cl -HCl, 1 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 386 (38), 385 (96), [M^+ -Cl, -HCl, 2 ^{35}Cl], 384 (13), 367 (12), 365 (13), 353 (12), 351 (24), 350 (17), 349 (84), 345 (16), 343 (18), 331 (16), 327 (10), 317 (15), 315 (21), 314 (14), 313 (30), 311 (10), 309 (11), 307 (12), 305 (14), 303 (19), 301 (15), 299 (13), 297 (13), 295 (19), 294 (15), 293 (26), 292 (10), 291 (22), 288 (11), 287 (28), 285 (19), 283 (15), 282 (11), 281 (18), 280 (13), 279 (21), 278 (10), 277 (82), 275 (11), 274 (12), 273 (31), 272 (11), 271 (22), 269 (14), 268 (12), 267 (17), 266 (10), 265 (20), 264 (11), 263 (27), 262 (15), 261 (27), 260 (16), 259 (24), 258 (16), 257 (22), 256 (13), 255 (21), 254 (16), 253 (33), 252 (20), 251 (43), 250 (17), 249 (36), 248 (21), 247 (42), 246 (24), 245 (29), 239 (27), 237 (24), 227 (30), 225 (26), 217 (21), 215 (25), 213 (29), 211 (33), 203 (22), 199 (26), 187 (24), 186 (49), 185 (29), 175 (26), 173 (26), 171 (29), 165 (26), 159 (24), 157 (20), 147 (30), 145 (20), 143 (20), 141 (23), 135 (39), 134 (38), 133 (56), 131 (21), 129 (25), 128 (24), 121 (31), 119 (73), 117 (24), 115 (25), 109 (26), 107 (85), 105 (67), 95 (52), 94 (25), 93 (69), 91 (100), 81 (21), 79 (73), 77 (63), 69 (27), 67 (32), 65 (26), 55 (45), 53 (32).

HRMS:

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_3^{37}\text{Cl}$ 458,091562

Hallado 458,087820 ($\Delta = 3,7 \text{ mDa} = 8,2 \text{ ppm}$)

Datos analíticos y espectrales de **186**:

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,30 (s, 12 H, CH_3), 2,38 (d, $J = 17,0$ Hz, 8H) y 3,08 (d, $J = 17,0$ Hz, 8H) [7(10,17,20,21,22,23,24)-H].

$^{13}\text{C-RMN}$ (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 26,9 [CH_3 , 8(9,18,19)- CH_3], 52,5 [CH_2 , C7(10,17,20,21,22,23,24)], 55,1 [C, C8(9,18,19)], 60,2 [C, C1(6,11,16)], 122,6 y 140,2 [C, C2(5,12,15) y C3(4,13,14)].

Punto de fusión: $>250^\circ\text{C}$ (con descomposición).

IR (CHCl_3) ν : 3688, 2959, 2930, 2854, 1604, 1470 cm^{-1} .

MS (EI) m/e (%): 648 (0,1) [M^+ , 6 ^{35}Cl , 2 ^{37}Cl], 646 (0,1) [M^+ , 7 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 615 (5) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$, 4 ^{35}Cl , 3 ^{37}Cl], 613 (11) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$, 5 ^{35}Cl , 2 ^{37}Cl], 611 (11) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$, 6 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 609 (5) [$\text{M}^+ - \text{Cl}$, 7 ^{35}Cl], 579 (3) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl}$, 3 ^{35}Cl , 3 ^{37}Cl], 577 (6) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl}$, 4 ^{35}Cl , 2 ^{37}Cl], 575 (7) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl}$, 5 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 573 (3) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl}$, 6 ^{35}Cl], 541 (4) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl} - \text{HCl}$, 3 ^{35}Cl , 2 ^{37}Cl], 539 (5) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl} - \text{HCl}$, 4 ^{35}Cl , 1 ^{37}Cl], 537 (3) [$\text{M}^+ - 2\text{Cl} - \text{HCl}$, 5 ^{35}Cl], 289 (11), 287 (14), 285 (11), 265 (11), 263 (10), 261 (10), 255 (10), 253 (14), 251 (16), 249 (13), 247 (14), 245 (12), 241 (10), 239 (14), 237 (14), 236 (10), 235 (10), 227 (12), 233 (10), 225 (12), 219 (10), 217 (12), 215 (15), 213 (17), 211 (15), 203 (12), 201 (11), 199 (13), 197 (10), 193 (10), 189 (11), 185 (11), 181 (10), 179 (13), 178 (10), 177 (11), 167 (11), 166 (10), 165 (19), 163 (12), 153 (14), 152 (14), 151 (11), 149 (14), 143 (11), 141 (19), 139 (11), 137 (10), 129 (24), 128 (10), 127 (12), 125 (11), 123 (13), 121 (13), 119 (10), 115 (13), 111 (18), 110 (11), 109 (21), 107 (28), 105 (12), 99 (11), 98 (23), 97 (34), 96 (19), 95 (49), 94 (11), 93 (22), 91 (18), 85 (24), 84 (21), 83 (47), 82 (19), 81 (41), 79 (23), 77 (17), 73 (17), 71 (38), 70 (17), 69 (70), 68 (15), 67 (44), 60 (13), 57 (75), 56 (19), 55 (100), 54 (12), 53 (14).

HRMS:

Calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}^{35}\text{Cl}_8$

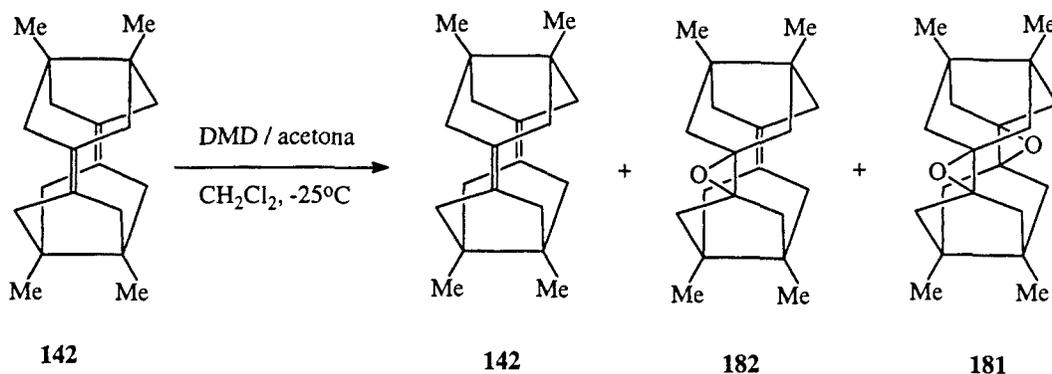
643,969923

Hallado

643,967498 ($\Delta = 2,4$ mDa = 3,8 ppm)

Calculado para $C_{24}H_{28}^{35}Cl_7^{37}Cl$	645,966973
Hallado	645,966733 ($\Delta = 0,2 \text{ mDa} = 0,4 \text{ ppm}$)
Calculado para $C_{24}H_{28}^{35}Cl_6^{37}Cl_2$	647,964023
Hallado	647,966274 ($\Delta = -2,3 \text{ mDa} = -3,5 \text{ ppm}$)
Calculado para $C_{24}H_{28}^{35}Cl_5^{37}Cl_3$	649,961073
Hallado	649,960859 ($\Delta = 0,2 \text{ mDa} = 0,3 \text{ ppm}$)

Oxidación de 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadeca-1,7-dieno con dimetildioxirano (DMD): obtención de 1,2/7,8-diepoxi-4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadecano, 181, y 7,8-diepoxi-4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadec-1-eno, 182



a. Preparación de una disolución de dimetildioxirano en acetona.

En un matraz de 3 bocas de 2 l conectado a través de un tubo de teflón a un condensador de nieve carbónica y a un matraz colector refrigerados con sendos baños de acetona/nieve carbónica, se introdujo bicarbonato sódico (90 g), agua (300 ml) y acetona (300 ml). Sobre la mezcla agitada enérgicamente se añadió lentamente Oxone[®] (peroximonosulfato potásico) (190 g, 309 mmol), se dejó en agitación 10 min y se aplicó vacío con la trompa de agua para forzar la destilación del dimetildioxirano formado. El destilado (150-200 ml) se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se guardó sobre tamiz molecular (4 Å) en el congelador hasta el momento de su utilización.

b. Valoración de la disolución de DMD.

Sobre una mezcla fría de ácido acético/acetona 3/2 (2 ml) se añadió sucesivamente una alícuota de la disolución de DMD en acetona (1 ml) y disolución acuosa saturada de KI (2 ml). La mezcla resultante se dejó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 10 min, se diluyó con agua (5 ml) y se valoró (3 alícuotas de 1 ml) con disolución acuosa de Na₂S₂O₃ 0,001 N. Se obtuvo una solución de DMD en acetona 0,144 N

c. Oxidación de 142 con DMD.

En un matraz de 5 ml provisto de agitación magnética se preparó una disolución de **142** (20,6 mg, 0,077 mmol) en diclorometano (2 ml) y se enfrió a -25°C. Sobre la disolución fría se añadió, gota a gota, una disolución 0,144 M de DMD en acetona (0,53 ml, 0,076 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar, se agitó durante 15 horas y se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo (21 mg) se analizó por cromatografía de gases/espectrometría de masas observándose que estaba constituido mayoritariamente por **142** (81%), impurificado con **181** (8%) y **182** (11%). La reacción se repitió añadiendo 0,5 ml de la disolución de DMD en acetona, obteniéndose una mezcla (20 mg) de **142** (38%), **181** (18%) y **182** (44%).

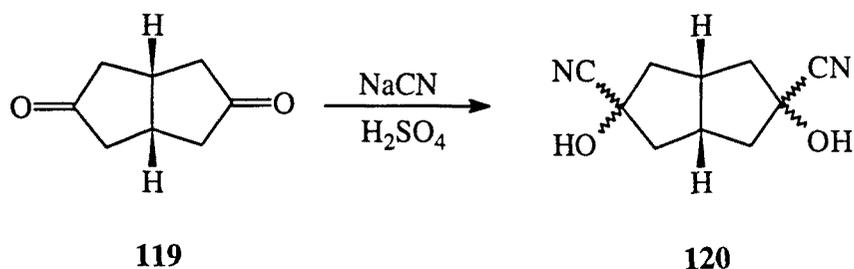
Datos espectrales de **182** deducidos de la mezcla de reacción:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,18 (s, 12 H, CH₃), 1,63 [d, J = 13,5 Hz, 4 H, 6(9,15,16)-H_a], 1,96 [d, J = 13,5 Hz, 4 H, 6(9,15,16)-H_b], 2,00 [d, J = 12,2 Hz, 4 H, 3(12,13,14)-H_a], 2,35 [d, J = 12,2 Hz, 4 H, 3(12,13,14)-H_b].

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 25,0 [CH₃, 8(9,14,15)-CH₃], 46,2 [C, C8(9,14,15)], 47,2 [CH₂, C6(9,15,16)], 47,9 [CH₂, C3(12,13,14)], 72,3 [C, C1(2)], 129,8 [C, C7(8)].

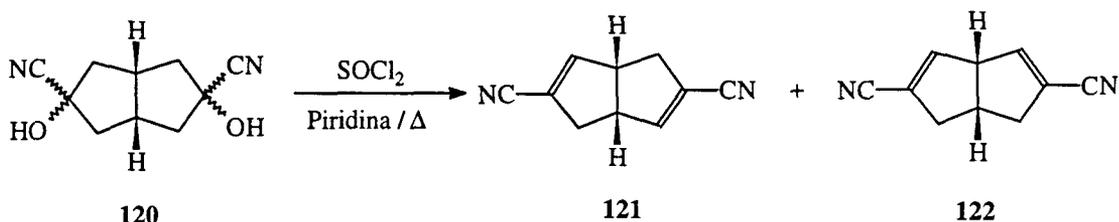
GLC/MS (EI), tr = 11,7 min. m/e (%): 285 (6), 284 (25) [M⁺], 269 (10) [M⁺ -CH₃], 227 (14), 211 (27), 210 (100), 199 (15), 195 (20), 187 (19), 186 (18), 185 (12), 175 (18), 173 (11), 171 (11), 159 (20), 157 (11), 145 (11), 135 (61), 134 (25), 133 (24), 131 (10), 123 (11), 121 (13), 119 (29), 117 (11), 110 (55), 109 (10), 107 (29), 105 (26), 95 (28), 94 (41), 93 (22), 91 (41), 81 (10), 79 (33), 77 (26), 69 (13), 67 (13), 65 (10), 55 (21), 53 (13).

Obtención de la mezcla estereoisomérica de *cis*-3,7-dihidroxibiciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarbonitrilo, 120⁴⁶.



En un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de embudo de adición de presión compensada, agitación magnética y salida de gases (hacia una disolución de NaOH), se preparó una suspensión de NaCN (36 g, 0,73 mol) y dicetona **119** (16,6 g, 0,12 mol) en agua (125 ml) y se enfrió en baño de hielo. Sobre la suspensión se añadieron, gota a gota, 190 ml de ácido sulfúrico al 40%, durante 3 horas, manteniendo la temperatura interna entre 10 y 15°C. Finalizada la adición se añadió éter (175 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter (6 x 200 ml). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secaron con Na₂SO₄ anh., se filtraron y se evaporó el disolvente del filtrado a presión reducida. Se obtuvieron 19,4 g de un producto mezcla estereoisomérica de las bis-cianhidrinas **120**.

Obtención de la mezcla de *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-dicarbonitrilo, 121 y *cis*-biciclo[3.3.0]octa-2,7-dieno-3,7-dicarbonitrilo, 122⁴⁶.



En un matraz de tres bocas de 500 ml provisto de refrigerante, embudo de adición de presión compensada y agitación magnética, se colocó una disolución del crudo obtenido en la reacción anterior en 125 ml de piridina. A la disolución se le adicionó SOCl_2 (25 ml). Finalizada la adición se calentó a reflujo durante 5 horas y la mezcla se dejó enfriar toda la noche. A la disolución fría se le adicionó HCl 2 N hasta pH ácido (25 ml) y el precipitado formado se filtró a vacío y se lavó con HCl diluido (250 ml) y agua (200 ml).

El sólido negro obtenido se digirió con diclorometano a reflujo (3 x 200 ml) y se filtró. Los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad obteniendo un residuo marrón que se redisolvió en acetato de etilo a reflujo (400 ml), se decoloró con carbon activo, se filtró a través de Celita[®] y por evaporación del disolvente del filtrado se obtuvo la mezcla de 121 y 122 (6,78 g).

La fase acuosa se concentró en el rotavapor hasta un tercio de su volumen inicial, se le añadió diclorometano (500 ml) y la suspensión se filtró sobre Celita. Se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las fases orgánicas reunidas se secaron sobre Na_2SO_4 anh., se filtraron y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo a reflujo (150 ml), se decoloró con carbon activo, se filtró sobre Celita[®] y por evaporación del disolvente se obtuvo la mezcla de dinitrilos insaturados 121 y 122 (2,75 g). En total se obtuvieron 9,53 g de mezcla isomérica de dinitrilos 121 y 122 (50,8% de rendimiento).

Datos espectrales de 121 (en la mezcla isomérica):

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2,55 [pseudo dq, $J = 16,7$ Hz, $J' = 2$ Hz, 2 H, 4(8)- H_β], 2,85-3,00 [m, 2 H, 4(8)- H_α], 3,70 [m, 2 H, 1(5)-H], 6,44 [s ancho, 2 H, 2(6)-H].

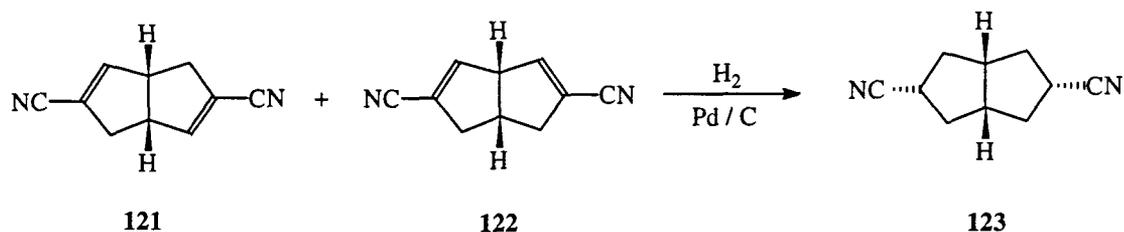
^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 38,3 [CH_2 , C4(8)], 48,5 [CH , C1(5)], 113,3 [C , C3(7)], 115,7 (C , CN), 149,9 [CH , C2(6)].

Datos espectrales de **122** (en la mezcla isomérica):

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3) δ : 2,48 [ddt, $J = 16,7$ Hz, $J' = 4,1$ Hz, $J'' = 2,5$ Hz, 2 H, 4(6)- H_β], 2,95-3,06 [m, 2 H, 4(6)- H_α], 3,25 [m, 1 H, 5-H], 4,12 [m, 1 H, 1-H], 6,54 [s ancho, 2 H, 2(8)-H].

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 38,1 (CH , C5), 41,9 [CH_2 , C4(6)], 59,6 [CH , C1], 115,1 [C , C3(7)], 115,7 (C , CN), 145,5 [CH , C2(8)].

Obtención de *cis*-biciclo[3.3.0] octano-(1 α ,3 β ,5 α ,7 β)-dicarbonitrilo, 123⁴⁶.



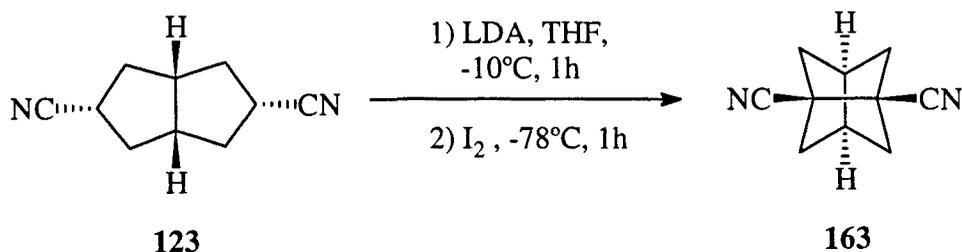
Una mezcla de dinitrilos **121** y **122** (7,31 g, 46,8 mmoles) disuelta en 70 ml de metanol, fue hidrogenada a temperatura ambiente a 3 atmósferas de presión, utilizando Pd/C al 10 % como catalizador. La suspensión se filtró, y se lavó el sólido con metanol. El filtrado y lavados reunidos se evaporaron a presión reducida, obteniéndose casi cuantitativamente *endo*, *endo*-**123**, ligeramente impurificado con los otros isómeros.

Datos espectrales del dinitrilo (1 α ,3 β ,5 α ,7 β)-**123**.

¹H RMN (CDCl₃, 200 MHz) δ : 1,85 [ddd, J = 6,8 J' = 9,5 Hz, J'' = 13,4 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H _{β}], 2,37 [ddd, J = 6,8 J' = 7,8 J'' = 13,4 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H _{α}], 2,83 [tt, J = 9,5 Hz, J' = 6,8 Hz, 2 H, 3(7)-H].

¹³C RMN (CDCl₃, 50,3 MHz) δ : 29,7 [CH, C3(7)], 37,2 [CH₂, C2(4,6,8)], 43,0 [CH, C1(5)], 121,6 (C,CN).

Obtención de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarbonitrilo, 163.



En un matraz de tres bocas de 100 ml provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada y atmósfera inerte, se colocó diisopropilamido de litio (11,5 ml de una solución 2 N en THF/heptano/etilbenceno, 23,0 mmol) y se enfrió a -10°C . A la solución fría se le adicionó, gota a gota, dinitrilo **123** (1,60 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (20 ml). La suspensión formada se dejó una hora a -10°C y otra hora a -78°C . A esa temperatura se le adicionó yodo (2,54 g, 10,0 mmol) en THF anhidro (55 ml). Acabada la adición se dejó atemperar en agitación durante toda la noche. La disolución se acidificó con HCl 5 N (10 ml) y se extrajo con éter (5 x 50 ml). La fase etérea se lavó con solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anh., se filtró y se evaporó a sequedad, obteniendo un residuo rojizo (1,12 g) que se cromatografió en columna de gel de sílice. Eluyendo con hexano/acetato de etilo (3/1) se obtuvo el dinitrilo tricíclico **163** (0,45 g, 28,5% de rendimiento). La muestra analítica se obtuvo por sublimación a $110^{\circ}\text{C} / 0,1$ torr.

Datos analíticos y espectrales de **163**:

Punto de fusión: $156\text{-}157^{\circ}\text{C}$ (sublimado).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,95 (d, $J = 7,7$ Hz, 4 H) y 2,04 (d ancho, $J = 7,7$ Hz, 4 H) (4 CH_2), 2,61 [s ancho, 2 H, 3(7)-H].

^{13}C -RMN (75,4 MHz, CDCl_3) δ : 36,6 [CH, C3(7)], 42,4 [C, C1(5)], 51,5 [CH_2 , C2(4,6,8)], 118,6 (C, CN).

IR (KBr) ν : 2231 (CN) cm^{-1} .

MS (ionización química, NH_3) m/e (%): 160 (10), 159 ($\text{M}^+ + 1$, 100)

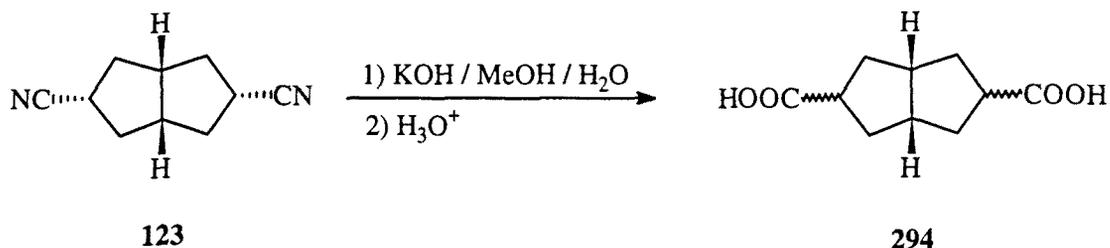
Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$:	C 75,92%	H 6,37%	N 17,71%
---	----------	---------	----------

Encontrado:	C 75,65%	H 6,35%	N 17,73%
-------------	----------	---------	----------

Obtención de la mezcla estereoisomérica de *cis*-biciclo [3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de metilo, 124⁴⁶.

a. Hidrólisis de una mezcla estereoisomérica de dinitrilos 123.



En un matraz de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se colocó 123 (6,49 g, 40,5 mmoles) y disolución de KOH en metanol al 40 % (48 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se añadió agua (142 ml) y se calentó a reflujo durante 3 horas más. La mezcla se enfrió en baño de hielo, se acidificó con HCl conc. y se evaporó a sequedad a presión reducida.

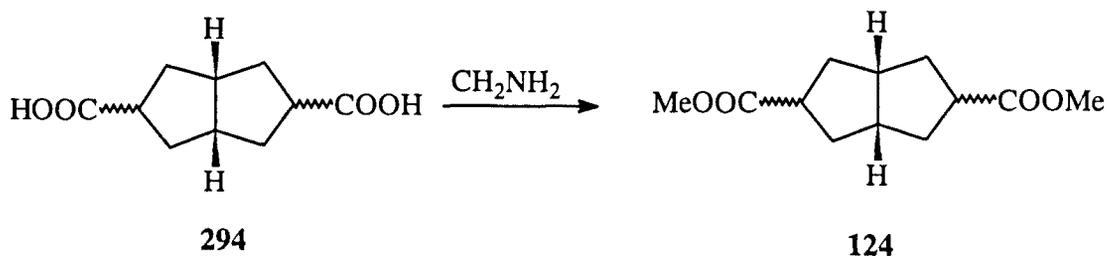
El residuo obtenido se sometió a digestión con éter etílico en caliente (5 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na₂SO₄ anh. y se filtraron. Por evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvieron 5,36 g que contenían el diácido correspondiente como sólido blanco.

b. Esterificación del diácido.

b.1 Obtención de diazometano.

En un matraz de 500 ml de capacidad, se colocó éter etílico (300 ml) y disolución acuosa de KOH al 40% (140 ml). La mezcla se enfrió en baño de hielo y se añadió N-nitroso-N-metilurea (24 g). La fase etérea conteniendo el diazometano se decantó y se utilizó sin destilar.

b.2 Reacción del diácido 294 con diazometano.



El diácido crudo obtenido en el apartado anterior, se esterificó por tratamiento con exceso de disolución etérea de diazometano (persistencia de color amarillo), destruyéndose el exceso con ácido acético glacial. Por evaporación de la disolución etérea a presión reducida se obtuvo un residuo (6,29 g), que fue purificado por destilación en un microdestilador de bolas giratorio a 130°C/0,5 torr, rindiendo la mezcla estereoisomérica de diésteres **124** (5,9 g, rendimiento global a partir del dinitrilo **123**: 64,3%).

Datos de RMN de ^{13}C de los diferentes estereoisómeros de **124** deducidos del espectro de la mezcla correspondiente.

(1 α ,3 α ,5 α ,7 β)-**124**.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ : 36,4 (CH_2) y 37,7 (CH_2) [C2(4) y C6(8)], 41,9 (CH) y 45,2 (CH) (C3 y C7), 42,1 [CH, C1(5)], 51,3 (CH_3 , OCH_3), 175,3 (C, 7-COOMe), 175,8 (C, 3-COOMe).

(1 α ,3 α ,5 α ,7 α)-**124**.

^{13}C RMN (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ : 37,3 [CH_2 , C2(4,6,8)] 43,9 [CH, C1(5)], 43,6 [CH, C3(7)], 51,3 (CH_3 , OCH_3).

(1 α ,3 β ,5 α ,7 β)-**124**.

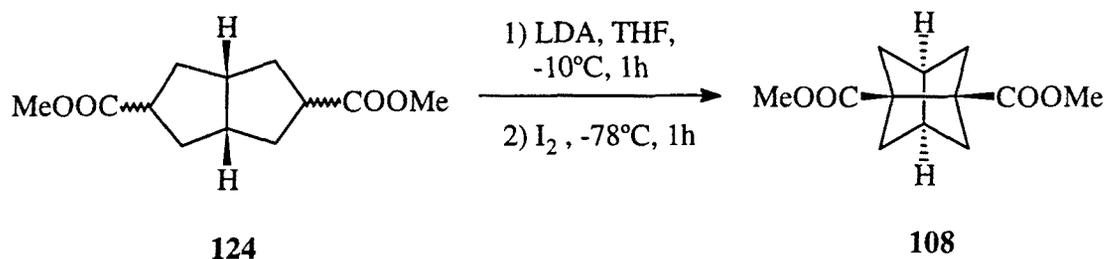
^{13}C RMN (CDCl_3 , 50,3 MHz) δ : 36,3 [CH_2 , C2(4,6,8)] 43,7 [CH, C1(5)], 47,5 [CH, C3(7)], 51,3 (CH_3 , OCH_3).

Otros datos espectrales de la mezcla de diésteres **124**.

^1H RMN (CDCl_3 , 200 MHz) δ : 1,25-2,30 (absorción compleja, CH_2 anulares), 2,50-3,00 (absorción compleja, CH anulares), 3,67 (s, OCH_3).

IR (CHCl_3) ν : 1740 (CO) cm^{-1} .

Obtención de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, 108⁴⁶.



En un matraz de tres bocas de 100 ml, provisto de agitación magnética, embudo de adición de presión compensada y atmósfera inerte, se colocó diisopropilamiduro de litio (15 ml de una solución 2 N de THF/heptano/etilbenceno, 30 mmol) y se enfrió a -10°C. A la solución fría se le adicionó, gota a gota, mezcla de diésteres **124** (3,00 g, 13,3 mmol) en THF anhidro (30 ml). La suspensión formada se dejó una hora a -10°C y otra hora a -78°C. A esa temperatura se le adicionó yodo (3,38 g, 13,3 mmol) en THF anhidro (80 ml). Acabada la adición se dejó atemperar y en agitación durante toda la noche. La disolución se acidificó con HCl 5 N (15 ml) y se extrajo con éter (5 x 50 ml). La fase etérea se lavó con solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (2 x 50 ml) y solución acuosa saturada de NaCl (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anh., se filtró y se evaporó a sequedad. Se obtuvo un residuo rojizo (3,61 g) que se cromatografió en columna de gel de sílice. Utilizando mezclas de hexano/acetato de etilo eluyeron, sucesivamente:

- con hexano/acetato de etilo (90:10): diéster diyodado bicíclico **161** (0,15 g, 2,4% de rendimiento).
- con hexano/acetato de etilo (85:15): diéster diyodado bicíclico **162** (0,20 g, 3,1% de rendimiento).
- con hexano/acetato de etilo (80:20): diéster tricíclico **108** (1,07 g, 36% de rendimiento).

Datos espectrales de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **108**:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ: 1,84 [s, 8 H, 2(4,6,8)-H₂], 2,48 [s, 2 H, 3(7)-H], 3,69 [s, 6 H, OCH₃].

¹³C-RMN (75,4 MHz, CDCl₃) δ: 37,1 [CH, C3(7)], 50,1 [CH₂, C2(4,6,8)], 51,6 [CH₃, OCH₃], 57,1 [C, C1(5)], 173,5 (C, CO).

Datos espectrales y analíticos de *trans*-3,7-diyodobiciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, **162**:

Punto de fusión: 99-101°C (isopropanol).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,96 [dd ancho, J = 13,5 Hz, 2 H, 6(8)-H_β] y 1,97 [dd ancho, J = 15,0 Hz, 2 H, 2(4)-H_β], 2,57 [dd, J = 15,0 Hz, 2 H, 2(4)-H_α], 2,85 [tq, J = 2,5 Hz, J' = 5,5 Hz, 2 H, 1(5)-H], 3,00 [dd ancho, J = 13,5 Hz, 2 H, 6(8)-H_α], 3,74 (s, 3 H) y 3,75 (s, 3 H) [OCH₃].

¹³C-RMN (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 35,5 (C, C7), 42,0 [CH, C1(5)], 45,2 (C, C3), 48,1 y 48,6 [CH₂, C2(4) y C6(8)], 53,0 (CH₃) y 53,3 (CH₃) [OCH₃], 172,3 (C) y 172,8 (C) (CO₂CH₃)

IR (KBr) ν: 1731 (C=O st), 1436, 1256 (C-O st), 1204, 1090, 1022 cm⁻¹.

EM (ionización química, CH₄):

m/e, %: 479 (M⁺+1, 100), 507 (M⁺+29,).

Análisis elemental:

Calculado para C₁₂H₁₆O₄I₂: C 30,14% H 3,38% I 53,09%

Encontrado: C 30,29% H 3,29% I 53,11%

Datos espectrales y analíticos de *cis*-3,7-diyodobiciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarboxilato de dimetilo, **161**:

Punto de fusión: 110-111°C (isopropanol).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ: 1,88 [dd ancho, J = 15,5 Hz, 4 H, 2(4,6,8)H_β] y 2,60 (dd ancho, J = 15,5 Hz, 4 H, 2(4,6,8)-H_α), 3,36 [tq, J = 2,5 Hz, J' = 5,5 Hz, 1(5)-H], 3,75 (s, OCH₃).

^{13}C -RMN (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 42,1 [CH, C1(5)], 45,4 [C, C3(7)], 47,9 [CH₂, C2(4,6,8)], 53,0 (CH₃, OCH₃), 172,5 (C, COOMe)

IR (KBr) ν : 2949, 2932, 2834, 1723 (CO st), 1436, 1248 (C-O st), 1105, 1068, 1003, 932, 722 cm^{-1} .

EM (ionización química, CH_4):

m/e, %: 479 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 507 ($\text{M}^+ + 29$,).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{I}_2$:	C 30,15%	H 3,37%	I 53,09%
Encontrado:	C 30,11%	H 3,34%	I 52,98%