

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

UNIVERSIDAD DE BARCELONA
Departamento de Farmacología y Química Terapéutica

Programa de Doctorado de Química Orgánica y Farmacéutica

Bienio 1991-93 Tutor Dr Joan Bosch i Cartés

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

Memoria presentada por Santiago Vázquez Cruz
para optar al título de Doctor en Farmacia

Dirigida por

Asesorador:



Dr Pelayo Camps García



Dr Francesc Pérez i Llobat

Barcelona, Octubre de 1996

El trabajo que se presenta en esta Memoria ha sido realizado en el Laboratorio de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona desde Enero de 1993 hasta Octubre de 1996.

Deseo expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de un modo u otro me han ayudado a realizar esta Tesis:

Al Dr. Pelayo Camps García, Catedrático de Química Orgánica de la Unidad de Química Farmacéutica por haberme acogido en su grupo de trabajo, por su dirección, su confianza, su dedicación y por haber respetado mis iniciativas.

Al Dr. Francesc Pérez i Llobat, Profesor Asociado de la Unidad de Química Farmacéutica, codirector del presente trabajo, por su amistad y por todo lo que me ha enseñado, primero en el laboratorio y luego en los cálculos teóricos.

A M. Ángeles Estiarte y Oscar Coll por haber colaborado con entusiasmo conmigo durante la realización de sus Tesinas de Licenciatura.

Al Dr. Francisco Javier Luque, Profesor Titular de la Unidad de Fisico-Química de la Facultad de Farmacia y al Dr. Modesto Orozco, Profesor Titular del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Química por su ayuda en la realización de algunos de los cálculos *ab initio* que se recogen en la Memoria.

Al Dr. Christoph Rücker del Institut für Organische Chemie und Biochemie de la Universidad de Freiburg, por proporcionarnos una copia de sus programas POLCYC y TOPSIM, con los que se han obtenido los nombres sistemáticos de muchos de los compuestos descritos en la presente Memoria.

Al personal de los Servicios Científico-Técnicos, en especial a los Dr. Xavier Solans y Mercè Font-Bardia por la realización de los espectros de difracción de Rayos-X, a la Dra. Ana Linares por la realización de los espectros de RMN, a la Dra Asunción Marín y Sandra Silvestre por la realización de los espectros de masas y a Lluís Solà, por su colaboración en los estudios de DSC.

Al Comissionat per a Universitats i Recerca (Generalitat de Catalunya) por la financiación parcial de este trabajo: ayudas GRQ947035 y 19955GR00583

A la Fundació Catalana per a la Recerca y al Vicerrectorado de Investigación y Política Científica de la Universidad de Barcelona por la concesión de una subvención para tiempo de cálculo en el Centre de Supercomputació de Catalunya (CESCA).

A Montse Vilalta, Núria Méndez, Xavier Pujol y Sergi Segura por su colaboración.

A todos mis compañeros de laboratorio por hacer mucho más agradable la realización de este trabajo.

Por último, a Carmen y a toda nuestra familia, por su confianza y apoyo a lo largo de todos estos años.

La presente Tesis Doctoral ha dado lugar, hasta la fecha a las siguientes publicaciones:

- 1.- "Inexpensive synthesis of 3,7-disubstituted tricyclo [3.3.0.0^{3,7}]octane-1,5-diols", P. Camps, M. A. Estiarte, F. Pérez y S. Vázquez, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 1287-1297.
- 2.- "Synthesis, chemical trapping and dimerization of 3,7-dimethyltricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene: [2+2] retrocycloaddition of the cyclobutane dimer", P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, X. Solans y S. Vázquez, *Angew. Chem.* **1995**, 107, 1011-1012; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 912-914.
- 3.- "Low temperature X-Ray diffraction analysis of 4,5,10,11-tetramethylheptacyclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}.0^{1,8}.0^{2,7}]hexadecane: DSC, MM2 and ¹H NMR study of its [2+2]retrocycloaddition to an isomeric diene", P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, Ll. Solà, X. Solans y S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.*, aceptado para su publicación (en prensa).
- 4.- "Synthesis, chemical trapping and dimerization of tricyclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-ene, the consummate member of a series of pyramidalized alkenes", P. Camps, F. J. Luque, M. Orozco, F. Pérez y S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.*, aceptado para su publicación (en prensa).
- 5.- "New applications of dimethylpentacyclo[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodeca-5,11-diene-8,9-dicarboxylate in the synthesis of polycyclic compounds", P. Camps, O. Coll y S. Vázquez, *Synth. Commun.*, enviado para su publicación.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Ac₂O = Anhídrido acético.

AIBN = Azobisisobutironitrilo.

CG = Cromatografía de gases.

DCC = Diciclohexilcarbodiimida.

DIBALH = Hidruído de diisobutilaluminio.

DMAP = Dimetilaminopiridina.

DMD = Dimetildioxirano.

DME = Dimetoxietano.

DMF = Dimetilformamida.

DMSO = Dimetilsulfóxido.

DPIBF = 1,3-Difenilisobenzofurano.

DSC = Differential Scanning Calorimetry (Calorimetría Térmica Diferencial).

EM = Espectrometría de masas.

ESR = Resonancia paramagnética electrónica.

IBDA = Yodosobencenodiacetato.

IE = Impacto electrónico.

IQ = Ionización química.

LDA = Diisopropilamido de litio.

MCPBA = Ácido *meta*-cloroperbenzoico.

NHPT = N-hidroxipiridin-2-tiona.

RMN = Resonancia Magnética Nuclear.

OSE = Olefin Strain Energy.

TBTPS = Tiobenzoiltrifenilsilano.

THF = Tetrahidrofurano.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETO	37
PARTE TEÓRICA	43
1. OBTENCIÓN DE 1,5-DIYODOTRICICLO[3.3.0.0^{3,7}]OCTANOS	45
1.1. Obtención de triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dioles	45
1.1.1. Obtención de <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octano-3,7-dionas	47
1.1.2. Obtención de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-diol	51
1.1.3. Obtención de otros triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dioles	57
1.2. Intentos de obtención de 1,5-dihalo-3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano	61
1.3. Obtención de 1,5-diyodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 134 y 1,5-dimetil -3,7-diyodotriciclo [3.3.0.0 ^{3,7}]octano, 135	63
1.3.1. Obtención de los ácidos triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 109 y 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 132	63
1.3.2. Obtención de 1,5-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 diácidos correspondientes	70
2. GENERACIÓN, ATRAPADO Y DIMERIZACIÓN DE LOS ALQUENOS PIRAMIDALIZADOS 111 Y 138. REACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS	80
2.1. Generación y atrapado de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 138	80
2.2. Generación y dimerización de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 138	83
2.3. Estudio experimental de la conversión de 141 en 142	88
2.3.1. Por RMN de ¹ H	88
2.3.2. Por calorimetría térmica diferencial	90
2.4. Estudio de la reactividad del dímero diénico 142	96
2.4.1. Fotociclación a 141	96
2.4.2. Reducción de 142 a 180	97
2.4.3. Epoxidación de 142	98
2.4.4. Reacciones de Diels-Alder de 142	101
2.4.5. Otras posibles transformaciones de 142	102
2.5. Generación, atrapado y dimerización de triciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 111	103

2.6. Intento de generación del alqueno piramidalizado tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{1,6}]dodec-8(9)-eno, 195 , a partir del dimesilato de tetraciclo[6.2.1.1 ^{6,9} .0 ^{1,6}]dodecano-8,9-diol, 194	107
3. GENERACIÓN Y ATRAPADO DE TETRACICLO[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]	
DEC-7(8)-ENO, 80	111
3.1. Obtención de tetraciclo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, 93 , a partir de (1 α ,2 β ,6 β ,7 α)-10-oxotriciclo[5.2.1.0 ^{2,6}]decan-2,6-dicarboxilato de dimetilo, 91	111
3.2. Obtención de 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	114
3.2.1. Obtención de pentaciclo[6.4.0.0 ^{2,10} .0 ^{3,7} .0 ^{4,9}]dodeca-5,11-dieno-8,9-dicarboxilato de dimetilo, 11	115
3.2.2. Hidrogenación catalítica parcial de 11	117
3.2.3. Oxidación de la mezcla de 11 , 201 y 208 : aislamiento de 208 y obtención del anhídrido del ácido (3 α ,6 α ,7 β ,8 β ,9 β ,10 β)-7,8-bis(metoxicarbonil)-tetraciclo [5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,8}]decano-9,10-dicarboxílico, 209	118
3.2.4. Reacción del anhídrido 209 con metóxido sódico: Obtención del ácido (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-dicarboxílico, 212	119
3.2.5. Hidrólisis selectiva de 212 : Obtención del ácido (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-dicarboxílico, 216	121
3.2.6. Doble descarboxilación de 216 utilizando el método de Barton: obtención del tetraciclo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, 93 , y del 8,9-dihidrotriquinaceno-2,6-dicarboxilato de dimetilo, 218	123
3.2.7. Obtención de 93 a partir de 218	129
3.3. Obtención de 7,8-diyodotetraciclo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,8}]decano, 96	132
3.4. Generación y atrapado de tetraciclo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,8}]dec-7-eno, 80	132
3.5. Intento de dimerización de tetraciclo[5.2.1.0 ^{2,6} .0 ^{3,8}]dec-7-eno, 80	133
4. GENERACIÓN DE PENTACICLO[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]DODEC-8-ENO, 235.	
INTENTOS DE ACOPLAMIENTO DE 235 CON 3,7-DIMETILTRICICLO[3.3.0.0^{3,7}]	
OCT-1(5)-ENO, 138	135
4.1. Generación e intentos de dimerización de 235	135
4.2. Intentos de reacción de 235 con 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]oct-1(5)-eno, 138	140

5. CÁLCULOS TEÓRICOS	147
5.1. Introducción	147
5.1.1. Modelos de mecánica molecular	147
5.1.2. Modelos mecánico-cuánticos	149
5.2. Estudio de los alquenos piramidalizados 111, 80, 138 y 235	155
5.2.1. Geometrías	156
5.2.2. OSEs (Olefin Strain Energies)	162
5.3. Estudio semiempírico (AM1) de la dimerización del alqueno piramidalizado 138 al dímero ciclobutánico 141	169
5.4. Estudio de las retrocicloadiciones [2+2] de los dímeros ciclobutánicos a los correspondientes dímeros diénicos	176
5.5. Hiperestabilidad de los dímeros diénicos 113, 142, 82 y 245	190
6. ASIGNACIÓN ESPECTROSCÓPICA	191
6.1. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los pinacoles 137, 155, 156, 157 y del dimesilato 194	193
6.2. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos relacionados con el 1,5-dimetil-3,7-diiodotriciclo[3.3.0.0 ^{3,7}]octano	195
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	202
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	205
6.5. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los derivados triquinacénicos 212 y 216	210
6.6. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos tetracíclicos 93, 94 y 96	212
6.7. Asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los productos obtenidos por reacción de 135 y 233	214
CONCLUSIONES	217
BIBLIOGRAFÍA	223
PARTE EXPERIMENTAL	245
ESPECTROS	393
RAYOS X	497



INTRODUCCIÓN

Desde hace muchos años, los químicos orgánicos se han visto atraídos por la elegancia de los equivalentes moleculares de tres de los sólidos platónicos (tetraedrano, 1, cubano, 2, y dodecaedrano, 3), los cuales constituyen todavía un enorme reto para los químicos sintéticos (figura 1).

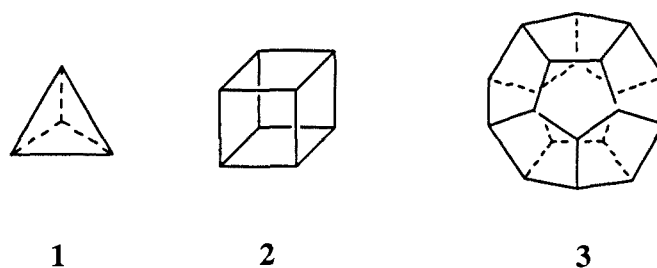
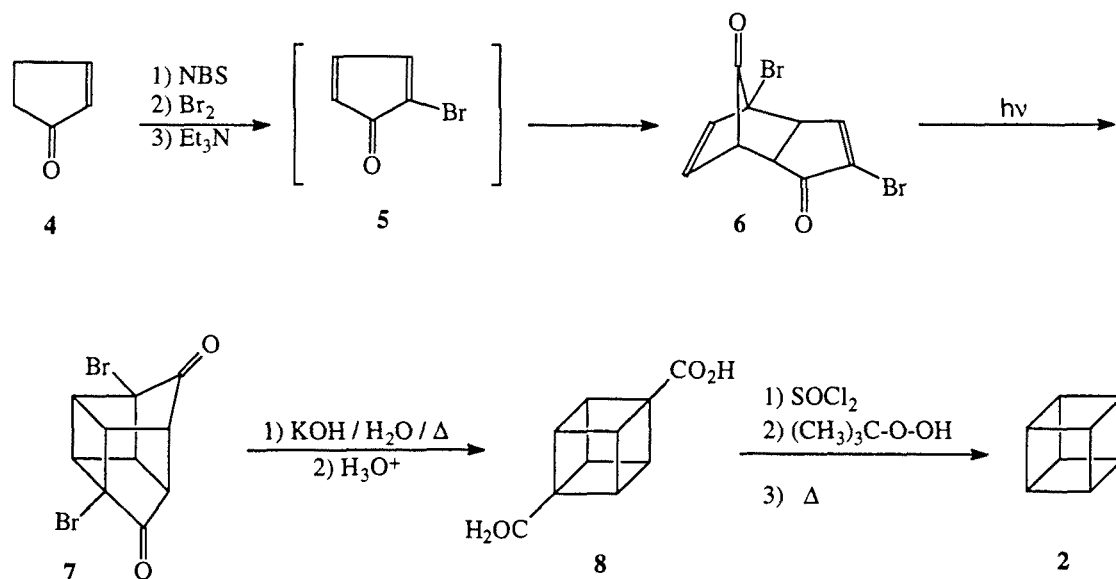


Figura 1

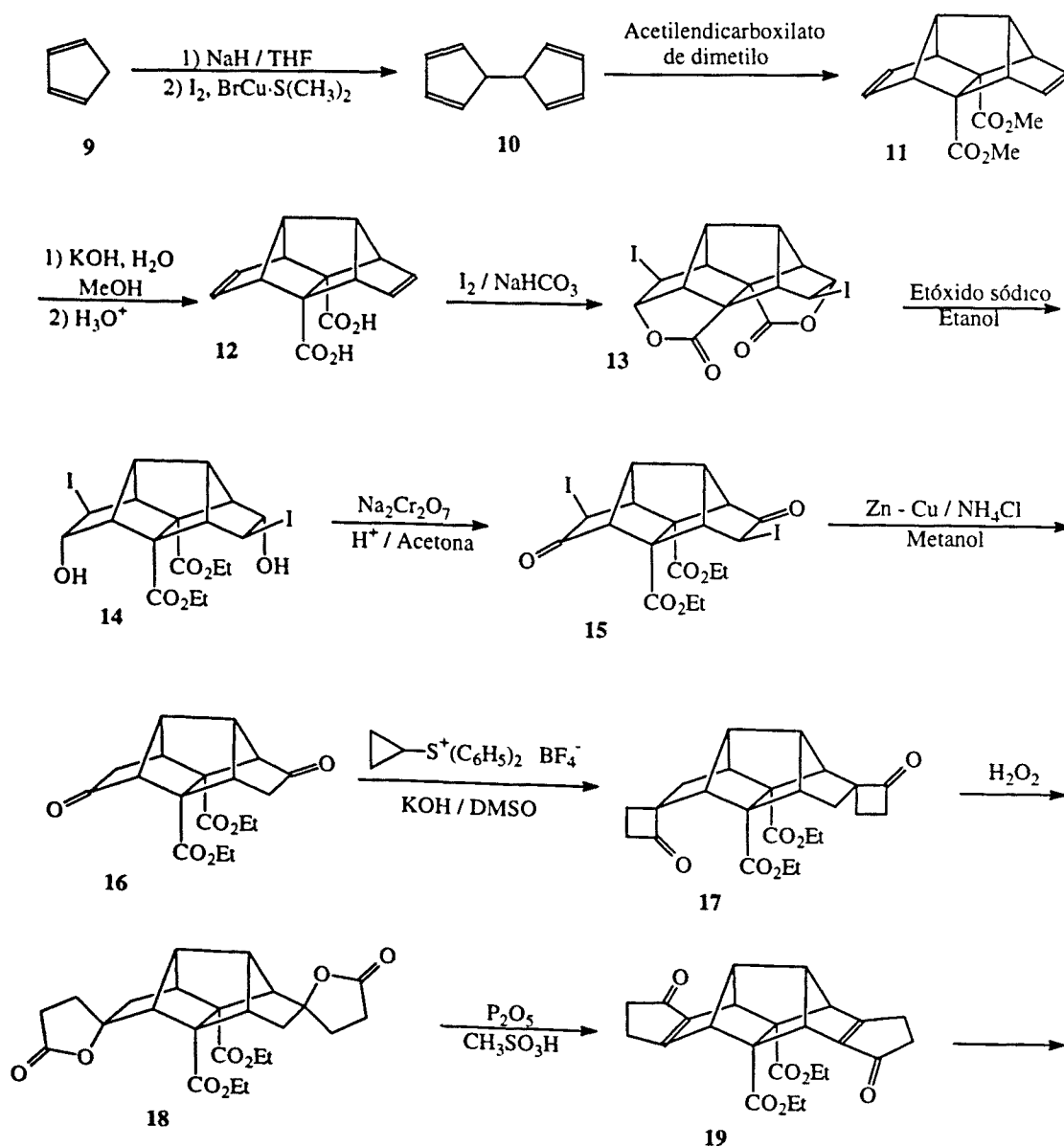
El cubano fue el primero en ser sintetizado por el equipo de P. E. Eaton¹ en 1964, siguiendo la secuencia que se recoge en el esquema 1. En la actualidad, varios grupos han descrito numerosos derivados del cubano y su química suscita, treinta años después de su primera síntesis, un enorme interés².

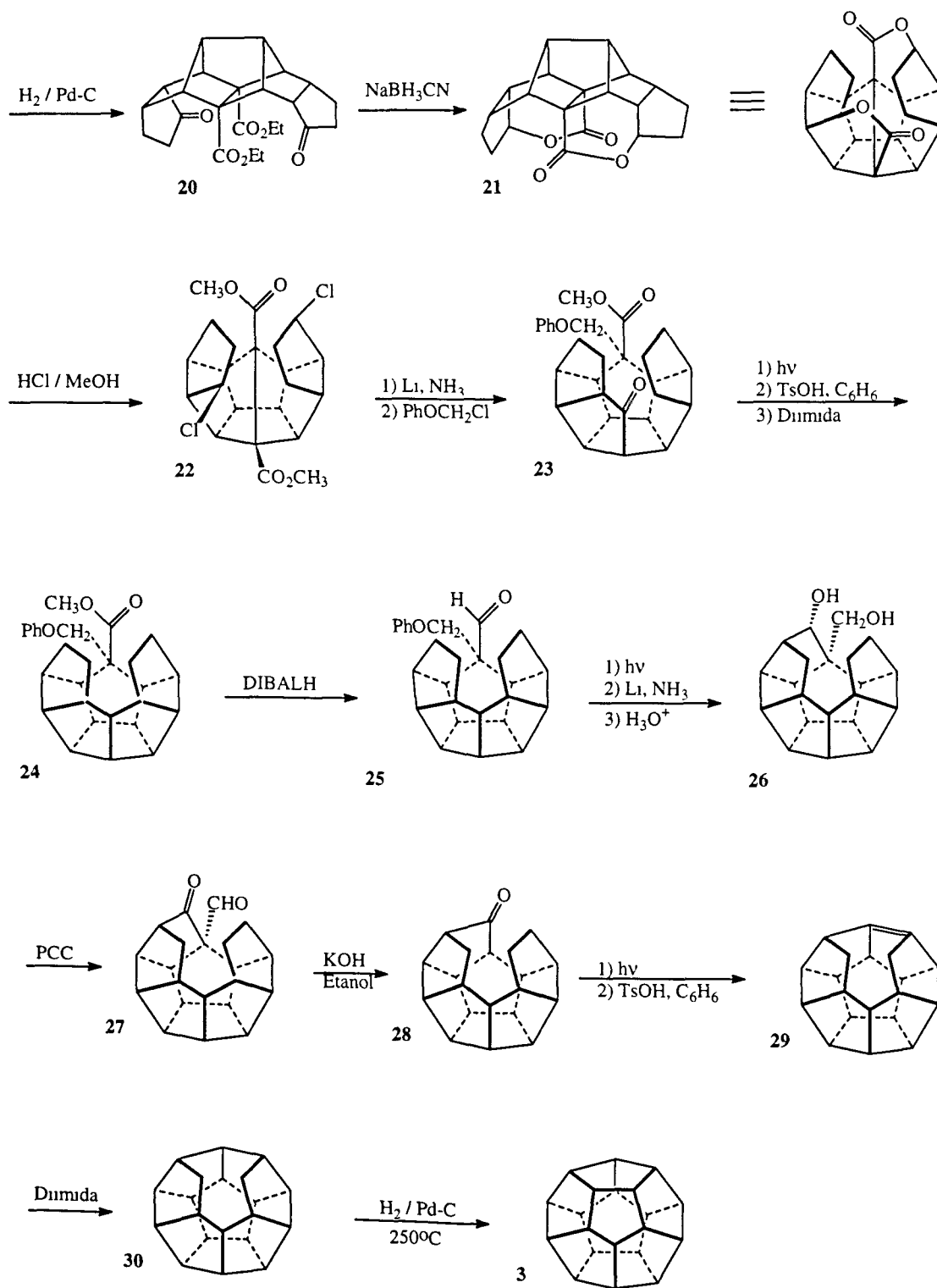


Esquema 1

El tetraedrano permanece sin sintetizar, aunque se han descrito algunos derivados como el tetra-*t*-butil-tetraedrano³.

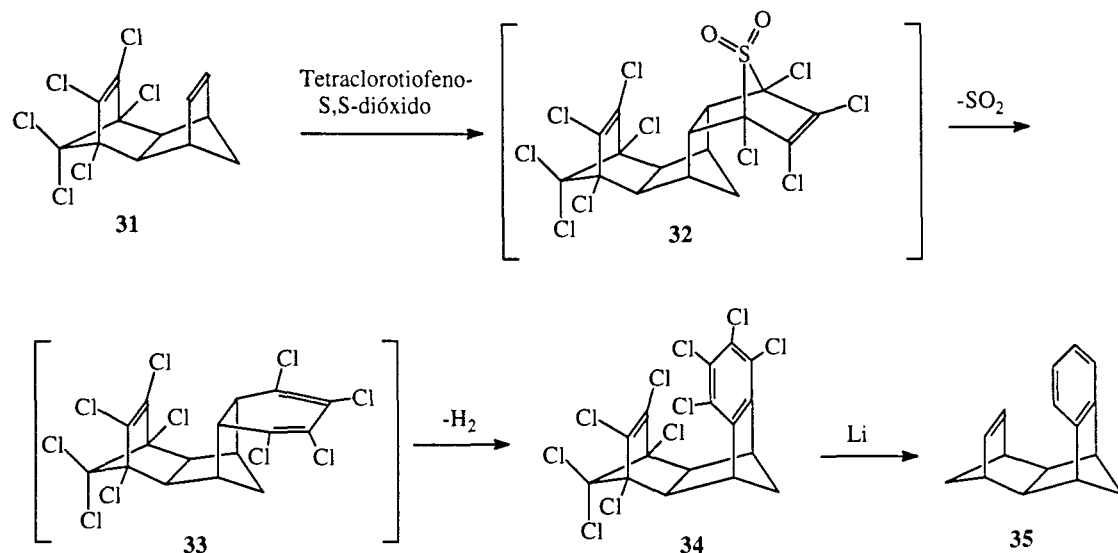
Por su parte, el dodecaedro no fue sintetizado hasta 1982 por el grupo de L. A. Paquette⁴. Como puede verse en el esquema 2, las etapas clave en esta secuencia son la reacción doble Diels-Alder del 9,10-dihidrofulvaleno, **10**, con acetilendicarboxilato de dimetilo, que proporciona en una única etapa el diéster pentacíclico **11**; la reducción controlada de la simetría de **12** por conversión de éste en el dicetodiéster **16** (que sólo posee un eje C_2); la bisespironelación de **16** seguida por oxidación con H_2O_2 , que proporciona la dilactona **18**, cuya transposición en medio ácido proporciona el compuesto **19**; la alquilación reductiva de **22** a **23**; la irradiación de **25** que proporciona el disecoderivado **26** por reacción homo-Norrish intramolecular y, finalmente, la deshidrogenación catalítica del secododecaedro **30** a dodecaedro.





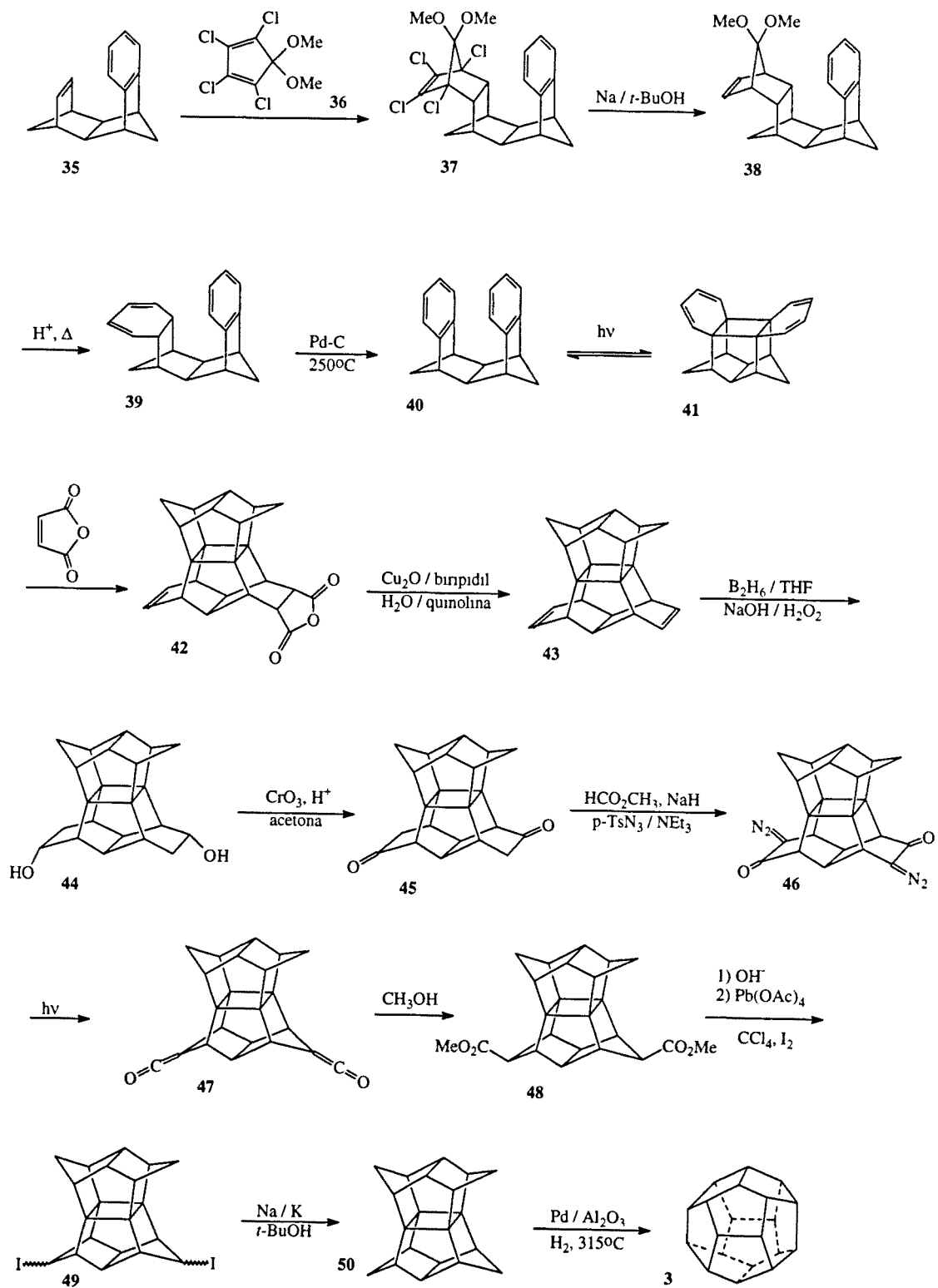
Esquema 2

Cinco años después el equipo de H. Prinzbach⁵ preparó el dodecaedrano por una vía sintética muy diferente (esquemas 3 y 4). En primer lugar, Prinzbach y col. prepararon el compuesto **35** a partir del insecticida isodrin, **31**, con un rendimiento global del 85% (esquema 3).



Esquema 3

Una segunda benzoanelación realizada de forma análoga sobre **35** daba el [3.3]ortociclofano **40**, cuya irradiación proporcionaba una mezcla 7 a 3 de **40** y **41**. A continuación, el derivado ciclobutánico **41** se hacía reaccionar con anhídrido maleico lo que proporcionaba el producto de reacción de domino Diels-Alder, **42**. La etapa clave en la conversión de **42** en pagodano, **50**, es la fotólisis de la bis(diazocetona) **46** que proporciona, mediante una contracción de anillo de Wolff, el diéster **48**, que contiene ya el esqueleto del pagodano. La última etapa es la isomerización del pagodano, **50**, a dodecaedrano, **3**, reacción que transcurre con un rendimiento del 8%.



Esquema 4

Como puede verse, ambas secuencias son lineales e implican un elevado número de etapas y rendimientos globales bajos. En particular, la síntesis del dodecaedro desarrollada por Paquette consta de 29 etapas y transcurre con un rendimiento global aproximado del 0,1%, mientras que el rendimiento global desde el isodrin, **31**, hasta el pagodano, **50**, es de un 24% en 14 etapas.

Debe mencionarse que, tanto el grupo de Paquette⁶, como el de Prinzbach⁷, han preparado numerosos derivados del dodecaedro. En este punto reside una diferencia fundamental en las dos aproximaciones. Así, mientras que el grupo de Paquette ha preparado derivados del dodecaedro a partir del mismo (figura 2), con lo que la asequibilidad de estos derivados es muy limitada, el grupo de Prinzbach ha desarrollado la síntesis de numerosos derivados del dodecaedro a partir de derivados convenientemente funcionalizados del isodrin, como **51**, que permite obtener, siguiendo una secuencia similar a la descrita originalmente para el dodecaedro, pagodanos funcionalizados en las posiciones 4, 9, 14 y 19 (esquema 5). Estos pagodanos funcionalizados han sido transformados en dodecaedranos con rendimientos más elevados que los descritos en la transformación del pagodano en dodecaedro (esquema 6).

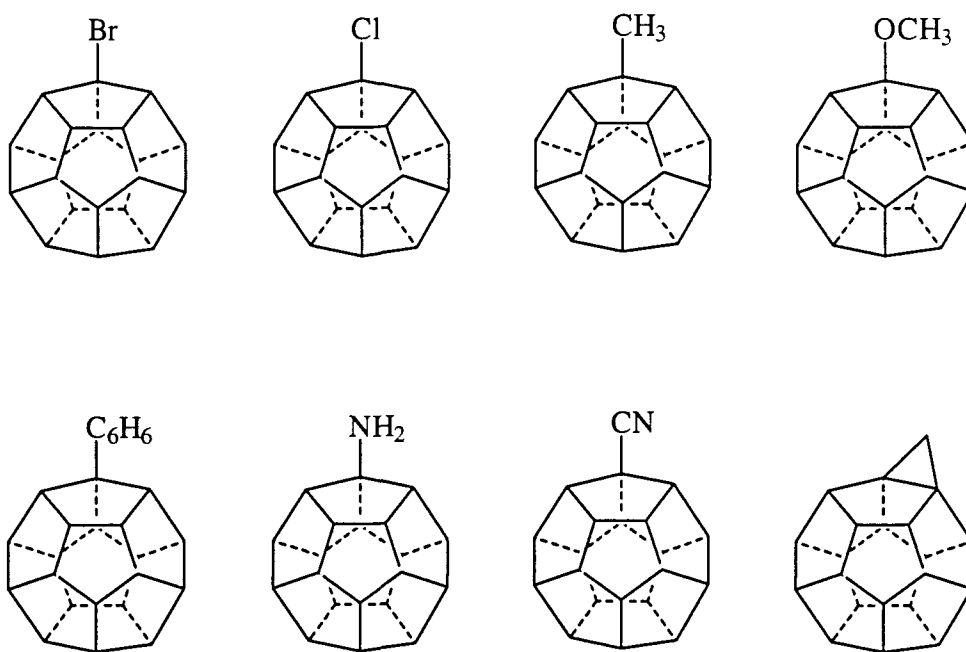
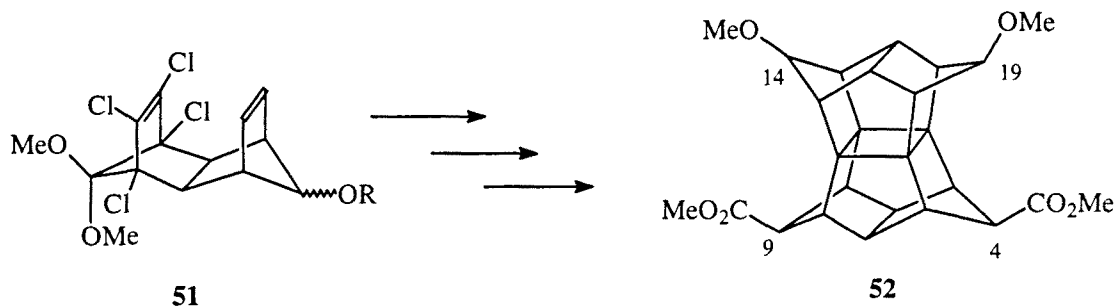
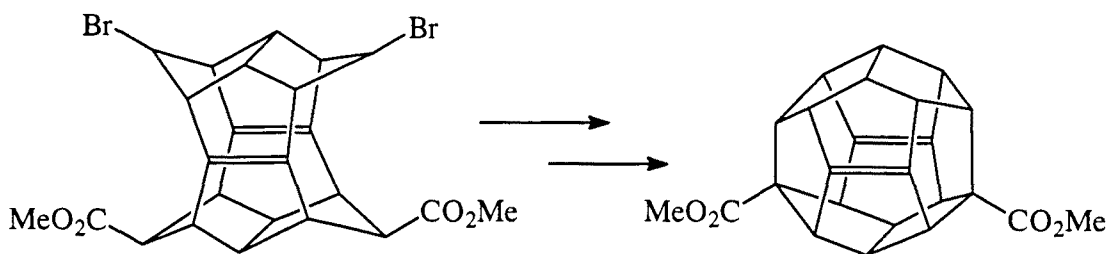
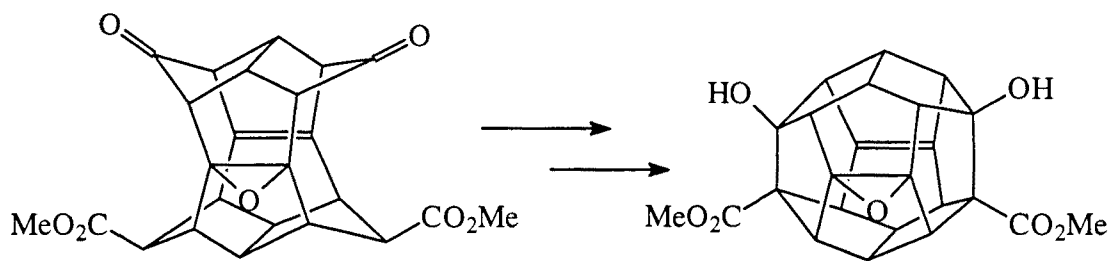
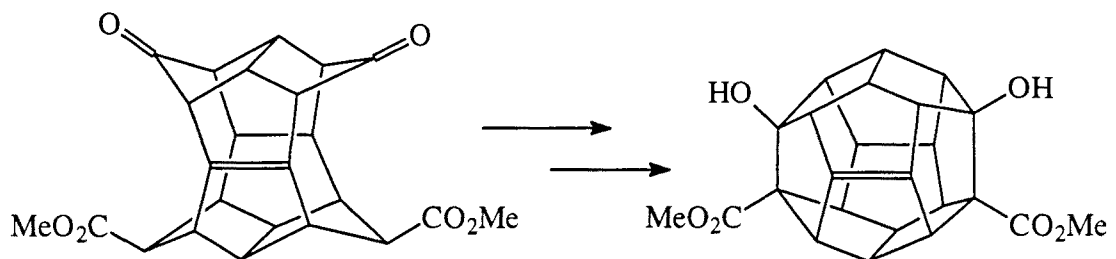


Figura 2



Esquema 5

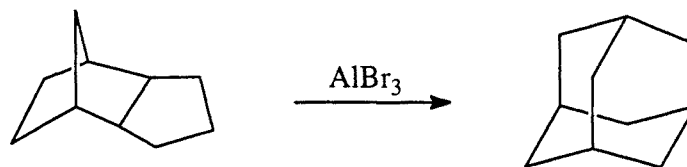


Esquema 6

A pesar de las dos síntesis desarrolladas y que se han descrito numerosos derivados del dodecaedro, éste continúa representando un reto sintético de elevada magnitud. La dificultad de su síntesis no reside, a diferencia del cubano o del tetraedro, en problemas de tensión o inestabilidad, ya que los 20 átomos de carbono del dodecaedro presentan sólo una pequeña distorsión respecto a un tetraedro ideal. El principal problema consiste en elaborar una ruta sintética que permita enlazar 20 metinos formando 12 anillos de cinco miembros cada uno. Además, aunque pueda parecer lo contrario debido a la simetría del producto final, durante su síntesis debe seguirse un cuidadoso control estereoquímico. Así, cada uno de los 20 hidrógenos deben estar en *cis* respecto a los otros 19 y cada una de las 13 fusiones de anillo deben ser *cis* y *sin* una respecto de otra⁸.

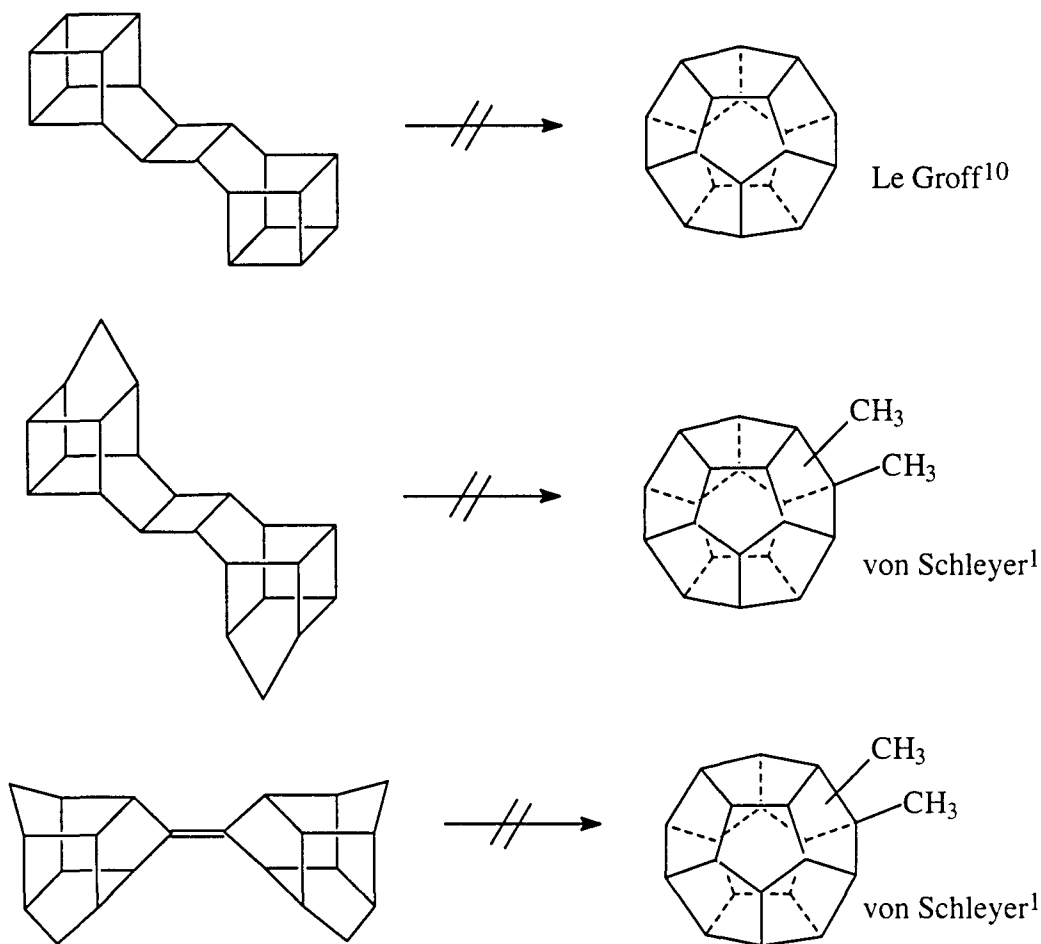
Las aproximaciones al dodecaedro en las que se ha trabajado o se trabaja en la actualidad son muchas. Sin embargo, en la mayor parte de ellas la consecución del objetivo parece aún distante, es incierta o no aporta ventajas desde el punto de vista de una mayor asequibilidad del dodecaedro. De forma resumida podemos clasificar estas rutas sintéticas en tres grupos: basadas en isomerizaciones, por síntesis secuencial y por dimerización. Aunque a continuación describiremos brevemente algunas de estas aproximaciones, para una visión más completa es recomendable la lectura de las revisiones que Eaton⁸, Paquette^{4f,g} y Prinzbach^{5b,c,d} han hecho del tema.

Los intentos de síntesis por isomerización son una aplicación del descubrimiento por von Schleyer⁹ en 1957 de la formación del adamantano, el compuesto policíclico C₁₀H₁₆ más estable, por isomerización inducida por ácidos de Lewis de otros compuestos C₁₀H₁₆ menos estables (esquema 7). De hecho, el último paso de la síntesis de Prinzbach, consiste en la isomerización del pagodano a dodecaedro^{5a}.



Esquema 7

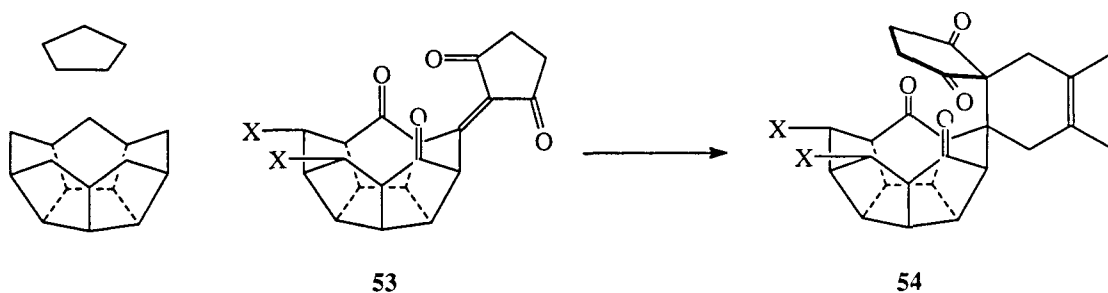
En el esquema 8, se recogen varios intentos infructuosos de síntesis del dodecaedro por isomerización.



Esquema 8

Los intentos para conseguir una síntesis del dodecaedrano mediante una secuencia lineal han sido muy numerosos. Entre ellos podemos destacar:

1.- P. E. Eaton ha desarrollado dos aproximaciones diferentes. En la primera de ellas, se planteaba "cubrir" una estructura de peristilano con un anillo de ciclopentano¹². Con este fin, se preparó la peristilanolona **54**. Sin embargo, todos los intentos para conseguir la ciclación resultaron infructuosos.



Esquema 9

La segunda aproximación de Eaton se basaba en la preparación de un sistema de C_{16} -hexaquinano¹³. Aunque en la revisión⁸ que Eaton hizo del dodecahedrano en 1979 aparece una hipotética secuencia para convertir **55** en dodecahedrano, hasta la fecha, no han publicado avances en esta dirección.

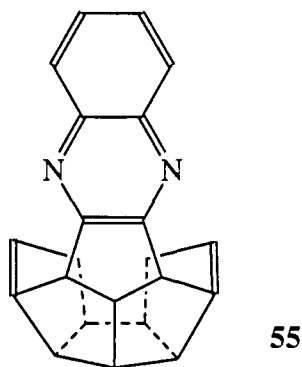
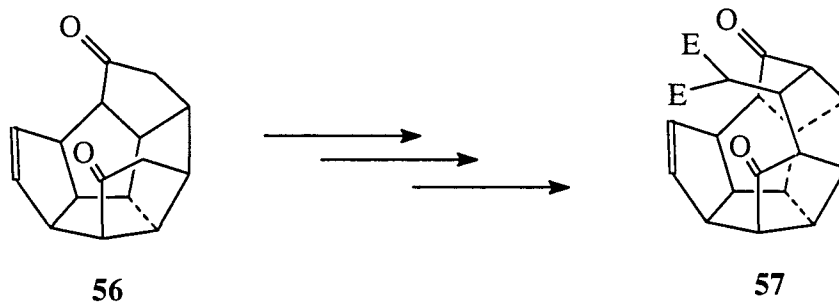


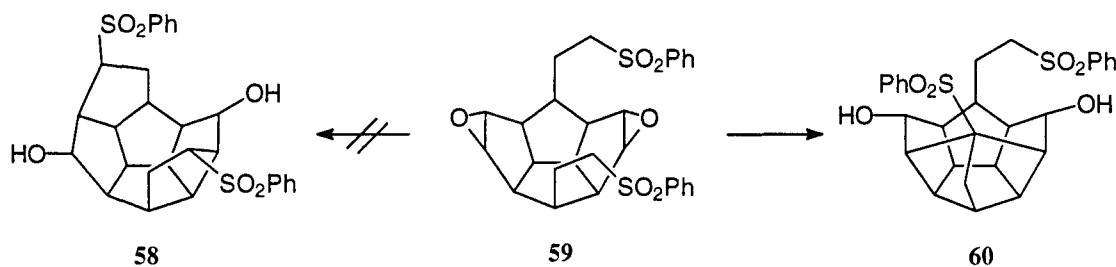
Figura 3

2.- El grupo de Paquette ha desarrollado, además de la vía que finalmente proporcionó dodecaedrano, varias rutas alternativas que no pudieron ser concluidas con éxito. A partir de la C_{16} -hexaquinacenodiona, **56**, se consiguieron incorporar con facilidad cuatro carbonos más, pero problemas estéricos hicieron abandonar la vía ante la imposibilidad de convertir **57** en dodecaedrano¹⁴.



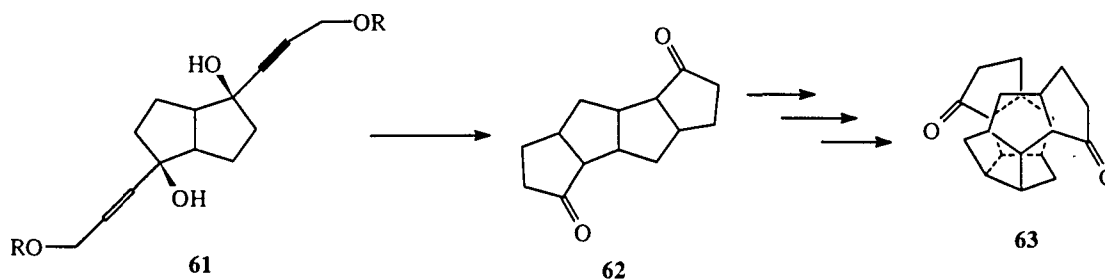
Esquema 10

Paquette tuvo que abandonar otra aproximación¹⁵ cuando el tetraquinanobisepóxido **59** por tratamiento con hidruro sódico no dió el compuesto **58** sino **60**.



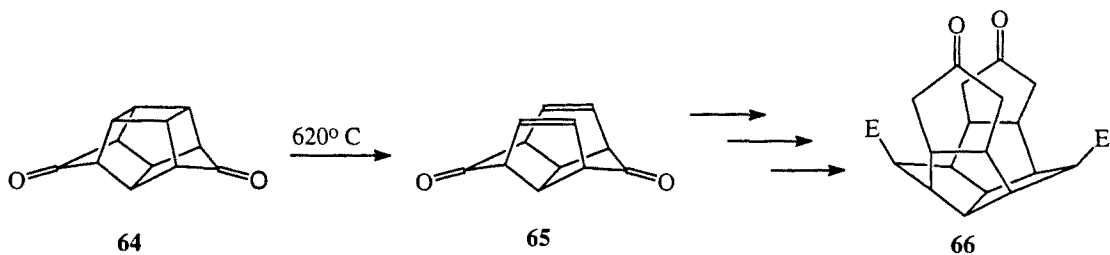
Esquema 11

3.- McKervey¹⁶ también desarrolló una secuencia lineal a partir de un sistema de biciclo[3.3.0]octano. Aunque se consiguió sintetizar la hexaquinanodiona **63**, los estudios de mecánica molecular^{5c} y el rayos X de ésta pusieron de manifiesto que **63** adopta una conformación totalmente abierta debido a las repulsiones estéricas intramoleculares, conformación inadecuada para su conversión en dodecaedrano.



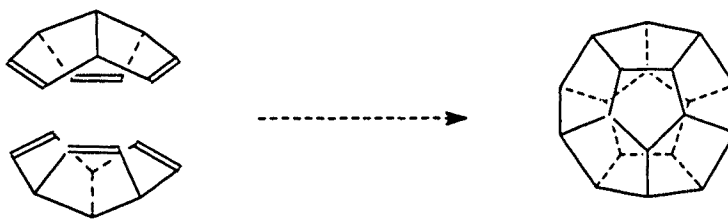
Esquema 12

4.- Mehta y Nair¹⁷ han desarrollado una secuencia a partir de la tetraquinadienona **65**, obtenida por pirólisis de la dicetona hexacíclica **64**¹⁸. Aunque han publicado¹⁹ la preparación del diéster **66** a partir de **65**, los cálculos teóricos^{5c} realizados muestran que el diéster adopta una conformación desfavorable que puede imposibilitar su conversión en dodecaedrano.



Esquema 13

A *priori*, las síntesis más prometedoras para acceder rápidamente al dodecaedrano serían las de tipo convergente en las que se dimerizara un intermedio C-10 en el que estuvieran preformados el mayor número posible de enlaces carbono-carbono del producto final. De acuerdo con esto, la dimerización del triquinaceno, propuesta hace más de treinta años independientemente por Müller²⁰, Woodward²¹ y Jacobson²², sería el método de elección.

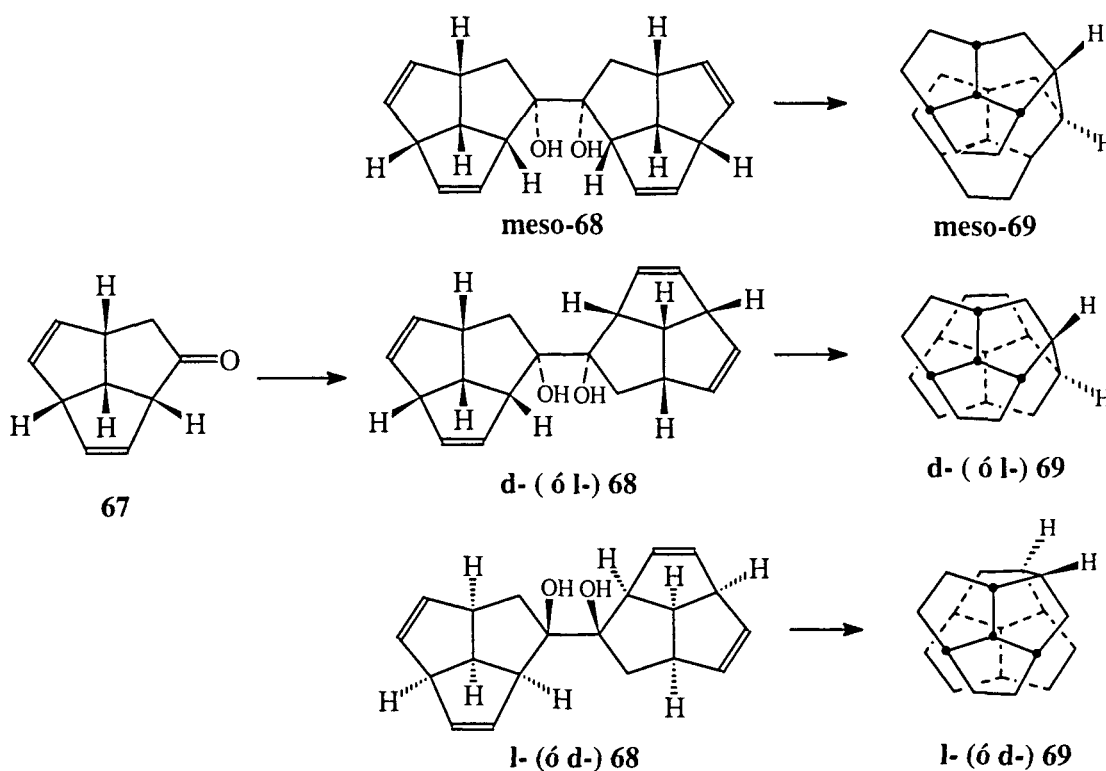


Esquema 14

Hasta la fecha, todos los ensayos llevados a cabo han sido infructuosos. Estos resultados no pueden considerarse totalmente inesperados a pesar de que los cálculos teóricos de MM2 predicen una elevada exotermia^{5c} ($\Delta H_f = 97$ Kcal / mol) para el proceso.

Efectivamente, esta transformación implica la formación de seis enlaces carbono-carbono, todos ellos por ambas caras *endo* de las dos unidades de triquinaceno implicadas, siendo la cara *exo* la más accesible a los reactivos externos. Entre los intentos para lograr la dimerización del triquinaceno se han probado condiciones térmicas, fotoquímicas²³, reacciones a presión²⁴ y procesos catalizados por metales de transición²⁵ o zeolitas²⁶.

Asimismo, se han estudiado diversas aproximaciones convergentes al dodecaedro que parten de derivados del triquinaceno, en las que se pretende favorecer la formación de los enlaces carbono-carbono requeridos formando previamente uno de los enlaces con la estereoquímica adecuada. Este es el caso de la secuencia de Paquette²⁷ que le llevó a la obtención de los bivalvanos **69**.

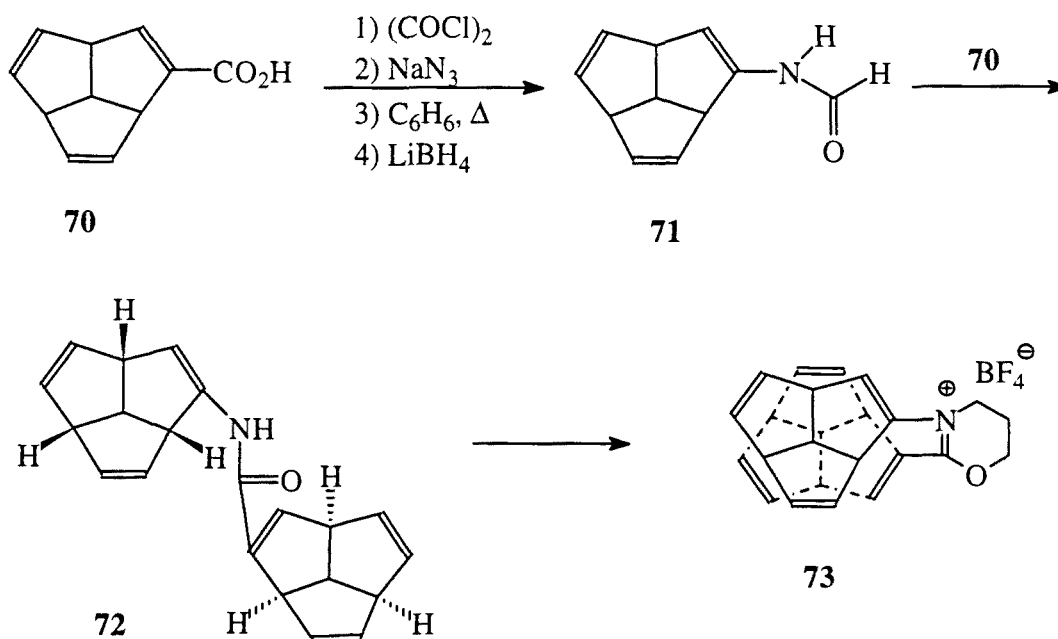


Esquema 15

El producto de partida era la cetona quiral **67**. Cuando esta cetona, como mezcla racémica, se somete a una condensación pinacolínica pueden formarse tres pinaoles estereoisómeros, **meso-68**, **d-68** y **l-68**. **Meso-68** deriva de la condensación de dos unidades de la cetona **67** de distinta quiralidad, en tanto que **d-68** y **l-68** derivan de la condensación

de dos unidades de la cetona **67** de la misma quiralidad. La deshidratación y posterior hidrogenación de estos pinacoles conduce a los correspondientes bivalvanos **69**. De ellos, solo *d*-**69** y *l*-**69** pueden conducir al dodecaedro pentagonal. Sin embargo, varios intentos que se realizaron para conseguir la deshidrogenación a dodecaedro resultaron infructuosos, probablemente debido a que **69** adopta una conformación *anti*.

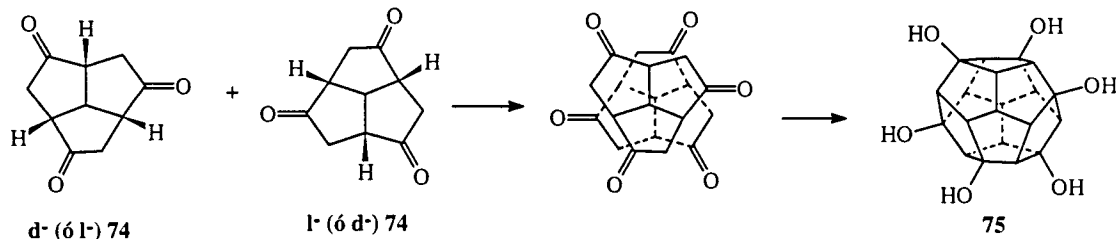
Otra posibilidad para intentar la dimerización del triquinaceno fue estudiada por Deslongchamps y Soucy²⁸, los cuales describieron la síntesis del compuesto (+)-**73** a partir del ácido (+)-**70** y el formamido derivado (+)-**71**. Las dos unidades de triquinaceno quedan así convenientemente enlazadas por un anillo heterocíclico que debería facilitar su posterior acoplamiento para dar un derivado dodecaedrárico. Sin embargo, también en este caso los intentos de ciclación fueron negativos.



Esquema 16

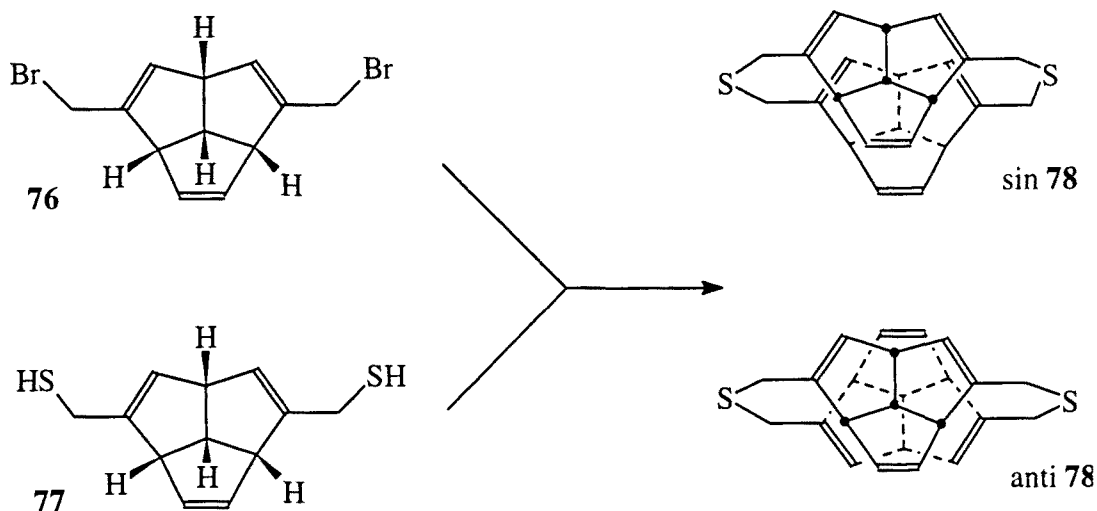
En las dos aproximaciones convergentes mencionadas, hay dos características comunes: en ambas se requieren productos de partida quirales y la conversión de estos en dodecaedrano implica el acoplamiento de dos unidades de la misma quiralidad, lo que normalmente se traduce en la necesidad de separar enantiómeros en algún estadio de la secuencia sintética o, alternativamente, separar mezclas complejas de estereoisómeros.

Por el contrario, en la aproximación de Serratosa²⁹, si bien se parte también de un compuesto quiral, la tricetona **74**, la obtención del hexahidroxidodecaedrano **75**, implica la condensación de dos unidades de la tricetona **74** de quiralidad opuesta, por lo que la condensación debe realizarse con la mezcla racémica. Serratosa pretendía que se formara **75**, supuestamente un pozo de potencial, en condiciones de control termodinámico a través de condensaciones tipo aldólico. Sin embargo, estos intentos resultaron también infructuosos.



Esquema 17

Por otro lado, Roberts y col.³⁰ describieron también una posible aproximación convergente al dodecaedrano, que no implica precursores quirales, a partir del [3.3]triquinaceno, *anti*-**78**. La reacción del dibromuro **76** con el dimercaptano **77** dió una mezcla 7:2 de los triquinacenos *anti* y *sin*-**78**. Estos isómeros fueron separados cromatográficamente y su identidad establecida por difracción de rayos X de *anti*-**78**. En este caso, dos unidades de triquinaceno son forzadas a mantener una relación espacial idónea para la formación de los enlaces requeridos para su conversión en derivado dodecaedrárico, es decir, por sus caras *endo*, a través de dos puentes metilentiometilénicos. Aunque también en esta ocasión los cálculos de mecánica molecular predicen una situación termodinámicamente favorable, hasta el momento los intentos de dimerización han sido infructuosos.



Esquema 18

Como ya se ha mencionado, uno de los problemas que implica la dimerización del triquinaceno es la preferencia que éste tiene a reaccionar por la cara *exo*, mientras que para formar dodecaedro debería reaccionar por la cara *endo*. Por ello, Cook y col.³¹ prepararon un derivado propelánico del triquinaceno, **79**, con el objetivo de incrementar el impedimento estérico de la cara *exo* y aumentar así la posibilidad de una reacción por la cara *endo*. Sin embargo, los diferentes intentos de dimerizar **79** resultaron infructuosos.

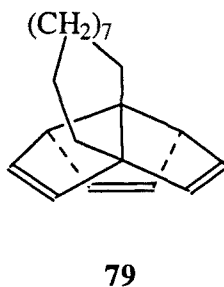
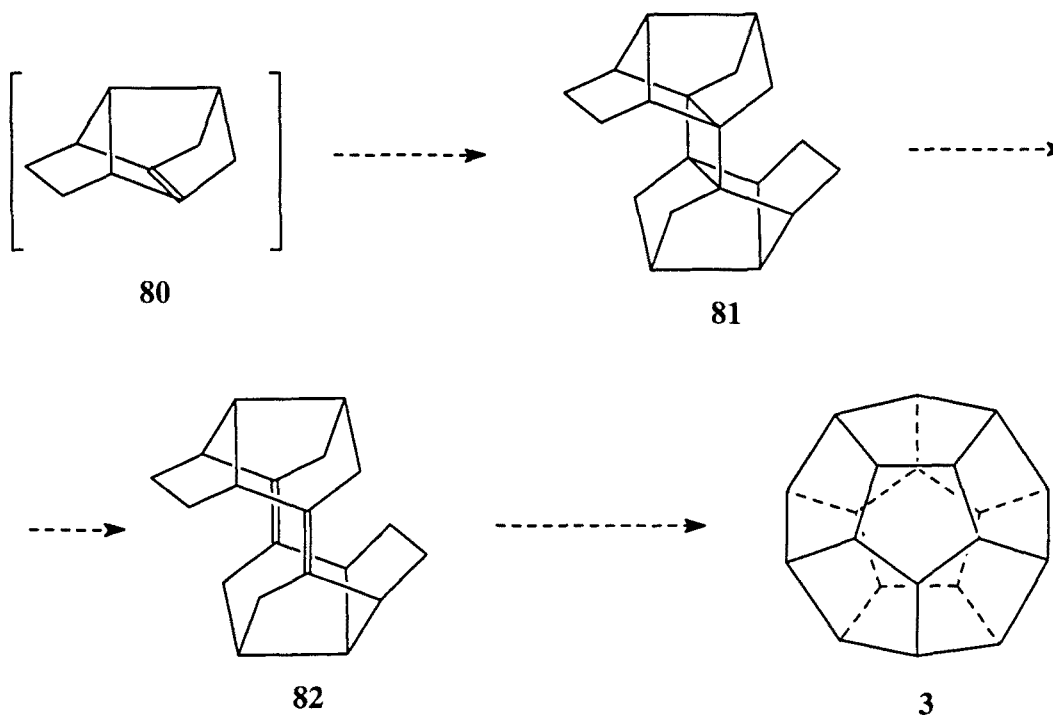


Figura 4

En 1982, el Dr. Pelayo Camps, inició una nueva aproximación convergente al dodecaedro. La idea básica consistía en generar el alqueno piramidalizado **80**, que presumiblemente reaccionaría dando un dímero ciclobutánico, **81**, el cuál, a través de una retrocicloaddición [2+2], podría ser transformado en un dímero diolefínico, **82**, a partir del cual podría intentarse su conversión en dodecaedro, **3** (esquema 19).

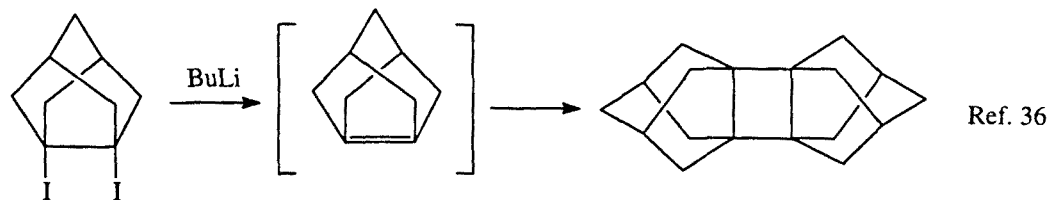
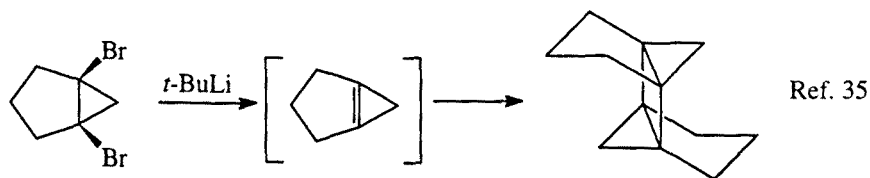
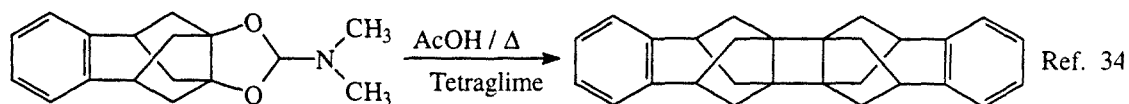
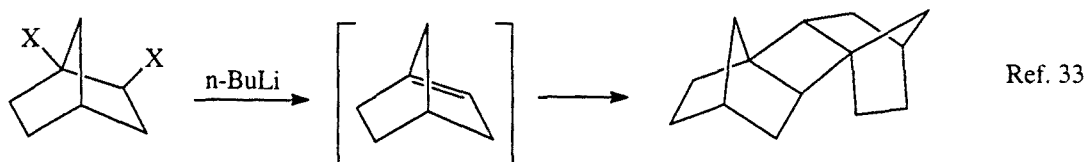
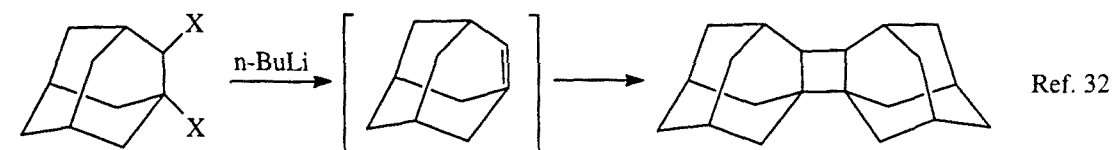


Esquema 19

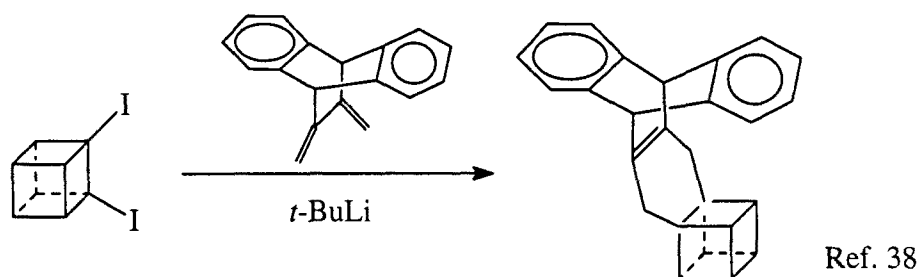
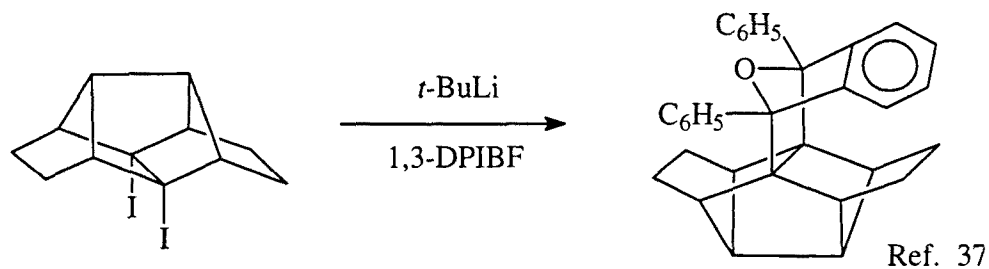
Las ventajas de esta posible vía de síntesis del dodecaedro podrían resumirse en los puntos siguientes:

- El precursor requerido no es quiral, y por tanto, no hay problemas de separación de enantiómeros en ningún estadio de la secuencia sintética.
- Aunque el compuesto **82** puede considerarse un dímero de un derivado del triquinaceno, en su obtención no se plantea el problema de la reactividad preferencial de éstos por su cara *exo*, ya que, de hecho, **80** dimeriza por su cara *exo*.
- Simultáneamente se forman dos enlaces carbono-carbono de los seis requeridos para la conversión de **80** en dodecaedro. El enlace carbono-carbono extra que posee **80** se rompe en la conversión de **81** en **82**.
- En el dímero diénico **82**, la geometría está fijada en la disposición requerida para su conversión en dodecaedro.

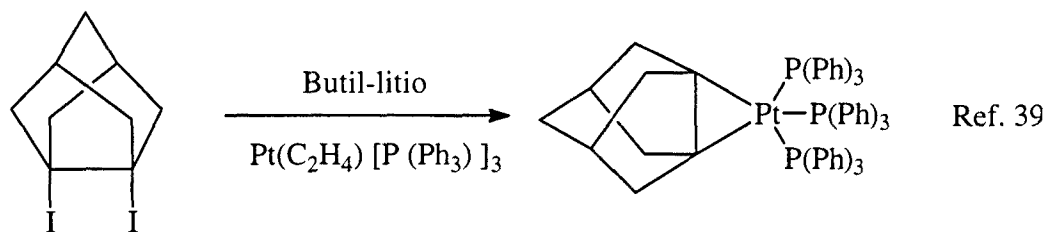
Como puede verse en el esquema 20, era conocido que la acción de reactivos organolíticos sobre determinados 1,2-dihaloderivados conduce a dímeros ciclobutánicos a través de la formación de alquenos altamente piramidalizados, cuya intermediación se ha puesto de manifiesto recientemente atrapándolos en forma de aductos Diels-Alder por reacción con un dieno adecuado^{37,38} (esquema 21) o bien, en forma de complejos de platino³⁹ (esquema 22).



Esquema 20

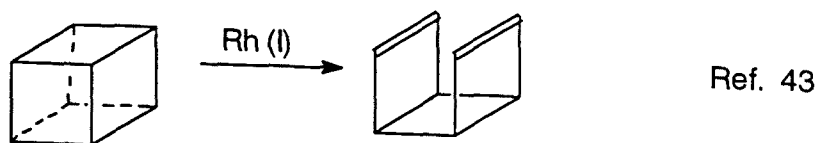
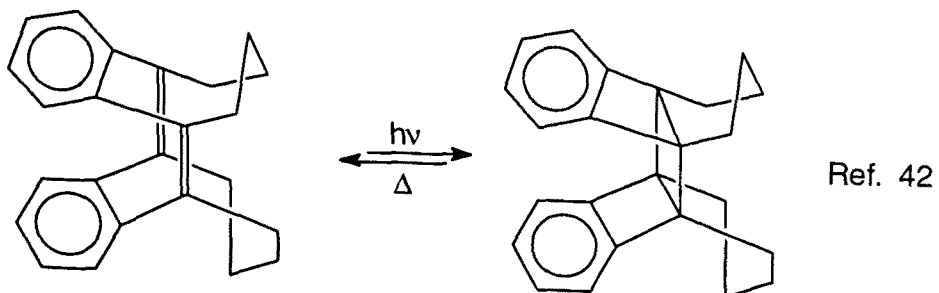
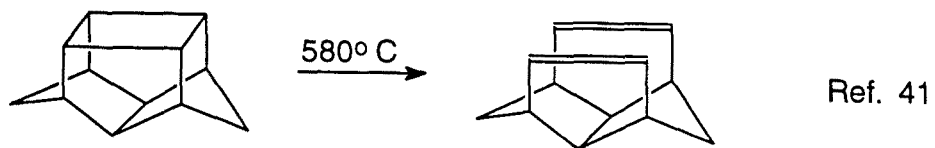
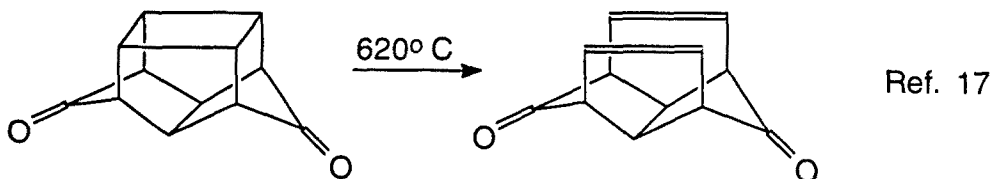
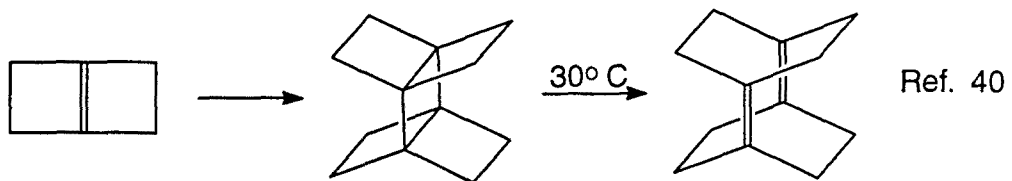


Esquema 21



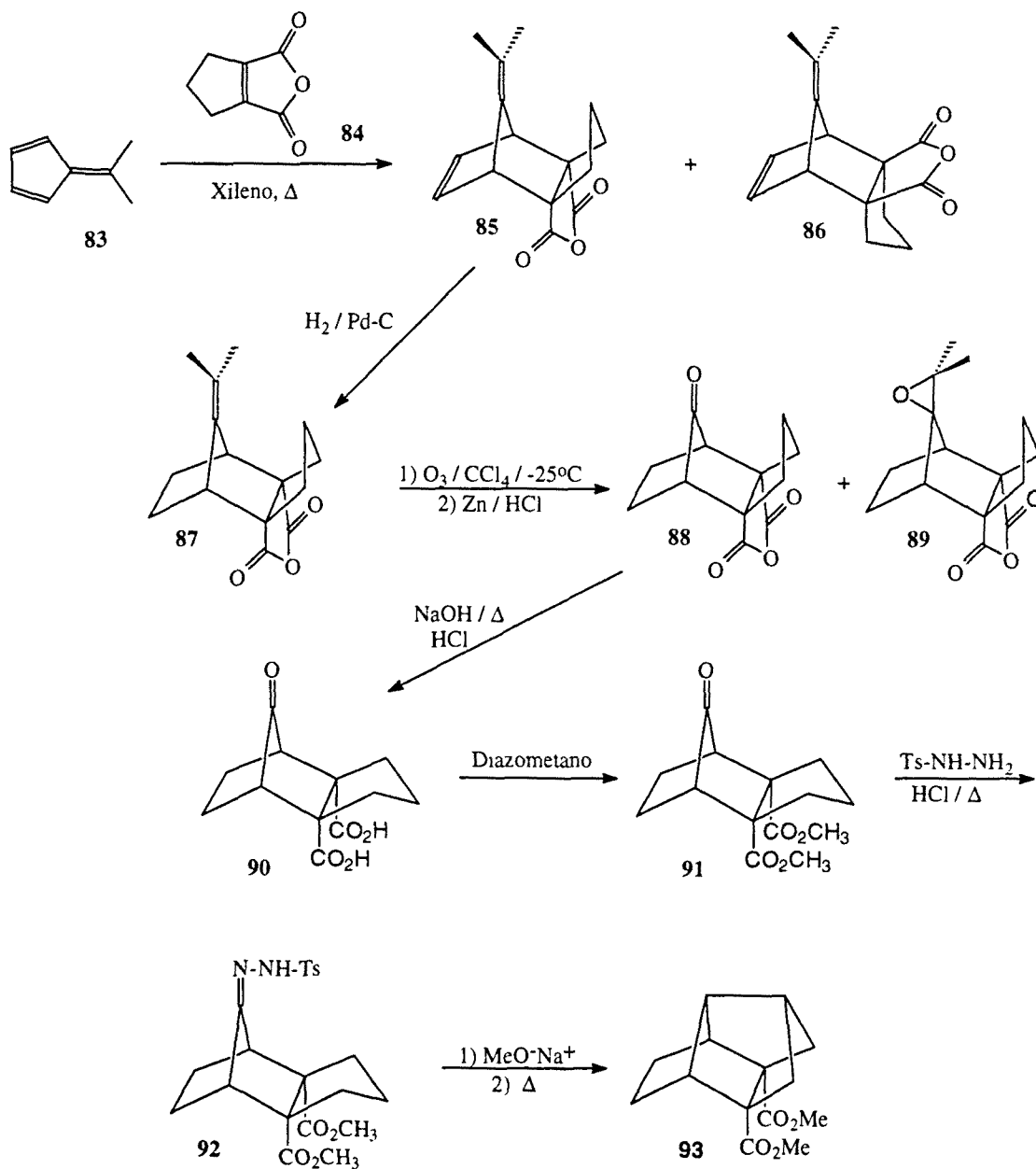
Esquema 22

Por otro lado, en la bibliografía química se encontraban descritos ejemplos de retrocicloaddiciones térmicas [2 + 2], y otros ejemplos han sido descritos posteriormente.



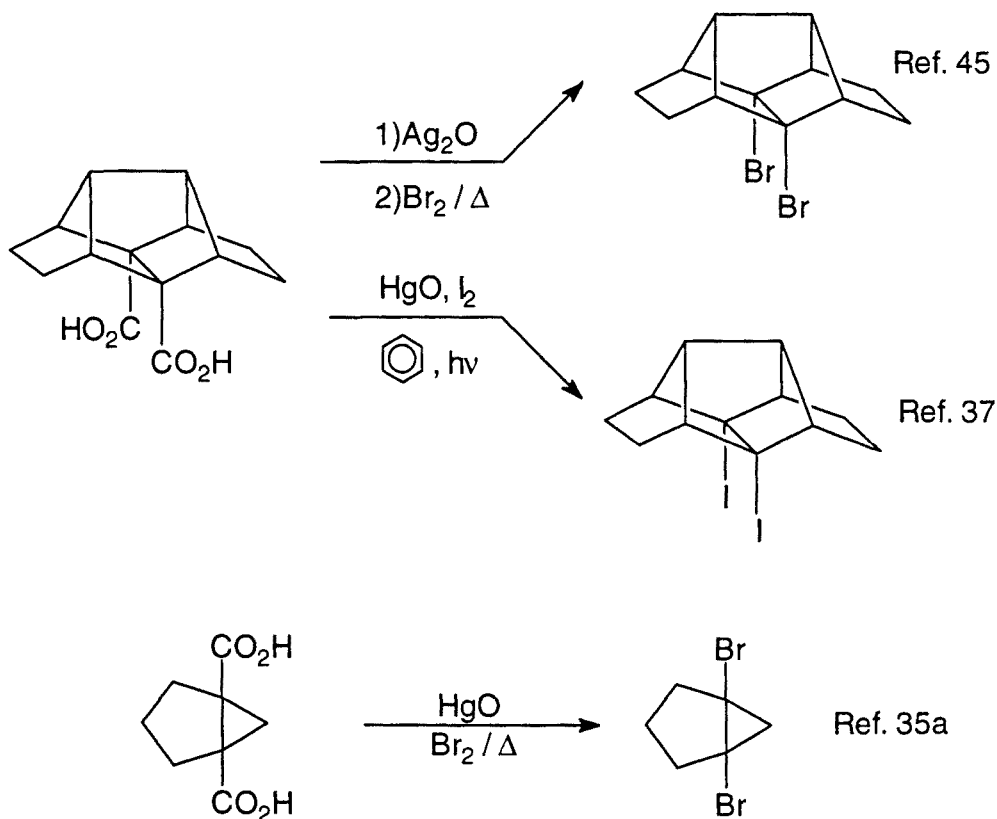
Esquema 23

Como puede observarse en los esquemas 20, 21 y 22, en casi todos los casos el alqueno tensionado es generado por deshalogenación con butil- o *t*-butil-litio de un 1,2-dihalocompuesto. En consecuencia, en la Tesina de Licenciatura del Dr. J. Castañé⁴⁴ (1983), se llevó a cabo la síntesis del tetraciclo[5.2.1.0.^{2.6}0.^{3.8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, **93**, a través de la secuencia del esquema 24.



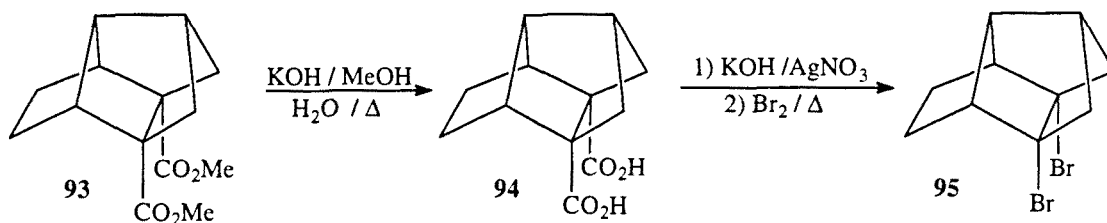
Esquema 24

A partir del diéster tetracíclico **93**, no debería resultar difícil llegar a un 7,8-dihaloderivado que permitiera la obtención del alqueno deseado, ya que en la bibliografía química se encontraban descritos ejemplos de obtención de compuestos dihalogenados vecinales en posición cabeza de puente a partir del correspondiente diácido por una doble reacción radicalaria de halodescarboxilación (Hunsdiecker o similares) y posteriormente se han descrito otros.



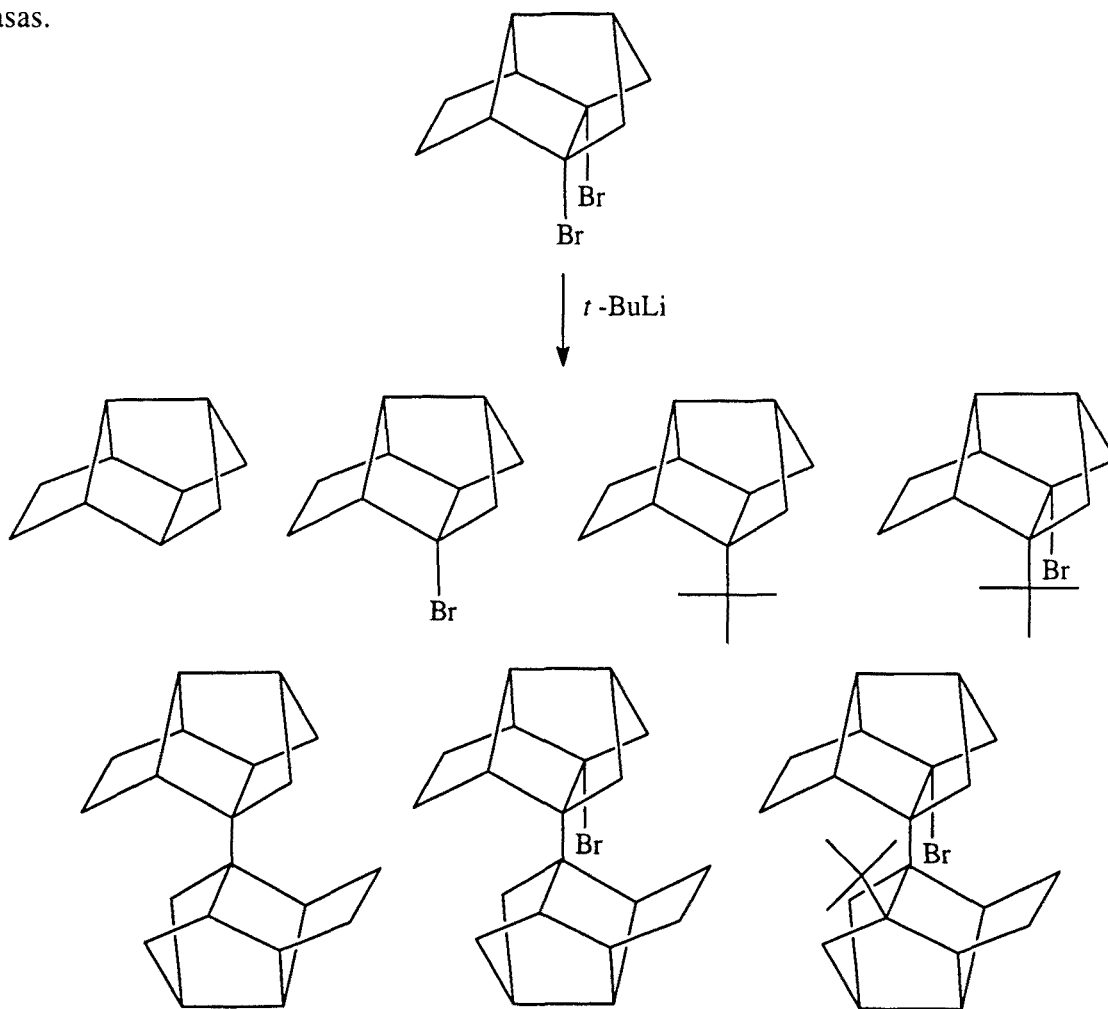
Esquema 25

Efectivamente, en la Tesis Doctoral de Carmen Iglesias⁴⁶, se realizó la transformación del diéster **93** en el derivado dibromado correspondiente **95**, con un rendimiento del 25%, a través de una doble reacción de Hunsdiecker tal como se indica en el esquema 26 y se realizaron los primeros estudios de dimerización de **95**, por reacción con *t*-butil-litio en el seno de una mezcla de éter y pentano.



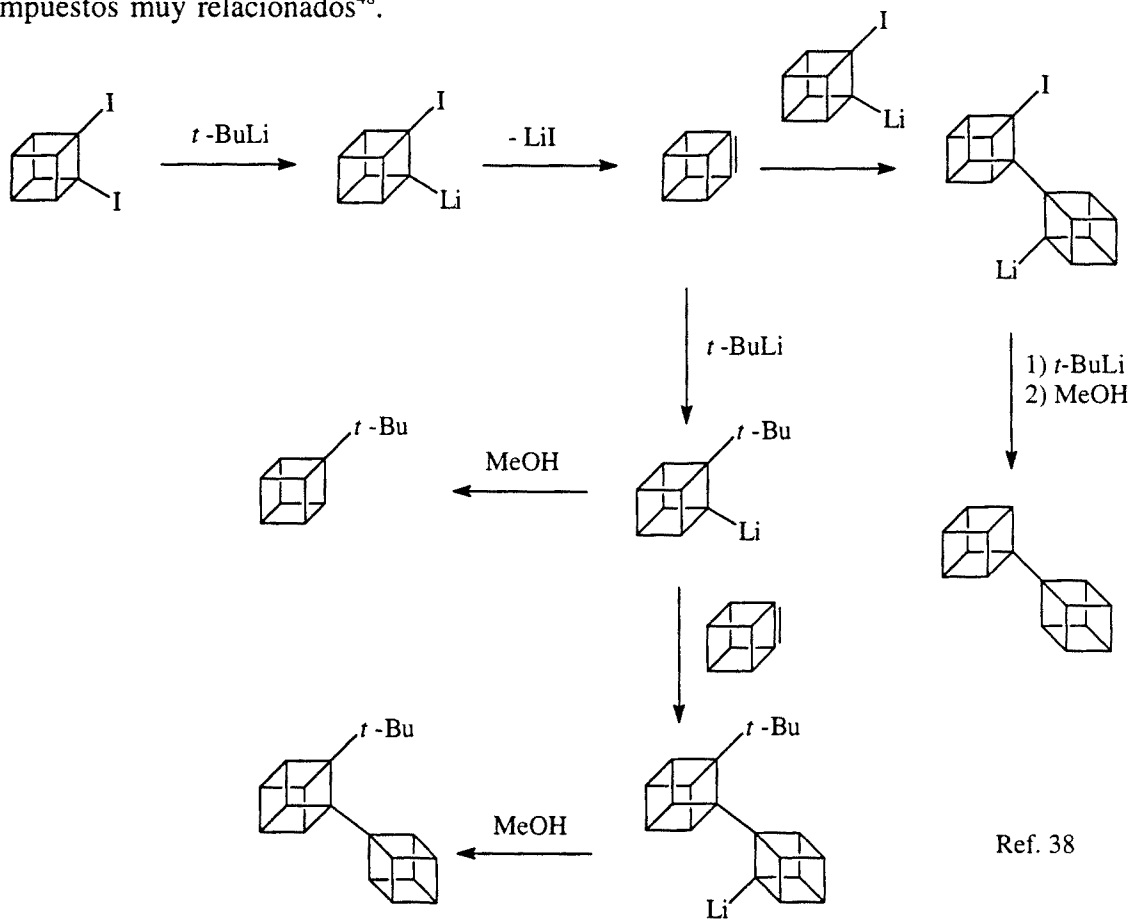
Esquema 26

Sin embargo, en ninguno de los ensayos realizados se detectó la formación del dímero deseado, obteniéndose mezclas complejas de productos. En el esquema 27, se recogen las estructuras para los diferentes productos formados en estas reacciones propuestas tentativamente a partir de sus espectros de masas (ionización química e impacto electrónico), obtenidos por combinación de técnicas de cromatografía de gases con espectrometría de masas.

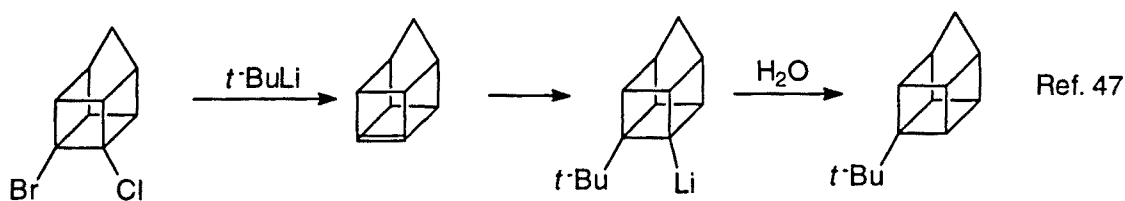


Esquema 27

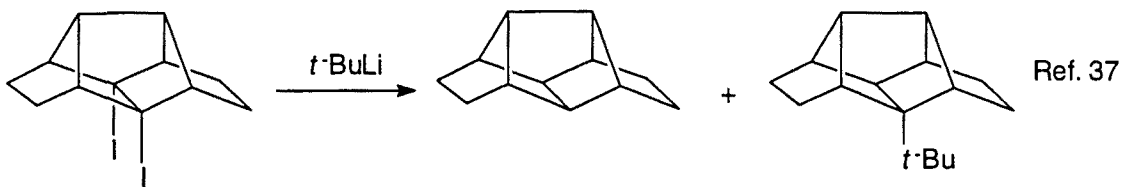
Como puede verse, los resultados obtenidos concuerdan bien con los descritos posteriormente por Eaton³⁸ en la reacción del 1,2-diiodocubano con *t*-butil-litio (esquema 28), con los descritos por Szeimies⁴⁷ en la reacción del 1-bromo-7-clorohomocubano con *t*-butil-litio (esquema 29), y con los más recientes de Paquette y Borden³⁷ en la reacción de 8,9-diiodopentaciclo[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodecano con *t*-butil-litio (esquema 30). La gran tensión del intermedio **80**, puede intuirse a través de la tensión establecida por cálculo para compuestos muy relacionados⁴⁸.



Esquema 28

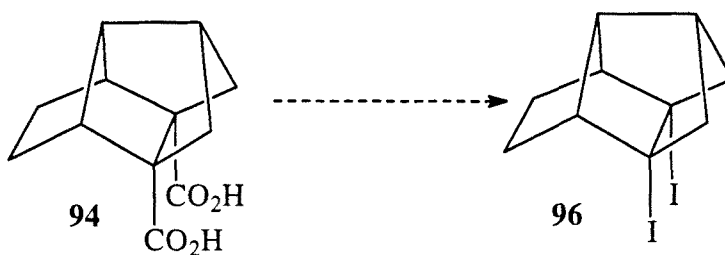


Esquema 29

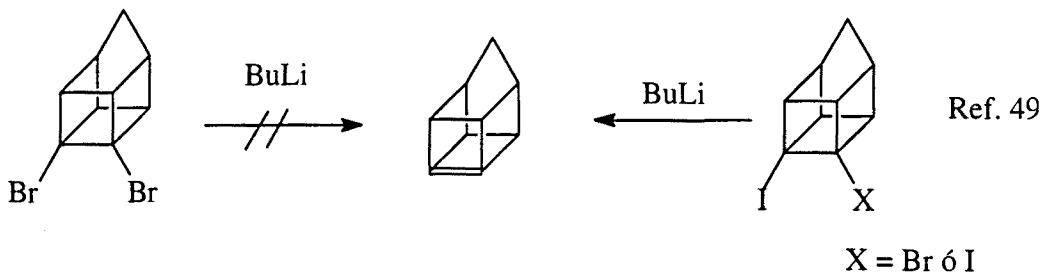


Esquema 30

Los resultados negativos obtenidos en la Tesis Doctoral de C. Iglesias hicieron que se planteara la preparación del derivado diyodado **96**, ya que Borden y col. habían observado⁴⁹ que el derivado 1,7-dibromado del homocubano no generaba por reacción con *n*-butil-litio el homocubeno, mientras que el correspondiente derivado diyodado o incluso el bromoyodado, lo generaban con elevados rendimientos (esquema 32).



Esquema 31



Esquema 32

La secuencia sintética descrita en el esquema 24, que conducía al diéster tetracíclico **93**, era muy larga y presentaba numerosos inconvenientes:

a) La preparación de uno de los productos de partida, el anhídrido del ácido ciclopent-1-eno-1,2-dicarboxílico, **84**, implicaba cinco pasos a partir del adipato de dietilo.

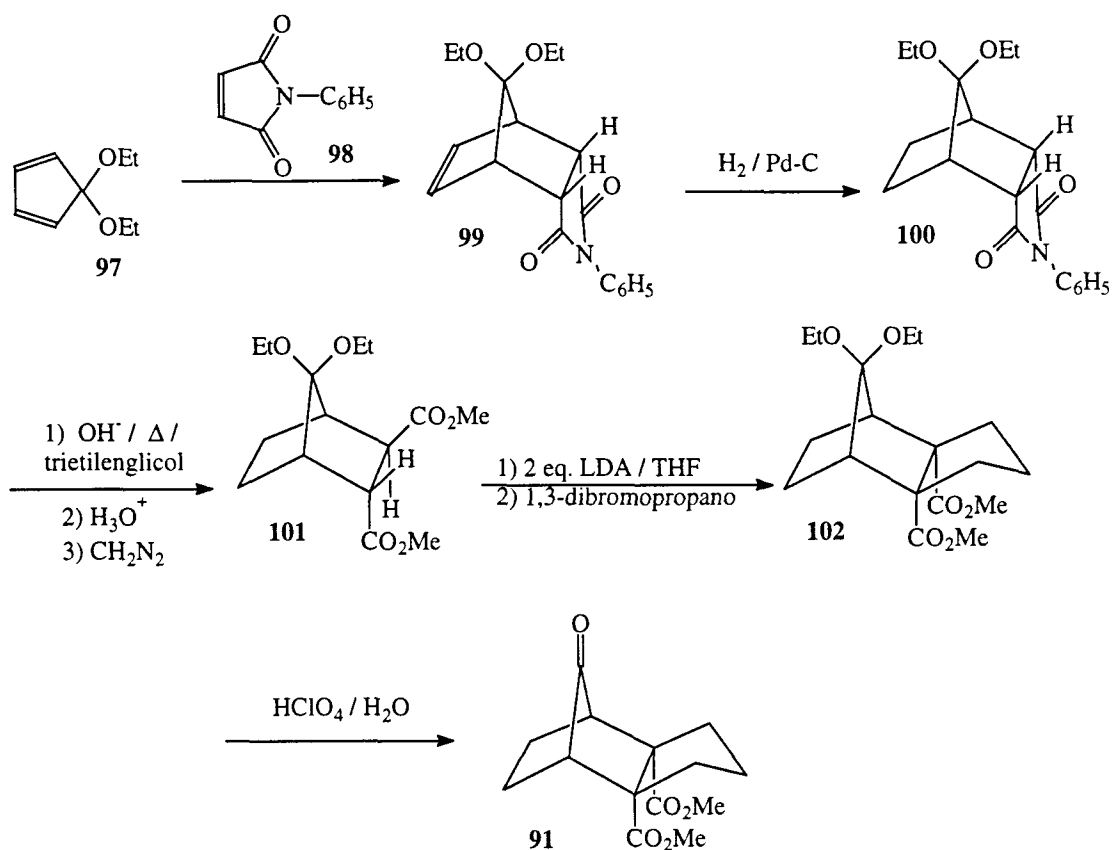
b) La reacción de Diels-Alder entre el anhídrido **84**, y el 6,6-dimetilfulveno, **83**, proporcionaba una mezcla prácticamente 1/1 de los aductos *endo/exo* (**85/86**) y su separación era problemática, y, a pesar de que el aducto *exo* podía reciclarse, pues calentando a 200°C se transformaba de nuevo en una mezcla 1/1 de **85** y **86**, el proceso de purificación de **86** era tedioso y de rendimiento medio (60-70%) por las pérdidas experimentadas durante las diversas cristalizaciones implicadas.

c) La ozonización del anhídrido del ácido (1 α ,2 β ,6 β ,7 α)-10-isopropilidetriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-2,6-dicarboxílico, **87**, daba una mezcla de los productos de oxidación **88** y **89**, en relación aproximada 2 a 1.

d) La reacción de formación de la tosilhidrazona, **92**, presentaba un comportamiento errático, alternándose operaciones con buenos rendimientos con otras que, sin causa aparente, proporcionaban únicamente cetona de partida, **91**, y productos de descomposición de la tosilhidrazida.

e) Finalmente, la pirólisis de la sal sódica de la tosilhidrazona **92** no resultó escalable. Así, cuando la reacción se realizaba con cantidades inferiores al gramo, el rendimiento era muy elevado; pero, en algunas operaciones realizadas a mayor escala el rendimiento disminuía considerablemente.

Por eso, M. T. Santos, en su Tesina de Licenciatura⁵⁰, puso a punto un procedimiento alternativo para la preparación del cetodiéster **91**, el cual se recoge en el esquema 33.



Esquema 33

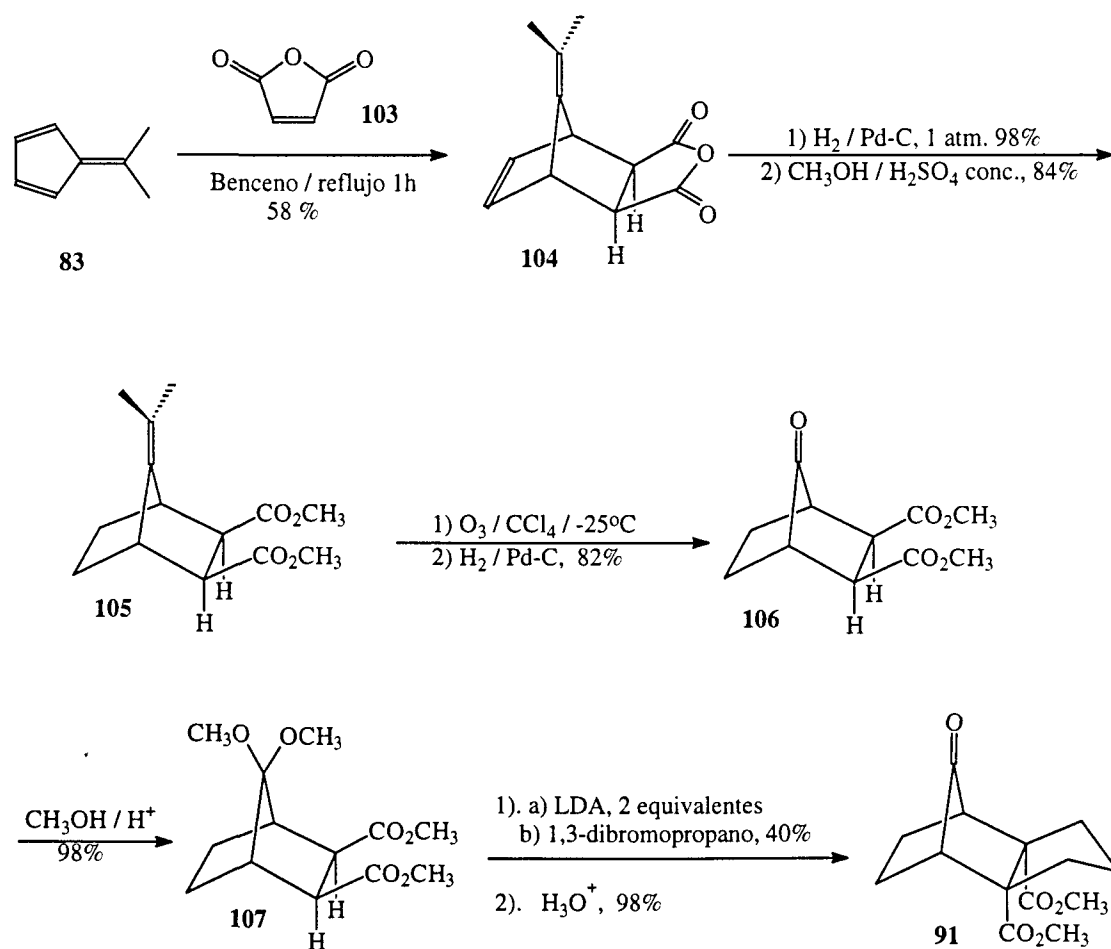
Este procedimiento alternativo no estaba exento de problemas, aunque también presentaba ciertas ventajas, a saber:

a) La preparación del dieno de partida, 5,5-dietoxiciclopentadieno, **97**, no era fácil ya que implicaba tres etapas a partir de la ciclopentanona. Por otro lado, este compuesto dimeriza rápidamente a temperatura ambiente, por lo que debía generarse a $0^\circ C$ y utilizarlo inmediatamente. En cambio, la N-fenilmaleimida es fácilmente asequible a diferencia del anhídrido **84**.

b) La hidrogenación del aducto Diels-Alder tenía lugar muy lentamente, probablemente como consecuencia del impedimento estérico que experimentan las dos caras del doble enlace carbono-carbono, cosa que no sucedía en el caso del anhídrido **86**, en el cual la cara *exo* del doble enlace carbono-carbono endocíclico es fácilmente asequible a reactivos externos.

c) La alquilación del dianión derivado del diéster bicíclico **101**, transcurriría con gran estereoselectividad rindiendo el diéster tricíclico, **102**, como único esteroisómero aislado, si bien el rendimiento global de esta reacción era del orden del 30%, probablemente como consecuencia del impedimento estérico que ejerce uno de los grupos etoxi.

Posteriormente, X. Parcerisa, A. Jorge y F. Pérez⁵¹, desarrollaron un método alternativo para obtener el cetodiéster **91**, que se recoge en el esquema 34.



Esquema 34

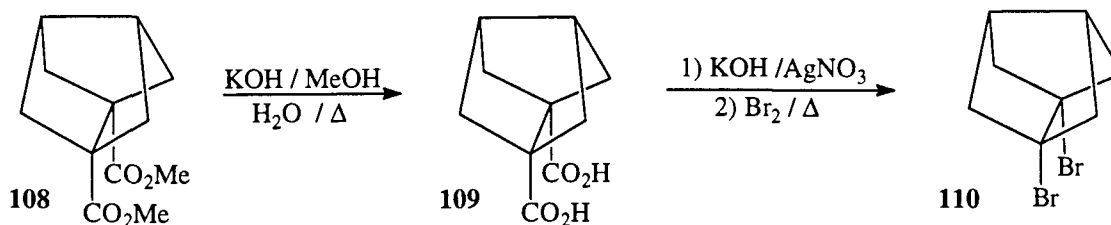
El nuevo procedimiento aprovechaba las ventajas de los métodos de los esquemas 24 y 33. Por un lado se partía de 6,6-dimetilfulveno, **83**, dieno fácilmente asequible en comparación con el 5,5-dietoxiciclopentadieno utilizado en la secuencia del esquema 33. Por otro, se utilizaba como dienófilo el anhídrido maleico **103**, producto comercial muy económico.

Además, la obtención de la función cetónica de **106** por ozonización del doble enlace carbono-carbono tetrasustituido de **105** transcurría con buen rendimiento, siendo mínima la formación de productos derivados de la epoxidación del doble enlace carbono-carbono, a diferencia de lo observado en la ozonización de **87**.

Por otro lado, como en el esquema 33, la alquilación del dienolato del diester **107** transcurría con gran estereoselectividad para dar un acetaldiester tetracíclico, pero en este caso, el rendimiento químico era más elevado y se podía obtener directamente **91** desde **107** sin necesidad de purificar el acetal intermedio.

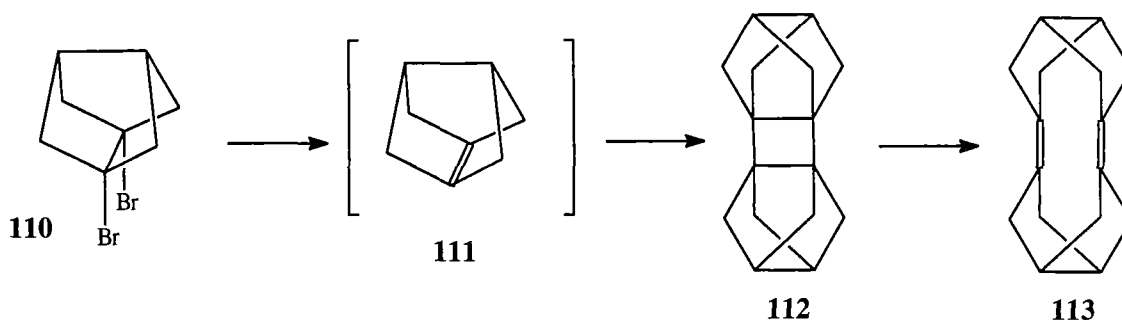
A pesar de que la vía sintética del esquema 34 permitió obtener **91** en cantidades del orden de varios gramos, al iniciarse la presente Tesis Doctoral todavía quedaba sin solución el comportamiento errático en la formación de la tosilhidrazona **92** y el bajo rendimiento de la doble reacción de Hunsdiecker.

Independientemente y de forma paralela a estos trabajos, en la Tesis Doctoral de Marta Figueredo⁵², se planteó la obtención del 1,5-dibromotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **110**, por hidrólisis y posterior reacción de Hunsdiecker⁵³ del diester **108**.



Esquema 35

A partir del compuesto **110** se planteaba estudiar, de manera similar a la propuesta para el derivado dibromado **95**, su dimerización al correspondiente derivado ciclobutánico **112** e intentar la conversión de éste en el correspondiente dímero diénico **113**.



Esquema 36

La experiencia obtenida a partir de **110** podría utilizarse en la dimerización de **95** y, por otro lado, hay que destacar que el intermedio **111** tenía un interés *per se*, ya que si bien W. T. Borden y col. habían descrito la generación de una serie de alquenos piramidalizados con el esqueleto de triciclo[3.3.n.0^{3,7}]alqueno para n = 1, 2 y 3, no se encontraba descrito el compuesto más piramidalizado de la serie con n = 0, el alqueno **111**.

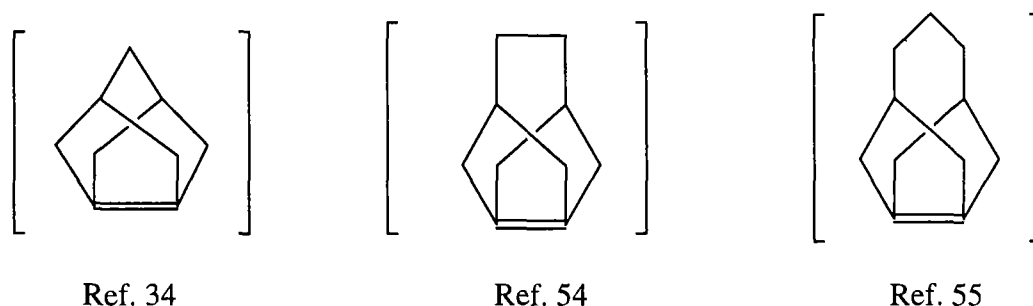
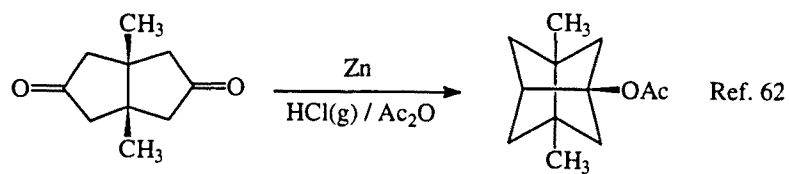
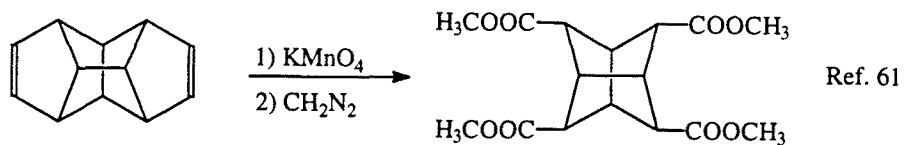
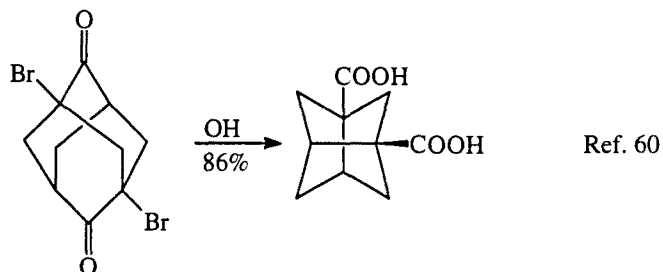
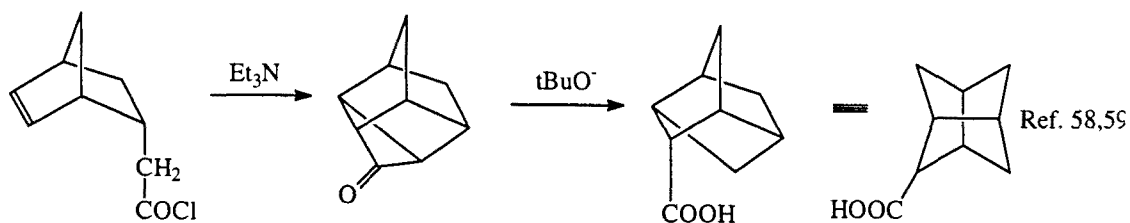
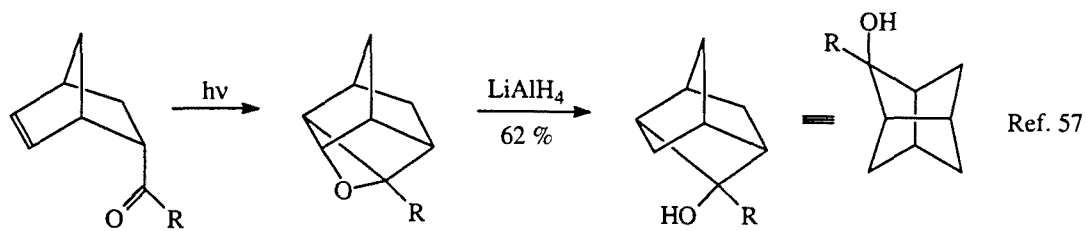
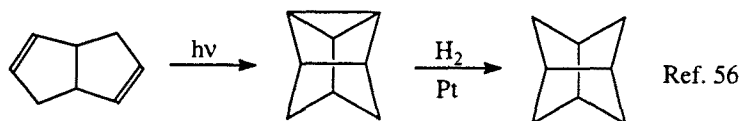


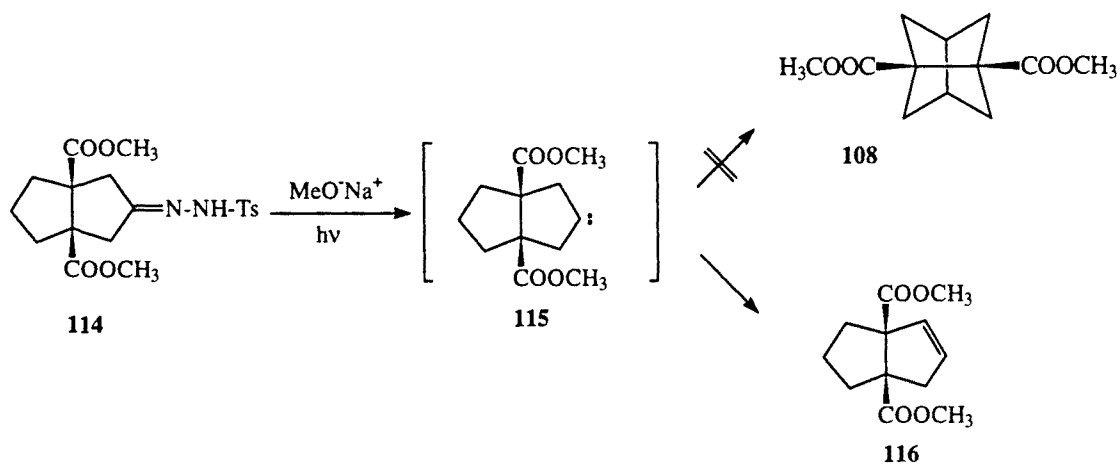
Figura 5

En su momento, y si bien se encontraban descritos en la bibliografía numerosos derivados del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, como se observa en el esquema 37 ninguno de los métodos implicados era fácilmente adaptable a la síntesis del diéster **108**.



Esquema 37

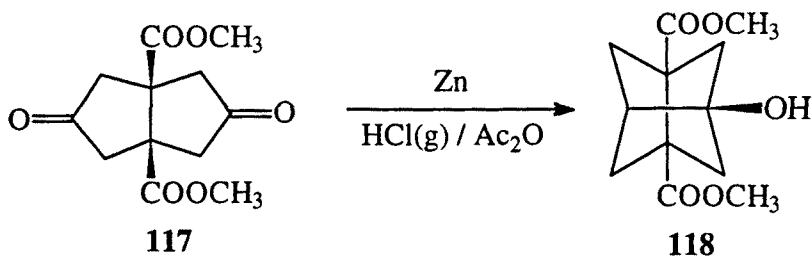
En consecuencia, se planteó su obtención a través de la vía que se indica en el esquema 38.



Esquema 38

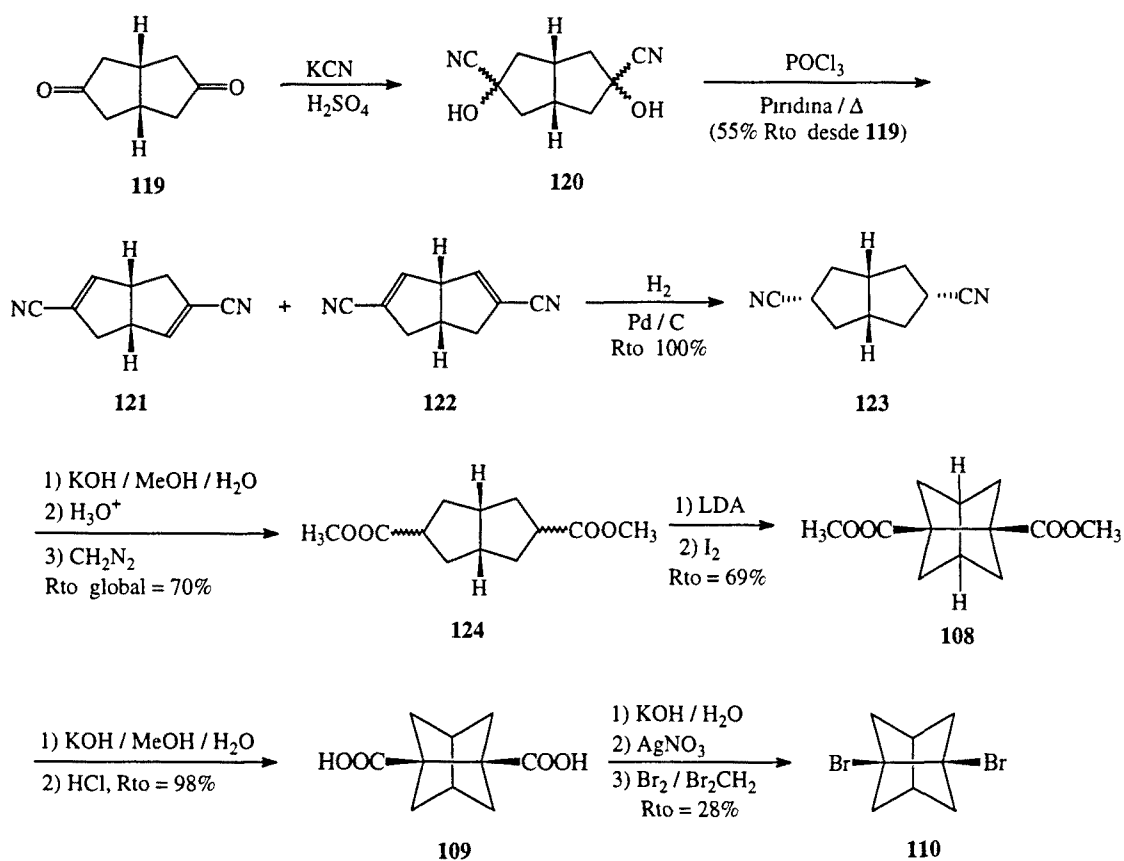
La idea clave para la obtención del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxilato de dimetilo, **108**, consistía en la inserción intramolecular de un carbeno, generado por descomposición térmica de la sal sódica de la tosilhidrazona **114**, en el enlace carbono-hidrógeno requerido (C7-*Hendo*) de dicho intermedio carbénico. Sin embargo, no se obtuvo el diéster **108**, sino el alqueniéster bicíclico **116**.

También resultaron infructuosos, o dieron muy bajo rendimiento, otros ensayos. Así, la reducción del diéster **117** con Zn / HCl, dió con mínimo rendimiento, el hidroxidiéster tricíclico **118**, cuya conversión en el diéster **108** no pudo estudiarse por falta de muestra.



Esquema 39

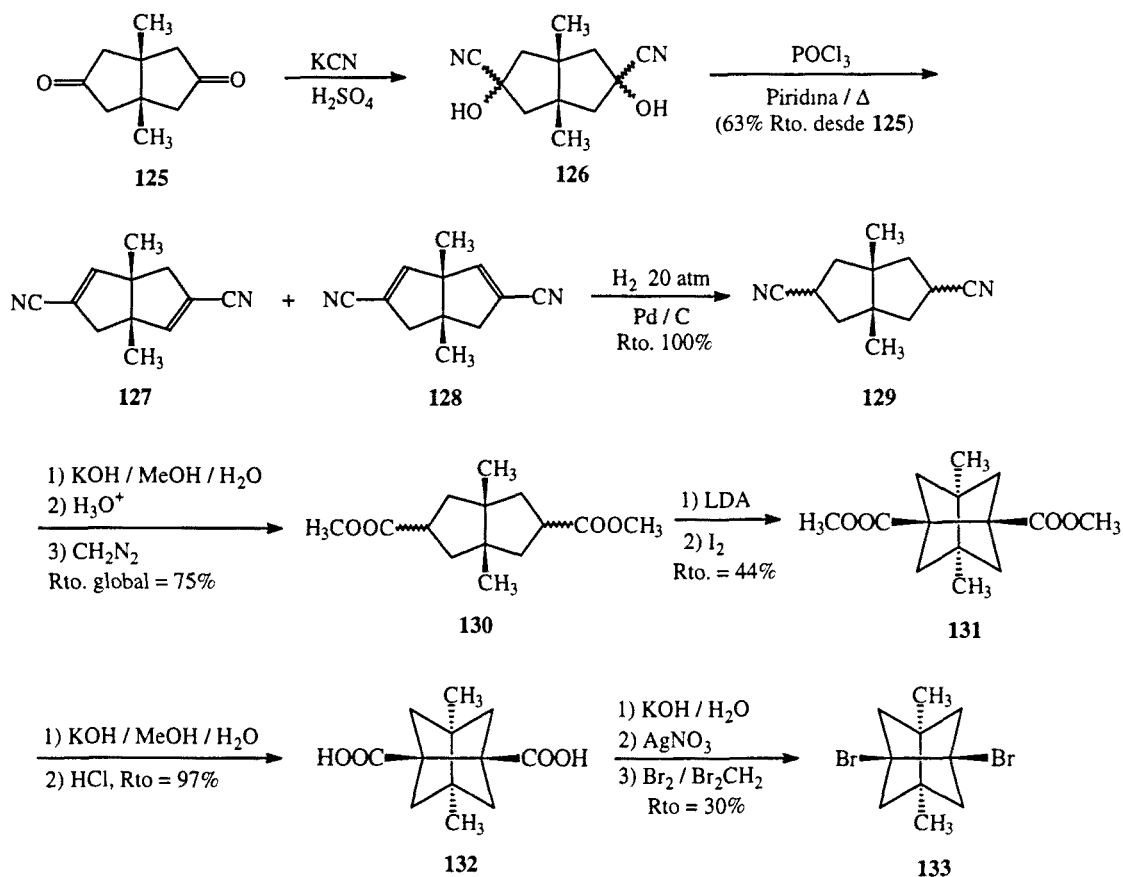
Posteriormente, en la Tesis Doctoral de M.C. Iglesias⁴⁴ se puso a punto un método para obtener el derivado dibromado **110**, según la ruta sintética recogida en el esquema 40.



Esquema 40

Como puede observarse, las etapas sintéticas que conducen al compuesto **110** eran en su mayoría sencillas y transcurrían con elevados rendimientos si exceptuamos la doble reacción de bromodescarboxilación. La etapa clave de la síntesis era el acoplamiento⁶³ con I_2 a -78°C del dienolato de litio derivado de la mezcla estereoisomérica de diésteres **124**.

La misma secuencia, aplicada a la dicetona **125**, proporcionó el derivado dibromado **133**.



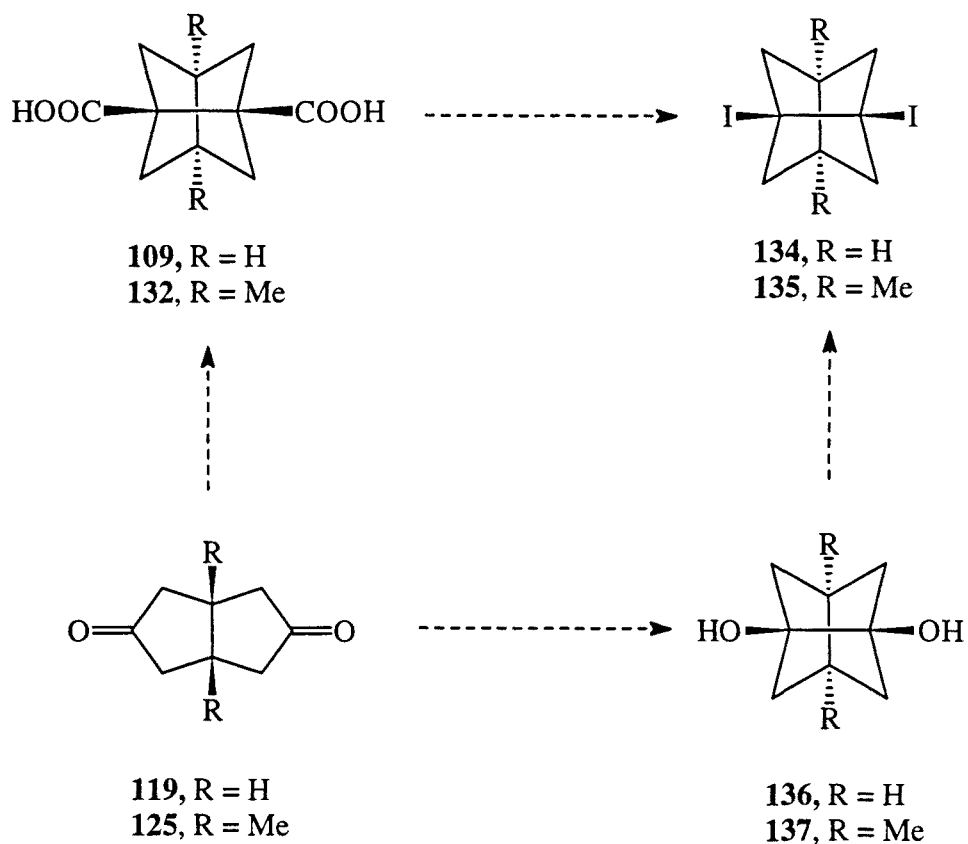
Esquema 41

Cuando **110** y **133** se hicieron reaccionar en diversas condiciones con *t*-butil-litio se obtuvieron mezclas complejas de productos parecidas a las obtenidas en los ensayos realizados sobre el dibromoderivado tetracíclico **95** (ver esquema 27) y tampoco se detectó la formación de los dímeros deseados. De nuevo era necesaria la preparación de un compuesto diyodado para intentar generar el alqueno pirimidizado **111** y su 3,7-dimetilderivado.

OBJETO

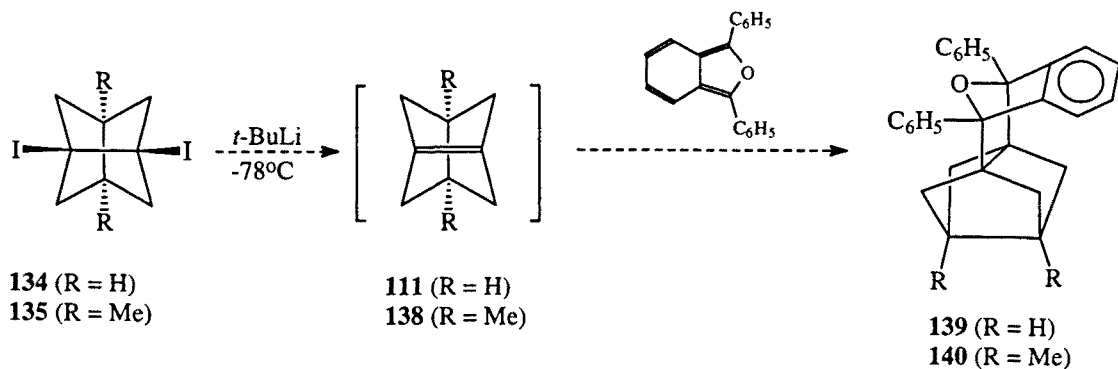
Al iniciar la presente Tesis Doctoral nos planteamos como objetivos de la misma:

1. Preparar los derivados diyodados **134** y **135**, bien a partir de los diácidos **109** y **132**, bien a partir de otros precursores potenciales como los pinacoles **136** y **137**.



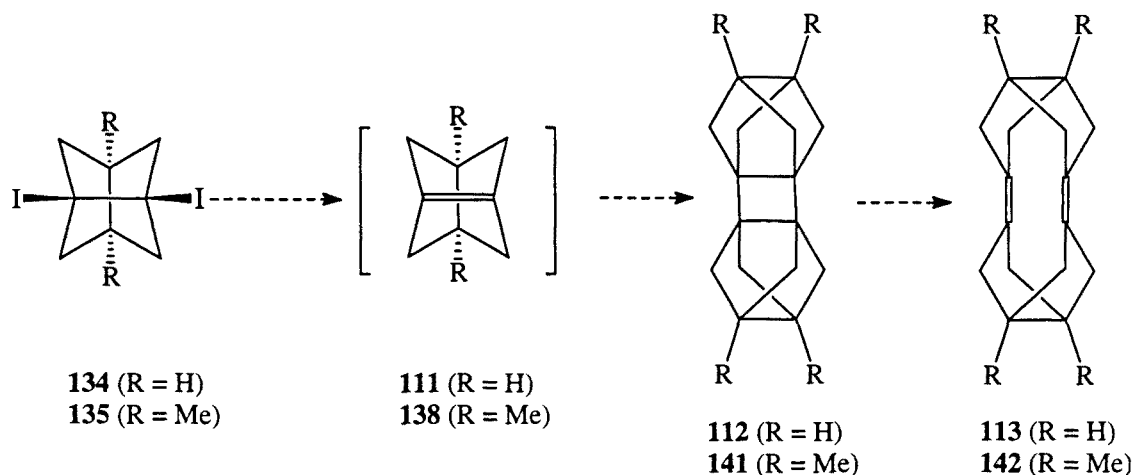
Esquema 42

2. Generar los alquenos piramidalizados **111** y **138**, por reacción de **134** y **135** con *t*-butil-litio y ensayar su captura con dienos reactivos como el 1,3-difenilisobenzofurano.



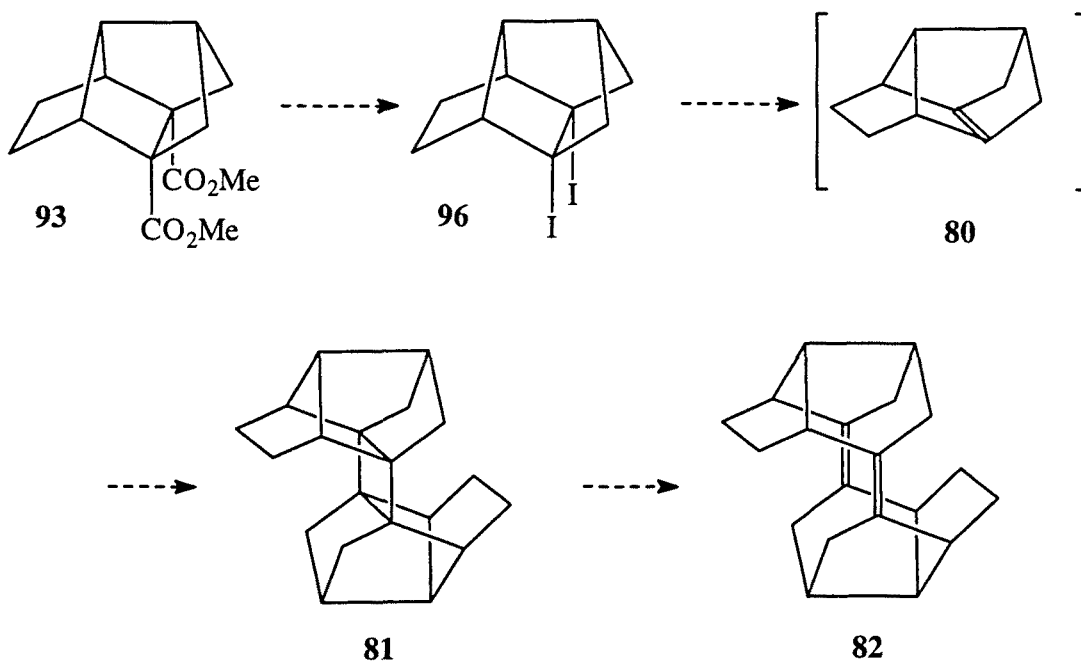
Esquema 43

3. Estudiar las condiciones para la dimerización de **111** y **138** a los correspondientes dímeros ciclobutánicos **112** y **141** y estudiar la posibilidad de transformar éstos en los correspondientes dímeros diénicos **113** y **142**.



Esquema 44

4. Preparar el derivado diyodado tetracíclico **96**, a partir del diéster **93** obtenido, bien siguiendo la secuencia descrita en los esquemas 24 y 34, bien buscando nuevas vías alternativas, e intentar generar, capturar y dimerizar el alqueno piramidalizado **80** en condiciones similares a las desarrolladas para los alquenos tricíclicos **111** y **138**.



Esquema 45

5. Realizar un estudio teórico a nivel de mecánica molecular, semiempírico y *ab initio* de los alquenos piramidalizados **80**, **111** y **138**, así como de los dímeros ciclobutánicos y diénicos correspondientes.

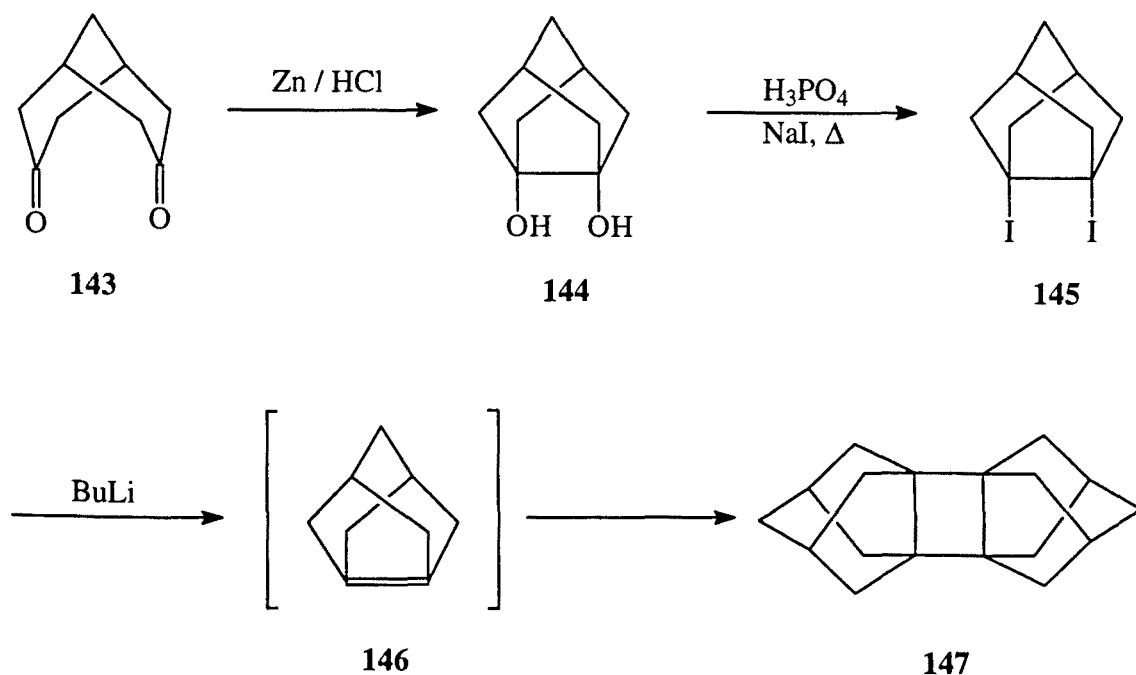
PARTE TEÓRICA

1. OBTENCION DE 1,5-DIYODOTRICICLO[3.3.0.0^{3,7}]OCTANOS

Como ya se ha comentado en la introducción, en la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias⁴⁴ se prepararon los compuestos dibromados tricíclicos **110** y **133** y se probaron diversas condiciones para conseguir su dimerización con resultados negativos. Si bien las secuencias sintéticas que proporcionan los diácidos **109** y **132** son relativamente cortas, al iniciar la presente Tesis Doctoral nos planteamos desarrollar una nueva entrada al esqueleto de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano convenientemente funcionalizado en las posiciones 1 y 5 para preparar los derivados diyodados **134** y **135**.

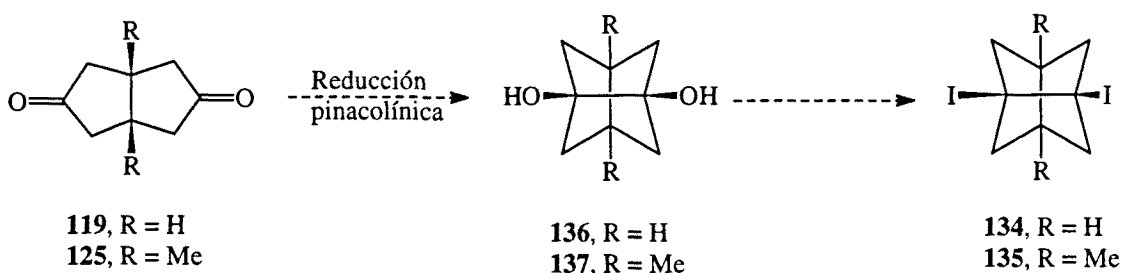
1.1. Obtención de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dioles

En 1986, W. T. Borden y col.³⁶ describieron la transformación, con excelente rendimiento, del triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano-3,7-diol, **144**, en 3,7-diyodotriciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano, **145**. El compuesto **145** se utilizó posteriormente para generar el intermedio "olefínico" **146** que evolucionó dando el correspondiente dímero **147** con rendimiento prácticamente cuantitativo (esquema 46).



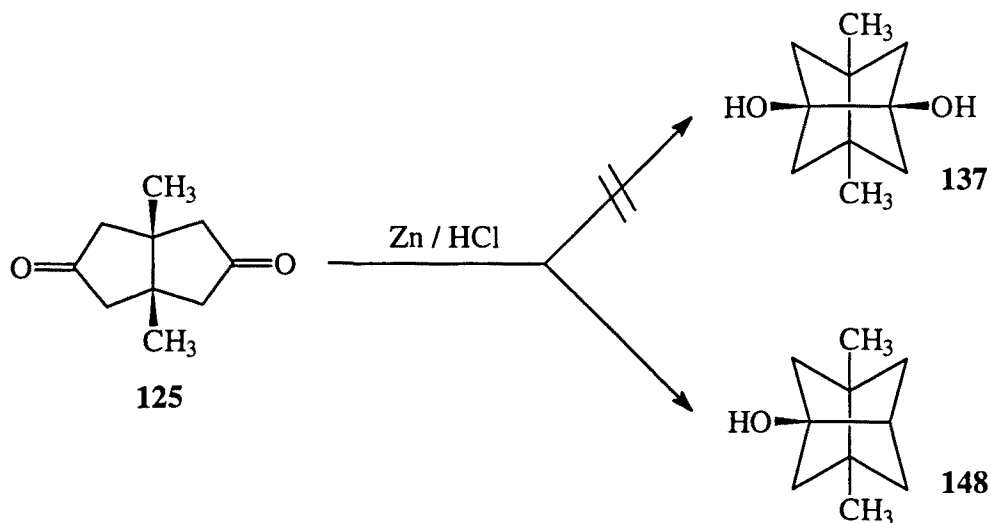
Esquema 46

La conversión del diol noradamantánico 144 en el derivado diyodado 145 parece transcurrir a través de la formación intermedia de carbocationes cabeza de puente, que deben ser algo menos estables que los cationes 1-adamantilo debido a su mayor piramidalización. La posibilidad de aplicar un procedimiento similar a la obtención de derivados diyodados como 134 ó 135 presentaba el problema de la mayor piramidalización y, por tanto, menor estabilidad, de los posibles intermedios carbocatiónicos implicados en dicha transformación por el hecho de contener un esqueleto bis-noradamantánico. De todos modos, la posibilidad de acceder a los pinacoles precursores por reducción pinacolínica de las biciclo[3.3.0]octano-3,7-dionas correspondientes, fácilmente asequibles a través de la reacción de Weiss⁶⁴, nos llevaron a estudiar dicha posibilidad.



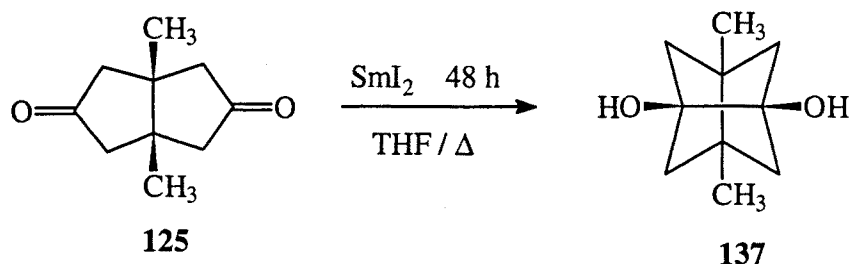
Esquema 47

W. T. Borden había descrito⁶⁵ que, si bien la obtención del pinacol 144 no plantea problemas a partir de la biciclo[3.3.1]nonano-3,7-diona, la misma reacción aplicada a la dicetona 125, no conduce al pinacol esperado, 137, sino a un monoalcohol, 148.



Esquema 48

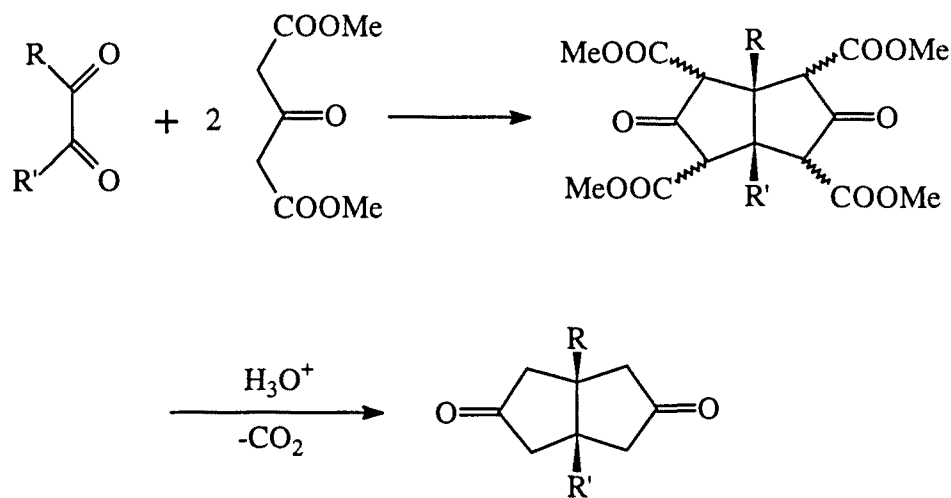
Coincidiendo con el inicio de la presente Tesis Doctoral, H. M. R. Hoffman y col.⁶⁶ describieron una nueva entrada a derivados del triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, preparando el 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, **137**, por acoplamiento pinacolínico intramolecular de la dicetona bicíclica **125** utilizando como agente reductor SmI₂ en el seno de THF a reflujo.



Esquema 49

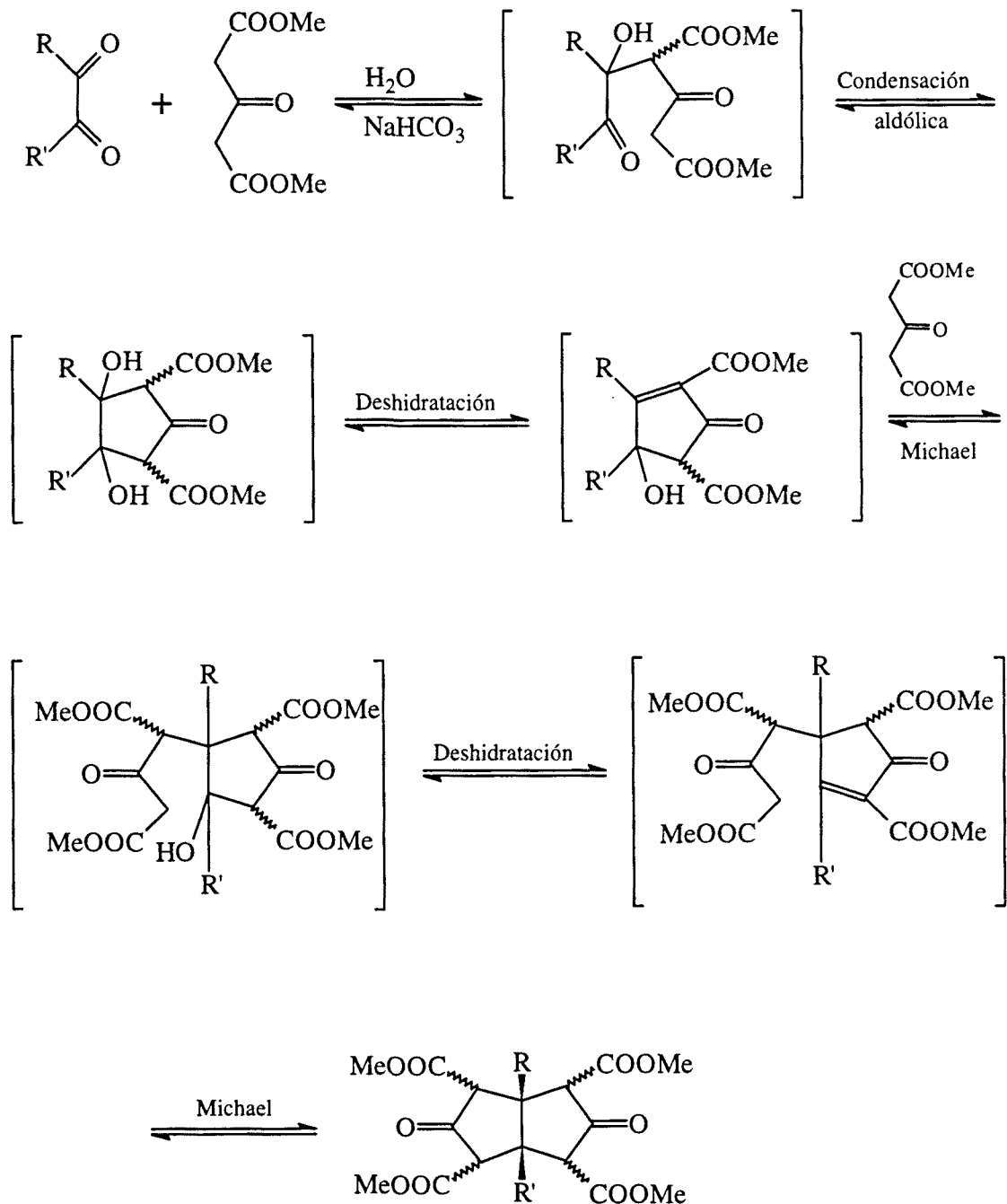
1.1.1. Obtención de *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-dionas

La *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, **119**, y sus derivados 1-sustituídos ó 1,5-disustituídos son compuestos fácilmente asequibles a través de la reacción de Weiss⁶⁴, que consiste en la reacción de un compuesto α -dicarbonílico (glioxal, α -cetoaldehído o 1,2-dicetona) con dos equivalentes de acetondicarboxilato de dimetilo en un medio acuoso o alcohólico a pH controlado para dar una dicetona tetraéster. La hidrólisis y descarboxilación de ésta en medio ácido conduce a la dicetona correspondiente, en la que la fusión de los anillos ciclopentánicos es *cis*.



Esquema 50

Como se observa en el esquema 51, la formación de la dicetona tetraester⁶⁷ implica dos condensaciones aldólicas, dos deshidrataciones y dos reacciones de Michael que pueden tener lugar en el orden indicado o en otro.



Esquema 51

En nuestro caso nos planteamos la preparación de las dicetonas **119**, **125**, **149**, **150** y **151** según los métodos descritos en la bibliografía (tabla 1). Para disponer de un ejemplo de dicetona sustituida con dos grupos arilo preparamos el compuesto **152** que no se encontraba descrito en la bibliografía aunque si lo estaba el tetraéster correspondiente⁶⁸. A partir de éste, utilizando el procedimiento usual se obtuvo la dicetona **152** con elevado rendimiento (80%).

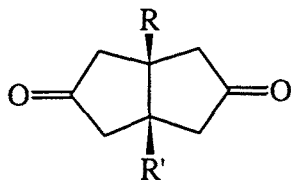


Tabla 1: Rendimientos de obtención de *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-dionas, a partir de acetondicarboxilato de dimetilo y los compuestos dicarbonílicos correspondientes.

Compuesto	Sustituyentes R y R'	Rendimiento (%)			Referencia
		A	B	Global	
119	R = R' = H	58	92	53	69
125	R = R' = CH ₃	84	98	82	69
149	R = H, R' = CH ₃	35*	88	31	70
150	R = CH ₃ , R' = C ₆ H ₅	52*	95	49	71
151	R, R' = -(CH ₂) ₄ -	61*	71	43	72
152	R, R' = 2,2'-Bifenileno	41*	80	33	68

A = Rendimiento en tetraéster; B = Rendimiento de la etapa de hidrólisis y descarboxilación;

* Rendimiento en producto crudo.

Si bien la dicetona tetraéster, **153**, puede existir en forma de numerosos estereoisómeros y/o tautómeros interconvertibles entre sí a través de las formas enólicas, por RMN de ¹H y ¹³C (CDCl₃) se observa únicamente la forma bis-enólica indicada, con los grupos metoxycarbonilo de las posiciones 4 y 8 en posición *exo*⁷³, que posee un eje binario de simetría C₂. Se trata, por tanto, de un compuesto quiral que debe existir como mezcla racémica.

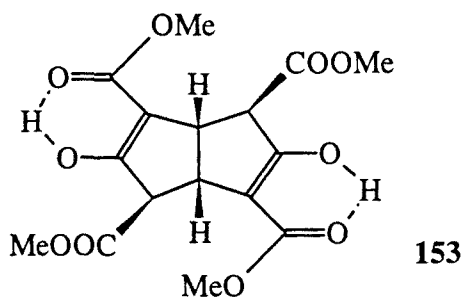


Figura 6

La misma situación se observa en el caso del tetraéster derivado de la fenantrenoquinona, que existe en la forma bis-enólica **154**. En el espectro de ^1H -RMN se observan dos singuletes de metilo de éster y un singlete correspondiente a los protones anulares. En el espectro de ^{13}C -RMN, cabe destacar la presencia de un único tipo de carbono cuaternario alifático y de 4 metinos y dos carbonos cuaternarios aromáticos que confirman la simetría C_2 del compuesto. Cabe destacar el gran apantallamiento del grupo metilo de los ésteres de las posiciones 4 y 8 ($\delta = 2,92$ ppm) y el desapantallamiento de 4(8)-H ($\delta = 4,72$ ppm), hecho que sugiere la disposición *exo* de los grupos metoxicarbonilo de las posiciones 4 y 8.

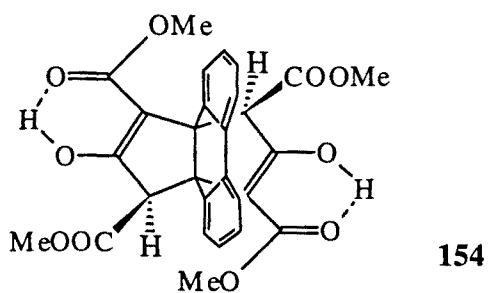
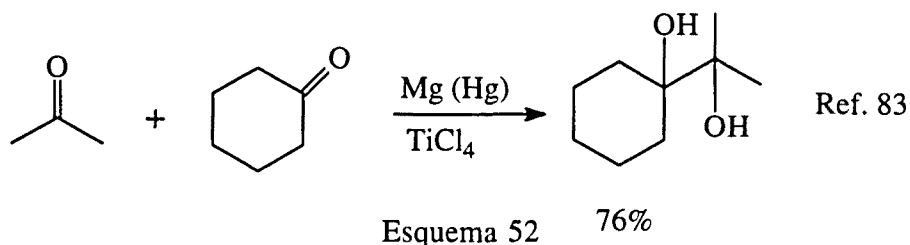
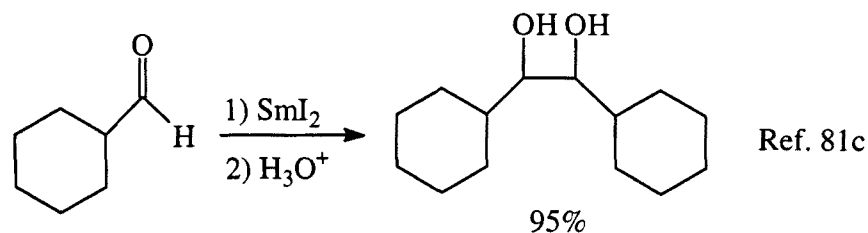
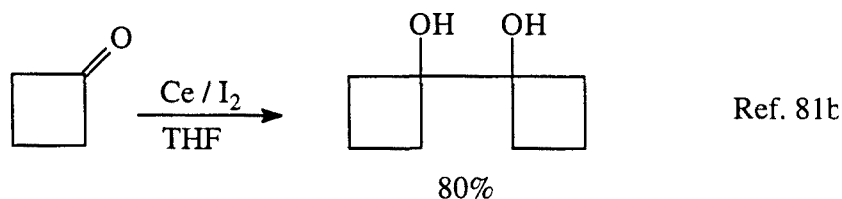
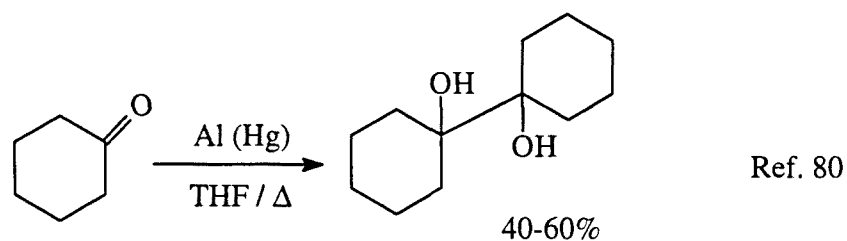


Figura 7

En el caso del tetraéster derivado del biacetilo se observa también una situación similar, si bien en este caso con los datos espectroscópicos de los que disponemos no podemos establecer la configuración de los carbonos 4 y 8. En el caso de los tetraésteres derivados de la ciclohexano-1,2-diona, 2-oxopirivaldehído y 1-fenilpropano-1,2-diona los productos obtenidos eran aceites mezclas de tautómeros y/o estereoisómeros.

1.1.2. Obtención de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-diol, 137.

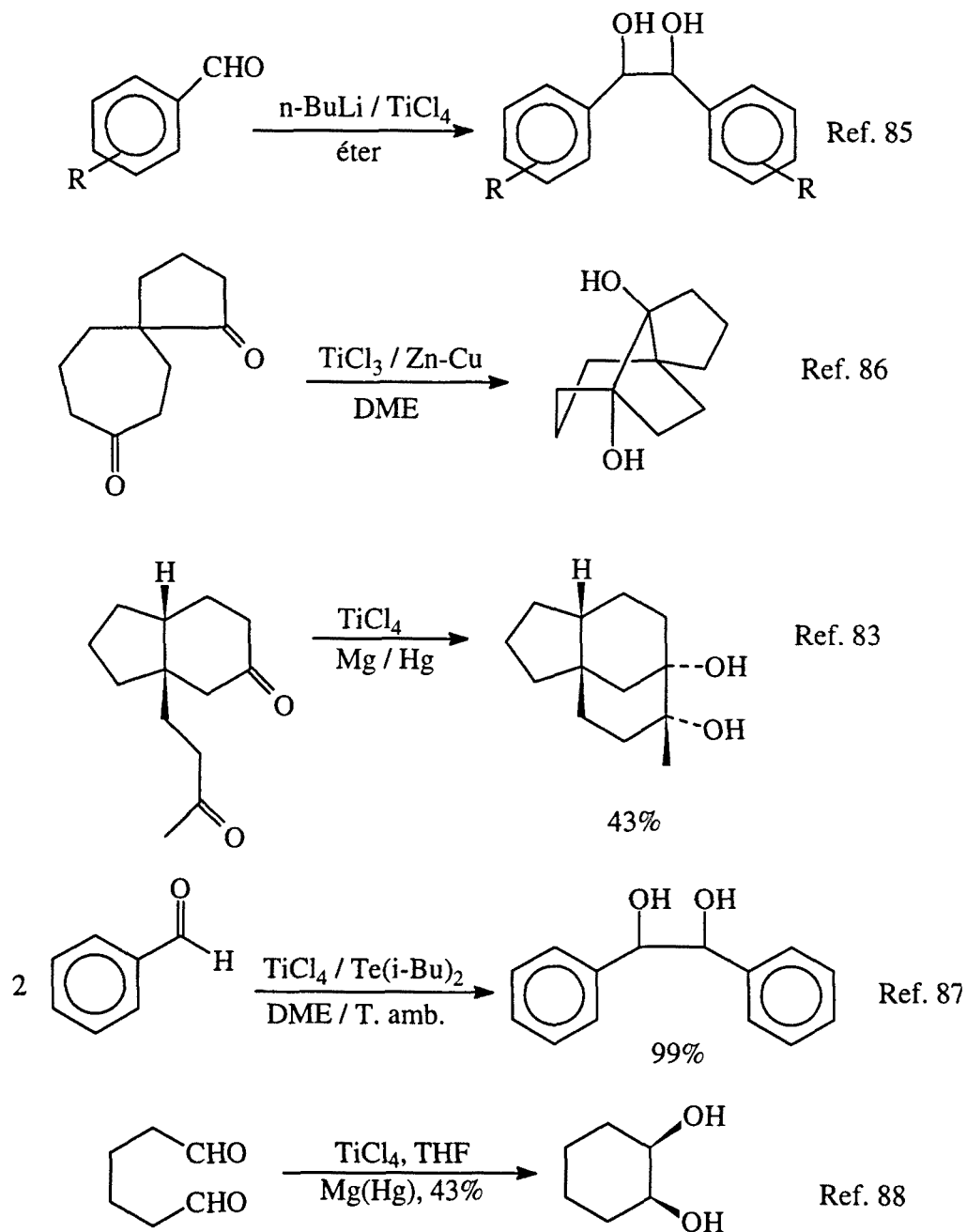
El acoplamiento reductivo de compuestos carbonílicos, especialmente cetonas, para dar pinacoles es un método muy importante para la formación de enlaces carbono-carbono y es una de las reacciones orgánicas más antiguas que se conoce⁷⁴. El acoplamiento puede ser inducido fotoquímica⁷⁵ o electroquímicamente⁷⁶ o por una amplia gama de metales reductores. Algunos de estos reductores son clásicos (metales alcalinos⁷⁷, amalgama de sodio⁷⁸, mezcla de Mg/MgI₂⁷⁹, amalgama de aluminio⁸⁰). Sin embargo, la introducción de lantánidos⁸¹ (SmI₂, Ce/I₂) y de metales de transición de baja valencia, especialmente titanio (II)⁸², han aumentado espectacularmente la eficacia de la reacción tanto en rendimiento como en selectividad. En el esquema 52 se recogen varios ejemplos de acoplamientos pinacolínicos.



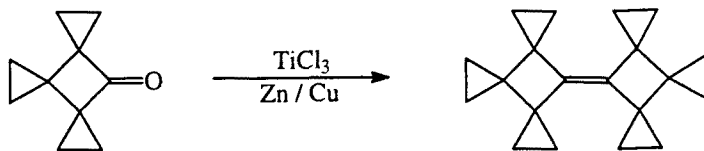
Esquema 52



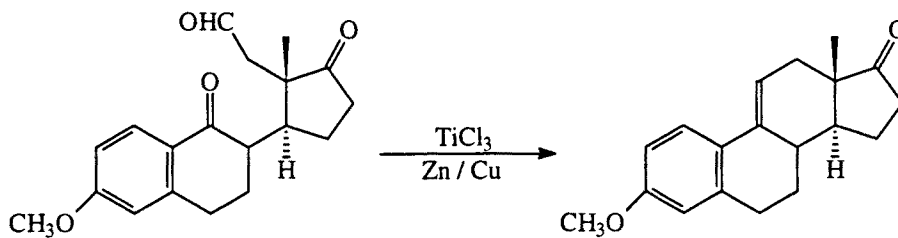
Nuestro grupo de investigación tenía amplia experiencia⁸⁴ en la utilización de especies de titanio en grado de oxidación bajo que pueden generarse a partir de TiCl_3 o TiCl_4 por acción de diversos reductores, dando lugar a la formación de pinacoles (esquema 53) o alquenos (esquema 54), dependiendo de las condiciones de reacción. Por ello, decidimos intentar la preparación del pinacol **125** utilizando titanio en grado de oxidación bajo e intentar, en su caso, generalizar el método a las otras dicetonas.



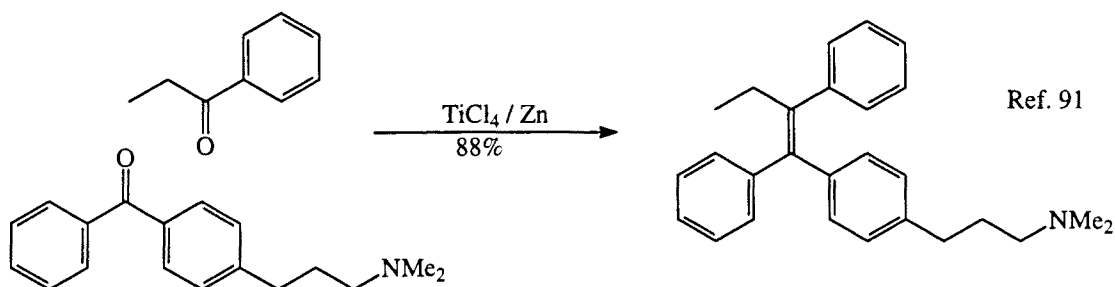
Esquema 53



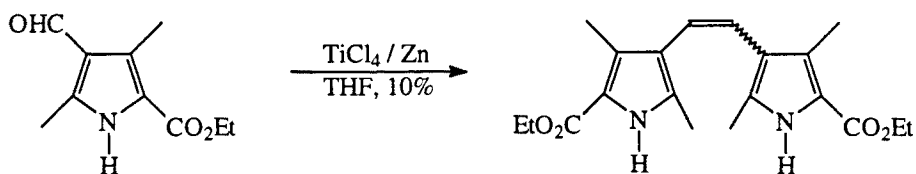
Ref. 89



Ref. 90



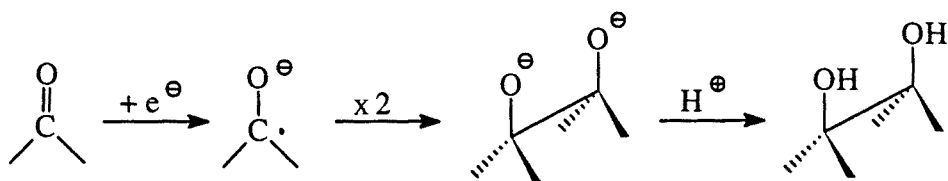
Ref. 91



Ref. 92

Esquema 54

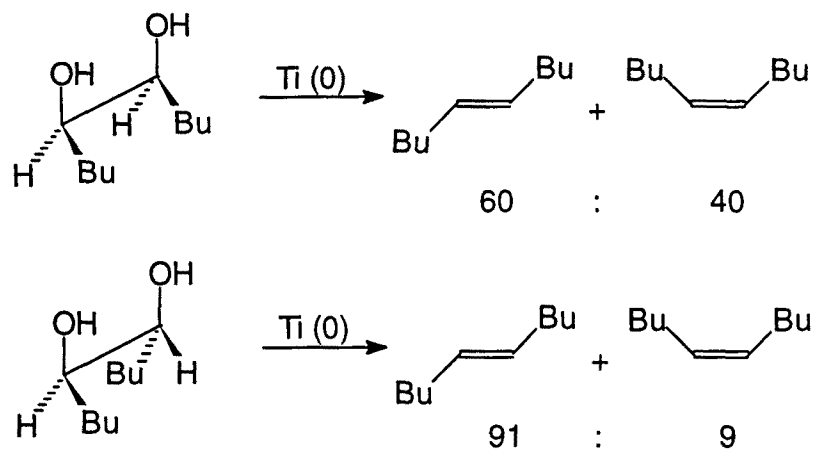
Un mecanismo⁹³ para la reducción pinacolínica implica una primera etapa en la que un compuesto carbonílico (cetona o aldehído) se reduce para formar un radical-anión. Dicho radical-anión dimeriza posteriormente para dar el pinacolato correspondiente.



Esquema 55

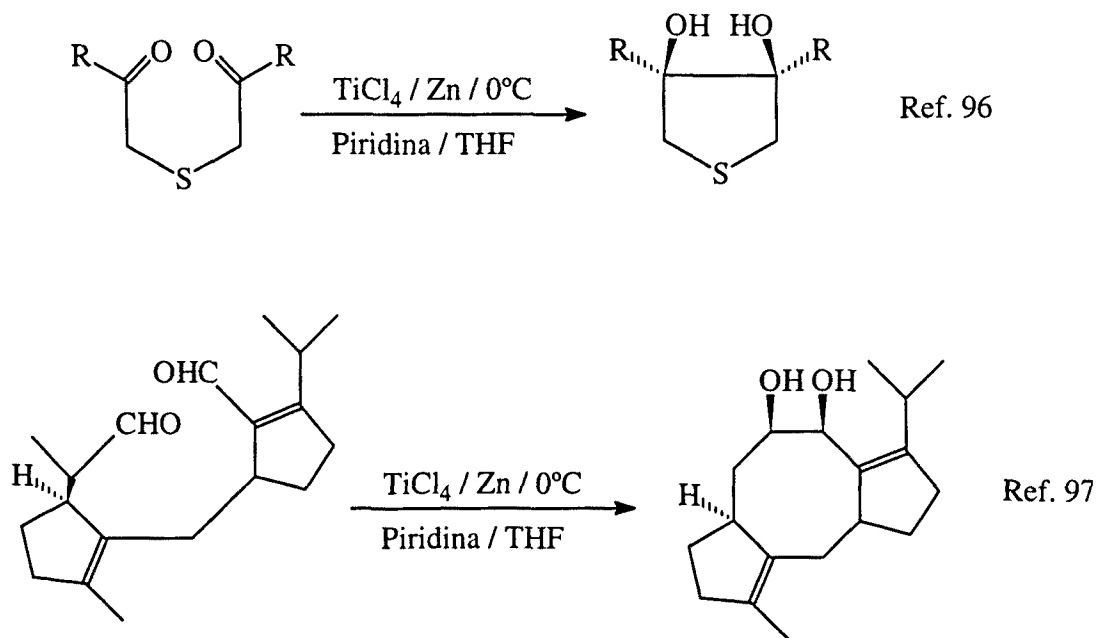
Cuando el agente reductor utilizado para el acoplamiento pinacolínico es una especie derivada del titanio el producto obtenido varía según las condiciones de la reacción (especialmente la temperatura) y del grado de oxidación del titanio. Si la reacción se lleva a cabo a baja temperatura (por debajo de 0°C) el producto obtenido es el pinacol independientemente del grado de oxidación del titanio, bien $\text{Ti}(0)$, bien $\text{Ti}(\text{II})$. Cuando la reacción se realiza a reflujo en el seno de THF o DME (temperatura superior a 60°C), el producto obtenido es un alqueno.

A pesar de los amplios estudios llevados a cabo por el equipo de J. E. McMurry⁹⁴, todavía no se conoce con exactitud el mecanismo⁹⁵ de formación de olefinas a partir de compuestos carbonílicos. Aunque los detalles de la desoxigenación son difíciles de estudiar debido a la naturaleza heterogénea de la mezcla de reacción, actualmente se sabe que los dos enlaces carbono-oxígeno no se rompen simultáneamente, ya que se obtiene una mezcla de olefinas *cis* y *trans* cuando la desoxigenación se realiza a partir de un diol de configuración definida. Sin embargo, el hecho de que las mezclas de olefinas que se obtienen a partir de *meso*-decano-5,6-diol y de *d,l*-decano-5,6-diol sean diferentes indica que la reacción puede ser en parte concertada⁹⁴ (esquema 56).



Esquema 56

En nuestro caso decidimos, en primer lugar, trabajar con una mezcla de TiCl_4 y Zn en presencia de piridina en el seno de THF a 0°C , ya que en la bibliografía habíamos encontrado descritos varios ejemplos, algunos de los cuales se recogen en el esquema 57.



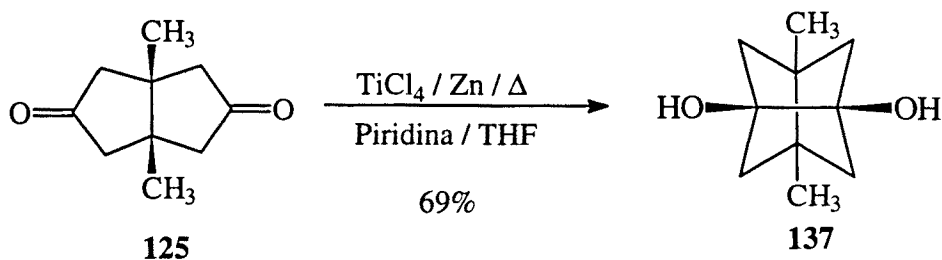
Esquema 57

Sin embargo, los primeros ensayos realizados con la dicetona **125** a 0°C y con las cantidades usuales de TiCl₄ y Zn (2 moles de TiCl₄ y 4 at.g de Zn) dieron resultados negativos, recuperándose la dicetona de partida. También se recuperó el producto de partida cuando se duplicó el número de moles de TiCl₄ y Zn por mol de dicetona (tabla 2).

Tabla 2: Condiciones utilizadas en los intentos de pinacolinización de la dicetona **125**.

moles 125	moles TiCl ₄	at.g. Zn	temperatura	Rto.
1	2	4	0°C	-
1	2	4	ambiente	-
1	4	8	ambiente	-
1	10	20	ambiente	-
1	10	20	reflujo THF	69%

Finalmente, operando con un gran exceso de TiCl₄ (10 moles / mol **125**) a reflujo de THF, condiciones que normalmente conducen a alquenos^{82a}, se obtuvo el pinacol deseado, ligeramente impurificado con 4-clorobutanol y trazas de otros productos de descomposición del THF. El pinacol **137** se purificó fácilmente por cristalización en cloroformo obteniéndolo con un rendimiento del 69%.



Esquema 58

1.1.3. Obtención de otros triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dioles.

La aplicación de las condiciones de reacción que habían permitido la obtención del pinacol 137 a partir de la dicetona 125 a las dicetonas 150, 151 y 152 no planteó ningún problema, obteniéndose los correspondientes pinacoles 155, 156 y 157 con rendimientos similares al de obtención de 137 (ver tabla 3).

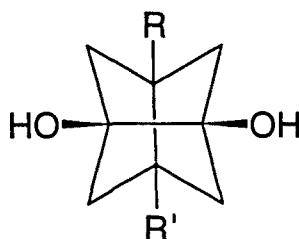
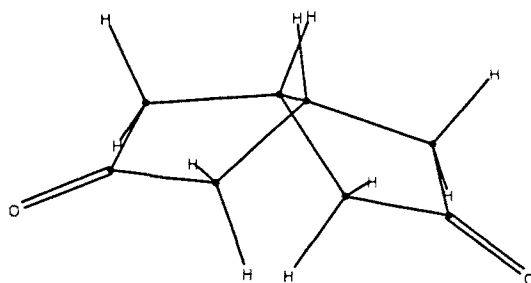


Tabla 3: Rendimientos en la obtención de pinacoles a partir de *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-dionas.

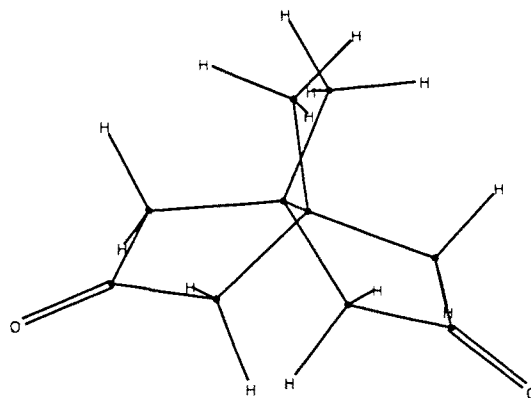
Dicetona	Sustituyentes R y R'	Pinacol	Rendimiento
125	R = R' = CH ₃	137	69%
150	R = CH ₃ , R' = C ₆ H ₅	155	68%
151	R, R' = -(CH ₂) ₄ -	156	72%
152	R, R' = 2,2'-Bifenileno	157	70%
158	R = R' = CO ₂ Me	-	-
119	R = R' = H	-	-
149	R = H, R' = CH ₃	-	trazas

Sin embargo, cuando se intentó la reacción con la dicetona 119 se obtuvo una mezcla compleja de productos de la que no se pudo aislar ningún producto definido. Cuando se probó con la dicetona 149 sólo se observaron trazas del producto deseado que no pudo aislarse ni por destilación del crudo ni por cromatografía en columna de gel de sílice.

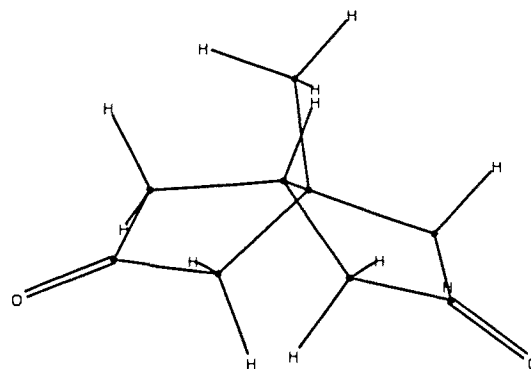
El análisis conformacional de las dicetonas **119**, **125** y **149** realizado con el programa de mecánica molecular⁹⁸ MM3(92) de Allinger⁹⁹ puso de manifiesto que se encontraban en más de un 99% en la conformación indicada, en la que las distancias entre los carbonos carbonílicos de las diferentes dicetonas no muestran diferencias significativas. Una situación similar se observa en el caso de la dicetona **151** (tabla 4).



Conformación más estable de la dicetona **119**



Conformación más estable de la dicetona **125**



Conformación más estable de la dicetona **149**

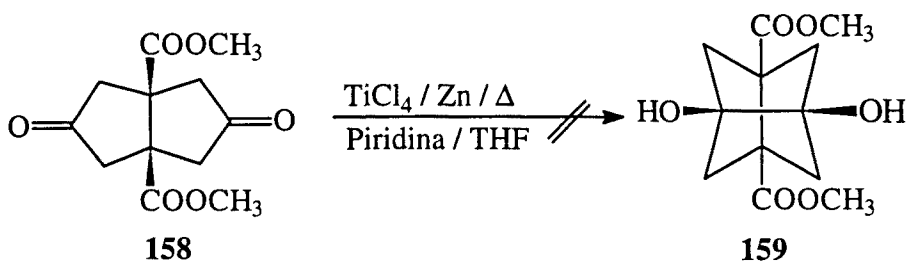
Figura 8

Tabla 4: Distancias (Å) entre los carbonos carbonílicos de las dicetonas **119**, **125**, **149** y **151**.

Dicetona	119	125	149	151
Distancia (Å)	4.007	3.955	3.942	3.988

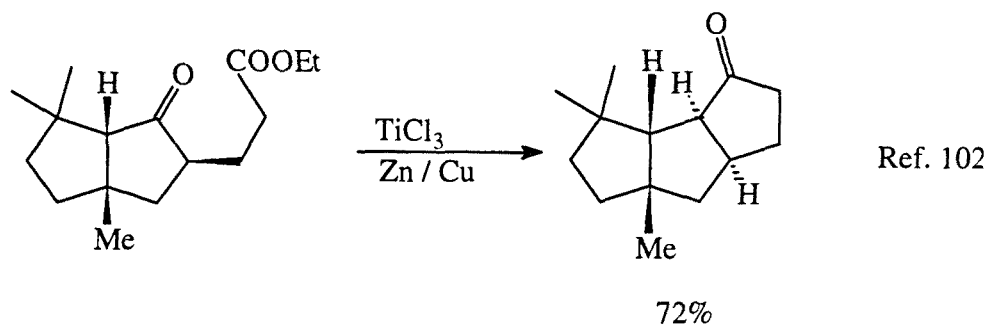
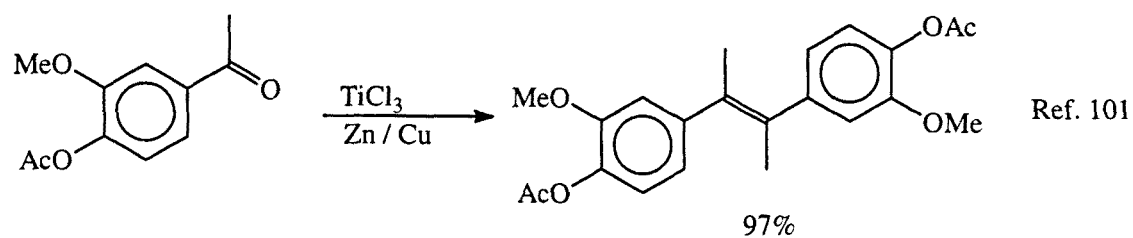
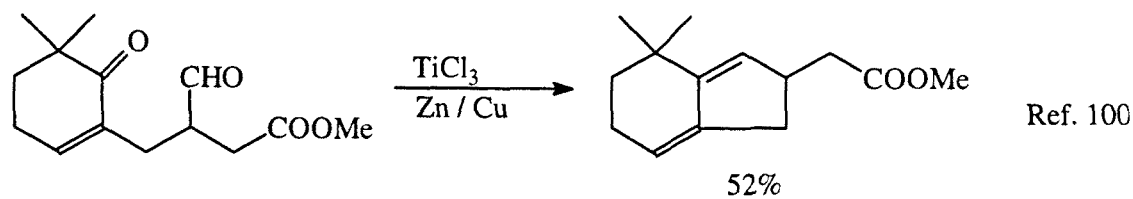
Los resultados negativos obtenidos con las dicetonas **119** y **149** están, sin duda, relacionados con la formación de productos de reducción pinacolínica intermoleculares, debido al menor impedimento estérico que tiene la cara *exo* en estos dos compuestos.

Por diferente motivo también dió resultado negativo la reacción de la dicetonadiéster **158**. En este caso, el análisis del crudo (^1H - y ^{13}C -RMN) reveló la ausencia de grupos éster lo que sugiere que dichos grupos se reducen bajo las enérgicas condiciones de la reacción.



Esquema 59

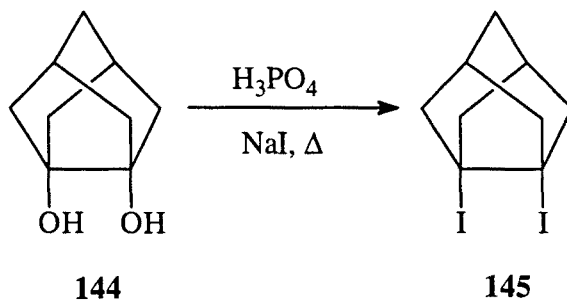
Este resultado no es totalmente sorprendente ya que si bien se han descrito algunas reducciones de McMurry en presencia de ésteres^{100,101} (esquema 60), el propio McMurry comenta^{82a} que los grupos éster son *semicompatibles* con este tipo de reactivos y una modificación de estas reacciones se ha aplicado a la síntesis de cicloalcanonas por acoplamiento intramolecular de cetoésteres¹⁰².



Esquema 60

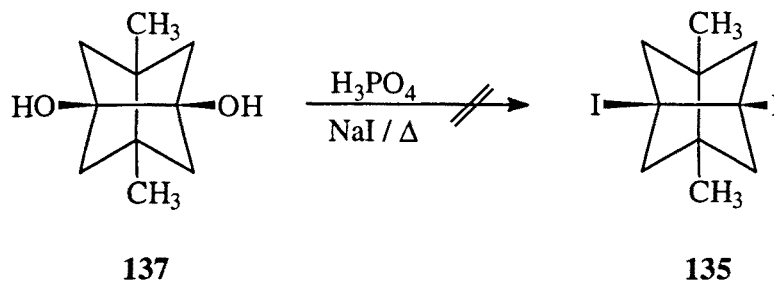
1.2. Intentos de obtención de 1,5-dihalo-3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano.

Ya hemos comentado previamente que W. T. Borden y col. habían descrito³⁶ la transformación del pinacol **144** en el compuesto **145** por reacción con NaI y H₃PO₄ a reflujo.



Esquema 61

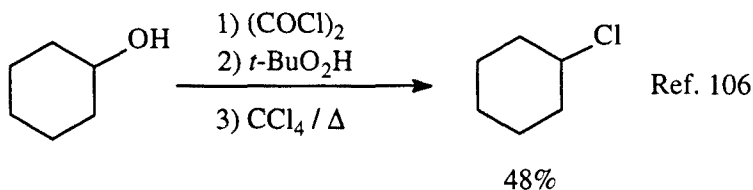
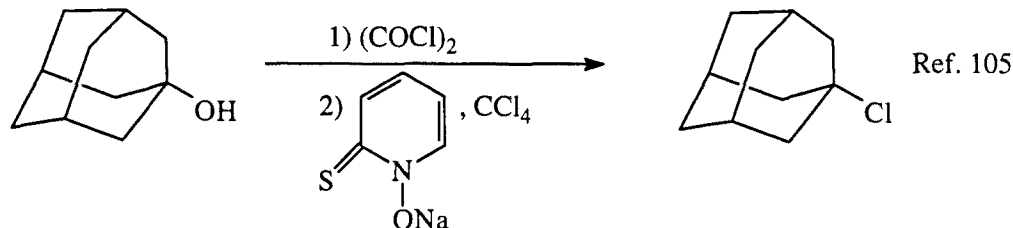
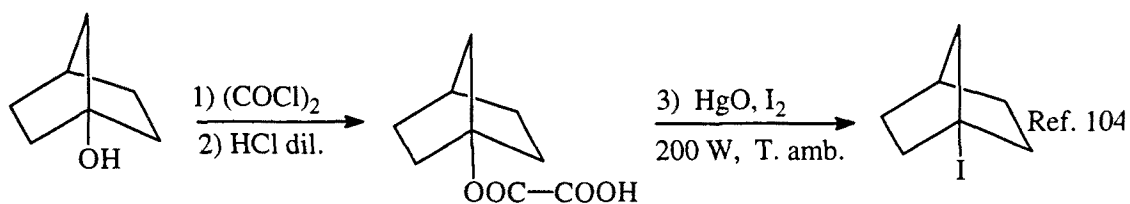
En consecuencia, efectuamos dicha reacción con el pinacol **137** con el fin de obtener **135**. Sin embargo, de la mezcla de reacción, sólo se recuperó producto de partida.



Esquema 62

Como hemos comentado anteriormente, este resultado negativo no es sorprendente, ya que esta reacción debería transcurrir razonablemente a través de carbocationes bis-noradamantánicos cabeza de puente altamente piramidalizados.

Tampoco la reacción de **137** con una disolución de HBr en ácido acético al 33% a reflujo o con NaI / Me₃SiCl¹⁰³ en el seno de acetonitrilo a reflujo proporcionó el producto deseado, recuperándose en ambos casos el producto de partida. Dado que los intentos de sustitución de los grupos hidroxilo por yodo o bromo a través de un posible mecanismo S_N1 no habían resultado satisfactorios, se pensó llevar a cabo esta transformación a través de un proceso radicalario. Todos los procesos descritos en la bibliografía (esquema 63) que permitían la sustitución radicalaria de un grupo hidroxilo por halógeno, especialmente yodo, implicaban la activación previa del alcohol por reacción con cloruro de oxalilo.



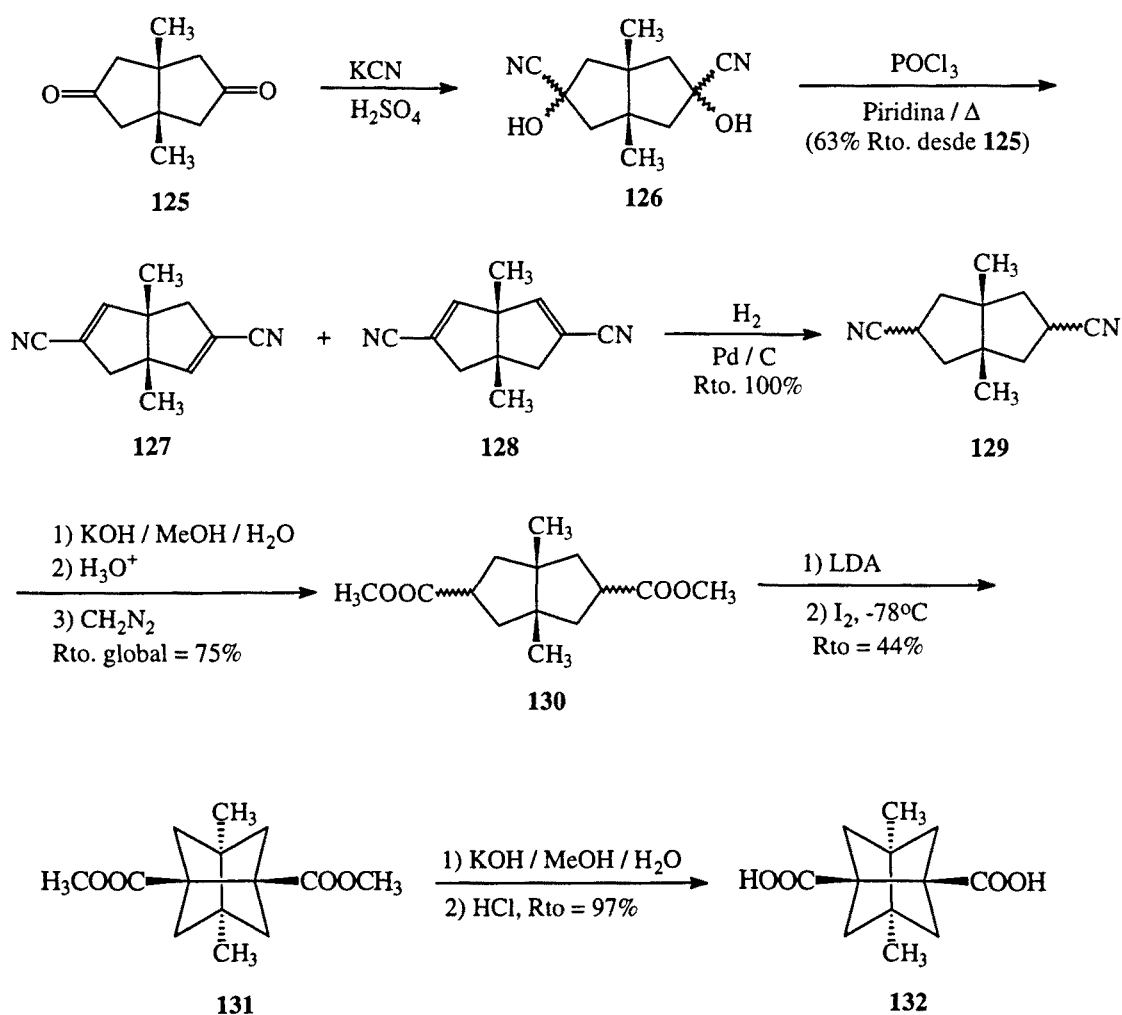
Esquema 63

Aunque es conocido¹⁰⁷ que la reacción de *cis*-1,2-dioles con cloruro de oxalilo conduce a mezclas de los correspondientes carbonatos y oxalatos cíclicos, ya que disponíamos del pinacol, decidimos realizar una prueba utilizando un gran exceso de cloruro de oxalilo, obteniendo, como era previsible la mezcla del correspondiente carbonato y oxalato. Este resultado negativo nos decidió a abandonar los esfuerzos encaminados a la transformación del pinacol **137** en el derivado diyodado **135**.

1.3. Obtención de 1,5-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 134 y 1,5-dimetil-3,7-diyodotriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, 135.

1.3.1. Obtención de los ácidos triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 109 y 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, 132.

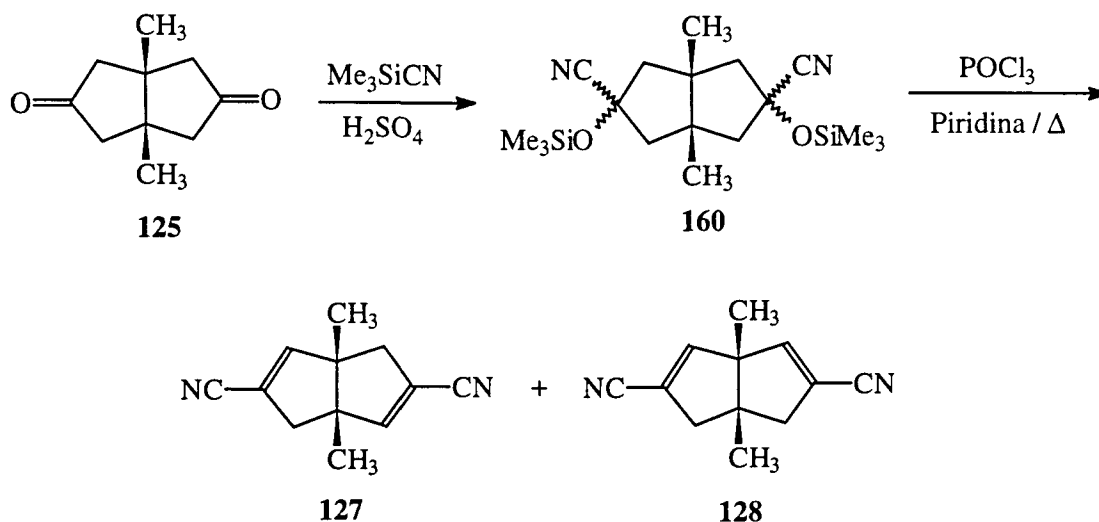
A la vista de los resultados negativos obtenidos en todos los intentos de transformar el pinacol **137** en el diyodo derivado tricíclico **135**, decidimos preparar este compuesto por reacción de yododescarboxilación radicalaria del diácido **132**, el cual fue preparado utilizando esencialmente el procedimiento descrito en la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias⁴⁶ (esquema 64).



Esquema 64

Por reacción de la dicetona **125** con KCN en medio acuoso, manteniendo el pH esencialmente neutro por adición lenta de H₂SO₄ al 40%, se obtuvo, en forma de aceite, una mezcla estereoisomérica de *cis*-3,7-dihidroxi-1,5-dimetilbiciclo[3.3.0]octano-3,7-dicarbonitrilo, **126**, que por tratamiento con POCl₃ en el seno de piridina a reflujo, proporcionó una mezcla de *cis*-1,5-dimetilbiciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-dicarbonitrilo, **127**, y *cis*-1,5-dimetilbiciclo[3.3.0]octa-2,7-dieno-3,7-dicarbonitrilo, **128**, en la relación aproximada 2,5:1 (determinada a partir del espectro de ¹H-RMN y por CGL), con un rendimiento global del 60-63% a partir de la dicetona **125**.

Este método para la preparación de los compuestos **127** y **128** mejoraba el anteriormente descrito por Quast y col.¹⁰⁸, que implicaba la reacción de la dicetona **125** con cianuro de trimetilsililo, seguida de tratamiento con POCl₃ en el seno de piridina a reflujo (esquema 65), y por Hofmann y col.¹⁰⁹, en el que, de modo similar al de Quast, se trataba la dicetona **125** con cianuro de trimetilsililo, esta vez generado *in situ* por reacción de cloruro de trimetilsililo con KCN catalizado por NaI y piridina, en el seno de acetonitrilo anhidro.



Esquema 65

Si bien el procedimiento de Hofmann transcurre con mejor rendimiento, nuestro procedimiento es ventajoso tanto desde el punto de vista económico como práctico pues ambas alternativas exigen trabajar en un medio rigurosamente anhidro.

La hidrogenación catalítica de la mezcla de **127** y **128** se realizó usando Pd/C al 5% como catalizador y etanol como disolvente obteniendo una mezcla estereoisomérica de los 3 posibles productos de reducción, $(1\alpha,3\beta,5\alpha,7\beta)$ -**129**, $(1\alpha,3\alpha,5\alpha,7\beta)$ -**129** y $(1\alpha,3\alpha,5\alpha,7\alpha)$ -**129**, en una proporción aproximada 1:1:2. Originalmente, esta hidrogenación se realizaba a 5 atmósferas de presión y transcurría con lentitud, siendo necesaria la adición de cantidades adicionales de catalizador. En la presente Tesis Doctoral pudo operarse a presiones superiores (20-25 atm) acortándose notablemente el tiempo de reacción y haciendo innecesaria la adición de más catalizador.

La hidrólisis de la mezcla de dinitrilos **129** se realizó con disolución de KOH en metanol-agua. Después de acidificar se evaporó a sequedad obteniéndose la mezcla cruda del diácido correspondiente por digestión con éter en caliente. Sin más purificación, la mezcla se esterificó con un exceso de disolución etérea de diazometano. El crudo obtenido se purificó por cristalización de acetato de etilo, obteniéndose la mezcla estereoisomérica de diesteres **130** con un rendimiento del 70-75% desde la mezcla de dinitrilos saturados **129**. Dado que todos los estereoisómeros de **130** son útiles desde el punto de vista de su conversión en el diéster tricíclico **131**, no se intentó su separación, procediéndose directamente a la ciclación.

En la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias, se realizó una búsqueda bibliográfica de procesos de oxidación de iones enolato, formados a partir de cetonas o ésteres por reacción con dialquilamidos de litio. En general, el oxidante suele ser un ión metálico capaz de experimentar una transferencia monoelectrónica, como Cu(II)¹¹⁰⁻¹¹³, Ag(I)¹¹⁴ ó Fe(III)¹¹⁵. También se han utilizado otros agentes oxidantes, como KMnO₄¹¹⁶, (NH₄)₂S₂O₈¹¹⁷, yodo^{63,118}, etc... Dado que las oxidaciones efectuadas con iones metálicos sólo dan buenos rendimientos en productos de dimerización a partir de iones enolato primarios y que la oxidación de iones enolato derivados de ésteres α,α -disustituidos con yodo^{63a} da generalmente buenos rendimientos en productos de dimerización, se decidió realizar la ciclación del dianión del diéster **130** utilizando yodo como oxidante. En el período transcurrido desde la Tesis de M. C. Iglesias hasta el inicio del presente trabajo, Ojima y col. han descrito un nuevo método para la dimerización oxidativa de enolatos de litio con TiCl₄¹¹⁹. Si bien con este método los rendimientos son del orden del 60-95%, parece no ser válido para procesos intramoleculares,

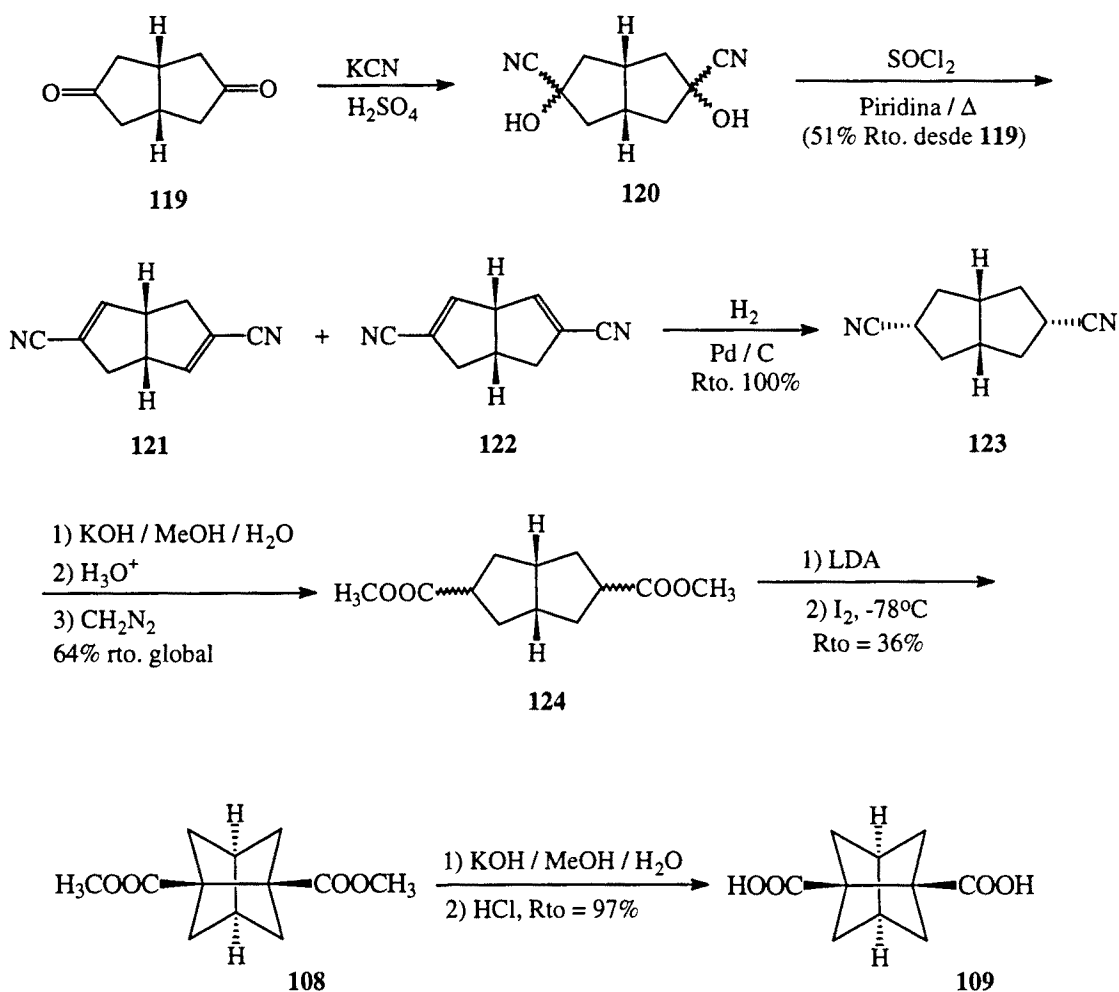
ya que incluso en ensayos realizados con diesteres en condiciones de alta dilución se obtenían los productos de acoplamiento intermolecular. En consecuencia, decidimos continuar realizando la oxidación con yodo.

El tratamiento de la mezcla de estereoisómeros de **130** con 2 equivalentes de LDA en el seno de THF anhidro a -10°C , seguida de la adición, gota a gota a -78°C , de un equivalente de I_2 en THF anhidro nos proporcionó, tras purificar el crudo de reacción por cromatografía sobre gel de sílice el diéster tricíclico **131** con un rendimiento medio del 47%.

De manera análoga a la utilizada para hidrolizar los dinitrilos **127** y **128**, se pudo obtener el diácido **132** a partir del diéster tricíclico **131** con un rendimiento prácticamente cuantitativo.

De forma paralela, se preparó también el ácido triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano-1,5-dicarboxílico, **109**. Como puede verse en el esquema 66, el procedimiento que seguimos fue básicamente la secuencia descrita en la Tesis de M. C. Iglesias (esquema 40).

La dicetona **119** se transformó en la correspondiente mezcla estereoisomérica de bis-cianhidrinas, **120**, por reacción con exceso de KCN en medio acuoso, manteniendo el pH esencialmente neutro por adición lenta de H_2SO_4 al 40% en agua. En la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias, esta mezcla se deshidratava con POCl_3 a reflujo de piridina de forma análoga a la utilizada en la obtención de la mezcla de dinitrilos **127** y **128**. Sin embargo, mientras que en el caso de **127** y **128** el final de reacción es sencillo, ya que ambos productos precipitan al hidrolizar el exceso de POCl_3 y pueden ser fácilmente separados por filtración (ver parte experimental), en este caso no precipitan y es necesaria una prolongada extracción líquido-líquido en continuo (aproximadamente 1 semana) para aislar la mezcla de **121** y **122**. De cara a mejorar el procedimiento de aislado de **121** y **122** decidimos introducir una modificación en la etapa de deshidratación. Por un lado, se sustituyó el POCl_3 por SOCl_2 como agente deshidratante y, por otro, se rebajó considerablemente la cantidad de piridina. De esta forma se consiguió que después del tratamiento hidrolítico, precipitase la mayor parte de la mezcla de dinitrilos insaturados **121** y **122**, los cuales pudieron ser separados por filtración. Del filtrado pudo aislarse por extracción líquido-líquido convencional una cantidad adicional de **121** y **122** obteniendo en conjunto un rendimiento del 51% similar al descrito previamente (55%), pero a través de un proceso más corto y cómodo.



Esquema 66

La hidrogenación de la mezcla de **121** y **122** no planteó ningún problema ya que transcurre mucho más rápidamente que en el caso de los productos dimetilados. Además, se obtiene únicamente el isómero (1 α ,3 β ,5 α ,7 β)-**123**, producto de la adición del hidrógeno por la cara menos impedida estéricamente de los dobles enlaces carbono-carbono. Este resultado contrasta con el obtenido en la hidrogenación de la mezcla de **127** y **128**, que conduce a una mezcla de estereoisómeros, hecho que debe estar asociado con la presencia de los grupos metilos en las posiciones 1 y 5, que deben dificultar la aproximación del catalizador por esa cara, lo que explicaría también la menor velocidad de hidrogenación observada para estos compuestos.

La hidrólisis de **123** y la esterificación con diazometano del diácido crudo obtenido proporcionó, de forma similar a la descrita, la mezcla estereoisomérica de los diésteres **124**. La reacción de ciclación con LDA / I₂ de los diésteres **124** proporcionó después de cromatografía sobre gel de sílice, el diéster tricíclico **108**, si bien con rendimientos sensiblemente inferiores a los previamente descritos. En algunas operaciones, se separaron pequeñas cantidades (del orden de 2-3% de rendimiento) de dos productos nuevos. El análisis de los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, así como la espectrometría de masas y el análisis elemental de ambos compuestos pusieron de manifiesto que se trataba de los productos diiodados **161** y **162**. La diferenciación entre ambos estereoisómeros pudo realizarse estudiando los espectros de RMN. Así, **161** presenta en su espectro de RMN de ¹H, cuatro señales, un singulete (los seis protones de los ésteres metílicos a δ = 3,75), un multiplete (los 2 protones cabeza de puente a δ = 3,36) y dos dobles dobletes a δ = 2,60 y δ = 1,88 que corresponden, respectivamente, a los cuatro protones α y los cuatro protones β metilénicos. Por lo que respecta al espectro de RMN de ¹³C, se observan cinco señales (1 CH, 1 CH₂, 1 CH₃ y dos C, uno de ester y otro alifático), concordantes con la simetría D_{2h} esperada para el compuesto **161**. Por el contrario, los espectros de RMN de ¹H y ¹³C de **162** presentan desdobladas todas las señales exceptuando la correspondiente a los metinos, y metilenos intraanulares, que son enantiotópicos, como corresponde a la simetría C_s del mismo.

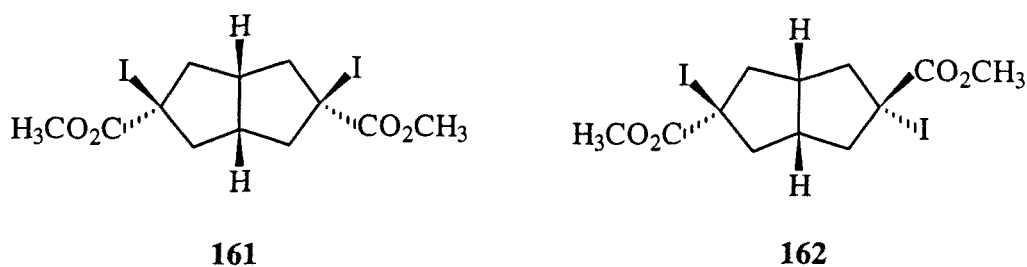
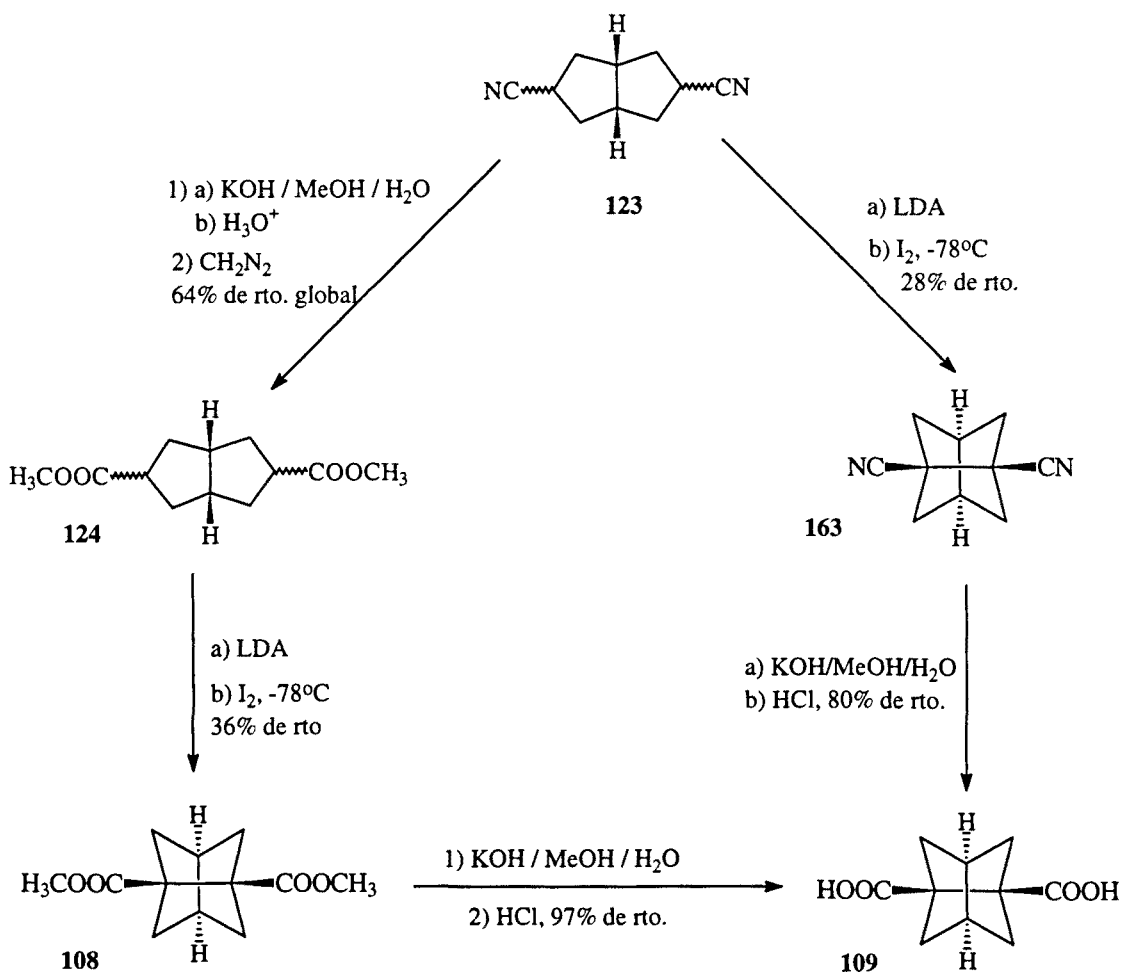


Figura 9

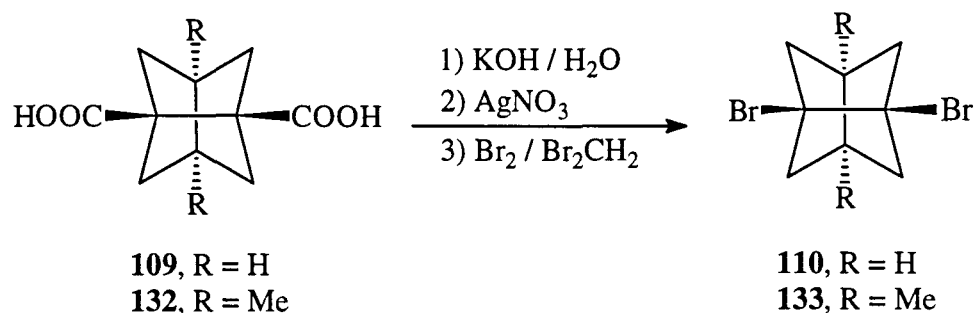
Con el fin de disminuir el número de etapas sintéticas que conducían al diácido tricíclico **109**, decidimos intentar la ciclación de la mezcla de los dinitrilos saturados **123**, de cara a obtener el dinitrilo tricíclico **163**, cuya hidrólisis proporcionaría el diácido **109**. Operando de forma similar a la descrita para la ciclación de los diésteres **124**, se obtuvo el dinitrilo tricíclico **163**, con un rendimiento del 28% que se caracterizó plenamente a través de sus datos espectroscópicos y análisis elemental. El rendimiento de la ciclación que conduce a **163** fue inferior al obtenido en la preparación del diéster **108** (36%) y la hidrólisis de **163** dió el diácido **109** con un rendimiento del 80%. Comparando ambas secuencias (esquema 67) podemos concluir que si bien los dos rendimientos globales son prácticamente iguales (22%), la obtención del diácido **109** vía el dinitrilo tricíclico **163** representa dos etapas sintéticas menos que la descrita previamente en la Tesis Doctoral de M. C. Iglesias.



Esquema 67

1.3.2. Obtención de 1,5-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 diácidos correspondientes.

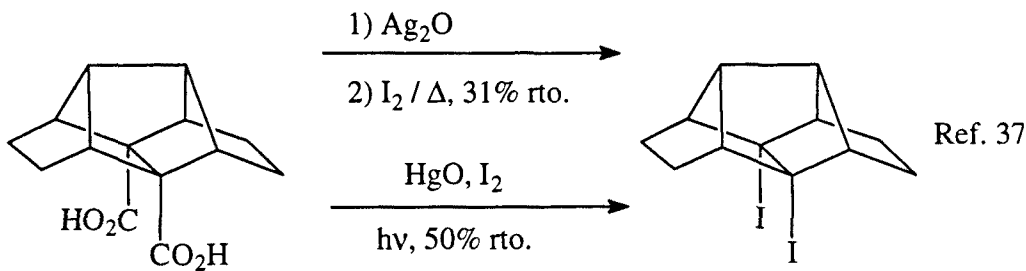
Una vez preparados los diácidos tricíclicos **109** y **132** estábamos en condiciones de intentar la yododescarboxilación de ambos productos. Como ya se ha comentado, la reacción de bromodescarboxilación de Hunsdiecker de ambos productos había conducido con rendimientos del 30% a los correspondientes productos dibromados, **110** y **133**.



Esquema 68

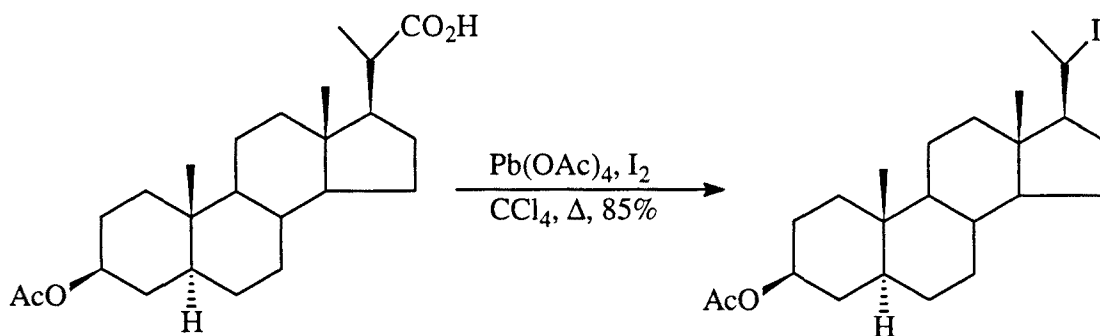
Si bien es conocido⁵³ que la reacción de Hunsdiecker puede proporcionar los correspondientes productos de yododescarboxilación sustituyendo el bromo por yodo, en general la reacción funciona peor en este último caso, por lo que decidimos no utilizar el método de la sal de plata para llevar a cabo la transformación de los diácidos **109** y **132** en los productos diyodados **134** y **135**.

Uno de los métodos alternativos a la reacción de Hunsdiecker consiste en la modificación de Cristol y Firth¹²⁰, en la que el ácido carboxílico se irradia con una lámpara de vapor de mercurio en presencia de HgO y I₂. Como puede observarse en el esquema 69, los rendimientos obtenidos por este método son, generalmente, superiores a los obtenidos en la reacción de Hunsdiecker.



Esquema 69

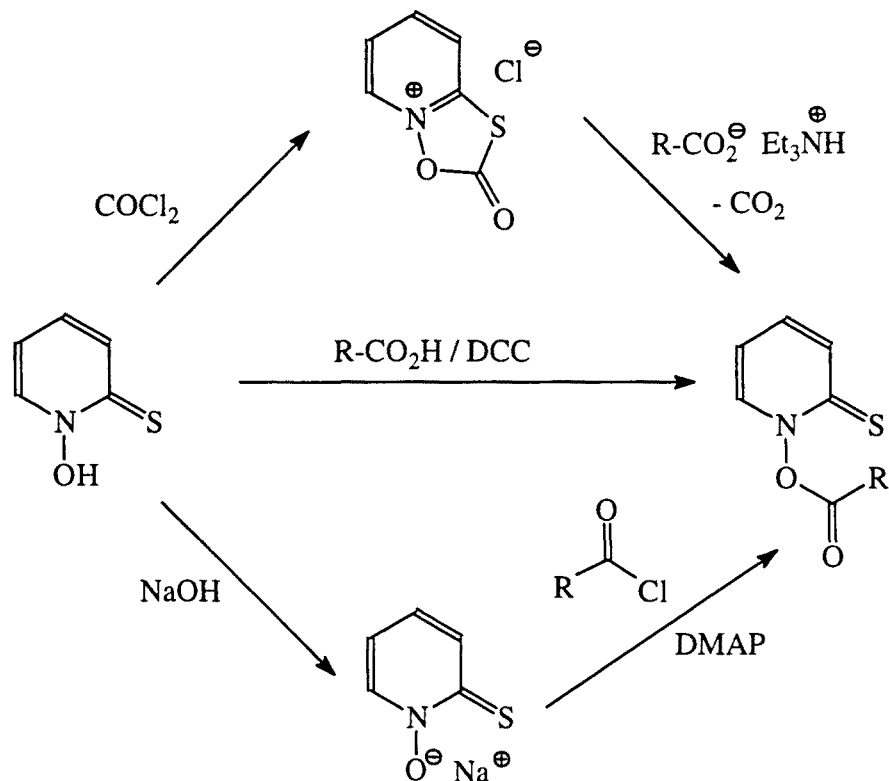
Otro procedimiento alternativo, desarrollado por Barton¹²¹, implica la reacción del ácido carboxílico con tetracetato de plomo y yodo en CCl_4 a reflujo.



Esquema 70

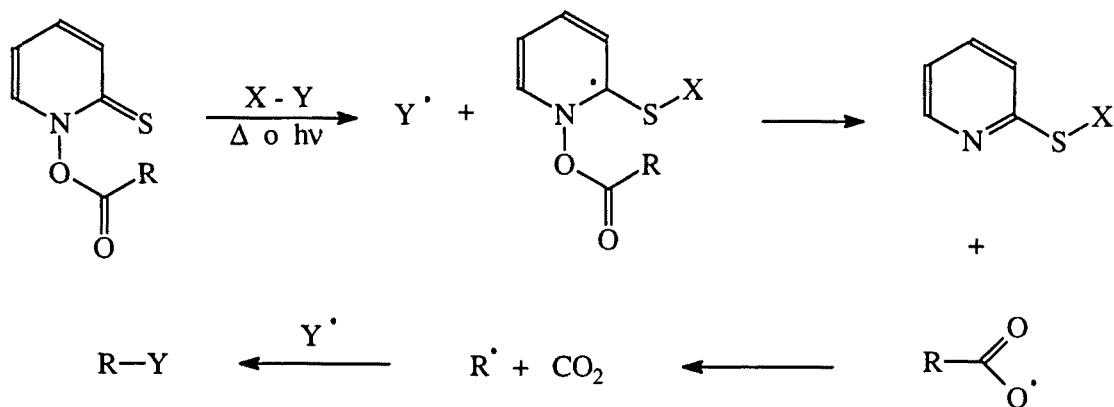
Recientemente, Barton y col.¹²², han puesto a punto una reacción de halodescarboxilación que permite obtener derivados clorados, bromados y yodados con buenos rendimientos a partir de un éster tiohidroxámico ("ésteres de Barton") derivado del ácido carboxílico correspondiente. Este método es, actualmente, uno de los más populares para la preparación de carborradales. Tres son las causas principales de este éxito:

- Los ésteres tiohidroxámicos pueden prepararse mediante transformaciones sintéticas sencillas a partir de la N-hidroxipiridin-2-tiona (NHPT) o de su sal sódica (esquema 71).



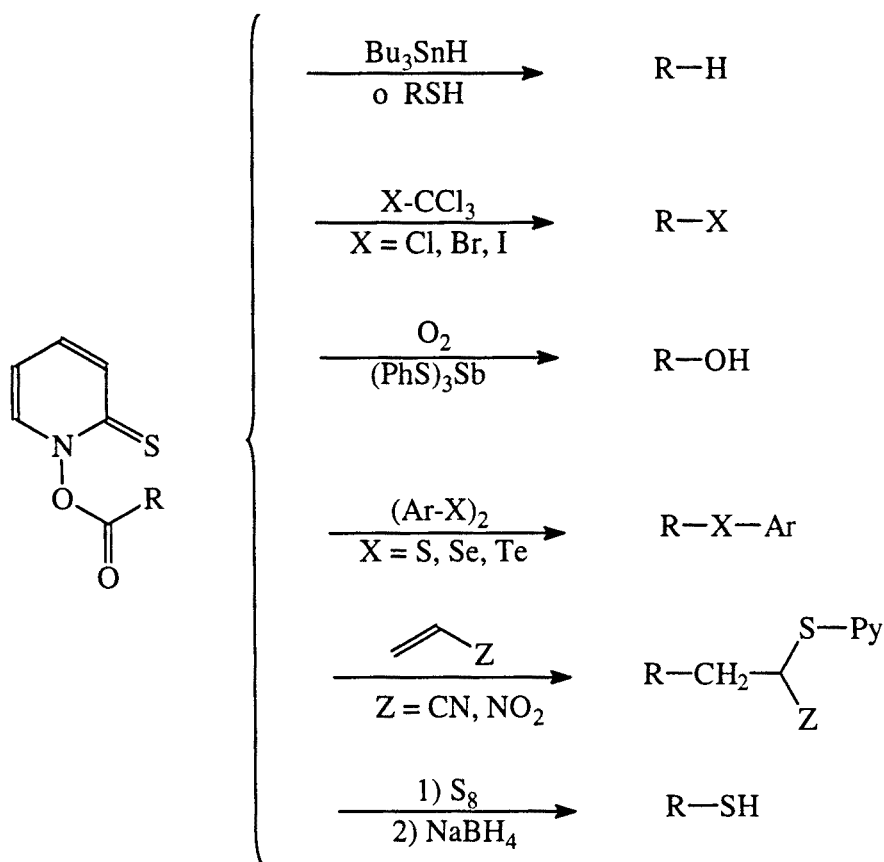
Esquema 71

- Los ésteres tiohidroxámicos se descomponen para dar carborradicales tanto en condiciones de termólisis como fotoquímicamente a baja temperatura (incluso hasta -30°C):



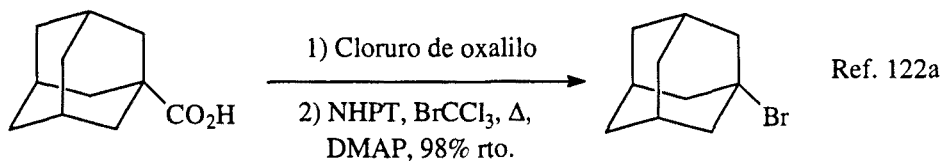
Esquema 72

- Los carborradicales generados por este método pueden reaccionar con diversos capturadores de radicales para proporcionar una amplia variedad de productos:

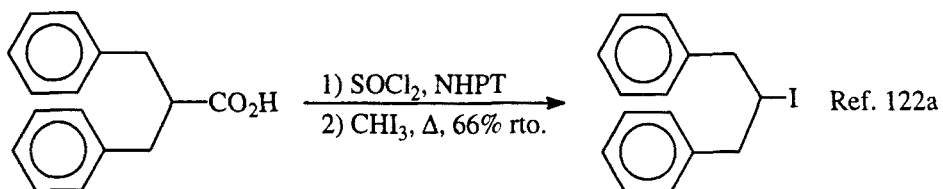


Esquema 73

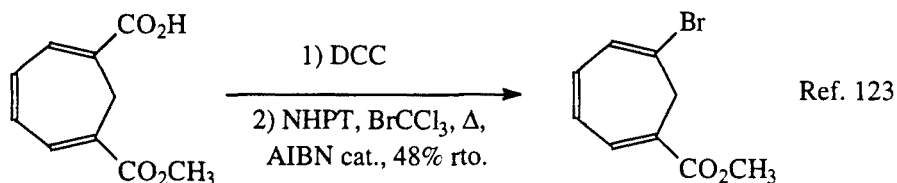
En la reacción de halodescarboxilación de Barton, en primer lugar se prepara el éster tiohidroxámico siguiendo alguno de los métodos descritos en el esquema 71. Posteriormente, y sin necesidad de aislar el éster tiohidroxámico, éste se descompone térmica o fotoquímicamente en el seno de la fuente de halógeno adecuada (CCl_4 , BrCCl_3 o CH_2I_2). Como puede observarse en el esquema 74, la reacción ha sido aplicada extensamente y transcurre con buenos rendimientos. Si bien se encuentran algunos ejemplos descritos con ácidos dicarboxílicos, no conocemos ningún ejemplo en el que el método se haya aplicado a un ácido 1,2-dicarboxílico.



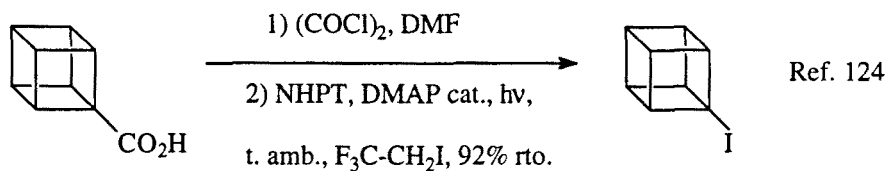
Ref. 122a



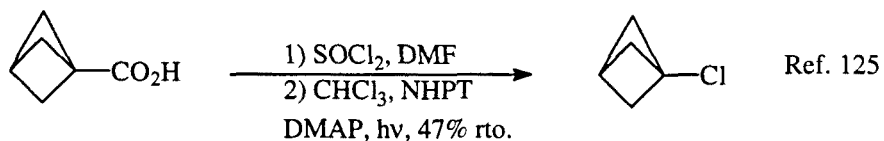
Ref. 122a



Ref. 123



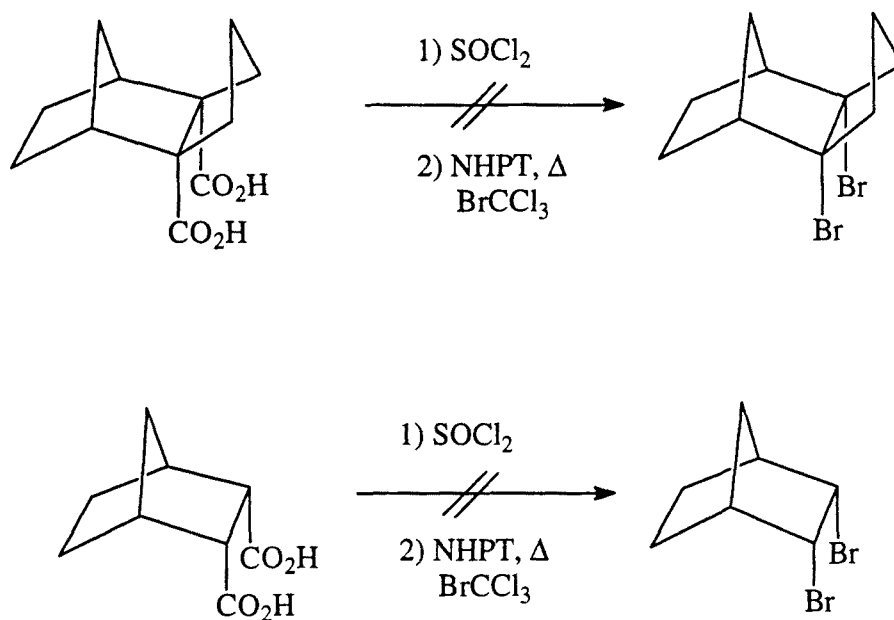
Ref. 124



Ref. 125

Esquema 74

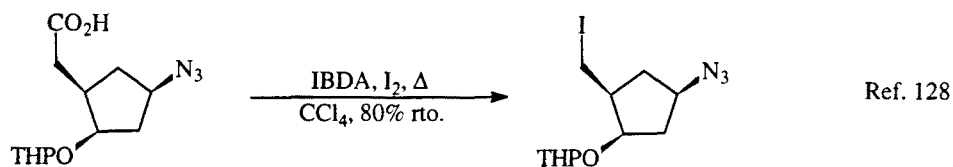
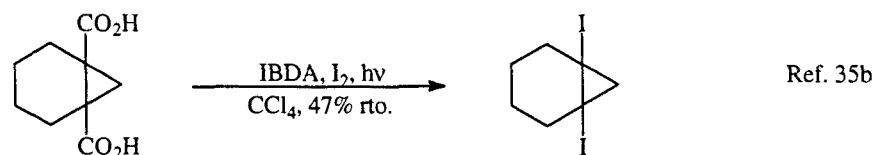
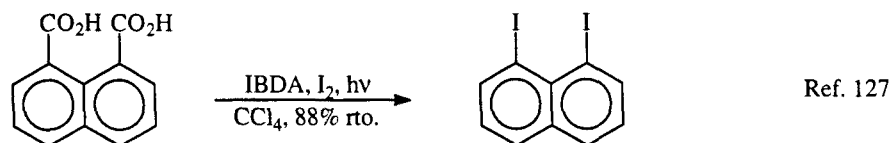
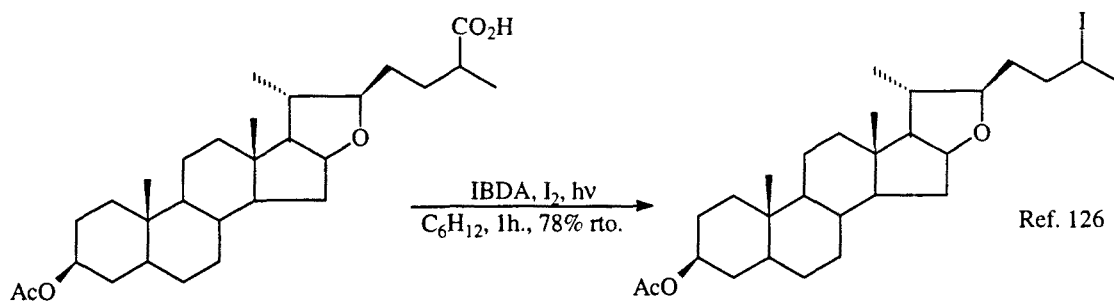
En nuestro laboratorio, el Dr. Francesc Pérez había estudiado la aplicación del método de Barton a los ácidos triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decano-2,6-dicarboxílico y biciclo[2.2.1]heptano-2*endo*,3*endo*-dicarboxílico para obtener los derivados dibromados correspondientes con resultados negativos.



Esquema 75

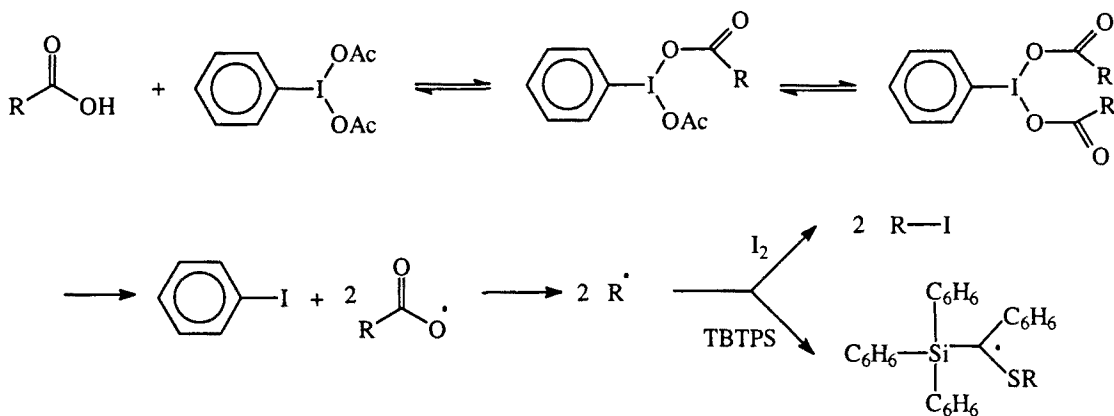
Probablemente, la razón de este hecho está relacionada con la facilidad con la que tales ácidos 1,2-dicarboxílicos forman anhídridos por tratamiento con agentes deshidratantes como el cloruro de tionilo. La formación del anhídrido impediría la formación del diéster correspondiente derivado de la N-hidroxipiridin-2-tiona y, por tanto, de su derivado halogenado. Por esta razón, no nos planteamos la aplicación del método de Barton para la obtención de los derivados yodados **134** y **135**.

Recientemente, Suárez y col.¹²⁶, han descrito un método alternativo para realizar la yododescarboxilación que implica la reacción de un ácido carboxílico alifático con yodosobencenodiacetato (IBDA) y yodo en benceno o CCl_4 a reflujo irradiando con luz visible. La reacción proporciona con excelentes rendimientos los correspondientes yoduros, es compatible con numerosos grupos funcionales excepto alcoholes y se ha aplicado, aunque con rendimientos dispares, a ácidos carboxílicos aromáticos¹²⁷.



Esquema 76

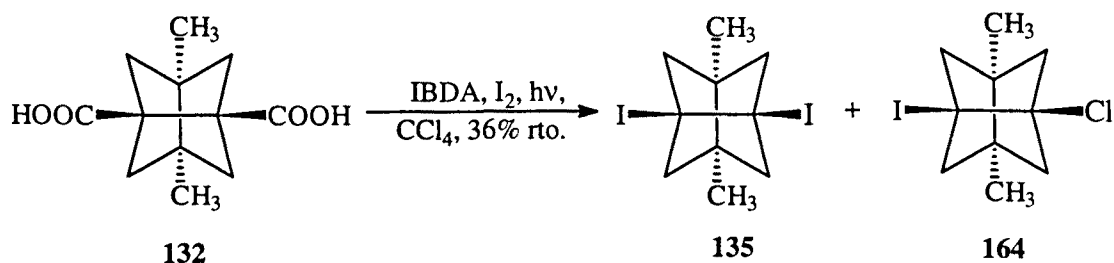
El mecanismo de esta reacción es similar al de la reacción de Hunsdiecker. En una primera etapa ambos grupos acetoxi del IBDA son reemplazados por grupos carboxilato dando lugar a un compuesto de yodo hipervalente. Este compuesto experimenta homólisis fotoquímica proporcionando un radical alquilo que es capturado por yodo. En apoyo de este mecanismo, Alberti y col.¹²⁹ han detectado, utilizando técnicas de resonancia paramagnética electrónica (ESR), los radicales obtenidos por reacción de tiobenzoiltrifenilsilano (TBTPS) con los radicales alquilo formados en la descarboxilación.



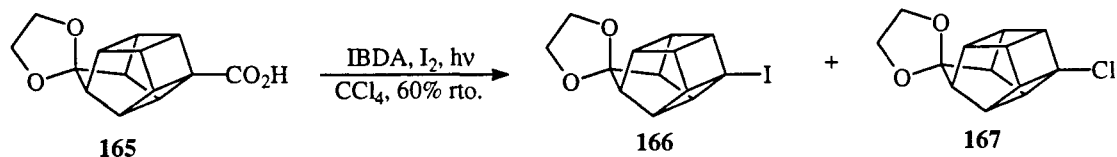
Esquema 77

Vistas las ventajas e inconvenientes propios de cada método, decidimos abordar la preparación de los productos diyodados **134** y **135** utilizando el método de Suárez. Dado que disponíamos de mayores cantidades del diácido dimetilado **132** decidimos buscar las condiciones de reacción óptimas con él, para luego emplearlas también con el diácido **109**.

Si bien en los ejemplos descritos en la bibliografía se utiliza indistintamente benceno o CCl_4 como disolventes, en los primeros ensayos que realizamos utilizando el método experimental descrito (1,1 equivalentes de IBDA y I_2 por equivalente de ácido en el seno de CCl_4 a reflujo irradiando con una lámpara de wolframio), observamos la formación de una pequeña proporción del producto cloroyodado **164** (CG / EM). Esta misma observación fue hecha, paralelamente a nuestro trabajo, por Prinzbach y col.¹³⁰ al realizar la yododescarboxilación fotoquímica de **165** con IBDA y I_2 en el seno de CCl_4 .

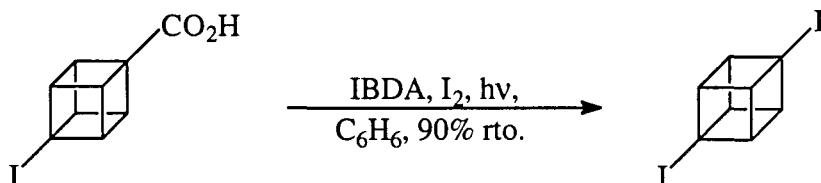


Esquema 78



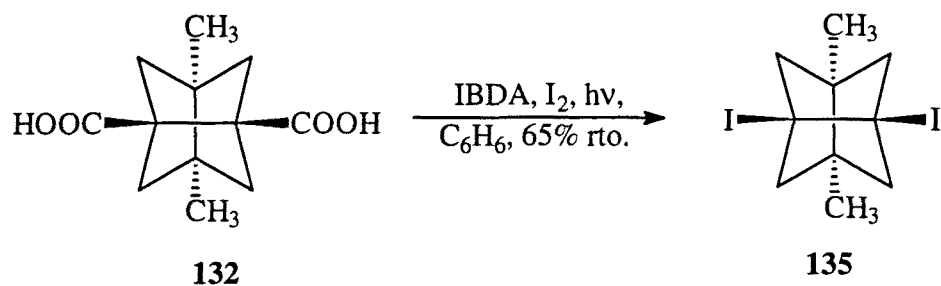
Esquema 79

Si bien se intentó la separación de **135** y **164** por cromatografía en columna sobre gel de sílice y por cristalización, ambos intentos resultaron infructuosos. Dadas las diferentes reactividades observadas al generar alquenos piramidizados según el halógeno utilizado, decidimos utilizar benceno como disolvente a fin de evitar la formación de **115**. Por otro lado, con la idea de mejorar el rendimiento químico, decidimos seguir la metodología experimental descrita por Moriarty y col.¹³¹ (esquema 80) para obtener algunos derivados del yodocubano. Según esta modificación del método original, el ácido carboxílico se irradia durante 4 horas con 1 equivalente de IBDA y otro de I₂ y, transcurrido ese tiempo, se le adicionan otro equivalente de IBDA y otro de I₂, continuando la irradiación durante 18 horas más.



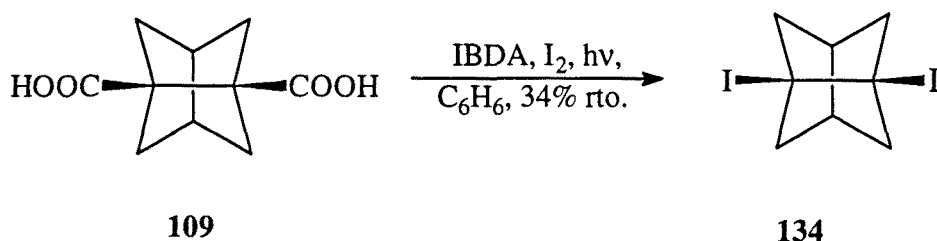
Esquema 80

La aplicación de este método al diácido **132** nos proporcionó, tras cromatografiar sobre gel de sílice el crudo obtenido, el compuesto **135** con un rendimiento del 65%. De esta forma, se conseguía no solamente uno de los objetivos de la presente Tesis Doctoral, esto es, la preparación de un compuesto más reactivo que el dibromoderivado **133**, sino que se mejoraba notablemente el rendimiento comparado con la obtención de **133**.



Esquema 81

La aplicación del mismo procedimiento al diácido **109** nos proporcionó, con un rendimiento del 34%, el correspondiente derivado diyodado **134**.



Esquema 82

Con la obtención de los compuestos **134** y **135** habíamos alcanzado el primer objetivo de la presente Tesis Doctoral y nos encontramos en disposición de abordar la generación de los alquenos piramidalizados **111** y **138**.

2. GENERACIÓN, ATRAPADO Y DIMERIZACIÓN DE LOS ALQUENOS PIRAMIDALIZADOS 111 Y 138. REACTIVIDAD DE LOS COMPUESTOS OBTENIDOS.

2.1. Generación y atrapado de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 138.

Con cantidades suficientes del producto diyodado **135** decidimos, en primer lugar, ensayar la generación del intermedio **138** y su atrapado con dienos adecuados como el 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF), **168**, o el 11,12-dimetil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, **169**. Ambos compuestos han sido ampliamente utilizados³²⁻³⁷ para atrapar alquenos piramidalizados.

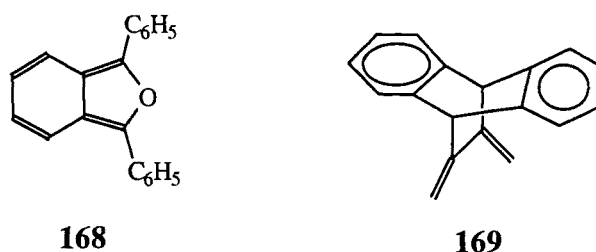
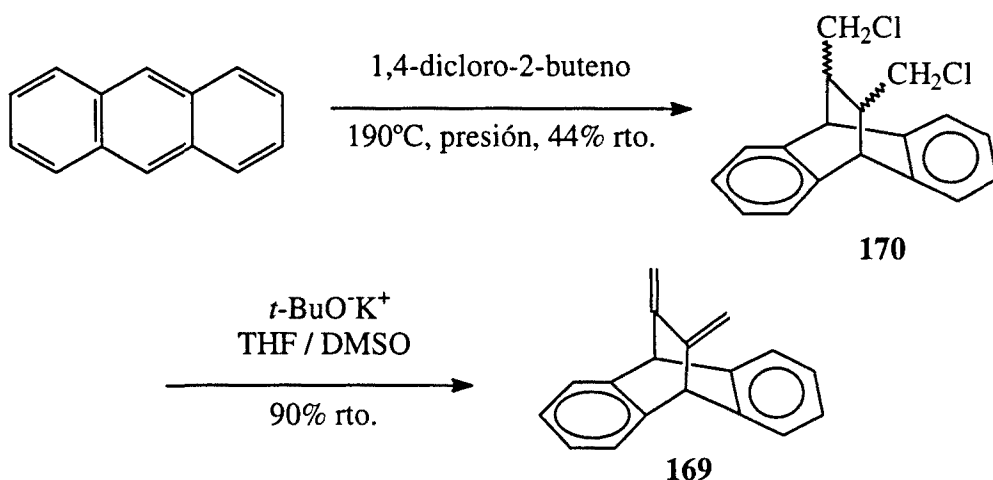


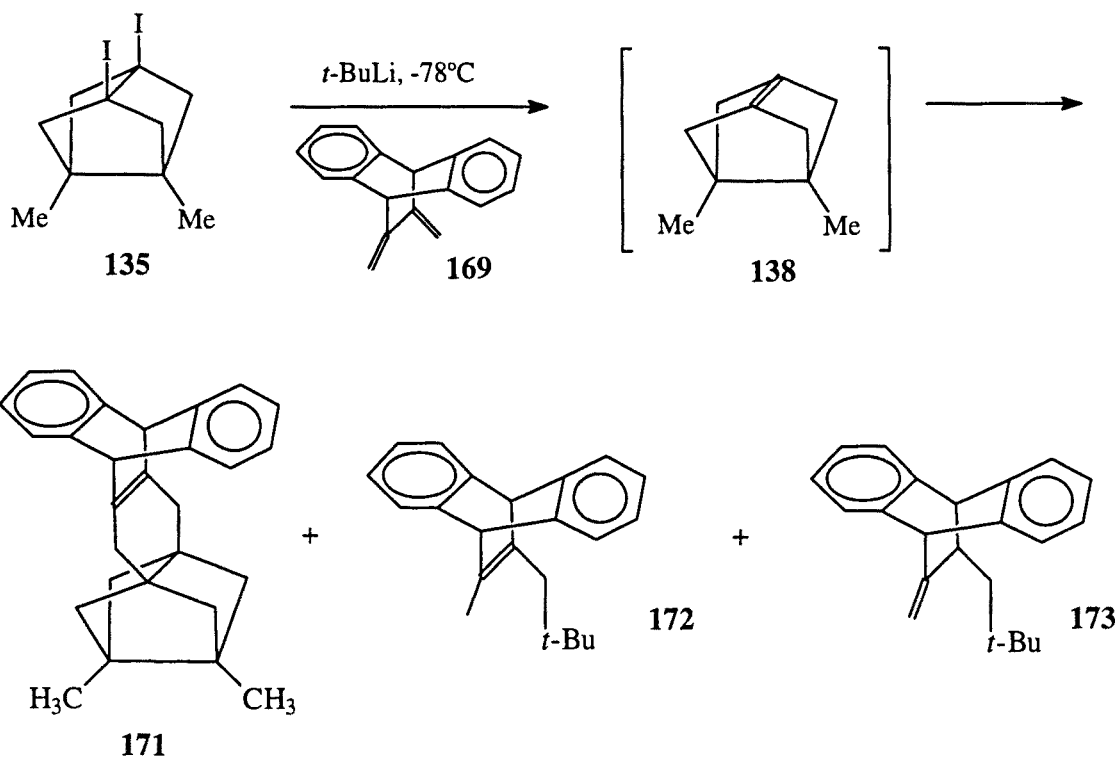
Figura 10

Si bien el DPIBF, **168**, es un compuesto comercial, el compuesto **169** tuvo que prepararse utilizando el procedimiento descrito por H. Hart y col.¹³². La reacción de Diels-Alder del antraceno con una mezcla de estereoisómeros *cis* y *trans* del 1,4-dicloro-2-buteno a 190°C en un reactor a presión durante 64 horas, proporcionó, con un rendimiento del 44% una mezcla de los correspondientes aductos **170**, que por tratamiento con *t*-butóxido potásico en el seno de DMSO y THF (4/1) proporcionó el dieno **169** con un rendimiento del 90%.



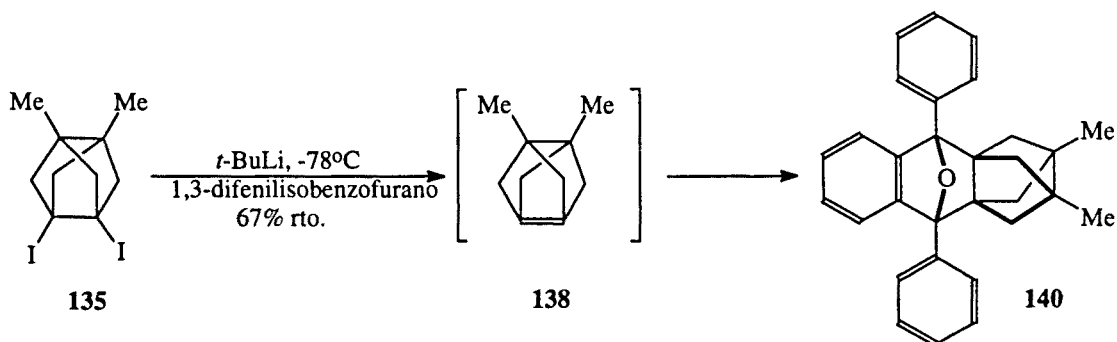
Esquema 83

La reacción de **135** con 1,7 equivalentes de *t*-butil-litio a -78°C en presencia de 1,1 equivalentes de **169**, nos proporcionó un crudo de reacción formado mayoritariamente por el aducto Diels-Alder **171**, que se encontraba impurificado con otros productos. El estudio de los espectros de masas de los componentes del crudo (CG / EM) puso de manifiesto que las impurezas eran productos derivados de la adición del *t*-butil-litio a **169** cuyas posibles estructuras podrían corresponder a **172** y **173** (ver parte experimental). Por cromatografía en columna sobre gel de sílice pudo aislarse el aducto **171** puro (67% de rendimiento) que se caracterizó plenamente por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. Además, pudo realizarse el análisis por difracción de rayos X de un cristal de **171**, lo que confirmó plenamente su estructura (anexo 1). Sin embargo, no pudieron aislarse completamente puros los productos derivados de la adición de *t*-butil-litio **172** y **173**.

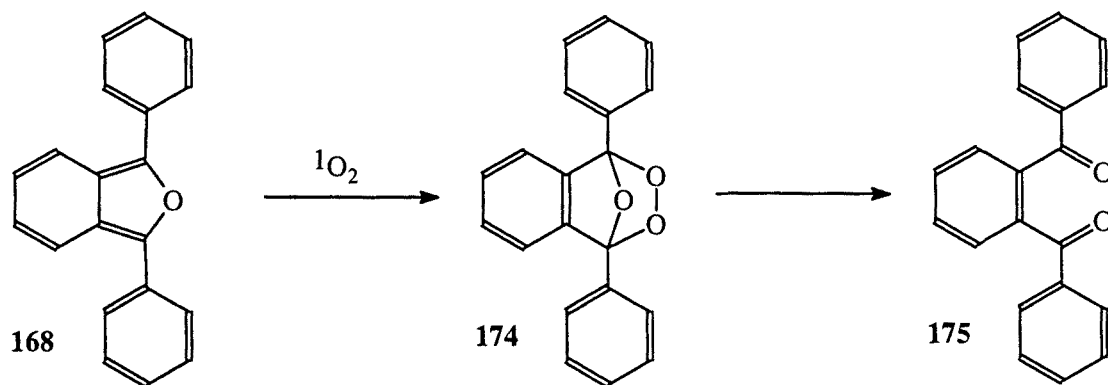


Esquema 84

Cuando se repitió la reacción en idénticas condiciones sustituyendo el dieno 169 por el DPIBF, 168, se obtuvo un producto constituido mayoritariamente por el correspondiente aducto Diels-Alder, 140, impurificado con DPIBF. Por cromatografía en columna de gel de sílice pudo aislarse el aducto 140 que fue caracterizado plenamente por sus datos espectroscópicos y análisis elemental (75% de rendimiento en producto cristalizado). Además, se obtuvo otro producto más polar que resultó ser la dicetona 175, que había sido descrita previamente¹³³ como un producto de oxidación del DPIBF (esquema 86).



Esquema 85

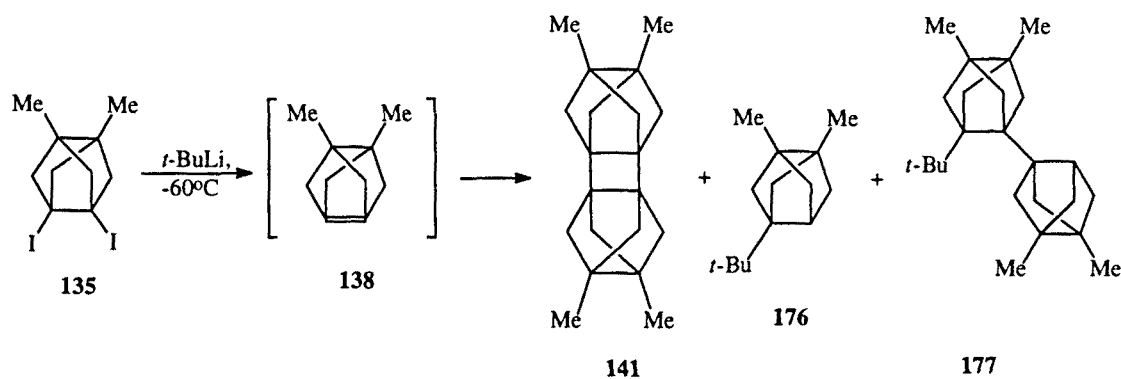


Esquema 86



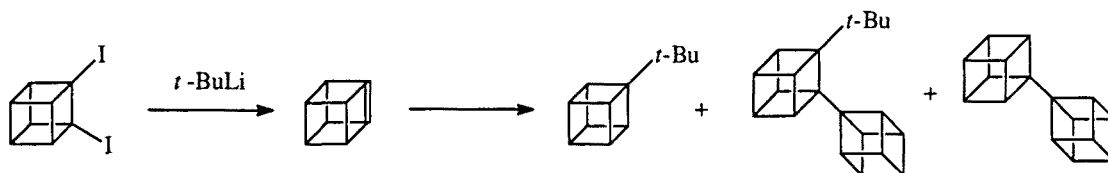
2.2. Generación y dimerización de 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 138.

Atrapado el alqueno piramidalizado 138, decidimos intentar su dimerización por reacción de 135 a -60°C con 2 equivalentes de *t*-butil-litio en ausencia de dieno. Al realizar el final de reacción se obtuvo una mezcla compleja de productos cuyo estudio por CG / EM y RMN de ^1H ponía de manifiesto la presencia mayoritaria del dímero ciclobutánico 141 impurificado con varios productos derivados de la adición de *t*-butil-litio a 138, como 176 y 177.



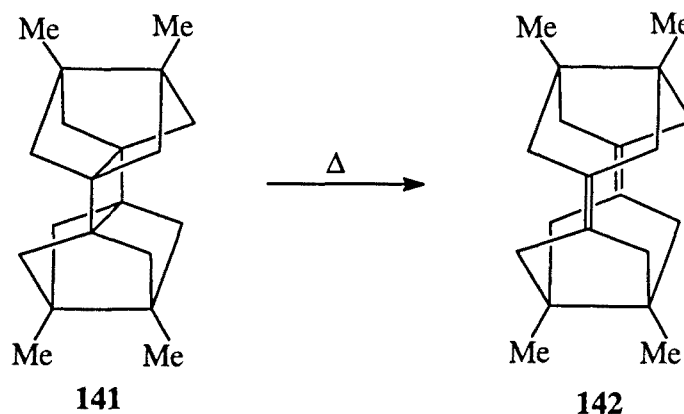
Esquema 87

La obtención de productos como **176** y **177**, formados por adición de *t*-butil-litio al alqueno piramidalizado **138**, ya había sido descrita con anterioridad en la reacción del cubeno con *t*-butil-litio que proporciona, entre otros compuestos, *t*-butilcubilcubano y *t*-butilcubano^{38a}.



Esquema 88

El crudo de reacción fue sometido a cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano. En primer lugar eluyó **177** que pudo caracterizarse por RMN y EM, pero del que no pudo obtenerse un análisis elemental correcto por falta de muestra. Posteriormente eluyó un producto que si bien presentaba idéntico espectro de masas que **141**, por RMN de ¹H y ¹³C era diferente. El hecho de que este producto presentara la misma masa y simetría que **141**, pero que en su espectro de RMN de ¹H se observara que el sistema AB correspondiente a los protones metilénicos apareciese más desapantallado, nos sugirió que **141** se había transformado en su correspondiente producto de retrocicloaddición [2+2], el dímero diénico **142**. Esta idea fue confirmada cuando, al realizar el espectro de RMN de ¹³C, se observó una señal de carbono cuaternario a 130,4 ppm, correspondiente, sin duda, a un carbono olefínico. Asimismo, se observaba un apantallamiento en la señal de los carbonos metilénicos que pasaban de 54,9 ppm en **141** a 48,4 ppm en **142**.



Esquema 89

Tabla 5: Datos de RMN de ^1H de 141 y 142.

	141	142
CH_3	1,09	1,09
CH_2	1,35 y 1,70	2,00 y 2,59

Tabla 6: Datos de RMN de ^{13}C de 141 y 142.

	141	142
CH_3	16,5	24,9
C	50,9	42,1
CH_2	54,9	48,4
C	51,8	130,4

En una segunda operación, el crudo obtenido en la reacción de 135 con *t*-butil-litio se cristalizó directamente de cloroformo, sin cromatografiar, pero el producto obtenido mostró ser, de nuevo, el dímero diénico 142. A partir de esta muestra se pudo caracterizar completamente 142 por RMN de ^1H y ^{13}C y análisis elemental. Además, se realizó el análisis por difracción de rayos-X de un monocristal de 142, que confirmó plenamente su estructura (figura 11 y anexo 2).

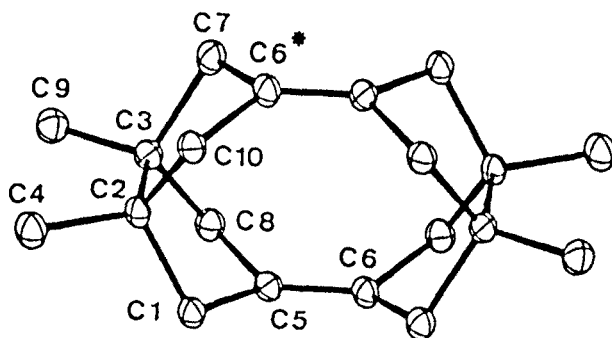
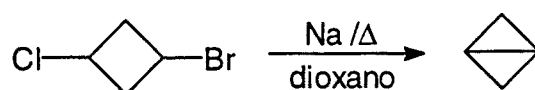


Figura 11

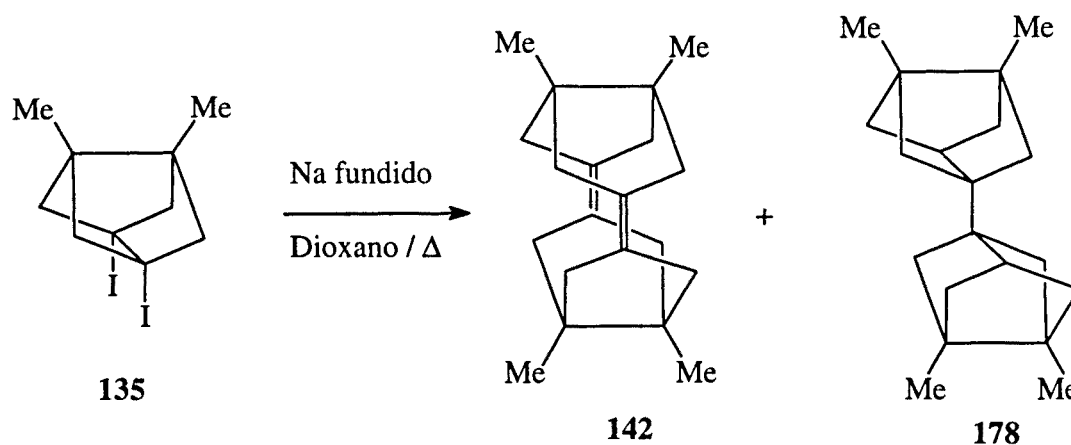
Si bien habíamos conseguido generar el alqueno piramidalizado **138**, observar el dímero ciclobutánico **141** y caracterizar completamente el dímero diénico **142**, la presencia de *t*-butil-litio complicaba la purificación de los dímeros y el rendimiento de **142** era bajo (21% rto.). Por tanto, decidimos generar **138** con metales para evitar la formación de productos de adición al doble enlace y mejorar el rendimiento de los dímeros.

Cuando se hizo reaccionar **135** con sodio en THF a temperatura ambiente se recuperó el producto de partida inalterado, probablemente debido a un ineficaz contacto entre los reactivos. Por ello, decidimos realizar la reacción a reflujo de dioxano, condiciones en las que el sodio se encuentra fundido, siguiendo la metodología descrita en *Org. Synth.*¹³⁴ para la preparación del biciclo[1.1.0]butano a partir de 1-bromo-3-clorociclobutano.



Esquema 90

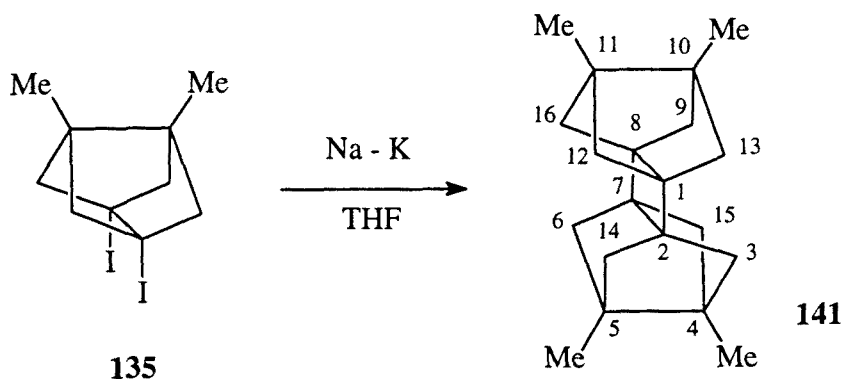
La reacción de **135** con sodio fundido a reflujo de dioxano durante 4 horas nos proporcionó, con un 77% de rendimiento, el dímero diénico **142**. De las aguas de cristalización se aisló otro producto cuyo estudio por EM y RMN de ¹H y ¹³C permitió identificarlo como el compuesto **178**. La formación de **178** puede explicarse de forma similar a la propuesta por Eaton³⁸ para la formación del cubilcubano en la reacción del 1,2-diyodocubano con *t*-butil-litio (ver esquema 28).



Esquema 91

Si bien la reacción de **135** con sodio fundido nos proporcionó el dímero diénico **142** con mejor rendimiento que con *t*-butil-litio, bajo estas condiciones de reacción era imposible detectar la formación del dímero ciclobutánico **141**. Por ello, decidimos tratar **135** con aleación sodio-potasio, reactivo que presentaba, *a priori*, dos ventajas sobre el método del sodio fundido. Por un lado, la aleación sodio-potasio es líquida a temperatura ambiente por lo que no sería necesario calentar para lograr una buena superficie de contacto entre los reactivos siendo más probable obtener el dímero ciclobutánico **141**, por otro, la aleación sodio-potasio es aún más reactiva que el sodio por lo que podría esperarse aún un mejor rendimiento.

Efectivamente, el tratamiento de **135** con un gran exceso de aleación sodio-potasio (78% de potasio / 22% de sodio) comercial (Aldrich) en THF a temperatura ambiente durante una hora nos proporcionó, con rendimiento prácticamente cuantitativo, el dímero ciclobutánico **141** que se cristalizó de cloroformo a temperatura ambiente. Con esta muestra pudo caracterizarse completamente **141** por RMN de ^1H y ^{13}C y pudo realizarse, a -30°C , el análisis por difracción de rayos X (ver figura 12 y anexo 3).



Esquema 92

El estudio del espectro de difracción de rayos X de **141** pone de manifiesto la enorme tensión que soporta el sistema, que es patente en el alargamiento de los enlaces C1-C8 y C2-C7 ($d = 1,594 \text{ \AA}$) y, más aún, en los enlaces C4-C5 y C10-C11 ($d = 1,649 \text{ \AA}$). Este enlace tan largo es consecuencia de la congestión estérica provocada por los grupos metilo. Sin embargo, cabe destacar que los otros dos enlaces del ciclobutano (C1-C2 y C7-C8, $d = 1,535 \text{ \AA}$) son ligeramente más cortos que los de un ciclobutano normal ($d = 1,560 \text{ \AA}$)¹³⁵.

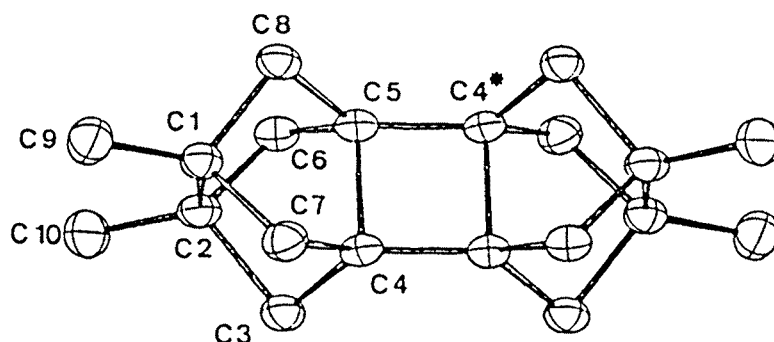


Figura 12

2.3. Estudio experimental de la conversión de 141 en 142.

2.3.1. Por RMN de ^1H .

Para estudiar la transformación térmica en solución de **141** en **142**, se disolvieron dos muestras de **141** en CDCl_3 . Una de ellas se conservó a -30°C , mientras que la otra se dejó a temperatura ambiente. Sucesivos espectros de RMN de ^1H de ambas muestras pusieron de manifiesto que la muestra conservada a baja temperatura se mantenía inalterada (varios meses), mientras que la otra se convertía progresivamente en **142**.

Con el fin de obtener la energía de activación del proceso y la constante de velocidad del mismo, decidimos realizar dos cinéticas a 20°C y 50°C . Para ello, se realizaron repetidos espectros de RMN de ^1H a tiempos determinados calculando las proporciones de **141** y **142** en base a la integración de los protones metilénicos de ambos compuestos. La regresión del logaritmo neperiano del porcentaje de **141** remanente ($\ln \%$) respecto al tiempo (cinética de orden uno) proporcionó, para cada una de las temperaturas, sendas rectas ($r^2 = 0,990$, $n = 9$ para el proceso a 20°C , figura 13, y $r^2 = 0,998$, $n = 16$ para el proceso a 50°C , figura 14) siendo las constantes de velocidad $k_{20} = 1,43 \text{ min}^{-1}$ y $k_{50} = 5,29 \text{ min}^{-1}$. De la comparación de las constantes de velocidad mediante la ecuación de Arrhenius se obtuvo una energía de activación de $22,7 \text{ Kcal/mol}$.

$$K = A * e^{-E_a/RT}$$

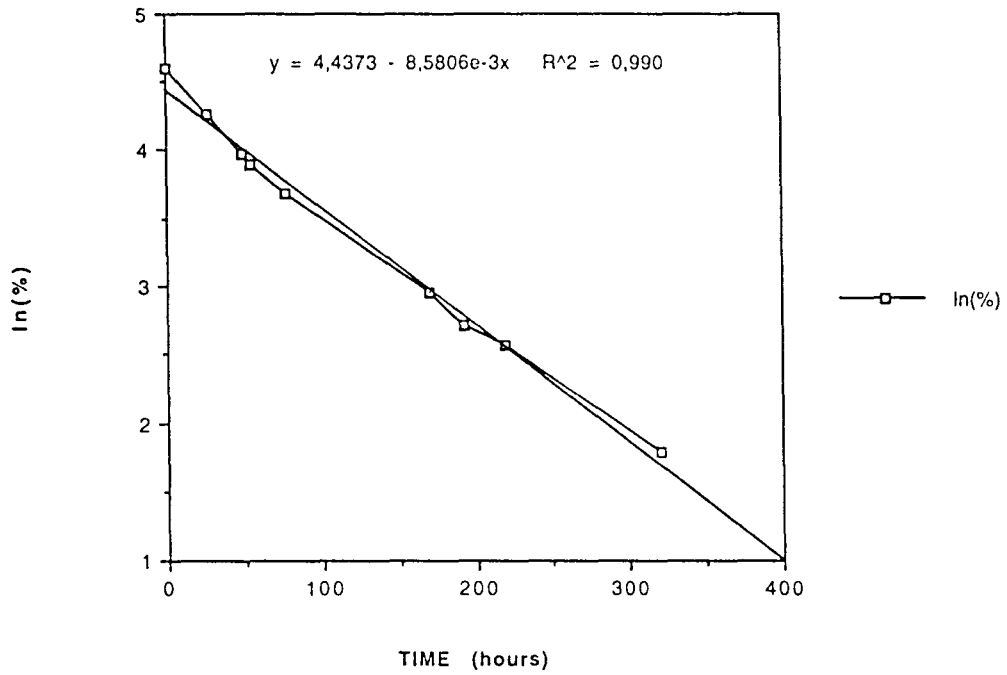


Figura 13

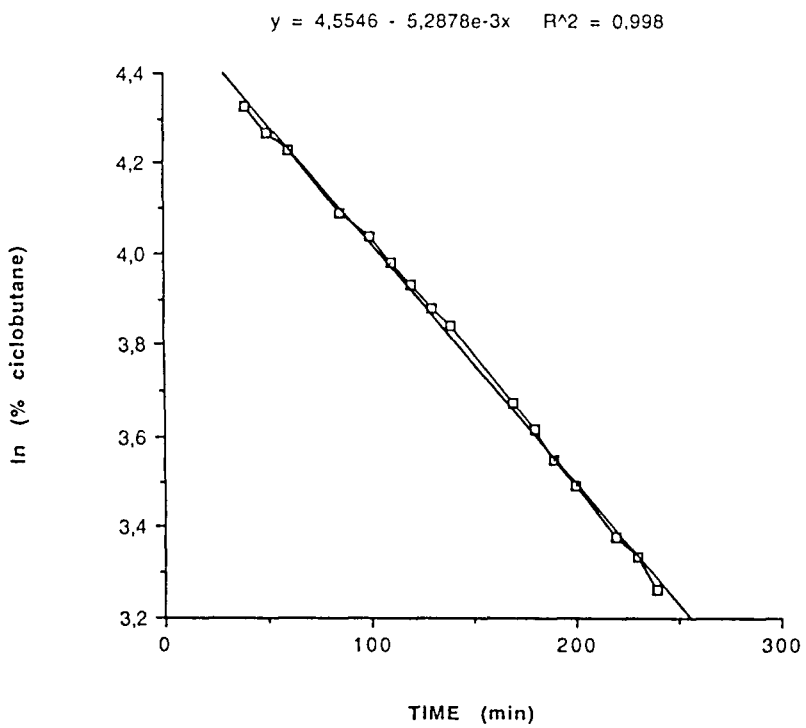


Figura 14

2.3.2. Por calorimetría térmica diferencial.

La entalpía de reacción y la energía de activación del proceso de conversión de **141** en **142** en estado sólido pudieron determinarse utilizando la técnica de calorimetría térmica diferencial (DSC)¹³⁶ trabajando de forma dinámica e isotérmica¹³⁷ en cápsulas cerradas ya que se observó que **142** sublimaba alrededor de 180°C.

En la figura 15 se recoge la curva obtenida al calentar desde 20 a 220°C una muestra del dieno **142**. En primer lugar se produce una exotermia seguida de dos procesos endotérmicos el último de los cuales corresponde al proceso de fusión. En la figura 16 se recoge la curva obtenida al calentar desde 0 a 220°C una muestra de dímero ciclobutánico **141**. Como puede verse, además de los picos que se observan en **142** aparece otro proceso exotérmico que nosotros asociamos al proceso de retrocicloación [2 + 2] de **141** a **142**. Efectivamente, el espectro de RMN de ¹H del producto obtenido después del ciclo de calentamiento de **141**, correspondía a **142**. Con el objeto de confirmar que la exotermia observada entre 80-120°C era debida a la apertura del anillo ciclobutánico todavía se realizó otra prueba adicional. Una muestra de **141** se calentó hasta 130°C, temperatura posterior al primer proceso exotérmico pero anterior al segundo y se comprobó por RMN de ¹H que el producto obtenido correspondía a **142**.

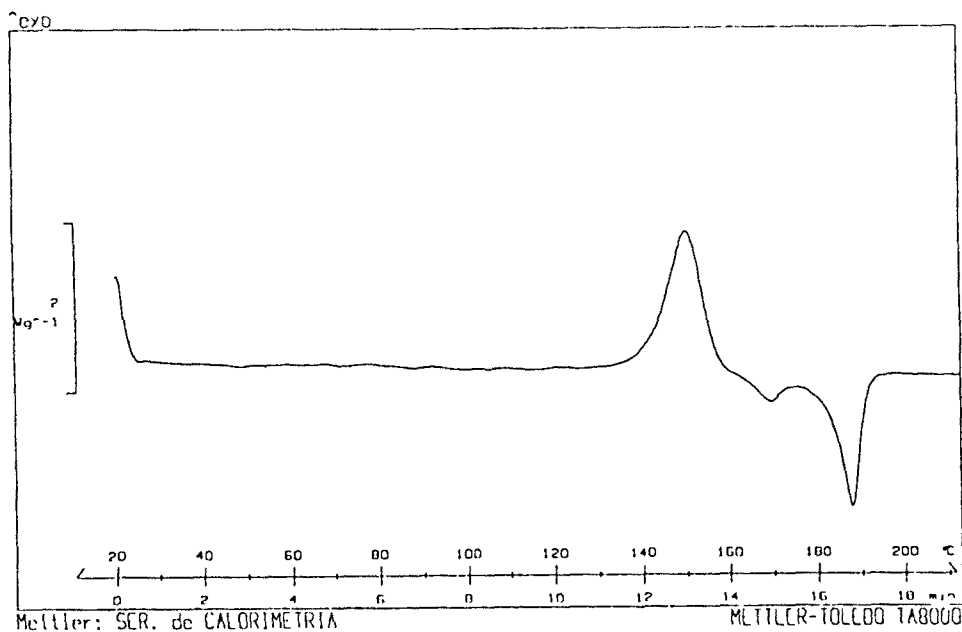


Figura 15

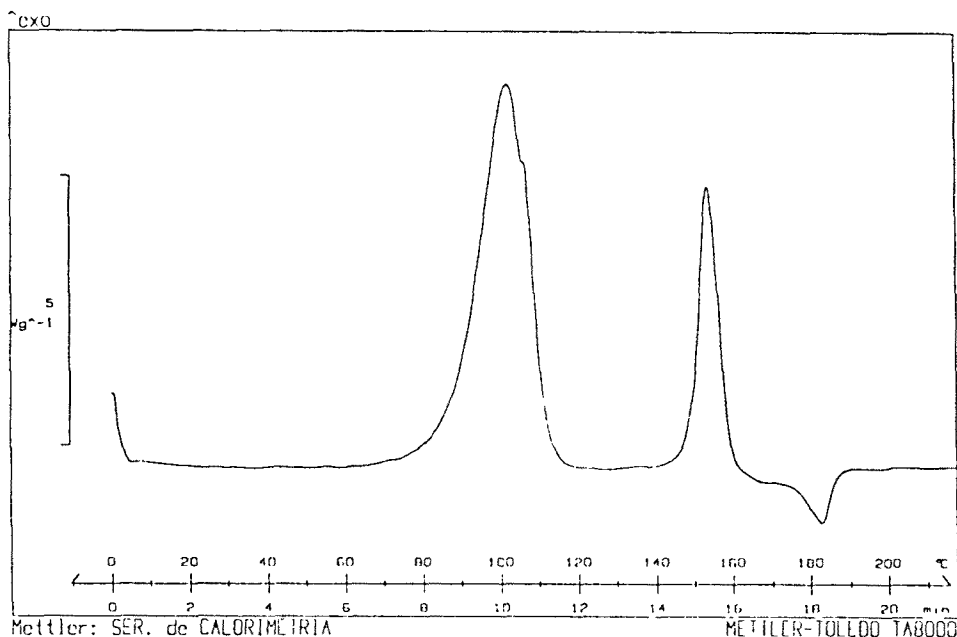


Figura 16

De cara a obtener la energía de activación y la entalpía del proceso se trabajó, en primer lugar, en condiciones dinámicas calentando con diferentes gradientes de temperatura (5, 7,5, 10 y 15 K / min.) utilizando cantidades similares (alrededor de 0,4 mg) de 141. Como puede observarse en la tabla 7 existe una buena correlación entre los resultados obtenidos en cada experimento obteniendo un valor medio de -191 ± 5 KJ / mol ($45,6 \pm 1,1$ Kcal / mol).

Tabla 7: Entalpías de conversión de 141 en 142 obtenidas en los experimentos dinámicos de DSC.

Gradiente de temperatura (K / min)	ΔH_r (Kcal / mol)
5	-45,2
7.5	-45,7
10	-44,5
15	-47,1

Aplicando a los datos de los experimentos dinámicos el método de isoconversión de Vyazovkin¹³⁸, en el que no se asume ningún modelo cinético, se obtiene una energía de activación de 102 ± 2 KJ / mol ($\sim 24,4 \pm 0,5$ Kcal / mol). Cuando se utilizó el método de Ozawa¹³⁹ suponiendo un proceso de primer orden se obtuvo un valor de energía de activación de 104 ± 2 KJ / mol ($\sim 24,9 \pm 0,5$ Kcal / mol). La buena concordancia de ambos resultados sugiere que, tal y como se había descrito previamente en fase líquida y gaseosa para muchos derivados ciclobutánicos¹⁴⁰, el proceso de apertura en fase sólida de **141** a **142** sigue una cinética de primer orden.

En segundo lugar, se trabajó en condiciones isotérmicas. Una muestra de **141** se colocó en el aparato previamente calentado a 90, 95 y 100°C (figura 17). Como puede verse en la tabla 8, los valores de ΔH_r son muy similares entre sí y a los obtenidos en los procesos dinámicos obteniéndose un valor medio de $-44,4 \pm 0,5$ Kcal / mol. Aplicando a estos valores un modelo cinético de primer orden se obtuvo una energía de activación de 108 KJ / mol ($\sim 25,9 \pm 4,2$ Kcal / mol), también en concordancia con los valores obtenidos utilizando métodos dinámicos.

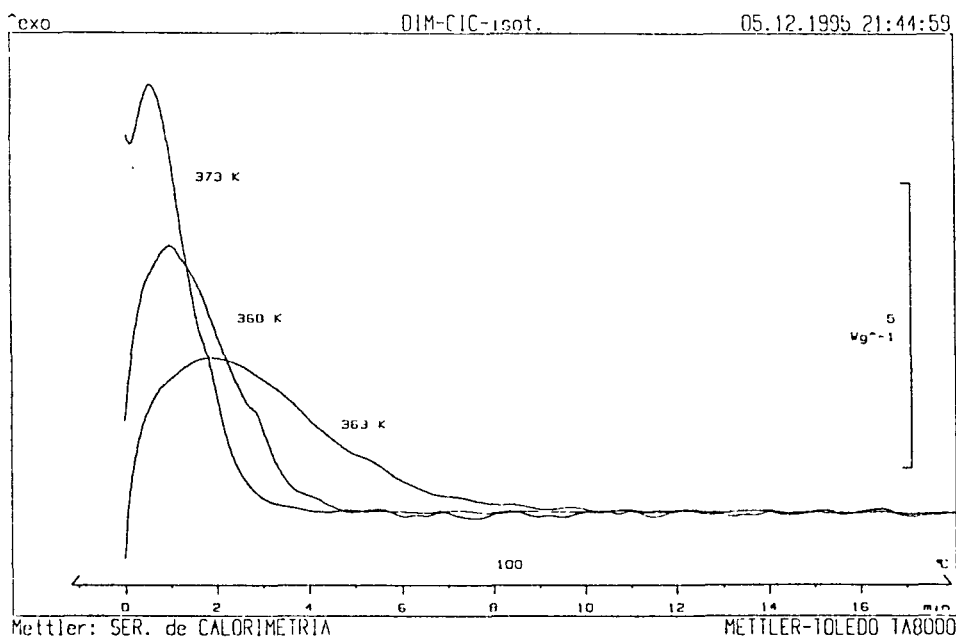


Figura 17

Tabla 8: Entalpías de conversión de **141** en **142** obtenidas en los experimentos isotérmicos de DSC.

Temperatura (°C)	ΔH_r (Kcal/mol)
90	-44,3
95	-44,0
100	-45,0

La comparación de los resultados experimentales obtenidos para la ΔH_r del proceso de conversión de **141** en **142** con los obtenidos por cálculos teóricos de mecánica molecular y *ab initio* muestra, como se comentará más adelante, una excelente correlación (tabla 9). Sin embargo, los resultados obtenidos experimentalmente para la energía de activación, sean en solución por RMN o en estado sólido, por DSC, si bien son muy similares entre ellos, son muy dispares con los obtenidos por el método semiempírico AM1 (tabla 10).

Por otro lado, debe destacarse que las energías de activación obtenidas por los diferentes métodos experimentales son sensiblemente inferiores a la casi totalidad de ejemplos descritos en la bibliografía para la apertura de ciclobutanos a los correspondientes sistemas diénicos tal y como se recoge en la figura 18.

Tabla 9: Valores experimentales (DSC) y calculados por distintos métodos para la ΔH_r de 141 a 142.

	$\Delta H_{142-141}$ (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
DSC dinámico	-45,6
DSC isotérmico	-44,4

Tabla 10: Energías de activación para el proceso de conversión de 141 en 142

	$E_a_{141-142}$ (Kcal / mol)
AM1	3,1
DSC dinámico	24,9
DSC isotérmico	25,8
$^1\text{H-RMN}$	22,7



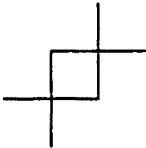


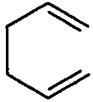
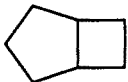
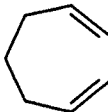
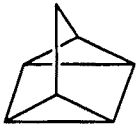
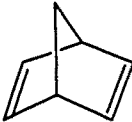


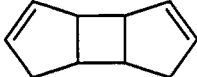

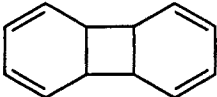

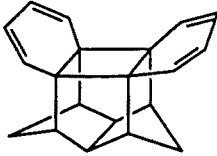
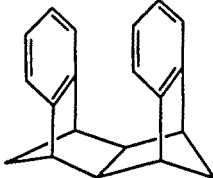
			<u>Ea</u>	<u>Referencia</u>
	\longrightarrow	2 	62,5	141
	\longrightarrow	2 	65,2	142
	\longrightarrow		36,0	143
	\longrightarrow		64,0	144
	\longrightarrow		38,3	145
	\longrightarrow		43,0	145b
	\longrightarrow	2 	40,8	145b
	\longrightarrow	2 	24,5	145b
	\longrightarrow		38,2	145b

Figura 18: Energías de activación (Kcal / mol) para la retrocicloación [2 + 2]de diferentes derivados ciclobutánicos.

2.4. Estudio de la reactividad del dímero diénico 142.

Aunque en un principio no nos lo habíamos planteado como objetivo de la presente Tesis Doctoral, una vez que disponíamos de **142** decidimos estudiar su reactividad, si bien, debido a las limitadas cantidades con las que hemos contado de este producto estos estudios pueden considerarse preliminares.

2.4.1. Fotociclación a 141.

Es conocido que en sistemas diénicos incluidos en estructuras caja la distancia máxima para que tenga lugar una ciclación fotoquímica intramolecular [2+2] es de unos 4 \AA^{146} .

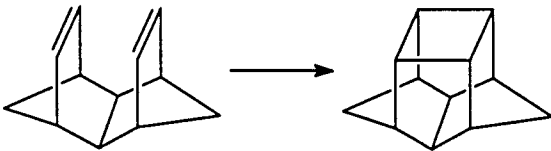
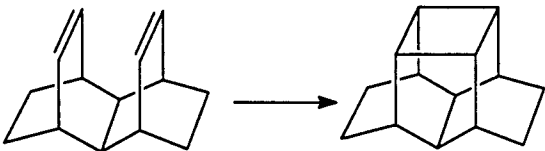
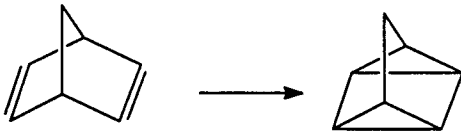
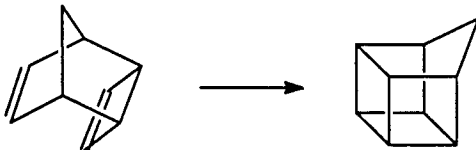
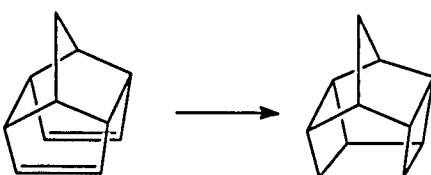
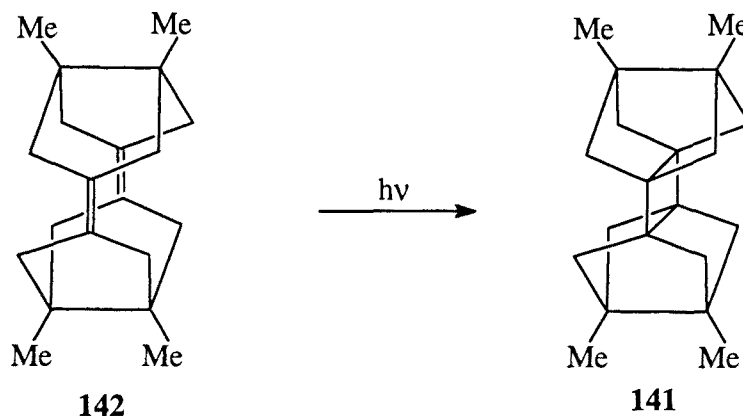
	<u>d(en Å)</u>	<u>Rto</u>	<u>ΔEst (Kcal / mol)</u>
	2,94	100%	14,3
	2,80	85%	29,9
	2,40	95%	66,4
	2,87	85%	65,1
	2,77	50%	70,7

Figura 19: Cicloadiciones fotoquímicas [2+2] intramoleculares de dienos con dobles enlaces C-C paralelos. (d = distancia entre los dos dobles enlaces; ΔE_{st} = incremento de tensión).

Como puede observarse en la figura 19, esta reacción tiene lugar incluso cuando el proceso aumenta la tensión y es endotérmico¹⁴⁷.

Al estudiar el espectro de difracción de rayos X de **142** observamos que la distancia entre los dos dobles enlaces era de 2,989 Å y que los cuatro carbonos sp² se encontraban en el mismo plano, por lo que decidimos irradiar **142** esperando obtener el derivado ciclobutánico **141**. Efectivamente, al irradiar una disolución de **142** en ciclohexano durante 4 horas con una lámpara de mercurio a temperatura ambiente se obtuvo **141** con excelente rendimiento. Cabe mencionar que el proceso de ciclación de **142** a **141** supone un elevado incremento de la tensión ($\Delta E_{st} = 81,3$ Kcal/mol, MM2). Esta reacción constituye un proceso alternativo a la reacción de **135** con aleación de sodio-potasio para la preparación de **141**. De hecho, y debido a la complejidad que implica el uso de la aleación de sodio-potasio, la mayor parte de los estudios que se realizaron con **141** se hicieron sobre compuesto obtenido por irradiación de **142**.



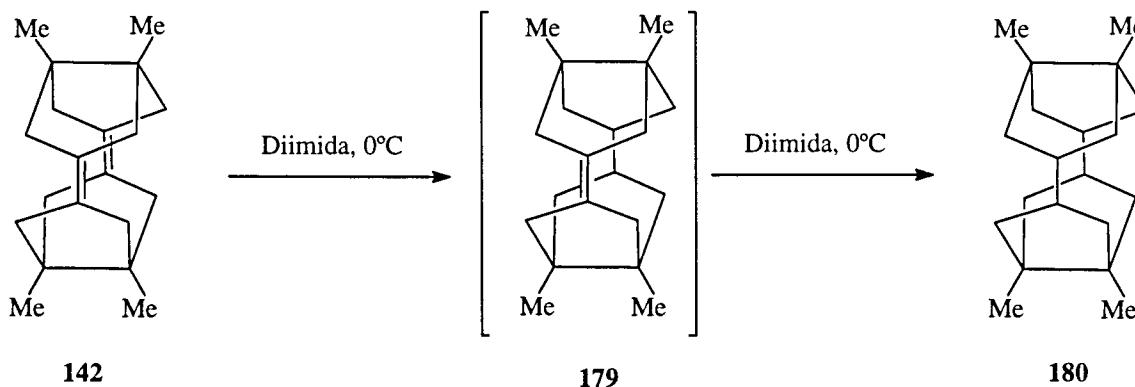
Esquema 93

2.4.2. Reducción a 4,5,10,11-tetrametilpentaciclo[8.2.1.1^{2,5}.1^{4,7}.1^{8,11}]hexadecano.

En segundo lugar nos planteamos la reducción de **142** mediante una hidrogenación catalítica. Sin embargo, diversas operaciones realizadas a temperatura y presión atmosférica utilizando diversos catalizadores (Pd-C, PtO₂) no dieron resultados positivos, recuperándose inalterado el producto de partida. Tampoco se observó reducción al trabajar en condiciones más enérgicas (hasta 20 atm de presión y 50°C).

En 1981, P. v. R. Schleyer observó que si bien, como regla general un cicloalqueno presenta mayor tensión que un cicloalcano, existían algunas olefinas cíclicas cuya reducción implicaba un aumento de la tensión. Estas olefinas, que von Schleyer denominó hiperestables¹⁴⁸, se caracterizan por una enorme resistencia a la hidrogenación catalítica, si bien pueden reducirse con relativa facilidad utilizando diimida¹⁴⁹. Por otro lado, aunque la epoxidación también produce un aumento de la tensión, los alquenos hiperestables son fácilmente epoxidables¹⁵⁰.

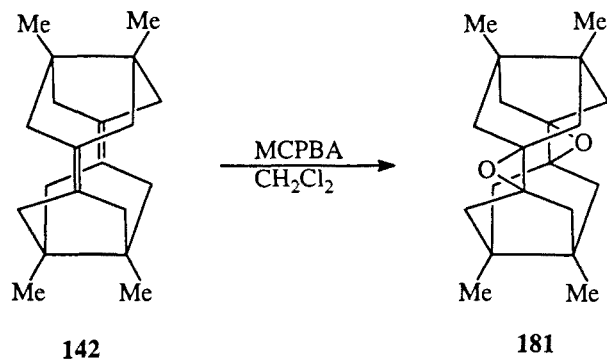
Como se comentará más adelante en el capítulo dedicado a cálculos teóricos, los estudios de mecánica molecular realizados con el programa MM2(91) de Allinger⁹⁹, demostraron que **142** y su hipotético producto de monorreducción, **179**, son alquenos hiperestables. Por ello, intentamos la reducción de **142** utilizando diimida. Si bien fue necesario un gran exceso de este reactivo se consiguió obtener el producto de dirreducción **180**, con un rendimiento del 88%. La observación de crudos parcialmente reducidos (¹H-RMN y CG / EM) mostró que contenían mezclas de **142**, **179** y **182**, lo que contrasta con otros dienos hiperestables en los que se ha conseguido una monorreducción selectiva¹⁴⁹. Como se verá en el capítulo de cálculos este hecho puede estar relacionado con el ΔE_{str} al pasar de **142** a **179**, cuyo valor es muy similar al de la transformación de **179** en **180**.



Esquema 94

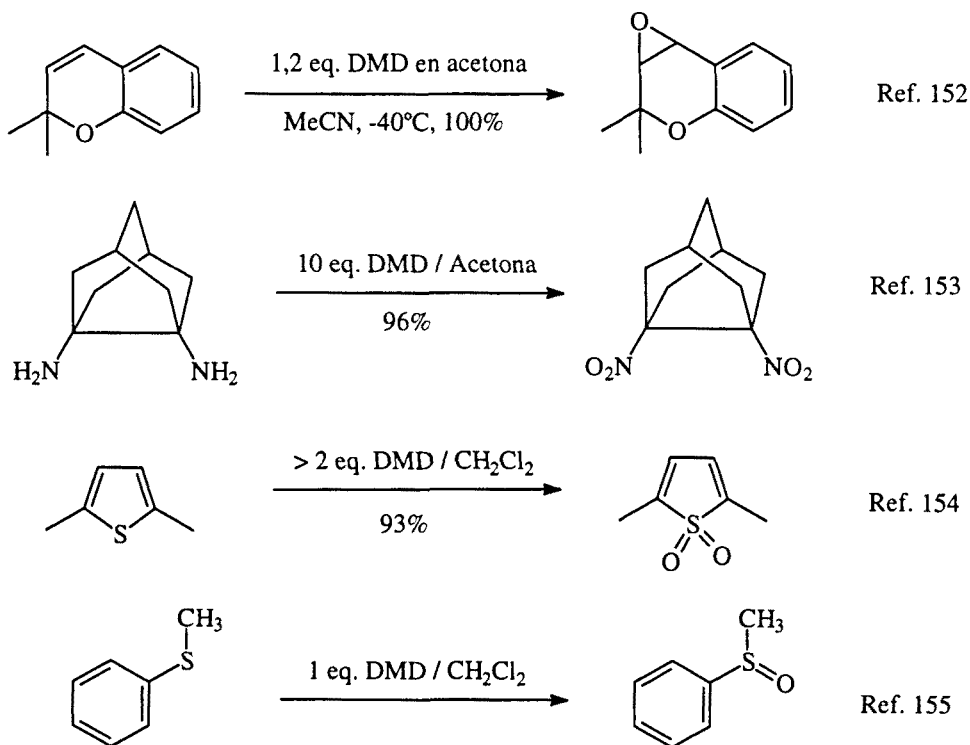
2.4.3. Epoxidación de **142**.

A diferencia de la reducción, la bis-epoxidación de **142** no planteó problemas. Así, el tratamiento de **142** con ácido *m*-cloroperbenzoico (MCPBA) proporcionó con rendimiento cuantitativo el diepóxido **181**.



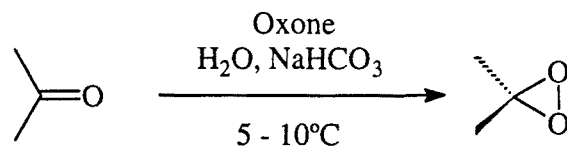
Esquema 95

De cara a estudiar la posible monoepoxidación de **142** utilizamos dimetildioxirano (DMD) como oxidante. En los últimos años la facilidad de preparación de este reactivo, su alta reactividad en condiciones neutras y suaves, la amplitud de sustratos oxidables y la facilidad de aislamiento de los productos han hecho del DMD un oxidante extremadamente útil en síntesis orgánica¹⁵¹. Como puede verse en el esquema 96, el DMD oxida, con excelentes rendimientos, alquenos a epóxidos, aminas a nitrocompuestos, aldehídos a ácidos carboxílicos, tioéteres a sulfóxidos y sulfonas, etc...



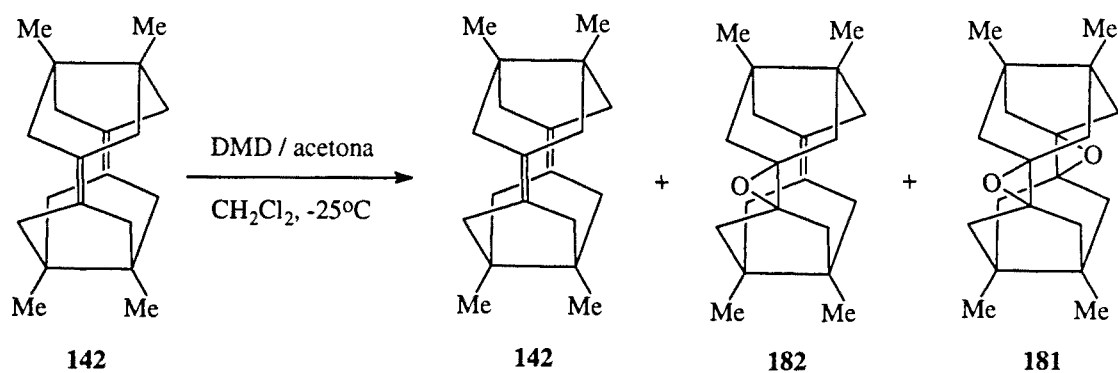
Esquema 96

Aunque hay otros procedimientos para la preparación del DMD¹⁵⁶, en la presente Tesis Doctoral hemos utilizado el método más usual¹⁵⁷, es decir la reacción de acetona con peroximonosulfato potásico (Oxone[®]), lo que proporciona una disolución acetónica de DMD, cuya concentración puede valorarse con Na₂S₂O₃ (ver experimental) y que puede conservarse durante semanas a baja temperatura (-20 a -30°C).



Esquema 97

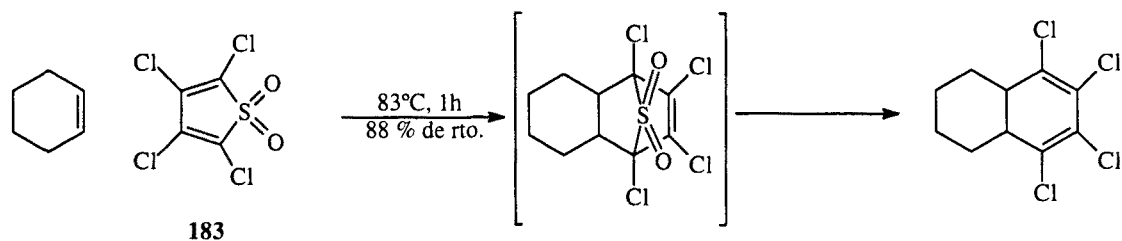
Al ensayar la epoxidación de **142** con una cantidad limitada de DMD intentábamos obtener el producto de monoepoxidación, **182**. Sin embargo, tal y como sucedía en la reducción con diimida, no se observó una diferencia significativa en la velocidad de epoxidación de **142** frente a **182**. Al hacer reaccionar **142** con 1 equivalente de DMD se obtuvo cuantitativamente una mezcla de **142**, **182** y **181** en relación 38 / 44 / 18 (área relativa por CG).



Esquema 98

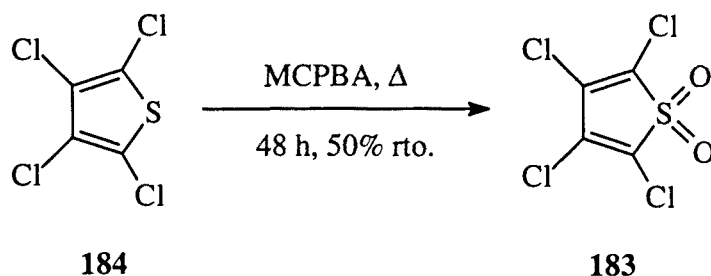
2.4.4. Reacciones de Diels-Alder de 142.

Con el fin de estudiar el comportamiento de **142** como dienófilo, lo hicimos reaccionar con el dieno **169**, que previamente habíamos utilizado para capturar al alqueno piramidalizado **138**. Sin embargo, cuando **142** se calentó a reflujo de tolueno en presencia de 1,1 equivalentes de **169** se recuperaron los reactivos inalterados. Decidimos entonces utilizar el tetraclorotiofeno-S,S-dióxido, **183**, que había sido utilizado previamente por Prinzbach y col.^{7b} como dieno frente a alquenos hiperestables. El compuesto **183** es un dieno extremadamente reactivo frente a todo tipo de olefinas (simples, ricas o empobrecidas electrónicamente)¹⁵⁸. En la reacción de **183** con una olefina en primer lugar se forma un aducto Diels-Alder que no se aísla, pues experimenta una reacción retro-quelotrópica, con extrusión de SO₂ que conduce a un sistema tetraclorociclohexadiénico.



Esquema 99

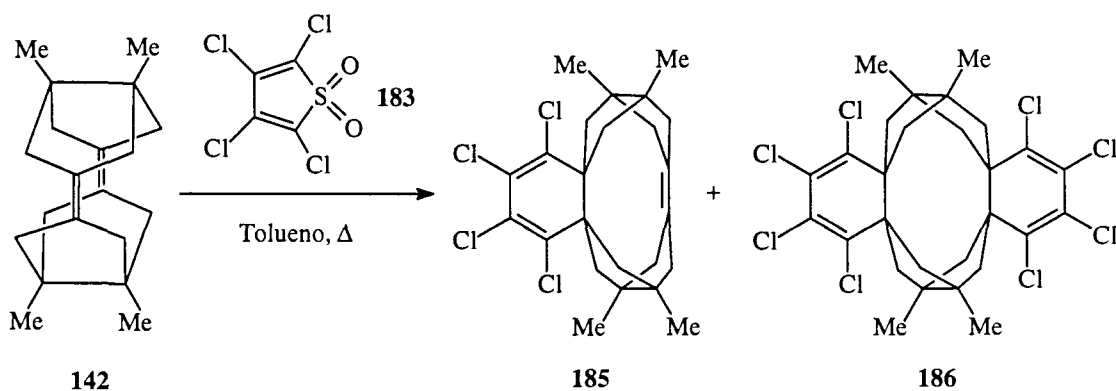
El tetraclorotiofeno-S,S-dióxido, **183**, no es un producto comercial, pero se prepara con facilidad a partir de tetraclorotiofeno, **184**, siguiendo el proceso descrito por Raasch¹⁵⁸ que implica la oxidación de **184** con MCPBA en el seno de 1,2-dicloroetano a reflujo durante 48 horas. Por cristalización en hexano del residuo resultante al evaporar el 1,2-dicloroetano se obtuvo **183** con un rendimiento del 50%.



Esquema 100



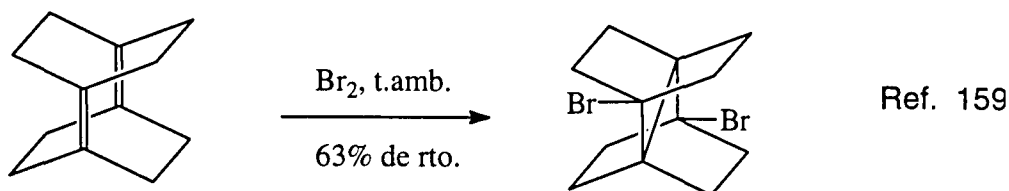
Cuando **142** se hizo reaccionar con un exceso de **183** durante 48 horas a reflujo de tolueno se obtuvo una mezcla de los correspondientes productos de mono y dirreacción, **185** y **186**. Esta mezcla se cromatógrafió en columna de gel de sílice consiguiéndose purificar y caracterizar completamente el monoadducto **185**. Sin embargo, no se consiguieron fracciones puras de **186**, pues se encontraba impurificado con **185**. El conjunto de las fracciones mezcla de **185** y **186** se hizo reaccionar de nuevo con exceso de **183** hasta que no quedó producto de monorreacción. Por evaporación del tolueno de la reacción y cristalización del residuo obtenido pudo aislarse **186** puro. Ambos aductos fueron caracterizados por sus espectros de IR y RMN de ^1H y ^{13}C y por EM (masa exacta) ya que no pudo realizarse el análisis elemental de los mismos por falta de muestra.

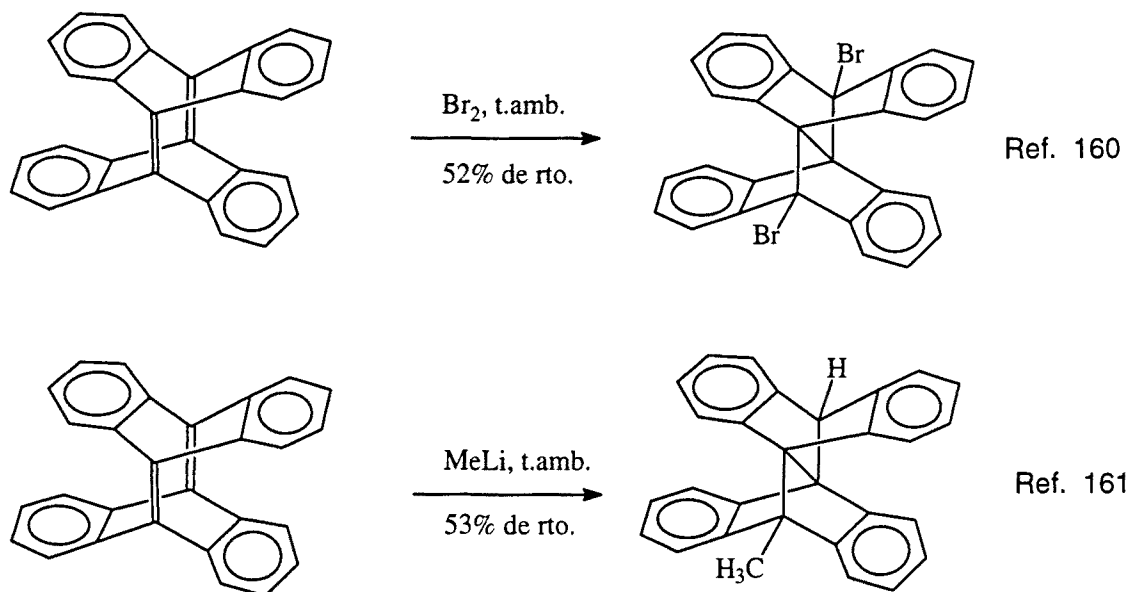


Esquema 101

2.4.5. Otras posibles transformaciones de **142**.

Queda pendiente para futuros trabajos profundizar en la reactividad de **142**. Especial interés puede tener el estudio de la halogenación de **142** y su comportamiento frente a nucleófilos, ya que en sistemas similares se han observado reacciones transanulares como las que se describen en el esquema 102.



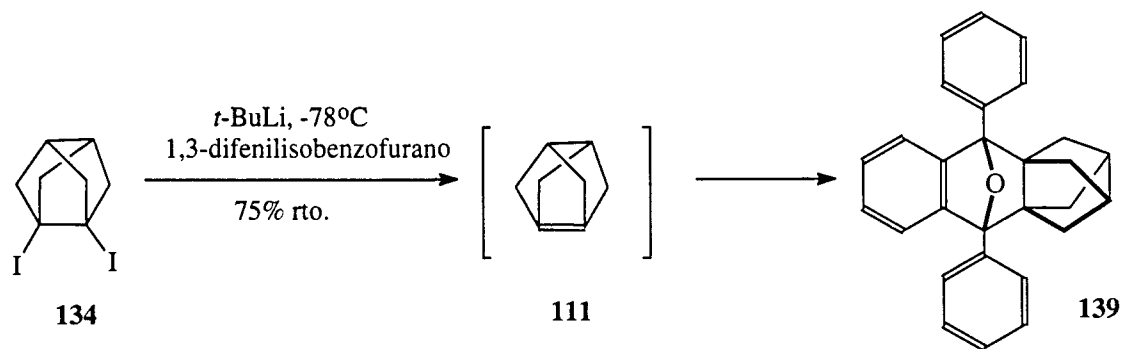


Esquema 102

2.5. Generación, atrapado y dimerización de triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 111.

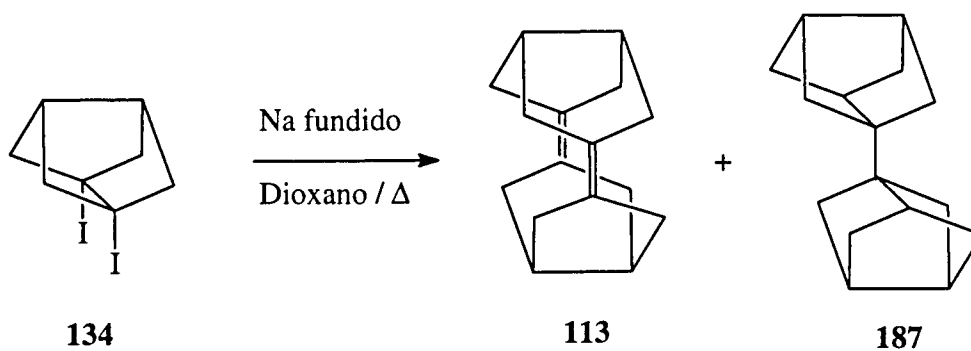
Una vez generado y dimerizado el alqueno piramidalizado 138, decidimos trabajar con el compuesto diyodado 134, que debía proporcionar, razonablemente, resultados muy similares a los obtenidos con su análogo dimetilado 135. Efectivamente, la reacción de 134 con *t*-butillitio en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano (DPIBF) y en condiciones similares a las descritas previamente para 135, proporcionó, tras purificar el crudo de reacción por cromatografía en columna sobre gel de sílice, el correspondiente aducto Diels-Alder derivado del DPIBF y el alqueno piramidalizado 111 con un rendimiento en producto cristalizado del 75% (esquema 103).

En este caso, no ensayamos la captura de 111 con el 11,12-dimetilen-9,10-etanoantraceno, 169 ya que disponíamos de una cantidad limitada del precursor 134 y consideramos que el atrapado de 111 con 169 aportaría poco a lo ya conocido.



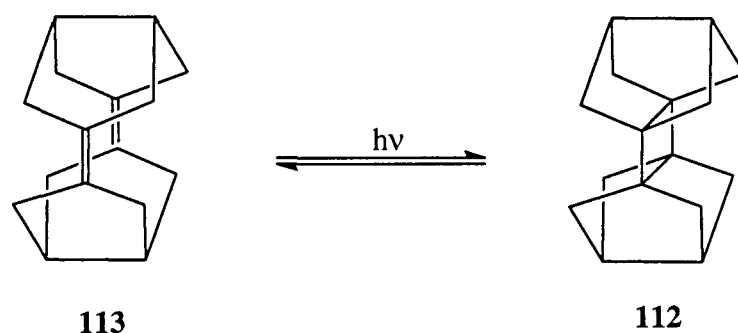
Esquema 103

Una vez atrapado el alqueno piramidalizado **111** decidimos intentar su dimerización. Teniendo en cuenta la experiencia previa con el derivado dimetilado no intentamos la dimerización utilizando *t*-butil-litio, sino que directamente ensayamos la reacción de **134** con sodio fundido a reflujo de dioxano. Dicha reacción nos proporcionó, de forma similar a como había sucedido con el producto dimetilado, una mezcla del correspondiente dímero diénico **113** y otro producto. Por cromatografía en columna sobre gel de sílice se pudo separar **113** (80% de rendimiento) que pudo caracterizarse completamente por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. El otro producto, del que únicamente pudimos obtener su espectro de masas pudimos identificarlo, teniendo en cuenta su peso molecular, la experiencia previa con el derivado dimetilado y los ejemplos relacionados descritos en la bibliografía, como el 1-(triciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1-il)triciclo[3.3.0.0^{3,7}]octano, **187**.



Esquema 104

A continuación decidimos irradiar **113** de forma similar a como habíamos hecho con **142** para obtener el dímero ciclobutánico correspondiente **141**. Sin embargo, sorprendentemente, cuando **113** se irradió durante 4 horas en las mismas condiciones que habían permitido la obtención de **141**, no se obtuvo **112** puro, sino una mezcla de éste impurificado con el dieno **113**. Cuando se alargó el tiempo de irradiación hasta 6 horas el resultado seguía siendo el mismo, se obtenía una mezcla de **112** y **113** en la que el derivado ciclobutánico era muy mayoritario. De esta mezcla pudieron obtenerse los datos espectroscópicos de RMN de ^1H y ^{13}C de **112**. Sin embargo, cuando se intentó cristalizar el crudo de forma similar a como se había hecho con **141** (cloroformo como disolvente, sin calentar), se obtuvo una mezcla en la que el dieno **113** era ya muy mayoritario. Mayores tiempos de irradiación (hasta 18 horas) proporcionaron una mezcla muy similar a la obtenida con tiempos de irradiación menores (4-6 horas).



Esquema 105

La explicación a la diferencia entre el comportamiento del dímero ciclobutánico **141** y **112** puede ser debida a una menor estabilidad relativa de **112**. Presumiblemente, cuando **113** se irradia proporciona el derivado ciclobutánico **112**. Sin embargo, en el tiempo de manipulación de la muestra (evaporación del disolvente de la reacción y realización del espectro de RMN) **112** comienza a transformarse en **113**, mientras que **141** es más estable y tarda más tiempo en transformarse en **142**. Efectivamente, mientras que la solución deuterocloroformica de **141** requería algunos días a temperatura ambiente para su conversión completa en **142**, en el caso de **112**, en unas horas el dieno **113** era ya muy mayoritario en la solución.

Para intentar explicar la diferencia de comportamiento observado entre **112** y **141** realizamos unos cálculos teóricos. De estos cálculos, que se detallan en el capítulo correspondiente, y de la comparación de los espectros de difracción de rayos X de **141** y **142** puede observarse que cuando **141** se convierte en **142** se acercan los grupos metilos eclipsados lo que aumenta la tensión relativa de **142**, situación que no se da en la conversión de **112** en **113**.

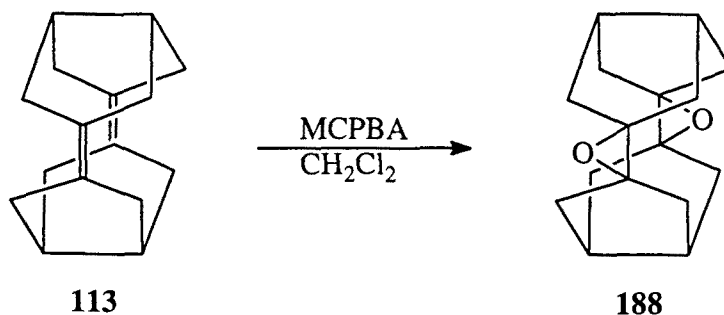
Esta desestabilización, que se observa independientemente del método de cálculo empleado, tiene dos consecuencias:

- la energía de activación del proceso de transformación de **141** en **142** es mayor que la del proceso de conversión de **112** en **113**,
- la exotermia de la reacción de apertura de **141** es menor que la de apertura de **112**.

Además, la hiperestabilidad del dieno **142** es mayor que la de **113**, ya que al hidrogenar **142** se observa de nuevo un acercamiento entre los metilos vecinos.

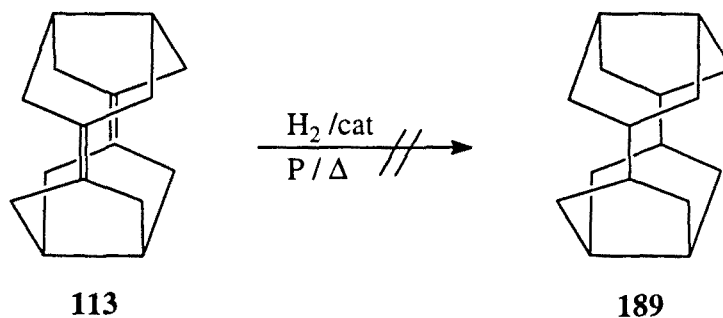
Con algunos miligramos del dieno **113** en nuestras manos decidimos realizar la epoxidación de dicho producto y observar si su reducción era posible por hidrogenación catalítica a diferencia de lo observado para **142**.

La epoxidación de **113** con MCPBA transcurrió con rendimiento cuantitativo y el correspondiente diepóxido **188** pudo caracterizarse plenamente por sus datos espectroscópicos y análisis elemental.



Esquema 106

Por lo que respecta a la hidrogenación de **113** esta no fue posible ni a presión atmosférica ni trabajando en condiciones más energéticas (15 atm de presión a 40°C), recuperándose en todos los casos el producto de partida. La reducción de **113** con diimida, que debe proporcionar, supuestamente sin problemas **189**, no pudo realizarse por falta de muestra.

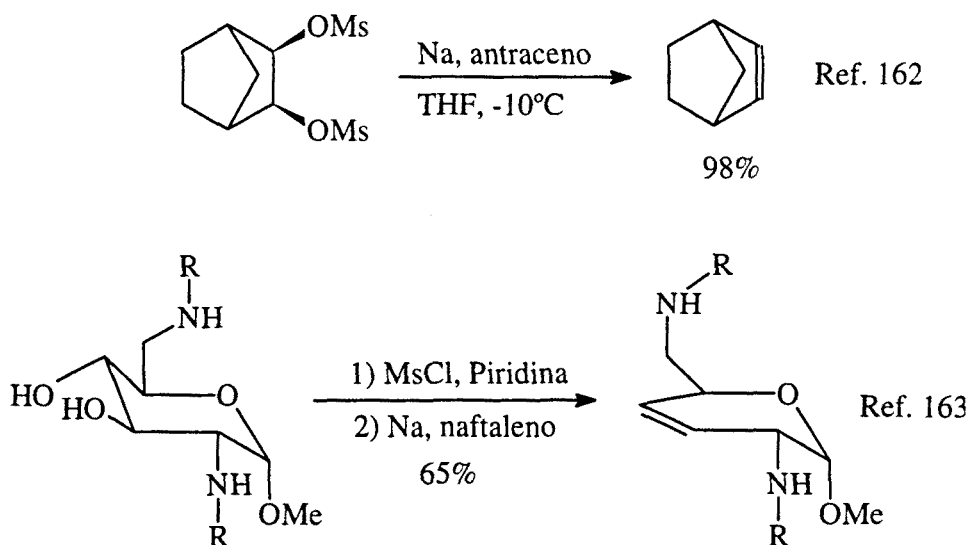


Esquema 107

Como en el caso del dieno **142**, queda pendiente para futuros trabajos profundizar en la reactividad de **113**.

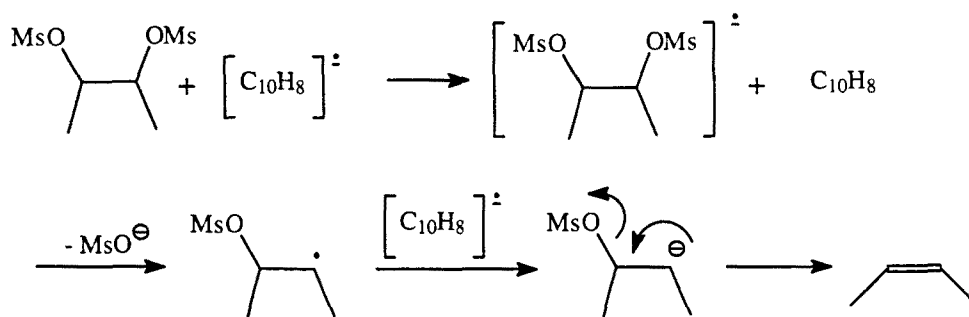
2.6. Intento de generación del alqueno piramidalizado tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{1,6}]dodec-8(9)-eno, 195, a partir del dimesilato de tetraciclo[6.2.1.1^{6,9}.0^{1,6}]dodecano-8,9-diol, 194.

El tratamiento de dimesilatos vecinales con reductores tales como sodio / trimesitilborano, sodio / antraceno o sodio / naftaleno proporciona con buenos rendimientos olefinas.



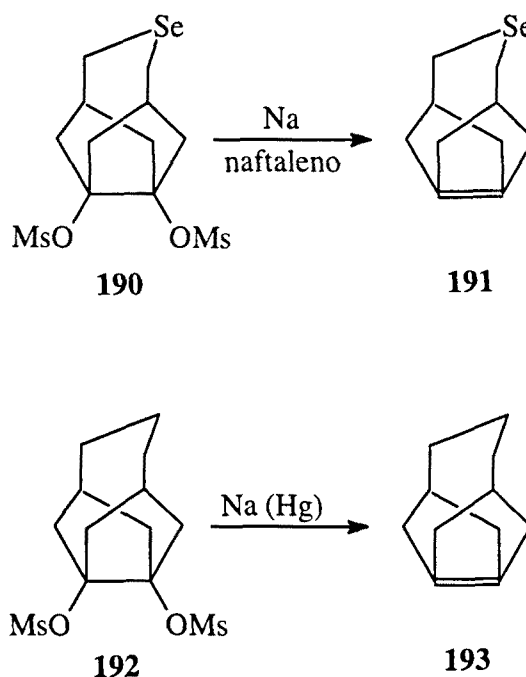
Esquema 108

En el esquema 109 se representa un mecanismo probable para esta transformación.



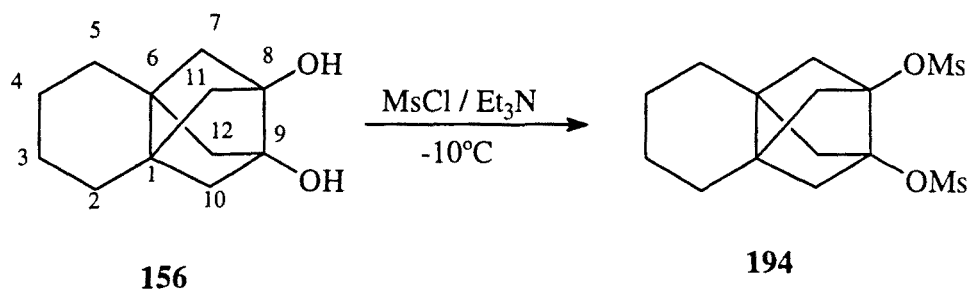
Esquema 109

Este método ha sido aplicado por W. T. Borden y col.¹⁶⁴ al dimesilato **190** para generar el alqueno piramidalizado **191**. Aunque en este caso Borden utilizó una solución de sodio / naftaleno, posteriormente¹⁶⁵, para la obtención de **193** a partir del dimesilato **192** empleó amalgama de sodio, ya que de este modo la purificación del producto final es mucho más fácil (filtración y evaporación del disolvente).



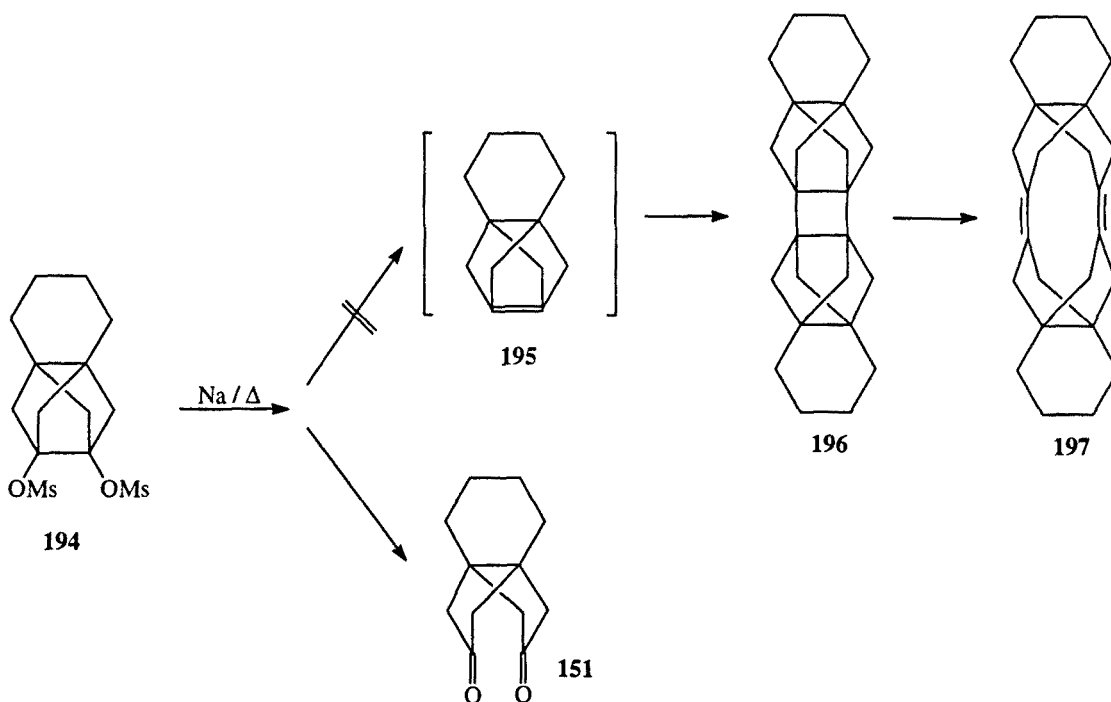
Esquema 110

Con esta idea, y disponiendo del pinacol **156**, decidimos preparar el dimesilato **194** por reacción de **156** con un exceso de cloruro de mesilo en el seno de diclorometano anhidro, el cual se obtuvo con excelente rendimiento (95%).



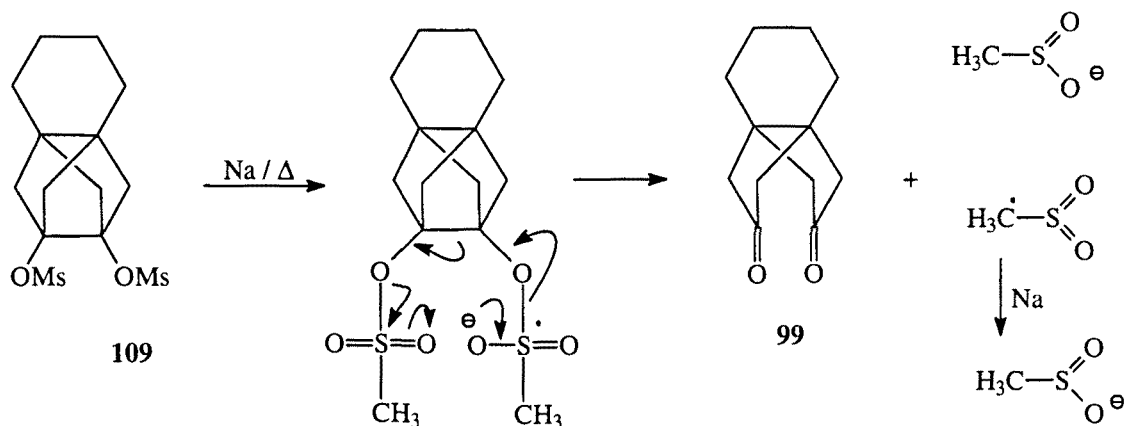
Esquema 111

La reacción del dimesilato **194** con sodio a reflujo de dioxano no condujo a ninguno de los posibles productos esperados, **196** ó **197**, aislando, en cambio, dicetona **151** con un rendimiento del 63%.



Esquema 112

La formación de la dicetona **151** en estas condiciones podría explicarse por el mecanismo recogido en el esquema 113. El exceso de reductor reduciría las distintas especies derivadas del metansulfonato y quizás, en parte también a la propia dicetona, hecho que no se ha comprobado.



Esquema 113

3. GENERACIÓN Y ATRAPADO DE TETRACICLO[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]DEC-7(8)-ENO, 80

3.1. Obtención de tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, 93, a partir de (1 α ,2 β ,6 β ,7 α)-10-oxotriciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-2,6-dicarboxilato de dimetilo, 91.

Una vez generados, atrapados y dimerizados los alquenos piramidalizados tricíclicos 111 y 138 nos encontrábamos en condiciones de intentar generar el alqueno piramidalizado tetracíclico 80 y ensayar su dimerización al dímero ciclobutánico 81.

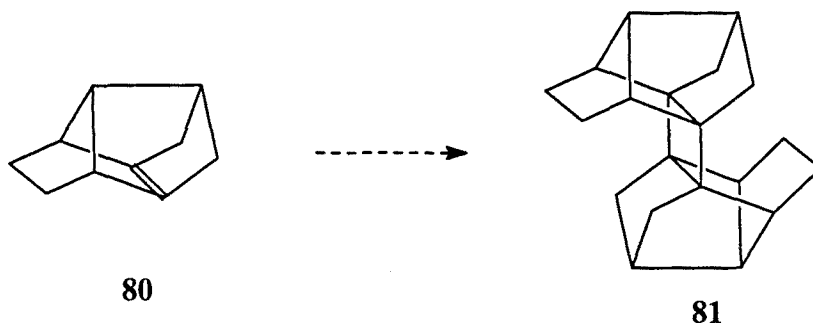
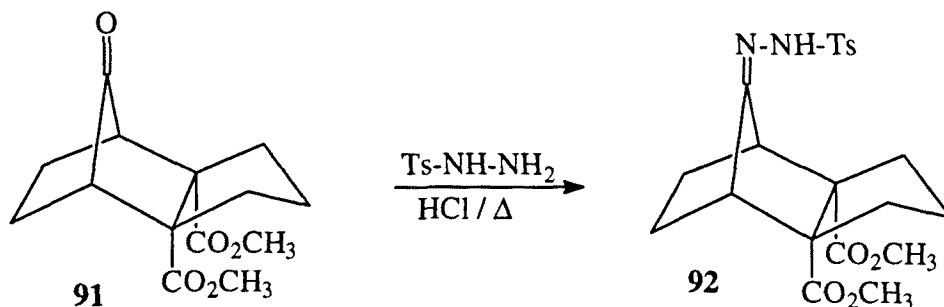


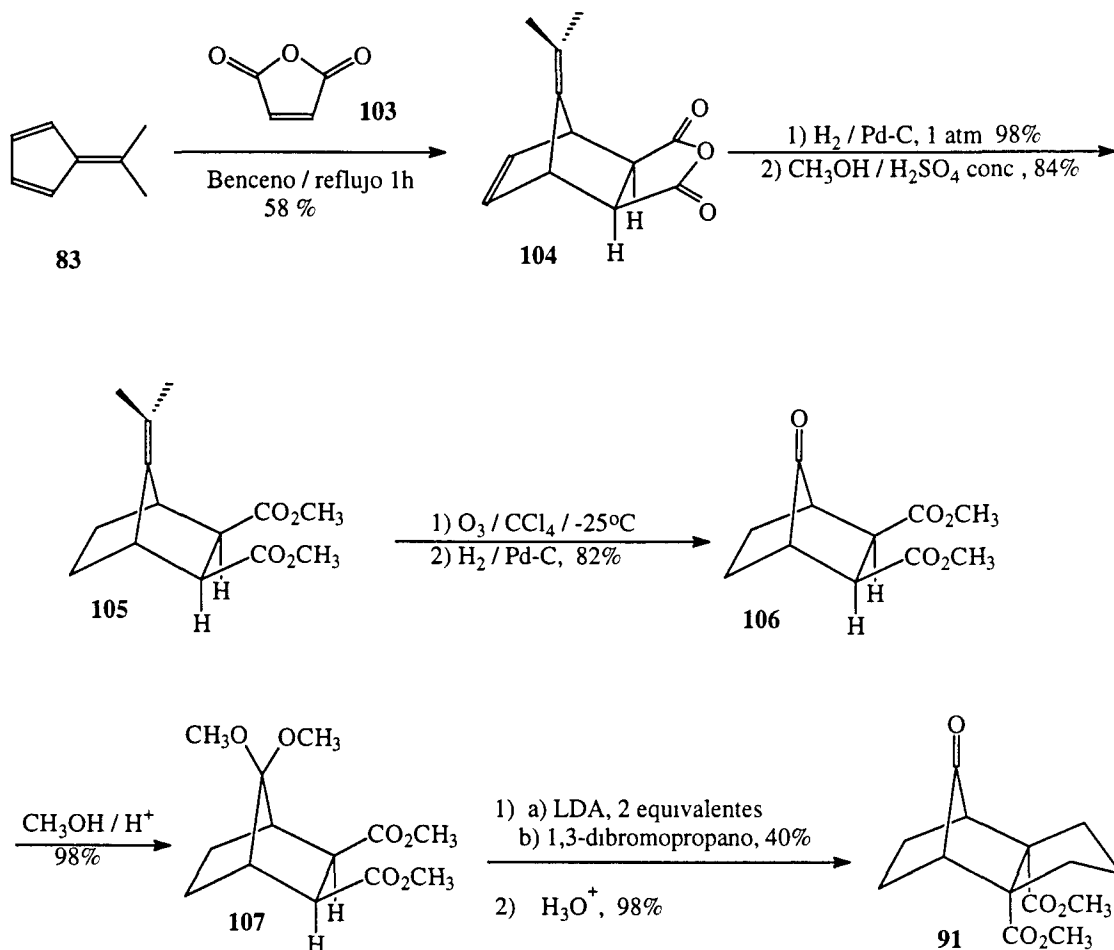
Figura 20

Como ya se ha comentado en la introducción, si bien disponíamos de una secuencia sintética que nos permitía obtener la cetona diester 91 en cantidades del orden de varios gramos, la conversión de ésta en la tosilhidrazona 92 presentaba un comportamiento errático, alternándose operaciones con buenos rendimientos con otras que, en aparentemente idénticas condiciones de reacción, proporcionaban producto de partida junto a otros productos derivados de la tosilhidrazida^{51b}. En consecuencia, decidimos preparar varios gramos de cetona diester 91 para reinvestigar las condiciones de obtención de la tosilhidrazona 92.



Esquema 114

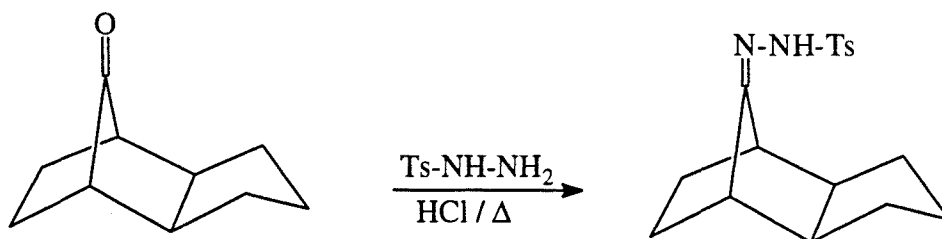
La preparación de **91** se llevó a cabo con facilidad, siguiendo la secuencia del esquema 115 y obteniendo rendimientos muy similares a los descritos en la Tesina de Licenciatura de A. Jorge^{51b}.



Esquema 115

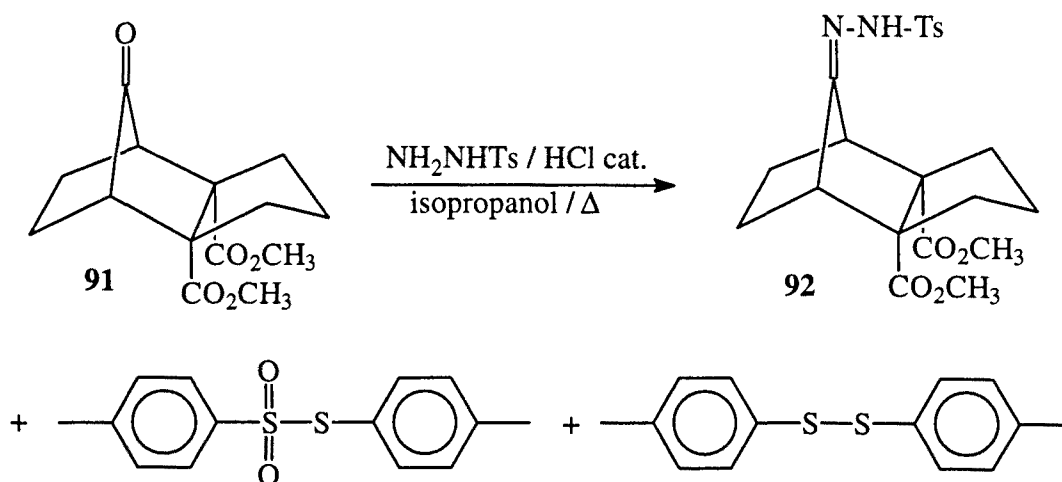
La formación de la tosilhidrazona **92** a partir del cetodiéster **91** se estudió en diversas condiciones, variando la proporción de tosilhidrazida respecto a **91** desde 1:1 a 3:1, el tiempo de reacción, entre 24 y 72 horas, la temperatura y el disolvente, siempre bajo catálisis ácida. Como norma general podemos resumir que, independientemente del tiempo de reacción, el exceso de tosilhidrazida y el disolvente utilizado, en los ensayos realizados a temperatura ambiente o a reflujo de metanol se recuperaban inalterados los productos de partida.

Debe destacarse el hecho que Neff y Nordlander¹⁶⁶ habían descrito la preparación de la tosilhidrazona de la triciclo[5.2.1.0^{2,6}]decan-10-ona por reacción de ésta con tosilhidrazida en el seno de metanol a reflujo catalizado por HCl concentrado (esquema 116).



Esquema 116

Similares resultados se obtenían al realizar la reacción a reflujo de etanol, aunque con tiempos de reacción largos (72-96 horas) aparecían productos de descomposición de la tosilhidrazida. Finalmente, se consiguió obtener una mezcla de tosilhidrazida, cetona de partida, tosilhidrazona y productos de descomposición de la tosilhidrazida^{51b} de forma bastante repetitiva cuando la reacción se realizó a reflujo de isopropanol durante 24-36 horas con un exceso 1.5:1 ó 2:1 de tosilhidrazida. Sin embargo, la proporción de los diferentes productos variaba considerablemente, sin causa aparente, de una operación a otra.



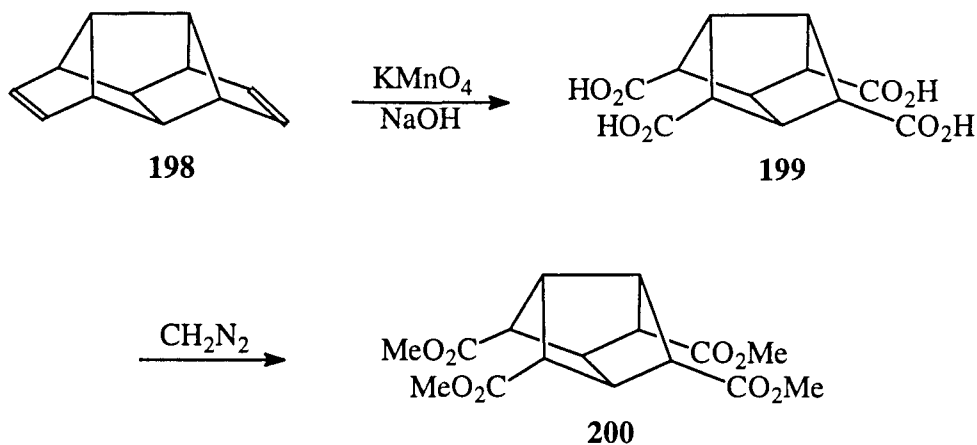
Esquema 117

Por otro lado, el exceso de tosilhidrazida y los productos de su descomposición, dificultaban notablemente la purificación de la tosilhidrazona. Si bien, en ocasiones, ésta pudo cristalizarse de isopropanol, en otras cristalizaban mezclas de varios productos y no se consiguió obtener **92** puro. En otras operaciones decidimos someter los crudos de reacción a cromatografía en columna sobre gel de sílice, pero nos encontramos con dos problemas. Por un lado, si bien los productos de descomposición de la tosilhidrazona eluían con hexano y se separaban con facilidad, la separación de **91**, **92** y la tosilhidrazida era complicada y no se consiguió una buena separación. Por otro lado, la proporción obtenida de **92** después de columnar respecto a la cantidad que contenía el crudo, era considerablemente menor, es decir que, al parecer la tosilhidrazona se descomponía en la columna.

Debido a la imposibilidad de preparar la tosilhidrazona **92** de una forma completamente repetitiva, en la presente Tesis Doctoral nos planteamos una nueva secuencia sintética para obtener **43** utilizando un precursor diferente de la tosilhidrazona **92**.

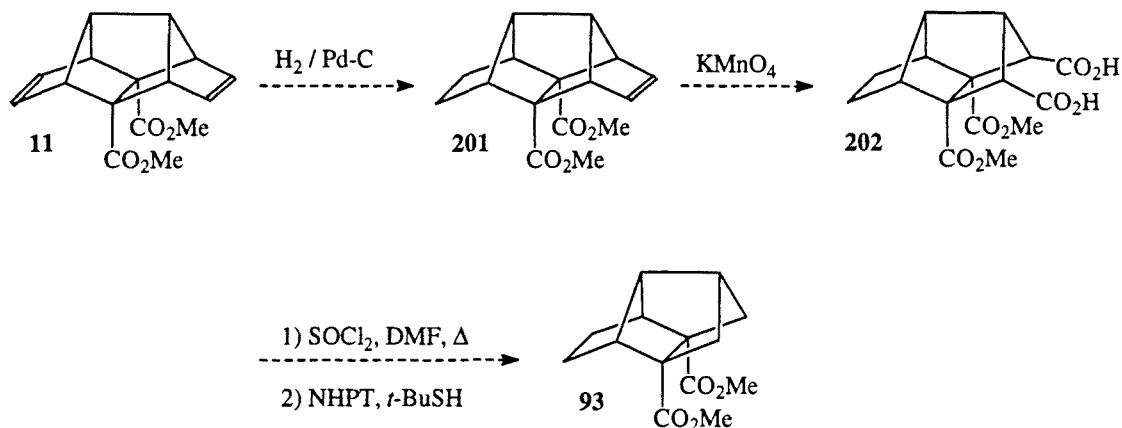
3.2. Obtención de tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, **93 a partir de pentaciclo[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodeca-5,11-dieno-8,9-dicarboxilato de dimetilo, **11**.**

En 1980, L. A. Paquette¹⁶⁷ describió la oxidación con KMnO_4 del dieno pentacíclico **198** y la posterior esterificación con diazometano del crudo obtenido para sintetizar el tetraester tricíclico **200** (esquema 118).



Esquema 118

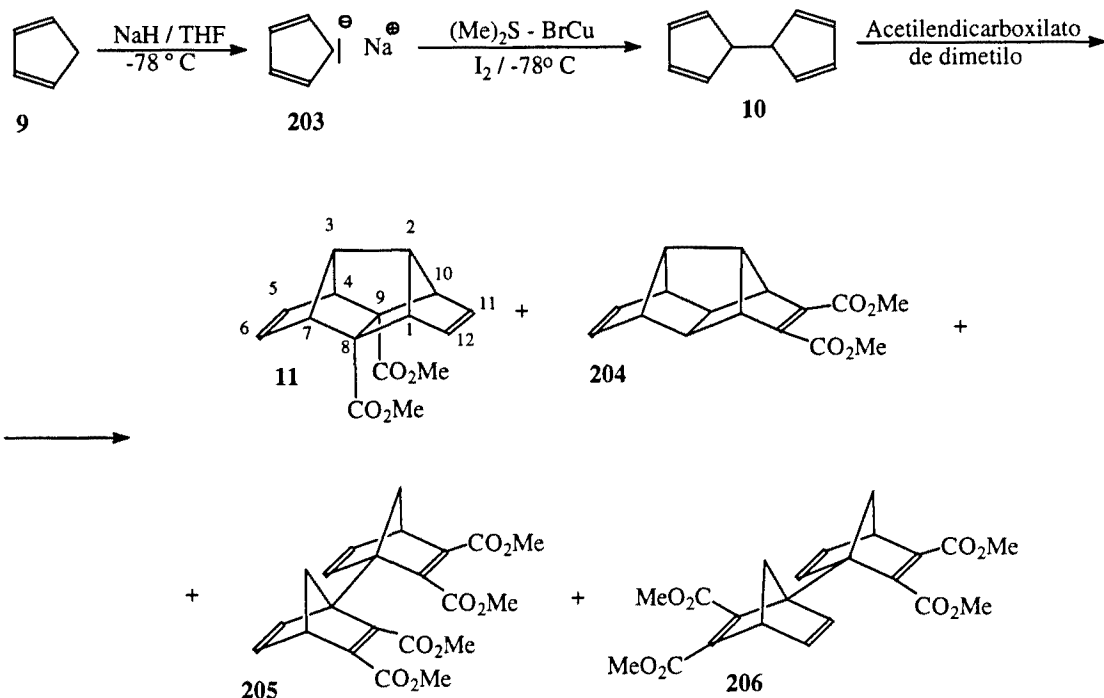
El compuesto **11** es un compuesto descrito, relativamente fácil de preparar¹⁶⁸ que podría utilizarse como producto de partida para la obtención del diéster tetracíclico **93**, como se indica en el esquema 119. La monohidrogenación de **11** podría conducir al diéster pentacíclico **201**, su oxidación, de forma análoga a la de Paquette, podría proporcionar el diéster diácido tetracíclico **202**, cuya descarboxilación utilizando el método de Barton¹²² podría proporcionar **93** (esquema 119). Por tanto, decidimos llevar a cabo esta nueva secuencia sintética para obtener **93**.



Esquema 119

3.2.1. Obtención de pentaciclo[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodeca-5,11-dieno-8,9-dicarboxilato de dimetilo, **11**.

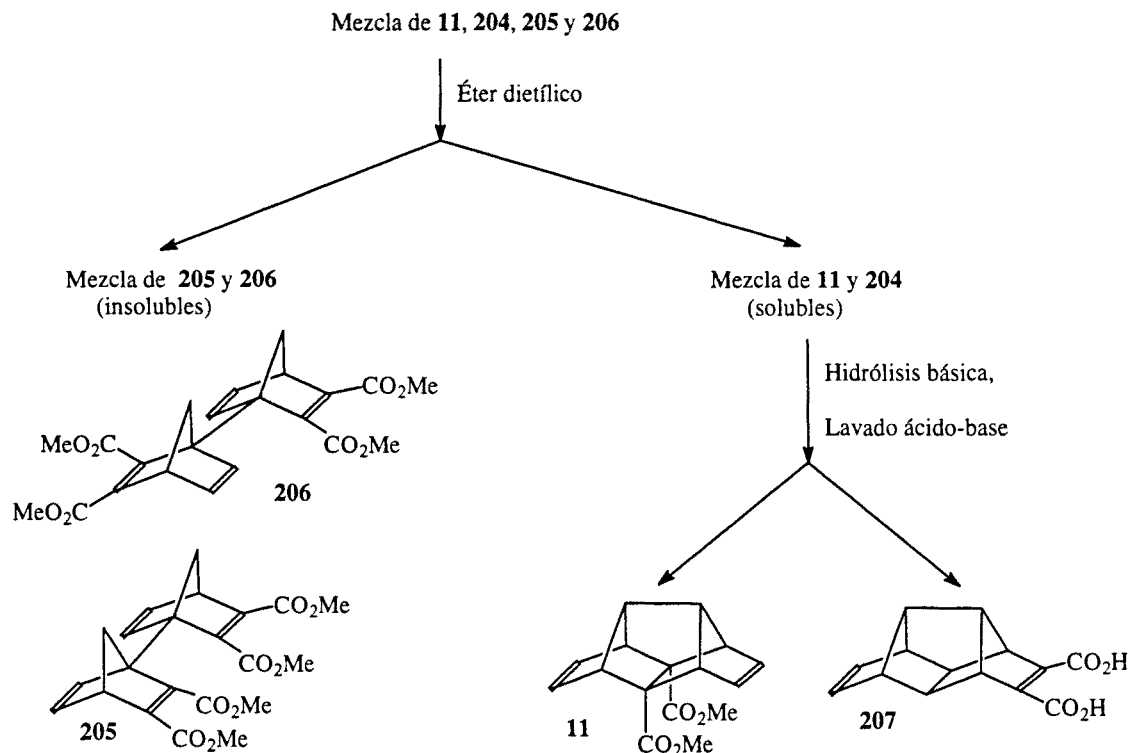
El compuesto **11** fue descrito en 1974 simultáneamente por los grupos de E. Hedaya⁴⁵ y L. A. Paquette^{168a}. Su obtención implica, en primer lugar, la preparación de 9,10-dihidrofulvaleno, **10**, por acoplamiento oxidativo con I_2 a -78°C de la sal sódica del ciclopentadieno, obtenida por reacción de éste con hidruro sódico. A continuación, a la solución de 9,10-dihidrofulvaleno a -78°C se le añade acetilendicarboxilato de dimetilo, teniendo lugar una doble reacción Diels-Alder¹⁶⁹ que proporciona una mezcla de los diésteres pentacíclicos **11** y **204** impurificada con los diaductos **205** y **206** (esquema 120).



Esquema 120

En los trabajos originales de Paquette y Hedaya, la separación de esta mezcla era complicada e implicaba la destilación fraccionada de los productos. Afortunadamente, Paquette y col., han descrito posteriormente en *Org. Synth.*^{168b} un procedimiento mejorado que permite la síntesis de **11** a escala de 20-30 gramos (esquema 121).

En primer lugar, la mezcla de reacción se lava con éter dietílico en el que son insolubles **205** y **206**. Posteriormente, la mezcla de **11** y **204** se trata con KOH / metanol a 0-10°C, condiciones que hidrolizan **204** pero no **11**, debido al mayor impedimento estérico de los grupos ester. Un lavado ácido-base permite la separación de **11** del diácido pentacíclico **207**. El rendimiento final descrito para el diéster **11** es de 11-18%. En nuestro caso los rendimientos obtenidos siguiendo este procedimiento se encuentran entre el 7-10%.

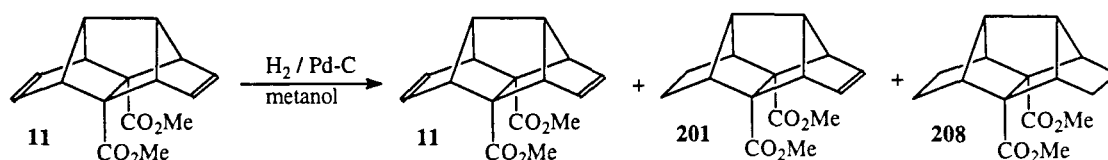


Esquema 121

3.2.2. Hidrogenación catalítica parcial de 11: Obtención de pentaciclo [6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]dodec-5-en-8,9-dicarboxilato de dimetilo, 201.

Las primeras hidrogenaciones de 11 realizadas con Pd-C al 5% como catalizador, a presión atmosférica con metanol como disolvente y con un equivalente de hidrógeno, demostraron, como era previsible, que no había diferencias apreciables entre la velocidad de hidrogenación de los dos dobles enlaces, obteniéndose una mezcla de producto de partida 11, monorreducido 201, y dirreducido 208. A pesar de que probamos otros catalizadores (PtO₂, Ni-Ra) y temperaturas (0°C i -20°C) no pudimos aumentar la selectividad. Tampoco se observaron diferencias cuando se utilizaron otros disolventes (etanol, éter). De todas maneras, esta metodología poco elegante, fue efectiva y permitió obtener 201, con un 50-60% de rendimiento por hidrogenación controlada de 11 (CG) a presión atmosférica y temperatura ambiente utilizando Pd-C al 5% como catalizador y metanol como disolvente, deteniendo la reacción cuando la proporción de 201 alcanzó un máximo (50-60%, área relativa por CG).

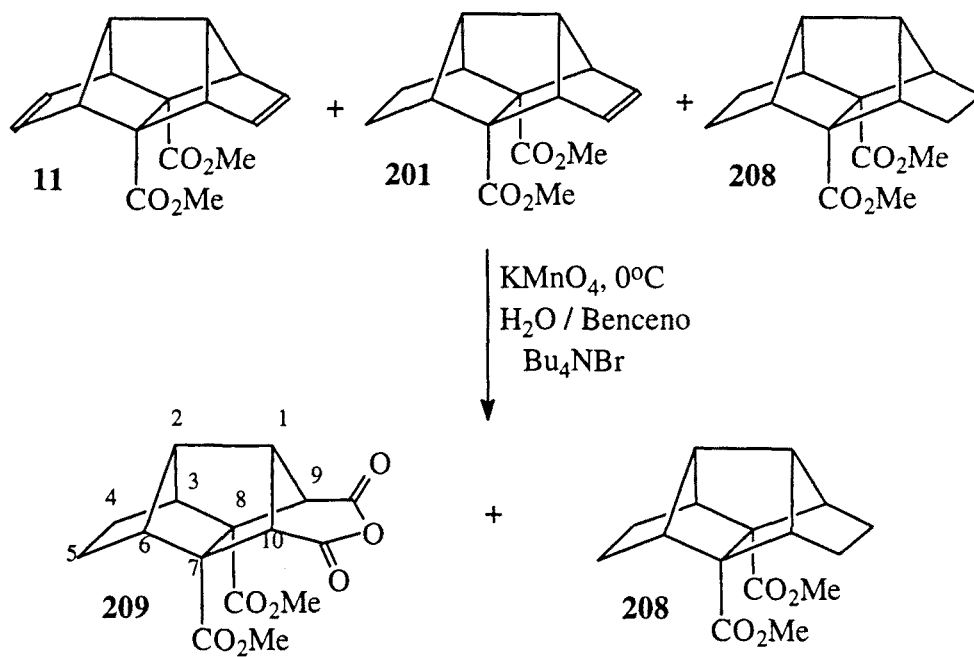
Después de filtrar el catalizador y evaporar el disolvente a sequedad se obtuvo prácticamente de forma cuantitativa una mezcla de **11**:**201**:**208** en relación aproximada de 1:2:1. Si bien estos productos se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo para caracterizar completamente **201**, con finalidad sintética se puede operar directamente con la mezcla de reacción, tal como se indica en el apartado siguiente.



Esquema 122

3.2.3. Oxidación de la mezcla de **11**, **201** y **208**: aislamiento de **208** y obtención del anhídrido del ácido (3 α ,6 α ,7 β ,8 β ,9 β ,10 β)-7,8-bis(metoxicarbonil)-tetracyclo [5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-9,10-dicarboxílico, **209**.

Como hemos comentado previamente, **201** pudo separarse de **11** y **208** por cromatografía en columna. No obstante, consideramos que, desde el punto de vista sintético, la oxidación directa de la mezcla resultaría más conveniente y que podríamos separar el diácido **202**, resultante de la oxidación de **201**, de los otros productos. Efectivamente, **208** es un compuesto neutro que podría separarse de los productos de oxidación con un lavado ácido-base y, posiblemente, el producto de oxidación de **11** sería suficientemente polar como para poder separarse de **202** sin dificultad. Cuando la mezcla de **11**, **201** y **208** se sometió a oxidación con KMnO_4 en condiciones de transferencia de fase (benceno / agua / bromuro de tetrabutilamonio)¹⁷⁰, después de separar neutros y acidificar se aisló, no el diácido **202** sino su anhídrido **209** con un rendimiento global desde **11** del 44%. De las fases neutras de la reacción se recuperó el producto dirreducido **208** (esquema 123). Aunque se intentó aislar el producto de oxidación de los dos dobles enlaces de **11**, presumiblemente un tetraácido o bien un dianhídrido, por digestión con diferentes disolventes orgánicos del residuo obtenido por evaporación de la fase acuosa ácida no se pudo aislar ningún producto orgánico.



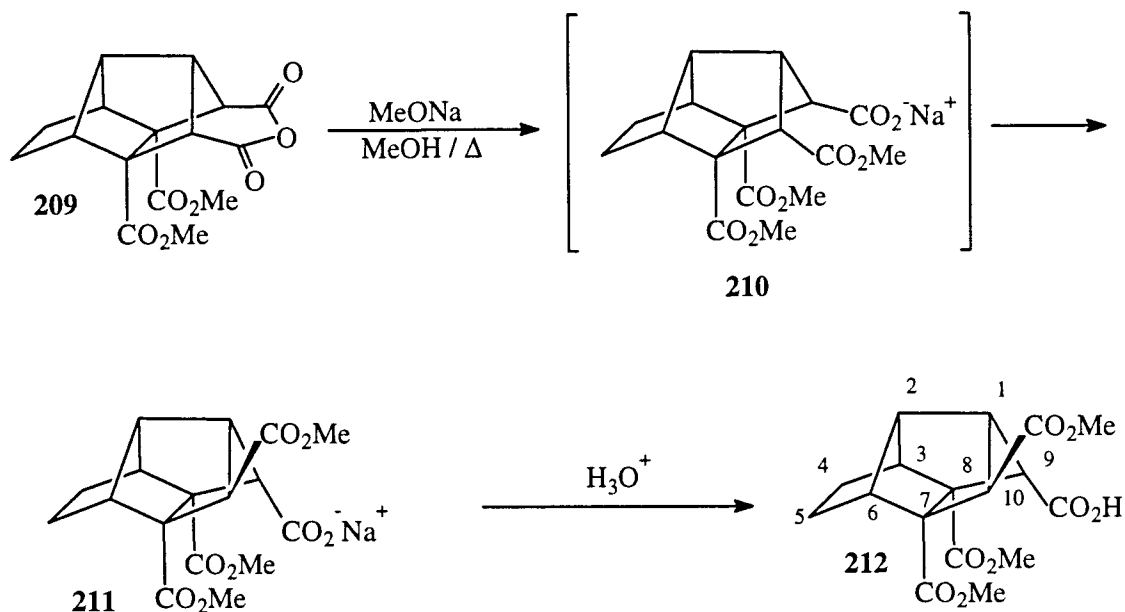
Esquema 123

Debe destacarse que si bien la obtención del anhídrido **209** no es del todo sorprendente, ya que el anillo que se forma es de seis átomos y los dos grupos ácidos se encuentran relativamente cerca, este comportamiento es diferente del observado por Paquette¹⁶⁷ en la oxidación del dieno **198** (ver el esquema 118).

3.2.4. Reacción del anhídrido **209** con metóxido sódico: Obtención del 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}]decan-9-carboxílico, **212**.

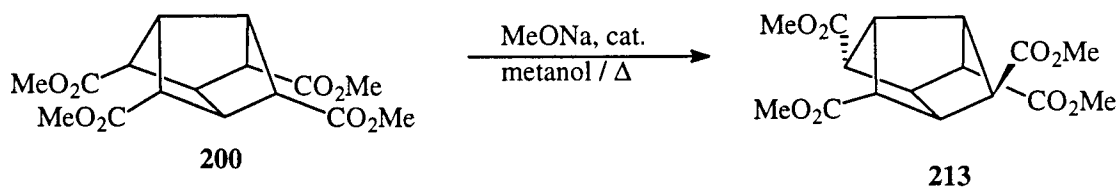
Por tratamiento del anhídrido **209** con disolución acuosa de NaOH se obtuvo una disolución de la sal disódica del diácido **202**. Los diversos ensayos realizados para acidificar cuidadosamente esta solución, utilizando HCl diluido y bajas temperaturas no proporcionaron el diácido, sino que se obtuvo de forma sistemática el anhídrido **209**.

Entonces, decidimos tratar el anhídrido **209** con un exceso de metóxido sódico (3 equivalentes) en el seno de metanol a reflujo. Teóricamente, **209** reaccionaría con el metóxido sódico para dar la sal sódica **210** que podría epimerizarse a la sal del correspondiente triester-ácido **211**.



Esquema 124

Debe mencionarse que el tratamiento del tetraester **200** obtenido por Paquette¹⁶⁷ con una cantidad catalítica de metóxido sódico en el seno de metanol a reflujo proporcionó con rendimiento casi cuantitativo el tetraester **213**.



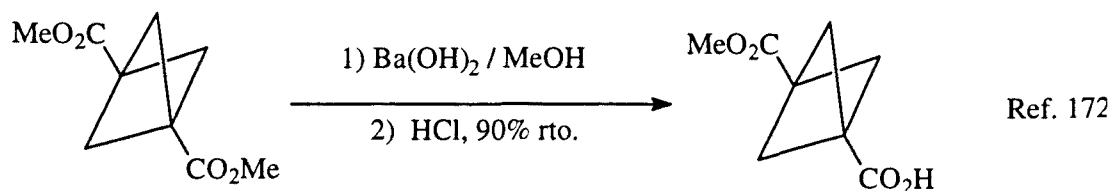
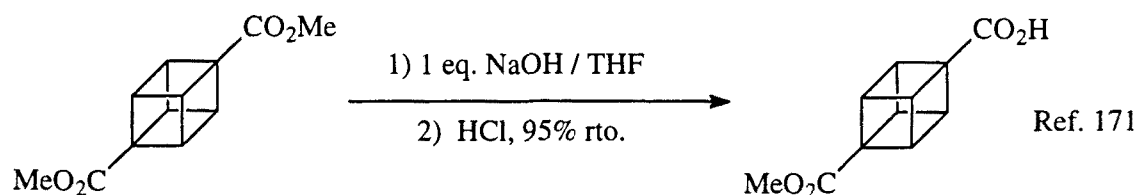
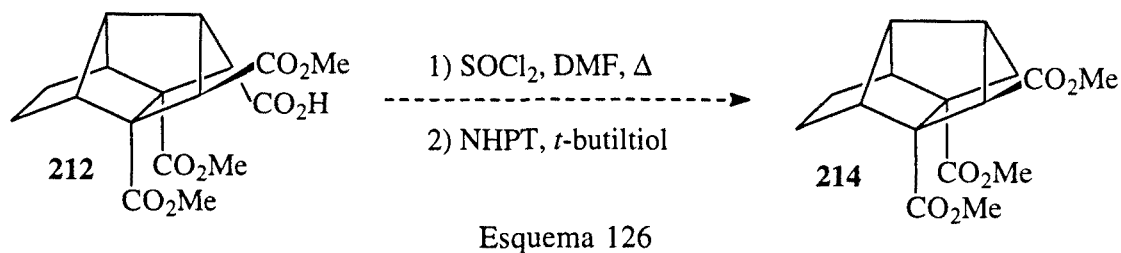
Esquema 125

Efectivamente, la reacción de **209** con 3 equivalentes de MeONa en el seno de metanol a reflujo durante 18 horas proporcionó con un rendimiento del 86% el triester-ácido isomerizado **212**. La intermediación de **210** se puso de manifiesto deteniendo una reacción después de 6 horas de reflujo. El análisis de la mezcla de reacción después del tratamiento habitual por RMN de ^1H y ^{13}C reveló la presencia de una mezcla de **209**, el ácido correspondiente a **210** y **212**.

La disposición α del grupo ester formado en **212** se comprobó al estudiar su espectro de $^1\text{H-RMN}$ como se comenta en el capítulo estructural y espectroscópico. Así, el hidrógeno α -anhídrido de **209** aparece como doblete ($J = 2,7$ Hz) ya que acopla con el protón 1-H. En **212**, el hidrógeno α -ester forma con 1-H un ángulo diedro de casi 90° por lo que este protón aparece como singulete.

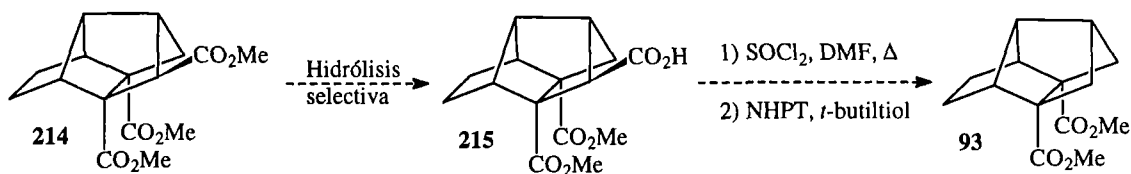
3.2.5. Hidrólisis selectiva del triester-ácido **212**: Obtención del ácido (\pm)-(3 α ,6 α ,7 β ,8 β ,9 β ,10 α)-7,8-bis(metoxicarbonil)tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-9,10-dicarboxílico, **216**.

Una vez obtenido el compuesto **212**, nos planteamos dos posibles alternativas sintéticas. En primer lugar, podríamos someter **212** a una descarboxilación de Barton que, presumiblemente, proporcionaría el triester **214** (esquema 126). Considerando que en **214** los ésteres cuaternarios serían más difíciles de hidrolizar que el ester terciario, podríamos ensayar una hidrólisis selectiva, por ejemplo, utilizando un equivalente de NaOH en el seno de THF¹⁷¹ o bien utilizando $\text{Ba}(\text{OH})_2$ en el seno de metanol¹⁷² como está descrito en casos relacionados (Esquema 127).



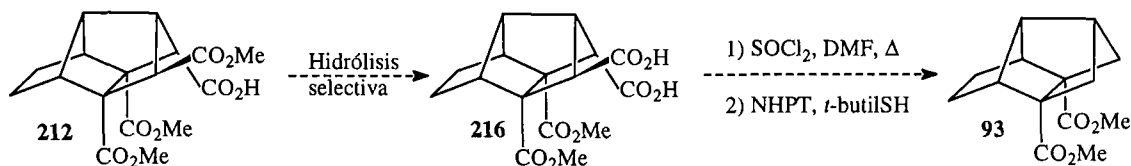
Esquema 127

En nuestro caso, esta hidrólisis conduciría presumiblemente al diester-ácido **215**, la descarboxilación del cual proporcionaría el diester tetracíclico **93**.



Esquema 128

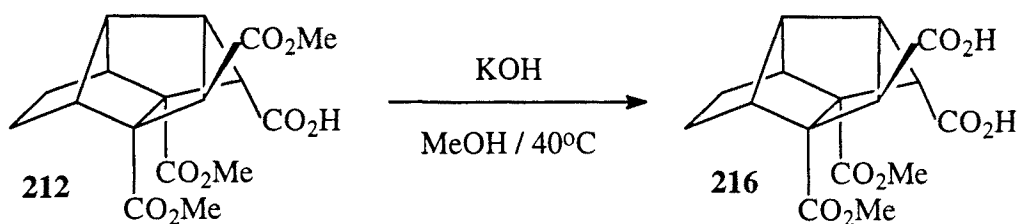
Por otro lado, teníamos la posibilidad de hidrolizar selectivamente uno de los ésteres de **212** para obtener el diester-diácido, **216**, cuya doble descarboxilación nos proporcionaría el diester deseado **93**.



Esquema 129

Obviamente, en primer lugar ensayamos la hidrólisis selectiva de **212** ya que la obtención del diácido **216** supondría un camino más corto hacia el diester **93**. Aunque se intentaron diferentes condiciones de hidrólisis en medio ácido y básico acuoso, el resultado obtenido fue siempre el mismo: recuperación de **212** cuando se trabajaba a temperatura ambiente, y obtención de mezclas de productos de hidrólisis (**216** y otros productos de hidrólisis total o parcial de los ésteres de las posiciones 7 y 8) cuando la reacción se realizaba a reflujo.

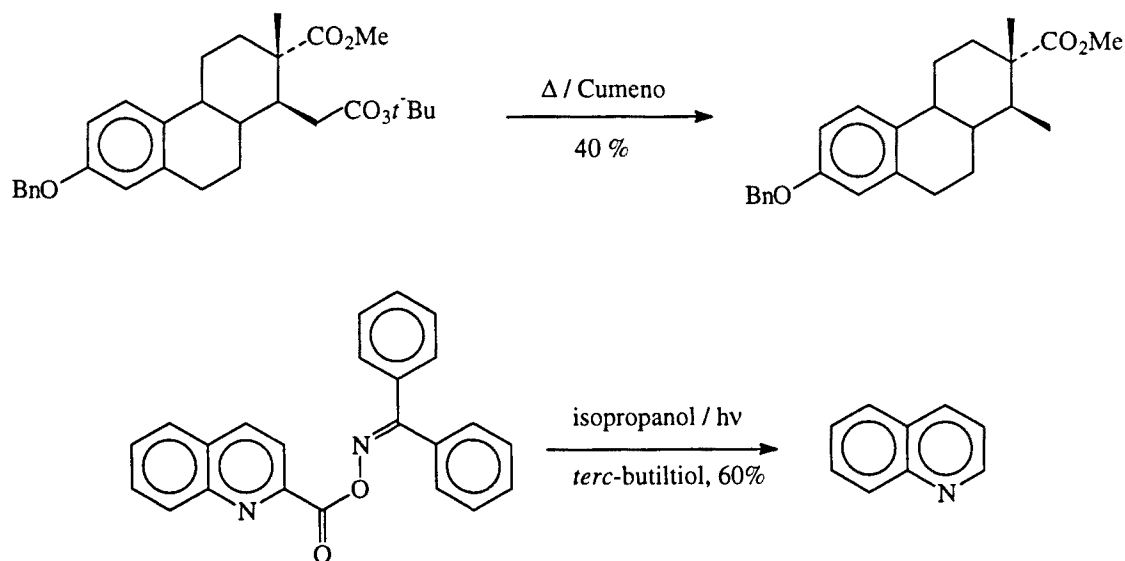
Finalmente, conseguimos la hidrólisis selectiva de **212** a **216** con un rendimiento promedio del 88%, utilizando exceso de KOH en metanol a 40°C durante una hora. Experimentalmente, el aislamiento de **216** se realizó por digestión con cloruro de metileno del residuo obtenido por evaporación del metanol y el agua de la mezcla de reacción previamente acidificada con HCl concentrado. La elevada polaridad de este diácido imposibilita su aislamiento por extracción de la fase acuosa con disolventes orgánicos.



Esquema 130

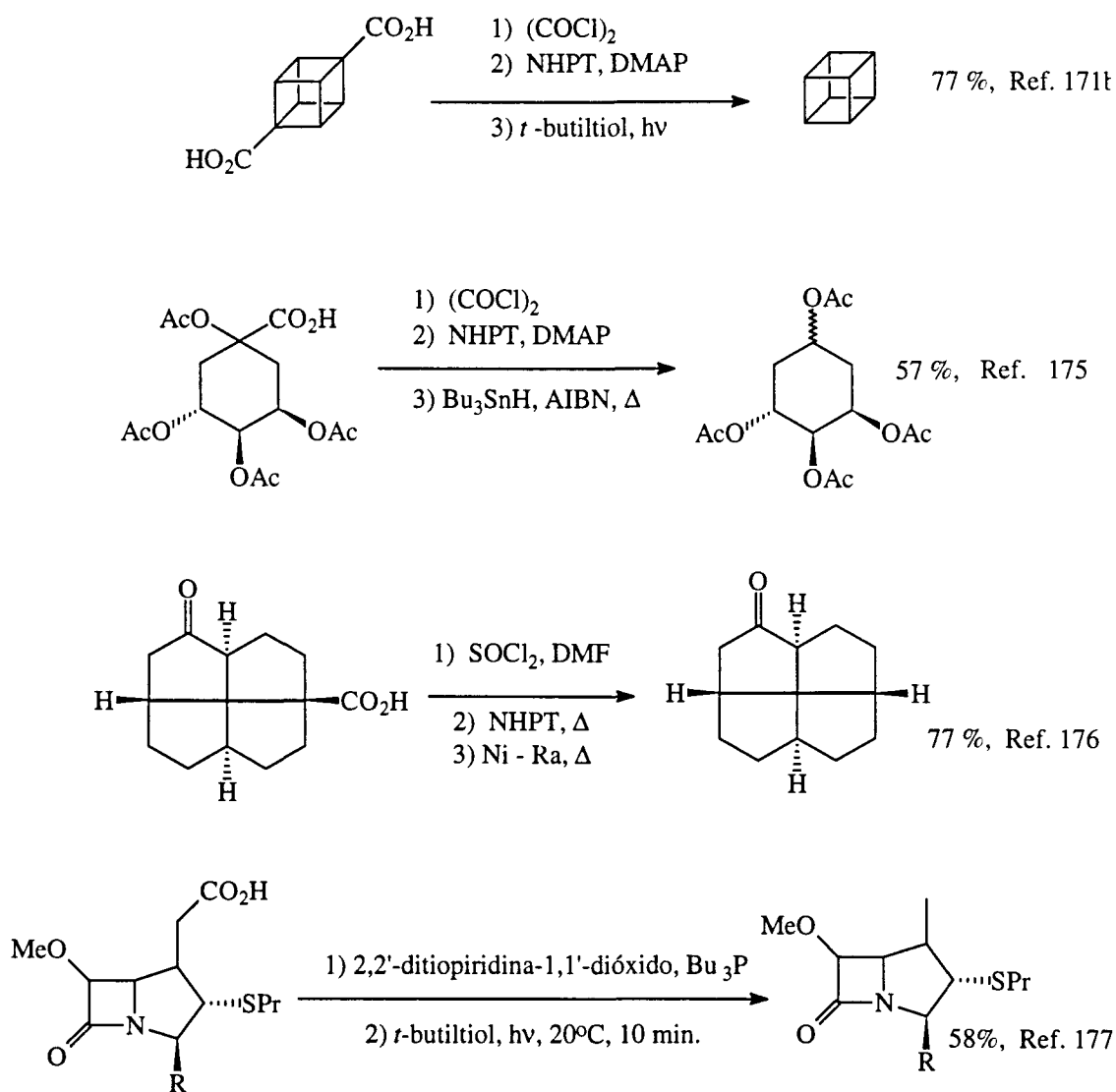
3.2.6. Doble descarboxilación de 216 utilizando el método de Barton: obtención del tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano-7,8-dicarboxilato de dimetilo, 93, y 8,9-dihidrotriquinacén-2,6-dicarboxilato de dimetilo, 218.

Aunque hay otros métodos, como la pirólisis de peroxiesteres *t*-butílicos¹⁷³ o la fotólisis de oximas de O-acil-benzofenonas¹⁷⁴, actualmente, el método de elección para efectuar la descarboxilación de un ácido carboxílico es el de los ésteres tiohidroxámicos ("ésteres de Barton")¹²².



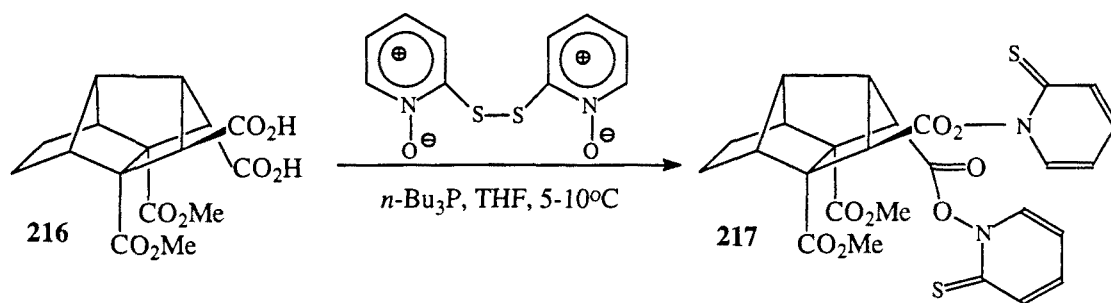
Esquema 131

Como ya hemos comentado previamente, este método está siendo ampliamente utilizado para generar carborradicales y preparar, a partir de éstos, una gran cantidad de derivados. En la descarboxilación de Barton, en primer lugar se prepara el ester tihidroxiámico y, posteriormente, sin necesidad de aislarlo, éste se trata con un reductor, normalmente hidruros de estaño (Bu_3SnH) o tioles (*t*-butiltiol, tiofenol), iniciando la reacción radicalaria en cadena térmica o fotoquímicamente a baja temperatura. Desde el punto de vista práctico es mejor utilizar un tiol ya que el disulfuro de piridilo y alquilo obtenido es más fácil de eliminar que el correspondiente derivado de estaño por un sencillo lavado ácido-base. En el esquema 132 se recogen algunos ejemplos de descarboxilación utilizando diferentes métodos para la obtención del ester tihidroxiámico y diferentes condiciones para la descarboxilación.



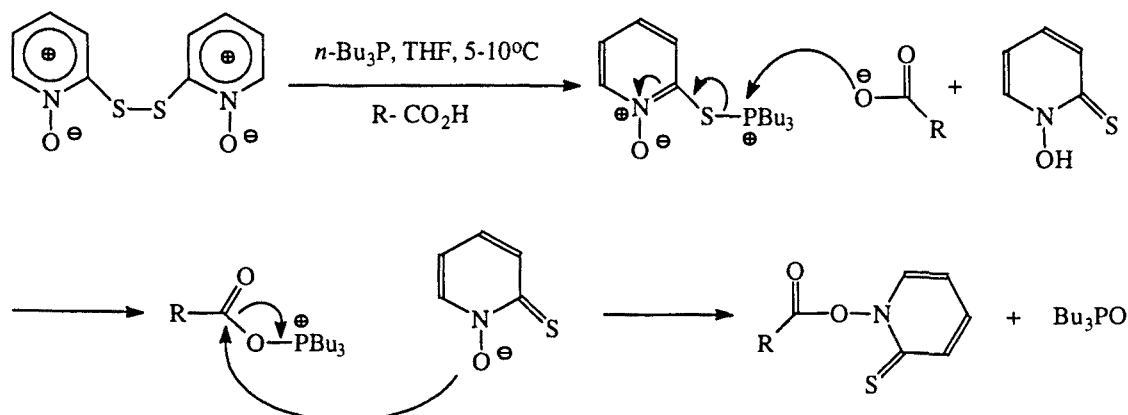
Esquema 132

En nuestro caso, decidimos en primer lugar intentar la descarboxilación a reflujo de benceno y utilizando *t*-butiltiol como dador de hidrógeno. Para la preparación del éster tiohidroxámico **217** (esquema 133), decidimos utilizar el método más reciente¹⁷⁸, que implica la reacción del ácido carboxílico con una mezcla de tributilfosfina y 2,2'-di(tiopiridina)-1,1'-dióxido, en el seno de benceno o THF anhidro, en un matraz protegido de la luz con papel de aluminio.



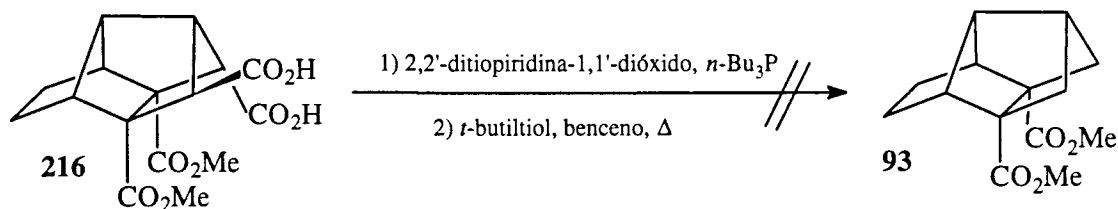
Esquema 133

Este método presenta dos ventajas frente a otros. En primer lugar se utiliza un exceso de tributilfosfina que juntamente con la 2,2'-di(tiopiridina)-1,1'-dióxido puede reaccionar con trazas de agua de manera que nos aseguramos trabajar en un medio anhidro; por otro lado, una vez formado el éster tiohidroxámico, no es necesario aislarlo, sino que el reductor se adiciona al mismo matraz, se retira el papel de aluminio y se irradia o calienta a reflujo. El posible mecanismo¹⁷⁸ implicado en la formación del éster tiohidroxámico se recoge en el esquema 134.



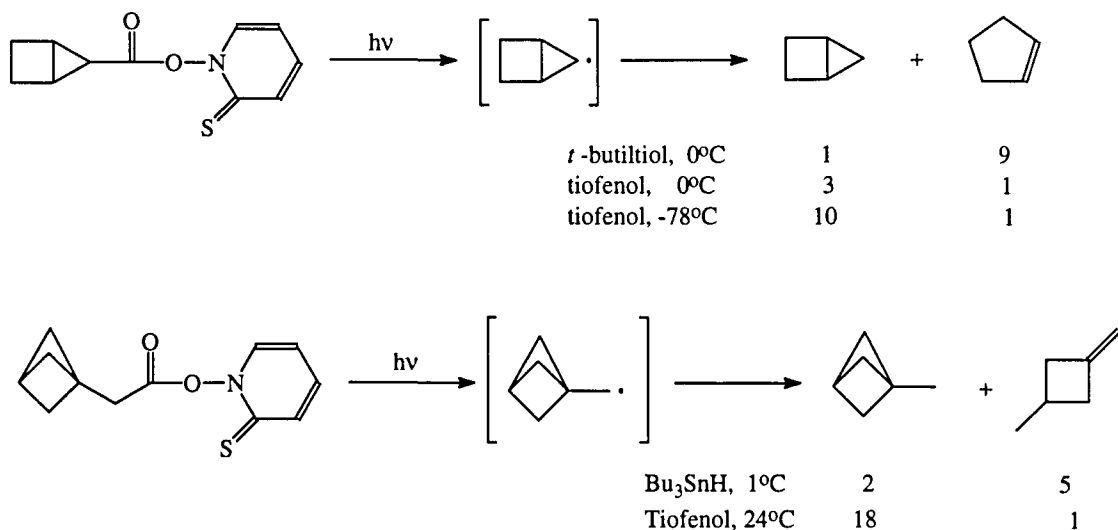
Esquema 134

Cuando ensayamos la reacción a reflujo de benceno utilizando *t*-butiltiol como dador de hidrógeno aislamos una mezcla compleja de productos en la que no detectamos la presencia del éster **93**, observándose, en cambio, la presencia de productos con grupos *t*-butilo y productos con protones olefínicos (RMN de ¹H) que no pudieron ser aislados e identificados, pero que nos sugirieron la presencia de posibles productos de fragmentación.



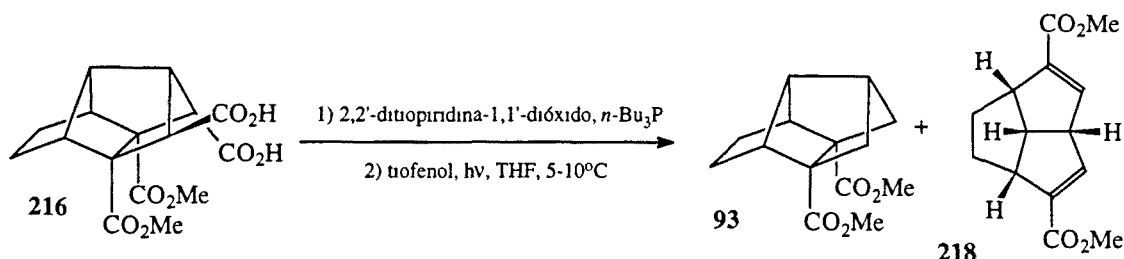
Esquema 135

Entonces, decidimos ensayar la reacción en condiciones más suaves, utilizando una iniciación fotoquímica con una lámpara de filamento de wolframio en el seno de THF y manteniendo la temperatura entre 5-10°C. Por otro lado, y para minimizar los productos de fragmentación, decidimos substituir el *t*-butiltiol por tiofenol, que es unas cien veces más rápido como dador de hidrógeno que el *t*-butiltiol¹⁷⁹. El uso del tiofenol en lugar de *t*-butiltiol había sido descrito previamente en la bibliografía¹⁸⁰ en reacciones en las que se pretendía evitar o disminuir reacciones de fragmentación (esquema 136).



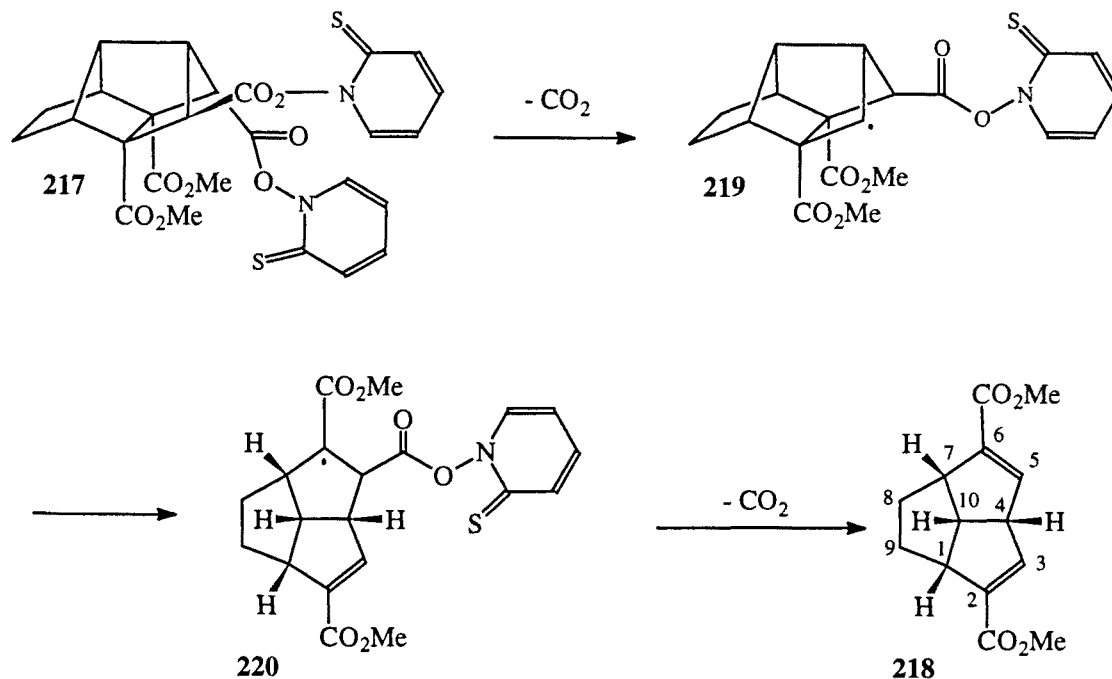
Esquema 136

Cuando fotolizamos el éster bis-tiohidroxámico **217** en el seno de THF anhidro a 5°C utilizando tiofenol como dador de hidrógeno, obtuvimos, con un rendimiento del 42%, un crudo de reacción formado por una mezcla de dos productos, el diéster tetracíclico **93** y otro producto que fue caracterizado como el producto de fragmentación **218** por RMN de ^1H y ^{13}C y por EM.



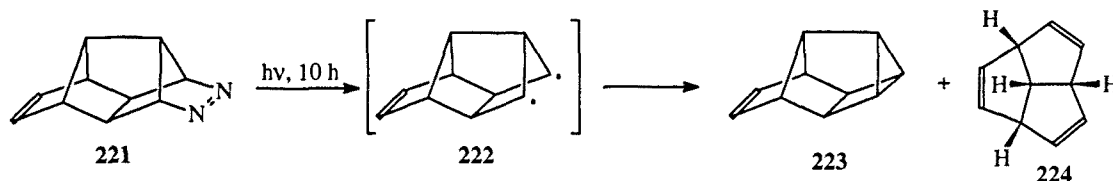
Esquema 137

La formación de **218** puede explicarse considerando la naturaleza radicalaria de los intermedios. La primera descarboxilación da lugar a la formación de un carborradical, **219**, que podría experimentar ruptura del enlace C7-C8 para proporcionar un doble enlace y un radical α -éster más estable, **220**. La segunda descarboxilación daría lugar al compuesto **218**.



Esquema 138

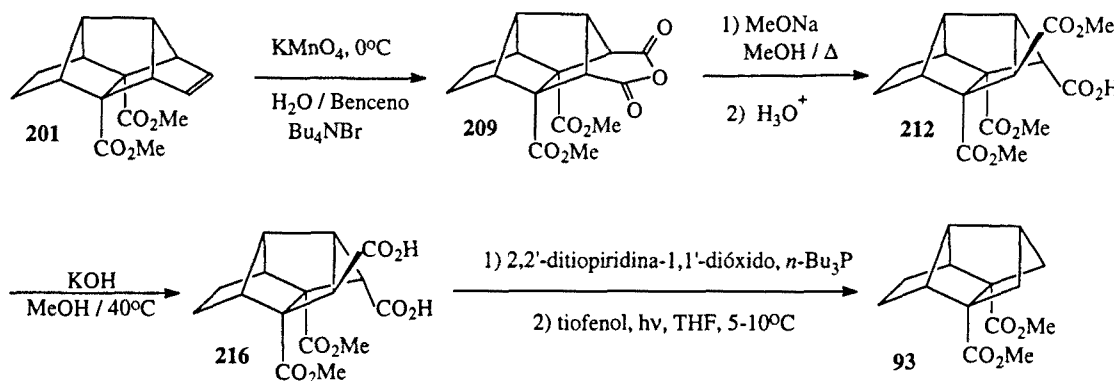
Un proceso relacionado había sido descrito por Paquette¹⁸¹ en la fotólisis del pirazeno pentacíclico **221**. Cuando **221** se irradió durante 10 horas en el seno de pentano con una lámpara de mercurio de media presión, se aisló una mezcla compleja de productos, siendo mayoritarios el compuesto pentacíclico **223** (30%) y triquinaceno, **224** (60%).



Esquema 139

La separación de **93** y **218** se realizó, con cierta dificultad por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con mezclas de hexano y acetato de etilo, obteniendo **93** con un 30% de rendimiento y **218** con un 9% de rendimiento. Dejamos pendientes para próximos trabajos la optimización de la doble descarboxilación de **93**, con el objeto de disminuir las cantidades del diéster tricíclico **218**.

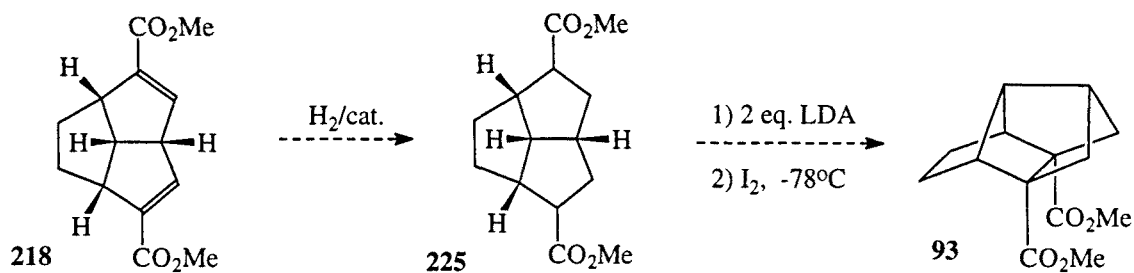
Con la obtención del diéster **93** por descarboxilación del diácido **216** quedaba alcanzado un nuevo objetivo de la presente Tesis Doctoral, esto es, la preparación del diéster tetracíclico **93** por un método que no implicase la tosilihidrazona **92**. A partir de este momento, nos encontrábamos en condiciones de obtener el diéster **93** en cantidad y en un período de tiempo relativamente corto.



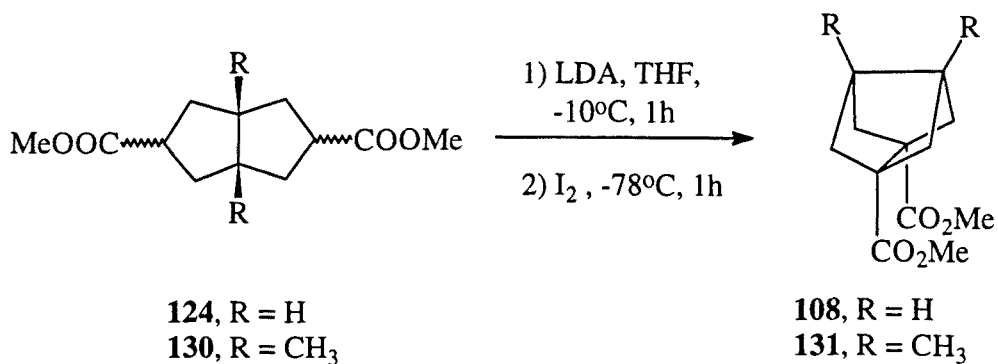
Esquema 140

3.2.7. Obtención de 93 a partir de 218.

Con la finalidad de recuperar el producto **218**, nos planteamos la posibilidad de hidrogenar los dos dobles enlaces y acoplar oxidativamente con yodo el bis-enolato de litio del diéster **225** de manera similar a la que hemos venido utilizando en la presente tesis para la preparación de los diésteres tricíclicos **108** y **131**.

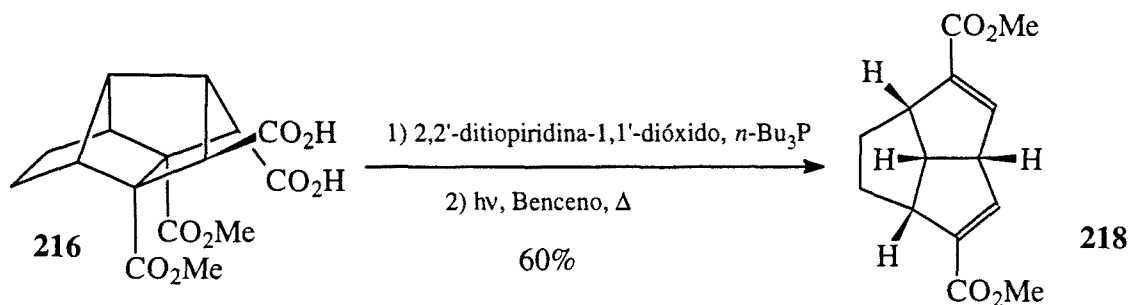


Esquema 141



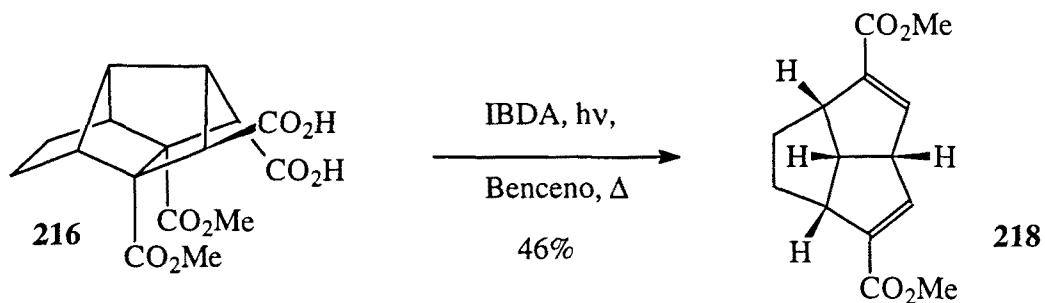
Esquema 142

Si la secuencia del esquema 142 transcurría con buenos rendimientos podía representar una alternativa razonable a la transformación directa de **216** en **93**, ya que, considerando el mecanismo de esta reacción era probable que pudiera mejorarse el rendimiento de **218**. Efectivamente, cuando el ester bis-tiohidroxámico **217** se irradió a reflujo de benceno en ausencia de dadores de hidrógeno se obtuvo una mezcla en la que no se detectó el diester tetracíclico **93** de la que, por cromatografía sobre gel de sílice, pudo aislarse **218** con un 60% de rendimiento.



Esquema 143

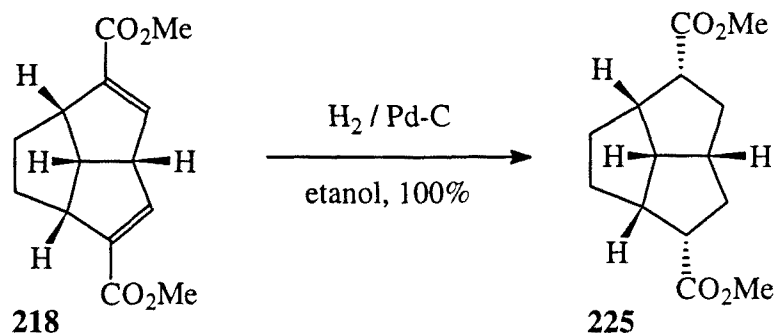
Un menor rendimiento de **218** (46%) se obtuvo en la reacción de **216** con yodosobencenodiacetato (IBDA) irradiando a reflujo de benceno en ausencia de yodo.



Esquema 144

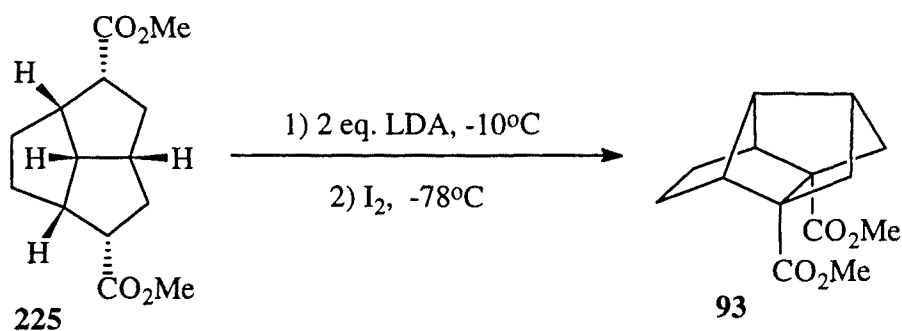
La hidrogenación de **218** a 12 atmósferas de presión utilizando Pd-C como catalizador y etanol como disolvente rindió, con rendimiento cuantitativo, el diester tricíclico **225**. Debe mencionarse que la hidrogenación de **218** conduce únicamente al producto con los grupos éster en disposición β y no se observaron los otros dos posibles estereoisómeros. Esto es consecuencia de la adición del hidrógeno por la cara menos impedida de los dobles enlaces.

La interacción estérica entre los grupos ester en posición β puede justificar las condiciones más enérgicas que fueron necesarias para llevar a cabo esta hidrogenación comparado con las requeridas para hidrogenar el biciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-3,7-dicarboxilato de dimetilo⁴⁶.



Esquema 145

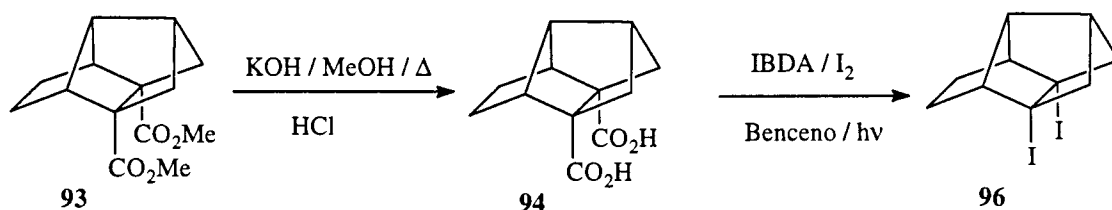
La ciclación de 225 para dar el diéster tetracíclico 93 se realizó, como ya hemos comentado previamente, utilizando las mismas condiciones experimentales que nos habían permitido obtener los diésteres 108 y 131. En primer lugar, se preparó el dienolato de litio del diéster 225 por tratamiento de éste con LDA a -10°C. Posteriormente el dienolato de litio se trató con yodo (1 equivalente) a -78°C aislando, después de cromatografía en columna de gel de sílice, el diéster tetracíclico 15 con un rendimiento aproximado del 10%. Este rendimiento, inferior al obtenido en la ciclación de los diésteres bicíclicos 124 y 130, puede ser debido a que el puente etilénico formado por los carbonos C8 y C9 dificulte la formación del diéster tetracíclico 93, al impedir la aproximación de los carbonos que deben enlazarse.



Esquema 146

3.3. Obtención de 7,8-diyodotetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]decano, 96.

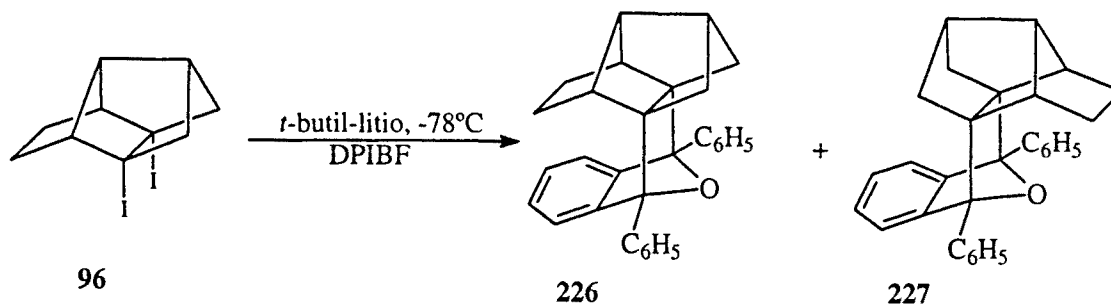
Con cantidad suficiente del diester **93** decidimos preparar el derivado diyodado **96**. La hidrólisis de **93** en condiciones similares a las utilizadas para los diesteres tricíclicos, nos proporcionó, con un rendimiento del 91%, el diácido tetracíclico **94**, que se caracterizó completamente por sus datos espectroscópicos y análisis elemental. La yododescarboxilación de **94** utilizando la metodología puesta a punto para **132** nos proporcionó el correspondiente derivado diyodado **96**, con un rendimiento del 54%.



Esquema 147

3.4. Generación y atrapado de tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]dec-7-eno, 80.

Una vez preparado el compuesto diyodado **96** nos encontrábamos en condiciones de generar el alqueno piramidalizado **80**. Como en los casos anteriores, en primer lugar decidimos capturar el alqueno piramidalizado con 1,3-difenilisobenzofurano. La reacción de **96** con *t*-butil-litio a -78°C en presencia de DPIBF proporcionó una mezcla 1:1 de los dos aductos Diels-Alder posibles. Dicha mezcla no pudo separarse ni por cromatografía en columna sobre gel de sílice ni por cristalización en isopropanol si bien se observó un ligero enriquecimiento en uno de los estereoisómeros. La mezcla de **226** y **227** se caracterizó a través de sus datos espectroscópicos. En un futuro próximo se repetirá esta operación a mayor escala y se intentará caracterizar cada uno de los aductos estereoisoméricos.



Esquema 148

3.5. Intento de dimerización de tetraciclo[5.2.1.0^{2,6}.0^{3,8}]dec-7-eno, **80**.

Finalmente, con los miligramos de producto que nos quedaban (33 mg), decidimos ensayar una reacción de dimerización utilizando el método del sodio fundido a reflujo de dioxano. El análisis del crudo de reacción por CG / EM puso de manifiesto que esta reacción no era tan limpia como las reacciones de dimerización de los alquenos tricíclicos **111** y **138**. En la figura 21 se muestra el cromatograma de gases correspondiente al producto crudo de la reacción obtenido por CG / EM (IQ, metano).

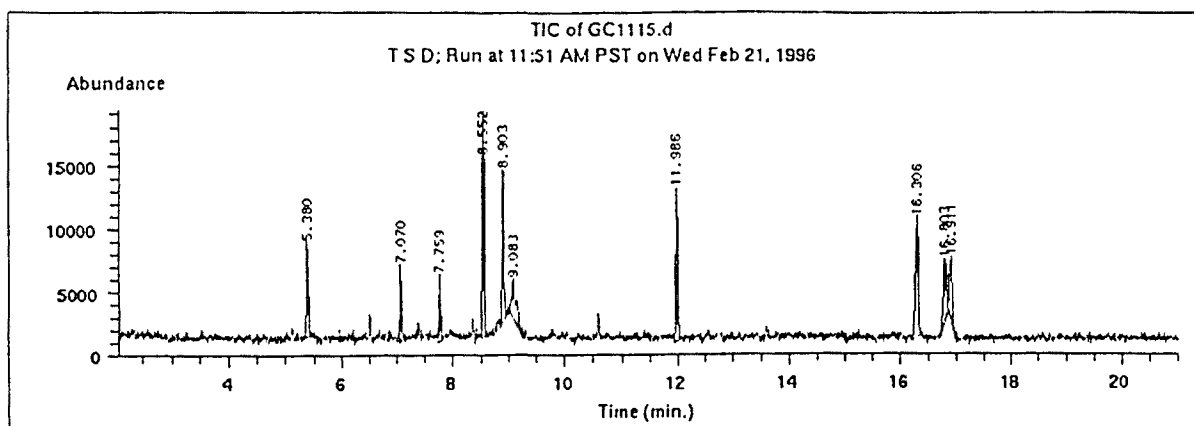
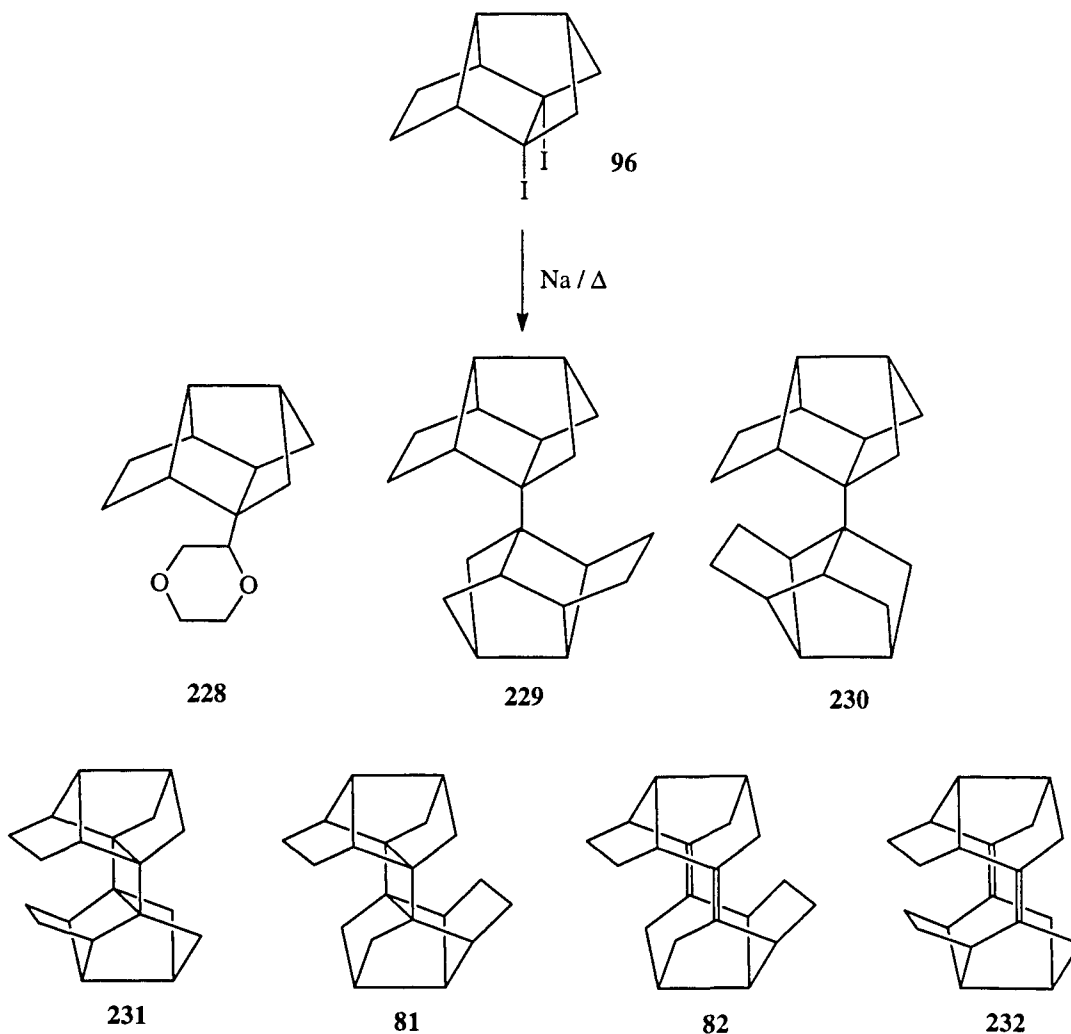


Figura 21

Cabe destacar la presencia en el crudo de reacción de dos compuestos de $t_r = 16,8$ y $16,9$ min. cuyos espectros de masas (IE, ver experimental) presentan ión molecular de $m/z = 264$, que podrían corresponder razonablemente a los dímeros diénicos **82** y **232** más que a **81** y **82** considerando que, bajo estas condiciones de reacción los dímeros ciclobutánicos **112** y **141** se transforman íntegramente en los correspondientes dienos **113** y **142** y que, además, **141**, en las condiciones de registro del espectro de masas (CG / EM) presenta el mismo tiempo de retención y espectro de masas que el dieno **142**, lo que sugiere que **141** se transforma en **142**. Aunque la formación del dímero *sin* en proporción similar al dímero *anti* puede resultar sorprendente *a priori*, es concordante con lo observado en el atrapado del alqueno piramidalizado **80** con DPIBF que conduce a una mezcla prácticamente equimolecular de los dos posibles aductos.



Esquema 149

Además de los productos dímeros se observa un compuesto de $t_r = 11,9$ min, que presenta un ion molecular $m / z = 266$ y que podría corresponder a **229** y/o **230**, un tipo de dímeros parcialmente reducidos que ha sido observado también en las reacciones de los derivados diiodados **134** y **135** con sodio a reflujo de dioxano.

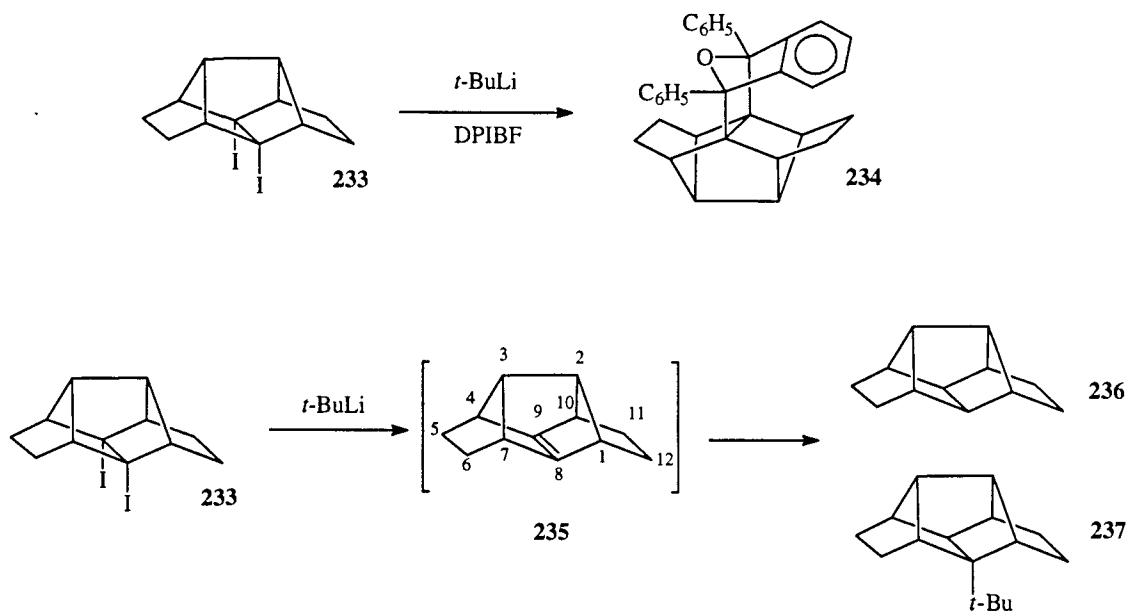
El resto de compuestos presentan tiempos de retención menores y espectros de masas de difícil asignación, si bien los de $t_r = 7,1$ y $8,6$ min. presentan un ión molecular de $m / z = 220$, que podrían corresponder a **228**, producto derivado de la reacción con el disolvente.

Queda pendiente para un futuro próximo obtener cantidades mayores de **96** para intentar aislar y caracterizar los dímeros y otros subproductos formados en esta reacción.

4. GENERACION DE PENTACICLO[6.4.0.0^{2,10}.0^{3,7}.0^{4,9}]DODEC-8-ENO, 235. INTENTOS DE ACOPLAMIENTO DE 235 CON 3,7-DIMETILTRICICLO [3.3.0.0^{3,7}]OCT-1(5)-ENO, 138.

4.1. Generación e intentos de dimerización de 235.

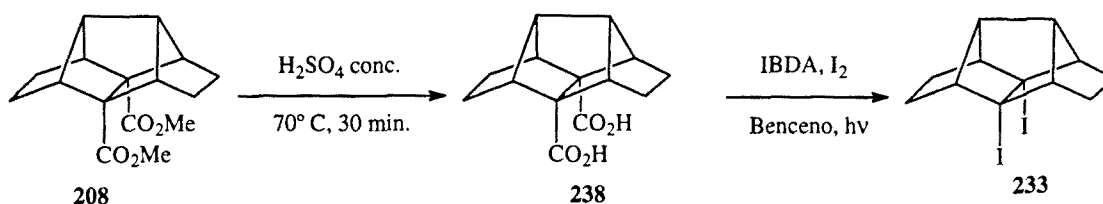
En 1992, Paquette, Borden y col.³⁷ publicaron la preparación y atrapado del alqueno piramidalizado 235 por reacción de 233 con *t*-butil-litio en presencia de DPIBF. Asimismo, comprobaron que en ausencia de dieno no se obtenía ningún producto dimérico, sino mezclas de 236 y 237.



Esquema 150

Una vez generados y dimerizados los alquenos piramidalizados tricíclicos 111 y 138 y teniendo en cuenta que disponíamos del diester pentacíclico 208, decidimos preparar 233 y estudiar su comportamiento frente a sodio o aleación sodio - potasio.

La preparación de **233** a partir del diéster **208** no planteó problemas. En primer lugar **208** se hidrolizó al correspondiente diácido **238** con H_2SO_4 conc. tal y como estaba descrito en la bibliografía⁴⁵. Si bien, Paquette y Borden habían preparado **233** a partir del diácido **238** por reacción de éste con HgO / I_2 , nosotros realizamos esta transformación utilizando el método del IBDA / I_2 que nos había dado buenos resultados en los otros diácidos. Efectivamente, la reacción transcurrió con un rendimiento del 61%, superior al descrito (50% con HgO / I_2 y 31% con la sal de Ag^+ / I_2)³⁷.



Esquema 151

La reacción de **233** con sodio fundido a reflujo de dioxano condujo a una mezcla compleja de productos que fue analizada por CG / EM (ver parte experimental). Cabe destacar (figura 22) la presencia en esta mezcla de un compuesto de $t_r = 2,3$ min cuyo ión molecular de $m/z = 160$ y tiempo de retención sugiere que se trata del producto de reducción **236**. A $t_r = 8,4$ min aparece un compuesto de ión molecular de $m/z = 246$ que podría corresponder a **239**, derivado de la reacción con el disolvente. Además, aparecen varios compuestos con $t_r = 13,5, 14,45$ y $15,2$ min cuyo ión molecular parece ser 316, que correspondería a dímeros del alqueno piramidalizado **235**. Las notables diferencias que presentan los espectros de masas de estos compuestos sugieren que los esqueletos hidrocarbonados de los mismos son diferentes, es decir, que además de la dimerización hayan tenido lugar procesos de transposición¹⁸². De manera análoga, se observan diversos productos con $t_r = 14,5, 14,9$ y $15,4$ min cuyo ión molecular parece ser 318, que correspondería a dímeros parcialmente hidrogenados, algunos de los cuales forzosamente deberían corresponder a productos de transposición.

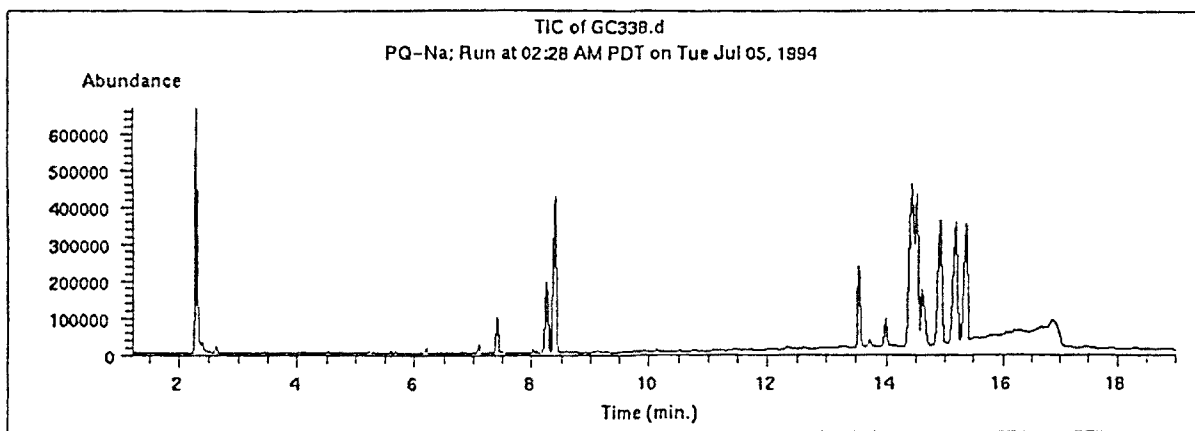
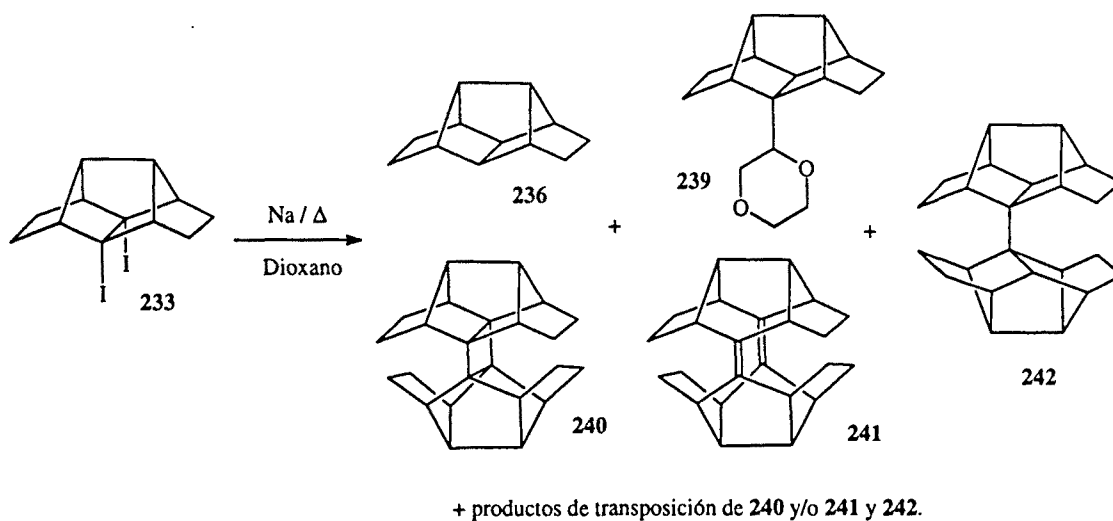


Figura 22: CG/EM de la mezcla de reacción de 233 con sodio fundido.



Esquema 152: Posibles productos formados en la reacción de 233 con Na fundido

En otra operación 233 se trató con aleación de Na-K en THF a temperatura ambiente obteniendo de nuevo una mezcla compleja de productos que se analizó por CG / EM (ver experimental). El producto mayoritario de esta mezcla ($t_r = 5,62$ min, 80% de área relativa en CG / EM) presentaba un espectro de masas que podría corresponder al compuesto 243, producto de adición del alqueno piramidalizado 235 al THF. El compuesto de reducción 236 no se observa en este caso debido a que el cromatograma comienza a 3 min. y el t_r de 236 debe ser inferior en estas condiciones. Entre el resto de compuestos observados cabe destacar la presencia de compuestos con $t_r = 9,7, 10,3$ y $10,9$ min, con ión molecular de $m/z = 316$ correspondientes a dímeros de 235 y los compuestos de $t_r = 10,4, 10,7$ y $t_r = 11,1$ min, con ión molecular de $m/z = 318$ correspondientes a dímeros parcialmente saturados de 235. Como en la reacción con sodio fundido en dioxano algunos de los dímeros y dímeros parcialmente reducidos deben presentar esqueletos hidrocarbonados diferentes de 242 y 240 ó 241.

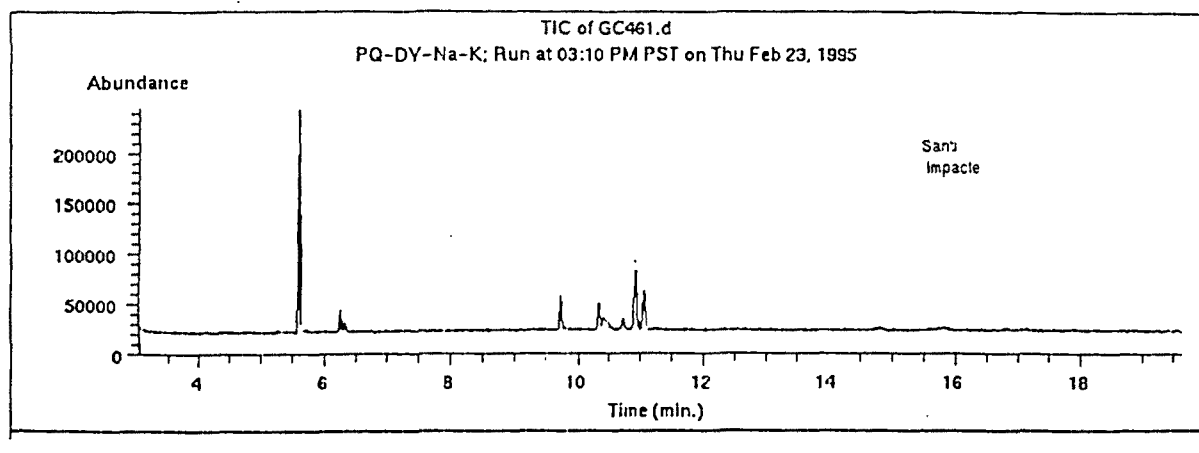
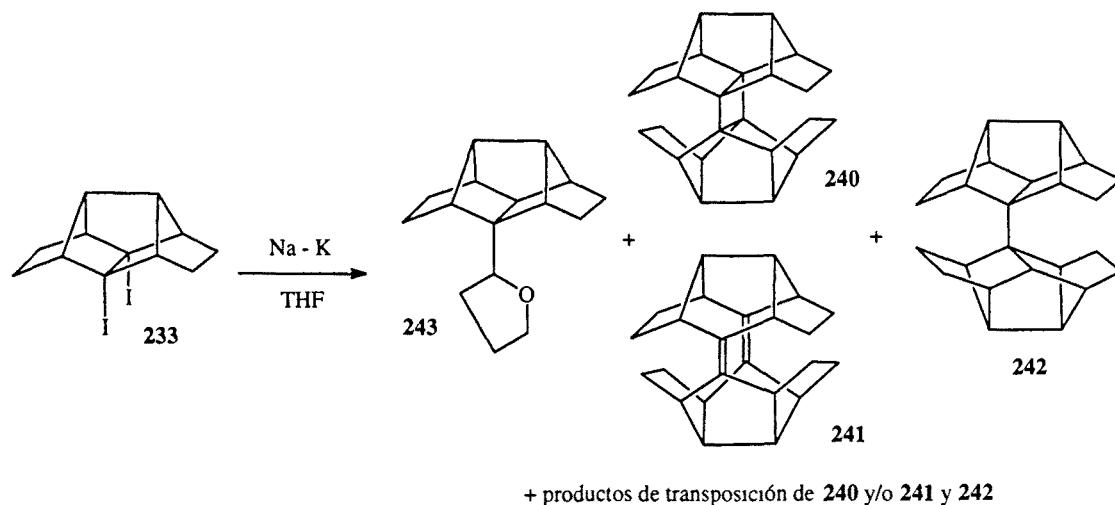


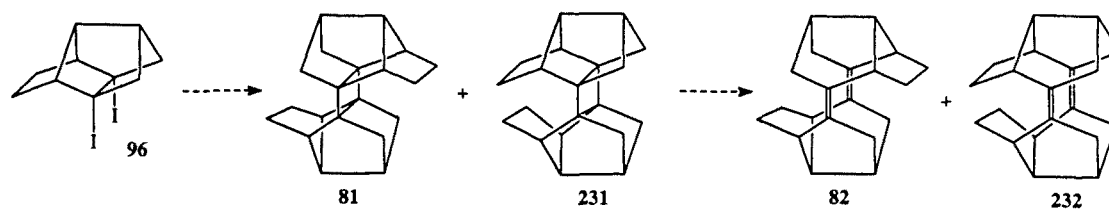
Figura 23: CG/EM de la mezcla de reacción de 233 con aleación de sodio-potasio.



Esquema 153

4.2. Intentos de reacción de 235 con 3,7-dimetiltriciclo[3.3.0.0^{3,7}]oct-1(5)-eno, 138.

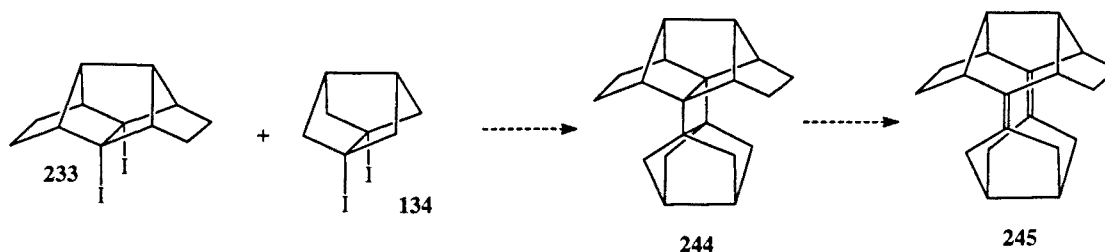
Como se ha indicado en la introducción, la dimerización de los alquenos piramidalizados 111 y 138 descritas en esta Tesis Doctoral, constituyen modelos para demostrar la validez de la cicloadición [2+2] de un alqueno piramidalizado seguido de una retrocicloadición [2+2] del derivado ciclobutánico obtenido para su posterior aplicación a una posible síntesis convergente del dodecaedrano. La aplicación de esta aproximación al compuesto 96 planteaba un problema adicional que consistía en la posible formación de dos dímeros ciclobutánicos *sin* y *anti* y, a partir de estos, los correspondientes dímeros diénicos 82 y 232.



Esquema 154

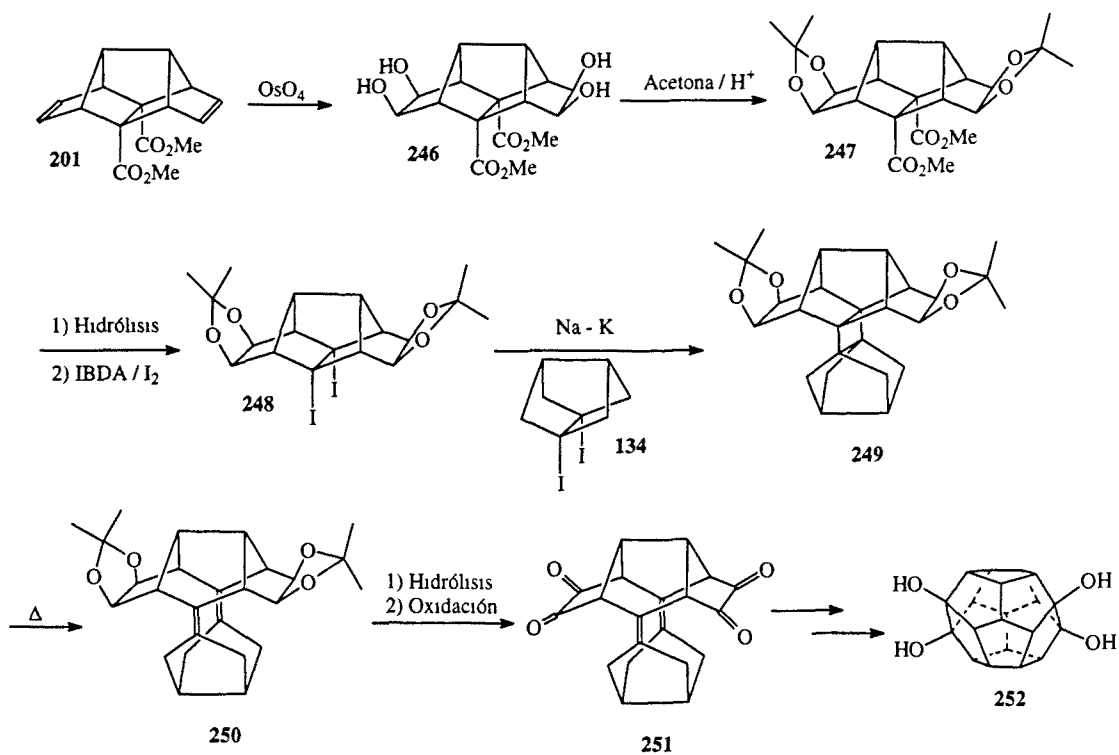
Siempre se consideró que la formación del dímero *anti* sería claramente preferente, hecho que no parece confirmarse con los resultados incipientes obtenidos en esta Tesis. Por otro lado, la conversión del dímero **82** en dodecaedro por deshidrogenación es una transformación para la que no cabe esperar un elevado rendimiento, si bien siempre se consideró que la elevada simetría del mismo permitiría su detección incluso con rendimientos muy bajos (del orden del 5%). Sin embargo, es obvio que una síntesis del dodecaedro o derivados del mismo que transcurriera con mejor rendimiento debería implicar la funcionalización de algunos de los carbonos de **82** implicados en la formación de los nuevos enlaces carbono-carbono. Dicha funcionalización puede ser problemática a pesar de que cuatro de estos carbonos ocupan posiciones alílicas.

Los resultados obtenidos en esta Tesis han llevado a plantear una nueva síntesis convergente del dodecaedro que no plantea el problema de formación de aductos *sin* y *anti* y que podría adaptarse muy fácilmente a la obtención de precursores de **3** convenientemente funcionalizados. En el esquema 155 se recoge un posible esquema de síntesis para la obtención de un tetrascododecaedro por acoplamiento cruzado de dos alquenos piramidalizados conteniendo respectivamente 12 y 8 átomos de carbono.



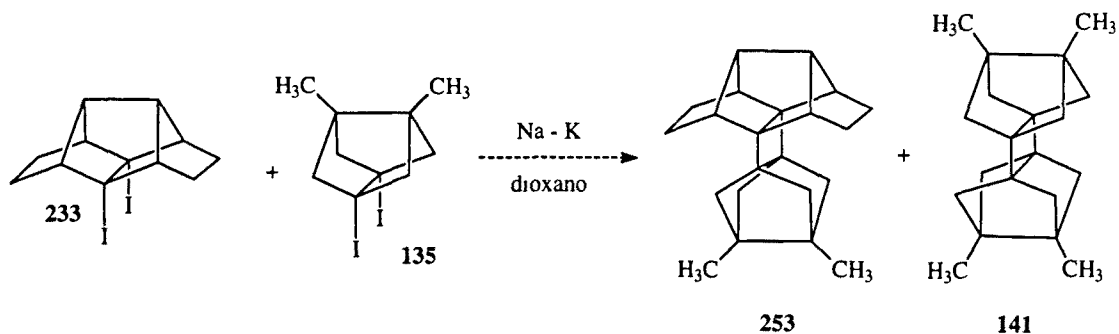
Esquema 155

Obsérvese que los precursores **233** y **134** han sido ya preparados en esta Tesis y que el acoplamiento cruzado de los alquenos piramidalizados correspondientes sólo puede tener lugar en principio, de una manera. En el esquema 156 se muestra como de una forma simple podría accederse a derivados de **233** convenientemente funcionalizados cuyo acoplamiento con **134** podría proporcionar un tetrascododecaedradieno funcionalizado adecuadamente para su conversión posterior en dodecaedro.



Esquema 156

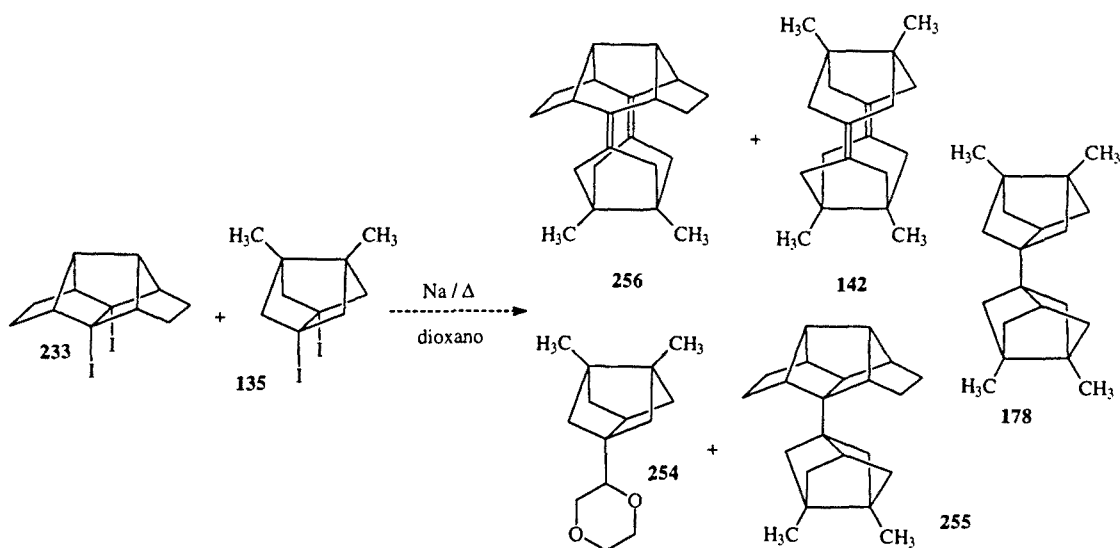
Teniendo en cuenta la mayor asequibilidad de **135**, de cara a iniciar el estudio de la reacción de acoplamiento cruzado decidimos llevar a la práctica la transformación del esquema 157.



Esquema 157

Diversos experimentos de reacción de **233** y **135** con amalgama de Na-K en dioxano variando la proporción de **135** y **233** desde 5 : 1 a 1 : 5 pusieron de manifiesto que la relación 4 : 1 era la que proporcionaba una mezcla de reacción más simple. La adición de una mezcla de ambos compuestos sobre aleación Na-K también daba lugar a una mezcla de reacción más simple que la adición por separado de ambos componentes: primero **233** y cinco minutos después **135**. El uso de sodio a reflujo en el seno de dioxano en lugar de aleación de Na-K dió resultados similares. En la parte experimental se describen las que pueden considerarse las condiciones óptimas, hasta el momento, para esta reacción que implican la relación 4 : 1 de **135** y **233** y la utilización de sodio fundido a reflujo de dioxano.

El estudio del cromatograma de gases obtenido por CG / EM (figura 24) y de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de uno de los crudos parece sugerir que el compuesto de $t_r = 7,6$ min corresponde a **254**, producto de adición del alqueno piramidalizado **138** con dioxano, el compuesto de $t_r = 9,3$ min corresponde a **178**, producto que ya había sido observado en la dimerización de **138**, el compuesto de $t_r = 11,3$ min es el dímero **142** y el compuesto de $t_r = 12,6$ min. corresponde a **255**, producto de acoplamiento entre los dos alquenos piramidalizados parcialmente reducido. Finalmente, el compuesto de $t_r = 17,6$ min podría corresponder al tetrascododecaedradieno **256**.



Esquema 158

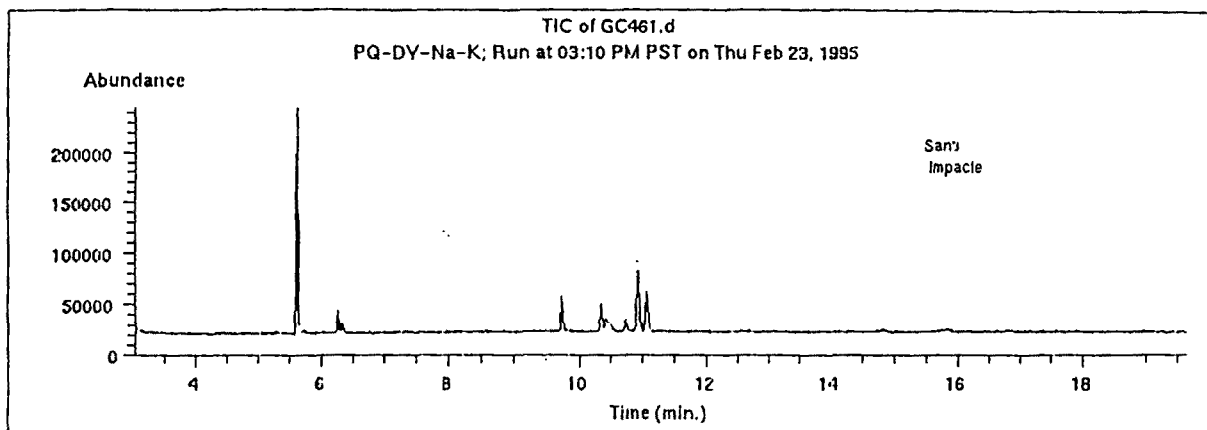
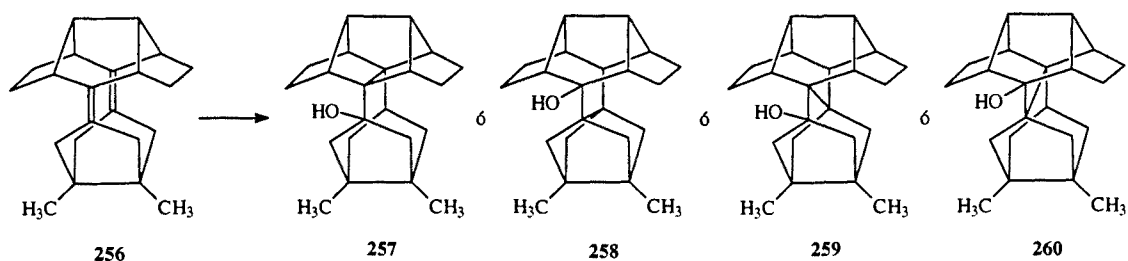


Figura 24: CG / EM de la mezcla de reacción de 233 y 135 con sodio fundido a reflujo de dioxano.

Como se comentará más adelante (parte experimental), de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C del crudo pudieron obtenerse la mayor parte del espectro de 256 que constituye el primer producto obtenido por reacción cruzada entre dos alquenos piramidizados.

En el caso de la dimerización de los alquenos piramidizados tricíclicos 111 y 138 la purificación de los respectivos dímeros se realizó, sin problemas, mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano. En este caso, se operó de idéntica manera pero, sorprendentemente, al eluir con hexano sólo se pudieron recuperar los productos ya conocidos, 142 y 178, no detectándose el producto de acoplamiento cruzado 256. Al continuar la elución con mezclas de hexano y acetato de etilo (9:1) se obtuvo un nuevo producto cuyo espectro de masas mostraba un ión molecular de $m/z = 310$. El estudio de dicho espectro de masas y de los correspondientes espectros de RMN de ^1H y ^{13}C parecen sugerir que se trata de un producto de hidratación de 256, que, considerando el número de señales y los desplazamientos químicos en RMN de ^{13}C , *a priori*, podría corresponder a alguno de los cuatro productos recogidos en el esquema 159.

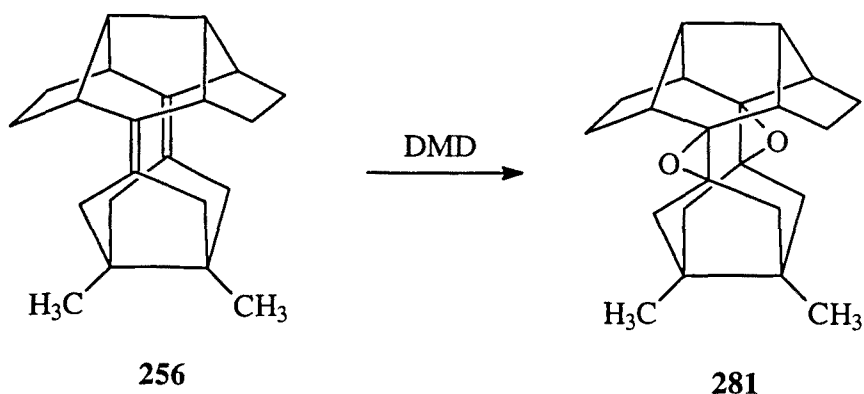
La formación de productos como **259** ó **260** no debe resultar sorprendente ya que, como hemos comentado previamente, en este tipo de sistemas con dos dobles enlaces paralelos se han descrito varios ejemplos¹⁵⁹⁻¹⁶¹.



Esquema 159

Un estudio detenido de los espectros de homo y heterocorrelación (ver parte espectroscópica) pone de manifiesto que el producto obtenido es exclusivamente **260**.

Durante la redacción de la presente Tesis Doctoral se ha repetido la reacción de acoplamiento de los alquenos piramidizados **138** y **235** con sodio fundido a reflujo de dioxano. La mezcla de reacción se trató inmediatamente con un exceso de dimetildioxirano y la mezcla obtenida se sometió a cromatografía sobre alúmina. Eluyendo con hexano pudieron separarse **178**, **254** y **255** por un lado y la mezcla de los dos epóxidos, **181** y **281** por otro. Una nueva cromatografía en columna sobre alúmina permitió obtener algunos mg de **281** puro (ver parte experimental).



Esquema 160

En el momento de finalizar la presente Tesis Doctoral queda pendiente:

- a) obtener más cantidad del alcohol **260** para poder obtener un monocristal que nos permita realizar un análisis por difracción de rayos X,
- b) intentar aislar de la mezcla de reacción de **233** y **135** con sodio fundido **256**, utilizando condiciones en las que se evite su hidratación o descomposición, y
- c) caracterizar completamente el bisepóxido **281**, que observando los incipientes resultados obtenidos, parece más estables que **256**.