



UNIVERSITAT<sub>DE</sub>  
BARCELONA

# Nuevas aproximaciones a compuestos policíclicos complejos y transformaciones de los mismos

Ane Otermin Esteras



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 3.0. Spain License.**



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

**NUEVAS APROXIMACIONES A COMPUESTOS  
POLICÍCLICOS COMPLEJOS Y TRANSFORMACIONES DE  
LOS MISMOS**

**Ane Otermin Esteras**  
Barcelona, 2016





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

LABORATORIO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA  
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, TOXICOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA

FACULTAD DE FARMACIA Y CIENCIAS DE LA ALIMENTACIÓN

Programa de Doctorado:  
Química Orgánica Experimental e Industrial

## **NUEVAS APROXIMACIONES A COMPUESTOS POLICÍCLICOS COMPLEJOS Y TRANSFORMACIONES DE LOS MISMOS**

Memoria presentada por Ane Otermin Esteras para optar  
al título de Doctora por la Universidad de Barcelona

Director y tutor: Prof. Pelayo Camps García

Doctorando: Ane Otermin Esteras

**Ane Otermin Esteras**  
Barcelona, 2016



El trabajo experimental recogido en esta memoria se ha realizado en el Laboratorio de Química Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona bajo la dirección del Prof. Pelayo Camps García.

El presente trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (proyectos CTQ2011-22453/PPQ y SAF2014-57094-R) y por la *Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca* de la Generalitat de Barcelona (2009SGR1396 y 2014SGR52).



## Difusión de resultados:

El trabajo descrito en esta memoria ha dado lugar hasta el momento a las siguientes publicaciones y comunicaciones en congresos:

### PUBLICACIONES:

1. P. Camps, T. Gómez, M. E. Buden, A. Otermin T. Calvet, M. Font-Bardia, "Cross metathesis of several methylenecyclopentane derivatives", *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7234-7242.
2. P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, "Improved synthesis of 5-(*t*-butyldimethylsilyloxymethyl)2-methyl-5,6-dihydrocyclopenta[c]pyrrole-1,3(2*H*,4*H*)-dione from *N*-methylmaleimide", *Arkivoc*, **2014**, *ii*, 103-119.
3. P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, "Improved synthesis of a functionalized 2,8-ethanonoradamantane derivative", *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5190-5196.
4. P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, M. Font-Bardia, C. Estarellas, F. J. Luque, "Short access to belt compounds with spatially close C=C bonds and their transannular reactions", *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 14036-14046.

### CONGRESOS:

1. P. Camps, T. Gómez, M. E. Buden, A. Otermin, T. Calvet, M. Font-Bardia "Tetrasubstituted alkenes by metathesis of 1,1-disubstituted alkenes: Potencial application for the synthesis of belt compounds", Póster PO-13, 9<sup>th</sup> Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC-IX), Tenerife (España), 2012.
2. T. Gómez, A. Otermin, P. Camps, C. Monasterolo, "Cross metathesis of several methylenecyclopentane derivatives", Póster 076, VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting (VI REQOMED), Granada (España), 2013.
3. A. Otermin, T. Gómez, P. Camps, "Improved synthesis of a 2,8-ethanonoradamantane derivative", Póster 075, VI Mediterranean Organic Chemistry Meeting (VI REQOMED), Granada (España), 2013.
4. A. Otermin, T. Gómez, P. Camps, "Intramolecular domino Diels-Alder reactions of a difulvene derived from bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione and transformations thereof", comunicación oral, XXXV Reunión Bienal de la Real Sociedad Española de Química (XXXV Reunión Bienal de la RSEQ), A Coruña (España), 2015.

5. A. Otermin, T. Gómez, P. Camps, M. Font-Bardia, C. Estarellas, F. J. Luque, "Intramolecular domino Diels-Alder reactions of a difulvene derived from bicyclo[3.3.0]octane-3,7-dione and transformations thereof", Póster P-23, III Simposio de Jóvenes Investigadores –Sociedad Española de Química Terapéutica-, Barcelona (España), 2016.
  
6. A. Otermin, T. Gómez, P. Camps, "Improved synthesis of a 2,8-ethanonoradamantane derivative", Póster P239, 15<sup>th</sup> Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS XV), Antwerp (Bélgica), 2016.

## Resumen

En esta Tesis doctoral, se ha puesto a punto una ruta sintética para acceder de manera rápida y eficaz, a compuestos policíclicos tipo “cinturón” que contienen dos dobles enlaces C=C casi paralelos y próximos en el espacio. El procedimiento implica una reacción domino Diels-Alder entre un difulveno (*cis*-2,5-di(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-octahidropentaleno) y acetilendicarboxilato de dimetilo o *N*-metilmaleimida bajo irradiación con ultrasonidos.

Con los compuestos obtenidos se han llevado a cabo una serie de transformaciones que han permitido preparar compuestos como 5,6,7,8,10,12a,13,13a-octahidro-3*H*-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodidiclopenta[*a,d*][11]anuleno, un hidrocarburo C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>, isomero del dodecaedrano, y su producto de hidrogenación parcial 2,3,5,6,7,8,10,11,12,12a,13,13a-dodecahidro-1*H*-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodidiclopenta[*a,d*][11]anuleno.

Con este último compuesto se ha llevado a cabo un estudio experimental de diversas reacciones transanulares (adiciones de bromo y yodo y cicloadición fotoquímica intramolecular [2+2]) así como un estudio cinético por RMN de <sup>1</sup>H del proceso de reversion del cicloadducto [2+2] al precursor diénico. La estructura de muchos de los compuestos preparados ha sido confirmada por difracción de rayos X. La adición de bromo a este compuesto ha sido también estudiada combinando cálculos de la teoría funcional de la densidad (DFT) y de la teoría del campo de reacción autoconsistente para tener en cuenta el efecto de solvatación, lo que ha permitido establecer el curso de este proceso.

Por otro lado, se ha desarrollado tres nuevas rutas sintéticas para preparar el compuesto tetracíclico 2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epiprop[2]eno[1,1,3]triol)-5,8a-metanociclohepta[*c*]pirrol-7-carboxilato de metilo. Una de ellas implica un menor número de etapas (11 frente a 16) y un rendimiento global muy superior al obtenido previamente en la secuencia desarrollada en la Tesis doctoral de la Dra. Tània Gómez. Este compuesto es un intermedio clave para la preparación de un precursor de un triquinaceno con un doble enlace C=C piramidalizado, que consideramos podría dimerizar a través de una cicloadición térmica [2+2+2+2+2], dando lugar a un derivado del dodecaedrano.



## Índice de abreviaturas

Ac:	Acetil
AcOH:	Ácido acético
Ac <sub>2</sub> O:	Anhídrido acético
AIBN:	2,2'-Azobisisobutironitrilo
Anh.:	Anhidro
9-BBN-H:	9-Borabicyclo[3.3.1]nonano
Bn:	Bencilo
BOM:	Benciloximetilo
BOMCl:	Cloruro de benciloximetilo
Bu:	Butilo
<i>n</i> -BuLi:	<i>n</i> -Butilitio
cat.	Catalizador
C-C:	Enlace simple Carbono-Carbono
C=C:	Enlace doble Carbono-Carbono
CCF:	Cromatografía en capa fina
CM:	<i>Cross metathesis</i>
COSY:	<i>CORrelation Spectroscopy</i> (Espectroscopia de correlación)
<i>m</i> -CPBA:	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DEPT:	<i>Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT:	<i>Density Functional Theory</i>
DIPA:	Diisopropilamina
DMF:	<i>N-N'</i> -Dimetilformamida
DMSO:	Dimetilsulfóxido
1,3-DPIBF:	1,3-Difenilisobenzafurano
DSC:	<i>Differential Scanning Calorimetry</i> (Calorimetría térmica diferencial)
EM:	Espectroscopía de masas
Equiv.:	Equivalentes
ESI:	Ionización por electroesprai

Et:	Etilo
Et <sub>3</sub> N:	Trietilamina
EtOH:	Etanol
FAH:	<i>Fluorinated Aromatic Hydrocarbons</i>
HMBC:	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i> (Correlación hereonuclear a varios enlaces)
HMDS:	Hexametildisilazano
HSQC:	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> (Correlación hereonuclear a un enlace)
Hz:	Hertz
IBDA:	Iodosobenzadiacetato
IR:	Espectroscopía infrarroja
<i>J</i> :	Constante de acoplamiento (en espectroscopía de RMN)
LDA:	Diisopropilamido de litio
LiHMDS:	Hexametildisilazano de litio
Me:	Metilo
MeOH:	Metanol
MsCl:	Cloruro de metanosulfonilo
NHC:	<i>Nitrogen heterocyclic carbene</i>
NOESY:	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> (Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser)
ORTEP:	<i>Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot</i>
PPh <sub>3</sub> :	Trifenilfosfina
ppm:	partes por millón
<i>i</i> -Pr:	isopropilo
<i>p</i> -TsOH:	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
RCM:	<i>Ring closing metathesis</i>
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
T amb.:	Temperatura ambiente
TBDMSCl:	Cloruro de <i>tert</i> -butildimetilsililo
SMD:	Modelo de solvatación basado en la densidad electrónica

THF: Tetrahidrofurano

TMS: Tetrametilsilano

UV: Ultravioleta



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN GENERAL</b> .....	3
<b>OBJETIVOS</b> .....	21
<b>CAPÍTULO 1</b>	
<b>1.1. Introducción</b> .....	27
<b>1.2. Parte teórica</b>	
<b>1.2.1.</b> Intento de preparación del compuesto <b>78</b> a partir de la enona <b>76</b> .....	31
<b>1.2.2.</b> Preparación de una serie de compuestos cinturón utilizando una reacción domino Diels-Alder intramolecular.....	39
<b>1.3. Parte experimental</b>	
<b>Datos generales</b> .....	73
- 2,5-Dimetilen-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metil-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-7,9-diona, <b>90</b> .....	75
- Ozonización controlada del dieno 90: (3aR,6aS)-8-metil-5-metilen-5,6-dihidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-2,7,9(1H,3H,4H)-triona, <b>77</b> .....	76
- (3aR*,6aR*)-5,8-Dimetil-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-2,7,9(1H,3H,4H)-triona, <b>102</b> .....	78
- Reacción de metátesis de la enona <b>77</b> : Obtención de (3aR,3a'R,6aS,6a'S,Z)-8,8'-dimetil-[2,2'-bi(3a,6a-(metanoiminometano)pentalenilideno)]-5,5',7,7',9,9'(1H,1'H,3H,3'H,4H,4'H,6H,6'H,8H,8'H)-hexaona, <b>101</b> .....	79
- (2r,2''s,3aR,3a''R,6aS,6a''S)-8,8''-Dimetil-3a,6a;3a'',6a''-bi(metanoiminometano)pentaleno)-2-espiro-2'-oxirano-3'-espiro-2''-pentaleno-5,5'',7,7'',9,9''(1H,1''H,3H,3''H,4H,4''H,6H,6''H,8H,8''H)-hexaona, <b>103</b> .....	81
- Intento de isomerización del dímero <b>101</b> a <b>78</b> .....	82
- Obtención de <i>cis</i> -3,7-dihidroxibiciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2 <i>exo</i> ,4,6 <i>exo</i> ,8-tetracarboxilato de tetrametilo, <b>111a</b> .....	83
- Obtención de <i>cis</i> -biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, <b>80</b> .....	84
- Síntesis de <i>cis</i> -2,5-di(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-octahidropentaleno, <b>81</b>	85
- Síntesis de <i>cis</i> -2,5-di(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-3a,6a-dimetiloctahidropentaleno, <b>118</b> .....	86
- Mezcla estereoisomérica de 7-[(3aR,6aS)-5-(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentalen-2(1H)-iliden]biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetilo, <b>82</b> y mezcla estereoisomérica de (3a'R,6a'S)-7,7''-[tetrahidropentaleno-2,5(1H,3H)-diiliden]bis(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)-2,3-dicarboxilato de tetrametilo, <b>120</b> .....	

	87
- (3R,3aZ,6S,7R,9Z,10S,12aR,13S,13aS,14R)-5,6,7,8,10,12a,13,13a-Octahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno-1,2-dicarboxilato de dimetilo, <b>83</b> ...	89
- (1R,2S,3R,3aZ,6S,7R,9Z,10S,12aR,13S,13aS,14R)- N-Metil-5,6,7,8,10,12a,13,13a-octahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno-1,2-dicarboximidea, <b>122</b> .....	91
- Reacción del difulveno <b>81</b> con N-metilmaleimida <b>121</b> : mezcla estereoisomérica de 5-(cyclopenta-2,4-dien-1-iliden)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentaleno-2(1H)-iliden)-2-metil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-diona, <b>123</b> y mezcla estereoisomérica de N,N"-dimetil-8,8''-(tetrahidropentaleno-2,5(1H,3H)-diilideno)bis(3a,4,7,7a-tetrahidro-1H-4,7-metanoisindol-1,3(2H)-diona, <b>124</b> .....	93
- (1R,2S,3R,3aZ,6S,7R,9Z,10R,12aS,13R,13aS,14S)-2,3,5,6,7,8,10,11,12,12a,13,13a-dodecahidro-1H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno-1,2-dicarboxilato de dimetilo, <b>133</b> .....	96
- N-Metil (1R,2S,3S,3aZ,6R,7S,9Z,10S,12aR,13S,13aR,14R)-2,3,5,6,7,8,10,11,12,12a,13,13a-dodecahidro-1H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno-1,2-dicarboximida, <b>134</b> .....	97
- (1RS,2RS,3RS,3aZ,6SR,7RS,9Z,10RS,12aSR,13RS,13aSR,14SR)-, (1R,2S,3R,3aZ,6S,7R,9Z,10R,12aS,13R,13aS,14S)-, y (1R,2S,3S,3aZ,6R,7S,9Z,10S,12aR,13S,13aR,14R)-1,2,5,6,7,8,10,12a,13,13a-decahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno-1,2-dicarboxilato de dimetilo, <b>137</b> , <b>138</b> y <b>139</b> .....	98
- Síntesis del diéster <b>133</b> a partir del diéster <b>138</b> .....	101
- Acido (1RS,2RS,3RS,3aZ,6SR,7RS,9Z,10RS,12aSR,13RS,13aSR,14SR)-1,2,5,6,7,8,10,12a,13,13a-decahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno-1,2-dicarboxílico, <b>135</b> .....	102
- (2R,3S,5s,5ar,6R,8aS,9R,9aR,12S,12as,12bs,13S)-2,3,4,5,8a,9,9a-Octahidro-1H-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12b-dimetanociclohepta[d]-s-indacen-12a(6H)-ol, <b>144</b> .....	104
- (3R,3aZ,6s,7s,9Z,10S,12aR,13r,13aS,14r)-5,6,7,8,10,12a,13,13a-octahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno, <b>136</b> .....	106
- (3R,3aZ,6s,7s,9Z,10S,12aR,13r,13aS,14r)-2,3,5,6,7,8,10,11,12,12a,13,13a-Dodecahidro-1H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodiciclopenta[a,d][11]anuleno, <b>148</b> .....	109
- (1R,3aS,4r,4aR,7S,7ar,9s,10s,11br,12r)-2,3,3a,4,4a,5,6,7,8,9,10,11-Dodecahidro-1H-1,4,7-(epimetanotriil)-7b,10:9,11a-dimetanobenzo[3,4]ciclobuta[1,2-h]ciclopenta[a]pentaleno, <b>149</b> .....	110

- (2R,3S,5s,5as,6S,8aR,9R,9aS,12R,12as,12br,13S)-5,12a-Diiodo-2,3,4,5,6a,7,8,8a,9,9a,10,11,12a,12b-tetradecahidro-1H-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12b-dimetanociclohepta[d]-s-indaceno, <b>155</b> .....	111
- (2R,3S,5s,5as,6S,8aR,9R,9aS,12R,12as,12br,13S)-5,12a-Dibromo-2,3,4,5,6a,7,8,8a,9,9a,10,11,12a,12b-tetradecahidro-1H-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12b-dimetanociclohepta[d]-s-indaceno, <b>156</b> .....	112
- (2R,3S,5s,5ar,6R,7S,8R,8aS,9S,9aS,12R,12as,12br,13R)-5,12a-Dibromo-2,3,4,5,6a,7,8,8a,9,9a,10,11,12a,12b-tetradecahidro-1H-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12b-dimetanociclohepta[d]-s-indaceno-7,8-dicarboxilato de dimetilo, <b>157</b> y	
(2R,3S,5s,5as,6R,8aS,9R,9aS,10S,11R,12R,12ar,12br,13S)-5,12a-Dibromo-2,3,4,5,6a,7,8,8a,9,9a,10,11,12a,12b-tetradecahidro-1H-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12b-dimetanociclohepta[d]-s-indaceno-10,11-dicarboxilato de dimetilo, <b>158</b> .....	114

## CAPÍTULO 2

<b>2.1. Introducción</b> .....	119
<b>2.2. Parte teórica</b> .....	123
<b>2.3. Parte experimental</b>	
- (3aR,9aS)-2-Metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>175</b> .....	157
- (3aR,9aS)-2-Etil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>176</b> .....	157
- (3aR,9aS)-2-Metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>177</b> .....	158
- (3aR,9aS)-2-Etil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>178</b> .....	160
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>179 y 181</b> .....	162
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-2-etil-17-(hidroximetil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>180 y 182</b> .....	164
- 9-[(Benciloxi)metoxi]antraceno, <b>184</b> .....	166
- (3aR,9aR)-4-(Benciloximetoxi)-2-metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>185</b> .....	167
- (3aR*,9aR*)-4-(Benciloximetoxi)-2-metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>186</b> ..	169
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-4-(benciloximetoxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>187 y 188</b> .....	171

- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-4-(hidroxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>190 y 191</b> .....	173
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-17-(t-butildimetilsililoximetil)-4-hidroxi-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>192 y 193</b> .....	175
- Intento de obtención de 5-(hidroximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrol-1,3(2H,4H)-diona, <b>163</b> .....	177
- 5-[[t-Butildimetilsilil]oxi]metil}-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[c]pirrol-1,3(2H,4H)-diona, <b>162</b> .....	179
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-4-hidroxi-17-(metanosulfoniloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>198 y 199</b> .....	180
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-4-(benciloximetoxi)-17-(metanosulfoniloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>200 y 201</b> .....	182
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-4-(benciloximetoxi)-2-metil-17-(yodometil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>202 y 203</b> .....	184
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-1-{[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil}-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, <b>204 y 205</b> .....	186
- Mezcla estereoisomérica de sin- y anti-1-{[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil}-2-oxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, <b>208 y 209</b> .....	188
- Mezcla estereoisomérica de 1-{[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil}-2-hidroxiciclopent-3-enocarboxilato de metilo, <b>210</b> .....	191
- Mezcla de sin- y anti-1-{[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil}-ciclopenta-2,4-dienocarboxilato de metilo, <b>211 y 212</b> .....	193
- 2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epiprop[2]eno[1,1,3]triol)-5,8a-metanociclohepta[c]pirrol-7-carboxilato de metilo, <b>84</b> .....	195
- 9-(Metoximetoxi)antraceno, <b>217</b> .....	196
- (3aR,9aR)-4-(Metoximetoxi)-2-metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>218</b> .....	197
- (3aR*,9aR*)-4-(Metoximetoxi)-2-metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>219...</b>	198
- Sin-17-(hidroximetil)-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>220</b> , y anti-17-(hidroximetil)-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>221...</b>	200

- Sin-17-(metanosulfoniloximetil)-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>222</b> ...	203
- Sin-4-hidroxi-17-(metanosulfoniloximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>198</b> ...	205
- Sin-4-(metoximetoxi)-2-metil-17-(yodometil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>223</b> ...	207
- Sin-(metoximetoxi)-2-metil-17-(yodometil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>223</b> .....	209
- (3aR*,9aR*,17S*)-17-{{{(1S*)-1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, <b>225</b> y mezcla estereoisomérica de 225 y (3aR*,9aR*,17S*)-17-{{{(1R*)-1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, <b>226</b> .....	210
- Mezcla estereoisomérica de sin-1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-(trimetilsililoxi)ciclopent-2-enocarboxilato de metilo, <b>227</b> y <b>229</b> .....	213
- Mezcla estereoisomérica de 1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-oxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, <b>228</b> y <b>230</b> .....	214
- (3aR*,9aR*,17S*)-17-{{{(1S*)-1-Metoxicarbonil-2-(trimetilsililoxi)ciclopent-2-en-1-il]metil}-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, <b>227</b> .....	215
- (3aR*,9aR*,17S*)-17-{{{(1S*)-1-[[2-Metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-oxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, <b>228</b> .....	216
- Mezcla estereoisomérica de 1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-hidroxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, <b>231</b> .....	218
- 1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-ciclopenta-2,4-dienocarboxilato de metilo, <b>211</b> .....	219
- 2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epi)prop[2]eno[1,1,3]triil)-5,8a-metanociclohepta[c]pirrol-7-carboxilato de metilo, <b>84</b> .....	220
- Ácido 7a-(metoxicarbonil)-4-(metilcarbamoil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-1,4,6-(epietane[1,1,2]triil)indeno-9-carboxílico, <b>238</b> .....	221
- 1,3-Dioxo-5,6-dihidro-1H,3H,4H-3a,7,8-(epi)prop[2]ene[1,1,3]triil)-5,8a-metanociclohepta[c]furano-7(8H)-carboxilato de metilo, <b>232</b> .....	222
- Ácido 7a-(metoxicarbonil)-3a,4,5,6,7a-hexahidro-1H-1,2,6-(epietano[1,1,2]triil)indeno-4,9-dicarboxílico, <b>236</b> .....	223
- Preparación y estudio de solubilidad de la sal dipotásica de <b>236</b> .....	224

- Preparación y estudio de solubilidad de la doble sal de tetrabutilamonio de <b>236</b> .....	224
- Intento de reacción de la doble sal de tetrabutilamonio de <b>236</b> con bromuro de alil magnesio.....	225
- Acido 2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epi)prop[2]eno[1,1,3]tril-5,8a-metanociclohepta[c]pirrol-7-carboxílico, <b>248</b> .....	226
<b>CONCLUSIONES</b> .....	229
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	233

**CD Anexo:**

- Tesis en formato pdf
- Artículos publicados
- Espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT,  $^1\text{H}/^1\text{H}$  (COSY y NOESY),  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (HSQC y HMBC) e IR
- Difracción de rayos X

## Introducción general

---



## INTRODUCCIÓN

La geometría ideal de un doble enlace carbono-carbono es aquella en la que los átomos de carbono olefínicos tienen hibridación  $sp^2$ , con los dos átomos de carbono olefínicos y los cuatro sustituyentes coplanares y con los orbitales  $p$  paralelos entre sí y perpendiculares al plano definido por los carbonos olefínicos y los cuatro sustituyentes. El ejemplo más sencillo es el etileno, en el que la distancia entre los dos átomos de carbono es de 1,34 Å y todos los ángulos de enlace son de aproximadamente 120° [Figura 1(a)].



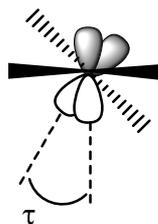
**Figura 1.** Estructura del etileno (a) y ciclopenteno (b).

Sin embargo, esta geometría ideal del doble enlace sólo es válida en moléculas en las que no se aprecie ningún tipo de tensión. Para la gran mayoría de alquenos más complejos, esta situación ideal no se cumple y, generalmente, se observa una pequeña desviación de la planaridad. Un ejemplo sencillo de ello es el ciclopenteno, cuya conformación más estable es la tipo *sobre*, en la que el átomo de carbono metilénico C4 se encuentra situado fuera del plano definido por los átomos de carbono olefínicos y los dos átomos de carbono unidos a estos. Si bien cabría esperar que los dos átomos de hidrógeno olefínicos se encontrasen también en dicho plano, tanto cálculos teóricos como determinaciones experimentales han puesto de manifiesto que se encuentran ligeramente fuera del plano, por debajo de este (Figura 1b).<sup>1</sup>

Para la gran mayoría de olefinas las desviaciones que se observan respecto a la planaridad son pequeñas y no ocasionan cambios importantes en la estructura y en la reactividad de las mismas. Sin embargo, si el doble enlace se encuentra en posición cabeza de puente en una estructura policíclica, sí que se observan importantes desviaciones de la geometría ideal plana. En estos alquenos en posición cabeza de puente se pueden distinguir dos tipos de distorsión, que pueden presentarse por separado o, más frecuentemente, combinados:

- a) Torsión: se define como una deformación del doble enlace ideal en el que los átomos de carbono olefínicos siguen presentando hibridación  $sp^2$ , pero como consecuencia de la torsión, los orbitales  $p$  se desalinean, debilitándose así el componente  $\pi$  del doble enlace. Esta distorsión se visualiza con el ángulo de torsión  $\tau$ , el cual se define como el ángulo diedro entre los planos determinados por cada orbital  $p$  y el enlace carbono-carbono (Figura 2).

<sup>1</sup> W. D. Allen; A. G. Császár; D. A. Horner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6834-6849.



**Figura 2.** Estructura de un alqueno torsionado.

- b) Piramidalización: existen dos tipos de piramidalización, la *sin*-piramidalización y la *anti*-piramidalización.

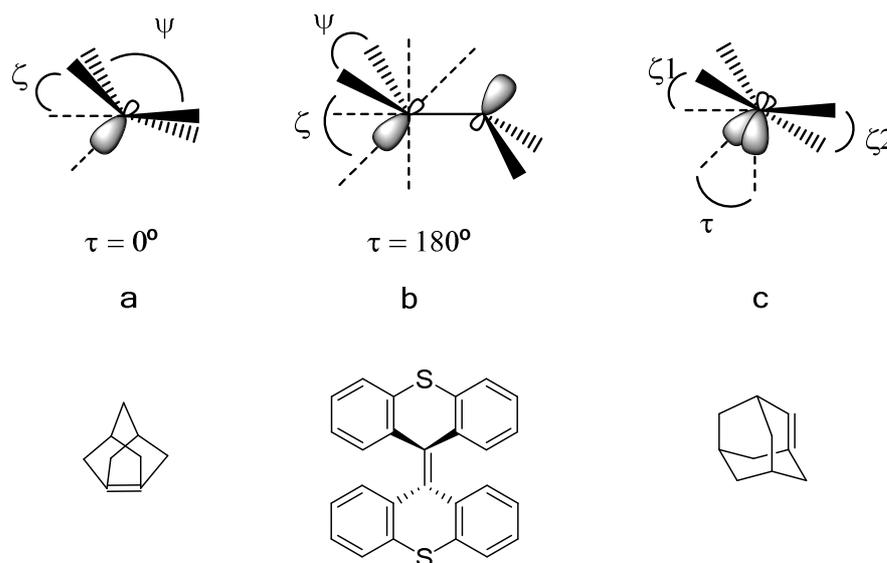
La *sin*-piramidalización es un caso extremo donde los átomos de carbono se rehibridan adquiriendo mayor carácter *p* en los orbitales  $sp^2$  originales, lo que hace que la geometría deje de ser plana alrededor del átomo de carbono, acercándose más a una hibridación  $sp^3$  que a la  $sp^2$  original. Esto hace que el enlace se forme a partir de dos orbitales *p* con cierto carácter *s* añadido ( $sp^n$ ). Estos nuevos orbitales mantienen la coplanaridad ( $\tau=0$ ), pero dejan de ser paralelos, de manera que la distancia entre sus lóbulos aumenta y en consecuencia, el componente  $\pi$  del doble enlace formado se debilita respecto al que experimentan los orbitales *p* paralelos de un doble enlace ideal debido a que el solapamiento es menor [figura 3(a)]. Aparece aquí un ángulo *fuera del plano*  $\psi$  el cual se define como el ángulo diedro entre el plano que contiene los átomos de carbono olefínicos y dos sustituyentes en *cis* y el plano que contiene a los carbonos olefínicos y los otros dos sustituyentes en *cis*. Normalmente nos referimos a su complementario  $\zeta = 180^\circ - \psi$ .

La *anti*-piramidalización es el otro caso extremo, donde los nuevos orbitales híbridos  $sp^n$  se orientan hacia lados opuestos del doble enlace (Figura 3b). Aunque los cálculos predicen que energéticamente es más favorable que la *sin*-piramidalización, experimentalmente es menos común y hay pocos casos descritos.<sup>2</sup>

También existe una situación intermedia, que es la que encontramos normalmente en los alquenos *anti*-Bredt, donde la torsión y la piramidalización se dan simultáneamente [Figura 3(c)].<sup>3</sup>

<sup>2</sup> A. Levy, S. Cohen, I. Agranat, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2755-2763.

<sup>3</sup> a) J. R. Wiseman, W. A. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 956-962. b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715. c) G. W. Wijsman, G. A. Iglesias, M. C. Beekman; W. H. de Wolf; F. Bickelhaupt, H. Kooijman, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1216-1227. d) M. E. Squillacote, J. DeFellipis, Q. Shu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15983-15988. e) S. E. Barrows; T. H. Eberlein, *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1329-1333.



**Figura 3.** Tipos de distorsiones en olefinas tensionadas.

En el caso de los alquenos piramidalizados, la cuantificación del grado de piramidalización se puede efectuar utilizando diferentes parámetros. Algunos autores han utilizado el ángulo “fuera del plano”  $\psi$  o su complementario  $\zeta$ , pero el más utilizado es el descrito por Borden y col. en 1979, el llamado “ángulo de piramidalización”  $\phi$ ,<sup>4</sup> que se define como el ángulo entre el plano que contiene un átomo de carbono olefínico y los dos sustituyentes unidos a él y la prolongación del eje que contiene los dos átomos de carbono olefínico (Figura 4).



**Figura 4.** Representación de un alqueno piramidalizado y de los ángulos  $\phi$  y  $\psi$ .

A partir del ángulo R-C-R ( $\beta$ ) y el ángulo R-C-C ( $\alpha$ ), el ángulo de piramidalización  $\phi$ , se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\cos \phi = -\cos \alpha / \cos (\beta/2)$$

Debe destacarse que, estrictamente hablando, es solamente aplicable a aquellos casos que tienen simetría  $C_{2v}$ , con un plano de simetría que corta el doble enlace perpendicularmente y otro que contiene el doble enlace.

<sup>4</sup> W. V. Volland; E. R. Davidson; W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533-537.

Cuando el valor del ángulo de piramidalización es pequeño, los cambios en la reactividad del alqueno son prácticamente irrelevantes. Sin embargo, cuando la piramidalización adopta una magnitud importante, la reactividad del doble enlace cambia drásticamente. Esta distorsión provoca que los alquenos piramidalizados reaccionen con nucleófilos<sup>5</sup>, se oxiden fácilmente con oxígeno<sup>6</sup>, den lugar a reacciones Diels-Alder con dienos no activados y dimericen en condiciones térmicas originando productos de cicloadición [2+2].

Desde un punto de vista orbital, la piramidalización permite la combinación de los orbitales 2s de los átomos de carbono olefínicos con el enlace  $\pi$ . El incremento del carácter 2s estabiliza tanto el orbital molecular  $\pi$  como el  $\pi^*$ . Por otro lado, esta rehibridación disminuye el solapamiento de los orbitales  $p$  en comparación con el solapamiento que tienen cuando se encuentran perfectamente paralelos, lo que produce una desestabilización del orbital molecular  $\pi$ . Estos dos efectos que experimenta el orbital molecular  $\pi$ , es decir, el aumento del carácter 2s y la disminución de solapamiento entre los orbitales  $p$ , se contrarrestan, de manera que la energía del orbital molecular  $\pi$  se mantiene relativamente inalterada. En contraste, la disminución del solapamiento entre los orbitales  $p$  estabiliza al orbital molecular  $\pi^*$ , por lo que su energía disminuye al aumentar la piramidalización. Por lo tanto, excitar un electrón desde el orbital  $\pi$  al orbital  $\pi^*$  se hace menos costoso energéticamente al aumentar la piramidalización.<sup>4,7</sup>

Esta estabilización del orbital  $\pi^*$  es la responsable de que los alquenos piramidalizados presenten un carácter dirradicalario, de que experimenten fácilmente procesos de reducción, de que formen con facilidad complejos estables con metales de transición con el Pt(0) que puede donar densidad electrónica a este orbital molecular<sup>8</sup>, y de que los átomos de carbono olefínicos experimenten un importante desapantallamiento en el espectro de RMN de <sup>13</sup>C.<sup>3d,9</sup>

El primer alqueno piramidalizado, el 9,9'-dideshidrodiantraceno **3**, fue descrito por Weinshenker y Greene en 1968, el cual se obtuvo a partir de la descarbonilación fotoquímica de la ciclopropanona **2**, previamente sintetizada a partir del carbinol **1** (Esquema 1).<sup>10</sup>

---

<sup>5</sup> a) P. E. Eaton, M. Maggini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230-7232. b) J. Schäfer, G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253-5254.

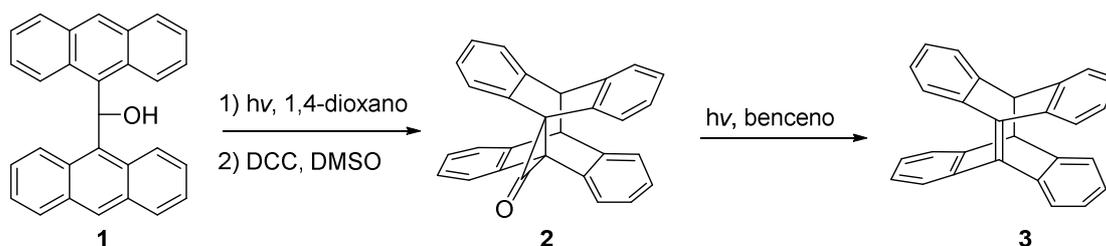
<sup>6</sup> a) K. B. Wiberg, M. G. Matturro, P. J. Okarma, M. E. Jason, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2194-2200. b) P. D. Bartlett; R. Banavali, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050. c) J. M. Smith; D. A. Hrovat; W. T. Borden, M. Allan, K. R. Asmis, .C. Bulliard, E. Haselbach, U. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3816-3817.

<sup>7</sup> D. A. Hrovat; W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4710-4718.

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

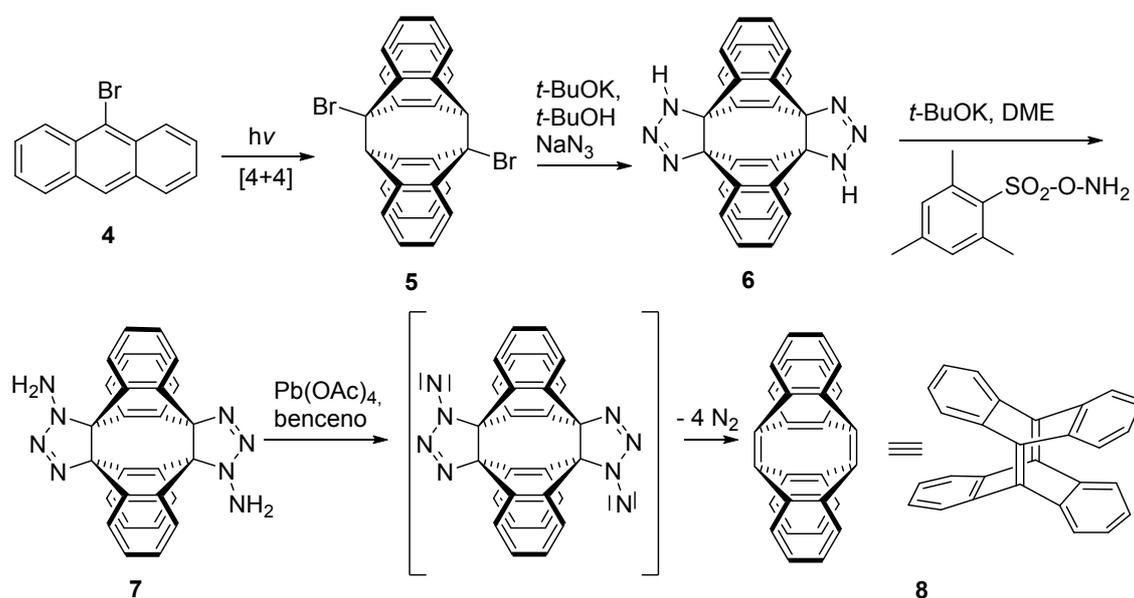
<sup>9</sup> a) S. Vázquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 2100-2103. b) G. Rasul, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 7197-7201.

<sup>10</sup> N. M. Weinshenker, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-506.



Esquema 1: Síntesis del primer alqueno piramidalizado.

Seis años más tarde, Greene, propuso una segunda síntesis para la obtención de **3**, y al mismo tiempo, describió la síntesis del 9,9',10,10'-tetradeshidrodiantraceno **8** (Esquema 2), un policiclo que contiene dos dobles enlaces carbono-carbono piramidalizados, paralelos y próximos en el espacio, lo que le permite el establecimiento de interacciones electrónicas  $\pi$ - $\pi$  a través del espacio.<sup>11</sup> La eliminación de HBr en el compuesto **5** por acción del *t*-butoxido potásico genera los correspondientes enlaces C=C piramidalizados que en presencia de azida en medio prótico dan un bis triazol a través de una doble reacción de cicloadición 1.3-dipolar. La aminación de los anillos de triazol por reacción con *O*-(mesitilsulfonyl)hidroxilamina da el compuesto **7** que es oxidado con tetraacetato de plomo para dar via nitrenos intermedios (se indica un posible dinitreno, pero es más razonable la reacción por etapas), por extrusión de nitrógeno elemental, se genera el compuesto **8**, que contiene dos dobles enlaces piramidalizados.

Esquema 2: Síntesis del 9,9',10,10'-tetradeshidrodiantraceno **8**.

<sup>11</sup> R. L. Viavattene, F. D. Greene, L. D. Cheung, R. Majeste, L. M. Trefonas, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342-4343.

Desde que Greene publicó estos trabajos a finales de los años sesenta, numerosos grupos de investigación se han interesado en la síntesis de alquenos piramidalizados y también en el estudio mediante cálculos teóricos de los mismos. Actualmente se encuentran descritos numerosos alquenos piramidalizados formando parte de diversos tipos de esqueletos policíclicos. En la Figura 5 se recogen algunos de los ejemplos más significativos.<sup>5,6,12,13,14</sup>

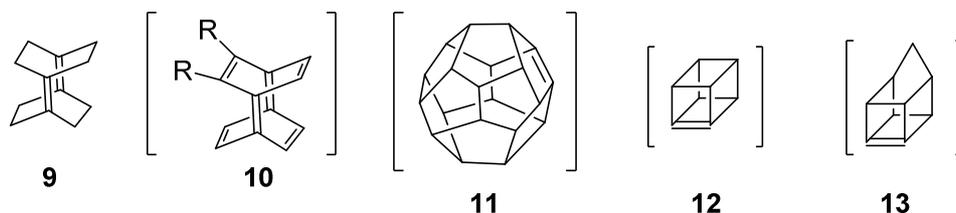


Figura 5: Algunos ejemplos de los alquenos piramidalizados más significativos.

Los trabajos realizados con alquenos piramidalizados durante los años setenta y ochenta fueron recopilados por el Prof. W. T. Borden en un excelente artículo de revisión publicado en 1989.<sup>15</sup> Más recientemente, el director de la presente Tesis doctoral junto al Prof. Santiago Vázquez han recopilado los trabajos realizados desde 1989 hasta finales de 2004.<sup>16</sup> En consecuencia, en la presente introducción no se realizará una descripción extensa de la síntesis y reactividad de dichos compuestos, remitiéndose al lector a dichos artículos de revisión.

No obstante, considerando la relación con el tema de la presente Tesis Doctoral, merece la pena comentar la serie de los derivados del triciclo[3.3.n.0<sup>3,7</sup>]alqu-3(7)-eno para  $n \leq 3$ , **14-17**, en la que han trabajado tanto el grupo de Borden como el nuestro, y que constituye, sin duda alguna, la mayor serie de derivados para estudiar y comparar los efectos producidos por el incremento de piramidalización (Figura 6).<sup>6c,7,9a,17</sup>

<sup>12</sup> a) T. Tsuji, S. Nishida, M. Okuyama, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813. b) T. Tsuji, M. Okuyama, M. Ohkita, T. Imai, T. Suzuki, *Chem. Commun.* **1997**, 2151-2152.

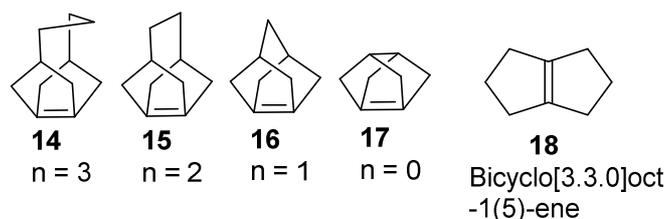
<sup>13</sup> a) H. Prinzbach, K. Weber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2239-2257. b) K. Weber, T. Voss, D. Heimbach, A. Weiler, M. Keller, J. Wörth, L. Knothe, K. Exner, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5471-5474.

<sup>14</sup> K. Lukin, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652-7656.

<sup>15</sup> W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095-1109.

<sup>16</sup> a) S. Vázquez, P. Camps, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208. b) S. Vázquez, P. Camps, *Anales R. Soc. Esp. Quim.* **2005**, *101* (4), 13-21.

<sup>17</sup> a) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, X. Solans, S. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912-914. b) P. Camps, F. J. Luque, M. Orozco, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605-8608. c) P. Camps, M. Font-Bardia, N. Méndez, F. Pérez, X. Pujol, X. Solans, S. Vázquez, M. Vilalta, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4679-4696.



**Figura 6.** Alquenos piramidalizados de la serie del triciclo[3.3.n.0<sup>3,7</sup>]alqu-3(7)-eno para  $n \leq 3$ .

En la Tabla 1 se muestran los datos tanto experimentales como teóricos de los alquenos piramidalizados **14-17** y del biciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno, que puede considerarse un derivado del triciclo[3.3.n.0<sup>3,7</sup>]alqu-3(7)-eno para  $n = \infty$  y utilizarse como referencia.<sup>16</sup>

	Bicyclo[3.3.0]oct -1(5)-eno	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>
Ángulo de pirimidización ( $\phi^\circ$ ) <sup>a</sup>	5,9	28,1	42,0	53,7	61,9
d(C=C) (Å) <sup>a</sup>	1.337	1.342	1.348	1.362	1.380
Calor de hidrogenación (kcal/mol) <sup>a</sup>	-24,8	-40,9	-59,4	-75,8	-99,1
OSE (kcal/mol) <sup>a,b</sup>	0	16,7	35,4	52,2	74,7
$\Delta E_{\text{HOMO-LUMO}}$ (eV) <sup>a</sup>	6.90	6,00	5.42	4.79	4.17
Desplazamiento químico RMN de <sup>13</sup> C	143.9 <sup>c</sup>	156.1 <sup>c</sup>	168.6 <sup>c</sup>	178.2 <sup>c</sup>	201.2 <sup>c</sup>
	(146.0) <sup>d</sup>	(157.3) <sup>d</sup>			
UV <sup>d</sup> (nm)	190	217±5	245±15		
IR <sup>d</sup> (cm <sup>-1</sup> )	1685	1611 ± 5	1557	1496	-

<sup>a</sup> Calculado por B3LYP/6-31G(d)

<sup>b</sup> Calculado como la diferencia entre la energía de hidrogenación de cada alqueno y la energía de hidrogenación de biciclo[3.3.0]oct-1(5)-eno, utilizado como referencia.

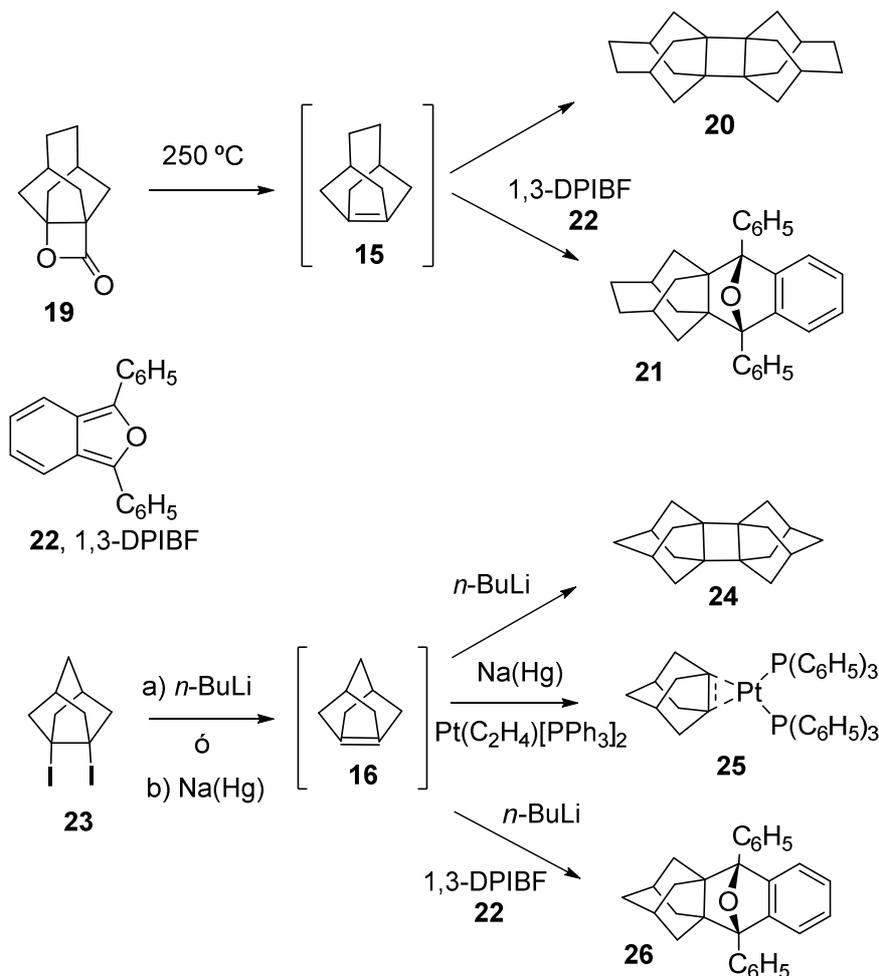
<sup>c</sup> Calculado por GIAO-MPW1PW91/6-31G(d)/B3LYP/6-31G(d).

<sup>d</sup> Valor experimental

**Tabla 1.** Datos teóricos y experimentales de los derivados del triciclo[3.3.n.0<sup>3,7</sup>]alqu-3(7)-eno para  $n \leq 3$

Como puede observarse, los cálculos teóricos predicen que al pasar de **14** a **17** el ángulo de pirimidización aumenta de 28,1° a 61,9° y que la longitud del doble enlace se alarga de 1,342 Å a 1,380 Å, siendo de esta manera **17** uno de los alquenos más piramidalizados que se

encuentran descritos en la bibliografía. Cabe destacar, que mientras que el compuesto **14** es aislable,<sup>6c</sup> aunque sensible a la oxidación en contacto con el aire, el resto de miembros de la serie no lo son. Esto hace que al aumentar la piramidalización la generación de dichos alquenos sea más compleja y que no puedan aislarse como tales, sino en forma de dímeros por reacción de cicloadición [2+2], en forma de aductos Diels-Alder por reacción con dienos, como el 1,3-difenilisobenzofurano (1,3-DPIBF) **22**, o en forma de complejos metálicos estables por reacción con metales de transición como el Pt(0) (Esquema 3).<sup>8a,c,18</sup>

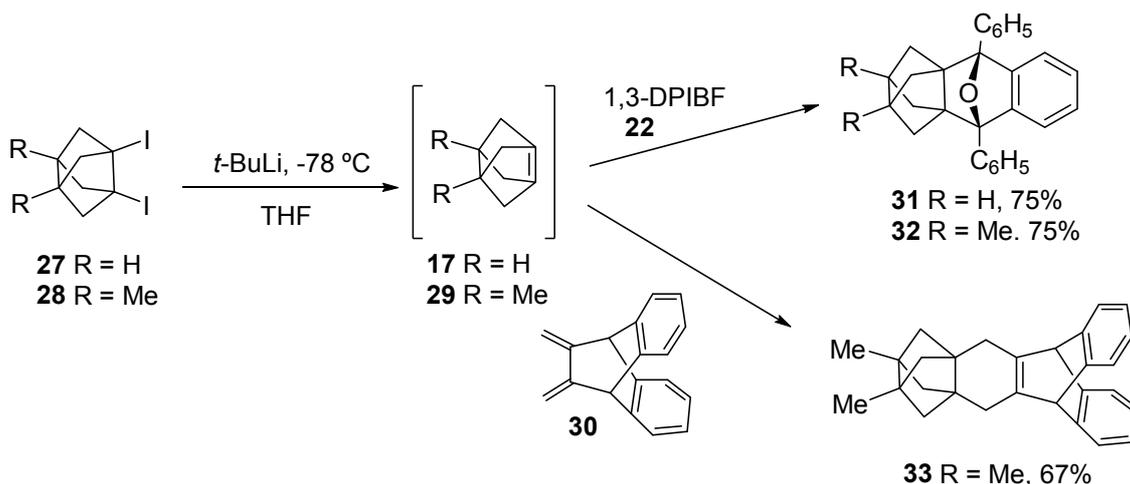


Esquema 3. Síntesis, atrapado y dimerización de los alquenos piramidalizados **15** y **16**.

Hace 20 años, nuestro grupo de investigación en la Tesis Doctoral del Dr. Santiago Vázquez, generó, atrapó y dimerizó con éxito los alquenos piramidalizados **17** y **29** a partir de los derivados diiodados **27** y **28** por reacción con *t*-butilitio en THF. Ambos fueron atrapados como aductos Diels-Alder (DA) en presencia de 1,3-DPIBF **22** o 11,12-dimetileno-9,10-etanoantraceno **30** con rendimientos elevados (Esquema 4).<sup>17,19</sup>

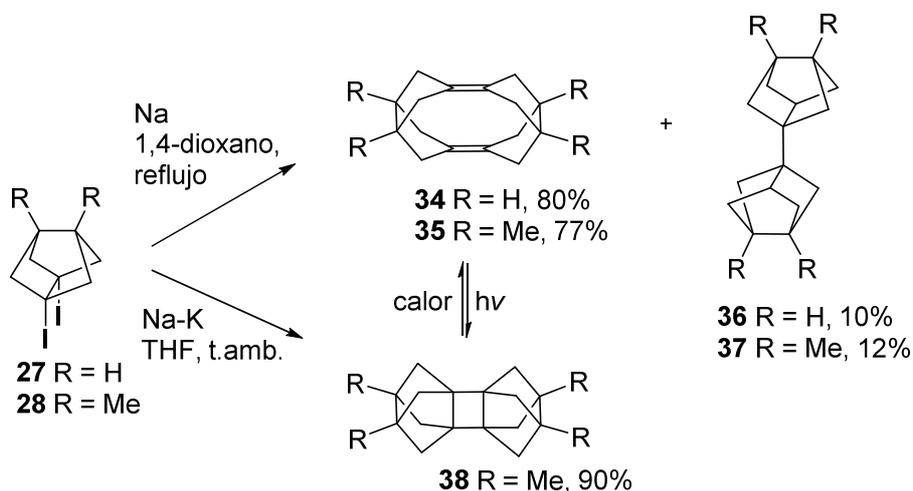
<sup>18</sup> a) G. E. Renzoni, T.-K. Yin, F. Miyake, W. T. Borden, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1581-1584. b) G. E. Renzoni, T.-K. Yin, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7121-7122.

<sup>19</sup> a) S. Vázquez, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1996**. b) P. Camps, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9727-9734.



**Esquema 4.** Síntesis y atrapado como aductos Diels-Alder de los alquenos piramidalizados **17** y **29**.

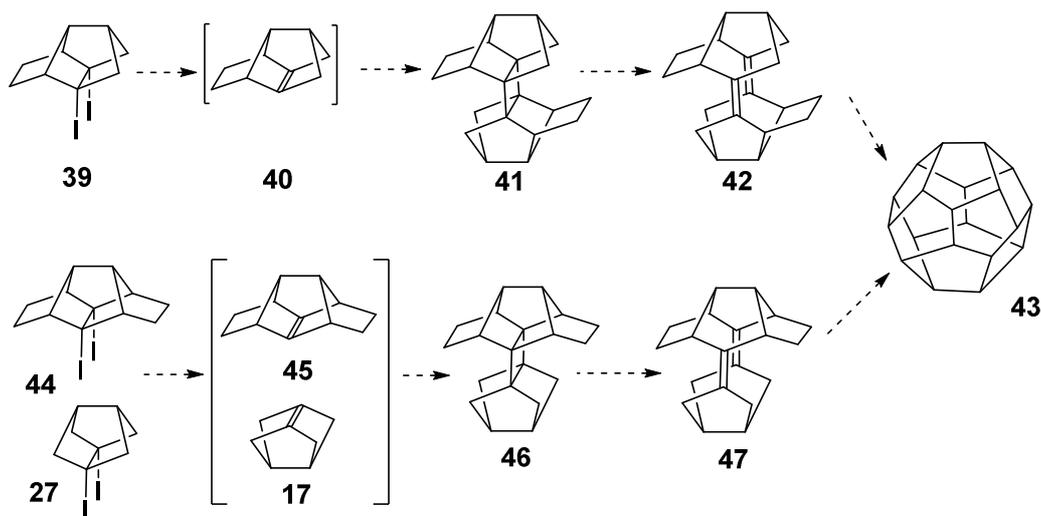
En ausencia de dienos la reacción de los derivados diiodados **27** y **28** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo dio lugar a los dienos **34** y **35** con buenos rendimientos, la formación de los cuales implicaba la dimerización [2+2] de los correspondientes alquenos piramidalizados y la posterior retrocicloaddición térmica [2+2] de los dímeros ciclobutánicos inicialmente formados, debido a la inestabilidad de estos a la elevada temperatura de trabajo. Además, cuando la dimerización se realizó con aleación de sodio-potasio 22:78 a temperatura ambiente, en el seno de THF anhidro, se aisló con rendimiento casi cuantitativo el dímero ciclobutánico **38**. La irradiación fotoquímica de **35** condujo con rendimiento cuantitativo a **38**, el cual a su vez, pudo transformarse de nuevo en **35** por tratamiento térmico (Esquema 5).<sup>20</sup>



**Esquema 5.** Síntesis de los dímeros diénicos **34** y **35** y del dímero ciclobutánico **38**.

<sup>20</sup> P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, L. Solà, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601-8604.

En este contexto, un interés particular de nuestro grupo de investigación, consistía en obtener el dodecaedro **43** o un derivado del mismo por dimerización de un alqueno piramidalizado como **40** que podría dar el dímero ciclobutánico **41** a partir del cual podría obtenerse el dieno **42**.<sup>21</sup> Alternativamente, por acoplamiento cruzado de dos alquenos piramidalizados como **17** y **45** podría obtenerse el dímero ciclobutánico **46**, que podría transformarse en el dieno **47**. Los compuestos **42** y **47** son derivados tetrascododecaedrícos y podrían ser transformados en dodecaedro por deshidrogenación (Esquema 6), de modo análogo a la conversión llevada a cabo por Paquette y otros<sup>22</sup> del secododecaedro en dodecaedro.



Esquema 6. Posible acceso al dodecaedro **43**.

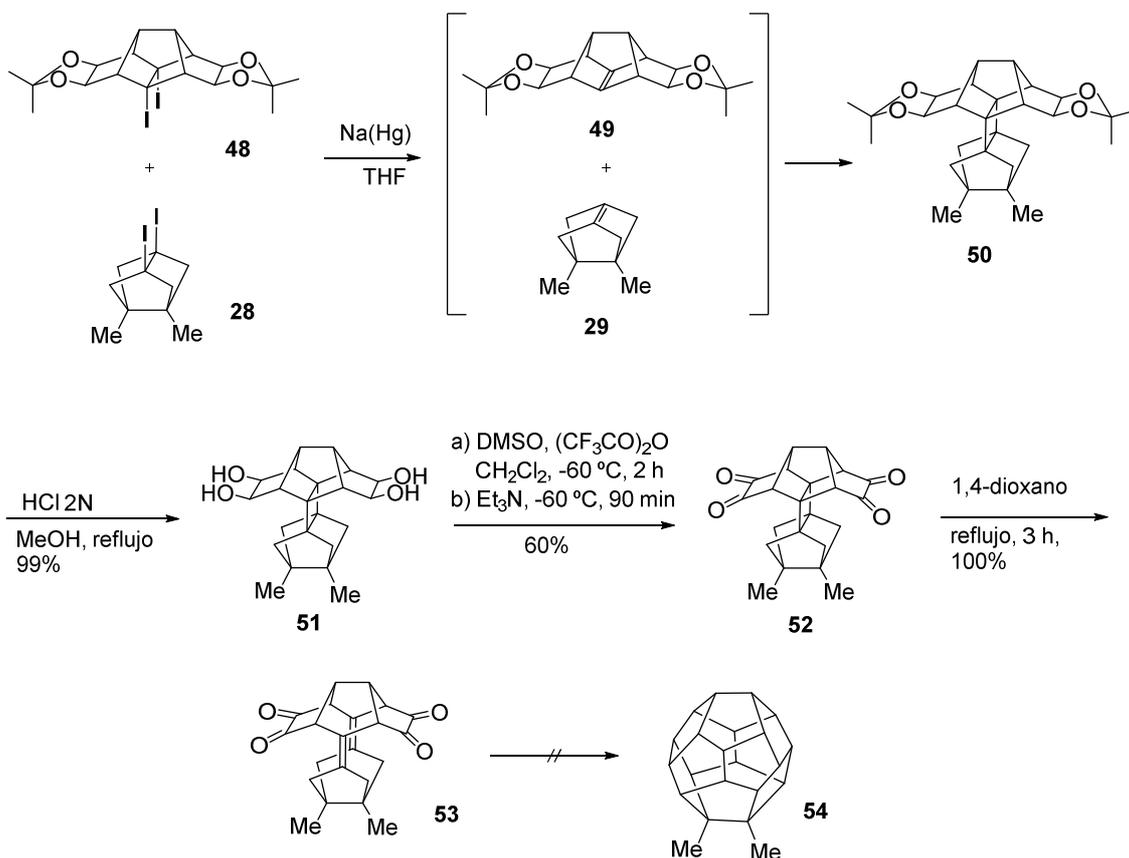
Con este objetivo, se sintetizó el precursor diiodado **39** y se generó el correspondiente alqueno piramidalizado **40** el cual se atrapó en forma de aducto DA con 1,3-DPIBF **22**. Al ensayar su dimerización, se obtuvo una mezcla compleja de productos entre los cuales se encontraban, en muy baja proporción, dímeros sin- y anti- en relación 1:1 aproximadamente. La falta de selectividad en la dimerización del alqueno piramidalizado **40** hizo abandonar esta aproximación.

Por otro lado, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento cruzado descrita en el esquema 6. Se trató el derivado diiodado **44** con un exceso de **27** en presencia de sodio fundido a reflujo de 1,4-dioxano y se obtuvo el tetrascododecaedradieno **47** con buenos rendimientos. Con este resultado, se planteó continuar en esta línea, y realizar el mismo tipo de acoplamiento cruzado pero con derivados funcionalizados en posiciones estratégicas para poder formar los 4 enlaces carbono-carbono restantes para obtener el dodecaedro **43**.<sup>17c</sup>

<sup>21</sup> a) P. Camps, J. Castañé, M. T. Santos, *Chem. Lett.* **1984**, 1367-1370. b) P. Camps, D. Mauleón, C. Minguillón, X. Parcerisa, F. Pérez, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1715-1718.

<sup>22</sup> a) L. A. Paquette, R. J. Ternansky, D. W. Balogh, G. Kentgen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5446-5450. b) L. A. Paquette, R. J. Ternansky, D. W. Balogh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4502-4503.

En la Tesis del Dr. Xavier Pujol,<sup>23</sup> se logró sintetizar el compuesto **50** mediante el acoplamiento cruzado del alqueno piramidalizado funcionalizado **49** con el alqueno piramidalizado **29**, siguiendo la secuencia del esquema 7. Utilizando transformaciones sintéticas sencillas, se logró acceder a la tetrona-dieno **53**, pero lamentablemente, todos los esfuerzos encaminados a sintetizar un derivado del dodecaedrano resultaron infructuosos.<sup>23,24</sup>



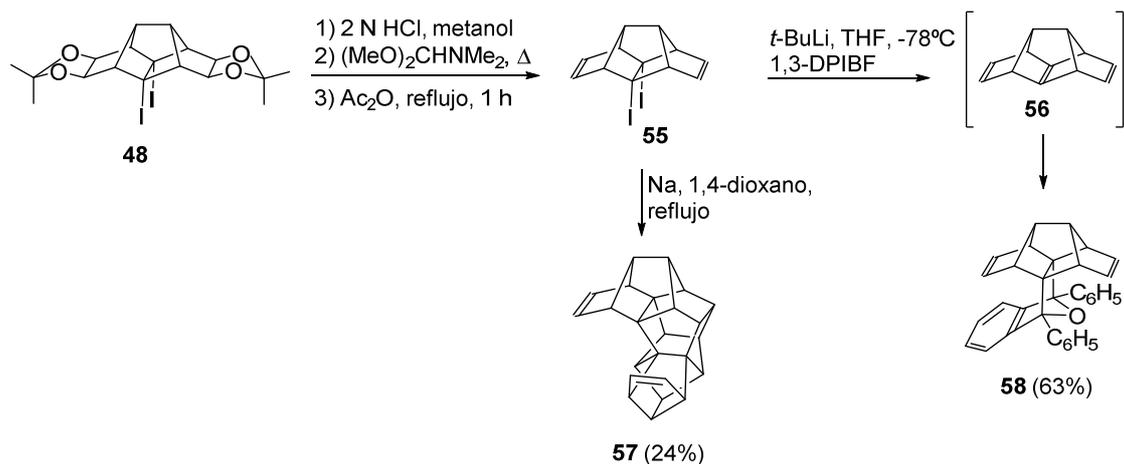
**Esquema 7.** Síntesis de derivados tetracyclicos funcionalizados.

Posteriormente, se preparó el derivado diiodado **55** a partir del compuesto **48**. A partir de **55** se generó el correspondiente alqueno piramidalizado **56** por reacción con *t*-BuLi en THF el cual fue atrapado con 1,3-DFIBF para dar lugar al aducto **58** con un 63% de rendimiento. Cuando el derivado diiodado **55** se hizo reaccionar con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo y en ausencia de dieno, se obtuvo el dímero **57**, el cual presentaba una estructura diferente a la de los dímeros obtenidos anteriormente (Esquema 8).<sup>25</sup>

<sup>23</sup> Xavier Pujol, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **2001**.

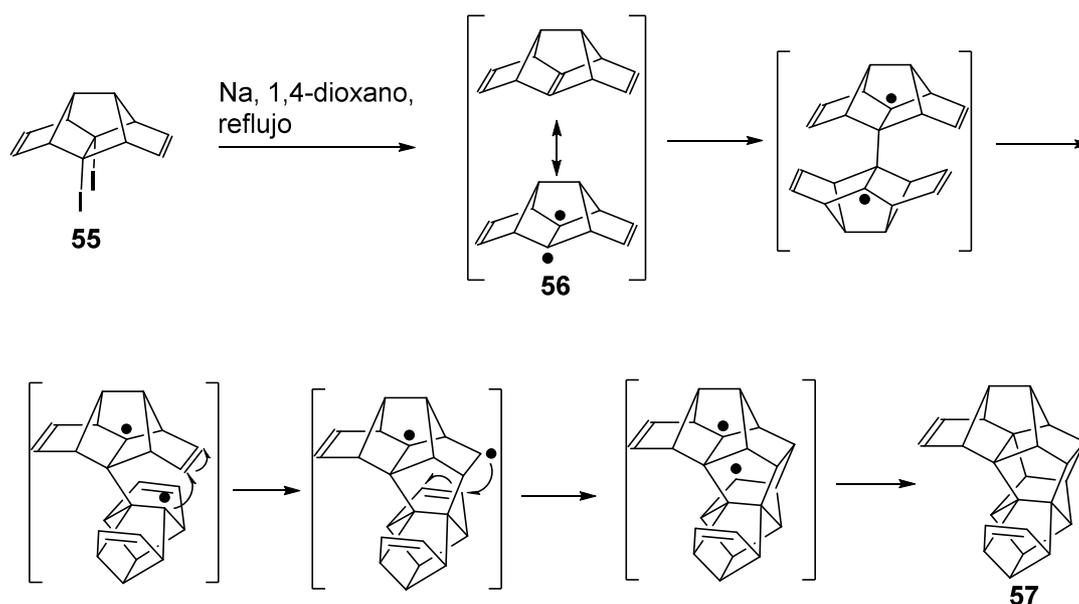
<sup>24</sup> a) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, *Org. Lett.* **2000**, 2, 4225-4228. b) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, M. A. Pericàs, C. Puigjaner, L. Solà, *Tetrahedron* **2001**, 57, 8511-8520.

<sup>25</sup> P. Camps, J. Fernández, S. Vázquez, M. Font-Bardia, X. Solans, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4049-4051.



Esquema 8. Generación y dimerización del alqueno piramidalizado **56**.

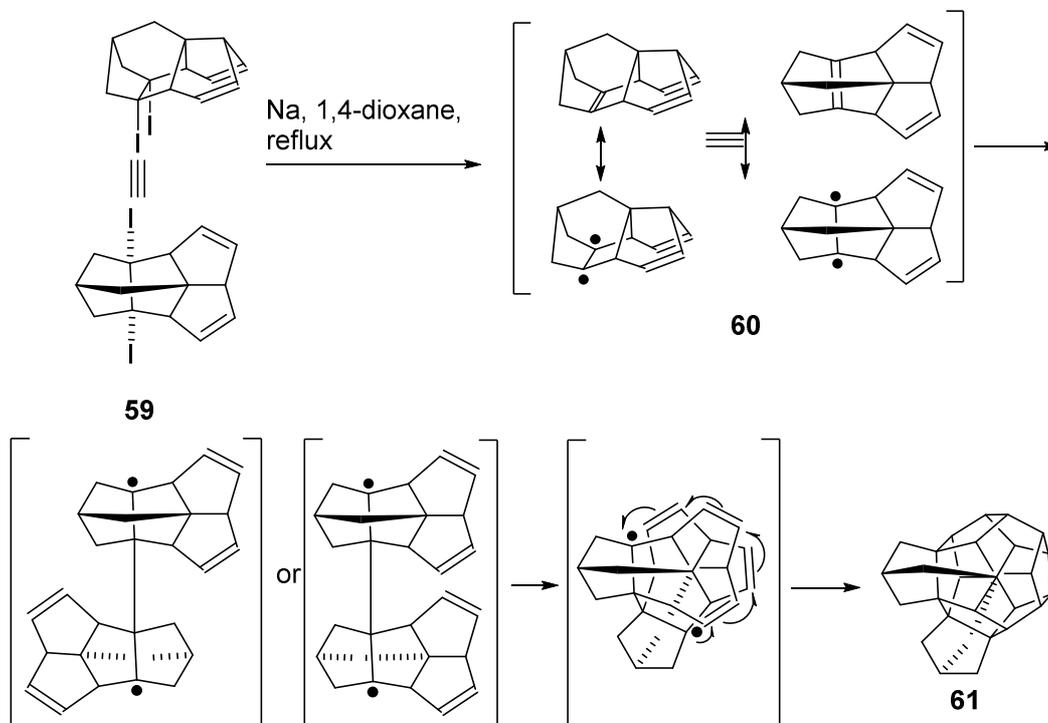
La formación de este dímero puede deberse a un proceso radicalario en cadena como el que se indica en el esquema 9, que implica una cicloadición  $[2+2+2+2]$  térmica.



Esquema 9. Posible mecanismo de formación del dímero **57** a partir del alqueno piramidalizado **56**.

El mecanismo de formación de **57**, podría explicarse a partir de la generación del alqueno y la dimerización del mismo para dar el dirradical indicado en el esquema 9. El giro sobre el nuevo enlace C-C, daría lugar a un proceso radicalario en cascada en el cual se formarían los enlaces restantes. El proceso podría definirse como una cicloadición  $[2+2+2+2]$  térmica en la que se forman cuatro nuevos enlaces C-C y cuatro nuevos anillos de 5 miembros.

Estos resultados nos llevaron a pensar que si pudiéramos generar un triquinaceno del tipo **60** con un doble enlace C=C piramidalizado, este podría dimerizar a través de un proceso radicalario parecido al indicado anteriormente en el Esquema 9, dando lugar a un derivado del dodecaedrano **61** (Esquema 10).



**Esquema 10.** Posible preparación de un derivado del dodecaedrano **61** mediante dimerización de un derivado del triquinaceno **60** con un doble enlace C=C piramidalizado.

Hace falta destacar, que muchos grupos de investigación han intentado a lo largo de los años dimerizar el triquinaceno o derivados del mismo utilizando distintas estrategias y metodologías, siempre con resultados negativos.<sup>26</sup> La reacción está muy desfavorecida entrópicamente ya que las caras menos impedidas del triquinaceno son las exo, pero la conversión deseada implica la aproximación de las dos unidades por sus caras endo en una disposición particular poco favorecida desde el punto de vista estérico. Se han preparado derivados del triquinaceno sustituidos para aumentar el impedimento estérico de la cara exo y favorecer la aproximación por la cara endo, sin conseguir tampoco de esta manera la dimerización a un derivado dodecaedránico en condiciones fotoquímicas o de alta presión.<sup>27</sup>

Por otro lado, además de la aproximación convergente a la síntesis del dodecaedrano o a derivados del mismo mediante la dimerización de alquenos piramidalizados, nuestro grupo de investigación también ha tenido gran interés en la obtención de otras moléculas con

<sup>26</sup> a) L. A. Paquette, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1051-1065. b) X. Fu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5121-5128. c) S. Baldelli, M. Mascal, J. C. Bertran, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *427*, 72-75.

<sup>27</sup> S. H. Bertz, G. A. Kourouklis, A. Jayaraman, G. Lannoye, J. M. Cook, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 352-357.

estructuras policíclicas complejas utilizando alquenos piramidalizados como intermedios sintéticos. En concreto, el tetraeno **62** (Figura 7) ha sido objeto de gran interés por nuestro grupo de investigación. Esto es debido a que dicho compuesto presenta la particularidad de contener 4 dobles enlaces paralelos dos a dos entre ellos y perpendiculares a su vez a los otros dos, los cuales según cálculos teóricos (utilizando B3LYP/6-331G(d)) presentarían cierta piramidalización ( $\phi = 26,3^\circ$ ,  $\phi' = 34,1^\circ$ ). El tetraeno **62** se encuentra en el límite de la estabilidad para su posible aislamiento.

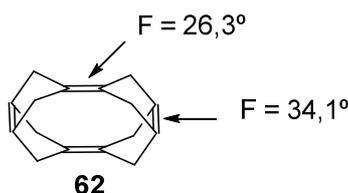
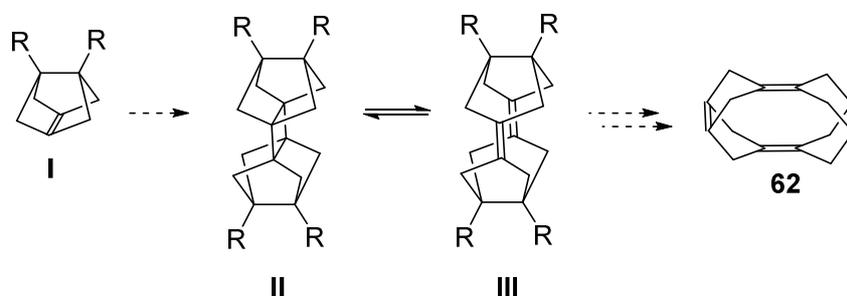


Figura 7. Estructura del tetraeno **62**.

Para la obtención del tetraeno **62** se sintetizaron diferentes derivados diiodados bisnoradamantánicos funcionalizados como precursores de posibles dímeros diénicos de estructura general **III** para a partir de los mismos mediante manipulación adecuada de los sustituyentes R, obtener el compuesto **62** (Esquema11).<sup>28</sup>



Esquema 11. Posible secuencia sintética para la obtención del tetraeno **62**.

En este contexto, se lograron sintetizar diferentes tipos de derivados diiodados (Figura 8). En el caso de los derivados diiodados conteniendo funciones carbonílicas como sustituyentes (compuestos **63-66**) en ninguno de los casos se consiguió obtener los dímeros diénicos i/o ciclobutánicos esperados. Sólo en el caso del compuesto **64** se pudo atrapar en forma de aducto Diels-Alder el correspondiente alqueno piramidalizado mediante reacción con 1,3-DFIBF.<sup>29</sup>

<sup>28</sup> M<sup>a</sup> Rosa Muñoz Blasco, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **2001**

<sup>29</sup> P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7645-7652.

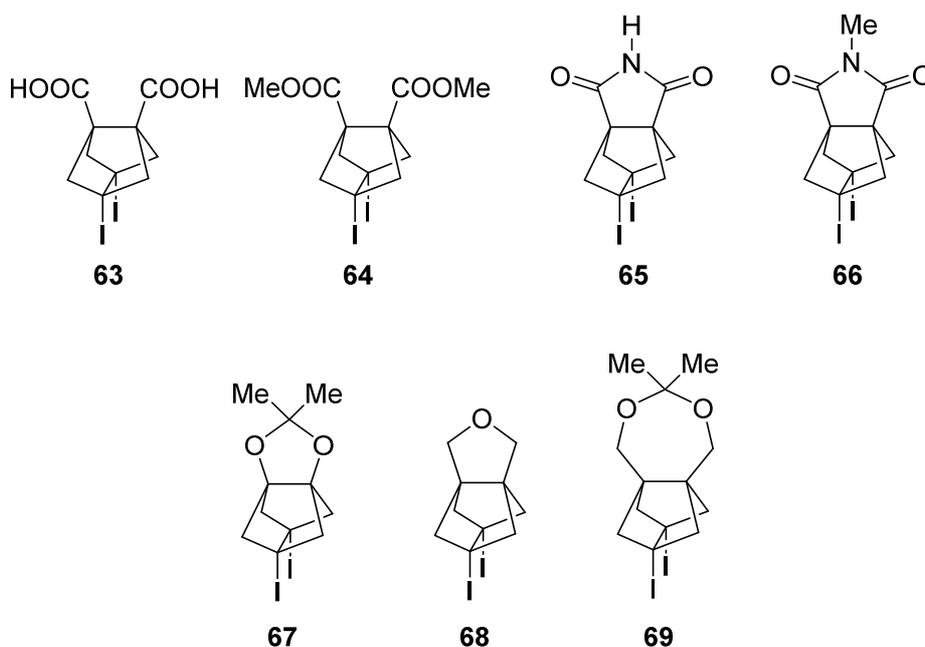
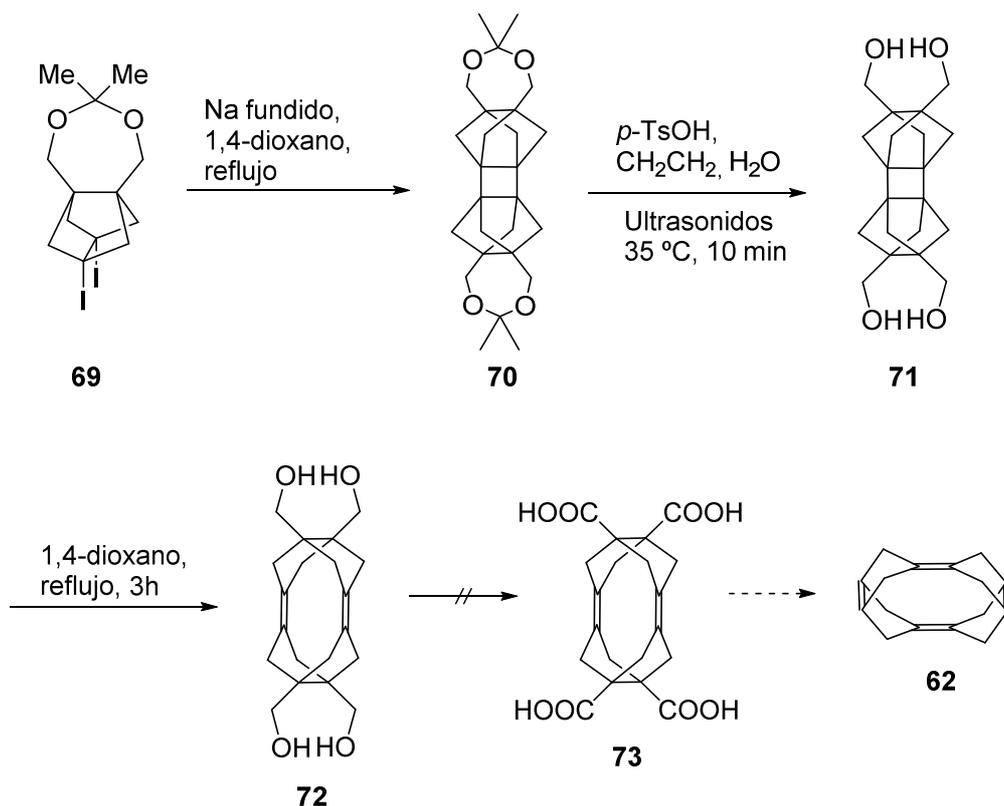


Figura 8. Derivados diiodados sintetizados por el grupo de investigación.

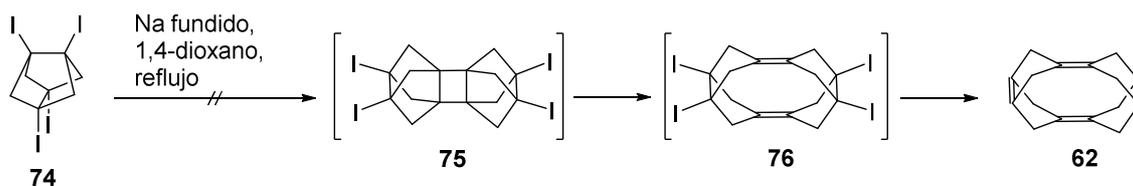
En el caso de los derivados diiodados conteniendo sustituyentes de tipo éter o acetal (compuestos **67**, **68** y **69**), se obtuvieron los correspondientes alquenos piramidalizados y fueron obtenidos los correspondientes dímeros diénicos y/o ciclobutánicos.<sup>30</sup> En el caso del derivado **69**, el dímero ciclobutánico **70** pudo ser hidrolizado y convertido en el tetrol diénico **72**, aunque lamentablemente, no fue posible oxidar ni el tetrol **71** ni el **72** al correspondiente tetraácido **73** para estudiar su conversión al tetraeno **62** (Esquema 12).

<sup>30</sup> P. Camps, G. Colet, S. Delgado, M. R. Muñoz, M. A. Pericàs, L. Solà, S. Vázquez, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4669-4679.



**Esquema 12.** Intento de obtención del tetraeno **62** a partir del derivado diiodado **69**.

Posteriormente, también se intentó acceder al tetraeno **62** a través del derivado tetraiodado **74**. Desafortunadamente, la reacción del derivado tetraiodado **74** con sodio fundido en 1,4-dioxano a reflujo o con *t*-BuLi en THF no dieron lugar, en ningún caso, al dímero tetraénico **62** deseado (Esquema 13).<sup>31</sup>



**Esquema 13.** Intento de preparación del tetraeno **62** a partir del derivado tetraiodado **74**.

<sup>31</sup> a) C. Ayats, P. Camps, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7436-7444. b) C. Ayats, P. Camps, J. A. Fernández, S. Vázquez, *Chemistry Eur. J.* **2007**, *13*, 1522-1532.

## Objetivos

---

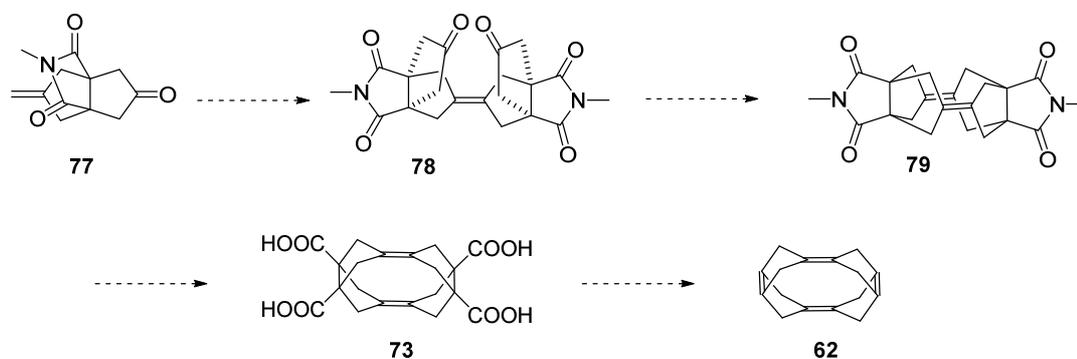


## OBJETIVOS

Al inicio de la presente Tesis Doctoral, nos planteamos los siguientes objetivos:

- 1) Dado que la preparación de compuestos diiodados (Esquema 11) como precursores de alquenos piramidalizados implica muchas etapas, con frecuencia los correspondientes dímeros diénicos y ciclobutánicos son de difícil acceso. Por ello, nos planteamos obtener este tipo de dímeros mediante otras rutas sintéticas.

Por un lado, nos propusimos obtener el dímero diénico **79** como posible precursor del tetraeno **62** a partir del compuesto **77** tal como se muestra en el esquema 14. La idea implicaba una reacción de metátesis de olefinas entre dos unidades del compuesto **77**. Si la configuración del compuesto obtenido fuera sin, este podría experimentar una reducción de McMurry con Ti (II) o Ti (0) que podría conducir a **79**.

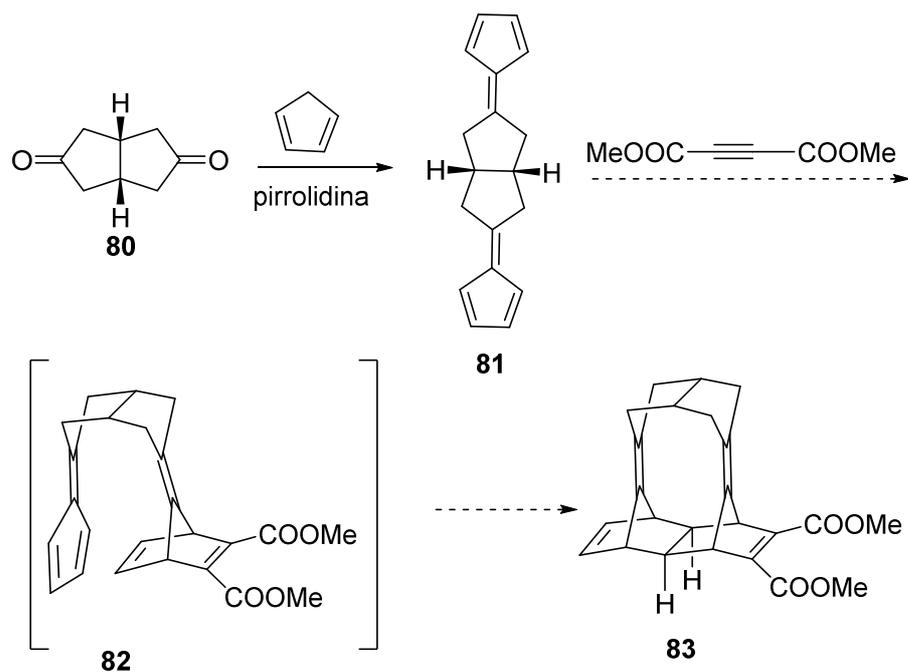


**Esquema 14.** Posible vía de acceso al compuesto **79** y al tetraeno **62** a partir de **77**.

Por otro lado, también se planteó la formación de **83** y compuestos relacionados mediante reacciones domino Diels-Alder entre el difulveno **81** y diferentes dienófilos (Esquema 15). El compuesto **81** se prepara con rendimientos medios en una sola etapa a partir de la dicetona **80**, un procedimiento descrito por McLaughlin y otros en 1992.<sup>32</sup>

Estos compuestos contienen dos dobles enlaces C=C próximos en el espacio lo que posibilita reacciones transanulares implicando ambos enlaces, como la formación fotoquímica de derivados ciclobutánicos y su reversión al correspondiente compuesto diénico, adiciones de electrófilos, etc.

<sup>32</sup> M. S. Erickson, J. M. Cronan Jr., J. G. Garcia, M. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2504-2508.



Esquema 15. Posible vía de acceso al compuesto **83** a partir del difulveno **81**.

- 2) Con el propósito de obtener un derivado dodecaedrárico mediante la dimerización de un triquinaceno conteniendo un doble enlace C=C piramidalizado a través de un proceso de cicloadición [2+2+2+2+2+2] no concertado (Esquema 10) nos planteamos:

Por un lado, mejorar la ruta sintética descrita anteriormente por nuestro grupo de investigación para la obtención del intermedio clave **84** a gran escala.

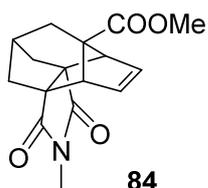
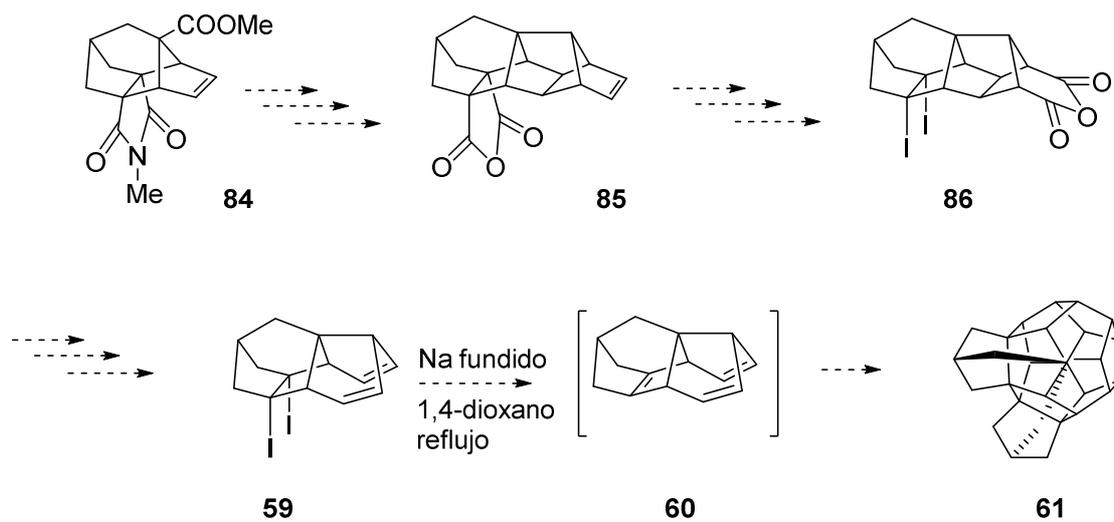


Figura 9. Intermedio clave **84**, para la preparación del derivado diiodado **59**.

Y por otro lado, intentar transformar el compuesto **84** en el derivado heptacíclico **85**, que podría ser transformado en el compuesto **59**, a partir del cual se podría generar el triquinaceno **60**, que contiene un doble enlace C=C piramidalizado, y así estudiar su posible dimerización al derivado dodecaedrárico **61** (Esquema 16).



**Esquema 16.** Posible ruta sintética para la obtención de los compuestos 59 y 61.



## Capítulo 1

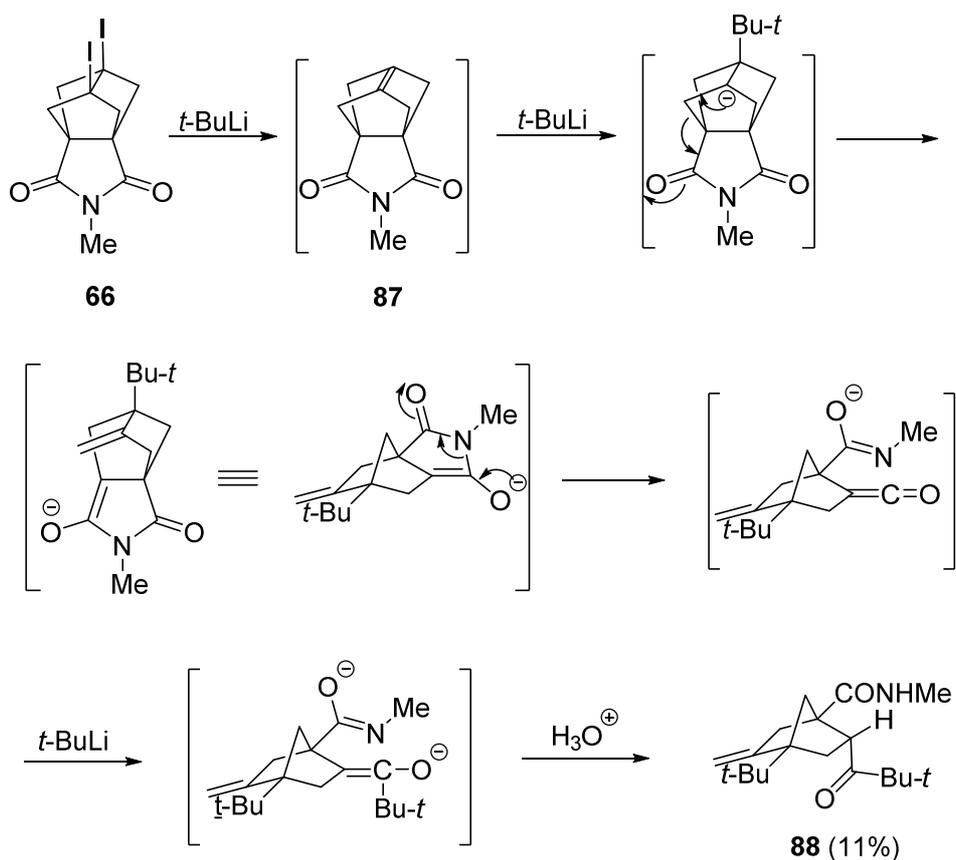
---



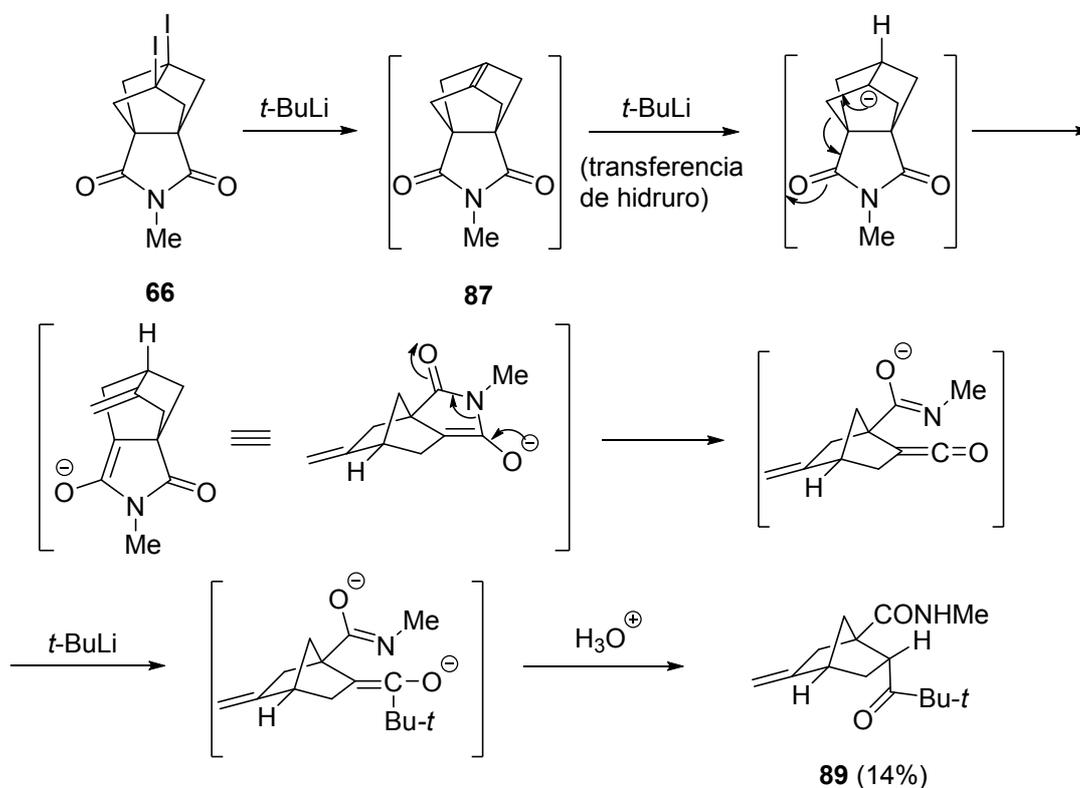
## CAPÍTULO 1

## 1.- INTRODUCCIÓN:

Como se ha comentado en la introducción, el grupo del Prof. Camps había preparado diversos derivados diiodados funcionalizados (Figura 8) con el objetivo de obtener los correspondientes dímeros diénicos como posibles precursores del tetraeno **62**. Desafortunadamente, en ningún caso se pudieron obtener los dímeros deseados. En el caso concreto del derivado diiodado **66**, la reacción con *t*-BuLi en THF en presencia de 1,3-difenilisobenzofurano dio lugar al correspondiente aducto Diels-Alder derivado del respectivo alqueno piramidalizado **87**. Sin embargo, cuando el alqueno **87** se generó en ausencia de dienos, no se consiguió aislar ningún tipo de dímero, sólo diversos productos de degradación como **88** (Esquema 17) y **89** (Esquema 18) que indican que la presencia de funciones carbonílicas en este tipo de alquenos piramidalizados abre vías de fragmentación del esqueleto tricíclico tensionado de estos compuestos.<sup>29</sup>



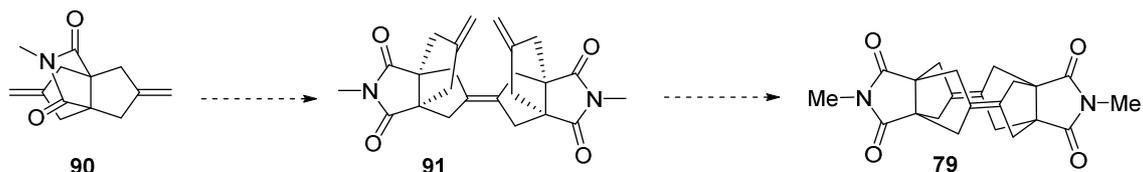
Esquema 17. Producto de degradación **88** derivado del alqueno piramidalizado **87**.



**Esquema 18.** Producto de degradación **89** derivado del alqueno piramidalizado **87**.

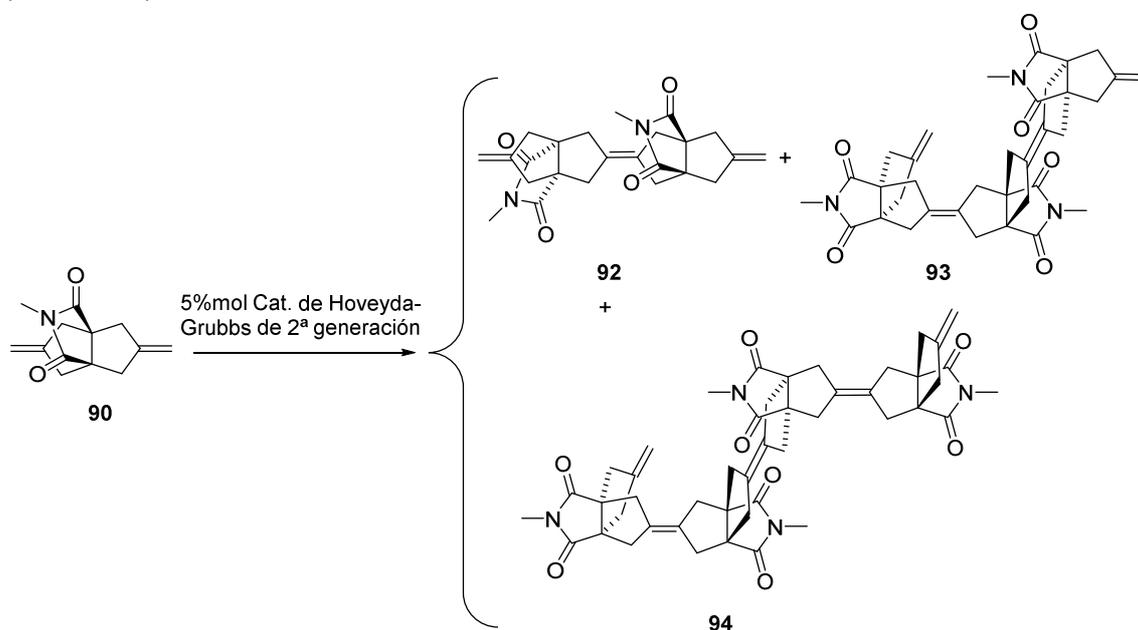
Con estos resultados, nos propusimos obtener el dímero diénico **79** a través de otra estrategia sintética la cual no implicase la dimerización de alquenos piramidalizados generados a partir de los correspondientes derivados diiodados.

Para ello, la Dra. Tània Gómez Nadal planteó en su tesis doctoral el estudio de una nueva vía de acceso al compuesto **79** como posible precursor del tetraeno **62** a partir del compuesto **90**. La idea fundamental de esta vía implicaba el acoplamiento de dos unidades del compuesto **90** en dos fases: en primer lugar, a través de una reacción de metátesis de olefinas donde se prepararía el compuesto **91** y se estudiaría su configuración. Si la configuración del nuevo enlace C=C formado fuera *sin*, se intentaría transformar en el compuesto **79** a través de otra reacción de metátesis de olefinas (intramolecular) o de otros procedimientos (Esquema 19).



**Esquema 19.** Posible preparación del compuesto **79** mediante la reacción de metátesis de olefinas.

Dichos estudios sobre la reacción de metátesis con el dieno **90** se realizaron con el catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2ª generación por su mayor reactividad, estabilidad y compatibilidad con grupos funcionales. Los resultados obtenidos fueron sorprendentes, ya que se consiguieron aislar y caracterizar completamente con rendimientos medios los compuestos **92**, **93** y **94**, que derivaban de la condensación de dos, tres y hasta cuatro unidades del dieno de partida (Esquema 20).



Esquema 20. Reacción de metátesis del dieno **90**.

El dímero **92** se obtuvo como un único estereoisómero. Su configuración se estableció por conversión en el epóxido **95** por reacción con ácido *m*-cloroperbenzoico en el enlace C=C más sustituido. El epóxido **95** mostró tener simetría  $C_2$  [15 señales en RMN de  $^{13}C$  (los carbonos carbonílicos no se diferenciaron) y 12 señales en RMN de  $^1H$ ]. Los espectros de RMN de  $^1H$  y  $^{13}C$  de este epóxido fueron asignados completamente mediante los espectros de homocorrelación  $^1H/^1H$  (COSY y NOESY) y heterocorrelación  $^1H/^13C$  a un enlace (secuencia gHSQC) y a larga distancia (secuencia gHMBC)]. Además el espectro NOESY mostró interacciones entre los pares de protones indicados en la Figura 10. La caracterización del epóxido **95** permitió establecer que el producto **92** derivado de la metátesis cruzada de **90** tenía configuración *anti*.

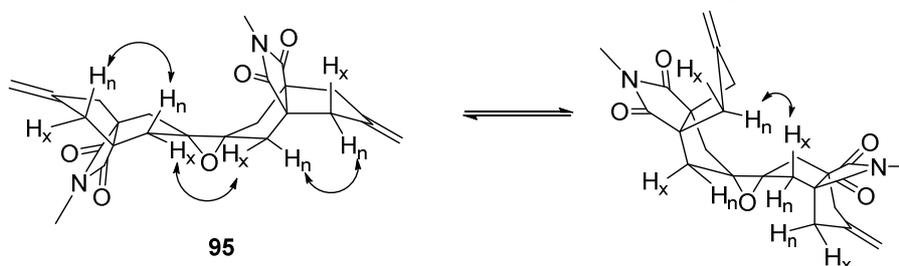


Figura 10. NOEs observados en el espectro NOESY del epóxido **95**.

Además, se consiguió cristalizar el producto derivado de la condensación de 3 unidades de **90** (**93**) de  $CH_2Cl_2$  / MeOH y se pudo obtener un cristal adecuado para el estudio de difracción de rayos X (Figura 11), estableciéndose así, de forma inequívoca, su estructura, la cual

correspondía al estereoisómero anti,anti **93**. Al compuesto **94** se le asignó la configuración anti,anti,anti teniendo en cuenta la configuración única anti observada para los compuestos **92** y **93**.

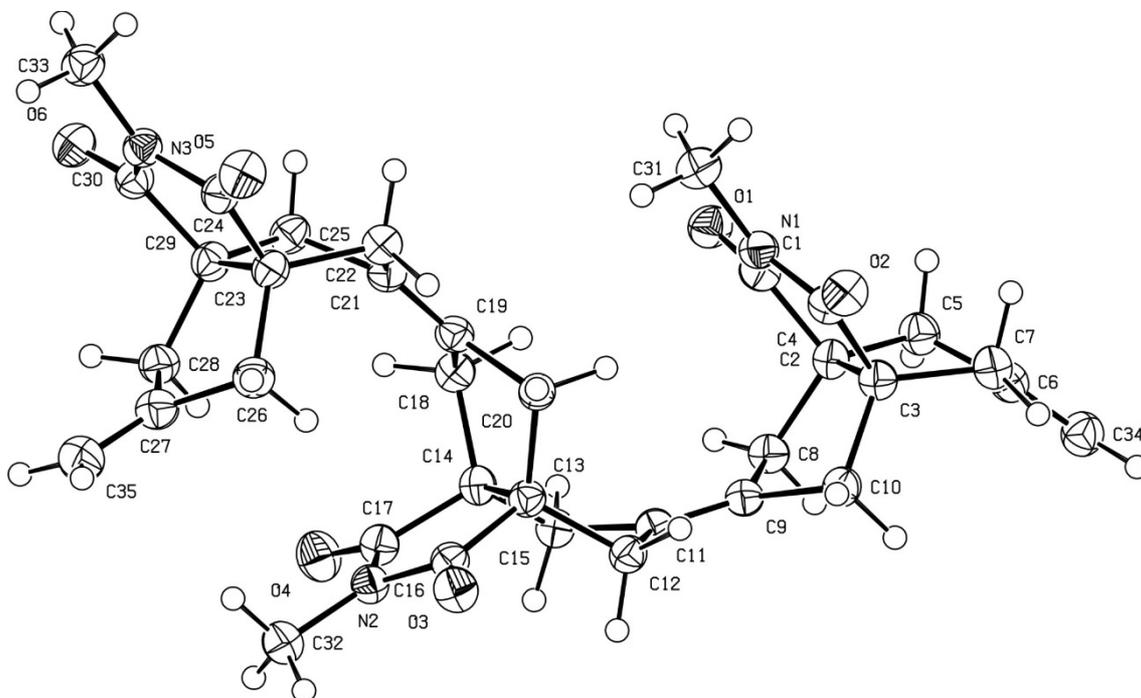
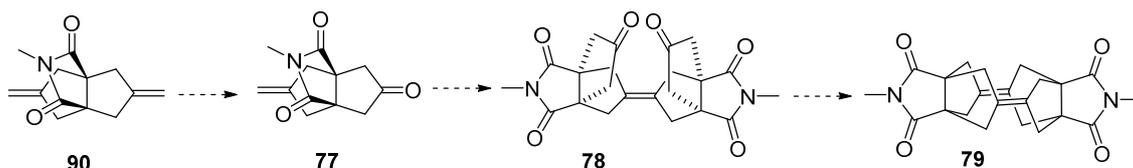


Figura 11. ORTEP del compuesto **93**.

## 2.- PARTE TEÓRICA

### 2.1.- INTENTO DE PREPARACIÓN DEL COMPUESTO 78 A PARTIR DE LA ENONA 76

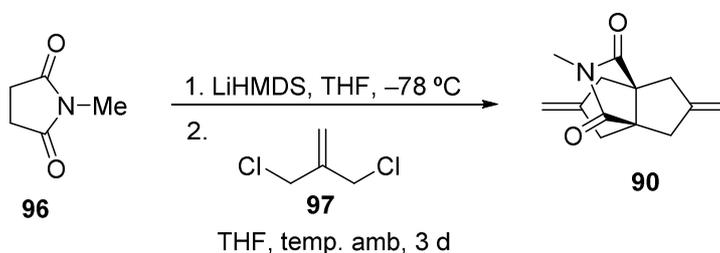
En paralelo a los estudios llevados a cabo por la Dra. Tània Gómez presentados en la introducción y formando parte de mi trabajo de final de Máster, se planteó una ruta alternativa similar a la planteada anteriormente para la preparación del compuesto **79**. Esta implicaba la oxidación parcial de **90** a la enona **77** que, a través de una reacción de metátesis podría dar la dicetona **78** y finalmente, en el caso de que la configuración del compuesto **78** fuera *sin*, realizar una reducción de McMurry con Ti (II) o Ti (0) que podría conducir a **79** (Esquema 21).



Esquema 21. Ruta sintética alternativa para acceder a **79**.

Para ello, se utilizó como producto de partida el dieno **90**, la preparación del cual había sido descrita por nuestro grupo de investigación en 2009 en un estudio sobre la reacción de mono- y di-anelación de diferentes succinimidas.<sup>33</sup>

De esta manera, se preparó el compuesto de di-anelación **90** mediante una doble anelación de la *N*-metilsuccinimida **96** con 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno **97**, utilizando un exceso de LiHMDS como base, siguiendo el procedimiento descrito por nuestro grupo de investigación (Esquema 22).

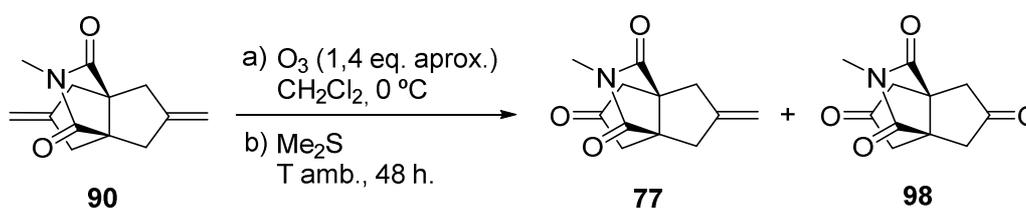


Esquema 22. Preparación del compuesto **90**.

Cabe indicar que el compuesto **90** tal como se obtiene por doble anelación de la *N*-metilsuccinimida está impurificado con productos en los cuales uno o los dos enlaces C=C exocíclicos se encuentran isomerizados hacia una posición endocíclica, hecho que se observa claramente en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H por la aparición de una señal a  $\delta$  1,71 ppm correspondiente a los grupos metilo y una señal a  $\delta$  5,43 ppm correspondiente a los protones olefínicos endocíclicos. De las integrales obtenidas de la señal a  $\delta$  1,71 ppm (correspondiente al metilo del producto isomerizado) y de la señal del  $\delta$  4,86 ppm (correspondiente a los protones metilénicos exocíclicos tanto de **90** como del producto parcialmente isomerizado) se pudo calcular el porcentaje de isomerización, que resultó ser de un 11%. Mediante cristalización de MeOH, se pudo bajar la proporción de producto isomerizado hasta un 3%.

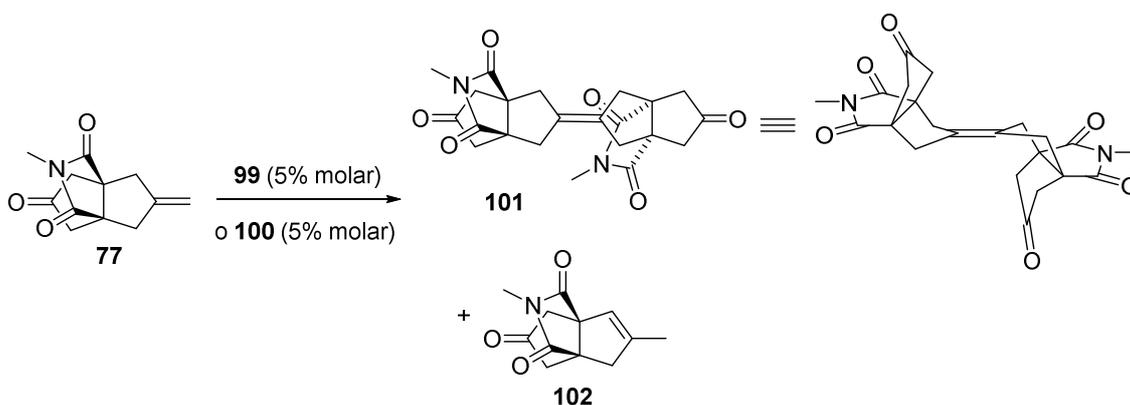
<sup>33</sup> P. Camps, J. A. Fernández, J. Rull, S. Vázquez, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081-3087.

A continuación, se preparó la enona **77** por oxidación controlada del dieno **90** con ozono en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seguido de reducción del ozónido con Me<sub>2</sub>S, que permitió obtener la enona **77** con 42% (31% en producto sublimado) de rendimiento de forma reproducible. Como se explica en la parte experimental, de una manera empírica se establecieron las condiciones de ozonización, es decir, el tiempo de circulación de la corriente de ozono, generada en unas condiciones determinadas, en función de la cantidad de compuesto a ozonizar. Obviamente la reacción no es selectiva, de manera que siempre queda producto de partida sin reaccionar y producto de doble oxidación **98** (Esquema 23), los cuales se separan fácilmente por cromatografía en columna. La oxidación de **90** a **98** por ozonización había sido estudiada previamente por nuestro grupo de investigación.<sup>33</sup>

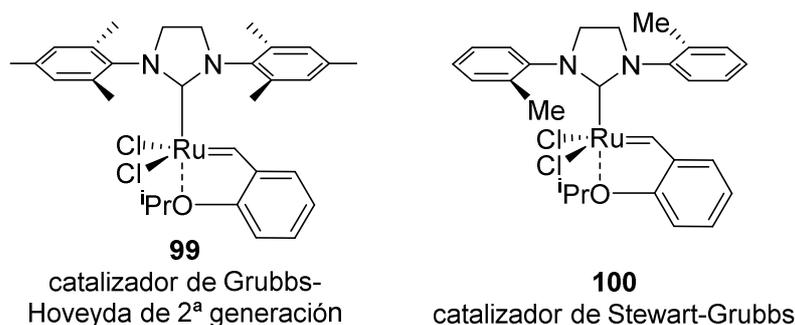


Esquema 23. Ozonólisis controlada del dieno **90**.

Cuando la enona **77** se sometió a las condiciones de la reacción de metátesis, utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de 2ª generación **99** (Figura 12, 5% molar) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,09 M) a 45 °C durante 3 días en un tubo cerrado, se obtuvo el producto de metátesis cruzada **101** con sólo un 4% de rendimiento (entrada 1, Tabla 2). Con objeto de aumentar el rendimiento se efectuó la reacción de metátesis en diferentes condiciones. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 2.



Esquema 24. Metátesis de la enona **77**.



**Figura 12.** Catalizadores de Grubbs utilizados en las reacciones de metátesis de la enona **77**.

	Cat.	disolvente	sistema	T (° C)	aditivo	Tiempo	[M]	101 (%)
1	99	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cerrado	45		3 d	0,09	4%
2	99	benceno	cerrado	80		3 d	0,09	20%
3	99	tolueno	cerrado	130		3 d	0,09	40%
4	99	tolueno	cerrado	130		3 d	0,18	45%
5	99	xileno	abierto	130	<i>p</i> -quinona	3 d	0,18	50%
6	99	tolueno	cerrado	130	<i>p</i> -quinona	3 d	0,18	30%
7	99	xileno	abierto	130		3 d	0,27	65%
8	99	xileno	abierto	140		3 d	1,1	66%
9	100	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	cerrado	45		3 d	0,09	7%
10	100	tolueno	cerrado	130		3 d	0,18	14%

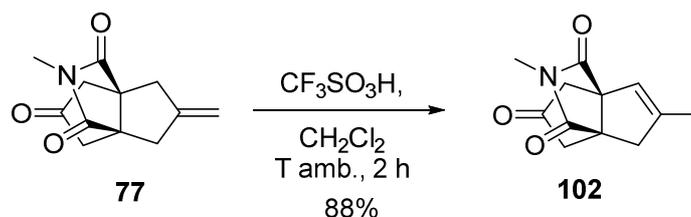
<sup>(1)</sup> En todas las reacciones se ha trabajado con un 5% del catalizador **99** o **100**.

**Tabla 2.** Condiciones y resultados de las reacciones de metátesis de la enona **77**.<sup>(1)</sup>

Trabajando en benceno a 80 °C se aumentó el rendimiento de la reacción hasta el 20% (entrada 2, Tabla 2), y hasta el 40% trabajando en tolueno a 130 °C (entrada 3, Tabla 2). Cuando la reacción se efectuó en las últimas condiciones, pero en una disolución más concentrada (0,18 M), el rendimiento aumentó a un 45% (entrada 4, Tabla 2). Desafortunadamente, la metátesis de **77** utilizando el catalizador de Stewart-Grubbs **100** (Figura 12, 5% molar), que se ha descrito como el catalizador más activo para la preparación de alquenos impedidos estéricamente ya que se reduce el efecto estérico del ligando carbeno N-heterocíclico (NHC),<sup>34</sup> dio el producto de metátesis **101** con sólo 14% de rendimiento trabajando en tolueno a 130 °C durante 3 días, mientras que trabajando en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 45 °C durante 3 días, el rendimiento fue únicamente del 7% (entradas 10 y 9 de la Tabla 2).

En todas las reacciones anteriores, parte del producto de partida quedaba aparentemente sin reaccionar (TLC). De todos modos, cuando se trabajó en xileno a 130 °C (entrada 7, Tabla 2), se observó en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H que el hipotético producto de partida recuperado era en realidad **102**, es decir, que el producto de partida se había isomerizado completamente. El compuesto **102** no es adecuado para experimentar la metátesis deseada. Para caracterizar el compuesto **102**, se preparó a partir de **77** por reacción con ácido trifílico en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 h (88% de rendimiento) (Esquema 25).

<sup>34</sup> a) I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592. b) I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441-444.



Esquema 25. Isomerización del compuesto **77** en medio ácido.

La observación de este tipo de producto isomerizado no es sorprendente. Es bien sabido que la isomerización del doble enlace C=C puede ser una de las reacciones no deseadas durante la reacción de metátesis. Aunque no se conoce el mecanismo exacto de la isomerización, estudios recientes indican que pueden formarse especies tipo hidruros de rutenio por descomposición del catalizador en el medio de reacción sobre todo cuando se trabaja a altas temperaturas. Estas, pueden ser las responsables de catalizar la migración de olefinas bajo las condiciones de metátesis.<sup>35</sup> Aunque los nuevos catalizadores de rutenio son muy selectivos para la metátesis de olefinas, siguen apareciendo este tipo de subproductos. Por ello, en 2005, Grubbs y colaboradores realizaron un estudio donde analizaron la influencia de aditivos para prevenir dichas reacciones de isomerización. En él concluyeron que el uso de algunos aditivos como el ácido acético y la 1,4-benzoquinona eran los más efectivos previniendo la isomerización de olefinas sin reducir la actividad catalítica del catalizador.<sup>36</sup>

Para prevenir la isomerización de la olefina decidimos incorporar la 1,4-benzoquinona como aditivo. Utilizando tolueno como disolvente a 130 °C durante 3 días y en presencia de *p*-quinona para reducir los problemas de isomerización, se obtuvo **101** con un 30% de rendimiento (entrada 6, Tabla 2). La adición de la *p*-quinona es favorable, ya que no se observa la formación del subproducto isomerizado, pero desafortunadamente hace disminuir el rendimiento.

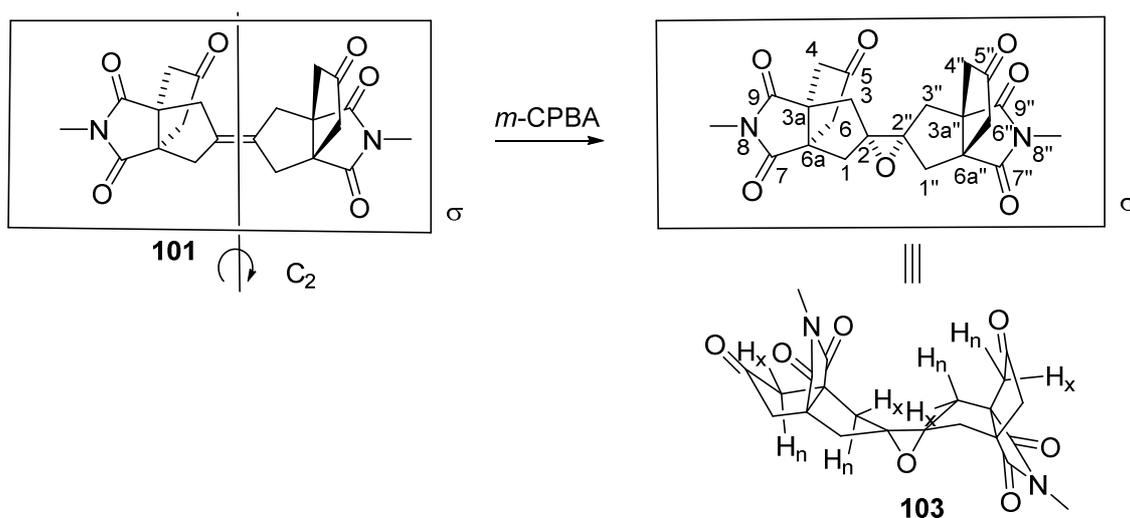
Como el proceso de metátesis puede ser reversible, se efectuó la reacción en un sistema abierto, para eliminar el etileno formado en esta reacción. Utilizando xileno como disolvente a 130 °C durante 3 días en presencia de *p*-quinona para reducir los problemas de isomerización, se obtuvo **101** con un 50% de rendimiento (entrada 5, Tabla 2). Cuando se trabajó en xileno a 130 °C durante 3 días, en un sistema abierto y en ausencia de *p*-quinona, pero en una disolución más concentrada (0,27 M), el rendimiento aumentó hasta un 65% (entrada 6, Tabla 3). Finalmente, se obtuvo un rendimiento óptimo del 66% trabajando en un sistema abierto en xileno a 140 °C durante 3 días a una concentración 1,1 M (entrada 8, Tabla 2).

Podemos concluir, que para efectuar la reacción de metátesis cruzada de **77** hacen falta temperaturas elevadas, que el catalizador **99** presenta una gran estabilidad térmica y ha dado mejores resultados que **100**.

El componente mayoritario de la mezcla obtenida se pudo aislar en forma pura por digestión con MeOH, obteniendo el producto **101** en forma de sólido blanco. La configuración anti del producto **101** se estableció por epoxidación del doble enlace C=C, el cual dio el epóxido **103** que muestra 14 señales en RMN de <sup>13</sup>C y 10 señales en el RMN de <sup>1</sup>H (Esquema 26).

<sup>35</sup> S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.

<sup>36</sup> S. H. Hong, P. D. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.

Esquema 26. Epoxidación del compuesto **78**.

Este hecho sugiere que **103** presenta simetría  $C_s$  (únicamente un plano de simetría). Como el resto de compuestos descritos, los compuestos **101** y **103** fueron completamente caracterizados a través de sus datos espectroscópicos y análisis elemental. La asignación completa de los espectros de **103** se efectuó de forma estándar en base a los espectros de homocorrelación  $^1H/^1H$  (COSY y NOESY) y heterocorrelación  $^1H/^13C$  (gHSQC para átomos a un enlace y gHMBC, para átomos a dos o tres enlaces). A partir de los protones  $\alpha$ -carbonílicos, que se diferencian de los otros protones metilénicos por su mayor constante de acoplamiento geminal (20,0 Hz frente a 14,8 Hz) y con la ayuda de los espectros de correlación indicados se pudieron asignar todas las señales de cada subunidad de **103**. Asignadas las dos mitades, faltaba confirmar que se trataba de un único compuesto y no una mezcla de epóxidos derivados del hipotético alqueno sin, y asignar las señales de cada subunidad. Esta información se obtuvo gracias al espectro NOESY (Figura 13) que mostró, aparte de los NOE intensos entre los protones metilénicos unidos al mismo átomo de carbono y entre las parejas de protones  $1''(3'')-H_n$  ( $\delta = 2,04$  ppm) /  $4''(6'')-H_n$  ( $\delta = 2,70$  ppm) y  $1(3)-H_n$  ( $\delta = 2,15$  ppm) /  $4(6)-H_n$  ( $\delta = 2,56$  ppm), protones endo pertenecientes a cada subunidad molecular de **103**, se observó un NOE más débil entre los protones  $1(3)-H_x$  ( $\delta = 2,34$  ppm) y  $1''(3'')-H_x$  ( $\delta = 2,49$  ppm) y entre los protones  $1''(3'')-H_n$  ( $\delta = 2,04$  ppm) y  $1(3)-H_x$  ( $\delta = 2,34$  ppm), que corresponden a diferentes subunidades. Esto confirma que se trata de un único epóxido. En este caso, a diferencia del epóxido **95** de la Dra. Tània Gómez, no se observó NOE entre las parejas de protones ( $1''(3'')-H_x$  ( $\delta = 2,34$  ppm) y  $4''(6'')-H_n$  ( $\delta = 2,70$  ppm)), razón por la cual la diferenciación de las dos subunidades se realizó por comparación de los desplazamientos de los diferentes protones en RMN de  $^1H$  y de los carbonos C1(3) y C1''(3'') en RMN de  $^{13}C$  de los epóxidos **95** y **103**.

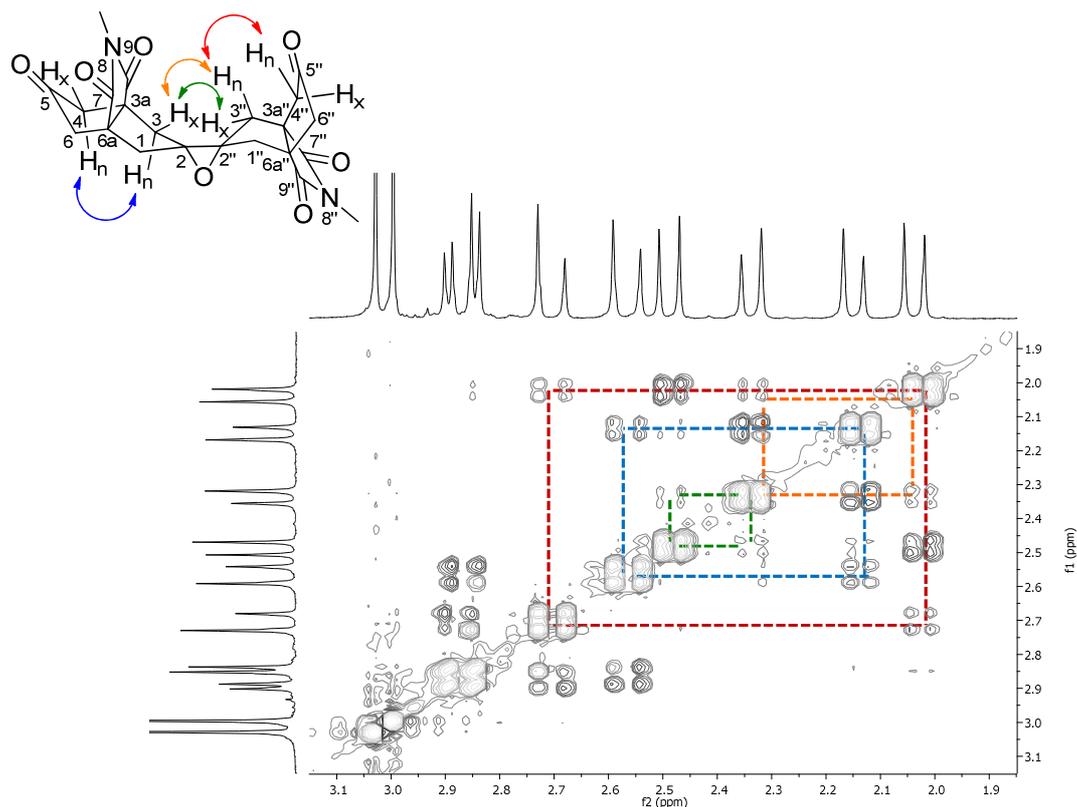


Figura 13. Homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  NOESY de **103**.

Cabe destacar, que la síntesis de alquenos tetrasustituidos mediante metátesis de olefinas es todavía un reto, ya que es necesario trabajar en condiciones drásticas como altas temperaturas, grandes cantidades de catalizador y largos tiempos de reacción. Recientemente se han descrito algunas mejoras que han hecho aumentar los rendimientos de reacciones de metátesis cruzadas (CM) y con cierre de anillo (RCM) de alquenos impedidos, como son el diseño de nuevos catalizadores con menos impedimento estérico del ligando NHC,<sup>34</sup> o también utilizando disolventes aromáticos fluorados (FAH) como el perfluorobenceno o el perfluorotolueno, los cuales aumentan la actividad del catalizador debido a que forman interacciones de apilamiento  $\pi$  ( $\pi$ - $\pi$  stacking) intermoleculares entre el grupo N-arilo del ligando NHC del catalizador y el anillo aromático fluorado del disolvente.<sup>37</sup>

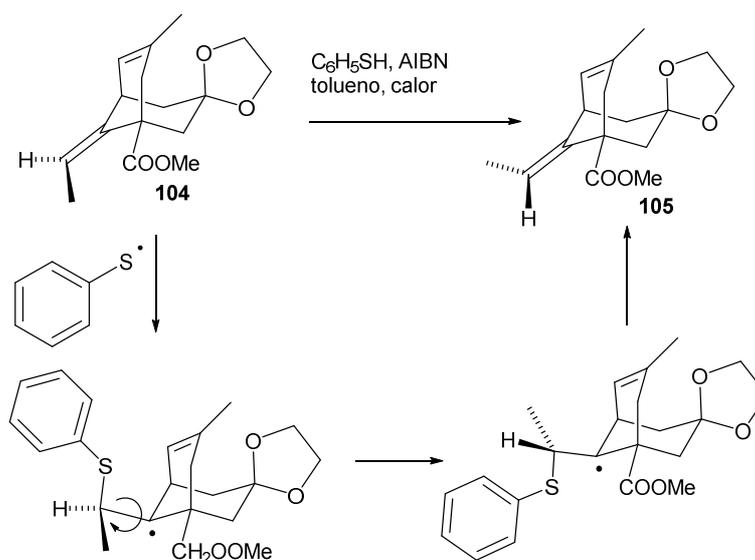
Aun así, la formación de alquenos tetrasustituidos mediante metátesis continua siendo un desafío. Aunque hoy en día se encuentran diversos ejemplos en la bibliografía utilizando RCM,<sup>34a,38</sup> sólo hay un precedente anterior al nuestro de síntesis de alquenos tetrasustituidos

<sup>37</sup> a) C. Samojłowicz, M. Bieniek, A. Pazio, A. Makal, K. Wozniak, A. Poater, L. Cavallo, J. Wójcik, K. Zdanowski, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12981-12993. b) D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968-5971.

<sup>38</sup> a) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745. b) T. Vorfalt, S. Leuthäusser, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191-5194. c) K. M. Khun, T. M. Champagne, S. H. Hong, W. -H. Wei, A. Nickel, C. W. Lee, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, R. L. Pederson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984-987. d) B. Stenne, J. Timperio, J. Savoie, T. Dudding, S. K. Collins, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2032-2035. e) V. Sashuk, L. H. Peeck, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3983-3993.

mediante CM, descrito en 2009 por Howell y otros,<sup>39</sup> donde estudiaban la CM de alquenos terminales disustituídos con diferentes  $\alpha$ -metileno- $\beta$ -lactamas.

Se intentó transformar la diona anti **101** en la diona sin **78** requerida para su posterior transformación en el compuesto **79**. El grupo tenía experiencia en la isomerización de un doble enlace C=C exocíclico trisustituído utilizando tiofenol y azobisisobutironitrilo (AIBN) en tolueno (Esquema 27), siguiendo un procedimiento previamente descrito por Kozikowski y otros.<sup>40</sup> Esta reacción tiene lugar por adición del radical tiofenilo al doble enlace C=C para dar un radical en el que el enlace doble pasa a ser temporalmente un enlace sencillo, por rotación de ese enlace y eliminación del radical tiofenilo se regenera el doble enlace C=C. La reacción conducía a una mezcla de estereoisómeros en relación (E)/(Z) = **105/104** = 95/5. El estereoisómero mayoritario **105** era el más estable.



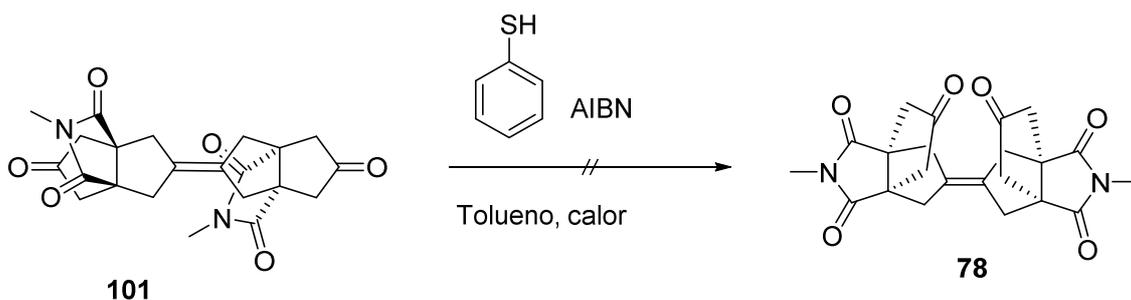
Esquema 27. Isomerización del compuesto **104**.

Cuando el compuesto **101** se sometió a las condiciones de isomerización anteriores se recuperó el producto de partida inalterado (Esquema 28). Una razón pudiera ser que el compuesto **78** sea menos estable que el **101** ya que parece razonable que el radical feniltio pueda adicionarse al doble enlace C=C tetrasustituído de **101** y no parece que los grupos funcionales presentes (imida y cetona) deban interferir en esta reacción. Un artículo de revisión reciente de P. Renaud y otros<sup>41</sup> trata de los radicales tiilo en síntesis orgánica y menciona la isomerización de alquenos disustituídos, pero no cita ningún ejemplo de alqueno tri- o tetra-sustituído.

<sup>39</sup> Y. Liang, R. Raju, T. Le, C. D. Taylor, A. R. Howell, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1020-1022.

<sup>40</sup> A. P. Kozikowski, G. Campiani, W. Tückmantel, *Heterocycles* **1994**, *39*, 101-116.

<sup>41</sup> F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie y P. Renaud, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587-2693.



**Esquema 28.** Intento de isomerización del dímero **101** a **78**.

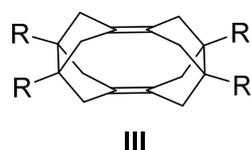
Aunque en la bibliografía se encuentran muchos métodos para invertir la configuración de dobles enlaces C=C,<sup>42</sup> se trata normalmente de isomerizaciones de alquenos disustituídos y menos frecuentemente de alquenos trisustituídos. En general, consisten en una adición oxidativa al alqueno en “sin” o en “anti”, seguido de una eliminación reductiva en “anti” o en “sin”, por lo que implican diversas etapas. Tales procedimientos no parecen adecuados para nuestro caso, por lo que al no poder disponer del compuesto **78**, se abandonó este subproyecto. El trabajo realizado se publicó en *Tetrahedron*.<sup>43</sup>

<sup>42</sup> a) P. E. Sonnet, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557–604; b) K. Maeda, H. Shinokubo; K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6770–6771.

<sup>43</sup> P. Camps, T. Gómez, M. E. Buden, A. Otermin, T. Calvet, M. Font-Bardia, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7234–7242.

## 2.2.- PREPARACIÓN DE UNA SERIE DE COMPUESTOS CINTURÓN UTILIZANDO UNA REACCIÓN DOMINO DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR.

Como se ha indicado en la introducción, desde hace mucho tiempo, nuestro grupo ha estado interesado en la preparación de compuestos “cinturón” de estructura general **III** (Figura 14).



**34**, R = H (ref 20)

**35**, R = Me (ref 17a,b)

**72**, R = CH<sub>2</sub>OH (ref 30)

**106**, R,R = CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> (ref 30)

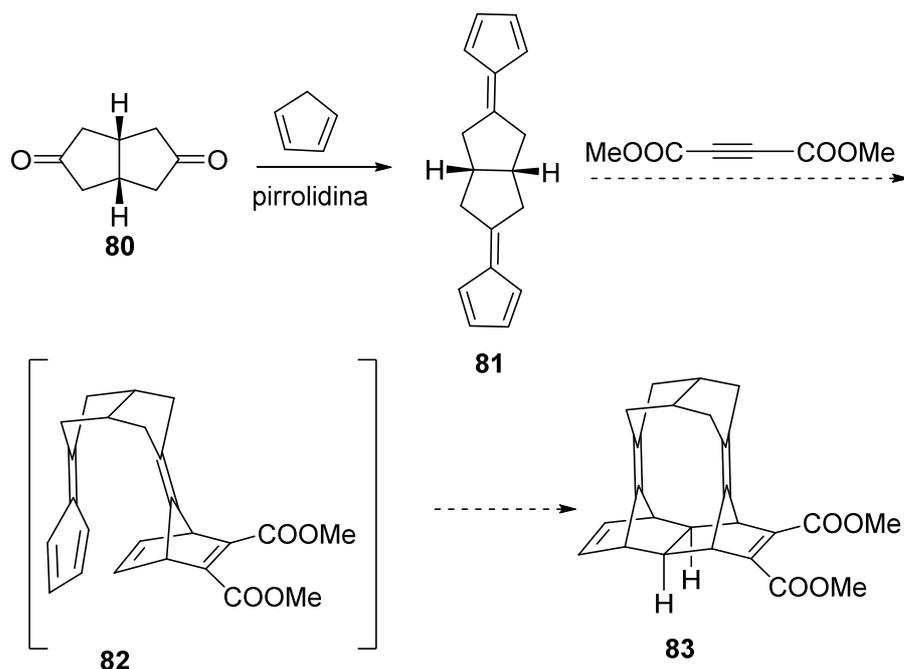
**107**, R, R = CH<sub>2</sub>OCMe<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> (ref 30)

**108**, R,R = OCMe<sub>2</sub>O (ref 30)

**Figura 14.** Estructuras general y concretas de los compuestos “cinturón” preparados por nuestro equipo.

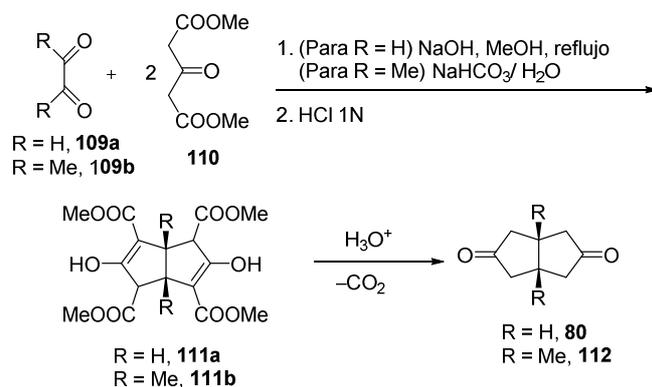
Con el objetivo de encontrar una ruta alternativa para la síntesis de compuestos “cinturón” relacionados con **III**, y a la vista de los resultados negativos obtenidos anteriormente en la reacción de metátesis con los compuestos **90** y **77**, en que se obtuvieron los derivados anti, nos planteamos una ruta sintética alternativa.

En ella, se planteó la formación de **83** y compuestos relacionados mediante reacciones domino Diels-Alder entre el difulveno **81** y diferentes dienófilos (Esquema 29).



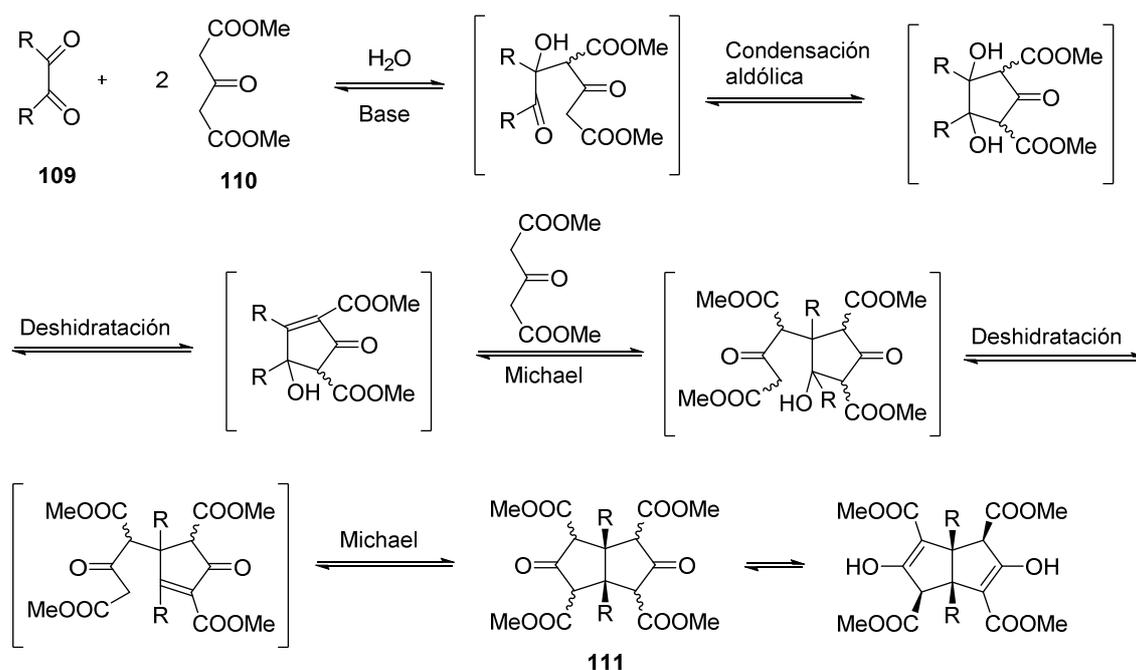
En primer lugar, se preparó la *cis*-bicyclo[3.3.0]octano-3,7-diona **80** y su derivado 1,5-dimetilado **112**, fácilmente asequibles a través de la reacción de Weiss, que consiste en la reacción de un compuesto  $\alpha$ -dicarbonílico [glicoxal (**109a**, R = H) o butano-2,3-diona (**109b**, R = Me), en nuestro caso] con dos equivalentes de acetondicarboxilato de dimetilo **110** en medio básico para dar los tetraésteres **111** (R = H o Me). La hidrólisis y descarboxilación de estos en

medio ácido condujo a las dicetonas correspondientes, en las que la fusión de los anillos ciclopentánicos es *cis* (Esquema 30).<sup>44</sup>



**Esquema 30.** Obtención de las *cis*-bicyclo[3.3.0]octano-3,7-diona **80** y **112**.

La formación del tetraéster **111** implica dos condensaciones aldólicas, dos deshidrataciones y dos reacciones de Michael que pueden tener lugar en el orden indicado o en otro (Esquema 31).<sup>45</sup>

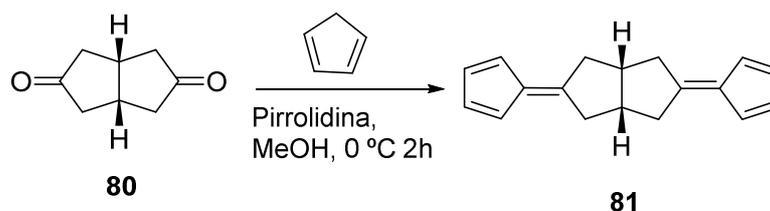


**Esquema 31.** Mecanismo propuesto para la formación de los tetraésteres **111**.

A continuación se hizo reaccionar la dicetona **80** con 1,3-ciclopentadieno utilizando pirrolidina como base y metanol como disolvente a 0 °C, obteniendo el difulveno **81**. Se siguió un procedimiento descrito en 1992 por McLaughlin y colaboradores (Esquema 32).<sup>32</sup>

<sup>44</sup> a) P. Camps, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 46, 4067-4068. b) S. H. Bertz, G. Rihs, R. B. Woodward, *Tetrahedron*, **1982**, 38, 63-70. c) S. H. Bertz, J. M. Cook, A. Gawish, U. Weiss, *Org. Syn. Coll. Vol. VII*, **1990**, 50-56.

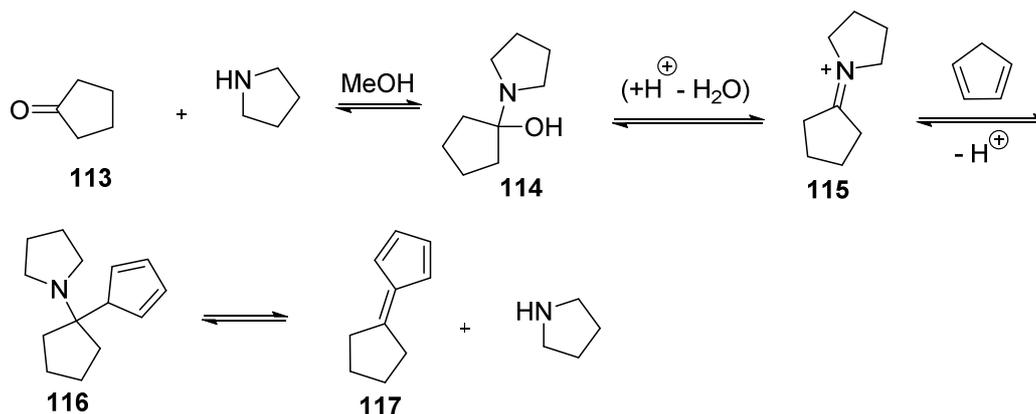
<sup>45</sup> S. Yang-Lan, M. Muller-Johnson, J. Oehldrich, D. Wichman, J. M. Cook, U. Weiss, *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 4053-4058.



**Esquema 32.** Obtención del difulveno **81**.

Aunque existen diferentes métodos para la obtención de fulvenos, el más utilizado actualmente está basado en el descrito por Stone y Little en 1984,<sup>46</sup> que utiliza exceso de pirrolidina como base y metanol como disolvente. El mecanismo de esta reacción transcurre a través de un equilibrio catalizado por la pirrolidina como se muestra en el Esquema 33 para el caso de la ciclopentanona **113**.<sup>47</sup>

La pirrolidina se adiciona al carbono carbonílico de la cetona formando el aminoalcohol **114** que se transforma en la sal de iminio **115**. Por reacción de la sal de iminio con 1,3-ciclopentadieno precedido o seguido de la pérdida de un protón se obtiene un compuesto como **116** que por eliminación de pirrolidina conduce al fulveno deseado.

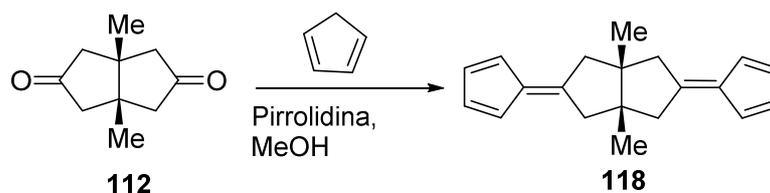


**Esquema 33.** Mecanismo propuesto para la formación del fulveno a partir de una cetona y ciclopentadieno catalizado por pirrolidina.

Curiosamente, cuando la dicetona **112** se sometió a las mismas condiciones de reacción utilizadas con la dicetona **80** para obtener el difulveno correspondiente, utilizando pirrolidina como base en metanol a 0 °C durante 2 h (Esquema 34), se obtuvo el difulveno **118** con sólo un 4% de rendimiento (entrada 1, tabla 3). Con objeto de aumentar el rendimiento se efectuó la reacción en diferentes condiciones. Los resultados obtenidos se muestran a continuación en la Tabla 3.

<sup>46</sup> K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1849-1853.

<sup>47</sup> N. Coşkun, I. Erden, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8607-8614.



Esquema 34. Obtención del difulveno **118**.

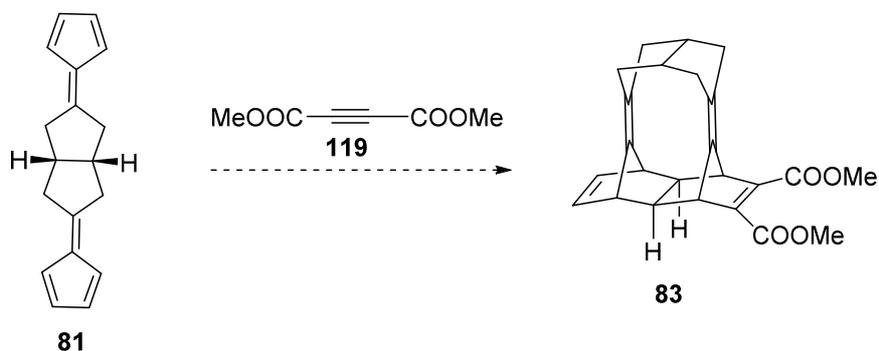
	Disolvente	Base	Temperatura	Tiempo	<b>118</b> (%)
<b>1</b>	Metanol	Pirrolidina	0 °C	2 h	4%
<b>2</b>	Metanol	Pirrolidina	T ambiente	2 h	Producto degradado
<b>3</b>	Metanol	Pirrolidina	0 °C	24 h	Producto degradado
<b>4</b>	Metanol	Pirrolidina	0 °C	6 h	13%

Tabla 3. Condiciones y resultados para la obtención del difulveno **118**.

Trabajando a temperatura ambiente durante 2 h (entrada 2, Tabla 3) no se observó producto deseado, tan sólo productos de degradación. Cuando la reacción se efectuó a 0 °C pero aumentando el tiempo de reacción a 24 h (entrada 3, Tabla 6) se volvieron a obtener únicamente productos de degradación. Finalmente, se pudo obtener el difulveno **118** con un rendimiento del 13% trabajando a 0 °C durante 6 h (entrada 4, Tabla 3).

A la vista de estos resultados, siendo el rendimiento de formación del difulveno **81**, tres veces superior al obtenido en la formación del difulveno **118**, decidimos continuar los estudios de reactividad sólo con el difulveno **81**.

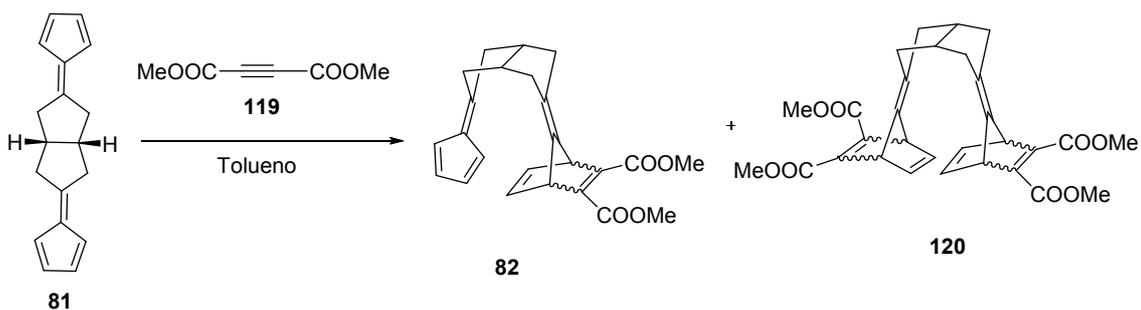
En primer lugar, se estudió la reacción de Diels-Alder entre el difulveno **81** y acetilendicarboxilato de metilo **119** como dienófilo con el objetivo de obtener el aducto **83**, derivado de una reacción domino Diels-Alder (Esquema 35).



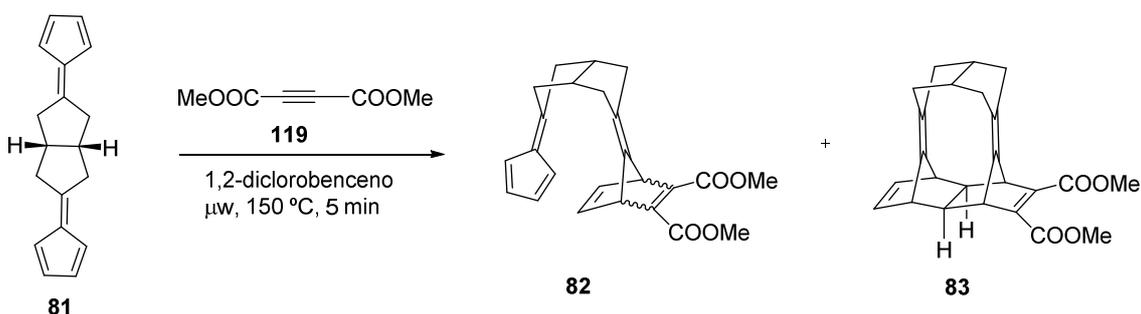
Esquema 35. Posible acceso al aducto **83**.

Cuando la reacción entre el difulveno **81** y un equivalente de acetilendicarboxilato de metilo **119** se efectuó en tolueno en distintas condiciones (temperatura de 0 °C a reflujo y a

diferentes tiempos de reacción) (Esquema 36), sólo se obtuvieron mezclas del producto de partida **81**, monoadductos **82** y diadductos **120**, pero en ningún caso se observó la formación del aducto **83** (entradas 1 a 3, Tabla 4). Cuando la reacción se realizó en tolueno con 3 equivalentes de acetilendicarboxilato de metilo a temperatura ambiente durante 70 h, se observó la transformación completa del difulveno **81** en una mezcla de monoadductos **82** y diadductos **120**, pero seguimos sin observar la formación del aducto deseado **83** (Entrada 4, Tabla 4). Cuando llevamos a cabo la reacción en un microondas utilizando tolueno como disolvente a una temperatura de reacción de 80 °C durante 5 min (entrada 5, Tabla 4), los resultados fueron similares a los obtenidos calentando a reflujo de tolueno durante toda la noche.



Esquema 36. Formación de monoadductos **82** y diadductos **120** a partir del difulveno **81** y **119**.



Esquema 37. Preparación del aducto **83**.

	Equiv. <b>117</b>	Disolvente	Condiciones		<b>81</b>	<b>82</b>	<b>120</b>	<b>83</b>
<b>1</b>	1	Tolueno	T amb.	63 h	22%	19%	9%	-
<b>2</b>	1	Tolueno	0 °C	86 h	10%	14%	9%	-
<b>3</b>	1	Tolueno	80 °C	14 h	8%	13%	12%	-
<b>4</b>	3	Tolueno	T amb.	69 h	-	26%	38%	-
<b>5</b>	1	Tolueno	80 °C	5 min (μw)	7%	16%	13%	-
<b>6</b>	1	1,2-diclorobenceno	150 °C	5 min (μw)	-	-	-	<b>25%</b>
<b>7</b>	1	1,2-diclorobenceno	150 °C	1 min (μw)	-	-	-	<b>35%<sup>a</sup></b>
<b>8</b>	1	1,2-diclorobenceno	150 °C	2 min (μw)	-	-	-	<b>32%<sup>b</sup></b>
<b>9</b>	1	1,2-diclorobenceno	150 °C	3 min (μw)	-	-	-	<b>10%<sup>c</sup></b>
<b>10</b>	1	1,2-diclorobenceno	150 °C	10 min (μw)	Producto degradado			

<sup>a</sup> 35% de rendimiento de mezcla de **82** y **83** relación 1,5:1.

<sup>b</sup> 32% de rendimiento de mezcla de **82** y **83** relación 1,5:1.

<sup>c</sup> 10% de rendimiento de mezcla de **82** y **83** relación 10:1.

Tabla 4. Condiciones y resultados de las reacciones para la obtención del aducto **83**.

Hay que tener en cuenta que pueden formarse dos monoadductos **82** y tres diadductos **120**, dependiendo de que la reacción de Diels-Alder tenga lugar por la cara endo o exo del fulveno y que sólo el monoadducto **82** derivado de la adición por la cara exo del fulveno tiene la configuración adecuada para transformarse en el aducto domino Diels-Alder **83**.

Finalmente, la reacción del difulveno **81** con un equivalente de acetilendicarboxilato de metilo **119** en 1,2-diclorobenceno a 150 °C durante 5 min utilizando el microondas (Esquema 37), condujo al aducto deseado **83** con un 25% de rendimiento (entrada 6, Tabla 4). Para tratar de optimizar esta reacción probamos distintos tiempos de reacción (entradas 7 a 10, Tabla 4), y se observó que a tiempos más cortos quedaba mucho monoadducto **82** sin reaccionar y a tiempos más largos el producto se degradaba.

Se concluyó que para la escala de trabajo utilizada (300 mg de difulveno **81**, 4 mL de 1,2-diclorobenceno y 1 equivalente de acetilendicarboxilato de metilo) las mejores condiciones de reacción eran a 150 °C durante 5 min a una presión entre 85-100 psi, obteniéndose el aducto deseado **83** con rendimientos de hasta el 25% (entrada 6, Tabla 4).

La estructura de **83** fue previamente establecida en base a los datos analíticos y espectroscópicos [RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , espectros de homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  y heterocorrelación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace (secuencia gHSQC) y a larga distancia (secuencia gHMBC)], gracias a la simetría del compuesto y confirmada posteriormente por difracción de rayos X de un monocristal, obtenido por cristalización de la muestra en metanol. La figura 15 muestra la representación ORTEP del mismo.

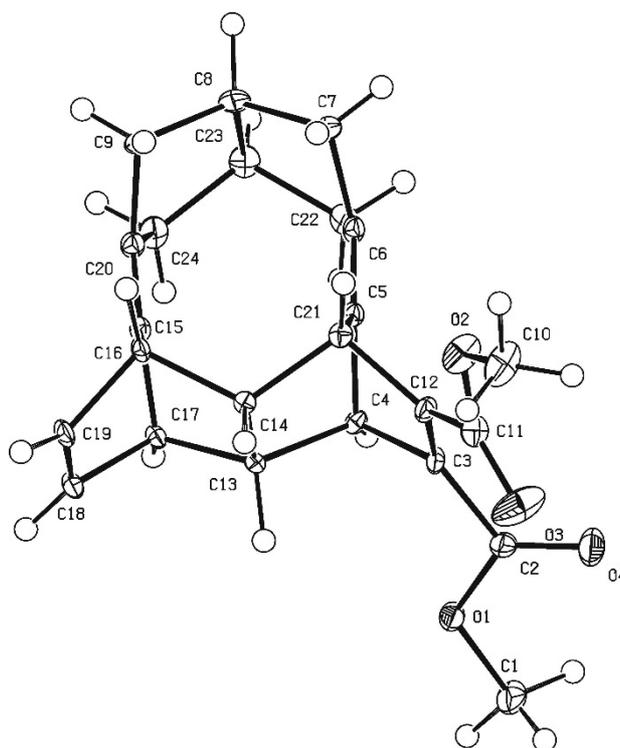
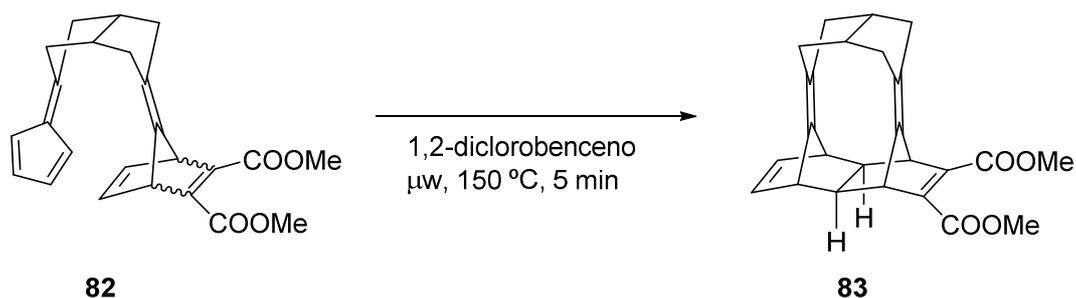


Figura 15. Representación ORTEP del aducto domino Diels-Alder **83**.

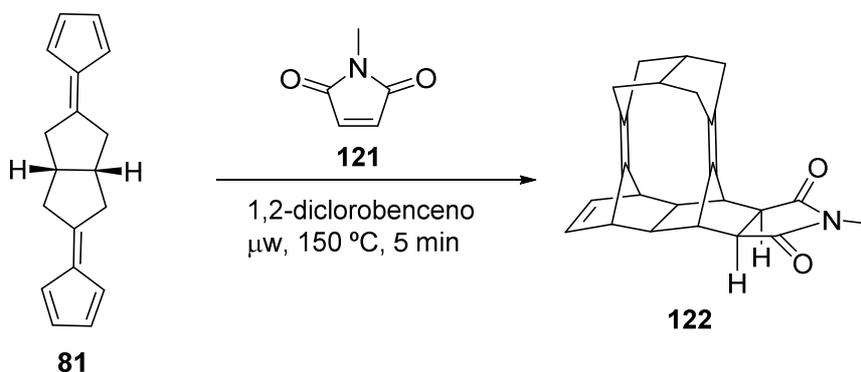
El aducto **83** también se pudo obtener, con tan sólo un 10% de rendimiento, por reacción de la mezcla de monoadductos **82** en 1,2-diclorobenceno en el microondas a 150 °C durante 5 min, utilizando las mismas condiciones descritas anteriormente (Esquema 38).



**Esquema 38.** Obtención del aducto **83** a partir del monoadducto **82**.

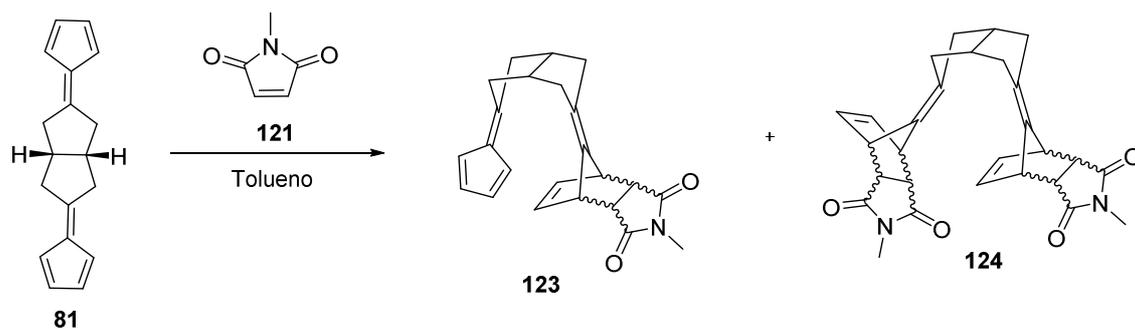
Los resultados obtenidos permiten acceder al compuesto **83** con un rendimiento aceptable en tan sólo 2 etapas y en menos de 24 horas a partir de la dicetona **80**. Después, nos propusimos utilizar la metodología descrita para la obtención de aductos tipo **83** con otros dienófilos.

La reacción del difulveno **81** con un equivalente de *N*-metilmaleimida **121** como dienófilo, utilizando las condiciones óptimas descritas anteriormente para 300 mg de difulveno en 4 mL de 1,2-diclorobenceno utilizando el microondas a 150 °C de temperatura y durante 5 min de reacción, dio el aducto deseado **122** con un 11% de rendimiento, en forma de un único estereoisómero de los dos posibles (Esquema 39).



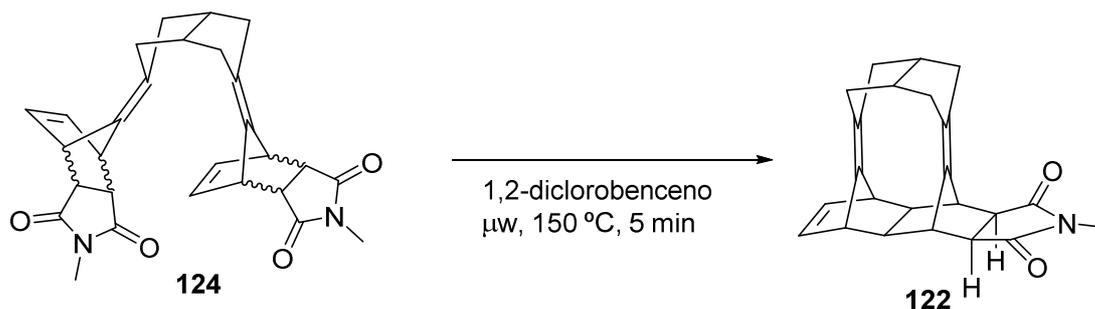
**Esquema 39.** Obtención del aducto **122** a partir del difulveno **81**.

La reacción del difulveno **81** con un equivalente de *N*-metilmaleimida en tolueno durante 3 días a temperatura ambiente dio lugar a una mezcla de productos entre los que se encontraban el difulveno de partida **81**, los monoadductos **123** y los diadductos **124** con 36% y 20% de rendimiento, respectivamente. Cuando la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones pero con 3 equivalentes de *N*-metilmaleimida se obtuvo, casi exclusivamente la mezcla de diadductos **124** con un 96% de rendimiento (Esquema 40). Los compuestos **123** y **124** obtenidos eran mezclas complejas de estereoisómeros derivados de los distintos modos posibles para cada cicloadición (exo/endo con respecto a la *N*-metilmaleimida y exo/endo con respecto a cada subunidad de fulveno), siendo posibles 4 estereoisómeros para **123** y 16 estereoisómeros para **124**. Estas mezclas no se separaron y los productos fueron caracterizados como tales mezclas. Cabe destacar que sólo los aductos **123**, exo con respecto al fulveno pueden evolucionar a través de una reacción domino Diels-Alder al compuesto **122**.



**Esquema 40.** Formación de las mezclas de monoadductos **123** y diadductos **124**.

La mezcla de diadductos **124** se sometió a las condiciones de microondas optimizadas anteriormente, y de esta manera, utilizando 300 mg de diadductos **124** en 4 mL de 1,2-diclorobenceno a 150 °C durante 5 min se obtuvo el aducto **122** con un 18% de rendimiento (Esquema 41). Esta transformación implica que durante las condiciones de reacción tiene lugar una reacción retro-Diels-Alder que regenera una subunidad de fulveno y, posteriormente, tiene lugar la reacción domino Diels-Alder a partir del monoadducto resultante, que debe derivar de la adición de la maleimida a la cara exo de la subunidad de fulveno correspondiente.



**Esquema 41.** Preparación del aducto **122** a partir de los diadductos **124**.

Como en el caso de **83**, la estructura y configuración de **122** fue previamente establecida en base a los datos analíticos y espectroscópicos y después confirmada por difracción de rayos X de un monocristal. En particular, la disposición de la función imida se dedujo por la ausencia de acoplamiento significativo entre los protones  $\alpha$ -carbonílicos y sus vecinos en posición cabeza de puente (ángulo diedro próximo a 90°). En la Figura 16 se muestra la representación ORTEP de la imida **122**.

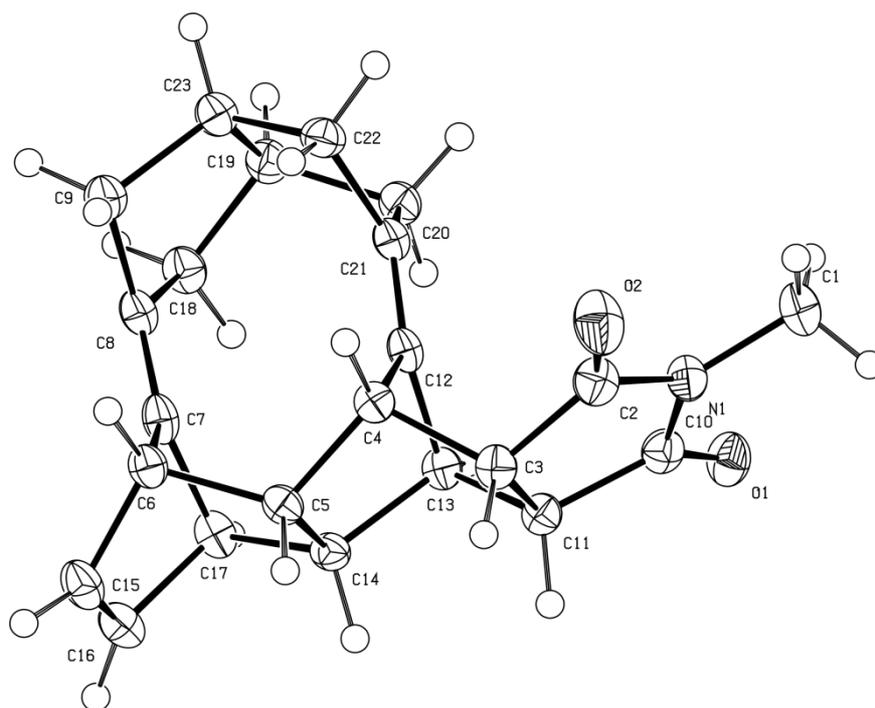


Figura 16. Representación ORTEP del aducto domino Diels-Alder **122**.

A continuación, se probó la reacción del difulveno **81** con otros dienófilos como anhídrido maleico **125**, ácido acetilendicarboxílico **126**, *cis*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno **127** y *trans*-1,2-bis(fenilsulfonil)etileno **128** (Figura 17), utilizando siempre las condiciones optimizadas anteriormente (5 minutos bajo irradiación de microondas a 150 °C), pero lamentablemente, en ningún caso se consiguieron aislar los aductos domino Diels-Alder análogos a **83** y **122** deseados, sólo se observaron productos de polimerización. Hong y colaboradores observaron que la reacción de 7,7-dimetilfulveno y anhídrido maleico **125** bajo irradiación de microondas no daba lugar al aducto Diels-Alder esperado, sino a productos procedentes de un derivado tautomérico del fulveno de partida (Esquema 42). En este trabajo, los aductos Diels-Alder esperados se formaron al calentar en condiciones convencionales.<sup>48</sup>

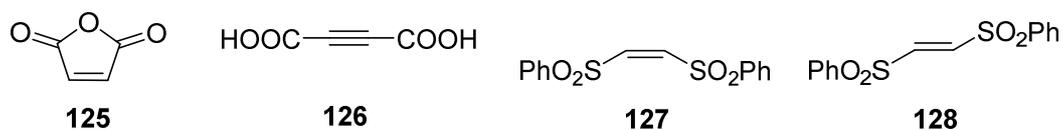
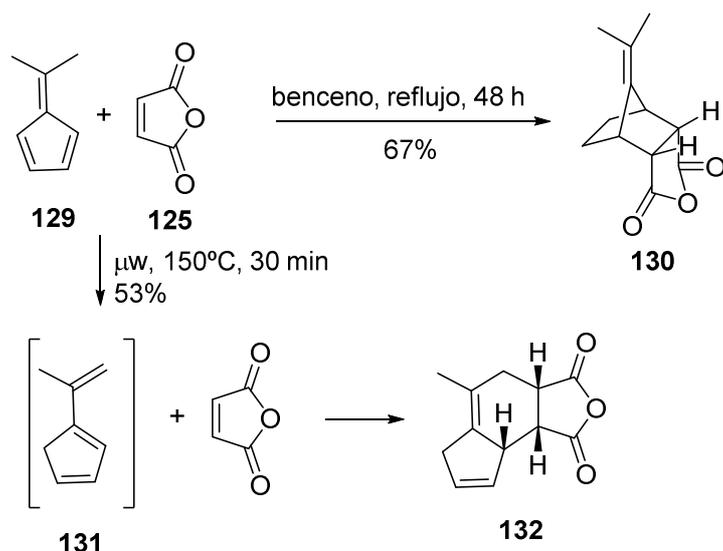


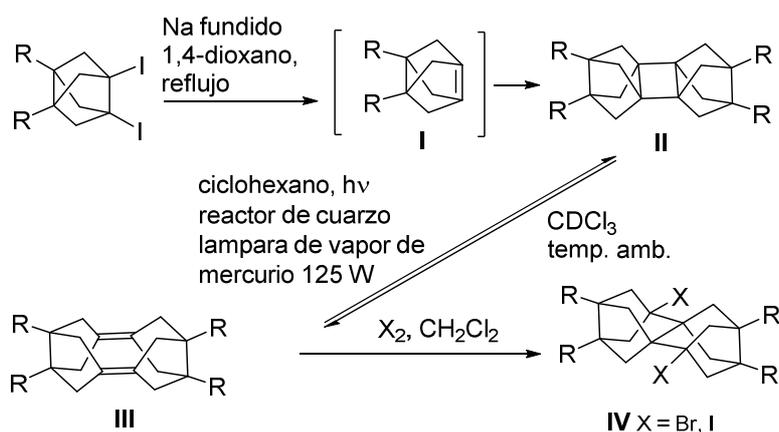
Figura 17. Dienófilos utilizados para la posible reacción de Domino Diels-Alder con el difulveno **81**.

<sup>48</sup> B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 663-666.



**Esquema 42.** Diferentes aductos formados en la reacción del fulveno **129** y anhídrido maléico dependiendo de las condiciones de reacción.

En este punto, nos propusimos estudiar con los aductos obtenidos de estructura tipo “cinturón” **83** y **122** la reactividad de los dos dobles enlaces paralelos ligeramente piramidalizados. La curiosa reactividad de dicho tipo de alquenos había sido estudiada anteriormente en otros aductos de estructura tipo **III** obtenidos a través de los correspondientes compuestos diodados. En ellos se observó que bajo irradiación con una lámpara de vapor de mercurio de 125 W se formaba el dímero ciclobutánico **II**, el cual experimentaba una retrocicloaddición [2+2] térmica (a veces incluso a temperatura ambiente, como en el caso de **II** (R = Me), dando lugar al dímero diénico de partida correspondiente **III**. Además, este tipo de productos experimentaban adiciones electrófilas transanulares de bromo, iodo o incluso agua (Esquema 43).<sup>17a,b,25,29,30,49</sup>

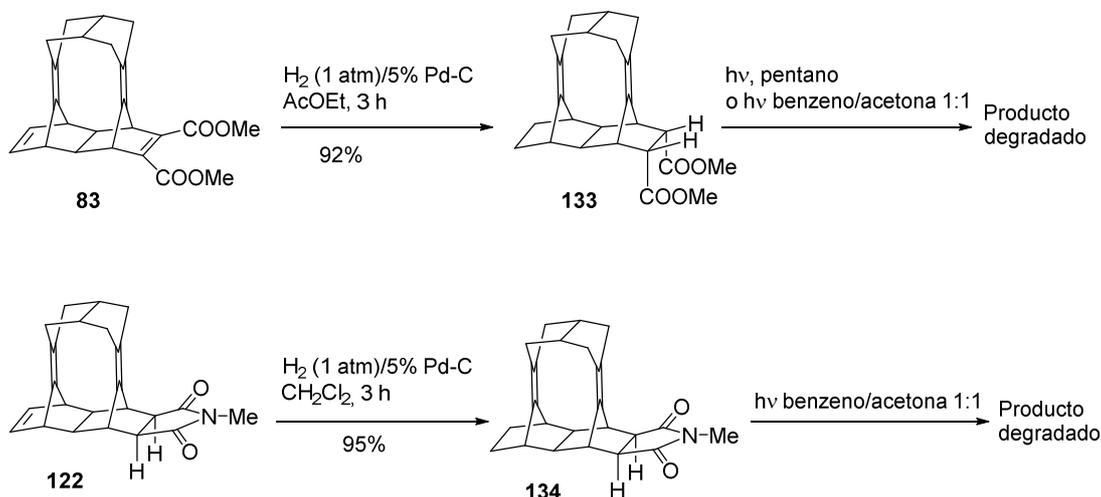


Derivado diodado, **I** y **III**: R = H, Me, CH<sub>2</sub>OH y R,R = CH<sub>2</sub>O-C(Me<sub>2</sub>)-OCH<sub>2</sub>, O-C(Me<sub>2</sub>)-O, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>;  
**II**: R = H, Me, CH<sub>2</sub>OH y R,R = CH<sub>2</sub>O-C(Me<sub>2</sub>)-OCH<sub>2</sub>; **III**: R,R = CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>.

**Esquema 43.** Generación y dimerización de alquenos altamente piramidalizados de estructura general **I** y diversas transformaciones de los dímeros diénicos tipo **III**.

<sup>49</sup> a) H. Lange, W. Schäfer, R. Gleiter, P. Camps, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3478-3480. b) C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8715-5718. c) P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1945-1948.

Con estos precedentes, se hidrogenaron selectivamente los compuestos **83** y **122** usando una presión de hidrógeno de 1 atm, Paladio sobre carbono al 5% como catalizador y AcOEt o diclorometano como disolventes para **83** y **122**, respectivamente. Se obtuvieron con buenos rendimientos los correspondientes aductos parcialmente saturados **133** y **134** (Esquema 44).<sup>50</sup> Ambos compuestos fueron caracterizados completamente a través de sus datos analíticos y espectroscópicos y la configuración del compuesto **133** fue además confirmada por difracción de rayos X. En la figura 18 se muestra la representación ORTEP de este compuesto.



Esquema 44. Hidrogenación de los aductos **83** y **122** e intentos de fotocicloación [2+2].

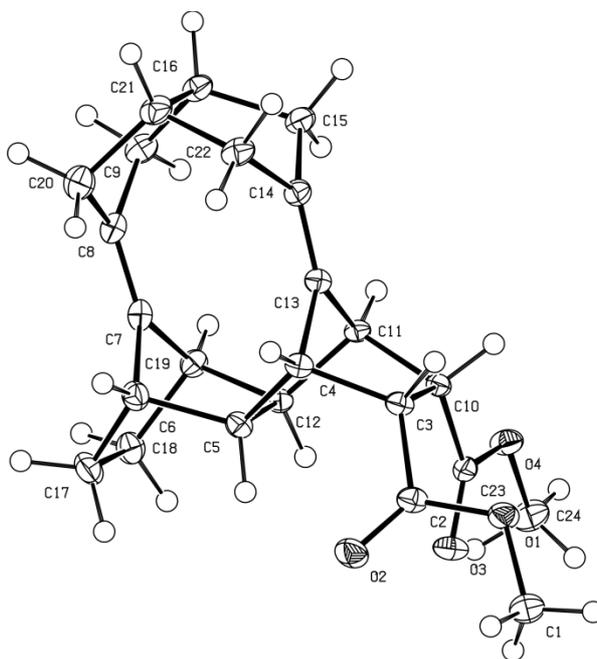
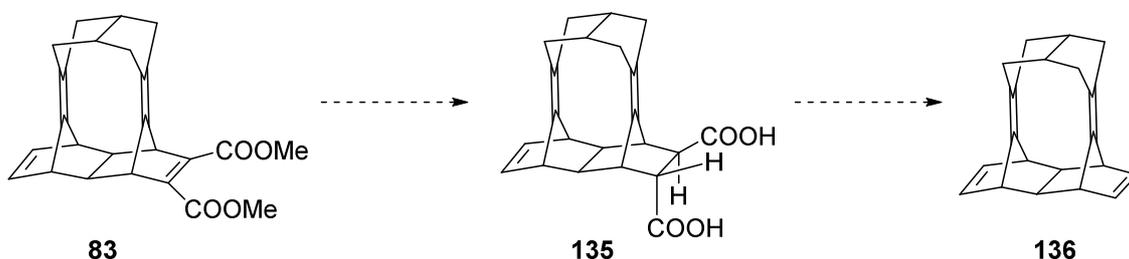


Figura 18. Representación ORTEP del aducto domino Diels-Alder **133**.

<sup>50</sup> C. Andreu, J.P. Villarroya, A. García-Gastaldi, M. Medio-Simón, J. Server-Carrió, T. Varea, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3105-3114.

Con los compuestos **133** y **134** se procedió a estudiar la reactividad de los dos dobles enlaces restantes de una manera similar a la comentada anteriormente. Para ello, el compuesto **133** se irradió en un reactor de cuarzo usando una lámpara de vapor de mercurio de media presión de 125 W en pentano<sup>17b</sup> o en una mezcla 1:1 benceno/acetona<sup>51</sup> durante diferentes tiempos de reacción (hasta 24 h). Para el compuesto **134** se utilizaron las mismas condiciones pero por problemas de solubilidad se irradió sólo en una mezcla 1:1 benceno/acetona.<sup>51</sup> Lamentablemente, en ningún caso se pudo observar la formación de los derivados ciclobutánicos esperados y el producto recuperado estaba degradado (Esquema 44).

Dado que la no observación de la fotociclación intramolecular [2+2] puede atribuirse a la presencia de los grupos funcionales éster en el compuesto **133** y del grupo imida en el **134**, nos propusimos sintetizar el tetraeno **136** e intentar obtener a partir de este el correspondiente derivado ciclobutánico. La obtención del tetraeno **136** se planteó por descarboxilación oxidativa del diácido **135** (Esquema 45).

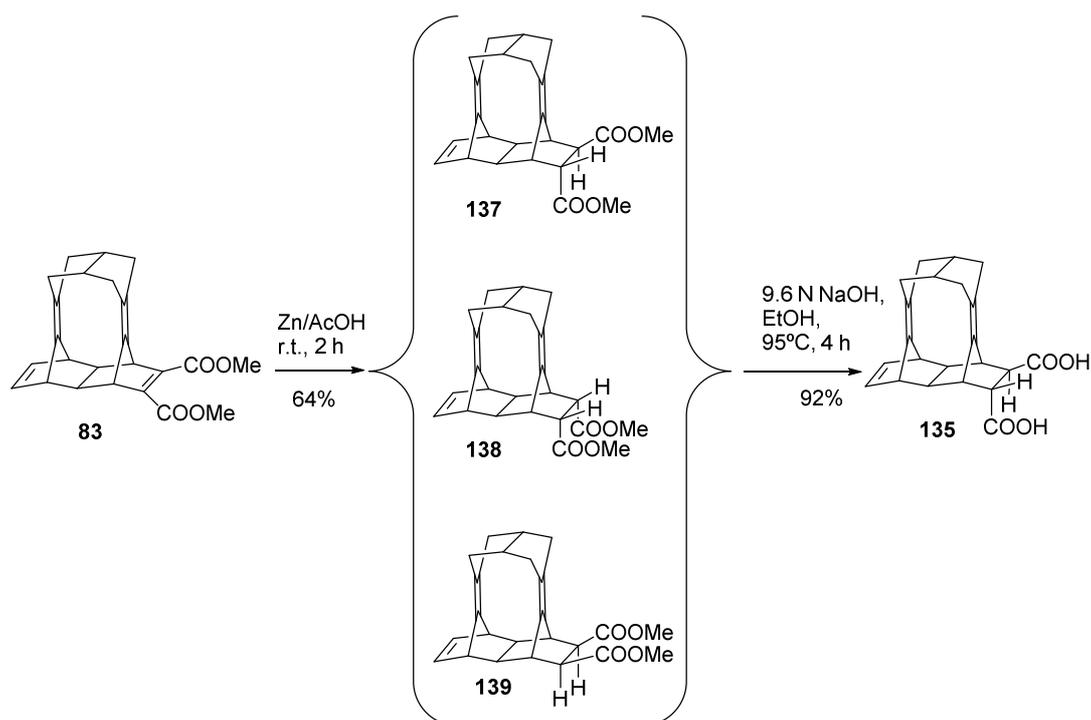


Esquema 45. Posible obtención del tetraeno **136** a partir del diácido **135**.

La reducción selectiva del doble enlace conjugado con los grupos éster del diéster **83** se efectuó por tratamiento con Zn y AcOH bajo irradiación de ultrasonidos durante 2 h,<sup>52</sup> obteniendo una mezcla de los tres posibles estereoisómeros **137**, **138** y **139** en una proporción aproximada 3:4:1, determinada a partir de la integración de las señales de los grupos metoxi en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H. Previamente, la mezcla se separó por cromatografía en columna, que permitió obtener muestras puras de cada estereoisómero. La asignación del estereoisómero *endo,endo* **138** se confirmó por hidrogenación catalítica de una muestra del mismo, de la cual se obtuvo el conocido diéster **133**. Asignado **138**, la asignación de **137** y **139** se efectuó teniendo en cuenta su simetría. Así mientras **137** carece de elementos de simetría y presenta 24 señales en RMN de <sup>13</sup>C, **139** presenta un plano de simetría y sólo presenta 14 señales en RMN de <sup>13</sup>C. De cara a la obtención del diácido, la mezcla estereoisomérica de diésteres **137**, **138** y **139** se hidrolizó por tratamiento con una disolución acuosa de NaOH 9,6 M en EtOH a 95 °C durante 4 h, y se obtuvo con buen rendimiento el correspondiente diácido que consistía mayoritariamente en el estereoisómero *endo,exo* **135** (Esquema 46).<sup>51b</sup>

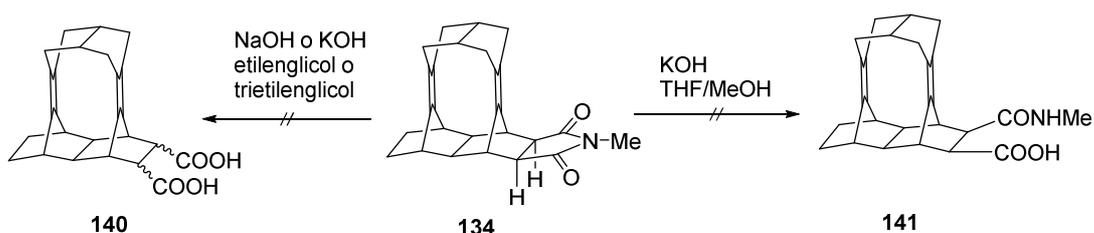
<sup>51</sup> a) C.-T.- Lin, N. -J. Wang, H. -Z. Tseng, T. -C. Chou, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4857-4861. b) C.-T.- Lin, H. -C. Hsu, T. -C. Chou, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7260-7264.

<sup>52</sup> A. P. Marchand, G. M. Reddy, *Synthesis*, **1991**, 198-200.



**Esquema 46.** Obtención del diácido **135** a partir del diéster **83**.

También se intentó hidrolizar la imida **134**. El tratamiento de esta con KOH en THF/MeOH a temperatura ambiente y también con disolución acuosa de NaOH o KOH calentando a reflujo de etilenglicol o de trietilenglicol durante tiempos de hasta 48 h, dejó siempre el producto de partida inalterado. En ningún caso se observó la formación del diácido **140** o del ácido amida **141** (Esquema 47).



**Esquema 47.** Intentos infructuosos de hidrólisis de la imida **134**.

El diácido **135** se intentó descarboxilar por diferentes métodos:

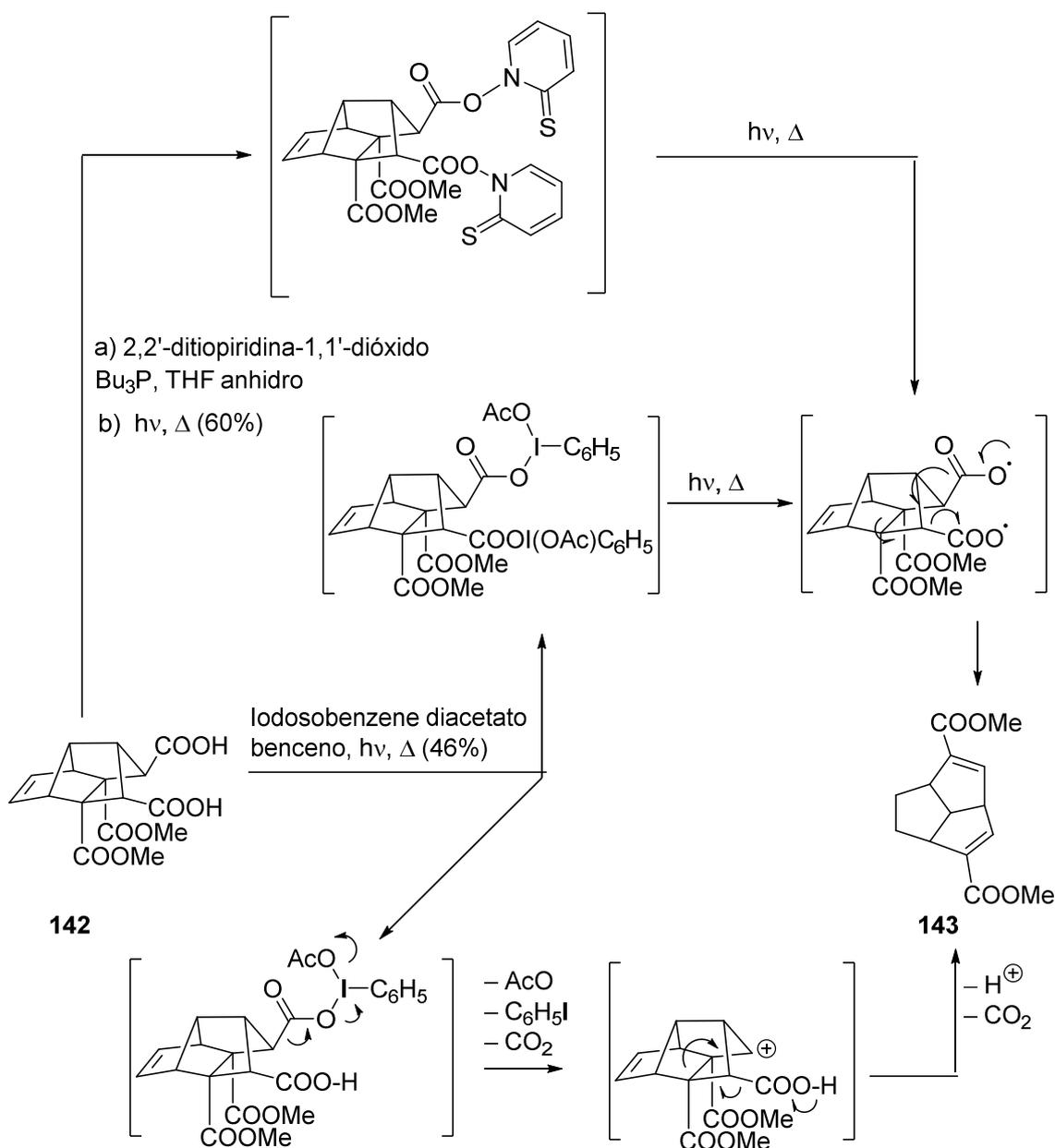
- tratamiento con iodosobenceno diacetato (IBDA) y piridina en dioxano a reflujo,<sup>53</sup>
- por tratamiento con Pb(OAc)<sub>4</sub> en piridina a reflujo,<sup>54</sup>
- por reacción con 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido y Bu<sub>3</sub>P en benceno o THF bajo irradiación,<sup>53</sup>
- por tratamiento con *N*-hidroxi-2-tiopiridona y diciclohexilcarbodiimida (DCC) en tolueno o THF a temperatura ambiente, seguido de irradiación.<sup>55</sup>

<sup>53</sup> P. Camps, O. Coll, F. Pérez, S. Vázquez, *Synthesis*, **1997**, 668-672.

<sup>54</sup> C. M. Cimarusti, J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 113-120.

<sup>55</sup> S. J. Chandra, B. D. Chandra, R. P. Gangadhar, G. Balaram, B. Sakshi, WO 2012011123A1.

En primer lugar, se trató **135** con IBDA en condiciones similares a las utilizadas por nuestro grupo en la conversión de **142** en **143** (Esquema 48).



**Esquema 48.** Posibles mecanismos para la doble descarboxilación oxidativa de **142** a **143**.

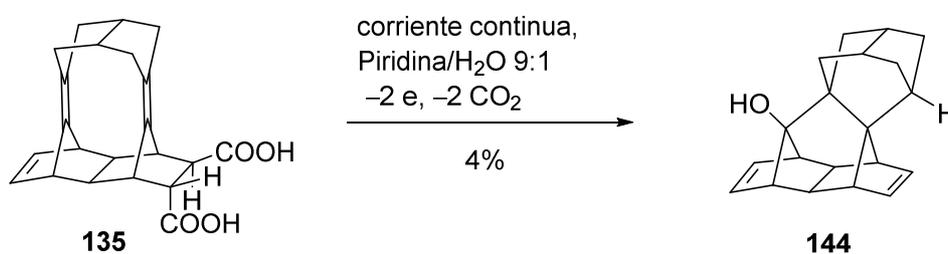
Aunque en la reacción de **142** con IBDA se utilizaron dos equivalentes de IBDA, pueden imaginarse dos tipos de mecanismos: uno radicalario, indicado en la parte intermedia del esquema y otro iónico, indicado en la parte inferior del mismo.

Por su parte, la reacción de **142** con 2,2'-ditiopiridina-1,1'-dióxido en presencia de tributilfosfina debería transcurrir a través del diéster derivado de la *N*-hidroxi-2-tiopiridona indicado, que por irradiación podría dar el dirradical indicado que perdiendo  $\text{CO}_2$  en la forma indicada daría **143**.

En ambos casos se obtuvo el compuesto **143** con un rendimiento aceptable. Cuando estos procedimientos se aplicaron a **135**, en ningún caso se observó la formación del producto deseado. De cara a mejorar la formación del hipotético diéster derivado de la *N*-hidroxi-2-tiopiridona se utilizó un método descrito en una patente,<sup>55</sup> que utiliza como reactivos *N*-hidroxi-2-tiopiridona y DCC como agente de condensación en la etapa de formación del diéster correspondiente. Tampoco en este caso, después de la irradiación del hipotético diéster se observó la formación del tetraeno deseado **136**.

Un resultado similar se obtuvo al oxidar **135** con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .

Se llevó a cabo también la electrólisis del diácido **135** en una mezcla de piridina/agua 9:1 y en presencia de trietilamina usando electrodos de platino.<sup>52,56</sup> Se obtuvo así el alcohol **144** con un 4% de rendimiento. Este producto puede derivar de la hidratación transanular del tetraeno deseado **136** (Esquema 49). La estructura del alcohol **144** fue establecida por difracción de Rayos X y caracterizado completamente a través de sus datos analíticos y espectroscópicos. En la Figura 19 se muestra la representación ORTEP del alcohol **144**.



Esquema 49. Electrólisis del diácido **135**.

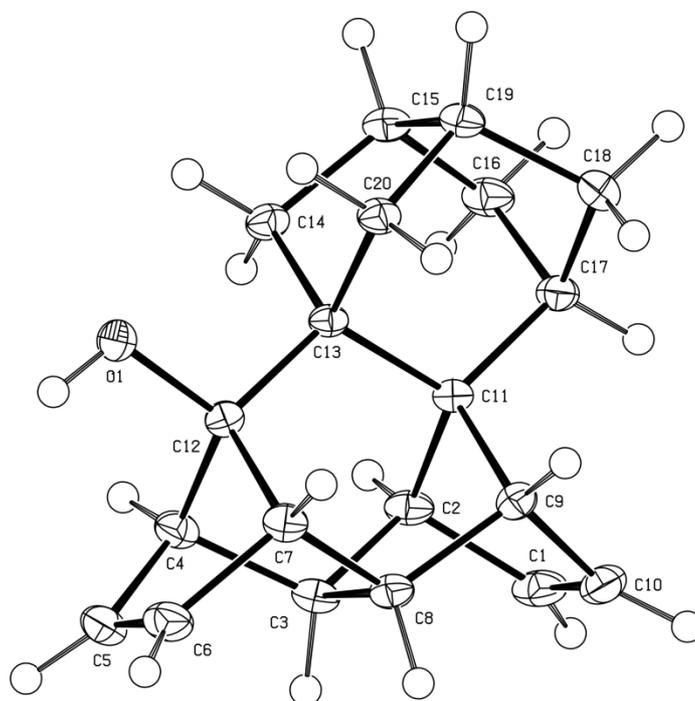
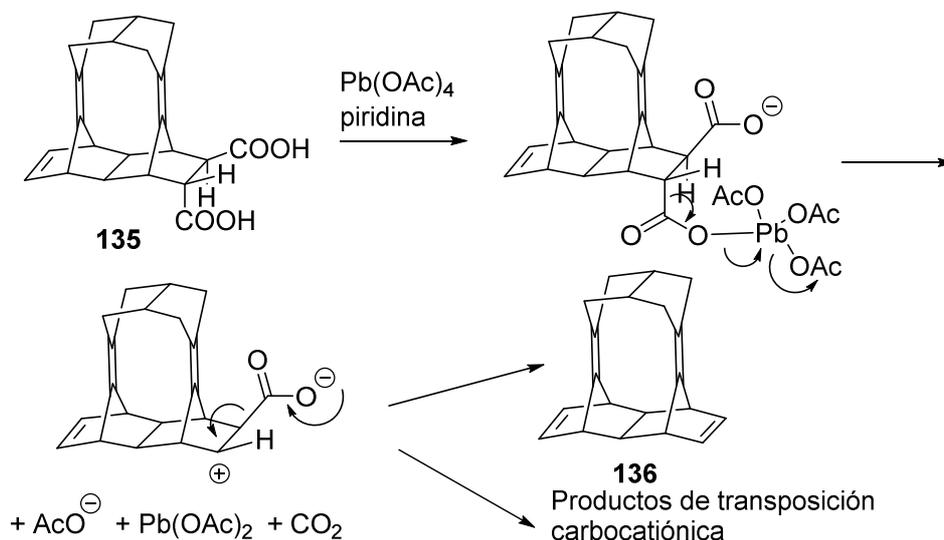


Figura 19. Representación ORTEP del alcohol **144**.

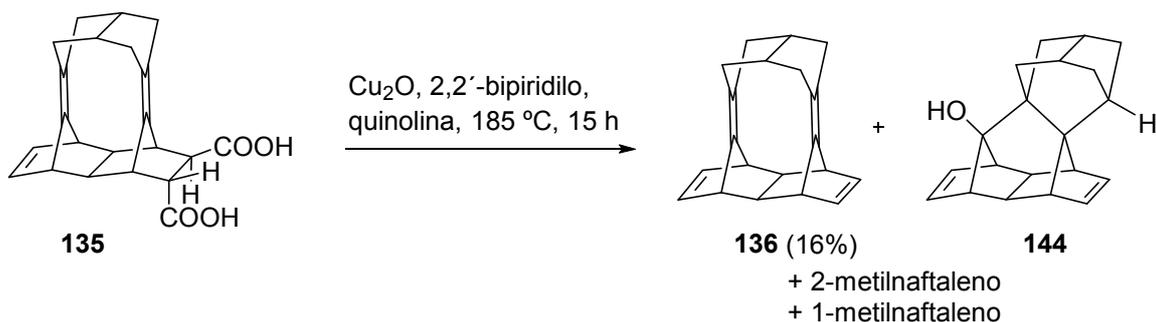
<sup>56</sup> A. P. Marchand, R. W. Allen, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2551-2552.

Estos resultados negativos podrían estar en parte relacionados con la posible formación de carbocationes intermedios, siendo bien conocida la tendencia a experimentar transposiciones por parte de los carbocationes 2-norbornilo (biciclo[2.2.1]hept-2-ilo). El compuesto **135** contiene la subestructura del norbornano y en el proceso de descarboxilación en determinadas condiciones podrían formarse intermedios carbocatiónicos tipo 2-norbornilo. En el esquema 50 se muestra el posible mecanismo de la descarboxilación oxidativa de **135** bajo la acción del  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .



**Esquema 50.** Posible mecanismo para la descarboxilación del diácido **135** por reacción con  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ .

Finalmente, cuando el diácido **135** se trató con  $\text{Cu}_2\text{O}$  y 2,2'-bipiridilo a reflujo de quinolina se consiguió aislar el tetraeno deseado **136** con un 16% de rendimiento en el mejor de los casos junto con 2-metilnaftaleno y 1-metilnaftaleno como subproductos de degradación y pequeñas cantidades del alcohol **144** derivado de la hidratación del tetraeno **136** (Esquema 51).

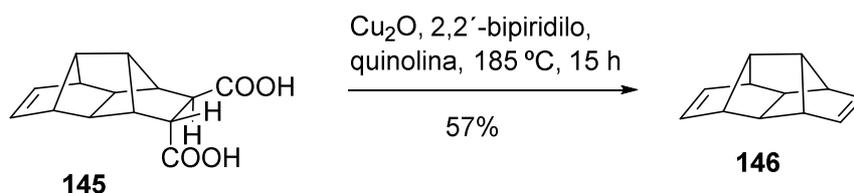


**Esquema 51.** Obtención del tetraeno **148** a partir del diácido **135**.

Es de destacar la formación de gran cantidad de 2-metilnaftaleno y menores cantidades de 1-metilnaftaleno en esta reacción, que deben proceder de la fragmentación de alguno de los intermedios implicados en esta transformación. A pesar del bajo rendimiento, este

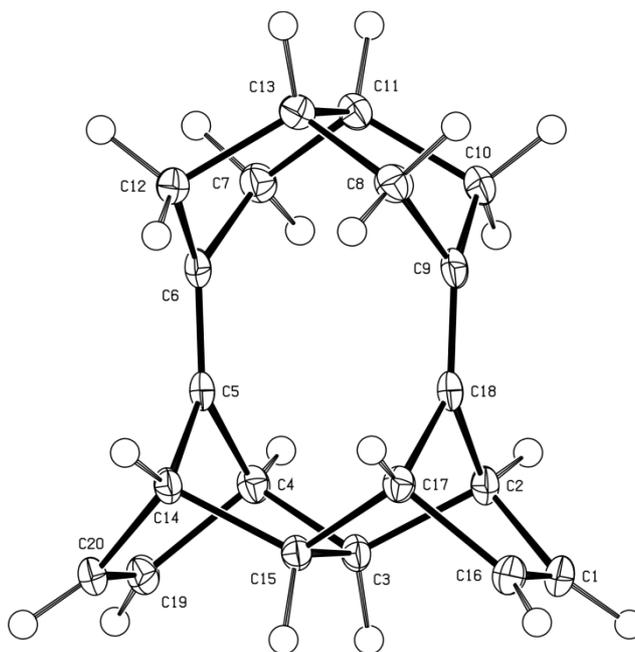
procedimiento nos permitió disponer de producto en cantidad suficiente para llevar a cabo las transformaciones posteriores.

Este procedimiento fue el que mejor resultado había dado a L.A. Paquette y colaboradores en 1976,<sup>57</sup> para llevar a cabo la transformación del esquema 52, claramente relacionada con la transformación del esquema 51. La posible explicación de este resultado se debería según estos autores al hecho de que la reacción con  $\text{Cu}_2\text{O}$  transcurre a través de intermedios radicalarios.



**Esquema 52.** Descarboxilación oxidativa descrita del diácido **145** al dieno **146**.

El tetraeno **136** fue caracterizado completamente en la forma habitual y su estructura fue confirmada por análisis de difracción de rayos X. La Figura 20 muestra la representación ORTEP del tetraeno **136**.

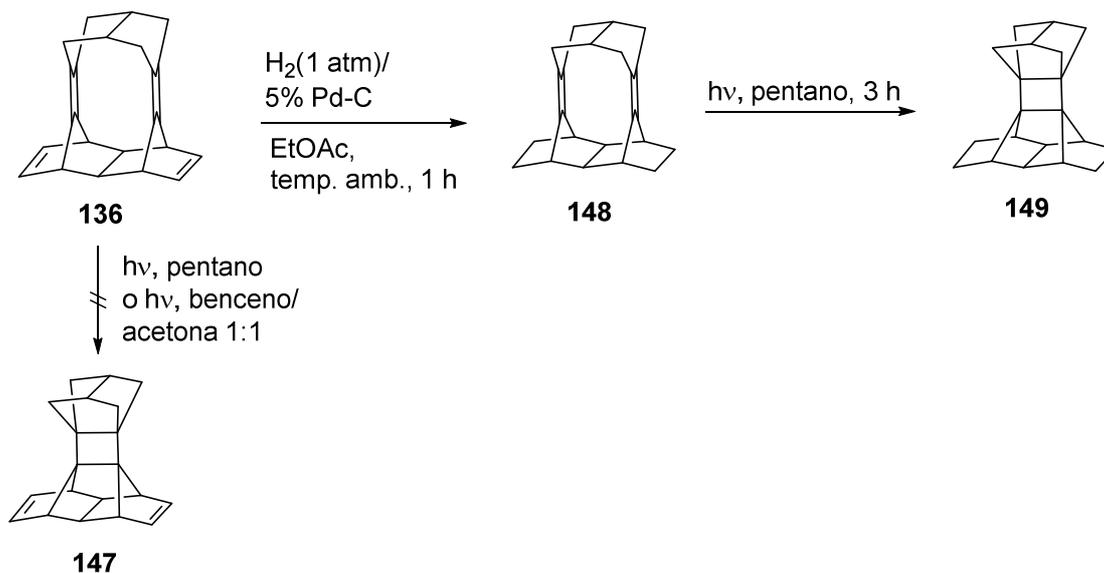


**Figura 20.** Representación ORTEP del aducto domino Diels-Alder **136**.

El tetraeno **136** se irradió con una lámpara de vapor de mercurio de media presión de 125 W en pentano<sup>17b</sup> y en una mezcla de benceno/acetona 1:1<sup>51</sup> a diferentes tiempos de reacción (hasta 4 h), pero en ningún caso se observó la formación del derivado ciclobutánico deseado **147**, sólo productos de degradación en los cuales los protones olefínicos habían desaparecido.

<sup>57</sup> a) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4447-4450. b) T. -C. Chou, M. -S. Yang, C. -T. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 661-663.

Por CG-EM se observó la presencia, entre otros productos, de derivados dihidro y tetrahidro, de estructura desconocida (Esquema 53).



Esquema 53. Obtención del compuesto ciclobutánico **149**.

A la vista de estos resultados negativos, decidimos hidrogenar selectivamente los dos dobles enlaces C=C disustituídos del tetraeno **136** usando paladio sobre carbono al 5% en AcOEt, obteniendo de esta manera el dieno **148** con buen rendimiento. En la Figura 21 se muestra la representación ORTEP de **148**.

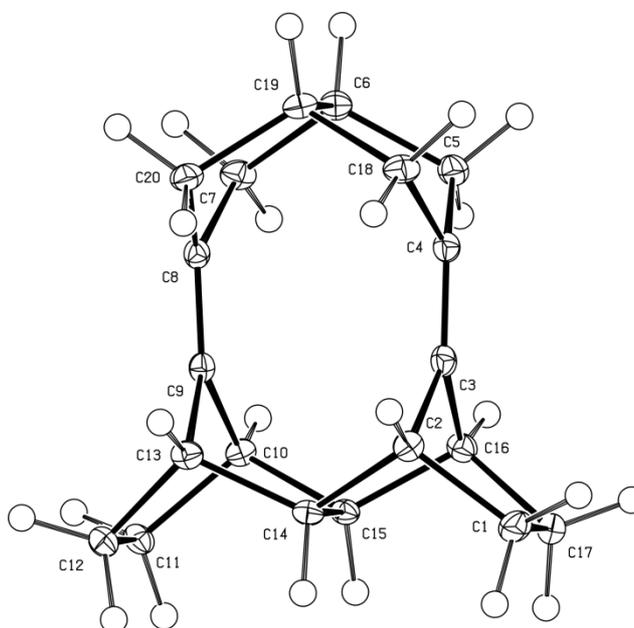
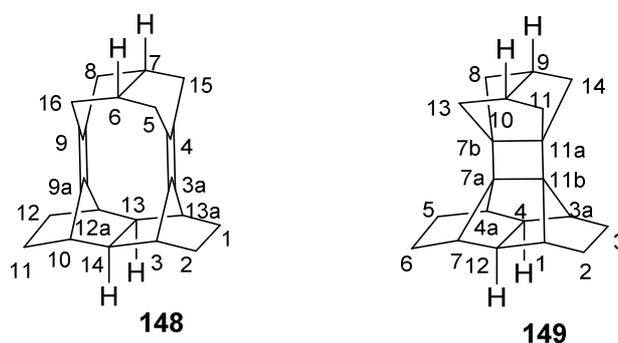


Figura 21. Representación ORTEP del aducto domino Diels-Alder **148**.

La irradiación de **148** en pentano usando una lámpara de vapor de mercurio de media presión de 125 W durante 3 h, dio lugar a una mezcla del compuesto ciclobutánico **149** con pequeñas cantidades del dieno de partida **148** (Esquema 53). Como se había observado previamente en

el caso de los derivados ciclobutánicos de estructura general **II**, en particular para R = H y Me, se observó que el derivado ciclobutánico **149** es inestable térmicamente y en solución en  $\text{CDCl}_3$  va convirtiéndose rápidamente en el dieno **148**.

La conversión térmica del derivado ciclobutánico **149** al dieno de partida **148** se siguió por RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  realizándose tres cinéticas: a 25, 35 y 45 °C. Tal y como se muestra a continuación en la Tabla 5, se consiguió calcular el porcentaje de **149** a través de la relación **148/149** observada en los correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a los diferentes tiempos, utilizando las integrales de las señales a  $\delta=2,29-2,31$  ppm [correspondientes a los 4 protones 1(3a,4a,7)-H de **149**] y las integrales de las señales a  $\delta=2,38-2,44$  ppm [correspondientes a los 6 protones 6(7)-H y 3(10,12a,13a)-H de **148**].



Temp. = 25 °C		Temp. = 35 °C		Temp. = 45 °C	
Tiempo (min)	149 (%)	Tiempo (min)	149 (%)	Tiempo (min)	149 (%)
53	90	69	69	73	56.5
70	83	82	63.5	80	45
175	57	87	54	88	36
400	31	95	50.5	95	31
		102	45	103	25
		110	42	111	23
		117	39	119	19
		125	35.5		
		133	34		
		141	32		

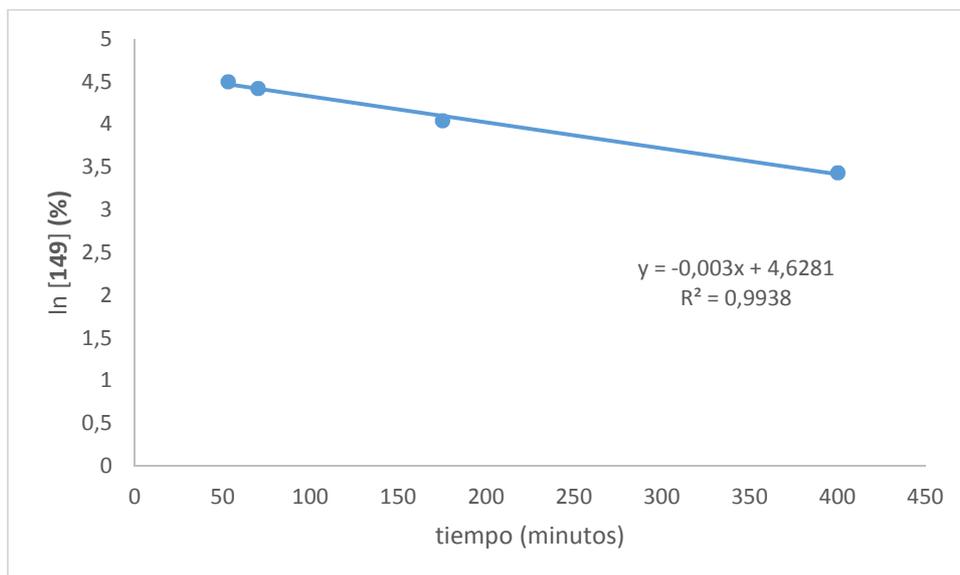
**Tabla 5.** Porcentaje de **149** obtenido del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla de **148** y **149** a diferentes tiempos y temperaturas.

Asumiendo que la fotociclación intramolecular [2+2] del dieno **148** al compuesto ciclobutánico **149** sigue una cinética de reacción de primer orden, es decir, que la velocidad de reacción depende de la concentración del sustrato de partida y teniendo en cuenta que las reacciones de primer orden se definen con la expresión:

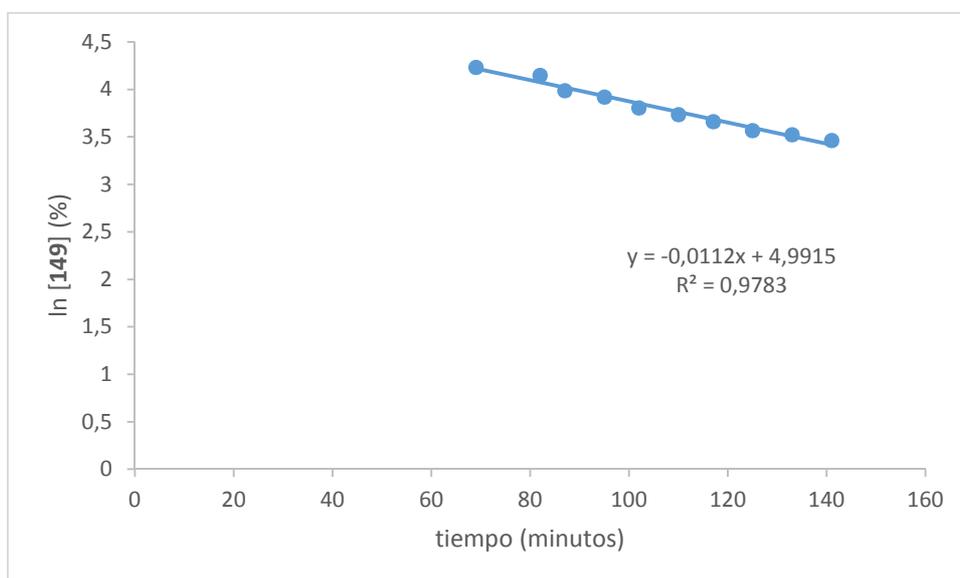
$$V = k [A]^1 \quad \text{ó} \quad \ln [A] = -kt + \ln [A_0]$$

se obtuvieron las siguientes rectas de regresión para cada una de las temperaturas a las que se trabajó, utilizando el logaritmo neperiano del porcentaje de **149** remanente  $\{\ln [149] (\%)\}$  respecto al tiempo. De este modo, de cada una de las tres rectas obtenidas ( $r^2 = 0,9938$ ,  $n = 4$

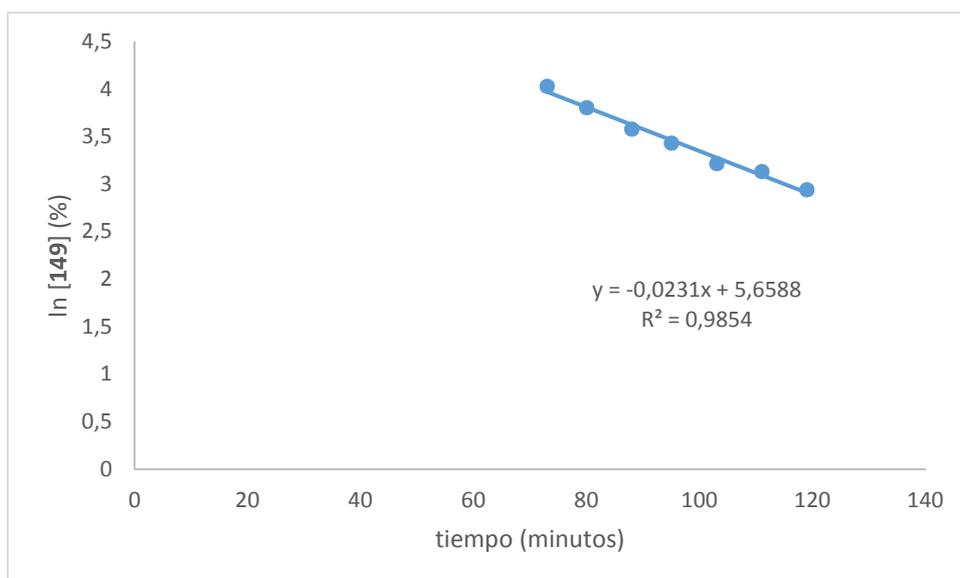
para el proceso a 25 °C, figura 22;  $r^2 = 0,9795$ ,  $n = 10$  para el proceso a 35 °C, figura 23, y  $r^2 = 0,9873$ ,  $n = 7$  para el proceso a 45 °C, figura 24) se pudo obtener la constante de velocidad a cada temperatura (valor correspondiente a la pendiente de cada recta), las cuales fueron:  $k_{25} = 0,0030$ ,  $k_{35} = 0,0112$ ,  $k_{45} = 0,0231 \text{ min}^{-1}$ .



**Figura 22.** Determinación de la constante de velocidad de reversión de **149** a **148** a 25 °C. Representación de ln [149] (%) frente al tiempo (min) para el proceso a 25 °C.



**Figura 23.** Determinación de la constante de velocidad de reversión de **149** a **148** a 35 °C. Representación de ln [149] (%) frente al tiempo (min) para el proceso a 35 °C.

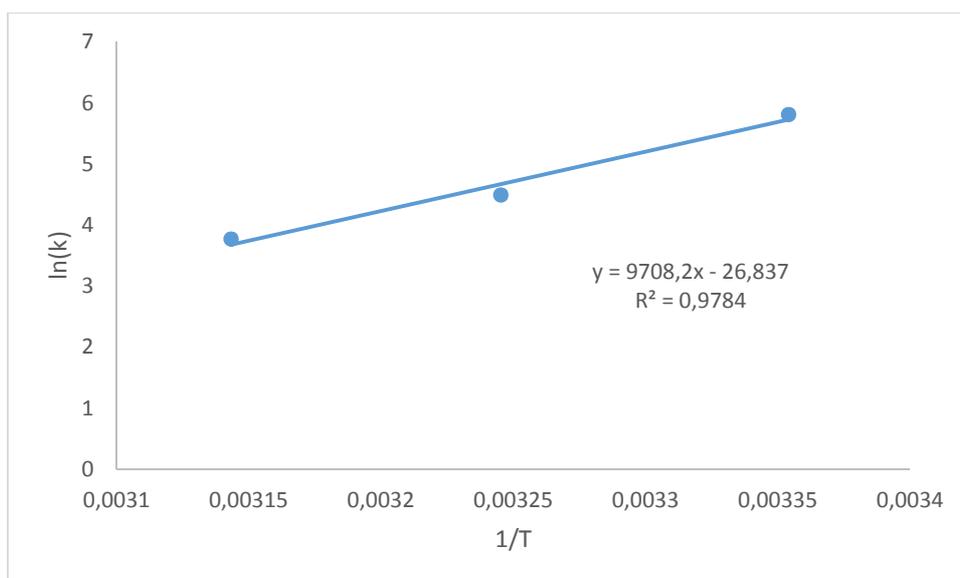


**Figura 24.** Determinación de la constante de velocidad de reversión de **149** a **148** a 45 °C. Representación de ln [149] (%) frente al tiempo (min) para el proceso a 45 °C.

Finalmente, utilizando la ecuación de Arrhenius pudimos calcular la energía de activación del proceso.

$$k = Ae^{(-E_a/RT)} \quad \text{ó} \quad \ln k = \ln A - E_a/RT$$

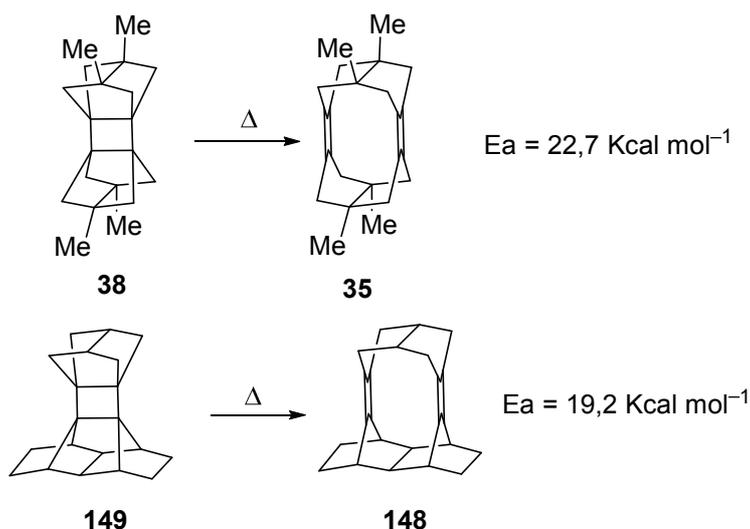
La representación del logaritmo neperiano de las diferentes constantes de velocidad (ln k) frente al inverso de la temperatura en grados Kelvin (1/T) dio la recta de regresión indicada en la Figura 25. Para n = 3, se obtuvo una recta con  $r^2 = 0,9784$  de la que se obtuvo la energía de activación (19,2 Kcal mol<sup>-1</sup>) a partir de la pendiente (E<sub>a</sub>/R), y un factor preexponencial de  $3,4 \cdot 10^{11} \text{ min}^{-1}$ .



**Figura 25.** Determinación de la E<sub>a</sub> y del factor preexponencial de Arrhenius para la conversión de **149** en **148** a 25, 35 y 45 °C. Representación de ln k frente a 1/T °K).

Obviamente, dado el limitado número de experimentos a diferente temperatura y la pequeña diferencia de temperaturas en los tres experimentos realizados, los valores obtenidos son sólo aproximados.

Estos valores se compararon con los obtenidos para el proceso de conversión del ciclobutano **38** al correspondiente dieno **35**, realizado en la Tesis doctoral del Dr. Santiago Vázquez,<sup>19</sup> en la que se obtuvo un valor de energía de activación de 22,7 Kcal mol<sup>-1</sup>. Esto concuerda con lo observado experimentalmente, ya que en este caso, el dímero ciclobutánico **149** que presenta una menor energía de activación que **38** se transforma más rápidamente en el dímero diénico **148** (Esquema 54).

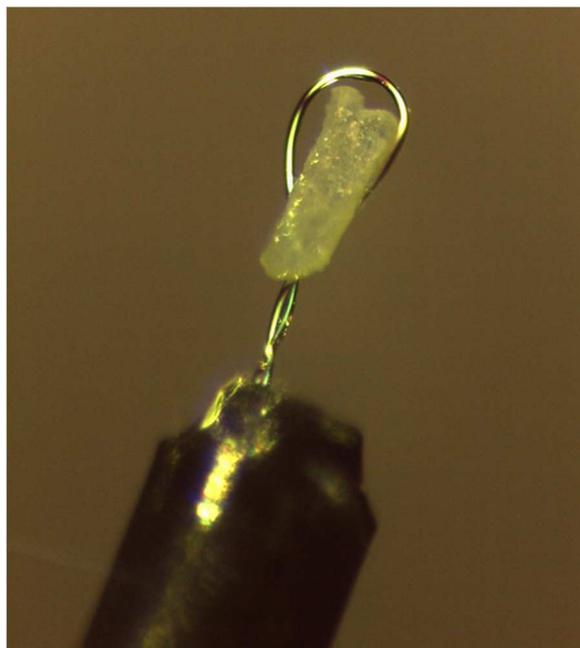


**Esquema 54.** Energías de activación (RMN de <sup>1</sup>H) para las transformaciones **38** a **35** y **149** a **148**.

Lamentablemente, a diferencia del compuesto **38**, en este caso no se pudo determinar la entalpía de reacción y la energía de activación del proceso de conversión de **149** a **148** en estado sólido por calorimetría térmica diferencial (DSC) ya que nunca se llegó a disponer de **149** completamente puro ya que su conversión en **148** a temperatura ambiente es demasiado rápida y en menos de 6 h prácticamente no queda nada de producto ciclobutánico **149**.

De cara al estudio de rayos X de **149** se planteó el problema de su inestabilidad térmica, de modo que no parecía viable tratar de obtener un monocristal del compuesto **149** por cristalización directa. Alternativamente, se preparó un cristal adecuado para difracción de rayos X del dieno **148** y se irradió directamente dicho cristal, enfriado a -100 °C bajo una corriente de N<sub>2</sub> a esa temperatura (obtenida borboteando N<sub>2</sub> gas a través de N<sub>2</sub> líquido). Se obtuvo así un nuevo cristal que se sometió al estudio por difracción de rayos X (Figura 26 y 27). Los datos obtenidos fueron concordantes para un cristal formado aproximadamente por un 50% de moléculas de dieno **148** y un 50% de moléculas del derivado ciclobutánico **149** (Figura 28).

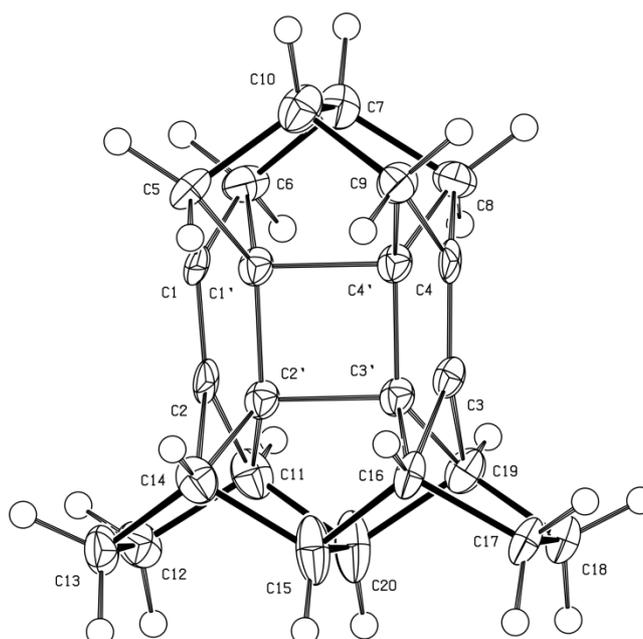
Los datos obtenidos muestran que en el cristal todos los átomos de carbono de ambas moléculas excepto los olefínicos ocupan esencialmente la misma posición. La rápida conversión a temperatura ambiente del ciclobutano **149** al dieno **148** permite suponer que tanto durante la irradiación del cristal como durante la adquisición de los datos de rayos X (ambos procesos a -100 °C) pueda tener lugar la conversión parcial de **149** en **148**.



**Figura 26.** Cristal del dieno **148** sobre un soporte cryoloop utilizado para la reacción fotoquímica de conversión al derivado ciclobutánico **149**.

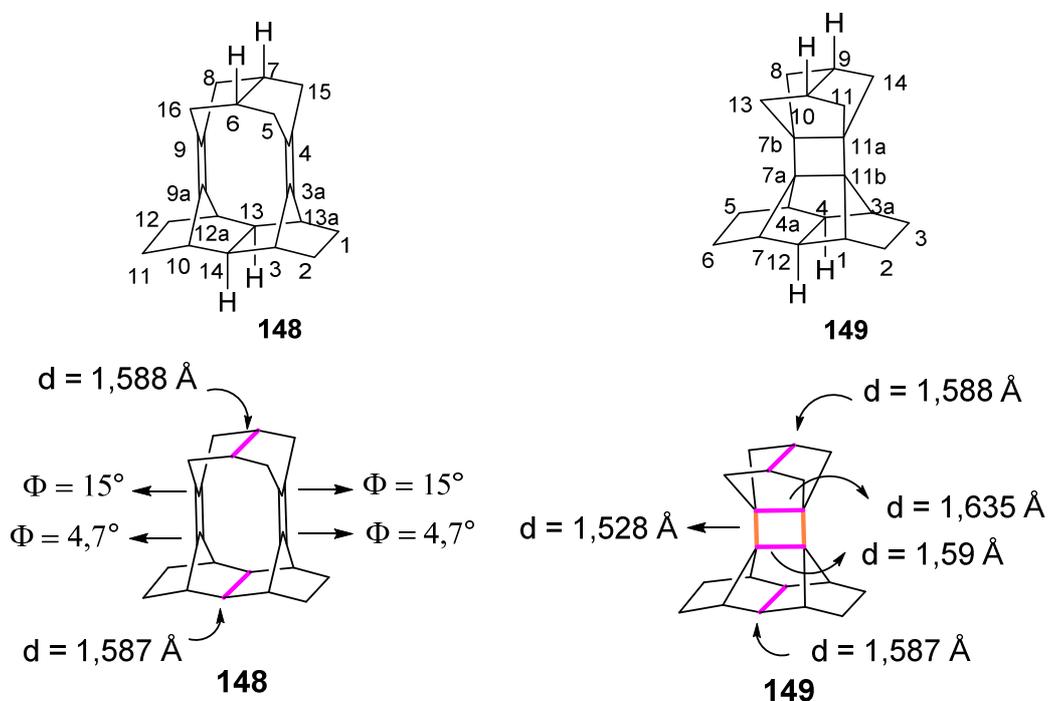


**Figura 27.** Montaje utilizado para la conversión fotoquímica de **148** a **149** en estado sólido.



**Figura 28.** Representación ORTEP de una mezcla esencialmente 1/1 de **148** y **149**.

El estudio del espectro de difracción de rayos X de **148** y de la mezcla **148/149** pone de manifiesto la tensión que soporta el sistema, que queda patente en el alargamiento de los enlaces C6-C7 ( $d = 1,588 \text{ \AA}$ ) y C13-C14 ( $d = 1,587 \text{ \AA}$ ) de **148** y, más aún de los enlaces C7a-C11b ( $d = 1,59 \text{ \AA}$ ) y C7b-C11a ( $d = 1,635 \text{ \AA}$ ) de **149**. Cabe destacar, que los otros enlaces del ciclobutano C7a-C7b y C11a-C11b ( $d = 1,528 \text{ \AA}$ ) son ligeramente más cortos que los de un ciclobutano normal ( $d = 1,560 \text{ \AA}$ ) (Figura 29).<sup>6c</sup>



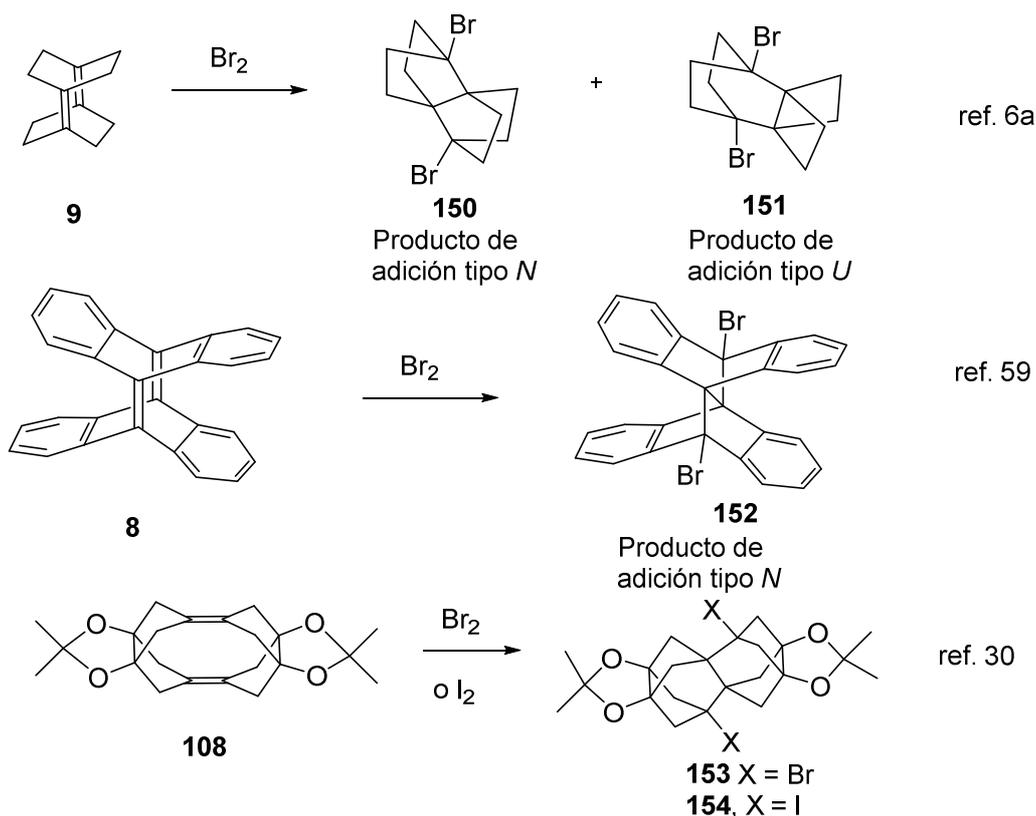
**Figura 29.** Longitudes de enlace y ángulos de piramidalización calculados a partir de los datos de difracción de rayos X de **148** y de la mezcla 1:1 de **148/149**.

Además, se pudo calcular el ángulo de piramidalización ( $\phi$ , grados) de los carbonos olefinicos significativos del dieno **148** y de los compuestos **83**, **122**, **133** y **134** a través de los parámetros de rayos X obtenidos y utilizando la fórmula descrita por Borden y colaboradores<sup>4</sup> (véase la introducción, página 5). Los valores obtenidos se encuentran resumidos a continuación en la tabla 6, donde se incluyen también los valores de la longitud de los enlaces carbono-carbono entre los átomos C6-C7 y los C13-C14 obtenidos para cada compuesto.

Compuesto	C3a	C4	C9	C9a	C6-C7	C13-C14
<b>83</b>	3,7	14,8	15,5	1,7	1,589	1,572
<b>122</b>	7,4	15,4	15,8	2,7	1,588	1,581
<b>133</b>	4,8	15,3	15,7	3,9	1,589	1,588
<b>134</b>	3,9	14,5	14,5	3,9	1,586	1,580
<b>148</b>	4,7	15,0	15,0	4,7	1,588	1,587

**Tabla 6.** Ángulos de piramidalización ( $\phi$ , grados) de los átomos de carbono C3a, C4, C9 y C9a y longitudes de enlace (Å) para los enlaces C6-C7 y C13-C14 de los compuestos **83**, **122**, **133**, **134** y **148**.

Las transformaciones fotoquímicas en estado sólido son bien conocidas y en algunas ocasiones se encuentran acompañadas de fotocromismo.<sup>58</sup> Sin embargo, no se encuentra en la literatura ningún ejemplo de una fotocicloaddición intramolecular [2+2] de alquenos simples en estado sólido.

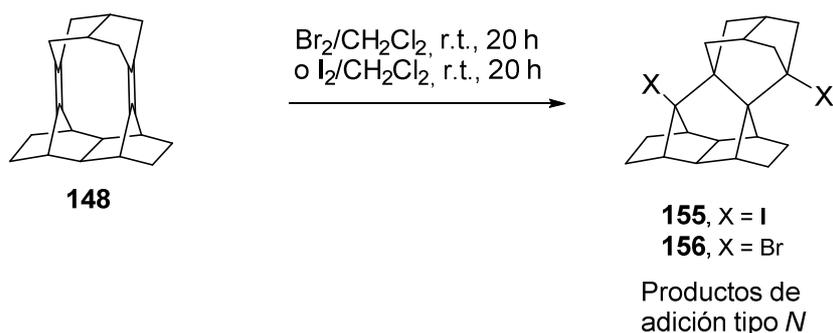


**Esquema 55.** Adiciones electrófilas transanulares en compuestos similares al dímero **139**.

<sup>58</sup> a) F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, 254, 1-40. b) M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake, *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 12174-12277.

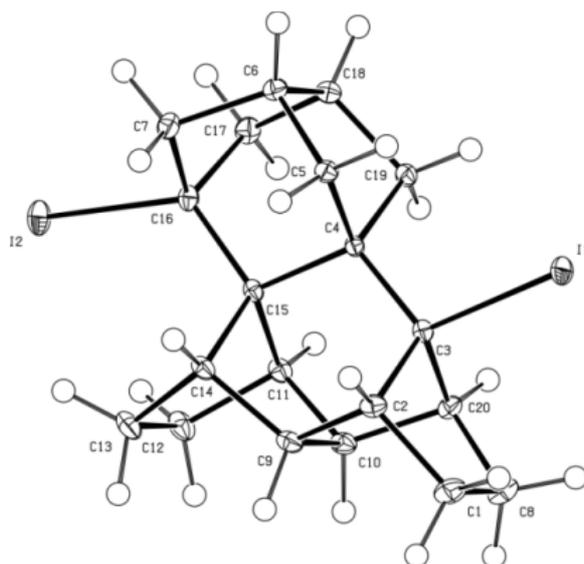
También se estudió la adición transanular de bromo y yodo al compuesto **148**. Este tipo de reacciones transanulares había sido estudiada anteriormente en otros sistemas como los dienos **9** (K. Wiberg y otros<sup>6a</sup>), **8** (R. Herges y otros<sup>59</sup>) o el compuesto **108** (P. Camps y otros)<sup>30</sup> donde se obtenían productos de adición transanular de bromo y yodo tal y como se indica en el Esquema 55. Como se ve en el caso de **9**, la adición puede dar lugar a dos tipos de aductos: tipo N y tipo U (Esquema 55). En el caso de los compuestos **8** y **108**, sólo se observaron los aductos tipo N.

La reacción del dieno **148** con un pequeño exceso de yodo o bromo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> dio lugar a los compuestos **155** y **156**, respectivamente, como únicos productos, ambos de tipo N (Esquema 56).



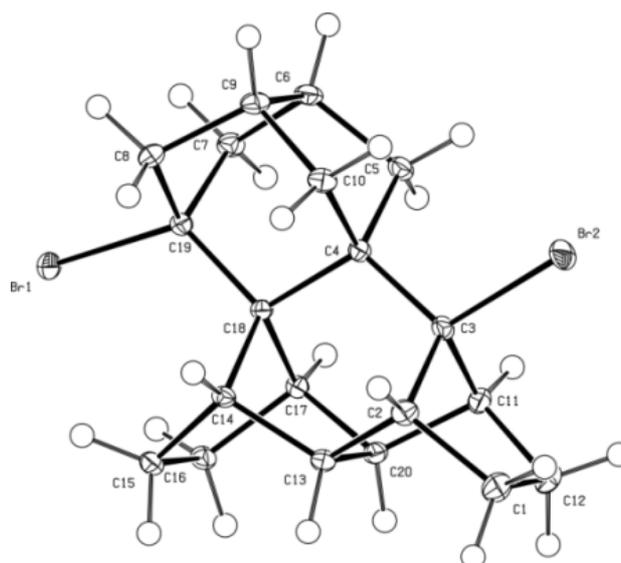
**Esquema 56.** Productos de la adición transanular a **148**: de I<sub>2</sub>, **155** y Br<sub>2</sub>, **156**.

El espectro de RMN de <sup>13</sup>C mostraba que los compuestos obtenidos disponían de simetría C<sub>s</sub>, lo que indicaba que se había obtenido un producto de adición de tipo N y no tipo U (el cual habría dado lugar a un anillo de cinco eslabones y otro de siete con una simetría C<sub>2v</sub>). Por difracción de Rayos-X de los cristales obtenidos de los compuestos **155** y **156** se confirmó la estructura de dichos productos corroborando la adición tipo N (Figuras 30 y 31). Ambos productos fueron caracterizados completamente a través de sus datos analíticos y espectroscópicos.



**Figura 30.** Representación ORTEP del compuesto **155**.

<sup>59</sup> R. Herges, H. Neumann, F. Hampel, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **1994**, *33*, 993-995.



**Figura 31.** Representación ORTEP del compuesto **156**.

El mecanismo de la adición de bromo al dieno **148** fue estudiado por el grupo del Prof. Javier Luque de la Unidad de Físicoquímica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, combinando cálculos con la teoría funcional de la densidad (DFT) y con la teoría del campo de reacción autoconsistente para tener en cuenta el efecto de solvatación. Los cálculos con DFT se realizaron usando un nivel de teoría M062X/6-31 + G(d)<sup>60</sup> y los efectos de solvatación con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fueron determinados con el modelo de solvatación basado en la densidad electrónica (SMD).<sup>61</sup> Los parámetros estructurales derivados de la optimización geométrica del compuesto **148** resultaron muy acordes a los obtenidos a través de la estructura de rayos X, donde los valores de la piramidalización de los carbonos olefínicos (C3a/C9a: 4,8°, C4/C9: 15,6°) y las longitudes de los enlaces C6–C7 y C13–C14 (1,581 y 1,582 Å, respectivamente) coincidían.

En dichos estudios se observó que en el complejo de pre-reacción (I<sub>1</sub>, Figura 29), el átomo de bromo más cercano a la molécula se encontraba prácticamente equidistante (2,37–2,5 Å) a los átomos de carbono del doble enlace. La adición del bromo a los átomos de carbono C3a y C4 era simultánea a la ruptura del enlace de la molécula de Br<sub>2</sub> y también a la formación de los enlaces entre los pares de átomos C4–C9a y C3a–C9 (distancias de 2,48 y 2,12 Å, respectivamente en las estructuras de los estados de transición (TS(3a) y TS(4), Figura 32).

<sup>60</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215-241.

<sup>61</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

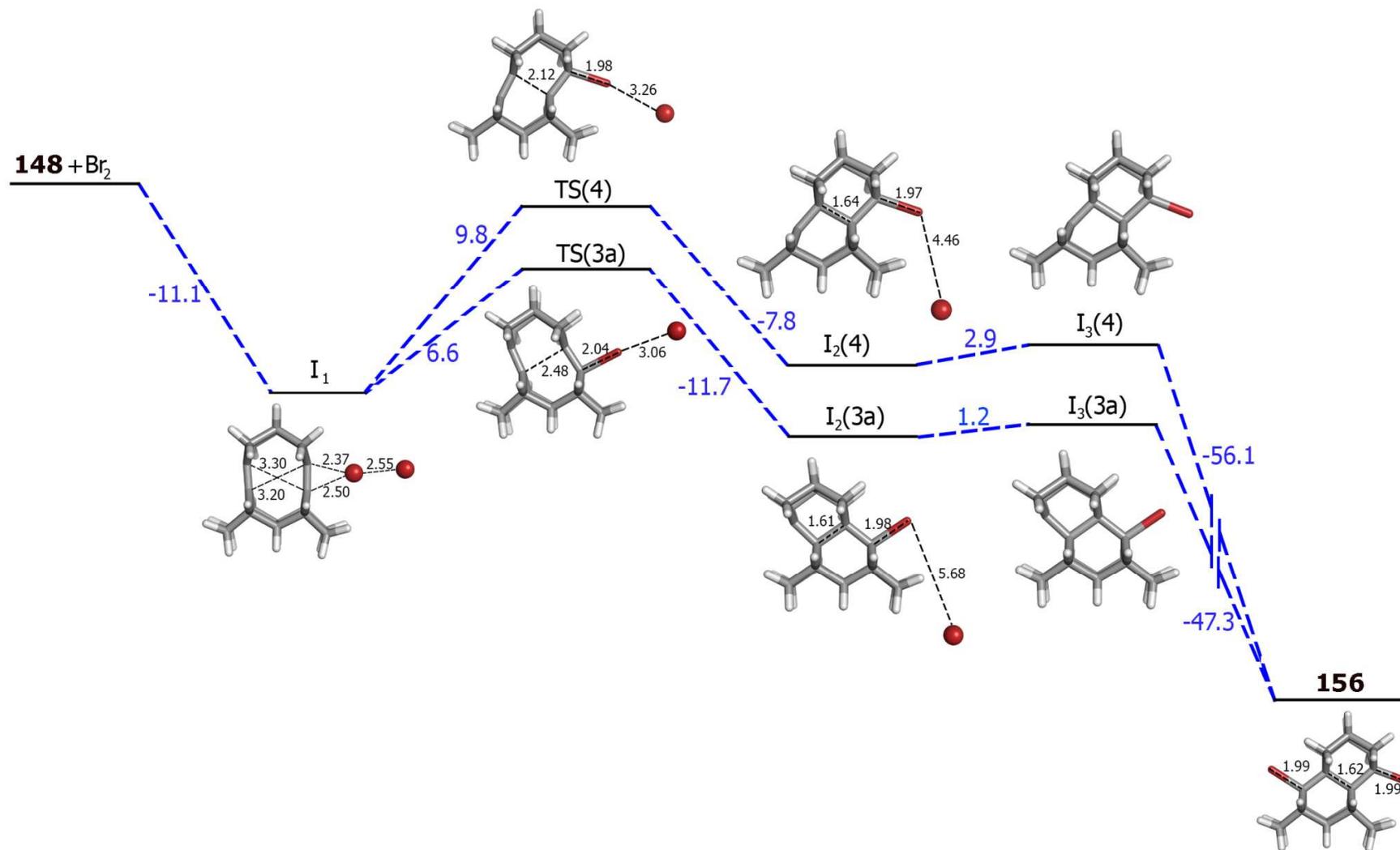
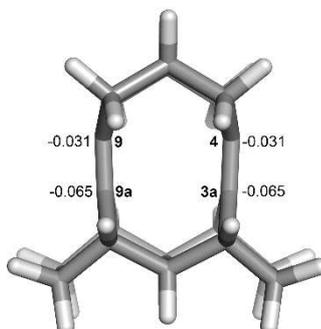


Figura 32. Esquema mecanístico para la bromación del dieno **148** y formación del producto de adición tipo *N* **156**.

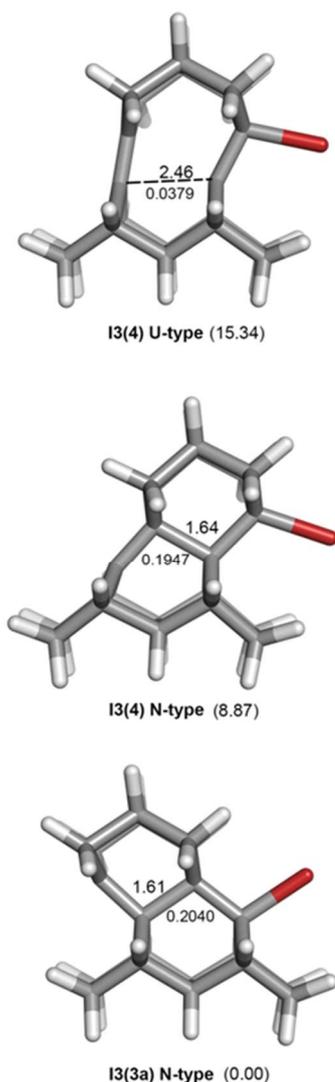
La barrera para la adición en el carbono C3a del dieno es aproximadamente 3,2 Kcal/mol más favorable que para la adición en el carbono C4 del mismo. Esta diferencia puede ser atribuida al hecho de que el átomo de carbono C3a soporta una mayor densidad electrónica comparado con la del átomo de carbono C4 ( $\Delta q=0,034$  e, Figura 33).



**Figura 33.** Cargas parciales del compuesto **148**.

Este proceso da lugar a la formación del catión bromado de estructura tipo *N*, el cual se caracteriza por la formación de un anillo de seis miembros en su estructura con una carga positiva sobre el átomo de carbono C9. Finalmente, la adición nucleófila del bromuro al átomo de carbono C9 da lugar al compuesto **156**.

Todos los intentos para localizar los estados de transición que dan lugar a los aductos bromados de tipo *U*, fueron infructuosos. Estos hechos sugieren que dicho proceso tiene una barrera energética mucho mayor que la necesaria para la formación de los aductos bromados de tipo *N*. La gran desestabilización del aducto bromado tipo *U* derivado de la adición en el átomo de carbono C4 se ve reflejada al comparar las energías libres relativas, ya que la diferencia es de alrededor de 15 Kcal/mol ( $I_3(3a)$ , Figura 34). Esta tendencia también se observa en las longitudes de enlace de los átomos de carbono que forman el enlace central (1,61-1,64 Å para los aductos tipo *N* frente a 2,46 Å para el supuesto aducto tipo *U*, Figura 34) y en la baja densidad electrónica obtenida para el supuesto aducto tipo *U* en el punto crítico del enlace (0,0379 frente a 0,1947-0,2040 para los aductos tipo *N*, Figura 34). Cabe destacar que todos los intentos para estudiar la formación del aducto bromado tipo *U* derivado de la adición al átomo de carbono C3a resultaron infructuosos.

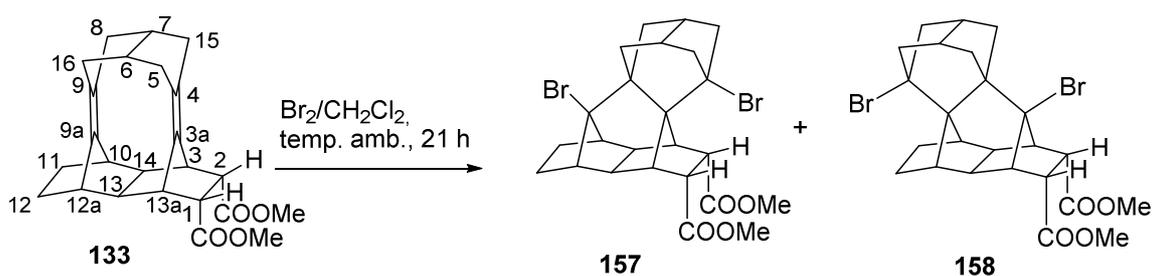


**Figura 34.** Geometría molecular y propiedades de los aductos catiónicos bromados derivados del dieno **148**.

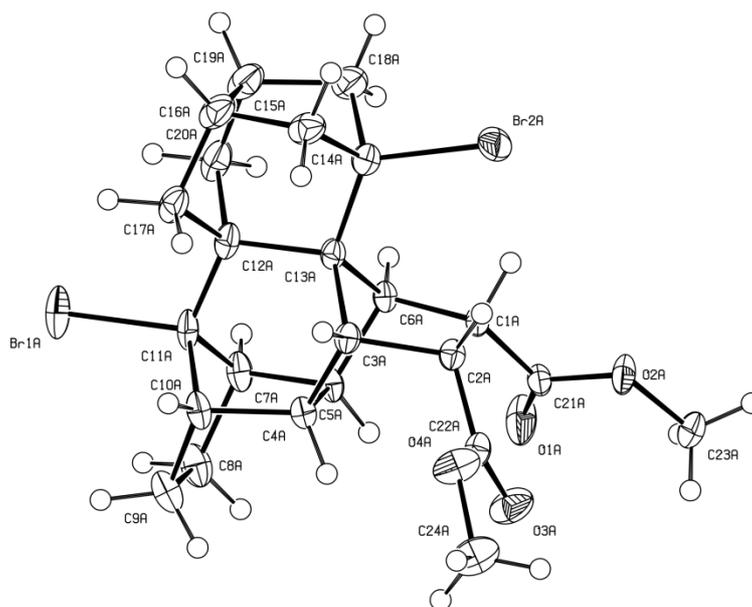
A continuación, para completar los estudios de reactividad transanular frente a electrófilos, se realizó la bromación del dieno diéster **133** siguiendo la metodología utilizada para el dieno **148**. De esta manera, se obtuvieron dos aductos bromados tipo *N*, **157** y **158** en una proporción aproximada de 3,5:1 (calculada a partir de las integrales de los protones de las posiciones 10 y 11, donde para el compuesto **157** aparecen en forma de pseudo triplete a  $\delta = 4,45$  ppm y a  $\delta = 3,60$  ppm para el compuesto **158** en forma de pseudo triplete también, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla) (Esquema 57). Dichos aductos bromados se pudieron obtener puros mediante cristalización de AcOEt y se pudieron caracterizar completamente y obtener sus estructuras por difracción de rayos X (Figuras 35 y 36). De este modo, se confirmó que ambos aductos correspondían a estructuras tipo *N*, siendo el compuesto **157**, derivado de la adición inicial del bromo al carbono C9a, el producto mayoritario. Esto puede explicarse por

el efecto inductivo de los grupos éster sobre el doble enlace C=C más próximo entre los átomos de carbono C3a y C4.

Como conclusión de este apartado se puede decir que la reacción domino Diels-Alder del bis fulveno **81** con acetilendicarboxilato de dimetilo y con *N*-metilmaleimida es un procedimiento de excelente para acceder de forma sencilla y rápida a estructuras policíclicas complejas tipo cinturón con dobles enlaces C=C próximos en el espacio y casi paralelos, algunos derivados de los cuales experimentan diversas reacciones transanulares de gran interés teórico. Este trabajo fue objeto de publicación en la revista *Chem. Eur. J.*<sup>62</sup>

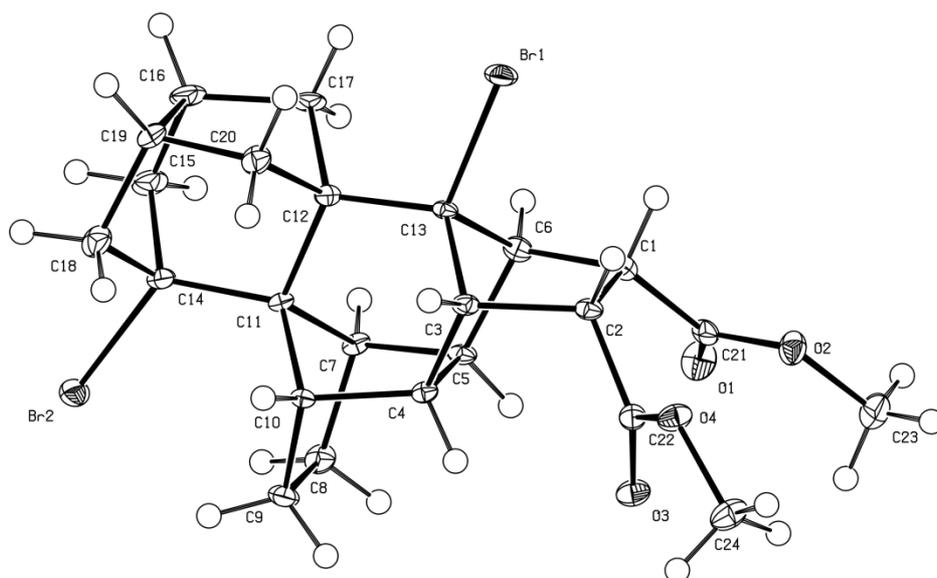


**Esquema 57.** Productos obtenidos de la bromación del aducto diéster **133** con adición tipo *N*.



**Figura 35.** Representación ORTEP del compuesto **157**.

<sup>62</sup> P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, M. Font-Bardia, C. Estarellas, F. J. Luque, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14038–14046.



**Figura 36.** Representación ORTEP del compuesto **158**.

## Capítulo 1: Parte experimental

---



## Datos generales

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se han realizado en los Centros Científicos y Tecnológicos de la Universidad de Barcelona (CCiTUB). Los espectros de  $^1\text{H}$  han sido registrados en un espectrómetro Varian Gemini-300 (300 MHz) y en un Varian Mercury-400 (400 MHz). Los espectros de  $^{13}\text{C}$  se han registrado en un espectrómetro Varian Mercury-400 (100,6 MHz). Los espectros de homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  (COSY y NOESY) y de heterocorrelación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace y a larga distancia (secuencias gHSQC y gHMBC, respectivamente) han sido registrados en un espectrómetro Varian Mercury-400. Los desplazamientos químicos se expresan en valores de  $\delta$  en partes por millón (ppm), utilizando TMS o el propio disolvente como patrón interno, y las constantes de acoplamiento en Hertz (Hz). Las abreviaturas utilizadas son: s, singulete; d, doblete; t, triplete; q, cuádruplete; quint, quintuplete; hept, heptete; m, multiplete; y combinaciones de estas.

Los puntos de fusión han sido determinados en tubos capilares abiertos en un equipo Gallenkamp modelo MFB 595010M.

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido registrados en un espectrofotómetro FTIR Perkin Elmer Spectrum RX I, utilizando la técnica *Attenuated Total Reflectance* (ATR). Las frecuencias se expresan en  $\text{cm}^{-1}$  y la intensidad de las absorciones se da como intensa (“strong”, s), media (m) o débil (“weak”, w).

Los espectros de masas de alta resolución han sido realizados en la Unidad de Espectrometría de Masas del CCiTUB, Facultad de Químicas, utilizando un espectrómetro LC/MSD-TOF con ionización por electrospray de Agilent Technologies.

Los análisis elementales se han realizado en un microanalizador elemental (A5) modelo Flash 1112 series Thermofinnigan para la determinación de C, H y N, en un microanalizador elemental (A7) modelo Flash 2000 series Thermofinnigan para la determinación de C, H, N y S, y en un titroprocesador Methrom modelo 808 para la determinación de I y Br, en el Servicio de Microanálisis del IIQAB (CSIC) de Barcelona.

Los análisis de difracción de rayos X han sido realizados en los Servicios Científico-Técnicos de la Universidad de Barcelona, utilizando un difractómetro MNAR345.

Para la generación de corriente de ozono se ha utilizado un equipo Fisher Ozon 500.

Para las reacciones con irradiación de microondas se ha utilizado el equipo Discover Focused Monomode Microwave de CEM Corporation.

Para la cromatografía en columna se ha utilizado gel de sílice de 60 AC (35–70  $\mu\text{M}$ ) y  $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutro (50–200  $\mu\text{M}$ ). Los disolventes utilizados se dan en una relación volumen:volumen. Para la cromatografía en capa fina (CCF) se han utilizado cromatofolios de gel de sílice 60F<sub>254</sub> Merck, localizando los productos mediante luz UV, por revelado con solución acuosa al 1% de  $\text{KMnO}_4$  o con atmósfera de yodo.

La purificación de los disolventes utilizados se ha realizado según métodos descritos en: Perrin, D.D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 4ª Edición, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1996.

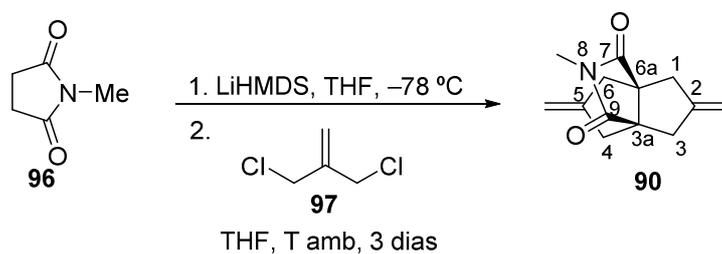
Tanto para aquellos compuestos preparados y descritos previamente por nuestro grupo de investigación como para los compuestos descritos en la bibliografía, pero que no se habían preparado con anterioridad en nuestro laboratorio, se ha incluido la metodología de preparación.

La nomenclatura de los compuestos descritos en la presente Tesis Doctoral ha sido obtenida mediante el programa ChemBioDraw Ultra 14.0.

Para todos los nuevos compuestos preparados en esta Tesis Doctoral se ha llevado a cabo la caracterización completa por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , IR, análisis elemental y masa exacta, y se han asignado completamente todas las señales de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  gracias a los experimentos de homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  (COSY y NOESY) y heterocorrelación  $^1/^{13}\text{C}$  a un enlace (gHSQC) y a más de un enlace (gHMBC).

Toda la información acerca de los rayos X obtenidos de los compuestos **83, 122, 133, 136, 144, 148, 148/149, 155, 157, 158 y 225** se adjunta en el CD anexo.

**2,5-Dimetilen-1,2,3,4,5,6-hexahidro-8-metil-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-7,9-diona, 90.**<sup>33</sup>

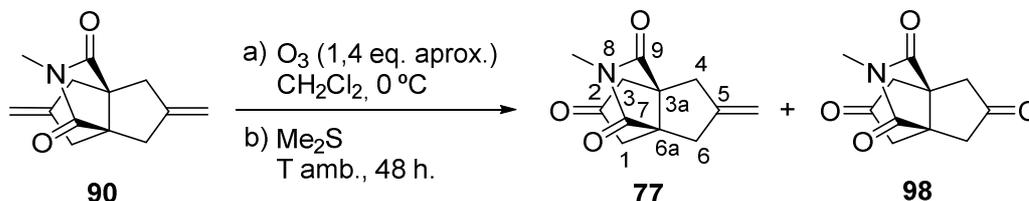


En un matraz de tres bocas de 1 L equipado con termómetro de baja temperatura, agitación magnética y embudo de adición de presión compensada y atmósfera inerte, se preparó una disolución de HMDS (62,9 mL, 48,4 g, 300 mmol) en THF anhidro (250 mL) y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura del baño) con un baño de acetona / nieve carbónica. A continuación, se adicionó gota a gota *n*-BuLi (100 mL de una disolución 2,5 M en hexano, 250 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a dicha temperatura. Acaba la adición, se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Pasado este tiempo, se volvió a enfriar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, una disolución de la *N*-metilsuccinimida **96** (4,65 g del 99%, 40,7 mmol) en THF anhidro (80 mL). Acabada la adición la mezcla de reacción se mantuvo a 15 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. A continuación, se volvió a enfriar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, el 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno **97** (20,5 mL, 22,1 g, 177 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 3 días. Pasado este tiempo, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1N (100 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 200 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un residuo sólido aceitoso (13,81 g), el cual se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 94 g, 5 cm Ø; #1–8, 800 mL, hexano; #9–13, 500 mL, hexano / AcOEt 95:5; #14–19, 500 mL, hexano / AcOEt 90:10; #20–24, 500 mL, hexano / AcOEt 80:20) proporcionando **90** (#10–19, 3,21 g, 36% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

El producto se sublimó ( $60\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$  / 0,2–0,5 torr) obteniéndose la dicarboxiimida **90** (2,85 g, 32% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

El producto sublimado contenía un 11% de doble enlace C=C isomerizado que corresponde mayoritariamente a producto isomerizado de los dobles enlaces C=C (RMN de <sup>1</sup>H). Una muestra del producto sublimado (2 g) se cristalizó de MeOH (5 mL) obteniéndose **90** (1,21 g, 6% aproximadamente de C=C isomerizado). Este se volvió a cristalizar dos veces más de MeOH (3 mL) dando lugar al compuesto **90** (788 mg, impurificado con 0,3% de C=C isomerizado).

**Ozonización controlada del dieno **90**: (3a*R*,6a*S*)-8-metil-5-metilen-5,6-dihidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-2,7,9(1*H*,3*H*,4*H*)-triona, **77**.**



En un matraz de tres bocas de 500 mL se preparó una disolución de la dicarboximida **90** (que contiene aproximadamente 0,3% del producto isomerizado) (201 mg, 925  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL), se enfrió a 0 °C y se burbujeó una corriente de ozono en oxígeno generada como se indica más abajo (1) durante 2 minutos. A continuación se adicionó  $\text{Me}_2\text{S}$  (1,99 mL, 1,69 g, 27,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo (303 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 18 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1–3, 100 mL, hexano / AcOEt 90:10; #4–8, 150 mL, hexano / AcOEt 80:20; #9–17, 250 mL, hexano / AcOEt 70:30; #18–20, 100 mL, hexano / AcOEt 60:40; #21–27, 200 mL, hexano / AcOEt 50:50) proporcionando el producto de partida **90** puro (#3–6, 62 mg, 31% de rendimiento), la monocetona **77** (#9–17, 86 mg, 42% de rendimiento) en forma de sólido blanco y la dicetona **98** (#18–24, 69 mg, 34% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica de **77** se obtuvo por sublimación de la muestra anterior (110 °C / 0,2–0,5 torr) para dar **77** (63 mg, 31% de rendimiento) en forma de sólido blanco cristalino. La muestra contiene aproximadamente un 3% de producto isomerizado.

(1) La corriente de ozono se generó mediante un equipo Fisher Ozon 500, haciendo circular oxígeno (50 L/h) con una corriente de 0,2-0,22 amperios y una potencia de producción de 1,1 que corresponden aproximadamente a una cantidad de 2,2 g de ozono / h. Antes de empezar a hacer circular la corriente de ozono a través de la disolución del dieno **90**, se hizo funcionar el ozonizador en las mismas condiciones haciendo circular la corriente de ozono generada a través de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durante 10 min aproximadamente hasta que el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  alcanzó una tonalidad violeta, indicativa de la presencia de ozono en la disolución. De una manera empírica se estableció que, en estas condiciones, se debía burbujear esta corriente de argón durante 10 minutos por cada gramo de dieno **90**.

Datos analíticos y espectroscópicos de **77**:

Punto de fusión: 135 – 137 °C

La muestra contiene aproximadamente un 3% de enona isomerizada

IR (ATR)  $\nu$ : 2949 (w), 2923 (w), 1770 (w), 1736 (m), 1684 (s) (C=O st), 1431 (m), 1380 (m), 1328 (m), 1280 (m), 1172 (m), 1077 (m), 1010 (m), 920 (m), 631 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,54 [dt,  $J = 16,4$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 2H, 4(6)- $\text{H}_n$ ], 2,58 [d,  $J = 20,0$  Hz, 2H, 1(3)- $\text{H}_n$ ], 2,85 [d,  $J = 20,0$  Hz, 2H, 1(3)- $\text{H}_x$ ], 2,98 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 3,00 [dm,  $J = 16,4$  Hz, 2H, 4(6)- $\text{H}_x$ ], 4,93 (tt,  $J = 2,2$  Hz,  $J' = 1,4$  Hz, 2H,  $\text{C}5=\text{CH}_2$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,5 ( $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ ), 44,1 [ $\text{CH}_2$ , C4(6)], 46,9 [ $\text{CH}_2$ , C1(3)], 56,7 [C, C3a(6a)], 110,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}5=\text{CH}_2$ ), 145,0 (C, C5), 180,0 [C, C7(9)], 212,7 (C, C2).

#### Análisis elemental

Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3$  (219,24): C 65,74%; H 5,98%; N 6,39%

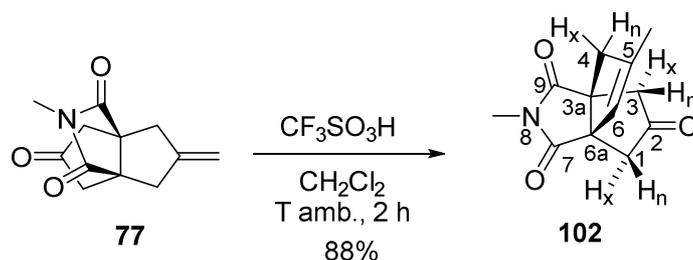
Encontrado: C 65,76%; H 5,93%; N 6,23%

#### Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_3 + \text{H}]^+$  220,0968

Encontrada: 220,0968

**(3aR\*,6aR\*)-5,8-Dimetil-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-2,7,9(1H,3H,4H)-triona, 102.**



En un matraz de dos bocas de 25 mL equipado con atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución de la dicarboximida **77** (60 mg, 0,27 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (6 mL) y se trató con ácido trifílico CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H (21 mg, 0,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Pasado este tiempo, a la disolución resultante se le adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70 mg) y se agitó un par de minutos. La disolución se decantó del sólido, formado por sales, y el residuo se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 2 mL). La disolución y los lavados reunidos se evaporaron a presión reducida para dar **102** (65 mg) en forma de sólido beige. El producto se sublimó (100 – 110 °C / 0,2 – 0,5 torr) obteniendo así **102** (53 mg, 88% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **102**:

Punto de fusión: 137 – 138 °C (sublimado a 100–110 °C/0,2–5 Torr).

IR (ATR)  $\nu$ : 2944 (w), 2921 (w), 1768 (w), 1733 (m), 1691 (s) (C=O st), 1430 (m), 1383 (m), 1312 (m), 1172 (m), 1073 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,74 (s, 3H, 5-CH<sub>3</sub>), 2,54 (dm, *J* = 19,6 Hz, 1H, 1-H<sub>n</sub>), 2,57 (dm, *J* = 18,0 Hz, 1H, 4-H<sub>n</sub>), 2,67 (dm, *J* = 19,6 Hz, 1H, 3-H<sub>n</sub>), 2,85 (dm, *J* = 18,4 Hz, 2H, 1-H<sub>x</sub> y 3-H<sub>x</sub>), 2,98 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,08 (dm, *J* = 18,0 Hz, 1H, 4-H<sub>x</sub>), 5,47 (sext, *J* = 1,6 Hz, 1H, 6-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 16,1 (CH<sub>3</sub>, C5-CH<sub>3</sub>), 25,3 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 44,6 (CH<sub>2</sub>, C1), 47,9 (CH<sub>2</sub>, C4), 48,0 (CH<sub>2</sub>, C3), 56,1 (C, C3a), 65,0 (C, C6a), 124,6 (CH, C6), 144,0 (C, C5), 178,9 (C, C7), 180,5 (C, C9), 213,1 (C, C2).

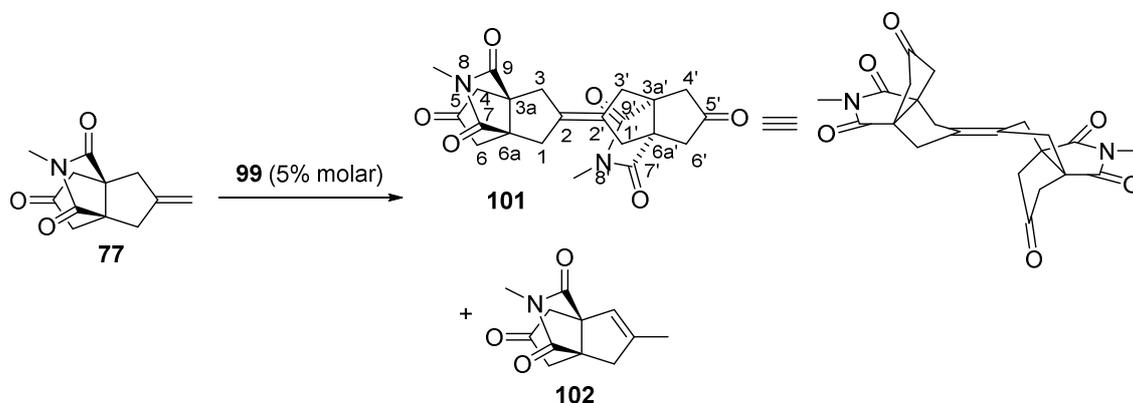
Análisis elemental

Calculado para C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> (219,24):	C 65,74%; H 5,98%; N 6,39%
Encontrado:	C 65,77%; H 6,14%; N 6,27%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) *m/z*:

Calculada per a [C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub> + H] <sup>+</sup>	220,0968
Encontrada:	220,0966

**Reacción de metátesis de la enona **77**: Obtención de (3a*R*,3a'*R*,6a*S*,6a'*S*,*Z*)-8,8'-dimetil-[2,2'-bi(3a,6a-(metanoiminometano)pentalenilideno)]-5,5',7,7',9,9'(1*H*,1'*H*,3*H*,3'*H*,4*H*,4'*H*,6*H*,6'*H*,8*H*,8'*H*)-hexaona, **101**.**



En un matraz de dos bocas de 5 mL, equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte, se preparó una disolución de enona **77** (que contiene aproximadamente 3% de producto isomerizado **102**) (58 mg, 0,26 mmol) en xileno anhidro (0,5 mL). Se adicionó el catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2ª generación **99** (8,5 mg, 13  $\mu$ mol) y la mezcla de reacción se calentó a 130–140 °C durante 3 días. Pasado este tiempo se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un residuo (78 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu$ m, 3,5 g, 1 cm  $\varnothing$ ; #1–2, 25 mL, hexano / AcOEt 80:20; #3–6, 80 mL, hexano / AcOEt 70:30; #7–8, 25 mL, hexano / AcOEt 60:40; #9–10, 25 mL, hexano / AcOEt 40:60; #11–16, 100 mL, hexano / AcOEt 20:80; #17–22, 100 mL, AcOEt) proporcionando una mezcla del producto de partida y del producto de partida isomerizado **77** / **102** (1 : 1,6) (#3–4, 6 mg) y el producto deseado **101** (#10–20, 56 mg) en forma de sólido marrón claro. La muestra analítica se obtuvo por digestión con MeOH (0,5 mL) obteniendo **101** (35 mg, 66% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **101**.

Punto de fusión > 300 °C (MeOH)

IR (ATR)  $\nu$ : 2949 (w), 2914 (w), 1773 (w), 1747 (m), 1739 (s), 1697 (s) (C=O st), 1432 (m), 1380 (m), 1323 (m), 1272 (m), 1170 (m), 1065 (m), 998 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,50 [d ancho,  $J = 14,8$  Hz, 4H, 1(1',3,3')- $\text{H}_n$ ], 2,51 [d,  $J = 20,0$  Hz, 4H, 4(4',6,6')- $\text{H}_n$ ], 2,86 [d,  $J = 20,0$  Hz, 4H, 4(4',6,6')- $\text{H}_x$ ], 2,97 [d ancho,  $J = 14,8$  Hz, 4H, 1(1',3,3')- $\text{H}_x$ ], 2,99 (s, 6H, 2  $\text{N-CH}_3$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{N-CH}_3$ ), 41,4 [ $\text{CH}_2$ , C1(1',3,3')], 46,9 [ $\text{CH}_2$ , C4(4',6,6')], 57,1 [C, C3a(3a',6a,6a')], 131,6 [C, C2(2')], 179,6 [C, C7(7',9,9')], 212,0 [C, C5(5')].

Análisis elemental

Calculado para  $C_{22}H_{22}N_2O_6 \cdot 0,75H_2O$  (423,94): C 62,33%; H 5,59%; N 6,61%

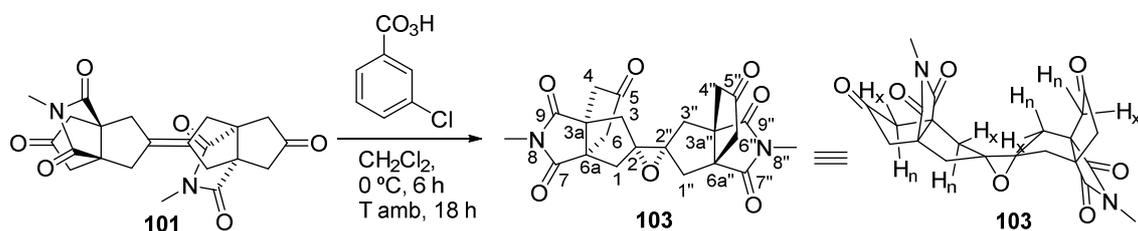
Encontrado: C 62,39%; H 5,47%; N 6,46%

Masa exacta

Calculada para  $[C_{22}H_{22}N_2O_6 + NH_4]^+$  428,1816

Encontrada: 428,1808

**(2*r*,2''*s*,3*aR*,3*a''R*,6*aS*,6*a''S*)-8,8''-Dimetil-3*a*,6*a*;3*a''*,6*a''*-bi(metanoiminometano)pentaleno)-2-espiro-2'-oxirano-3'-espiro-2''-pentaleno-5,5'',7,7'',9,9''(1*H*,1''*H*,3*H*,3''*H*,4*H*,4''*H*,6*H*,6''*H*,8*H*,8''*H*)-hexaona, **103**.**



En un matraz de 25 mL, equipado con agitación magnética y salida de gases, se preparó una suspensión de **101** (73 mg, 0,18 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,5 mL), se enfrió a 0 °C y se adicionó el ácido *m*-cloroperbenzoico (60 mg del 77%, 0,27 mmol), la mezcla de reacción resultante se agito a 0 °C durante 8 h, y 16 h más a temperatura ambiente. La disolución resultante se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (3 x 15 mL), para eliminar productos ácidos. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo el producto deseado **103** (78 mg) en forma de sólido marrón claro. La muestra analítica de **103** se obtuvo por digestión con hexano (0,3 mL) obteniendo **103** (72 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **103**.

Punto de fusión: 271 – 272 °C (desc, hexano)

IR (ATR)  $\nu$ : 2920 (w), 1770 (w), 1743 (m), 1694 (s) (C=O st), 1431 (m), 1380 (m), 1325 (m), 1279 (m), 1173 (m), 1073 (m), 1013 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,04 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1''(3'')-H<sub>n</sub>], 2,15 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1(3)-H<sub>n</sub>], 2,34 [d, *J* = 14,4 Hz, 2H, 1(3)-H<sub>x</sub>], 2,49 [d, *J* = 14,8 Hz, 2H, 1''(3'')-H<sub>x</sub>], 2,56 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 4(6)-H<sub>n</sub>], 2,70 [d, *J* = 19,6 Hz, 2H, 4''(6'')-H<sub>n</sub>], 2,86 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 4(6)-H<sub>x</sub>], 2,87 [d, *J* = 20,0 Hz, 2H, 4''(6'')-H<sub>x</sub>], 2,99 (s, 3H, 8''-CH<sub>3</sub>), 3,03 (s, 3H, 8-CH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :  $\delta$  25,6 (CH<sub>3</sub>, 8''-CH<sub>3</sub>), 25,9 (CH<sub>3</sub>, 8-CH<sub>3</sub>), 40,9 [CH<sub>2</sub>, C1''(3'')], 42,9 [CH<sub>2</sub>, C1(3)], 46,8 [CH<sub>2</sub>, C4''(6'')], 46,9 [CH<sub>2</sub>, C4(6)], 56,07 [C, C3*a*(6*a*)], 56,09 [C, C3*a''*(6*a''*)], 69,3 (C, C2), 69,6 (C, C2''), 179,0 [C, C7''(9'')], 179,5 [C, C7(9)], 211,4 (C, C5''), 211,8 (C, C5).

Análisis elemental

Calculado per a C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>·1,5H<sub>2</sub>O (453,45):

C 58,27%, H 5,56%, N 6,18%.

Encontrado:

C 58,42%, H 5,73%, N 5,70%.

Masa exacta

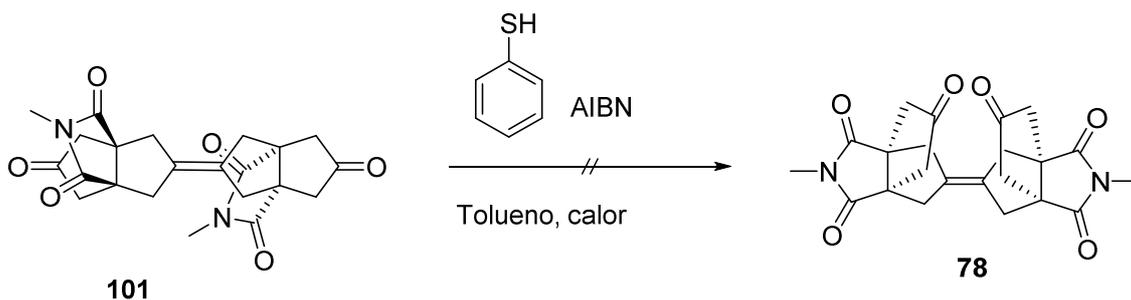
Calculada per a [C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub> + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

444,1765

Encontrada

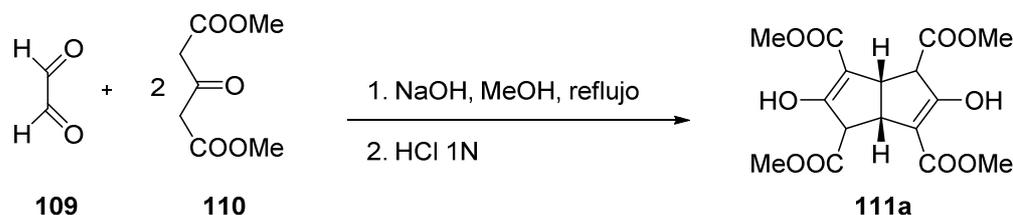
444,1760

**Intento de isomerización del dímero 101 a 78.**



En un matraz de 2 bocas de 5 mL provisto de refrigerante de reflujo, termómetro, atmósfera inerte y agitación magnética se colocó el dímero **101** (20 mg, 0,05 mmol), AIBN (5,6 mg, 0,03 mmol), tiofenol (0,01 mL, 0,097 mmol) y tolueno anh. (0,5 mL), y la mezcla se calentó a 85 °C durante 21 h. Pasado este tiempo se evaporó el tiofenol y el tolueno a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL). La disolución orgánica se lavó sucesivamente con disolución acuosa de NaOH 2N (2 x 5mL) y con salumera (5 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y por evaporación del disolvente a presión reducida se obtuvo el producto de partida inalterado **101**.

**Obtención de *cis*-3,7-dihidroxibiciclo[3.3.0]octa-2,6-dieno-2*exo*,4,6*exo*,8-tetracarboxilato de tetrametilo, 111a**

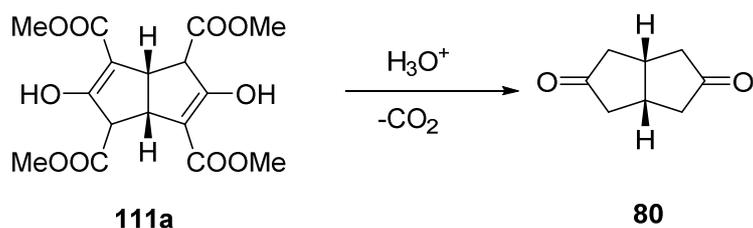


En un matraz de 2 L provisto de termómetro, embudo de adición de presión compensada, dos refrigerantes de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución de hidróxido sódico (53 g, 1,33 mol) en metanol (1 L) y se enfrió en baño de hielo. Sobre la disolución fría se añadió gota a gota, 1,3-acetondicarboxilato de dimetilo (226,4 g, 1,30 mol), la mezcla se calentó a reflujo hasta disolución completa del precipitado blanco formado y se añadió disolución acuosa de glioxal al 40% (107,4 g, 0,74 mol) durante 15-20 minutos, manteniendo la temperatura interna a 65 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se agitó durante toda la noche. El sólido formado se separó por filtración al vacío y se lavó con metanol frío (700 mL), obteniéndose **111a** en forma de sal disódica (221 g, 82% de rendimiento).

A continuación, en un erlenmeyer de 2 L provisto de agitación magnética, se preparó una disolución de la sal disódica de **111a** (221 g, 0,53 mol) en agua (800 mL) sobre la que se añadió  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 L). La mezcla se agitó rápidamente y se añadió HCl 1 M frío (1 L). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 300 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa saturada de NaCl, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtraron y el disolvente se evaporó a presión reducida. Por cristalización del residuo obtenido (190,4 g) de hexano/AcOEt 1:2, se obtuvo el tetraéster **111a** (141,6 g, 59% de rendimiento a partir de acetondicarboxilato de dimetilo, **110**).

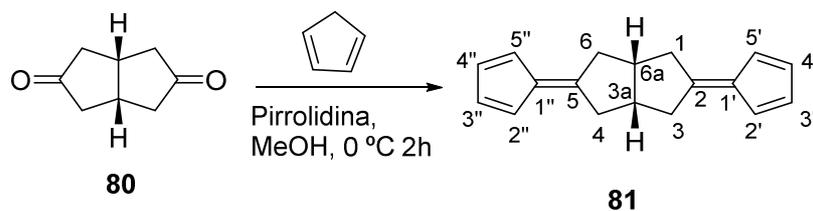
Los datos espectroscópicos de **111a** corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>44c</sup>

Obtención de *cis*-biciclo[3.3.0]octano-3,7-diona, **80**.



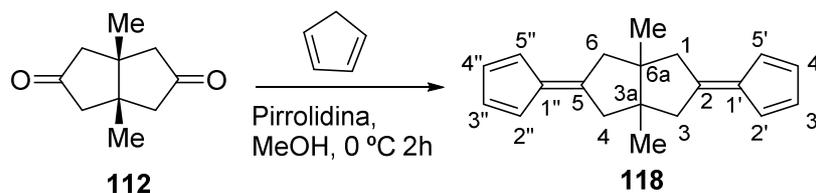
En un matraz de 1 L de tres bocas provisto de dos refrigerantes de reflujo y agitación magnética se colocó el tetraéster **111a** (70,0 g, 0,19 mol) y se añadió ácido acético glacial (35 mL) y HCl 1 N (327 mL). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente y se calentó a reflujo durante 2,5 h. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (5 x 250 mL). Los extractos orgánicos reunidos se concentraron a presión reducida hasta eliminar la mayor parte de ácido acético, el residuo obtenido se disolvió en  $CH_2Cl_2$  (150 mL) y se lavó con disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que la fase acuosa permaneció básica. La fase orgánica se secó sobre  $Na_2SO_4$  anh., se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniéndose la dicetona **80** (18,3 g, 71% de rendimiento).

Los datos espectroscópicos de **80** corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>44c</sup>

Síntesis de *cis*-2,5-di(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-octahidropentaleno, **81**.

En un matraz de 25 mL de tres bocas equipado con agitación magnética, termómetro de baja temperatura y atmósfera inerte, se preparó una solución de la dicetona **80** (2,00 g, 14,5 mmol) en metanol anhidro (6 mL) y se adicionó el  $\text{CaCl}_2$  (1,07 g, 9,6 mmol). A continuación, la disolución se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo y se adicionó el ciclopentadieno (7,2 mL, 5,8 g, 87 mmol) y posteriormente la pirrolidina (4,8 mL, 58 mmol), gota a gota, controlando que la temperatura de la disolución no superara los 4 °C. Acabada la adición la disolución se dejó bajo agitación a 0 °C durante 2 h. Pasado este tiempo, la disolución se filtró a través de una placa filtrante y el sólido amarillo obtenido se lavó con agua fría. El sólido se dejó secando al vacío durante 1 h. A continuación, el sólido se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se filtró a través de una placa filtrante. El filtrado obtenido se evaporó a sequedad y se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 80–200  $\mu\text{m}$ , 25 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1–32, 1,5 L, hexano), proporcionando el difulveno **81** (#4–28, 1,24 g, 36% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Los datos espectroscópicos de **71** corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>32</sup>

Síntesis de *cis*-2,5-di(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-3a,6a-dimetiloctahidropentaleno, **118**.

En un matraz de 50 mL de tres bocas equipado con agitación magnética, termómetro de baja temperatura y atmósfera inerte, se preparó una disolución de la dicetona **112** (2,50 g, 15,0 mmol) en metanol anhidro (6 mL) y se adicionó el  $\text{CaCl}_2$  (1,1 g, 9,7 mmol). A continuación, la disolución se enfrió a 0 °C utilizando un baño de hielo y se adicionó el ciclopentadieno (7,5 mL, 6,0 g, 90 mmol) y posteriormente la pirrolidina (5 mL, 60 mmol), gota a gota, controlando que la temperatura de la disolución no superara los 4 °C. Acabada la adición la disolución se dejó bajo agitación a 0 °C durante 6 h. Pasado este tiempo, se adicionó éter etílico (70 mL) y agua (40 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N (1 x 20 mL) y agua (3 x 200 mL), y finalmente la fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anh., se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. A continuación, el crudo obtenido se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 80–200  $\mu\text{m}$ , 25 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1–8, 400 mL, hexano), proporcionando el difulveno **118** (#2–4, 498 mg, 13% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

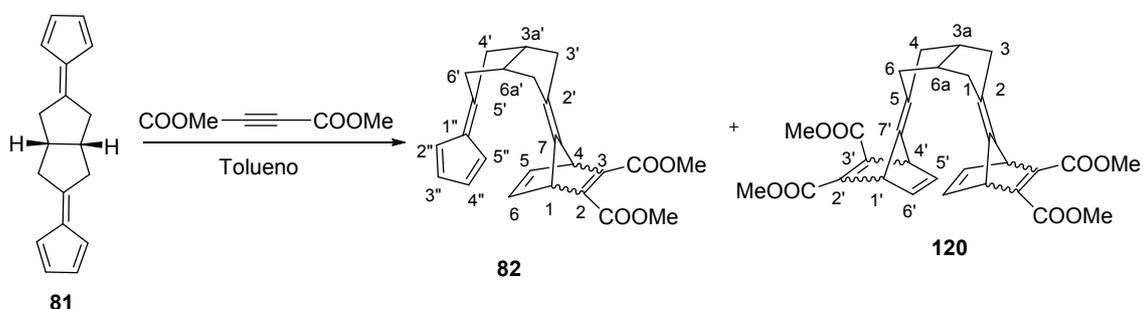
Datos analíticos y espectroscópicos de **118**.

IR (ATR)  $\nu$ : 2953 (w), 2925 (w), 2873 (w), 1650 (m), 1461 (m), 1362 (m), 1077 (w), 1008 (w), 865 (m), 854 (m), 757 (s), 622 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,10 [s, 6H, 3a(6a)- $\text{Me}_2$ ], 2,84 [dd,  $J = 18,8$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 4H, 1(3,4,6)- $\text{H}_a$ ], 2,97 [d,  $J = 18,8$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 4H, 1(3,4,6)- $\text{H}_b$ ], 6,31–6,34 [m, 4H, 3'(3'',4',4'')-H], 6,41–6,44 [m, 4H, 2'(2'',5',5'')-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 21,4 [ $\text{CH}_3$ , 3a(6a)- $\text{CH}_3$ ], 45,2 [ $\text{CH}_2$ , C1(3,4,6)], 50,4 [C, C3a(6a)], 121,1 [CH, C3'(3'',4',4'')], 130,6 [CH, C2'(2'',5',5'')], 140,3 [C, C1'(1'')], 158,2 [C, C2(5)].

Mezcla estereoisomérica de 7-[(3aR,6aS)-5-(ciclopenta-2,4-dien-1-iliden)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentalen-2(1H)-iliden]biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno-2,3-dicarboxilato de dimetilo, **82** y mezcla estereoisomérica de (3a'R,6a'S)-7,7''-[tetrahidropentaleno-2,5(1H,3H)-diiliden]bis(biciclo[2.2.1]hepta-2,5-dieno)-2,3-dicarboxilato de tetrametilo, **120**



*Procedimiento a) Relación equivalentes fulveno : acetilendicarboxilato de dimetilo (1:1)*

En un matraz de 25 mL equipado con salida de gases y agitación magnética, se preparó una disolución del fulveno **81** (330 mg, 1,41 mmol) y acetilendicarboxilato de dimetilo (0,18 mL del 98%, 200 mg, 1,41 mmol) en tolueno (5 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 86 h. La disolución resultante se evaporó a presión reducida obteniendo un residuo amarillo-marrón (510 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 38 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1–6, 200 mL, hexano; #7–11, 150 mL, hexano / AcOEt 97:3; #12–19, 250 mL, hexano / AcOEt 95:5; #20–21, 50 mL, hexano / AcOEt 93:7; #22–41, 550 mL, hexano / AcOEt 90:10; #42–47, 200 mL, hexano / AcOEt 87:13; #48–52, 150 mL, hexano / AcOEt 85:15; #53–62, 300 mL, hexano / AcOEt 80:20; #53–62, 300 mL, hexano / AcOEt 80:20; #63–83, 600 mL, hexano / AcOEt 75:25), proporcionando el fulveno de partica **81** (#12–19, 55 mg), el monoadducto **82** (#27–47, 112 mg, 21% de rendimiento) en forma de sólido amarillo y el diadducto **120** (#65–77, 71 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

*Procedimiento b) Relación equivalentes fulveno : acetilendicarboxilato de dimetilo (1:3)*

En un matraz de 50 mL equipado con salida de gases y agitación magnética, se preparó una disolución del fulveno **81** (500 mg, 2,13 mmol) y acetilendicarboxilato de dimetilo (0,78 mL del 98%, 904 mg, 6,4 mmol) en tolueno (8 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 69 h. La disolución resultante se evaporó a sequedad a presión reducida obteniéndose un residuo amarillo-marrón (1,46 g) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 25 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1–5, 150 mL, hexano; #6–13, 200 mL, hexano / AcOEt 97:3; #14–16, 100 mL, hexano / AcOEt 95:5; #17–29, 400 mL, hexano / AcOEt 90:10; #30–32, 100 mL, hexano / AcOEt 87:13; #33–39, 200 mL, hexano / AcOEt 85:15; #40–44, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20; #45–57, 400 mL, hexano / AcOEt 75:25; #58–67, 300 mL, hexano / AcOEt 70:30), proporcionando el monoadducto **82** (#20–39, 212 mg, 26% de rendimiento) en forma de sólido amarillo y el diadducto **120** (#44–64, 416 mg, 38% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

Datos analíticos y espectroscópicos de **82**.

Punto de fusión: 174–175  $^{\circ}\text{C}$  (dec.) (AcOEt/hexano).

IR (ATR)  $\nu$ : 2947 (w), 2839 (w), 1710 (s), 1651 (m), 1620 (m), 1433 (m), 1315 (m), 1272 (s), 1252 (s), 1215 (s), 1190 (m), 1164 (s), 1098 (s), 1044 (m), 761 (s), 735 (s), 624 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,94–2,05 [señal compleja, 2H, 1'(3')-H<sub>a</sub> o 1'(3')-H<sub>b</sub>], 2,35–2,45 [señal compleja, 2H, 1'(3')-H<sub>b</sub> o 1'(3')-H<sub>a</sub>], 2,54–2,64 [señal compleja, 4H, 4'(6')-H<sub>a</sub> o 4'(6')-H<sub>b</sub> y 3a'(6a')-H], 2,95–3,02 [4'(6')-H<sub>b</sub> o 4'(6')-H<sub>a</sub>], 3,78 (s) y 3,79 (s) (total 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,23 (t,  $J = 2,0$  Hz) y 4,25 (t,  $J = 2,0$  Hz) [total 2H, 1(4)-H], 6,31–6,34 [señal compleja, 2H, 3''(4'')-H], 6,40–6,42 [señal compleja, 2H, 2''(5'')-H], 6,96 (t,  $J = 2,0$  Hz) y 7,00 (t,  $J = 2,0$  Hz) [total 2H, 5(6)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34,63 y 34,67 [CH<sub>2</sub>, C1'(3')], 38,2 y 38,3 [CH<sub>2</sub>, C4'(6')], 43,29 y 43,33 [CH, C3'(6a')], 52,08 y 52,10 [CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>], 54,16 y 54,20 [CH, C1(4)], 109,5 y 109,6 (C2'), 121,26 y 121,28 [CH, C3''(4'')], 130,3 [CH, C2''(5'')], 139,3 (C, C1''), 142,01 y 142,05 [CH, C5(6)], 151,48 [C, C2(3)], 159,3 y 159,4 (C, C7), 161,7 y 162,0 (C, C5'), 164,8 y 164,9 (C, COOMe).

Análisis elemental:

Calculado para C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> ·0,5 H <sub>2</sub> O (385,46):	C 74,78%; H 6,54%
Encontrado:	C 74,60%; H 6,66%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C <sub>24</sub> H <sub>24</sub> O <sub>4</sub> + H] <sup>+</sup> :	377,1747
Encontrada:	377,1746

Datos analíticos y espectroscópicos de **120**.

Punto de fusión: 104–124 °C (dec.) (AcOEt/hexano).

IR (ATR)  $\nu$ : 2950 (w), 2930 (m), 2850 (w), 1711 (s), 1620 (m), 1434 (m), 1315 (m), 1270 (s), 1254 (s), 1215 (s), 1195 (m), 1165 (s), 1099 (s), 1045 (m), 756 (m), 733 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,78–1,90 (señal compleja, 4H) y 2,22–2,36 (señal compleja) [1(3)-H<sub>a</sub>, 1(3)-H<sub>b</sub>, 4(6)-H<sub>a</sub> y 3a(6a)-H], 3,776 (s), 3,780 (s) y 3,786 (s) (total 12H, 4 OCH<sub>3</sub>), 4,20–4,23 [señal compleja, 4H, 1'(4')-H y 1''(4'')-H], 6,95–6,99 [señal compleja, 4H, 5'(6')-H y 5''(6'')-H].

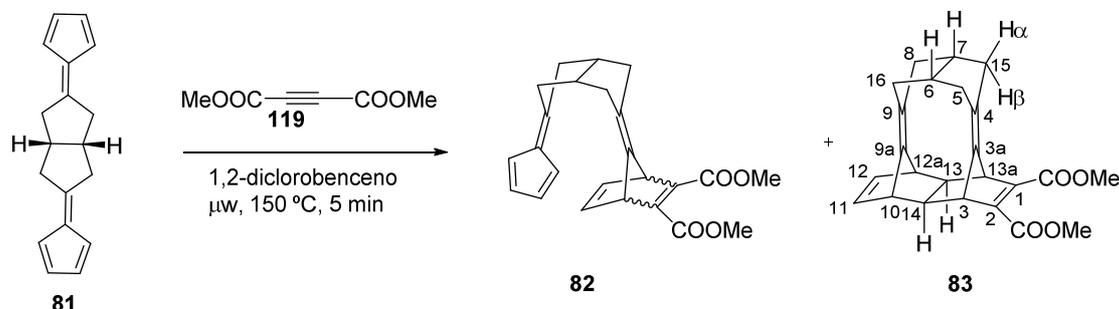
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 34,56, 34,70 y 34,75 [CH<sub>2</sub>, C1(3) y C4(6)], 43,6, 43,7 y 43,8 [CH, C3a(6a)], 52,08 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 54,19 y 54,22 [CH, C1'(4') y C1''(4'')], 110,0, 110,2 y 110,3 (C2 y C5), 142,05, 142,09 y 142,13 [CH, C5'(6') y C5''(6'')], 151,56, 151,60 y 151,64 [C, C2'(3') y C2''(3'')], 158,68, 158,71, 158,9 y 159,1 [C, C7'(7'')], 164,9, 164,98 y 164,03 (C, COOMe).

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C <sub>30</sub> H <sub>30</sub> O <sub>8</sub> + NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> :	536,2279
Encontrada:	536,2278

**(3R,3aZ,6S,7R,9Z,10S,12aR,13S,13aS,14R)-5,6,7,8,10,12a,13,13a-Octahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieclopenta[*a,d*][11]anuleno-1,2-dicarboxilato de dimetilo, **83**.**

Procedimiento a) Por irradiación con microondas de una mezcla de **81** y **119**.



En un tubo cerrado de microondas de 10 mL se colocó una disolución del fulveno **81** (300 mg, 1,28 mmol) y acetilendicarboxilato de dimetilo (0,16 mL del 98%, 180 mg, 1,28 mmol) en 1,2-diclorobenceno (4 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La operación se repitió 7 veces (6 x 300 mg y 1 x 200 mg) para un total de 2,44 g de fulveno **81**.

A continuación se juntaron todas las operaciones y se evaporó a sequedad a presión reducida obteniendo un residuo amarillo-marrón (4 g) el cual se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 96 g, 4 cm  $\varnothing$ ; #1–8, 500 mL, hexano; #9–18, 600 mL, hexano / AcOEt 95:5; #19–26, 500 mL, hexano / AcOEt 90:10; #27–38, 800 mL, hexano / AcOEt 85:15) proporcionando una mezcla de **82/83** en proporción 1:2 (#28–36, 931 mg) como sólido amarillo. Esta mezcla se digirió con MeOH (4 mL) y se obtuvo el compuesto **83** (794 mg, 24% de rendimiento) en forma de sólido amarillo claro.

\* Condiciones de trabajo con el equipo de microondas:

Programa CEM: P = 250 W, P = 250 psi; High stirring ON: Power max. OFF; T = 150 °C y t = 5 minutos.

Datos analíticos y espectroscópicos de **83**.

Punto de fusión: 185–186 °C (dec.) (MeOH).

IR (ATR)  $\nu$ : 2992 (w), 2948 (m), 2914 (w), 2842 (w), 1736 (s), 1714 (s), 1433 (m), 1306 (s), 1287 (m), 1205 (s), 1192 (s), 1168 (s), 1114 (m), 1094 (s), 1026 (s), 803 (m), 693 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,91 [s, 2H; 13(14)-H], 2,08 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H) y 2,09 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz, 2H) [5(15)- $\text{H}_\beta$  y 8(16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,21 [dd,  $^2J(\text{H,H}) = 12,6$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 3,6$  Hz, 4H, 5(15)- $\text{H}_\alpha$  y 8(16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,46–2,52 [m, 2H, 6(7)-H], 3,07 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 10(12a)-H], 3,42 [s, 2H, 3(13a)-H], 3,76 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 6,39 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 11(12)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36,3 [CH, C6(7)], 40,2 [ $\text{CH}_2$ , C5(15) y C8(16)], 45,3 [CH, C10(12a)], 46,3 [CH, C13(14)], 49,1 [CH, C3(13a)], 51,9 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 124,1 (C, C9), 128,1 (C, C4), 135,8 (C, C3a), 140,3 (C, C9a), 140,3 [CH, C11(12)], 147,8 [C, C1(2)], 164,9 (C,  $\text{COOMe}$ ).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  (385,46):

C 74,78%; H 6,54%

Encontrado:

C 74,57%; H 6,54%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ :

377,1747

Encontrada:

377,1742

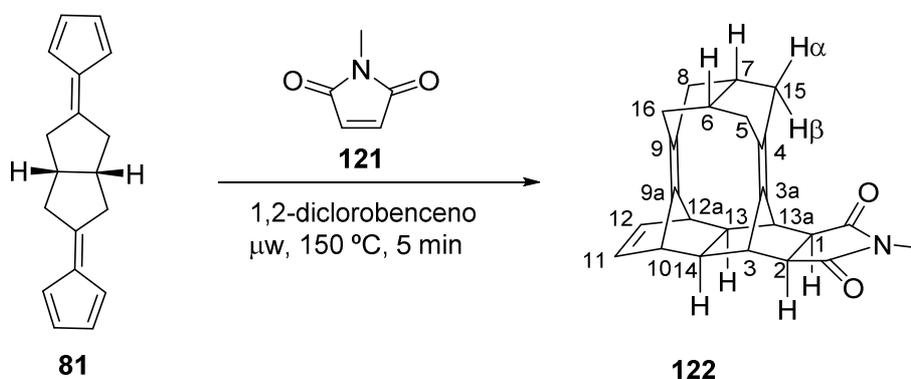
Procedimiento b) Por irradiación con microondas de **82**.



En un tubo cerrado de microondas de 10 mL se colocó una disolución del monoadducto **82** (162 mg, 0,43 mmol) en 1,2-diclorobenceno (3,5 mL) y se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo amarillo-marrón (180 mg) el cual se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 6 g, 1,2 cm  $\varnothing$ ; #1–11, 200 mL, hexano; #12–26, 300 mL, hexano /  $\text{AcOEt}$  95:5; #27–29, 100 mL, hexano /  $\text{AcOEt}$  90:10) proporcionando el fulveno **81** (#2–11, 6 mg) en forma de sólido amarillo y el aducto deseado **83** (#16–25, 26 mg, 16% de rendimiento). La muestra anterior se digirió con  $\text{MeOH}$  (1 mL) obteniéndose el aducto **83** (16 mg, 10% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

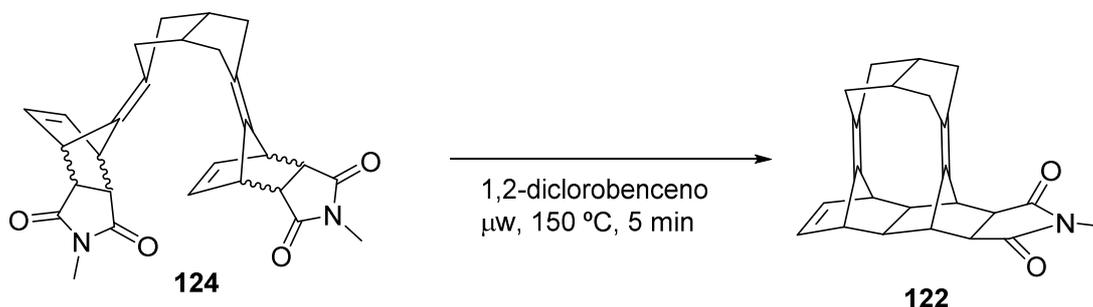
**(1R,2S,3R,3aZ,6S,7R,9Z,10S,12aR,13S,13aS,14R)- N-Metil-5,6,7,8,10,12a,13,13a-octahidro-3H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieclopenta[*a,d*][11]anuleno-1,2-dicarboximidea, 122.**

*Procedimiento a): Por irradiación con microondas de una mezcla de 81 y 121.*



En un tubo cerrado de microondas de 10 mL se colocó una disolución del fulveno **81** (300 mg, 1,28 mmol) y *N*-metilmaleimida (142 mg, 1,28 mmol) en 1,2-diclorobenceno (4 mL) y se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La mezcla de reacción resultante se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo marrón (825 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70 μm, 55 g, 3 cm Ø; #1–4, 150 mL, hexano; #5–10, 100 mL, hexano / AcOEt 97:3; #11–25, 500 mL, hexano / AcOEt 95:5; #26–31, 200 mL, hexano / AcOEt 90:10; #32–34, 100 mL, hexano / AcOEt 85:15; #35–47, 400 mL, hexano / AcOEt 80:20; #48–59, 400 mL, hexano / AcOEt 75:25), proporcionando el fulveno de partida **81** (#17–23, 31 mg) en forma de sólido amarillo y el aducto deseado **122** (#45–58, 64 mg, 14% de rendimiento) en forma de sólido beige. El aducto **122** se digirió con MeOH (0,7 mL) obteniendo, como parte insoluble, el compuesto **122** (48 mg, 11% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

*Procedimiento b): Por irradiación con microondas de una mezcla estereoisomérica de 124.*



En un tubo cerrado de microondas de 10 mL se colocó una disolución del diaducto **124** (300 mg, 0,66 mmol) en 1,2-diclorobenceno (4 mL) y se agitó bajo irradiación de microondas a 150 °C durante 5 minutos. La operación se repitió 20 veces (6,23 g de diaducto **124**, 13,6 mmol).

Se juntaron todas las operaciones y se evaporaron a presión reducida obteniéndose un residuo amarillo-marrón (6,62 g), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70 μm,

90 g, 4 cm Ø; #1–5, 550 mL, hexano; #6–7, 200 mL, hexano / AcOEt 95:5; #8–11, 400 mL, hexano / AcOEt 90:10; #12–15, 400 mL, hexano / AcOEt 85:15; #16–24, 1 L, hexano / AcOEt 80:20; #25–35, 1 L, hexano / AcOEt 75:25; #36–39, 400 mL, hexano / AcOEt 70:30), proporcionando el aducto **122** (#21–39, 838 mg, 18% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de AcOEt (15 mL) de una muestra de **122** (290 mg) obteniéndose **122** (113 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **122**.

Punto de fusión: 254–255°C (dec.) (AcOEt).

IR (ATR) v: 2984 (w), 2837 (w), 1769 (w), 1692 (s), 1435 (m), 1380 (m), 1299 (m), 1281 (m), 1131 (m), 1111 (m), 971 (m), 738 (m), 687 (m), 646 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,53 [s, 2H, 13(14)-H], 2,05 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H, 8(16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,06 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H, 5(15)- $\text{H}_\beta$ ], 2,13-2,21 [señal compleja, 4H, 5(15)- $\text{H}_\alpha$  y 8(16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,38–2,45 [m, 2H, 6(7)-H], 2,63 [s, 2H, 1(2)-H], 2,83 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,98 [s, 2H, 3(13a)-H], 3,13 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 10(12a)-H], 6,30 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 11(12)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,5 ( $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ ), 35,6 [CH, C6(7)], 40,0 [ $\text{CH}_2$ , C8(16)], 40,9 [ $\text{CH}_2$ , C5(15)], 43,6 [CH, C13(14)], 44,6 [CH, C3(13a)], 46,3 [CH, C10(12a)], 49,4 [CH, C1(2)], 124,0 (C, C9), 128,3 (C, C3a), 136,0 (C, C4), 138,6 [CH, C11(12)], 139,5 (C, C9a), 178,2 (C, CON).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (381,47): C 72,42%; H 7,13%; N 3,67%

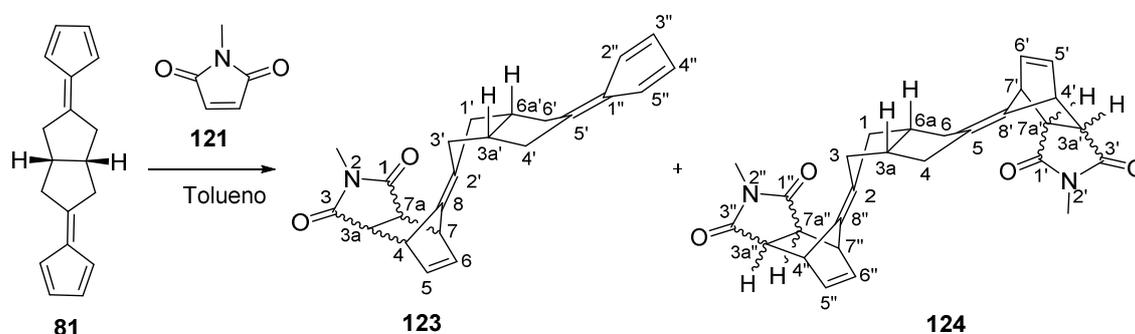
Encontrado: C 72,60%; H 6,82%; N 3,39%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ : 346,1802.

Encontrada: 346,1792.

Reacción del difulveno **81** con *N*-metilmaleimida **121**: mezcla estereoisomérica de 5-(cyclopenta-2,4-dien-1-iliden)-3,3a,4,5,6,6a-hexahidropentaleno-2(1*H*)-iliden)-2-metil-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-metanoisoindol-1,3(2*H*)-diona (**123**) y mezcla estereoisomérica de *N,N'*-dimetil-8,8''-(tetrahidropentaleno-2,5(1*H*,3*H*)-diilideno)bis(3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-4,7-metanoisoindol-1,3(2*H*)-diona (**124**).



a) *En cantidad estequiométrica.*

En un matraz de 25 mL equipado con salida de gases y agitación magnética, se preparó una disolución del difulveno **81** (607 mg, 2,59 mmol) y *N*-metilmaleimida (287 mg, 2,58 mmol) en tolueno (9 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La disolución resultante se evaporó a presión reducida obteniendo un residuo amarillo (980 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70  $\mu\text{m}$ , 40 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1–6, 200 mL, hexano; #7–15, 300 mL, hexano / AcOEt 95:5; #16–18, 100 mL, hexano / AcOEt 93:7; #19–24, 200 mL, hexano / AcOEt 90:10; #25–48, 600 mL, hexano / AcOEt 85:15; #32–68, 600 mL, hexano / AcOEt 80:20; #69–75, 200 mL, hexano / AcOEt 77:23; #76–81, 200 mL, hexano / AcOEt 75:25; #82–88, 200 mL, hexano / AcOEt 70:30; #89–91, 100 mL, hexano / AcOEt 60:40; #92–95, 100 mL, hexano / AcOEt 50:50; #96–102, 200 mL, hexano / AcOEt 40:60; #103–108, 200 mL, hexano / AcOEt 35:65; #109–115, 200 mL, hexano / AcOEt 30:70), proporcionando el difulveno de partida **81** (#7–19, 68 mg), una mezcla de monofulvenos **123** (#31–87, 320 mg, 36% de rendimiento en forma de sólido amarillo) y la mezcla estereoisomérica de diaductos **124** (#95–112, 239 mg, 41% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

b) *Utilizando exceso de N-metilmaleimida.*

En un matraz de 25 mL equipado con salida de gases y agitación magnética se preparó una disolución del difulveno **81** (468 mg, 2,00 mmol) y *N*-metilmaleimida (659 mg, 5,93 mmol) en tolueno (9 mL), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 64 h. La disolución resultante se evaporó a presión reducida obteniendo un residuo amarillo (1,2 g), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70  $\mu\text{m}$ , 30 g, 2,5 cm  $\varnothing$ ; #1–2, 50 mL, hexano; #3–6, 100 mL, hexano / AcOEt 90:10; #7–10, 100 mL, hexano / AcOEt 80:20; #11–20, 400 mL, hexano / AcOEt 70:30; #21–24, 100 mL, hexano / AcOEt 60:40; #25–27, 100 mL, hexano / AcOEt 50:50; #28–38, 300 mL, hexano / AcOEt 45:55; #39–46, 200 mL, hexano / AcOEt 40:60; #47–49, 100 mL, hexano / AcOEt 35:65), proporcionando *N*-metilmaleimida de partida (#12–19, 127 mg) y el diaducto **124** (#26–46, 874 mg, 96% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **123**.

Punto de fusión: 144 °C (dec.) (AcOEt/hexano).

IR (ATR)  $\nu$ : 2928 (w), 1776 (w), 1690 (s), 1654 (m), 1431 (m), 1376 (m), 1366 (m), 1289 (m), 1275 (m), 1132 (m), 1092 (m), 979 (m), 965 (m), 860 (m), 847 (m), 770 (m), 764 (m), 751 (s), 623 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,96–2,02 [dd,  $J = 16,4$  Hz,  $J' = 2,8$  Hz, 2H, 1'(3')-H<sub>a</sub> o 1'(3')-H<sub>b</sub>], 2,40–2,46 [m, 2H, 1'(3')-H<sub>b</sub> o 1'(3')-H<sub>a</sub>], 2,52–2,59 [dm,  $J = 17,6$  Hz, 2H, 4'(6')-H<sub>a</sub> o 4'(6')-H<sub>b</sub>], 2,67–2,75 (m, 2H, 3a'(6a')-H], 2,81 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,95–3,03 [ddm,  $J = 17,6$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 4'(6')-H<sub>b</sub> o 4'(6')-H<sub>a</sub>], 3,04–3,09 [m, 2H, 3a(7a)-H], 3,61–3,63 [m, 2H, 4(7)-H], 6,20 [t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 5(6)-H], 6,32–6,34 [m, 2H, 3''(4'')-H], 6,40–6,43 [m, 2H, 2''(5'')-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,3 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 36,0 [CH<sub>2</sub>, C1'(3')], 39,1 [CH<sub>2</sub>, C4'(6')], 42,3 [CH, C3a'(6a')], 45,23 [CH, C4(7)], 45,25 [CH, C3a(7a)], 120,7 (C, C2'), 121,3 [CH, C3''(4'')], 130,6 [(CH, C2''(5'')], 134,5 [CH, C5(6)], 139,0 (C, C1''), 144,7 (C, C8), 161,2 (C, C5'), 177,1 [C, C1(3)].

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (354,45):	C 77,94%; H 6,82%; N 3,95%
Encontrado:	C 77,91%; H 6,89%; N 3,74%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) *m/z*:

Calculada para $[\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_2 + \text{H}]^+$ :	346,1802.
Encontrada:	346,1802.

Datos analíticos y espectroscópicos de **124**. (El número total de posibles estereoisómeros es 10)

Punto de fusión: 124–126 °C (dec.) (AcOEt/hexano).

IR (ATR)  $\nu$ : 2937 (w), 1770 (w), 1687 (s), 1427 (m), 1377 (m), 1290 (m), 1274 (m), 1128 (m), 964 (m), 796 (m), 747 (m), 623 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,77–1,93 [señal compleja, 4H] y 2,10–2,50 (señal compleja, 6H) [1(3,4,6)-H<sub>2</sub> y 3a(6a)-H], 2,80 (s), 2,807 (s), 2,854 (s), 2,804 (s), 2,813 (s), 2,842 (s) y 2,838 (s) (6H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,69–2,75 (señal compleja), 3,12–3,15 (señal compleja), 3,18–3,21 (señal compleja), 3,49–3,55 (señal compleja) y 3,57–3,63 (señal compleja) (total 8H, 3a'(7a')-H, 3a''(7a'')-H, 4'(7')-H y 4''(7'')-H], 6,16–6,21 (señal compleja) y 6,33–6,38 (señal compleja) [total 4H, 5'(6')-H y 5''(6'')-H]. (Las señales de los protones del *N*-CH<sub>3</sub> se han indicado por orden de intensidad).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,30 ( $\text{CH}_3$ ), 24,31 ( $\text{CH}_3$ ), 24,38 ( $\text{CH}_3$ ) y 24,37 ( $\text{CH}_3$ ) ( $N\text{-CH}_3$ ), 35,41 ( $\text{CH}_2$ ), 35,39 ( $\text{CH}_2$ ), 35,5 ( $\text{CH}_2$ ), 35,44 ( $\text{CH}_2$ ), 35,03 ( $\text{CH}_2$ ), 35,27 ( $\text{CH}_2$ ), 35,00 ( $\text{CH}_2$ ), 34,9 ( $\text{CH}_2$ ), 34,8 ( $\text{CH}_2$ ), 35,33 ( $\text{CH}_2$ ) y 35,2 ( $\text{CH}_2$ ) [ $\text{C1}(3)$  y  $\text{C4}(6)$ ], 43,1 ( $\text{CH}$ ), 42,99 ( $\text{CH}$ ), 43,47 ( $\text{CH}$ ), 43,53 ( $\text{CH}$ ), 43,15 ( $\text{CH}$ ), 43,02 ( $\text{CH}$ ) y 43,5 ( $\text{CH}$ ) [ $\text{C3a}(6a)$ ], 45,32 ( $\text{CH}$ ), 45,28 ( $\text{CH}$ ), 45,39 ( $\text{CH}$ ) y 45,44 ( $\text{CH}$ ) [ $\text{C4}'(7')$  y  $\text{C4}''(7'')$ ], 47,9 ( $\text{CH}$ ), 46,64 ( $\text{CH}$ ), 48,0 ( $\text{CH}$ ), 46,4 ( $\text{CH}$ ) y 46,56 ( $\text{CH}$ ) [ $\text{C3a}'(7a')$  y  $\text{C3a}''(7a'')$ ], 121,3 ( $\text{C}$ ), 121,4 ( $\text{C}$ ), 125,83 ( $\text{C}$ ), 125,75 ( $\text{C}$ ), 121,14 ( $\text{C}$ ), 121,15 ( $\text{C}$ ), 125,6 ( $\text{C}$ ) y 125,3 ( $\text{C}$ ) ( $\text{C2}$  y  $\text{C5}$ ), 134,56 ( $\text{CH}$ ), 134,50 ( $\text{CH}$ ), 134,61 ( $\text{CH}$ ), 134,53 ( $\text{CH}$ ), 137,31 ( $\text{CH}$ ), 137,25 ( $\text{CH}$ ), 137,8 ( $\text{CH}$ ), 138,1 ( $\text{CH}$ ) y 137,5 ( $\text{CH}$ ) [ $\text{C5}'(6')$  y  $\text{C5}''(6'')$ ], 144,3 ( $\text{C}$ ), 144,46 ( $\text{C}$ ), 144,53 ( $\text{C}$ ), 144,56 ( $\text{C}$ ), 144,59 ( $\text{C}$ ) y 144,64 ( $\text{C}$ ) ( $\text{C8}'$  y  $\text{C8}''$ ), 177,03 ( $\text{C}$ ), 177,07 ( $\text{C}$ ), 177,58 ( $\text{C}$ ), 177,51 ( $\text{C}$ ), 177,13 ( $\text{C}$ ), 177,11 ( $\text{C}$ ) y 177,56 ( $\text{C}$ ) [ $\text{C1}'(3')$  y  $\text{C1}''(3'')$ ]. Las señales de los carbonos del  $N\text{-CH}_3$  se han indicado por orden de intensidad.

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (474,56):

C 70,87%; H 6,37%; N 6,15%

Encontrado:

C 71,01%; H 6,17%; N 5,87%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ :

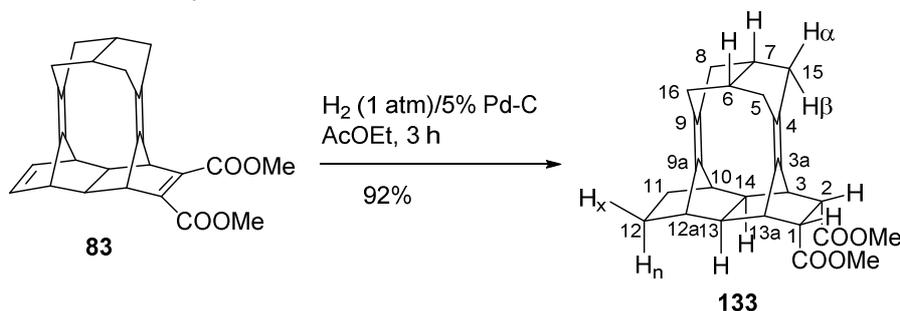
Calculada para [ $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}$ ] $^+$ :

457,2122.

Encontrada:

457,2132.

**(1R,2S,3R,3aZ,6S,7R,9Z,10R,12aS,13R,13aS,14S)-2,3,5,6,7,8,10,11,12,12a,13,13a-dodecahidro-1H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieclopenta[ $\alpha$ , $d$ ][11]anuleno-1,2-dicarboxilato de dimetilo, **133**.**



En un matraz de hidrogenación de 100 mL se preparó una suspensión del aducto **83** (190 mg, 0,50 mmol) y Pd/C al 5% (50% de contenido en agua, 19 mg) en AcOEt (20 mL), y se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose **133** (177 mg, 92% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de AcOEt (2 mL) de una muestra de **133** (114 mg) obteniéndose **133** (42 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **133**.

Punto de fusión: 192–194 °C (AcOEt).

IR (ATR)  $\nu$ : 2961 (w), 2942 (m), 2928 (m), 2839 (w), 1744 (s), 1739 (s), 1429 (m), 1356 (m), 1344 (m), 1181 (s), 1156 (s), 1142 (s), 1111 (m), 1081 (m), 1069 (m), 1052 (s), 921 (m), 821 (m), 761 (m), 743 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,27–1,32 [m, 2H, 11(12)- $\text{H}_{\text{endo}}$ ], 1,44–1,50 [m, 2H, 11(12)- $\text{H}_{\text{exo}}$ ], 2,05 [s, 2H, 13(14)-H], 2,18 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H) y 2,19 (d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz, 2H) [5(15)- $\text{H}_\beta$  y 8(16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,23–2,28 [m, 4H, 5(15)- $\text{H}_\alpha$  y 8(16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,40–2,46 [m, 2H, 6(7)-H], 2,42 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,2$  Hz, 2H, 10(12a)-H], 2,83 [dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 3(13a)-H], 2,91 [dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1,6$  Hz, 2H, 1(2)-H], 3,66 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,3 [CH<sub>2</sub>, C11(12)], 35,3 [CH, C6(7)], 40,9 (CH<sub>2</sub>) y 41,0 (CH<sub>2</sub>) [C5(15) y C8(16)], 41,1 [CH, C13(14)], 41,25 [CH, C10(12a)], 45,3 [CH, C3(13a)], 46,6 [C, C1(2)], 51,4 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 127,8 (C, C9), 130,8 (C, C4), 133,25 (C, C3a), 139,1 (C, C9a), 172,6 (C, COOMe).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4$  (380,48): C 75,76%; H 7,42%

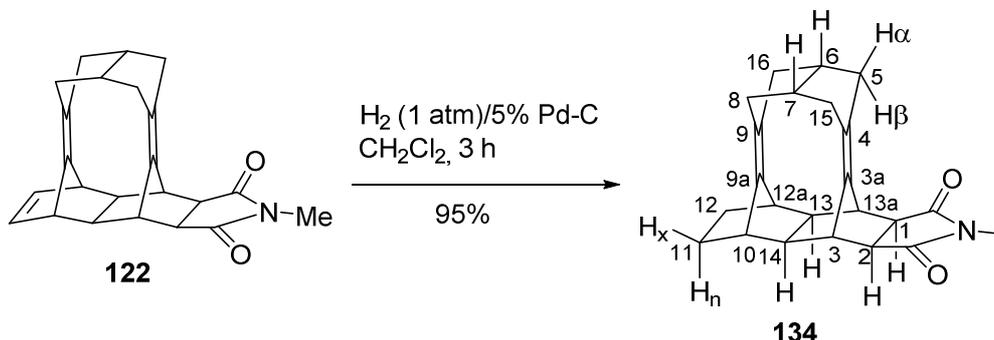
Encontrado: C 75,65%; H 7,57%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculado para [ $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{O}_4 + \text{H}$ ]<sup>+</sup>: 381,2060.

Encontrada: 381,2063.

**N-Metil (1R,2S,3S,3aZ,6R,7S,9Z,10S,12aR,13S,13aR,14R)-2,3,5,6,7,8,10,11,12,12a,13,13a-dodecahidro-1H-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieciclopenta[*a,d*][11]anuleno-1,2-dicarboximida, 134.**



En un matraz de hidrogenación de 100 mL se preparó una mezcla del aducto **122** (424 mg, 1,23 mmol) y Pd/C al 5% (50% de contenido en agua, 45 mg) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL), y se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniendo el aducto **134** (406 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica se obtuvo por cristalización de AcOEt (4,5 mL) de una muestra de **134** (104 mg) obteniéndose **134** (54 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **134**.

Punto de fusión: 245–247 °C (EtOAc).

IR (ATR)  $\nu$ : 2951 (m), 2914 (w), 2857 (w), 2836 (w), 1767 (w), 1693 (s), 1679 (s), 1434 (m), 1380 (m), 1300 (m), 1280 (m), 1131 (m), 1108 (m), 972 (m), 643 (m), 630 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,21–1,26 [m, 2H, 11(12)-H<sub>endo</sub>], 1,48–1,55 [m, 2H, 11(12)-H<sub>exo</sub>], 1,60 [s, 2H, 13(14)-H], 2,09 [d, <sup>3</sup>J(H,H) = 12,8 Hz, 2H, 5(15)-H<sub>β</sub>], 2,14 [d, <sup>2</sup>J(H,H) = 12,8 Hz, 2H, 8(16)-H<sub>β</sub>], 2,14–2,21 [ddm, <sup>2</sup>J(H,H) = 12,8 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 8,0 Hz, 2H, 5(15)-H<sub>α</sub>], 2,21–2,26 [ddm, <sup>2</sup>J(H,H) = 12,8 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 7,6 Hz, 2H, 8(16)-H<sub>α</sub>], 2,38–2,44 [m, 2H, 6(7)-H], 2,50 [dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 2,4 Hz, <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 10(12a)-H], 2,62 [s, 2H, 1(2)-H], 2,82 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,92 [s, 2H, 3(13a)-H].

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24,5 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 29,3 [CH<sub>2</sub>, C11(12)], 35,1 [CH, C6(7)], 40,8 [CH<sub>2</sub>, C8(16)], 40,9 [CH<sub>2</sub>, C5(15)], 41,1 [CH, C10(12a)], 45,2 [CH, C3(13a)], 45,9 [CH, C13(14)], 48,9 [CH, C1(2)], 128,3 (C, C3a), 128,9 (C, C9), 136,0 (C, C4), 136,6 (C, C9a), 178,5 (C, CON).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> (347,46): C 79,51%; H 7,25%; N 4,03%

Encontrado: C 79,52%; H 7,40%; N 3,93%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 348,1958

Encontrada: 348,1949

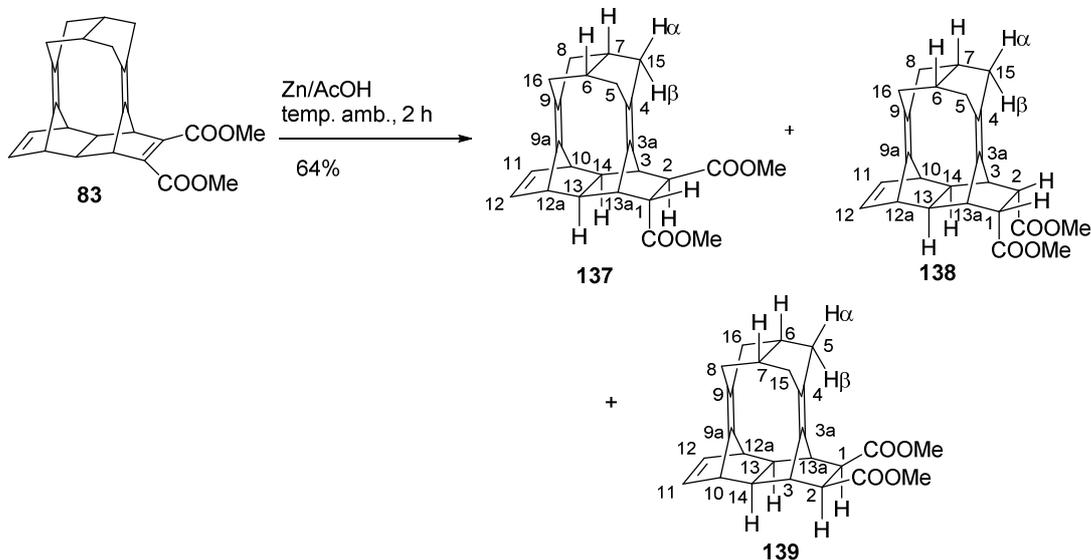
(1*RS*,2*RS*,3*RS*,3*aZ*,6*SR*,7*RS*,9*Z*,10*RS*,12*aSR*,13*RS*,13*aSR*,14*SR*)-,

(1*R*,2*S*,3*R*,3*aZ*,6*S*,7*R*,9*Z*,10*R*,12*aS*,13*R*,13*aS*,14*S*)-,

y

(1*R*,2*S*,3*S*,3*aZ*,6*R*,7*S*,9*Z*,10*S*,12*aR*,13*S*,13*aR*,14*R*)-

1,2,5,6,7,8,10,12*a*,13,13*a*-decahidro-3*H*-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieclopenta[ $\alpha$ , $d$ ][11]anuleno-1,2-dicarboxilato de dimetilo, **137**, **138** y **139**.



En un balón de 25 mL equipado con salida de gases se preparó una suspensión del aducto **83** (250 mg, 0,66 mmol) en AcOH glacial (3,5 mL). A continuación, se adicionó el Zn metal en polvo (347 mg, 5,31 mmol) y se dejó en el baño de ultrasonidos a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción resultante se filtró a través de Celite® y se lavó con AcOEt (15 mL) y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo semisólido marrón claro (247 mg), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70  $\mu$ m, 15 g, 2 cm  $\varnothing$ ; #1–6, 200 mL, hexano; #7–9, 100 mL, hexano / AcOEt 99,5:0,5; #10–12, 100 mL, hexano / AcOEt 99:1; #13–15, 100 mL, hexano / AcOEt 98,5:1,5; #16–18, 100 mL, hexano / AcOEt 98:2; #19–21, 100 mL, hexano / AcOEt 97,5:2,5; #22–25, 100 mL, hexano / AcOEt 97:3; #26–39, 500 mL, hexano / AcOEt 96,5:3,5; #40–42, 100 mL, hexano / AcOEt 96:4; #43–52, 300 mL, hexano / AcOEt 90:10), proporcionando **137** (#24–27, 22 mg) en forma de sólido blando, una mezcla de **137:138** (#28–32, 88 mg, con una relación 1:1,3) en forma de sólido blanco, **138** (#33–39, 28 mg) en forma de sólido blanco y **139** (#43–50, 21,5 mg) en forma de sólido blanco. En total se obtuvieron 148 mg, correspondiente a un 59% de rendimiento.

Las fracciones (#28–32, 88 mg) se sometieron a una nueva cromatografía en columna (gel de sílice 35–70  $\mu$ m, 15 g, 2 cm  $\varnothing$ ; #1–5, 200 mL, hexano; #6–9, 100 mL, hexano / AcOEt 99,5:0,5; #10–12, 100 mL, hexano / AcOEt 99:1; #13–16, 100 mL, hexano / AcOEt 98,5:1,5; #17–19, 100 mL, hexano / AcOEt 98:2; #20–29, 100 mL, hexano / AcOEt 97,5:2,5; #30–61, 300 mL, hexano / AcOEt 97:3; #62–68, 100 mL, hexano / AcOEt 96:4; #69–75, 50 mL, hexano / AcOEt 95:5), proporcionando **137** (#33–41, 19 mg) en forma de sólido blanco, una mezcla de **137:138** (#42–52, 37 mg, con una relación 1:2) en forma de sólido blanco y **138** (#53–73, 23 mg) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica de **137** se obtuvo por cristalización de una muestra de 22 mg en AcOEt (0,5 mL), obteniéndose **137** (9,5 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

La muestra analítica de **138** se obtuvo por cristalización de una muestra de 28 mg en AcOEt (0,5 mL), obteniéndose **138** (13 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

La muestra analítica de **139** se obtuvo por cristalización de una muestra de 21,5 mg en AcOEt (0,5 mL), obteniéndose **139** (10 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **137**.

Punto de fusión: 192–193 °C (AcOEt). A 186–188 °C se hace una pasta.

IR (ATR)  $\nu$ : 2954 (w), 2914 (w), 2842 (w), 1723 (s), 1432 (m), 1306 (m), 1214 (m), 1190 (s), 1176 (s), 1163 (s), 1022 (m), 696 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,34 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 7.6$  Hz, 1H, 13-H), 1,52 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 7.6$  Hz, 1H, 14-H), 2,05–2,28 (señal compleja, 8H, 5- $\text{H}_\alpha$ , 5- $\text{H}_\beta$ , 8- $\text{H}_\alpha$ , 8- $\text{H}_\beta$ , 15- $\text{H}_\alpha$ , 15- $\text{H}_\beta$ , 16- $\text{H}_\alpha$  y 16- $\text{H}_\beta$ ), 2,40–2,47 (señal compleja, 2H, 6-H y 7-H), 2,86 (d,  $^3J(\text{H,H}) = 5.2$  Hz, 1H, 2-H), 2,94 (s ancho, 1H, 3-H), 2,98 (d ancho,  $^3J(\text{H,H}) = 4.4$  Hz, 1H, 13a-H), 3,07–3,09 (m ancho, 1H, 12a-H), 3,12–3,14 (m ancho, 1H, 10-H), 3,19 (dd,  $^3J(\text{H,H}) = 5.2$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 4.8$  Hz, 1H, 1-H), 3,65 (s, 3H, 2-COOCH<sub>3</sub>), 3,71 (s, 3H, 1-COOCH<sub>3</sub>), 6,25–6,26 (pseudo t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 11-H y 12-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 35,76 (CH) y 35,82 (CH) (C6 y C7), 39,6 (CH, C13), 40,1 (CH<sub>2</sub>) y 40,2 (CH<sub>2</sub>) (C8 y C16), 40,7 (CH<sub>2</sub>) y 41,0 (CH<sub>2</sub>) (C5 y C15), 43,6 (CH, C14), 44,4 (CH, C13a), 45,5 (CH, C3), 46,3 (CH, C12a), 46,6 (CH, C10), 49,3 (CH, C1), 49,6 (CH, C2), 51,97 (1-COOCH<sub>3</sub>), 51,98 (2-COOCH<sub>3</sub>), 123,6 (C, C9), 132,0 (C, C4), 132,9 (C, C3a), 138,3 (CH, C11), 138,5 (CH, C12), 140,2 (C, C9a), 173,2 (C, 1-COOCH<sub>3</sub>), 173,9 (C, 2-COOCH<sub>3</sub>).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4$ (378,47):	C 76,17%; H 6,92%
Encontrado:	C 76,11%; H 6,93%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ :	379,1904
Encontrada:	379,1910

Datos analíticos y espectroscópicos de **138**:

Punto de fusión: 191–192 °C (AcOEt). A 184–186 °C se hace una pasta.

IR (ATR)  $\nu$ : 2947 (w), 2919 (w), 2832 (w), 1746 (s), 1736 (s), 1442 (m), 1430 (m), 1354 (m), 1344 (m), 1193 (s), 1173 (s), 1159 (s), 1053 (m), 770 (m), 691 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,93 [s, 2H, 13(14)-H], 2,09 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H, 8(16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,14 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz, 2H, 5(15)- $\text{H}_\beta$ ], 2,14–2,20 [ddm solapado,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 8,0$  Hz, 2H, 8(16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,20–2,27 [ddm,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 8,0$  Hz, 2H, 5(15)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,41–2,47 [m, 2H, 6(7)-H], 2,91 [dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1,8$  Hz, 2H, 3(13a)-H], 3,00 [dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1,8$  Hz, 2H, 1(2)-H], 3,10 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 10(12a)-H], 3,64 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 6,25 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 11(12)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 35,8 [CH, C6(7)], 38,1 [CH, C13(14)], 40,2 [ $\text{CH}_2$ , C8(16)], 40,9 [ $\text{CH}_2$ , C5(15)], 44,7 [CH, C3(13a)], 46,6 [CH, C10(12a)], 46,9 [CH, C1(2)], 51,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 122,8 (C, C9), 130,8 (C, C4), 133,1 (C, C3a), 138,2 [CH, C11(12)], 141,6 (C, C9a), 172,4 (C, COOMe).

Análisis elemental:

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ (388,97):	C 75,27%; H 6,97%
Encontrado:	C 75,20%; H 6,84%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ :	379,1904.
Encontrada:	379,1907.

Datos analíticos y espectroscópicos de **139**.

Punto de fusión: 170–171 °C (AcOEt).

IR (ATR) v: 2992 (w), 2949 (m), 2919 (m), 2841 (m), 1745 (s), 1722 (s), 1433 (m), 1423 (m), 1347 (m), 1313 (m), 1275 (m), 1259 (s), 1164 (s), 1147 (s), 1023 (s), 767 (m), 752 (m), 742 (m), 703 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,41 [s, 2H, 13(14)-H], 2,09 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H, 8(16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,17 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,8$  Hz, 2H, 5(15)- $\text{H}_\beta$ ], 2,15–2,21 [m, 2H, 8(16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,32–2,38 [m, 2H, 5(15)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,41–2,48 [m, 2H, 6(7)-H], 2,70 [s, 2H, 1(2)-H], 2,90 [s, 2H, 3(13a)-H], 3,13 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 1,8$  Hz, 2H, 10(12a)-H], 3,58 (s, 6H, 2  $\text{OCH}_3$ ), 6,28 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 1,8$  Hz, 2H, 11(12)-H].

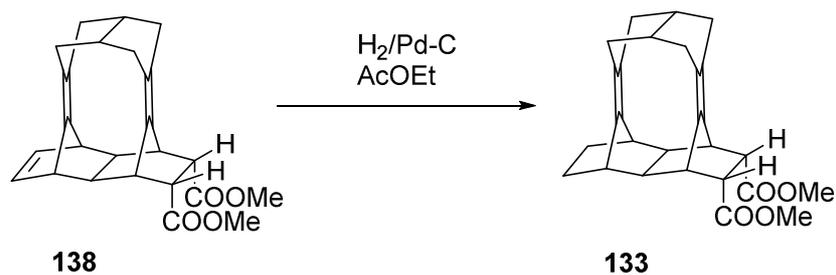
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 35,9 [CH, C6(7)], 40,2 [ $\text{CH}_2$ , C8(16)], 40,9 [ $\text{CH}_2$ , C5(15)], 43,7 [CH, C13(14)], 44,5 [CH, C3(13a)], 46,5 [CH, C10(12a)], 51,1 [CH, C1(2)], 51,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 123,8 (C, C9), 131,7 (C, C3a), 133,6 (C, C4), 138,6 [CH, C11(12)], 139,6 (C, C9a), 172,7 (C, COOMe).

Análisis elemental:

Calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ (382,97):	C 75,27%; H 6,97%
Encontrado:	C 75,39%; H 6,81%

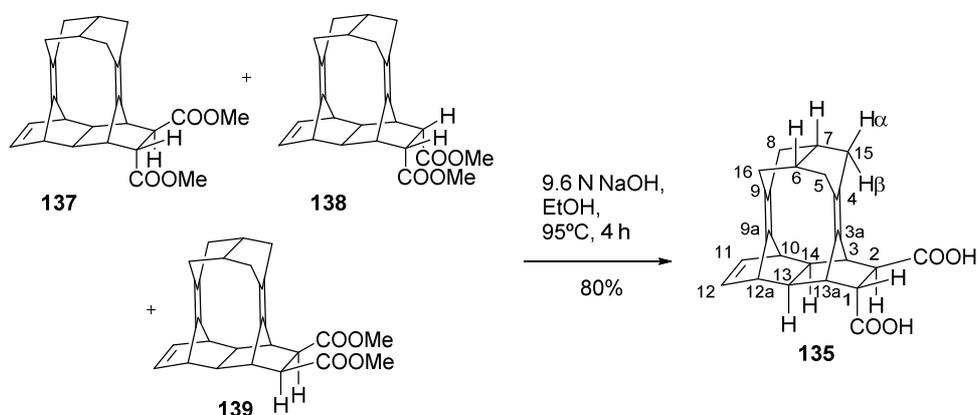
Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{O}_4 + \text{H}]^+$ :	379,1904
Encontrada:	379,1909

**Síntesis del diéster 133 a partir del diéster 138.**

En un matraz de hidrogenación de 100 mL se preparó una suspensión del aducto **138** (13,3 mg, 35,1  $\mu$ mol) y Pd/C al 5% (50% de contenido en agua, 2 mg) en AcOEt (10 mL), y se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 2,5 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniendo el aducto **133** (8,2 mg, 70% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

**Acido (1*RS*,2*RS*,3*RS*,3*aZ*,6*SR*,7*RS*,9*Z*,10*RS*,12*aSR*,13*RS*,13*aSR*,14*SR*)-1,2,5,6,7,8,10,12*a*,13,13*a*-decahidro-3*H*-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieclopenta[*a,d*][11]anuleno-1,2-dicarboxílico, **135**.**



En un matraz de 25 mL equipado con agitación magnética y refrigerante de reflujo se preparó una disolución de los diésteres **137**, **138** y **139** (207 mg, 0,55 mmol) en EtOH 96% (2,5 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, una disolución de NaOH 9,6 M (6,5 mL). Terminada la adición, la mezcla de reacción se calentó 4 h a 95 °C. Pasado este tiempo, se dejó atemperar y se adicionó una disolución de HCl 1 N (40 mL) y AcOEt (50 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa de extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose el diácido **135** (154 mg, 80% de rendimiento) en forma de sólido beige.

Datos analíticos y espectroscópicos de **135**.

Punto de fusión: 192–201 °C (dec.) (Lavado con AcOEt caliente).

IR (ATR)  $\nu$ : 3600–2300 (señal ancha, max. a 2939) (m), 1694 (s), 1408 (m), 1373 (m), 1235 (s), 1172 (s), 1042 (m), 717 (m), 687 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,47 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7,8 Hz, 1H, 13-H), 1,50 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 7,8 Hz, 1H, 14-H), 2,15–2,27 (señal compleja, 8H, 5-H $\alpha$ , 5-H $\beta$ , 8-H $\alpha$ , 8-H $\beta$ , 15-H $\alpha$ , 15-H $\beta$ , 16-H $\alpha$  y 16-H $\beta$ ), 2,42–2,50 (señal compleja, 2H, 6-H y 7-H), 2,78 (d, <sup>3</sup>J(H,H) = 5,2 Hz, 1H, 2-H), 2,98 (s ancho, 1H, 3-H), 3,01 (d ancho, <sup>3</sup>J(H,H) = 4,4 Hz, 1H, 13a-H), 3,08–3,10 (m ancho, 1H, 12a-H), 3,12 (dd, <sup>3</sup>J(H,H) = 5,2 Hz, <sup>3</sup>J(H,H) = 4,4 Hz, 1H, 1-H), 3,14–3,16 (m ancho, 1H, 10-H), 6,25–6,27 (pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 11-H y 12-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 37,2 (CH) y 37,3 (CH) (C6 y C7), 40,82 ( $\text{CH}_2$ ) y 40,86 ( $\text{CH}_2$ ) (C8 y C16), 40,89 (CH, C13), 41,5 ( $\text{CH}_2$ ) y 41,7 ( $\text{CH}_2$ ) (C5 y C15), 45,2 (CH, C14), 45,5 (CH, C13a), 47,1 (CH, C3), 47,4 (CH, C12a), 47,8 (CH, C10), 50,6 (CH, C1), 51,0 (CH, C2), 124,3 (C, C9), 132,8 (C, C4), 134,8 (C, C3a), 139,28 (CH) y 139,34 (CH) (C11 y C12), 141,6 (C, C9a), 176,3 (C, 1-COOH), 177,1 (C, 2-COOH).

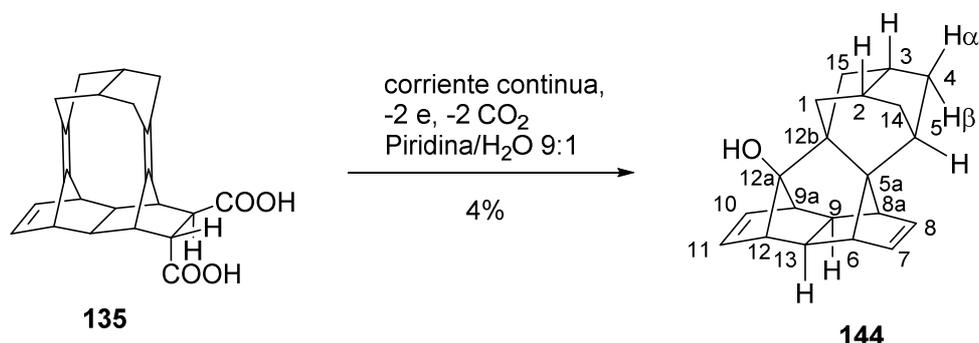
Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$ (377,44):	C 70,01%; H 6,68%
Encontrado:	C 69,66%; H 6,58%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4 - \text{H}]^-$ :	349,1445
Encontrada:	349,1437

**(2*R*,3*S*,5*s*,5*ar*,6*R*,8*aS*,9*R*,9*aR*,12*S*,12*as*,12*bs*,13*S*)-2,3,4,5,8*a*,9,9*a*-Octahidro-1*H*-6,9,12-epimetanotriil)-2,5:3,12*b*-dimetanociclohepta[*d*]-*s*-indacen-12*a*(6*H*)-ol, **144**.**



En un vaso de precipitados equipado con agitación magnética se preparó una disolución del diácido **135** (415 mg, 1,18 mmol) y trietilamina (0,66 mL, 478 mg, 4,7 mmol) en una disolución de piridina / H<sub>2</sub>O 9:1 (22 mL). La mezcla de reacción se electrolizó durante 18 h utilizando dos electrodos de platino (3,3 cm x 1,7 cm) con una separación de 0,8 cm y una corriente de 340 mA y un voltaje de 90 V. La temperatura de la mezcla de reacción se mantuvo a 20 °C con el cryocool. Pasadas 16 h, la corriente había disminuido hasta 60 mA. A continuación, se añadió H<sub>2</sub>O (45 mL) y AcOEt (100 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 100 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una disolución acuosa de HCl 1 N (3 x 60 mL) y H<sub>2</sub>O (2 x 60 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un residuo (166 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 34–70 μm, 4 g, 1 cm Ø; #1–10, 125 mL, pentano; #11–14, 50 mL, pentano / AcOEt 95:5; #15–17, 50 mL, pentano / AcOEt 90:10), proporcionando el alcohol **144** (#2–12, 14 mg, 4% de rendimiento) en forma de sólido beige.

La muestra analítica de **144** se obtuvo por cristalización de la muestra de **144** (14 mg) de AcOEt (1,2 mL), obteniendo el producto **144** (8 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **144**.

Punto de fusión: 108–109 °C (AcOEt).

IR (ATR) ν: 3500-3000 (señal ancha, w), 2950 (m), 2919 (s), 2850 (m), 1731 (m), 1456 (m), 1376 (m), 1319 (m), 1284 (m), 1274 (m), 1256 (m), 1163 (m), 1081 (m), 964 (m), 795 (m), 742 (s), 684 (s) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,40–1,48 [señal compleja, 4H, 1(15)-H<sub>β</sub> y 4(14)-H<sub>α</sub>], 1,55–1,58 [m, 2H, 4(14)-H<sub>β</sub>], 1,59 [s, 2H, 9(13)-H], 1,85–1,91 [m, 2H, 1(15)-H<sub>α</sub>], 2,33 [s ancho, 1H, O-H], 2,37–2,44 [m, 2H, 2(3)-H], 2,46 [m solapado pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 3H, 5-H y 9*a*(12)-H], 2,55 [pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 6(8*a*)-H], 6,02 [pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 7(8)-H], 6,17 [pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 10(11)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 37,0 (CH, C5), 37,6 [CH, C2(3)], 40,7 [ $\text{CH}_2$ , C1(15)], 41,6 [ $\text{CH}_2$ , C4(14)], 48,2 [CH, C9(13)], 48,5 [CH, C6(8a)], 50,4 (C, C12b), 51,7 [CH, C9a(12)], 66,8 (C, C5a), 90,6 (C, C12a), 136,1 [CH, C7(8)], 136,4 [CH, C10(11)].

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_2 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$  (282,90): C 84,91%; H 8,02%

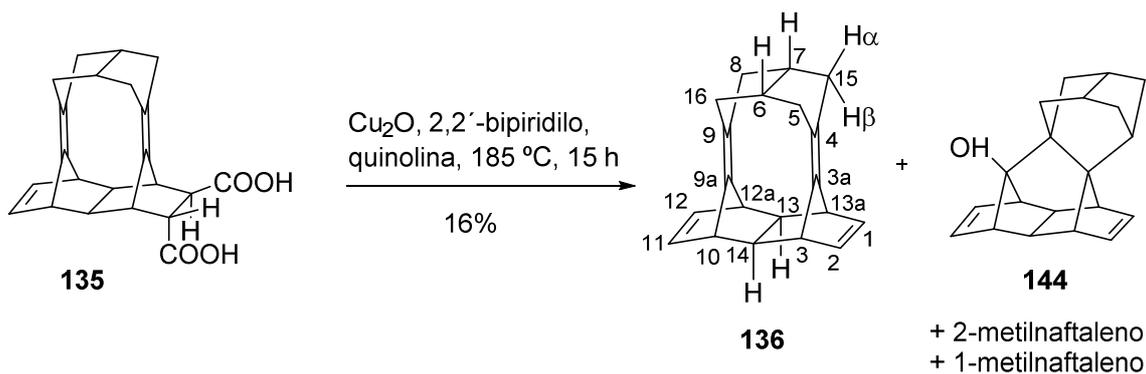
Encontrado: C 84,92%; H 7,98%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O} + \text{NH}_4]^+$ : 296,2009

Encontrada: 296,2012

**(3*R*,3*aZ*,6*s*,7*s*,9*Z*,10*S*,12*aR*,13*r*,13*aS*,14*r*)-5,6,7,8,10,12*a*,13,13*a*-octahidro-3*H*-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodidiclopenta[ $\alpha$ , $d$ ][11]anuleno, 136.**



En un matraz de 25 mL de dos bocas equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una disolución del diácido **135** (561 mg, 1,60 mmol) en quinolina (9,5 mL). A continuación, se adicionó cristal en polvo (42 mg), 2,2'-bipiridilo (749 mg, 4,8 mmol),  $\text{Cu}_2\text{O}$  del 97% (708 mg, 4,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 185 °C durante 18 h. Pasado este tiempo, se dejó atemperar y la suspensión resultante se adicionó sobre una disolución acuosa fría de HCl 2 N (50 mL), se filtró a través de Celite® y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) y pentano (100 mL). Del filtrado resultante se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con pentano (3 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa de HCl 1 N (2 x 80 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 80 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a sequedad mediante un montaje de destilación a presión atmosférica utilizando una columna Vigreux (10 cm) (temp. = 50 °C) obteniendo un residuo (60 mg) formado por una mezcla de 2-metilnaftaleno, 1-metilnaftaleno, tetraeno **136** y alcohol **144** en una relación aproximada **136**/2-metilnaftaleno de 1:2, calculada mediante el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de la mezcla utilizando las integrales de los protones olefínicos del tetraeno ( $\delta=6,37$  ppm) y los protones del metilo del 2-metilnaftaleno ( $\delta=2,51$  ppm).

El exceso de metilnaftaleno se eliminó dejando el residuo en el desecador con parafina, obteniendo el aducto **136** (31 mg) en forma de sólido blanco con pequeñas trazas del alcohol **144**.

Las fases acuosas reunidas se extrajeron con AcOEt (3 x 100 mL), y las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa de HCl 1 N (2 x 50 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 50 mL). La fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 70 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 40 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó mediante un montaje de destilación a presión atmosférica utilizando una columna Vigreux (10 cm) (temp. = 110 – 115 °C) obteniendo un residuo (127 mg) formado por una mezcla de 2-metilnaftaleno, el aducto **136**, trazas de 1-metilnaftaleno y el alcohol **144**, con una relación aproximada de **136**/2-metilnaftaleno 2:1. Este residuo (127 mg) se sometió a cromatografía en columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutra, 8 g, 1 cm  $\varnothing$ ; #1–15, 300 mL, pentano; #16–19, 100 mL, pentano / AcOEt 95:5; #20–21, 50 mL, pentano / AcOEt 90:10), proporcionando una mezcla de 2- y 1-metilnaftaleno y el aducto **136** con una relación 8:1 (#1–2, 16 mg), una fracción formada principalmente por el aducto **136** (#3–11, 32 mg) y otra por el alcohol **144** impuro (#12–22, 6 mg). El exceso de

metilnaftaleno se eliminó dejando el residuo obtenido en un desecador con parafina, obteniendo el aducto **136** (27 mg) en forma de sólido blanco.

Las fases acuosas obtenidas de los lavados con  $\text{NaHCO}_3$  se acidificaron con  $\text{HCl}$  1N (120 mL) y se extrajeron con  $\text{AcOEt}$  (3 x 120 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 80 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un crudo (229 mg) que contenía el diácido de partida, el cual se sometió de nuevo a electrolisis sin más purificación.

En un matraz de 10 mL de dos bocas equipado con agitación magnética, refrigerante de reflujo y atmósfera inerte se preparó una disolución del diácido **135** (229 mg, 0,65 mmol) en quinolina (3,9 mL). Se adicionó cristal en polvo (17 mg), 2,2-bipiridilo (306 mg, 1,96 mmol), el  $\text{Cu}_2\text{O}$  97% (290 mg, 1,96 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 185 °C durante 16 h. Pasado este tiempo se dejó atemperar y la suspensión resultante se adicionó sobre una disolución acuosa fría de  $\text{HCl}$  2N (20 mL), se filtró a través de Celite®, lavando con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y pentano (60 mL). Del filtrado resultante se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con pentano (3 x 60 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una disolución acuosa de  $\text{HCl}$  1N (2 x 30 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 30 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron mediante un montaje de destilación a presión atmosférica utilizando una columna Vigreux (10 cm) (temp. = 50 °C) obteniendo un residuo (15 mg) formado por una mezcla de 2-metilnaftaleno, 1-metilnaftaleno, y el aducto **136** en una relación (4:2:1).

Las fases acuosas reunidas se extrajeron con  $\text{AcOEt}$  (3 x 70 mL), y la fase orgánica resultante se lavó con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 x 60 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 60 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó mediante un montaje de destilación a presión atmosférica utilizando una columna Vigreux (10 cm) (temp. = 110–115 °C) obteniendo un residuo (38,5 mg) formado por una mezcla de 2-metilnaftaleno, 1-metilnaftaleno y el aducto **136** en una relación (4:2:1). Se juntaron los residuos obtenidos anteriormente (54 mg) y se sometieron a cromatografía en columna ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  neutra, 7 g, 1 cm Ø; #1–11, 125 mL, pentano; #12–16, 50 mL, pentano /  $\text{AcOEt}$  95:5), proporcionando una mezcla de naftalenos y del aducto **136** en una relación 5:2 (#1–2, 6 mg) y el aducto **136** (#3–8, 10,5 mg) en forma de sólido blanco.

Las fases acuosas de los lavados con  $\text{NaHCO}_3$  se acidificaron con  $\text{HCl}$  2N (100 mL) y se extrajeron con  $\text{AcOEt}$  (3 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 70 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un crudo (61 mg) que contenía una mezcla de productos no identificados.

Finalmente, en total se obtuvieron 68,5 mg de tetraeno **136** (16% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica del tetraeno **136** (11 mg) se obtuvo por cristalización de pentano (3 mL iniciales – 0,5 finales) obteniendo el tetraeno **136** (8 mg) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **136**.

Punto de fusión: 164–165 °C (pentano).

IR (ATR)  $\nu$ : 2941 (m), 2919 (s), 2848 (m), 1445 (m), 1314 (m), 757 (m), 733 (m), 694 (m), 658 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,63 [s, 2H, 13(14)-H], 2,11 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz, 4H, 5(8,15,16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,21 [ddm,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 8,0$  Hz, 4H, 5(8,15,16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,43–2,49 [m, 2H, 6(7)-H], 2,97 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 4H, 3(10,12a,13a)-H], 6,37 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 4H, 1(2,11,12)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 36,6 [CH, C6(7)], 40,3 [ $\text{CH}_2$ , C5(8,15,16)], 45,3 [CH, C3(10,12a,13a)], 46,2 [CH, C13(14)], 123,7 [C, C4(9)], 140,2 [CH, C1(2,11,12)], 141,0 [C, C3a(9a)].

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$  (262.18):

C 91,62%; H 7,77%

Encontrado:

C 91,56%; H 7,85%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

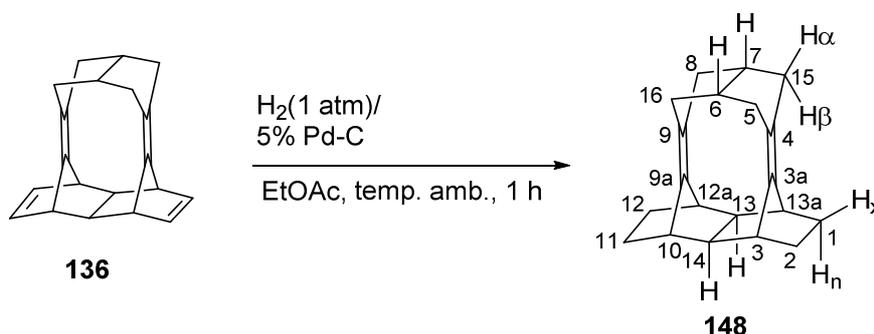
Calculada para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{20} + \text{H}]^+$ :

261,1638

Encontrada:

261,1643

**(3*R*,3*aZ*,6*s*,7*s*,9*Z*,10*S*,12*aR*,13*r*,13*aS*,14*r*)-2,3,5,6,7,8,10,11,12,12*a*,13,13*a*-Dodecahidro-1*H*-3,10,13-(epimetanotriil)-4,7:6,9-dimetanodieciclopenta[*a,d*][11]anuleno, **148**.**



En un matraz de hidrogenación de 100 mL se preparó una disolución del tetraeno **136** (13,6 mg, 52  $\mu\text{mol}$ ) y Pd/C al 5% (50% de contenido en agua, 5 mg) en AcOEt (15 mL), y se hidrogenó a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 1 h. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto **148** (16,6 mg) en forma de sólido beige, el cual se cristalizó de AcOEt (1 mL) obteniéndose **148** (10,2 mg, 74% de rendimiento) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **148**.

Punto de fusión: 171–172 °C (AcOEt).

UV (*n*-pentano)  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 207 nm (1740  $\text{mol}^{-1}\text{m}^3\text{cm}^{-1}$ ).

UV ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\epsilon$ ) = 228 nm (1750  $\text{mol}^{-1}\text{m}^3\text{cm}^{-1}$ ).

IR (ATR)  $\nu$ : 2951 (s), 2935 (s), 2916 (s), 2860 (s), 2833 (s), 1436 (m), 1313 (m), 1298 (m), 1133 (m), 1108 (m), 936 (m), 816 (m), 781 (m), 742 (m), 652 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,21–1,26 [m, 4H, 1(2,11,12)- $\text{H}_x$ ], 1,45–1,51 [m solapado, 4H, 1(2,11,12)- $\text{H}_n$ ], 1,47 [s, 2H, 13(14)-H], 2,20 [d,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz, 4H, 5(8,15,16)- $\text{H}_\beta$ ], 2,26 [ddm,  $^2J(\text{H,H}) = 12,4$  Hz,  $^3J(\text{H,H}) = 7,6$  Hz, 4H, 5(8,15,16)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,38–2,44 [m solapado, 2H, 6(7)-H], 2,41 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 4H, 3(10,12*a*,13*a*)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,6 [ $\text{CH}_2$ , C1(2,11,12)], 35,7 [CH, C6(7)], 41,0 [ $\text{CH}_2$ , C5(8,15,16)], 41,4 [CH, C3(10,12*a*,13*a*)], 47,6 [CH, C13(14)], 128,2 [C, C4(9)], 137,7 [C, C3*a*(9*a*)].

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}$  (264,41):

C 90,85%; H 9,15%

Encontrado:

C 92,77%; H 9,11%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) *m/z*:

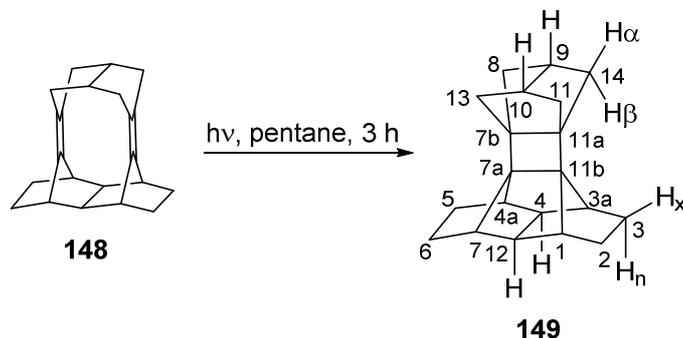
Calculada para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}+\text{H}]^+$ :

265,1951

Encontrada:

265,1941

(1*R*,3*aS*,4*r*,4*aR*,7*S*,7*ar*,9*s*,10*s*,11*br*,12*r*)-2,3,3*a*,4,4*a*,5,6,7,8,9,10,11-Dodecahidro-1*H*-1,4,7-(epimetanotriil)-7*b*,10:9,11*a*-dimetanobenzo[3,4]ciclobuta[1,2-*h*]ciclopenta[*a*]pentaleno, **149**.



a) *En solución de pentano.*

En un reactor de cuarzo equipado con agitación magnética, atmósfera inerte y lámpara de vapor de Hg (media presión) de 125 W, se preparó una disolución del dieno **148** (10,4 mg, 39  $\mu\text{mol}$ ) en pentano destilado y desgasado (25 mL). Se cerró el sistema y se irradió a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporó el disolvente en frío a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en  $\text{CDCl}_3$  y se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPT, homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  (gCOSY) y heterocorrelación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  (a un enlace: gHSQC y a larga distancia: gHMBC) correspondientes a una mezcla del dieno de partida **148** y el compuesto ciclobutánico **149**, relación aproximada **148/149** = 1:9 a partir de las integrales de los protones 6(7)-H y 3(10,12*a*,13*a*)-H de **148** ( $\delta$  = 2,38-2,44 ppm) y 1(3*a*,4*a*,7)-H de **149** ( $\delta$  = 2,29-2,31 ppm).

b) *En estado sólido.*

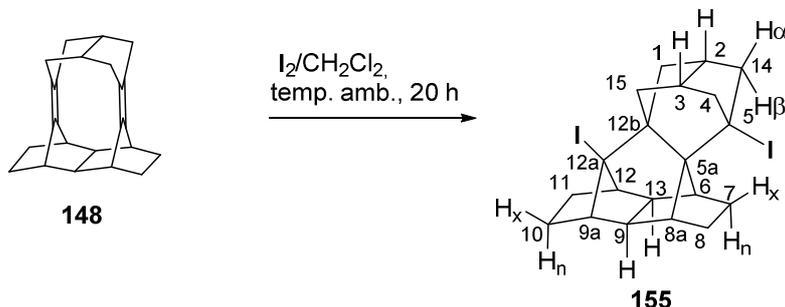
Un monocristal del dieno **148** utilizado en el estudio de difracción de rayos X, cubierto con Fomblin® Y se colocó en un soporte cryoloop a unos 4 cm de la lámpara de vapor de Hg de media presión de 125 W. El cristal se enfrió a  $-100\text{ }^\circ\text{C}$  con una corriente de nitrógeno frío fluyendo unos 2 cm por encima del cristal mientras se irradiaba durante 5 h. El cristal se giró varias veces durante las 5 h que fue irradiado con el fin de que todos los lados fueran irradiados. Pasado este tiempo, el cristal fue sometido inmediatamente al análisis de difracción de rayos X a 100 K. Los datos obtenidos mostraron que el cristal contenía moléculas del derivado ciclobutánico **149** y del derivado diénico **148** en una proporción aproximada **149/148** = 1:1.

Datos analíticos y espectroscópicos de **149** (obtenidos de los espectros de la mezcla de **148** y **149**)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,42–1,46 [d ancho,  $^2J(\text{H,H}) = 8,8 \text{ Hz}$ , 4H, 8(11,13,14)- $\text{H}_\alpha$ ], 1,51–1,53 [d solapado,  $^2J(\text{H,H}) = 8,8 \text{ Hz}$ , 4H, 8(11,13,14)- $\text{H}_\beta$ ], 1,52–1,56 (m solapado, 8H, 2(3,5,6)- $\text{H}_n$  y 2(3,5,6)- $\text{H}_x$ ], 1,59 [s, 2H, 4(12)-H], 2,24–2,26 [s ancho, 2H, 9(10)-H], 2,29–2,31 [dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4 \text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{H,H}) = 1,6 \text{ Hz}$ , 4H, 1(3*a*,4*a*,7)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 25,3 [ $\text{CH}_2$ , C2(3,5,6)], 39,4 [CH, C9(10)], 47,9 [ $\text{CH}_2$ , C8(11,13,14)], 48,4 [C, C7*b*(11*a*)], 50,8 [CH, C4(12)], 54,2 [CH, C1(3*a*,4*a*,7)], 59,8 [C, C7*a*(11*b*)].

**(2*R*,3*S*,5*S*,5*aS*,6*S*,8*aR*,9*R*,9*aS*,12*R*,12*aS*,12*br*,13*S*)-5,12*a*-Diiodo-2,3,4,5,6*a*,7,8,8*a*,9,9*a*,10,11,12*a*,12*b*-tetradecahidro-1*H*-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12*b*-dimetanociclohepta[*d*]-*s*-indaceno, 155.**



En un matraz de dos bocas de 5 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución del aducto **148** (11,3 mg, 43  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (6 mL). A continuación, se adicionó el yodo (18 mg, 71  $\mu\text{mol}$ ) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y tapado de la luz durante 20 h. La disolución oscura resultante se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL) y se lavó con una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  al 10% (1 x 5 mL, 2 x 4 mL) y con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 4 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el compuesto **155** (26 mg) en forma de sólido marrón claro, el cual se digirió con  $\text{AcOEt}$  (3 mL) obteniéndose **155** (14 mg, 61% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos **155**.

Punto de fusión: 232–233 °C (dec.; at 195 °C volviéndose marrón) ( $\text{CHCl}_3$ ).

IR (ATR)  $\nu$ : 2951 (m), 2925 (m), 2888 (w), 2863 (w), 1454 (m), 1439 (w), 1294 (w), 1192 (w), 1121 (m), 1114 (m), 949 (m), 927 (w), 914 (w), 892 (m), 835 (w), 783 (m), 681 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,00–1,05 [m, 2H, 7(8)- $\text{H}_\eta$ ], 1,17–1,22 [m, 2H, 10(11)- $\text{H}_\eta$ ], 1,54 [s, 2H, 9(13)-H], 1,67–1,72 [m, 2H, 1(15)- $\text{H}_\beta$ ], 1,90–1,96 [m, 2H, 10(11)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,18–2,23 [m solapado, 4H, 2(3)-H y 1(15)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,22 [t solapado,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz, 2H, 6(8*a*)-H], 2,28 [dd,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 1,6$  Hz, 2H, 9*a*(12)-H], 2,53–2,58 [m, 4H, 4(14)- $\text{H}_{\alpha\gamma}$  4(14)- $\text{H}_\beta$ ], 2,82–2,89 [m, 2H, 7(8)- $\text{H}_\alpha$ ].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,2 [ $\text{CH}_2$ , C7(8)], 31,4 [ $\text{CH}_2$ , C10(11)], 40,6 [CH, C2(3)], 44,0 [CH, C6(8*a*)], 44,3 (C, C5), 47,8 [ $\text{CH}_2$ , C1(15)], 50,7 [CH, C9*a*(12)], 51,4 [CH, C9(13)], 56,1 (C, C12*b*), 61,2 [ $\text{CH}_2$ , C4(14)], 64,9 (C, C5*a*), 82,1 (C, C12*a*).

Análisis elemental

Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{I}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (536,22):

C 44,80%; H 4,89%

Encontrado:

C 44,55%; H 4,86%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :

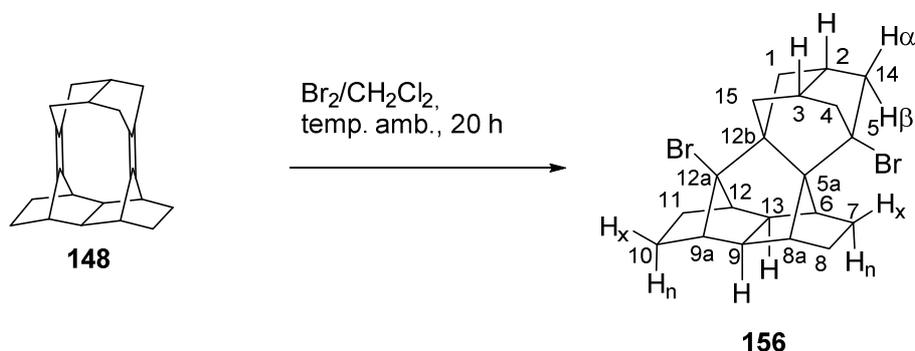
Calculada para  $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{I}_2-\text{I}]^+$ :

391,0917

Encontrada:

391,0904

**(2*R*,3*S*,5*S*,5*aS*,6*S*,8*aR*,9*R*,9*aS*,12*R*,12*aS*,12*br*,13*S*)-5,12*a*-Dibromo-2,3,4,5,6*a*,7,8,8*a*,9,9*a*,10,11,12*a*,12*b*-tetradecahidro-1*H*-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12*b*-dimetanociclohepta[*d*]-*s*-indaceno, **156**.**



En un matraz de dos bocas de 5 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución del aducto **148** (11,1 mg, 42  $\mu\text{mol}$ ) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2 mL). A continuación, se adicionó gota a gota una disolución de bromo 0,49 M (0,1 mL, 49  $\mu\text{mol}$ ) [preparada a partir de bromo (0,05 mL) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL)] y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y tapado de la luz durante 20 h. La disolución oscura resultante se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y se lavó con una disolución acuosa de  $\text{NaHSO}_3$  al 10% (1 x 3 mL, 2 x 2,5 mL) y con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 3 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniéndose el producto bromado **156** (19,8 mg) en forma de sólido marrón claro, el cual se cristalizó de  $\text{AcOEt}$  (3 mL) obteniéndose **156** (16 mg, 89% de rendimiento) en forma de sólido blanco cristalino.

Datos analíticos y espectroscópicos de **156**.

Punto de fusión: 260-261  $^\circ\text{C}$  (dec.) ( $\text{AcOEt}$ ).

IR (ATR)  $\nu$ : 2956 (m), 2936 (m), 2883 (w), 2863 (w), 1460 (m), 1442 (w), 1311 (w), 1300 (w), 1123 (w), 1098 (w), 988 (w), 954 (s), 923 (m), 899 (m), 839 (w), 786 (m), 698 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,03–1,08 [m, 2H, 7(8)- $\text{H}_n$ ], 1,17–1,22 [m, 2H, 10(11)- $\text{H}_n$ ], 1,59–1,63 [m solapado, 2H, 1(15)- $\text{H}_\beta$ ], 1,60 [s solapado, 2H, 9(13)-H], 1,94–2,00 [m, 2H, 10(11)- $\text{H}_x$ ], 2,17–2,23 [m solapado, 2H, 1(15)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,20 [t solapado,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 9*a*(12)-H], 2,23 [dd solapado,  $^3J(\text{H,H}) = 2,4$  Hz,  $^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 6(8*a*)-H], 2,24–2,30 [m, 2H, 4(14)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,33–2,38 [dm,  $^4J(\text{H,H}) = 10,8$  Hz, 2H, 4(14)- $\text{H}_\beta$ ], 2,39–2,44 [m, 2H, 2(3)-H], 2,63–2,69 [m, 2H, 7(8)- $\text{H}_x$ ].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29,4 [ $\text{CH}_2$ , C10(11)], 30,0 [ $\text{CH}_2$ , C7(8)], 38,9 [CH, C2(3)], 44,26 [CH, C6(8*a*)], 44,35 [ $\text{CH}_2$ , C1(15)], 49,2 [CH, C9*a*(12)], 52,1 [CH, C9(13)], 55,6 (C, C12*b*), 56,2 [ $\text{CH}_2$ , C4(14)], 65,9 (C, C5*a*), 67,4 (C, C5), 88,0 (C, C12*a*).

## Análisis elemental:

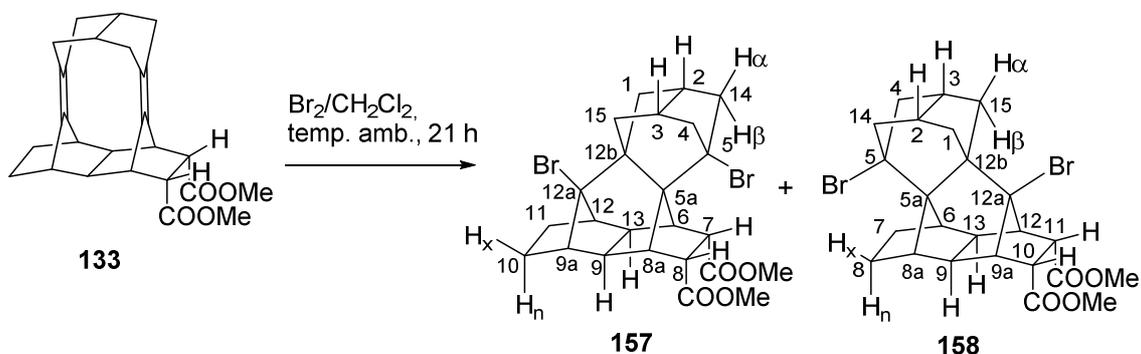
Calculado para  $C_{20}H_{24}Br_2$  (424,22): C 56,63%; H 5,70%

Encontrado: C 57,15%; H 6,05%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:Calculada para  $[C_{20}H_{24}Br_2 - Br]^+$ : 343,1055

Encontrada: 343,1064

(2*R*,3*S*,5*s*,5*ar*,6*R*,7*S*,8*R*,8*aS*,9*S*,9*aS*,12*R*,12*as*,12*br*,13*R*)-5,12*a*-Dibromo-2,3,4,5,6*a*,7,8,8*a*,9,9*a*,10,11,12*a*,12*b*-tetradecahidro-1*H*-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12*b*-dimetanociclohepta[*d*]-*s*-indaceno-7,8-dicarboxilato de dimetilo **157** y (2*R*,3*S*,5*s*,5*as*,6*R*,8*aS*,9*R*,9*aS*,10*S*,11*R*,12*R*,12*ar*,12*br*,13*S*)-5,12*a*-Dibromo-2,3,4,5,6*a*,7,8,8*a*,9,9*a*,10,11,12*a*,12*b*-tetradecahidro-1*H*-6,9,12-(epimetanotriil)-2,5:3,12*b*-dimetanociclohepta[*d*]-*s*-indaceno-10,11-dicarboxilato de dimetilo **158**.



En un matraz de 5 mL en dos bocas equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución del aducto **133** (158 mg, 0,41 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , y se añadió, gota a gota, una disolución de  $\text{Br}_2$  (0,03 mL, 94 mg, 0,59 mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. Se adicionó una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (4 mL) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con una disolución acuosa de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  al 10% (2 x 4 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 3 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose una mezcla de **157** y **158** con una relación aproximada 3,5:1 (211 mg, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Las muestras analíticas de **157** y **158** se obtuvieron por cristalización de AcOEt (2 mL) de la mezcla anterior (211 mg), obteniéndose el isómero **157** puro (88 mg) como sólido blanco cristalino en forma de prismas. Las aguas madres resultantes se evaporaron a sequedad y el residuo obtenido se cristalizó de AcOEt (5 mL) obteniéndose el isómero **158** puro (14 mg) como sólido blanco cristalino en forma de agujas. Más cristalizaciones de las aguas madres dieron lugar a más isómero **158** puro (11 mg).

Datos analíticos y espectroscópicos de **157**.

Punto de fusión: 230–231 °C (AcOEt).

IR (ATR)  $\nu$ : 2948 (m), 2875 (w), 1735 (s), 1731 (s), 1460 (m), 1434 (m), 1344 (m), 1204 (s), 1191 (s), 1168 (s), 1098 (m), 1065 (m), 1047 (m), 936 (m), 899 (m), 699 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,23–1,28 [m, 2H, 10(11)- $\text{H}_n$ ], 1,58–1,62 [dm,  $^2J(\text{H,H}) = 11,6$  Hz, 2H, 1(15)- $\text{H}_\beta$ ], 1,95–1,99 [m, 2H, 10(11)- $\text{H}_x$ ], 2,20 [t,  $^3J(\text{H,H}) = ^4J(\text{H,H}) = 2,0$  Hz, 2H, 9*a*(12)-H], 2,22–2,30 [m, 2H, 1(15)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,27 [s, 2H, 9(13)-H], 2,31–2,37 [m, 2H, 4(14)- $\text{H}_\alpha$ ], 2,41 [d,  $^2J(\text{H,H})$ ]

= 10,8 Hz, 2H, 4(14)-H<sub>β</sub>], 2,43–2,47 [m, 2H, 2(3)-H], 2,65 [t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 6(8a)-H], 3,65 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>), 4,45 [pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 7(8)-H].

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 29,3 [CH<sub>2</sub>, C10(11)], 39,0 [CH, C2(3)], 44,3 [CH<sub>2</sub>, C1(15)], 44,4 [CH, C9(13)], 44,9 [CH, C7(8)], 47,5 [CH, C6(8a)], 48,7 [CH, C9a(12)], 51,5 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 56,2 (C, C12b), 56,7 [CH<sub>2</sub>, C4(14)], 66,0 (C, C5a), 67,9 (C, C5), 86,8 (C, C12a), 172,8 (C, COOCH<sub>3</sub>).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (540,29): C 53,35%; H 5,22%; Br 29,58%

Encontrado: C 53,32%; H 5,33%; Br 29,62%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 539,0427

Encontrada: 539,0437

Datos analíticos y espectroscópicos de **158**.

Punto de fusión: 251–252 °C (EtOAc).

IR (ATR): ν: 2956 (m), 2941 (m), 2886 (w), 1742 (s), 1731 (s), 1435 (m), 1337 (m), 1306 (m), 1205 (s), 1175 (s), 1158 (s), 1134 (m), 1048 (m), 955 (m), 933 (m), 894 (m), 710 (s), 681 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,11–1,16 [m, 2H, 7(8)-H<sub>n</sub>], 1,60–1,63 [m, 2H, 1(15)-H<sub>β</sub>], 2,17 [s, 2H, 9(13)-H], 2,16–2,23 [m, 2H, 1(15)-H<sub>α</sub>], 2,24–2,30 [m, 2H, 4(14)-H<sub>α</sub>], 2,25 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 6(8a)-H], 2,35 [d, J = 11,2 Hz, 2H, 4(14)-H<sub>β</sub>], 2,40–2,45 [m, 2H, 2(3)-H], 2,54 [t, J = 2,0 Hz, 2H, 9a(12)-H], 2,64–2,71 [m, 2H, 7(8)-H<sub>x</sub>], 3,60 [pseudo t, <sup>3</sup>J(H,H) = <sup>4</sup>J(H,H) = 2,0 Hz, 2H, 10(11)-H], 3,66 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 29,9 [CH<sub>2</sub>, C7(8)], 38,9 [CH, C2(3)], 44,1 [CH, C6(8a)], 44,3 [CH<sub>2</sub>, C1(15)], 45,9 [CH, C9(13)], 46,4 [CH, C10(11)], 51,6 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 52,0 [CH, C9a(12)], 55,3 (C, C12b), 56,1 [CH<sub>2</sub>, C4(14)], 66,4 (C, C5), 66,6 (C, C5a), 87,3 (C, C12a), 172,2 (C, COOCH<sub>3</sub>).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·0,25H<sub>2</sub>O (544,80): C 52,91%; H 5,27%; Br 29,58%

Encontrado: C 52,79%; H 5,12%; Br 29,28%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>Br<sub>2</sub>O<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 539,0427

Encontrada: 539,0414



## Capítulo 2

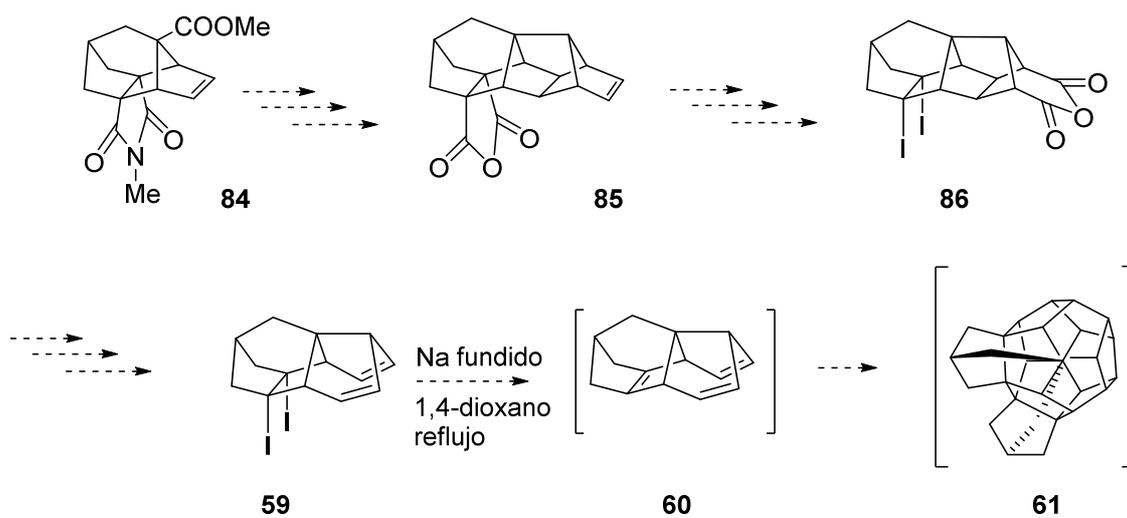
---



## CAPÍTULO 2

## 1.- INTRODUCCIÓN:

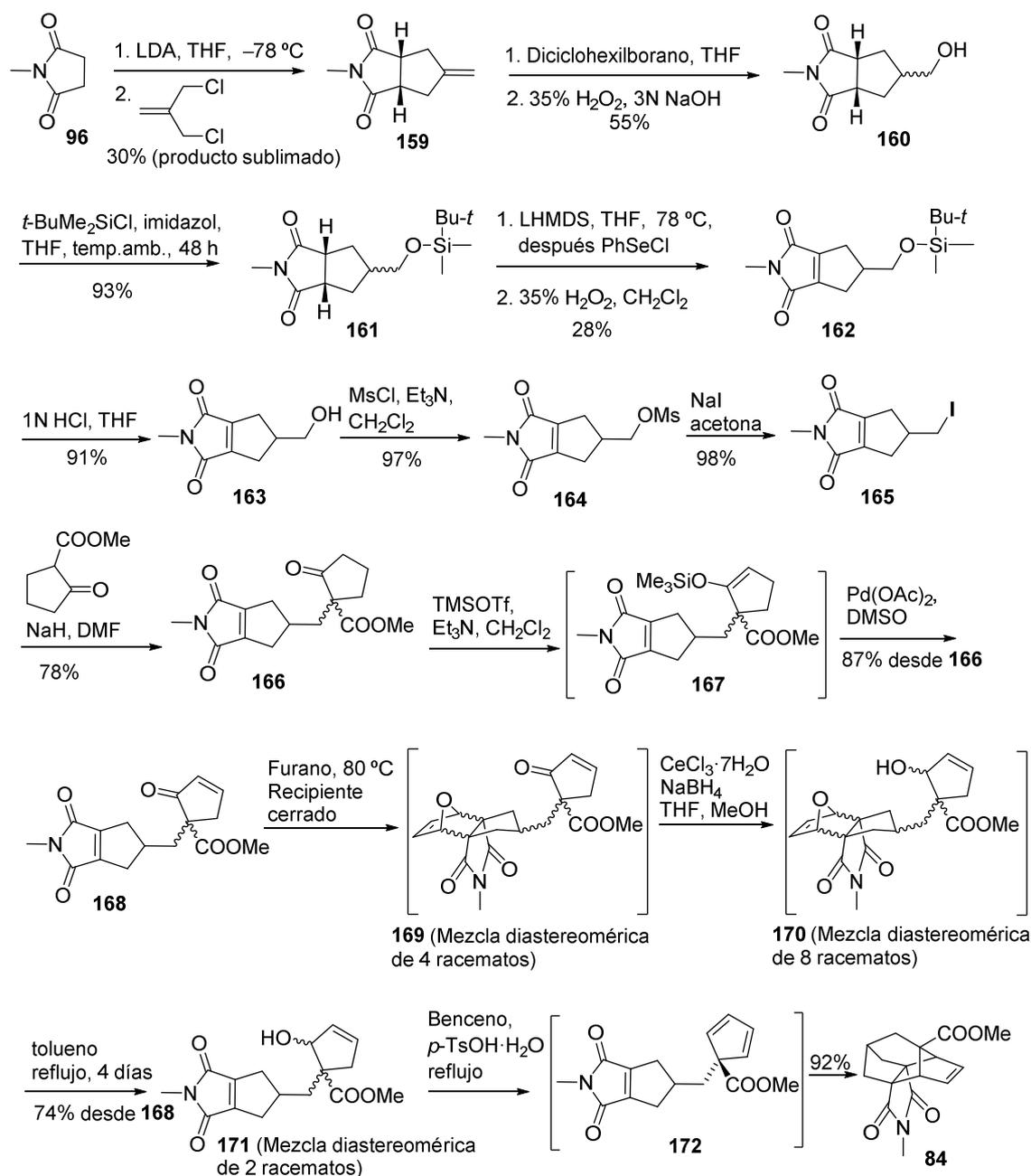
Como se ha comentado en la introducción, uno de los objetivos del grupo de investigación del Prof. Camps era obtener un derivado dodecaedrico mediante la dimerización de un triquinaceno con un doble enlace piramidalizado de estructura **60**, a través de un proceso de cicloadición [2+2+2+2+2+2] no concertado (Esquema 58).



Esquema 58. Posible ruta sintética para la obtención de los compuestos **59** y **61**.

Como precursor del compuesto diodado **59**, en la Tesis Doctoral de la Dra. Tània Gómez, se desarrolló una ruta sintética para la preparación del intermedio clave **84**, compuesto que presenta un esqueleto de tetraciclo[6.2.1.0<sup>2,6</sup>.0<sup>5,10</sup>]undecano también llamado 2,8-etanonoradamantano.<sup>63</sup> La síntesis partía de la *N*-metilsuccinimida comercial **96**, y las etapas clave consistían en la preparación del agente alquilante **165**, la elaboración del ciclopentadieno 1,1-disustituido **172** a partir del β-cetoéster **166** y la reacción de Diels-Alder intramolecular que da lugar al policiclo **84** (Esquema 59).

<sup>63</sup> P. Camps, T. Gómez, C. Monasterolo, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 11270-11282.



**Esquema 59.** Ruta sintética descrita por el grupo del Prof. Camps para la obtención del compuesto **84**.

La ruta consiste en un total de 16 etapas obteniéndose el compuesto **84** con un rendimiento global del 1,7%. Sin embargo, esta ruta sintética presenta algunos problemas para poder obtener el compuesto **84** en escala multigramo, sobretodo en las primeras seis etapas hasta la síntesis del alcohol **163**, compuesto a partir del cual todas las transformaciones sintéticas transcurren con buen rendimiento. En concreto, los problemas de reproducibilidad en la formación del alcohol **160** y el bajo rendimiento en las reacciones de fenilselenación / eliminación hacen que la obtención del alcohol **163** a partir de la *N*-metilsuccinimida **96**, transcurra con un rendimiento global del 3,9% en el mejor de los casos. Además, cabe destacar los problemas de quimioselectividad observados durante la reducción de la cetona insaturada

**168** con  $\text{NaBH}_4$  en presencia de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (condiciones de Luche) a temperatura ambiente, donde se obtenía una mezcla estereoisomérica compleja de dioles, productos derivados de la doble reducción tanto de la cetona insaturada como de uno de los grupos carbonilo de la función imida. Finalmente, se pudo preparar el alcohol **171** de manera quimioselectiva protegiendo la función maleimida en forma de aducto Diels-Alder con furano, hecho que solucionaba el problema pero añadía dos etapas más a la síntesis del compuesto **84**, la protección, y la desprotección de la agrupación maleimida.

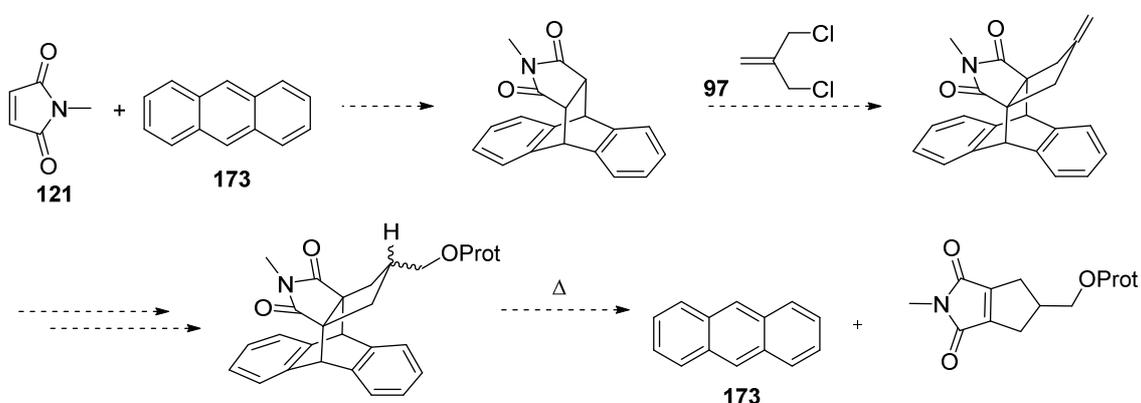
Por todo ello, y siempre con el objetivo de conseguir sintetizar el compuesto **84** en grandes cantidades como intermedio clave en la síntesis del posible derivado dodecaedrárico **61**, era indispensable conseguir mejorar y optimizar esta ruta sintética.



## 2.- PARTE TEÓRICA

Por ello, como parte de mi trabajo de final de Máster, nos planteamos desarrollar un procedimiento alternativo para la preparación del alcohol **163** o alguno de los compuestos relacionados como el éter silílico **162** o el mesilato **164**, a partir de los cuales se podía obtener el compuesto **84** con buenos rendimientos siguiendo la ruta sintética inicial (esquema 59).

A continuación, en el esquema 60, se muestra la síntesis alternativa planteada que evita las etapas de fenilselenación / eliminación y cuya etapa clave es la protección del doble enlace C=C de la *N*-metilmaleimida **121** en forma de aducto Diels-Alder con antraceno. Posteriormente, tras realizar las etapas de anelación con 3-cloro-2-clorometil-1-propeno, hidroboração y, en el caso de que fuera necesario, protección del grupo hidroxilo, se regeneraría el doble enlace C=C de la maleimida a través de una reacción retro Diels-Alder.



**Esquema 60.** Posible ruta sintética alternativa para la obtención del alcohol **163** o derivados.

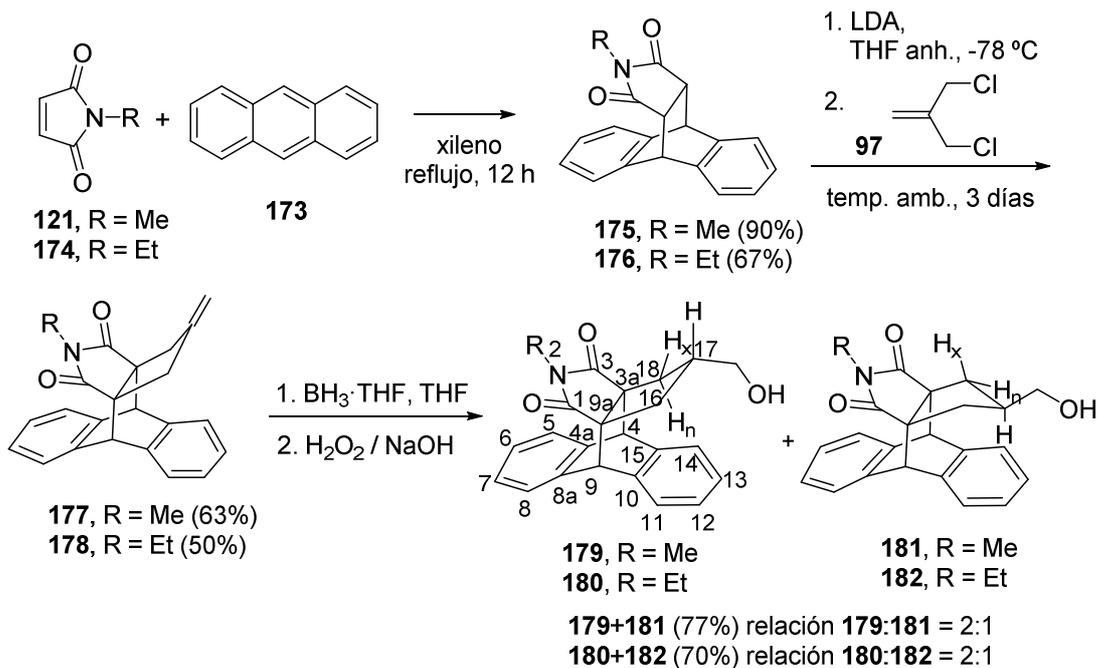
Al iniciar este subproyecto, no disponíamos de *N*-metilmaleimida **121**, y, en cambio, teníamos *N*-etilmaleimida **174**, por lo que decidimos utilizar inicialmente este compuesto como modelo para estudiar las etapas sintéticas clave (esquema 61).

La reacción de Diels-Alder de la maleimida **174** con antraceno **173**, a reflujo de xileno durante 12 h dio el aducto correspondiente **176** con 67% de rendimiento.<sup>64</sup>

La elaboración del sistema metilenciclopentánico se efectuó en una sola etapa por doble alquilación, utilizando 3-cloro-2-clorometil-1-propeno como agente alquilante y LDA como base, obteniendo **178** con un rendimiento aceptable (50%), de manera análoga a la preparación de **159** del Esquema 59.<sup>33</sup>

La hidroboração de **178** con 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), seguida de oxidación con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y NaOH,<sup>63</sup> dejó el producto de partida inalterado. Probablemente, por razones estéricas esta reacción no tuvo lugar. Afortunadamente, cuando la hidroboração del doble enlace exocíclico de **178** se efectuó con el complejo BH<sub>3</sub>·THF y el borano formado se oxidó con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y NaOH, se obtuvo una mezcla estereoisomérica de los alcoholes **180** y **182**, con una relación aproximada 2:1 (RMN de <sup>1</sup>H) con un rendimiento del 70% (esquema 61).

<sup>64</sup> E. L. Schumann, E. M. Roberts, G. P. Claxton, US 3123618, 1964.



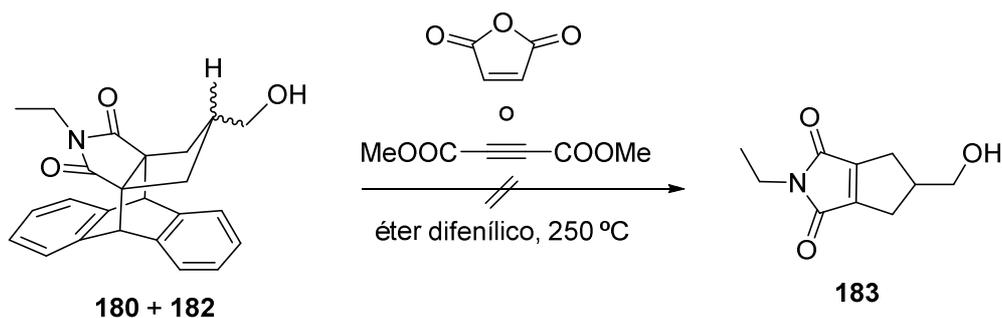
**Esquema 61.** Transformaciones realizadas para desarrollar una nueva síntesis de la mezcla de alcoholes **179** y **181** a partir de *N*-metilmaleimida.

El espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la mezcla muestra para el estereoisómero mayoritario (**180**) una señal triplete ( $\delta = 0,99$  ppm,  $J = 13,0$  Hz) correspondiente a los protones 16(18)-H<sub>n</sub>, lo que sugiere una conformación mayoritaria para el mismo como la indicada. En la conformación sobre del anillo ciclopentánico, los protones 16(18)-H<sub>n</sub> están desapantallados apreciablemente por encontrarse sobre la parte interna del anillo bencénico y por otro lado la constante de acoplamiento vecinal es grande, ya que el ángulo diedro 16-H<sub>n</sub>-C16-C17-17-H es próximo a 180° y esencialmente coincide con la constante de acoplamiento geminal. Asimismo, los protones del grupo metilo del sustituyente etilo del nitrógeno aparecen muy apantallados ( $\delta = 0,39$  ppm) por encontrarse sobre el otro anillo bencénico.

Por su parte, en el estereoisómero minoritario, el protón 17-H es el que aparece apantallado como un multiplete ( $\delta = 1,15$ – $1,30$  ppm). Como en el estereoisómero mayoritario, también en este caso, los protones del grupo metilo del sustituyente etilo del nitrógeno aparecen muy apantallados ( $\delta = 0,37$  ppm). Sin embargo, en este estereoisómero, los protones 16(18)-H<sub>n</sub> ( $\delta = 1,79$  ppm) y 16(18)-H<sub>x</sub> ( $\delta = 1,89$  ppm) no aparecen tan apantallados. Además, la constante de acoplamiento de los protones 16(18)-H<sub>x</sub> y 17-H presenta un valor  $J = 7,2$  Hz, lo que sugiere que la conformación indicada para **182** debe estar en equilibrio con otras conformaciones en las que el ángulo diedro 16-H<sub>x</sub>-C16-C17-H sea más próximo a 90 que a 180°.

Diversos intentos de reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de **180** y **182** en el seno de éter difenílico a 250 °C, en presencia tanto de acetilendicarboxilato de dimetilo como de anhídrido maléico, para atrapar el dieno (antraceno) y desplazar el equilibrio, dejaron el producto de partida inalterado (Esquema 62).<sup>65</sup>

<sup>65</sup> Rickborn, B. *Org. React.* **1998**, 52, 1–393.

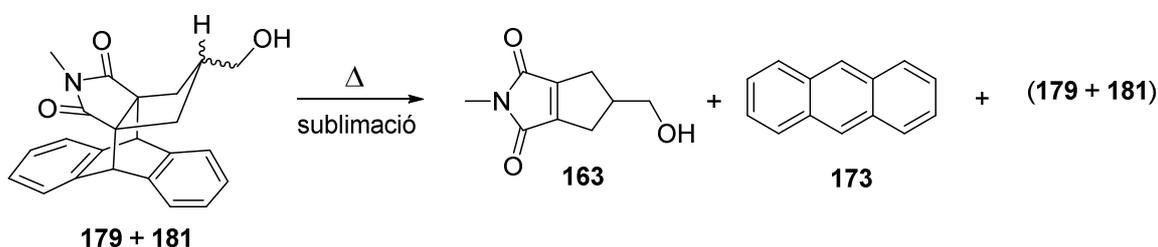


Esquema 62. Intento de reacción retro-Diels-Alder de la mezcla **180** y **182**.

Cuando dispusimos de *N*-metilmaleimida, se preparó el aducto **175**, siguiendo el mismo procedimiento utilizado para el derivado etílico. La reacción de Diels-Alder del antraceno, **173**, con *N*-metilmaleimida, **121**, en el seno de xileno a 140 °C durante 12 h proporcionó el aducto **175** con un 90% de rendimiento.<sup>66</sup> La anelación de **175**, como antes con el derivado **176**, dio el compuesto **177** con un rendimiento del 63%. La hidrobioración de **177** con el complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  seguido de oxidación del borano formado con  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{NaOH}$  dio una mezcla estereoisomérica de los alcoholes **179** y **181**, con una relación aproximada **179/181** = 2:1 (RMN de  $^1\text{H}$ ) y un rendimiento del 77% (esquema 61).

Las características destacables observadas en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de esta mezcla fueron similares a las observadas en la mezcla de los correspondientes derivados etílicos: Apantallamiento de los protones 16(18)- $\text{H}_n$  y constante de acoplamiento grande ( $J = 13,0$  Hz) entre los protones 16(18)- $\text{H}_n$  y 17-H del estereoisómero mayoritario (**179**) y apantallamiento del protón 17-H y constante de acoplamiento mediana ( $J = 7,2$  Hz) entre los protones 16(18)- $\text{H}_n$  y 17-H del estereoisómero minoritario (**181**).

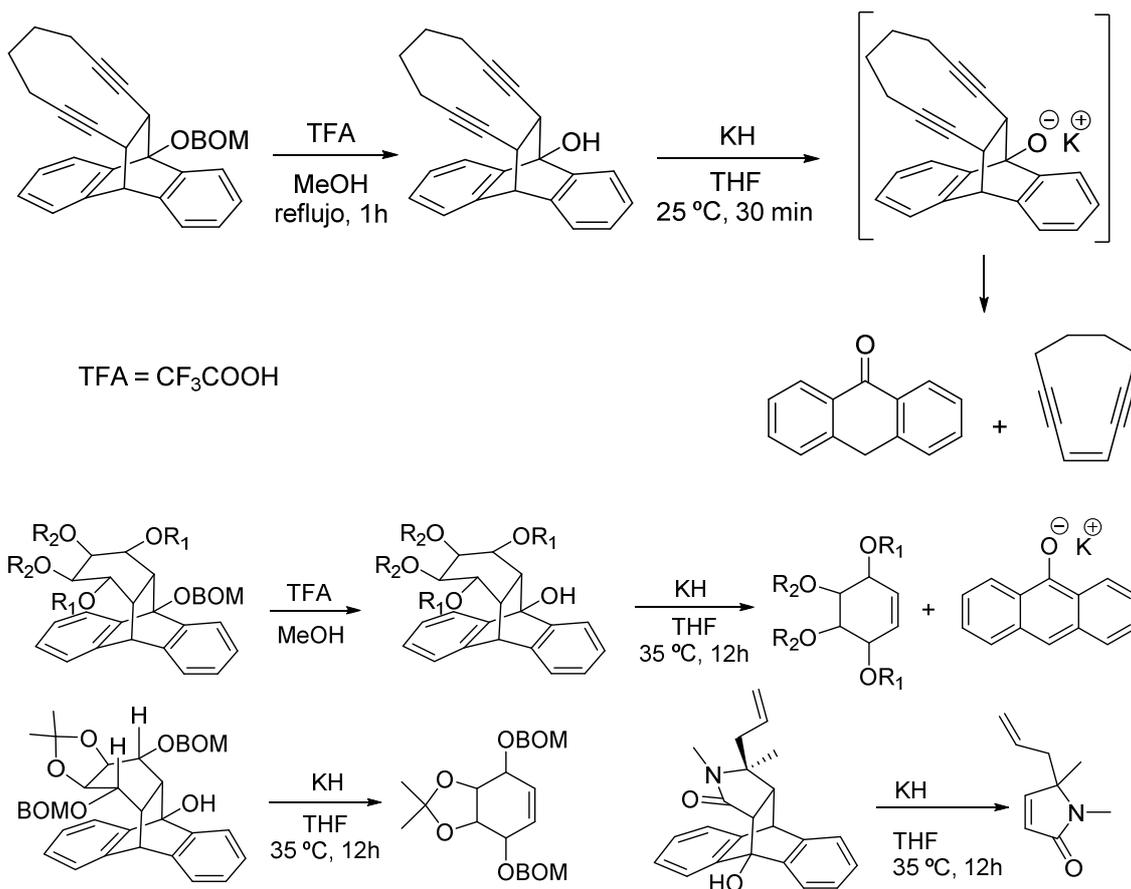
Calentando la mezcla de **179** y **181** en un equipo de sublimación (dedo frío) abierto al aire a una temperatura de 270 °C, se obtuvo con bajo rendimiento una mezcla de compuestos, siendo el producto de partida (**179** + **181**) el compuesto mayoritario, y los otros dos compuestos, muy minoritarios, correspondían a los productos de la reacción retro-Diels-Alder, alcohol **163** y antraceno **173**. Hay que destacar que el residuo era íntegramente la mezcla de alcoholes de partida (Esquema 63).



Esquema 63. Reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de alcoholes **179** y **181**.

<sup>66</sup> a) V. K. Johns, Z. Shi, W. Dang, M. D. McInnis, Y. Weng, Y. Liao, *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 8093–8099. b) S. Alibert, C. Santelli-Rouvier, M. Castaing, M. Berthelot, G. Spengler, J. Molnar, J. Barbe, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 253–263.

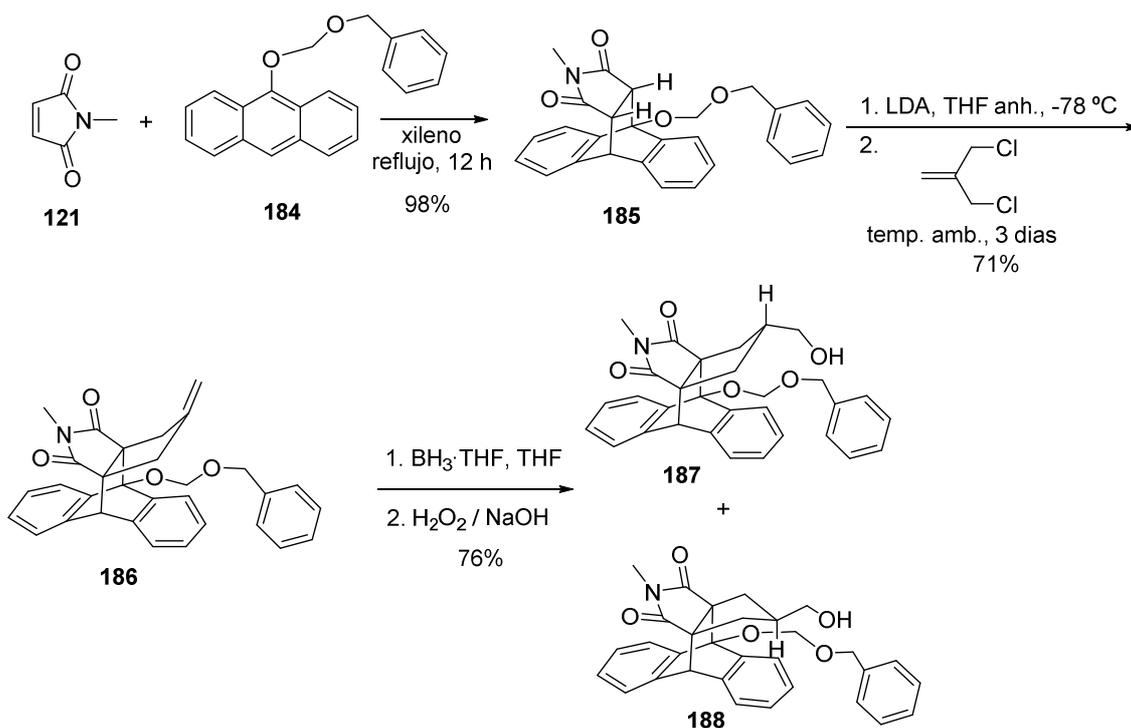
La reacción retro-Diels-Alder de aductos de antraceno requiere normalmente temperaturas elevadas (>250 °C). En 1983, Knapp y colaboradores demostraron que los aductos Diels-Alder derivados del 9-(benciloximetoxi)antraceno, después de hidrolizar el grupo benciloximetoxi (OBOM), por tratamiento del alcohol resultante con hidruro potásico experimentaban fácilmente la reacción retro-Diels-Alder a 25 °C (Esquema 64). Este efecto activador de la reacción retro-Diels-Alder al introducir un sustituyente óxido se ha observado también en otras reacciones pericíclicas.<sup>67</sup> En la reacción se forma inicialmente el anión derivado de la antrona, que puede después oxidarse a antraquinona.



Esquema 64. Ejemplos de reacciones retro-Diels-Alder inducidas por base.

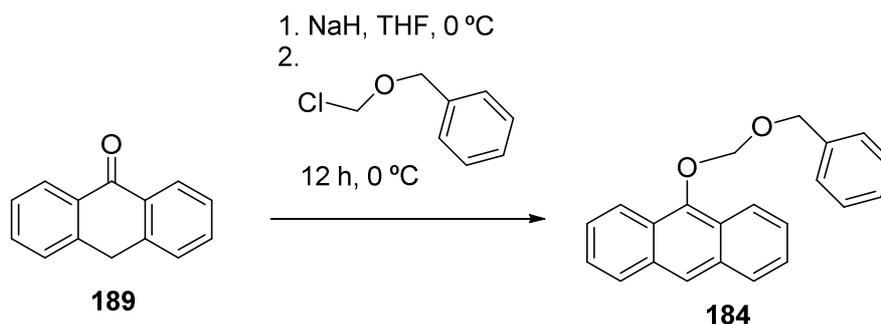
Considerando los resultados anteriores, se preparó la mezcla de compuestos **187** y **188** como se indica en el esquema 65.

<sup>67</sup> a) S. Knapp, R. M. Ornaf, K. E. Rodrigues, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5494–5495. b) M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Angew. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1110–1112. c) M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 187–192. d) K. L. Burgess, M. S. Corbett, P. Eugenio, N. J. Lajkiewick, X. Liu, A. Sanyal, W. Yan, Q. Yuan, J. K. Snyder, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5299–5309.



Esquema 65. Síntesis de la mezcla de compuestos **187** y **188**.

El 9-(benciloximetoxi)antraceno, **184**, se preparó siguiendo un procedimiento descrito que permite obtener fácilmente gramos de compuesto a partir de antrona **189**,<sup>67b,c</sup> y que implica el tratamiento de la sal sódica de la antrona con cloruro de benciloximetilo (BOMCl) para dar, después de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, el compuesto **184** con 78% de rendimiento. En preparaciones posteriores se optimizó el aislamiento del producto por cristalización del crudo en hexano obteniendo **184** con un 78% de rendimiento (Esquema 66).

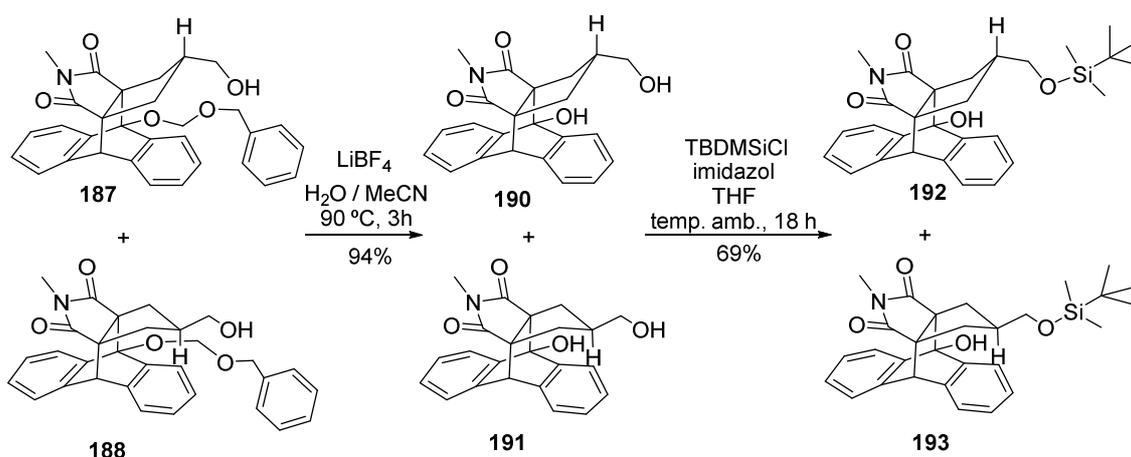


Esquema 66. Preparación de 9-(benciloximetoxi)antraceno.

La reacción Diels-Alder de **184** con la *N*-metilmaleimida transcurrió sin problemas dando el aducto **185** con 98% de rendimiento. La anelación de **185** con 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno en las condiciones usuales dio el compuesto **186** con un 71% de rendimiento.

La hidrobioración de **186** con el complejo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ , seguido de oxidación con  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{NaOH}$ , dio una mezcla diastereoisomérica de los alcoholes **187** y **188** con una relación aproximada  $187/188 = 2:1$  (RMN de  $^1\text{H}$ ) con 76% de rendimiento. Obviamente, esta mezcla no se separó, ya que los dos estereoisómeros son útiles para obtener el producto deseado (esquema 65).

La hidrólisis del éter benciloximetílico está descrita por: (1) tratamiento con ácido trifluoroacético<sup>67b,c</sup> y (2) tratamiento con LiBF<sub>4</sub> (6 equivalentes) en una mezcla de H<sub>2</sub>O / MeCN.<sup>68</sup> Dado que el segundo procedimiento implica un aislamiento más cómodo, se aplicó dicho procedimiento a la mezcla de **187/188** y, después de purificar el crudo por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo la mezcla estereoisomérica de dioles **190** y **191** con 94% de rendimiento. El alcohol primario de dicha mezcla se protegió selectivamente en forma de éter *t*-butildimetilsilílico por reacción con cloruro de *t*-butildimetilsililo (TBDMSiCl) en presencia de imidazol en el seno de THF, obteniendo una mezcla de éteres silílicos **192** y **193** con 69% de rendimiento, después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice (esquema 67).<sup>69</sup>



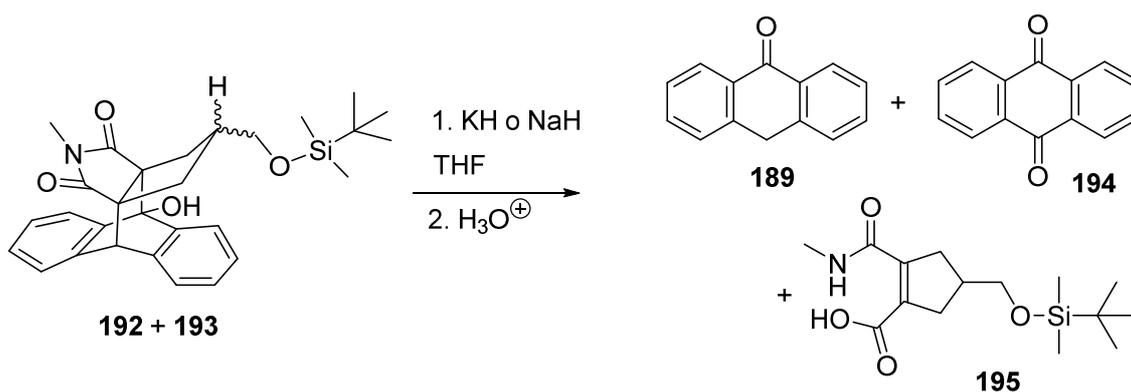
**Esquema 67.** Hidrólisis del éter benciloximetílico de **187** y **188** y protección quimioselectiva del grupo hidroxilo primario de la mezcla de alcoholes **190** y **191** como derivados *t*-butildimetilsilílicos.

La reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de éteres silílicos **192** y **193** se ensayó utilizando como base, NaH o KH, a diferentes temperaturas y tiempos de reacción. En todos los ensayos se obtuvieron mezclas de productos de partida inalterados, antraquinona, antrona y un producto derivado del producto deseado de reacción retro-Diels-Alder (**162**), en el que la función imida se había hidrolizado al correspondiente amido ácido, **195** (esquema 68). En todos los ensayos, inmediatamente después de la adición de la base se observaba la aparición de una coloración naranja indicativa de la formación del anión de la antrona. Cuando se utilizaron condiciones más enérgicas, sólo se observaron productos de degradación no identificados.

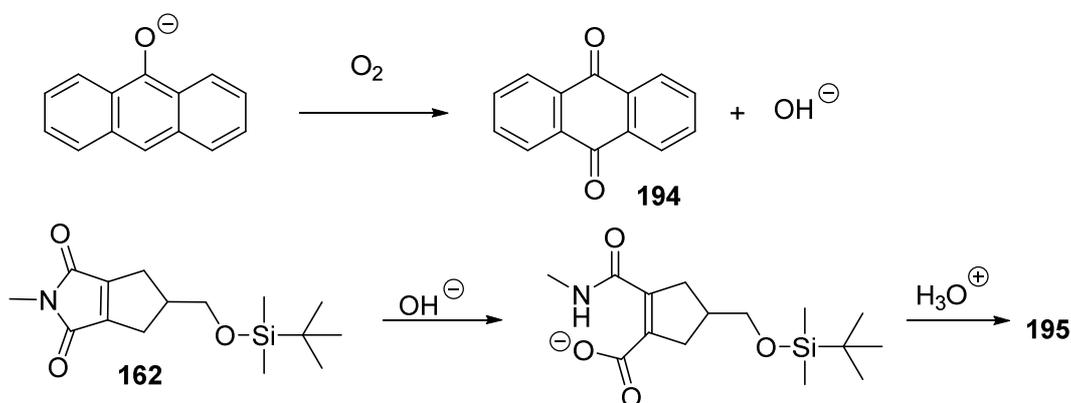
A pesar de trabajar en atmósfera de argón, se formaron cantidades apreciables de antraquinona, que obviamente proviene de la oxidación de la antrona en las condiciones básicas de la reacción, probablemente por oxígeno, oxidación que genera a la vez iones hidróxido, responsables de la conversión de **162** a **195**, después de acidificar la mezcla de reacción (Esquema 69).

<sup>68</sup> a) A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822–7824. b) G. E. Keck, A. P. Truong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2153–2156.

<sup>69</sup> M. G. Banwell, G. R. Clark, D. C. R. Hockless, S. Pallich, *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 691–704.

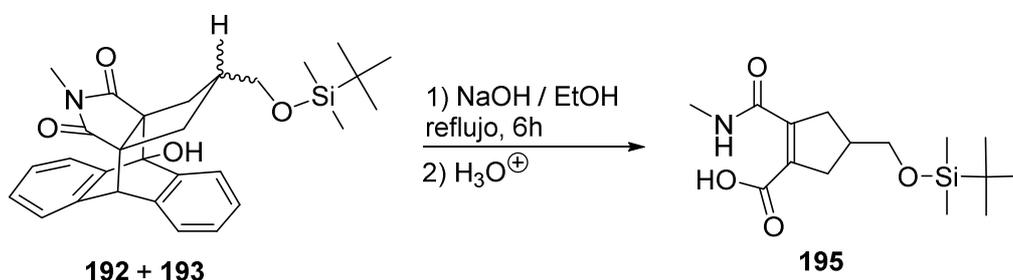


Esquema 68. Ensayos de reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de **192** y **193** inducidos por NaH o KH.



Esquema 69. Oxidación del anión de la antrona a antraquinona e hidrólisis de **162**.

Cuando se hizo reaccionar la mezcla de **192** y **193** con NaOH en EtOH abs. a reflujo durante 6 h, después de acidificar se obtuvo **195** con un 35% de rendimiento. Después de evaporar el etanol, el residuo sólido se lavó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para eliminar los compuestos orgánicos no polares y el residuo, conteniendo la sal sódica de **195**, se acidificó y se extrajo con AcOEt, aislando **195**, con rendimiento moderado y no suficientemente puro para su completa caracterización (Esquema 70).



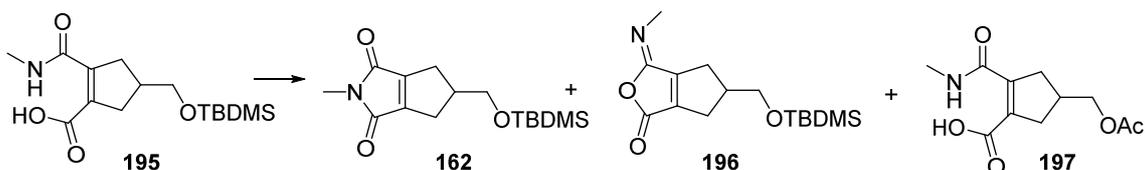
Esquema 70. Reacción retro-Diels-Alder de la mezcla **192** y **193** con NaOH / EtOH abs.

Está descrito que la reacción de ácidos maleámicos con agentes deshidratantes (como anhídrido acético) da mayoritariamente iminolactonas o isoimidias y que estas se pueden

isomerizar a las maleimidas correspondientes por tratamiento con ácido acético a reflujo.<sup>70</sup> En nuestro caso, la reacción del ácido maleámico **195** con ácido acético glacial dio el producto de hidrólisis del éter *t*-butildimetilsilílico y esterificación del alcohol formado con el ácido acético, **197**.

Cuando **195** se trató con anhídrido acético se obtuvo una mezcla de la isoimida **196** y producto de partida, en la que **196** era el producto mayoritario.

Cuando **195** se trató con mezclas de anhídrido acético y ácido acético en diferentes proporciones y a diferentes tiempos de reacción, se obtuvieron mezclas de los mismos productos en diferentes proporciones (Tabla 7). Al alargar el tiempo de reacción, los diferentes productos de la mezcla obtenida (imida, isoimida y producto de partida) mostraban en RMN de <sup>1</sup>H la ausencia del grupo *t*-butildimetilsililo y la presencia de un grupo acetoxi.



condiciones	Reactivos	<b>195</b>	<b>162</b>	<b>196</b>	<b>197</b>
reflujo, 2h	AcOH	----	----	----	Único
reflujo, 2h	Ac <sub>2</sub> O	min	may	min	----
100 °C, 1h	Ac <sub>2</sub> O (0,1 mL) AcOH (0,25 mL)	min	---	may	----
100 °C, 1,5 h	Ac <sub>2</sub> O (0,35 mL) AcOH (0,2 mL)	may	min	min	----
100 °C, 1,5 h	Ac <sub>2</sub> O (0,5 mL) AcOH (0,2 mL)	50%	----	50%	----
100 °C, 5 h	Ac <sub>2</sub> O (0,1 mL) AcOH (0,25 mL)	Mezcla de todos los productos hidrolizados y acetilados.			

Las proporciones de los productos obtenidos fueron determinados por integración en el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de la señal a:  $\delta = 3,60$  ppm (d, 2H, CH<sub>2</sub>O) y  $\delta = 2,96$  ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) para la imida **162**;  $\delta = 3,47$ - $3,57$  ppm (dm, 2H, CH<sub>2</sub>O) y  $\delta = 2,98$  ppm (d, 3H, NH-CH<sub>3</sub>) para el ácido maleámico **195**;  $\delta = 3,53$  ppm (d, 2H, CH<sub>2</sub>O) y  $\delta = 2,26$  ppm (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) para la isoimida **196**;  $\delta = 4,03$  ppm (d, 2H, CH<sub>2</sub>OAc) y  $\delta = 2,07$  ppm (s, 3H, OAc) para el compuesto **197**.

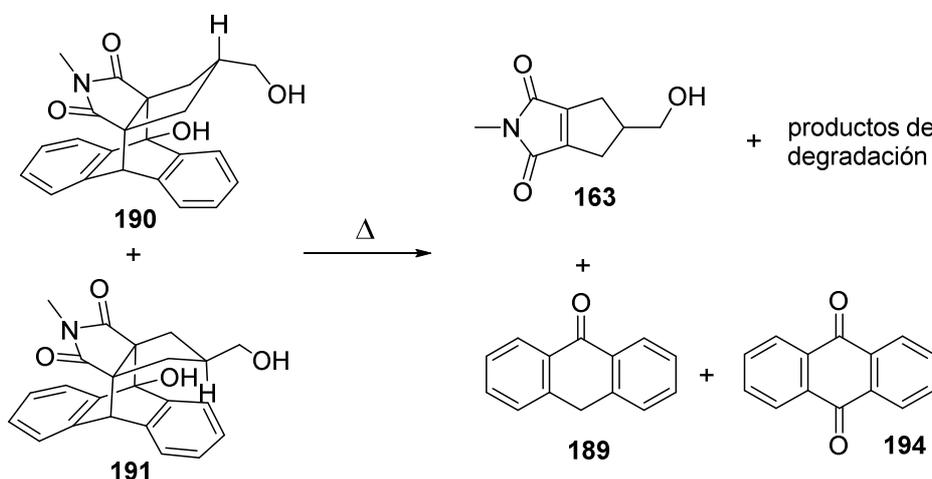
**Tabla 7.** Resultados de la reacción de **195** con AcOH y mezclas Ac<sub>2</sub>O / AcOH.

A la vista de estos resultados, se estudió de nuevo la pirólisis como procedimiento para efectuar la reacción retro-Diels-Alder.

Al calentar al aire en un sublimador (dedo frío) la mezcla estereoisomérica de alcoholes **190** y **191** a 260 – 295 °C (ligeramente por encima de su temperatura de fusión) se obtuvo después de 3 días una mezcla de antraquinona, antrona, mezcla de productos de partida y producto deseado (RMN de <sup>1</sup>H) (Esquema 71). La purificación de la mezcla anterior por cromatografía en columna de gel de sílice permitió separar la antraquinona y la antrona del resto de productos.

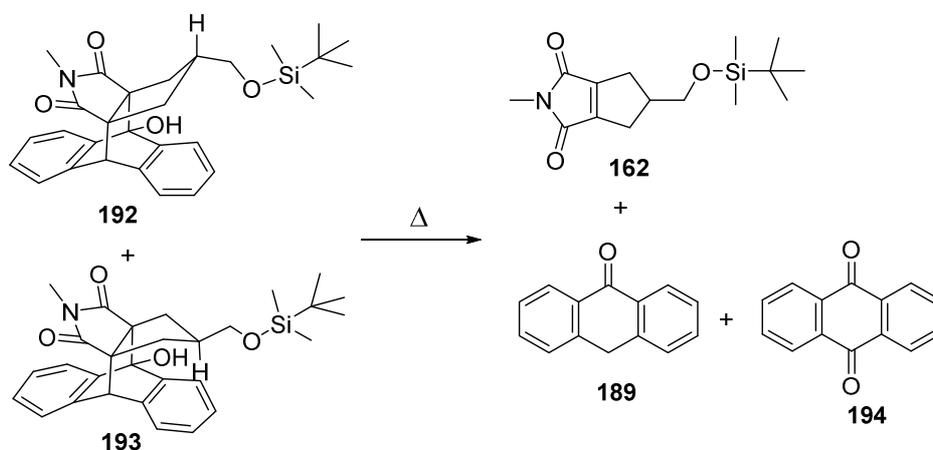
<sup>70</sup> K. P. Haval, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 3557–3563. b) H. S. Lee, J. S. Yu, C. K. Lee, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, 30, 2351–2354. c) R.A. Aitken, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, C. H. Humphries, L. M. McLaughlin, S. J. Wyse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 605–614.

Hay que destacar que en estas condiciones tan drásticas parte del producto de partida se degrada, si bien el residuo de la sublimación aún contenía producto de partida (RMN de  $^1\text{H}$ ). Este resultado sugiere que en estas condiciones tiene lugar la reacción retro-Diels-Alder y que la antrona y el producto deseado formado, una vez condensados en el dedo frío pueden volver a reaccionar en parte para dar la mezcla de partida y, además, parte de la antrona se oxida a antraquinona.



**Esquema 71.** Reacción retro-Diels-Alder térmica de la mezcla de dioles **190** y **191**.

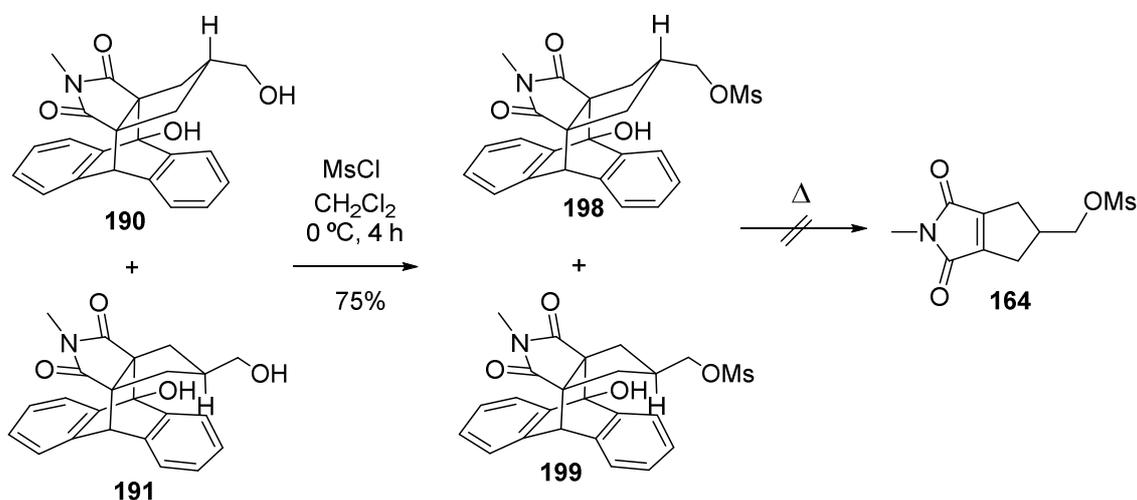
Finalmente, al calentar la mezcla de éteres silícicos **192** y **193** a 150–170 °C (ligeramente por encima de su temperatura de fusión) se obtuvo una mezcla de productos: antraquinona, antrona, producto de partida y producto deseado (RMN de  $^1\text{H}$ ) con buen rendimiento, sin que quedara prácticamente residuo no sublimado. Por cromatografía en columna de gel de sílice del producto sublimado, se aisló el producto deseado **162** con un 62% de rendimiento. Cabe mencionar, que al repetir la reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de éteres silícicos **192** y **193** se tuvo que calentar hasta 270 °C aislando el producto deseado **162** con un 42% de rendimiento, y quedando un residuo formado por productos de degradación (Esquema 72).



**Esquema 72.** Reacción retro Diels-Alder térmica de la mezcla de **192** y **193**.

A la vista de este resultado, nos planteamos sintetizar la mezcla de mesilatos **198** y **199** para estudiar la reacción retro-Diels-Alder con la misma. El tratamiento de la mezcla de dioles **190** y

**191** con un ligero exceso de cloruro de mesilo (1,2 equivalentes) y Et<sub>3</sub>N en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C durante 3 h dio la mezcla de mesilatos **198** y **199** con un 75% de rendimiento. Al intentar sublimar esta mezcla a 170 °C (temperatura ligeramente superior a la de fusión de la misma), se observó la degradación completa del producto de partida en 1 hora, sin observar (RMN de <sup>1</sup>H) la formación del producto esperado **164** (Esquema 73).

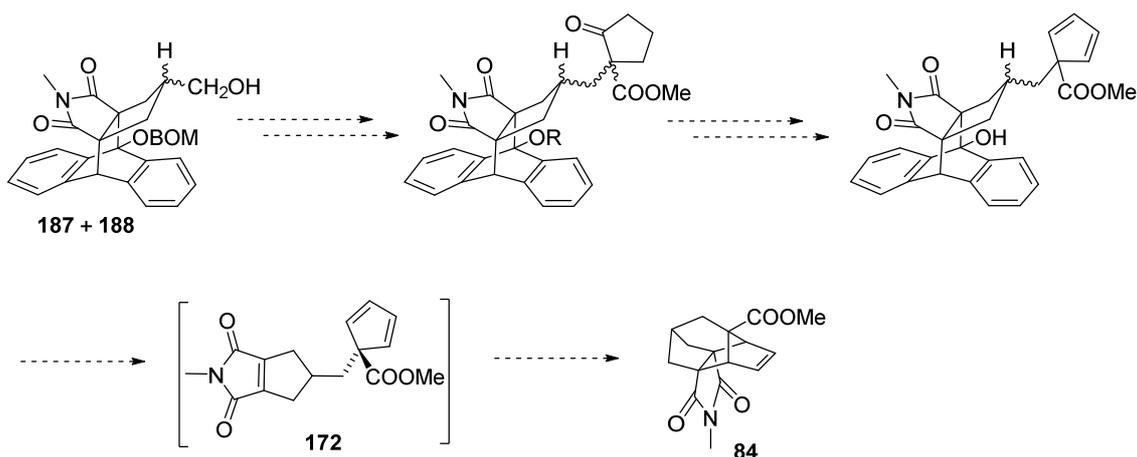


**Esquema 73.** Preparación de la mezcla de mesilatos **198** y **199** e intento de reacción retro-Diels-Alder

De esta manera, se consiguió desarrollar una secuencia sintética para preparar el éter silílico **162** que implicaba una etapa sintética más que la secuencia desarrollada por la Dra. Tània Gómez en su Tesis doctoral, pero con un rendimiento global mucho más elevado que el obtenido previamente (22% a partir de la *N*-metilmaleimida **121** frente al 3,9% a partir de *N*-metilsuccinimida). Este trabajo fue objeto de publicación en la revista Arkivoc.<sup>71</sup>

Llegados a este punto, y no conformes con los resultados obtenidos debido a los problemas observados durante la reacción retro-Diels-Alder, donde la reproducibilidad era limitante, nos propusimos desarrollar una nueva ruta para la obtención del compuesto **84**, siendo esta una combinación de las dos vías desarrolladas anteriormente. La idea consistía en partir de la *N*-metilmaleimida **121** y obtener como se ha descrito anteriormente en el esquema 65 la mezcla estereoisomérica de los alcoholes **187** y **188** y a continuación, seguir toda la ruta sintética, dejando como última etapa la generación de la subestructura de maleimida después de haber elaborado el resto de ciclopentadieno 1,1-disustituido cuya reacción Diels-Alder intramolecular con la subestructura de maleimida daría el compuesto **84** (esquema 74).

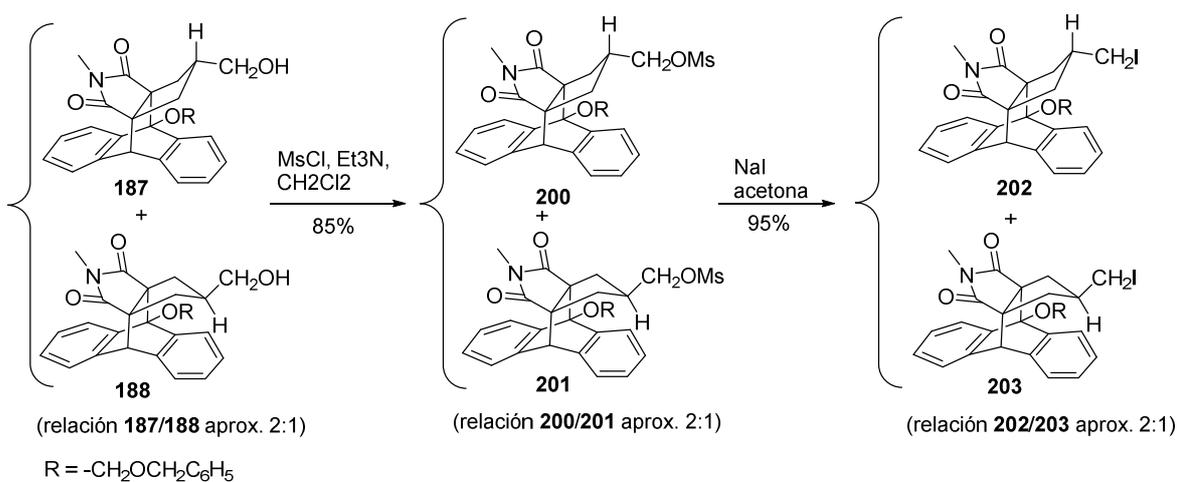
<sup>71</sup> P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, *Arkivoc*, **2014**, (ii), 103-119.



**Esquema 74.** Posible ruta alternativa para la formación del compuesto **84**.

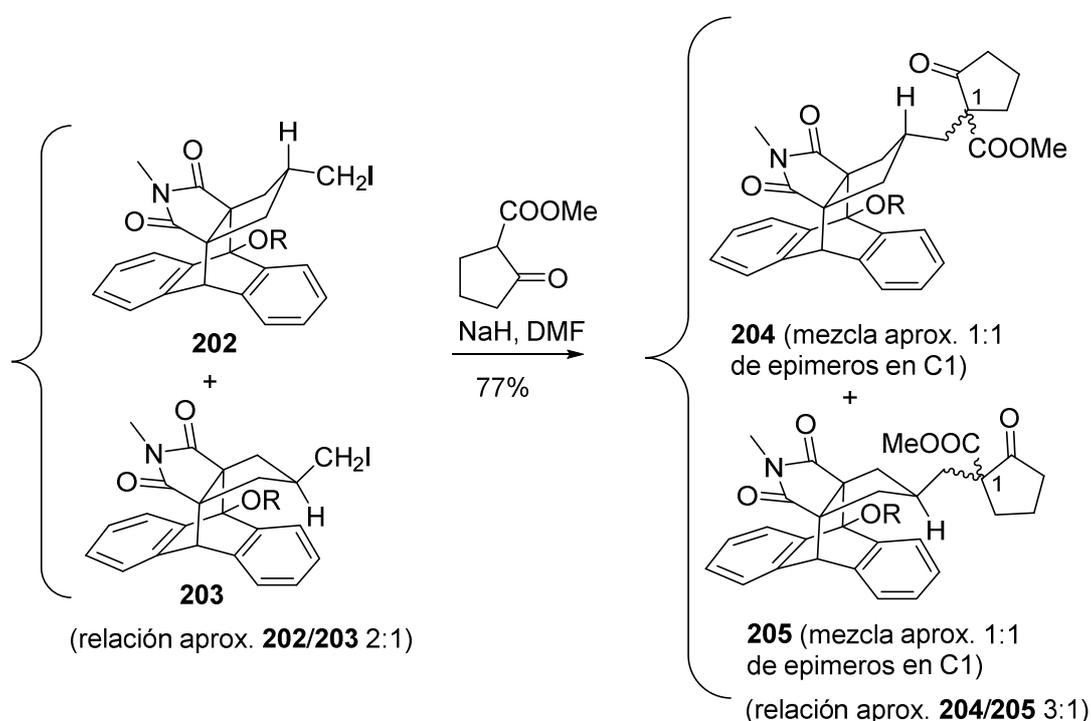
De esta manera, siguiendo la ruta sintética descrita por la Dra. Tània Gómez en su Tesis Doctoral (esquema 59) pero esta vez, manteniendo el doble enlace C=C de la subestructura de *N*-metilmaleimida protegido en forma de aducto Diels-Alder con 9-benciloximetoxiantraceno, se preparó la mezcla de ioduros **202** y **203** a través de la mezcla de mesilatos **200** y **201**. La mezcla de mesilatos **200** y **201** se obtuvo con buen rendimiento (85%) por reacción de la mezcla de alcoholes **187** y **188** con un exceso de cloruro de mesilo y Et<sub>3</sub>N en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0 °C. A continuación, la mezcla de mesilatos **200** y **201** se transformó en la mezcla de ioduros **202** y **203** con un rendimiento del 95% por reacción con NaI en acetona a reflujo (esquema 75).

En ambos casos, la relación estereoisomérica de **200/201** y **202/203** se pudo determinar con la ayuda de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, de manera análoga a lo comentado en el caso de la mezcla **179/181**. En ambos casos, la relación de estereoisómeros era próxima a 2:1, como la mezcla de alcoholes de partida, de acuerdo con lo que cabría esperar.



**Esquema 75.** Formación de la mezcla de ioduros **202** y **203** a partir de la mezcla de alcoholes **187** y **188**.

Para la obtención de los compuestos **204** y **205**, se llevó a cabo la reacción de la mezcla de ioduros **202** y **203** con un exceso de la sal sódica del 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo a 0 °C en el seno de DMF anhidra, siguiendo el procedimiento descrito por la Dra. Tània Gómez para obtener el compuesto **166** (Esquema 59). En nuestro caso, se recuperó el producto de partida inalterado. Al realizar la reacción en las mismas condiciones pero a temperatura ambiente durante 48 h se recuperó de nuevo el producto de partida. Sin embargo, cuando la reacción se efectuó a 80 °C durante 63 h, se obtuvo con 77% de rendimiento la mezcla diastereomérica de los compuestos sin y anti **204** y **205** con una relación aproximada **204/205** = 3:1, determinada a partir de las integrales del espectro de RMN de <sup>1</sup>H, de modo análogo a lo descrito antes para la mezcla **179/181** (esquema 76). En este caso, sin embargo, los compuestos **204** y **205** son en realidad mezclas aproximadamente 1:1 de epímeros en el carbono C1 de la subestructura de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo.

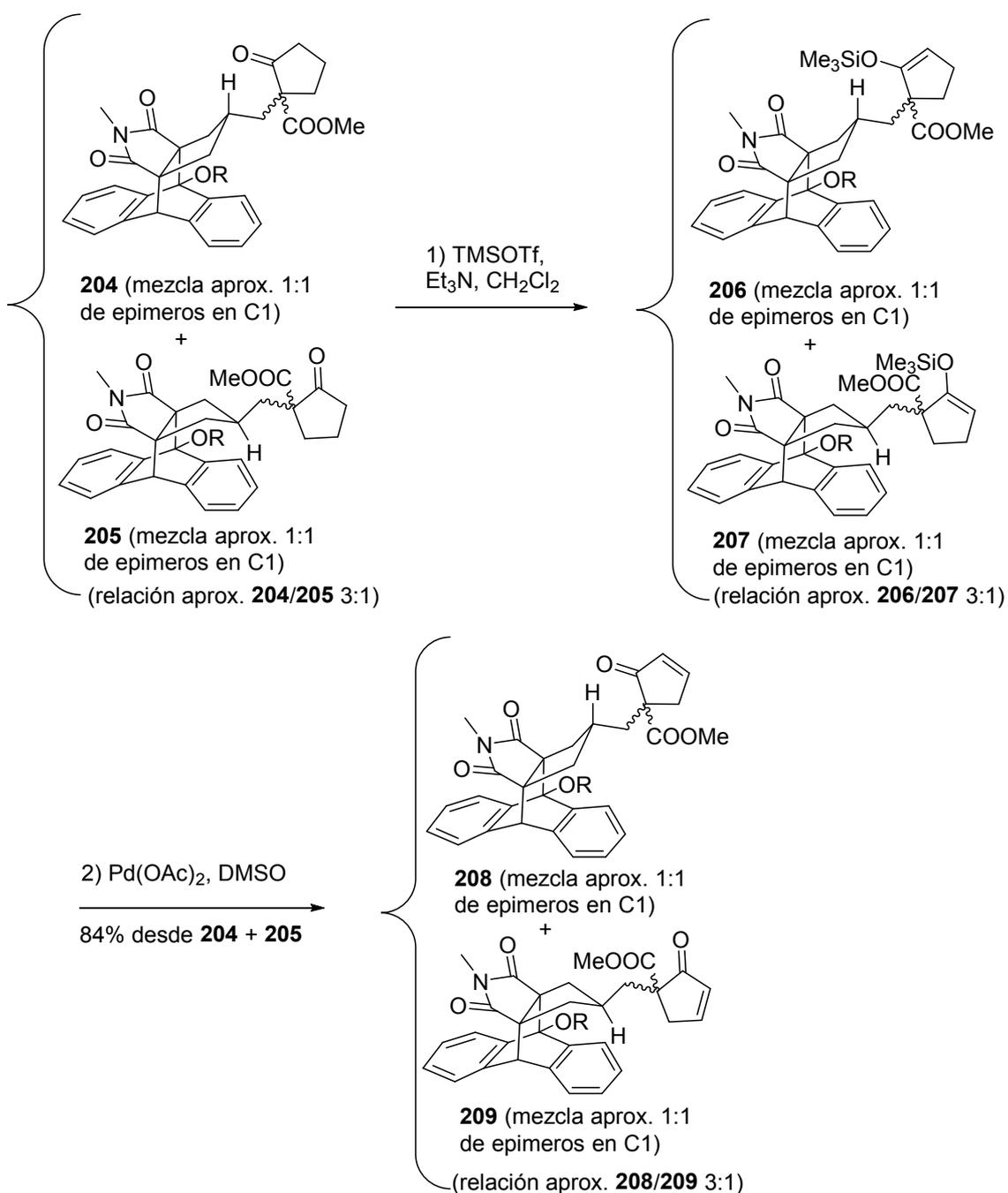


**Esquema 76.** Síntesis de la mezcla de cetonas **204** y **205** a partir de la mezcla de ioduros **202** y **203**.

Una vez obtenida la mezcla de compuestos **204** y **205** se procedió a preparar la mezcla de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas **208** y **209** mediante oxidación con Pd(OAc)<sub>2</sub> de los correspondientes triflato de enol.<sup>72</sup> De esta manera, la reacción de la mezcla de cetonas **204** y **205** con triflato de trimetilsililo en presencia de Et<sub>3</sub>N en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 30 min dio lugar a la mezcla de éteres de enol silílicos **206** y **207**, los cuales fueron utilizados inmediatamente en la siguiente reacción. La oxidación de **206** y **207** utilizando Pd(OAc)<sub>2</sub> en cantidades estequiométricas en el seno de DMSO a temperatura ambiente durante 16 h, dio lugar con un 84% de rendimiento a una mezcla estereoisomérica de las enonas **208** y **209**, siendo cada una

<sup>72</sup> A. R. Angeles, S. P. Waters, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13765-13770.

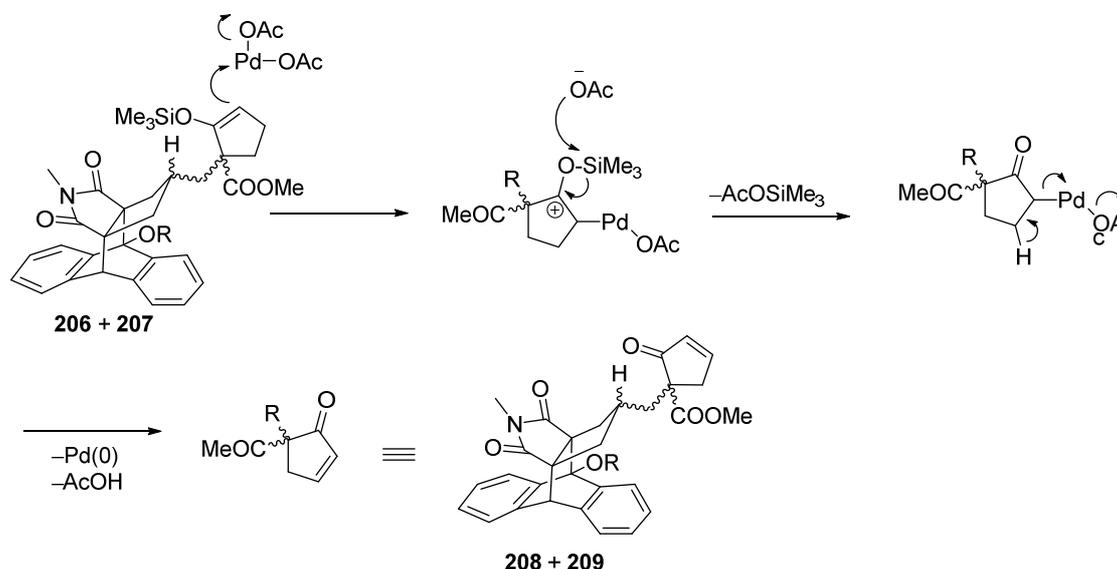
de ellas una mezcla aprox. 1:1 de epímeros en el carbono C1 de la subestructura de ciclopentenocarboxilato de metilo (esquema 77).



**Esquema 77.** Síntesis de la mezcla de enonas **208** y **209** a partir de la mezcla de cetonas **204** y **205**.

Un posible mecanismo para la formación de las enonas **208** y **209** se muestra a continuación en el esquema 78. El ataque electrofílico del Pd(II) a la mezcla de compuestos **206** y **207** daría

el catión indicado que podría evolucionar hacia la cetona indicada, la cual perdiendo Pd(0) y AcOH daría lugar a la mezcla de enonas **208** y **209**.<sup>73</sup>



**Esquema 78.** Mecanismo plausible de oxidación de un éter de enol silílico a enona con Pd(OAc)<sub>2</sub>.

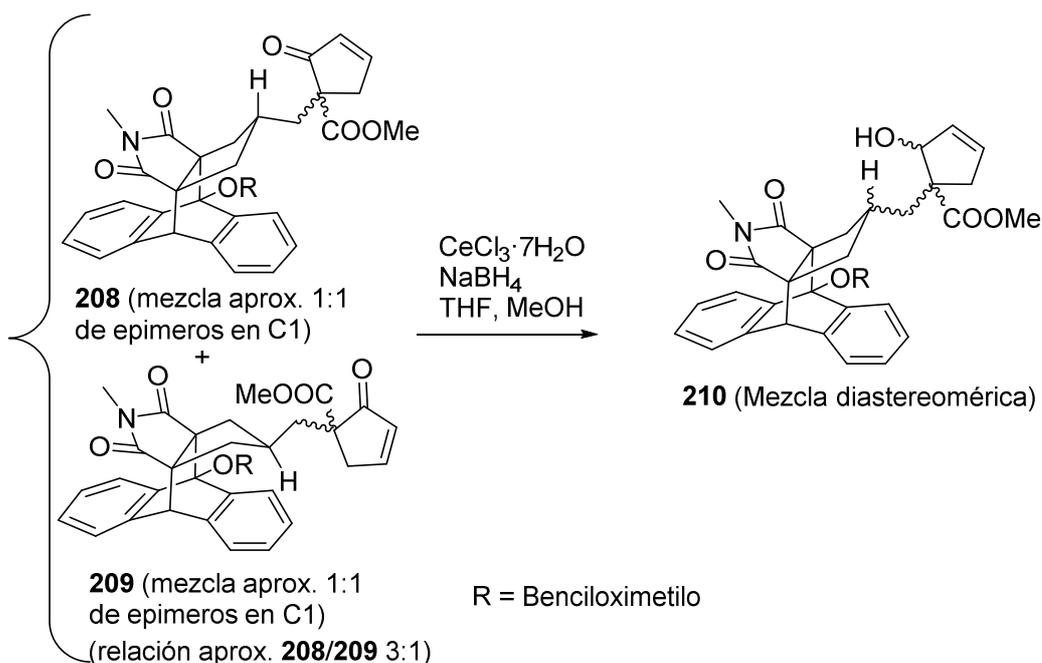
Cabe destacar, que en este caso, no se probó la reacción utilizando las condiciones originales del método de Saegusa,<sup>74</sup> en las cuales se utilizan 0,5 equivalentes de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 0,5 equivalentes de *p*-benzoquinona como co-oxidante, lo que reduce a la mitad la cantidad de Pd(OAc)<sub>2</sub> necesaria (importante al trabajar a gran escala). El hecho de que no se hayan probado esas condiciones se debe a que en la Tesis doctoral de la Dra. Tània Gómez se intentaron aplicar dichas condiciones para obtener el compuesto **168** (Esquema 59), pero los rendimientos obtenidos fueron bajos. Cuando se intentó la reacción utilizando cantidades catalíticas (5-15% molar) de Pd(OAc)<sub>2</sub> en presencia de oxígeno, los resultados fueron aún peores.

La reducción de la mezcla de cetonas insaturadas **208** y **209** con NaBH<sub>4</sub> en presencia de CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O (condiciones de Luche)<sup>75</sup> en el seno de una mezcla de THF y MeOH a – 40 °C durante 1 h, dio lugar a una mezcla diastereomérica de los alcoholes alílicos **210**, los cuales fueron utilizados directamente en la siguiente transformación (esquema 79).

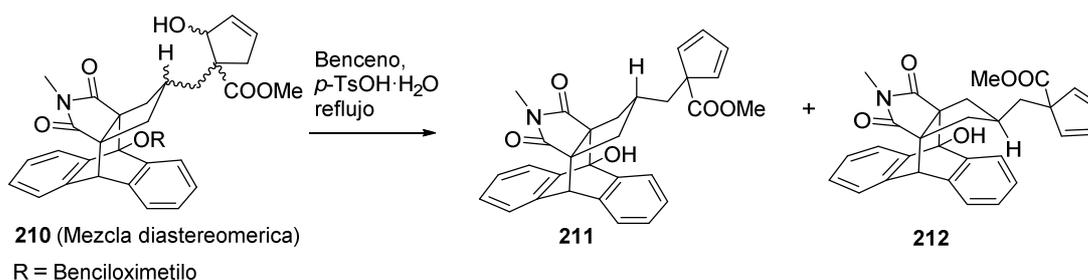
<sup>73</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2007**, p. 1337.

<sup>74</sup> a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1011-1013. b) Y. Ito, M. Sugimoto, In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E.-I. Negishi, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; Vol. 2, p 2873-2879.

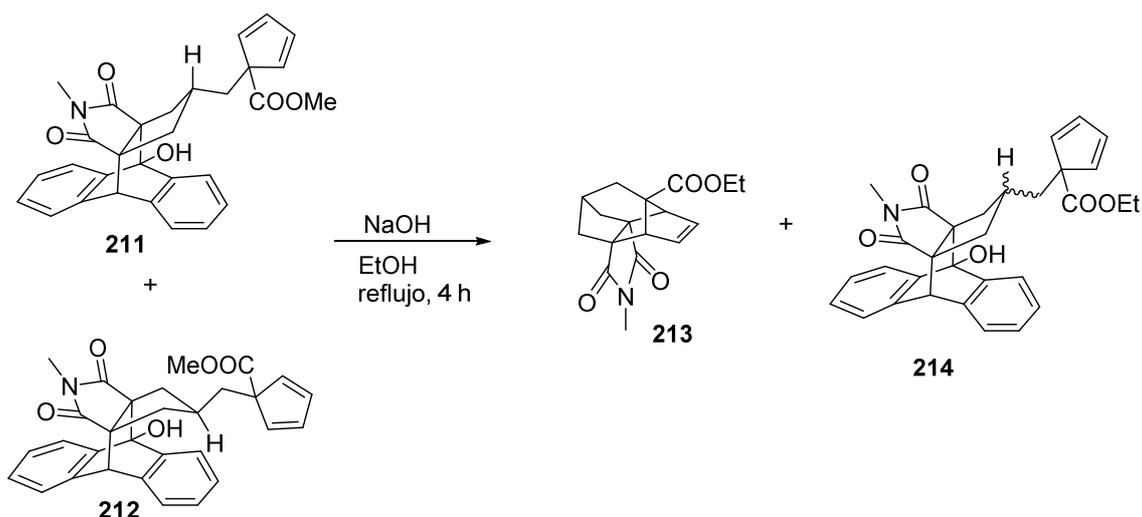
<sup>75</sup> J. L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5848-5849.

Esquema 79. Síntesis de la mezcla de alcoholes **210**.

La deshidratación de la mezcla de alcoholes **210** por reacción con una cantidad catalítica de *p*-TsOH en el seno de benceno a reflujo durante 18 h, eliminando el agua formada azeotrópicamente con un equipo de Dean-Stark, proporcionó una mezcla estereoisomérica de los alcoholes **211** y **212**, los cuales además de contener en su estructura un ciclopentadieno 1,1-disustituido, habían experimentado la hidrólisis del grupo benciloximetoxi (OBOM) (Esquema 80).

Esquema 80. Deshidratación de la mezcla de alcoholes **210** con *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O.

La reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de alcoholes **211** y **212** se ensayó utilizando NaOH como base en el seno de EtOH a reflujo durante 4 h, obteniendo una mezcla 1:1 de producto de partida y producto deseado en ambos casos en forma de esteres etílicos, formados por transesterificación en las condiciones de la reacción (Esquema 81).

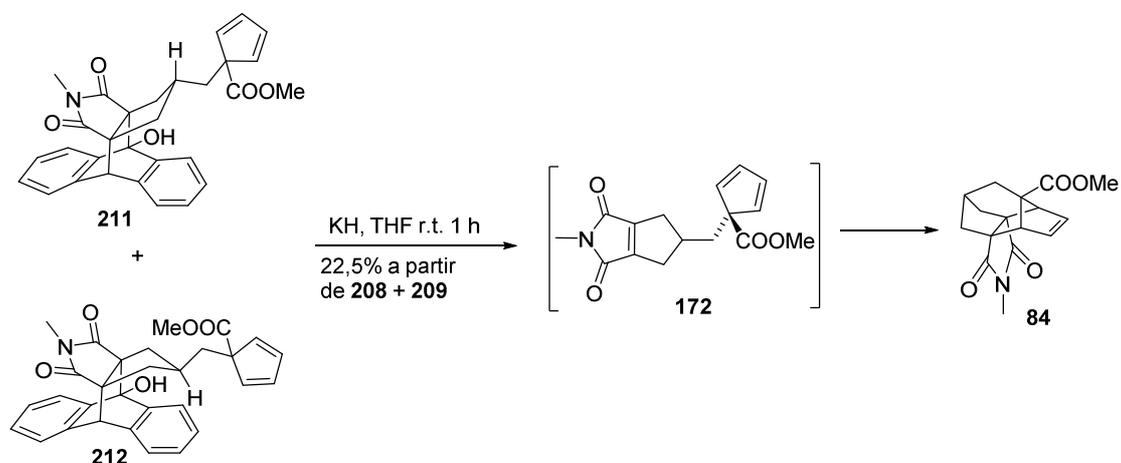


**Esquema 81.** Reacción retro-Diels-Alder de la mezcla de alcoholes **211** y **212** con NaOH / EtOH a reflujo.

Al ensayar la reacción alargando el tiempo de reacción, sólo se obtuvieron productos de degradación no identificados. Al cambiar la base por *t*-butóxido de potasio y utilizando *t*-butanol como disolvente para evitar la transesterificación y operando a reflujo, sólo se observaron productos de degradación.

A la vista de estos resultados, se estudió la pirólisis como procedimiento para realizar la reacción retro-Diels-Alder. Al calentar al aire en un sublimador (dedo frío) la mezcla estereoisomérica de alcoholes **211** y **212** a 200 – 220 °C, no se observó ningún producto condensado en el dedo frío, siendo el residuo recuperado producto de partida.

Finalmente, al utilizar KH como base en el seno de THF anhidro a temperatura ambiente durante 30 minutos, se pudo observar una mezcla 1:1 de producto de partida **211** y **212** y producto deseado **84**. Al aumentar el tiempo de reacción a 1 h, se consiguió obtener el compuesto deseado **84** con un 22.5% de rendimiento desde la mezcla **208** + **209**, en producto purificado por cromatografía en columna y posterior sublimación del producto deseado (esquema 82).



**Esquema 82.** Obtención de **84** a partir de la mezcla de alcoholes **211** y **212** con KH en THF.

Los puntos clave de esta nueva ruta sintética para preparar el compuesto **84** son:

- a) Por un lado, la reacción retro-Diels-Alder que regenera el doble enlace C=C de la función maleimida se lleva a cabo en la última etapa, después de que la mezcla de ciclopentenonas **208** y **209** hayan sido reducidas al ciclopentenol **210**, lo cual evita que tengamos que proteger la subestructura de maleimida en forma de aducto Diels-Alder con furano, como se hace en la secuencia que había desarrollado la Dra. Tània Gómez en su Tesis doctoral.
- b) Aunque la reacción retro-Diels-Alder de la mezcla estereoisomérica de los alcoholes **211** y **212** inducida por base genera el ciclopentadieno **172** (cuya función maleimida puede ser hidrolizada al usar bases tal y como se observó anteriormente en el caso de la mezcla de alcoholes **192** y **193**), la reacción Diels-Alder intramolecular que da lugar al aducto **84** evita la hidrólisis.
- c) En esta secuencia sintética, las etapas de protección y desprotección del grupo hidroxilo de la mezcla estereoisomérica de **187** y **188** en forma de éteres de *t*-butildimetilsililo no son necesarias, ya que se sintetiza directamente la mezcla de mesilatos **200** y **201**.
- d) Inesperadamente, durante la deshidratación de la mezcla estereoisomérica de los alcoholes alílicos **210** se obtuvo la mezcla estereoisomérica de los alcoholes **211** y **212**, en los cuales también se había hidrolizado el grupo benciloximetoxi (OBOM), lo cual ahorra una etapa de la ruta sintética. Cabe destacar, que dicho grupo protector normalmente se hidroliza con ácido trifluoroacético o LiBF<sub>4</sub>, por lo que no es extraño que se hidrolice también en presencia de ácido *p*-TsOH.

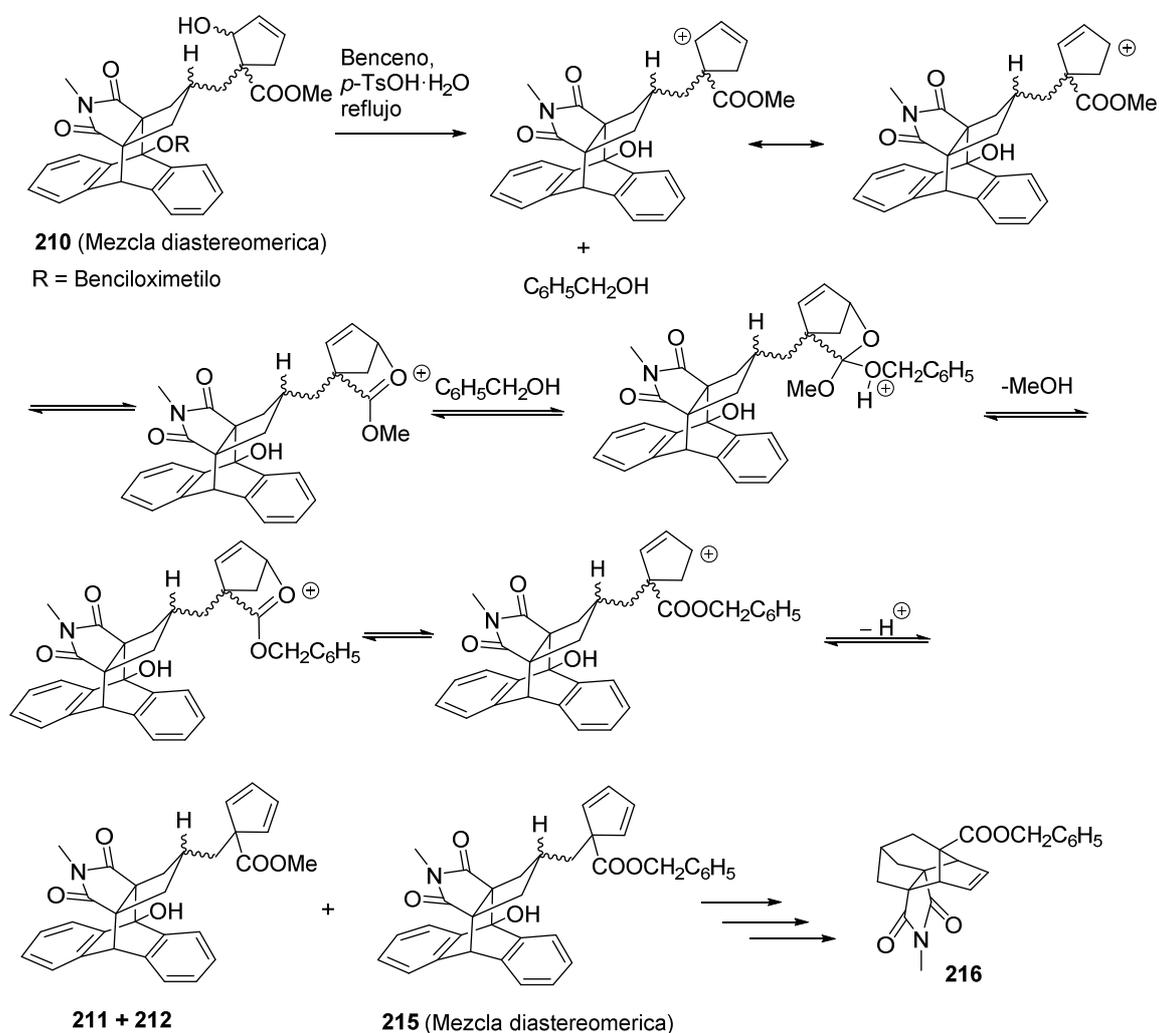
De esta manera, se ha logrado sintetizar el derivado **84** a partir de la *N*-metilmaleimida **121** mediante una nueva ruta sintética que implica 11 etapas en la que se obtiene el producto deseado con un 7,2% de rendimiento global a partir de la *N*-metilmaleimida. Estos resultados mejoran la vía descrita anteriormente en la que se prepara la maleimida **162** de acuerdo con el esquema 60 y a partir de ella el compuesto **84** de acuerdo con el esquema 59, la cual consta de 16 etapas y transcurre con un rendimiento global del 5,8%. Además, la conversión de la mezcla diastereomérica de enonas **208** y **209** al compuesto **84** se lleva a cabo en tan solo 3 etapas, las cuales implican 5 transformaciones en total (reducción de la ciclopentenona al ciclopentenol, deshidratación del ciclopentenol con pérdida simultánea del grupo protector OBOM, retro-Diels-Alder para generar la subestructura de maleimida y finalmente, reacción de Diels-Alder intramolecular) sin necesidad de purificar ninguno de los intermedios y con un rendimiento del 22,5% del producto cromatografiado y sublimado (lo que corresponde a un 74% de rendimiento para cada transformación). Este trabajo fue publicado en la revista *Tetrahedron*.<sup>76</sup>

Sin embargo, y a pesar de los buenos resultados obtenidos, nos dimos cuenta de que durante la deshidratación de la mezcla estereoisomérica de los ciclopentenoles **210** a la mezcla de ciclopentadienos **211** y **212**, además de la desprotección del grupo benciloximetilo, se producía

<sup>76</sup> P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, *Tetrahedron*, **2014**, *17*, 5190-5196.

una transesterificación parcial del éster metílico con el alcohol bencílico formado. Dicho producto, **216**, se pudo observar en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, pero no en la muestra final, ya que este no sublima en las condiciones utilizadas.

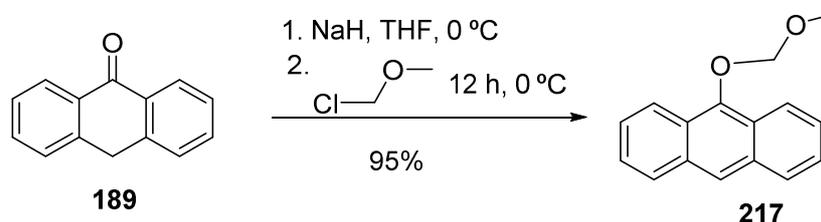
Este proceso de transesterificación requiere del alcohol bencílico que se forma en esta etapa por hidrólisis del grupo protector OBOM y tiene lugar bajo catálisis ácida. Por otro lado, en esta reacción tiene lugar la deshidratación de la subestructura de ciclopentenol a la de ciclopentadieno que debe implicar la formación intermedia de un carbocatión. Parece razonable que esta transesterificación parcial en condiciones suaves pudiera tener lugar a través de un mecanismo como el indicado, que implicaría una activación temporal del grupo éster frente al ataque nucleofílico del alcohol bencílico por coordinación del oxígeno carbonílico con el carbocatión próximo, como se indica en el esquema siguiente (Esquema 83), lo que constituiría un ejemplo de asistencia anquimérica.



**Esquema 83.** Posible mecanismo para la formación del éster bencílico **215**, precursor del compuesto **216**, durante la conversión de la mezcla diastereomérica **210** a la mezcla de dienos **211 + 212**.

A priori, teniendo en cuenta que el compuesto **84** es un intermedio clave para la síntesis del posible precursor dodecaedrárico **59**, no es un problema obtener una mezcla de ésteres metílico y bencílico, puesto que sintéticamente no representa ninguna desventaja. Sin embargo, conscientes de que no resulta elegante y de que se pierde el producto bencílico al sublimar, consideramos la posibilidad de realizar la ruta sintética cambiando el grupo protector benciloximetilo (O-BOM) por el metoximetilo (O-MOM). Esto podría hacer aumentar el rendimiento global, ya que aunque se produjera la transesterificación durante la etapa de deshidratación, el producto resultante seguiría siendo el éster metílico.

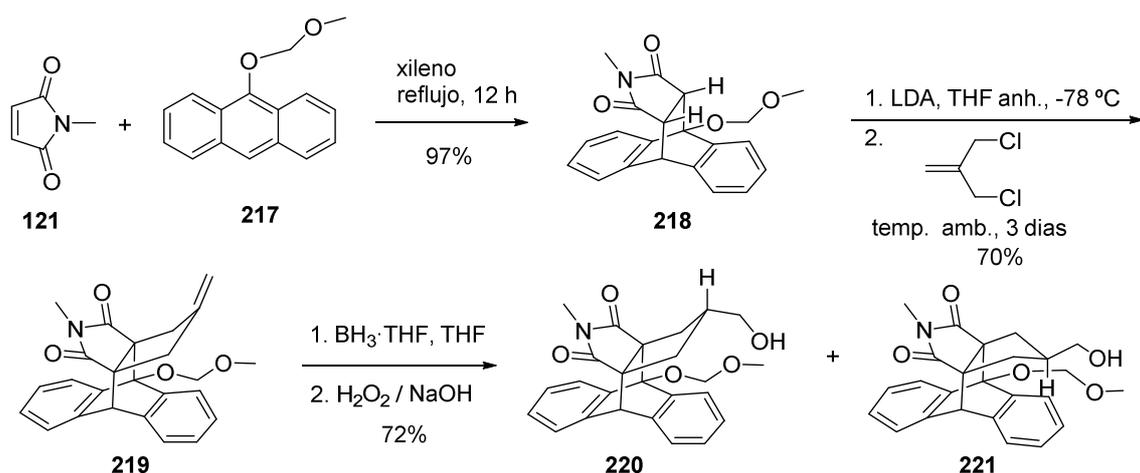
Para ello, se sintetizó el 9-metoximetoxiantraceno siguiendo el procedimiento descrito anteriormente para el 9-benciloximetoxiantraceno. En este caso, el tratamiento de la sal sódica de la antrona con cloruro de metoximetilo (MOMCl) dio lugar al compuesto **217** con un 95% de rendimiento (Esquema 84).



Esquema 84. Preparación de 9-(metoximetoxi)antraceno **217**.

A partir de aquí, se siguieron las etapas sintéticas descritas anteriormente para la serie con el grupo benciloximetilo como protector.

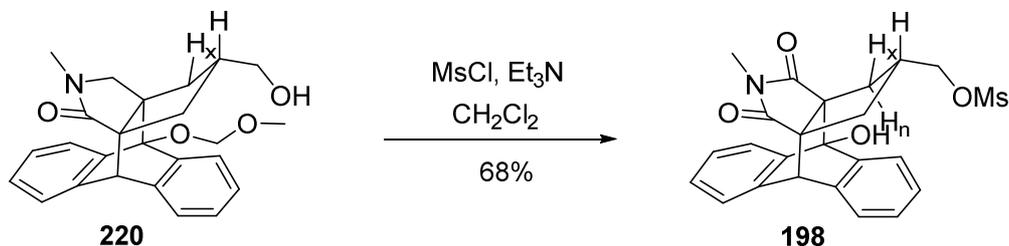
En este caso, la reacción de Diels-Alder de la maleimida **121** con el 9-metoximetoxiantraceno **217** a reflujo de xileno durante 12 h dio lugar al aducto **218** con un 97% de rendimiento. La anelación de **218** con 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno en las condiciones descritas anteriormente dio el compuesto **219** con un 70% de rendimiento. A continuación, por hidrobioración de **219** con el complejo de  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$  seguido de oxidación con  $\text{H}_2\text{O}_2 / \text{NaOH}$ , se obtuvo con un 72% de rendimiento la mezcla diastereomérica de los alcoholes **220** y **221** con una relación aproximada **220/221** = 2:1 determinada por el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , de forma análoga a lo descrito para los compuestos correspondientes con el grupo protector OBOM (Esquema 85). En este caso, y a diferencia de la ruta descrita con el 9-benciloximetoxiantraceno, la mezcla se pudo separar por cromatografía en columna de gel de sílice, pudiéndose caracterizar ambos estereoisómeros completamente. Todos los compuestos de esta serie como los de la anterior con el grupo OBOM son racematos y se han caracterizado como tales.



Esquema 85. Síntesis de la mezcla de alcoholes **220** y **221**.

A partir de aquí, continuamos la síntesis únicamente con el estereoisómero mayoritario **220** con el objetivo de poder caracterizar completamente las mezclas de los racematos **222** y **223**.

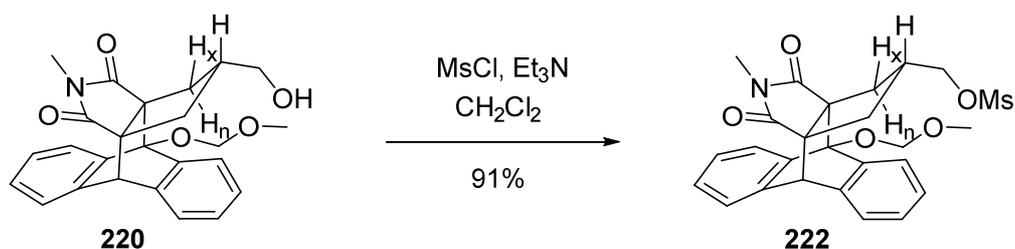
De esta manera, partiendo del estereoisómero mayoritario sin **220**, se procedió a preparar el mesilato **222** por tratamiento con un exceso de cloruro de mesilo en presencia de  $\text{Et}_3\text{N}$  en el seno de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 4 h. Sin embargo, y aunque por RMN de  $^1\text{H}$  del crudo de reacción se había observado la formación del producto deseado **222**, al realizar la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, se obtuvo, con un 68% de rendimiento, el mesilato con el grupo protector OMOM hidrolizado **198** (Esquema 86).



Esquema 86. Formación del mesilato **198**.

Aunque este hecho no se había observado durante la ruta realizada con el grupo protector benciloximetilo, es razonable que el grupo metoximetilo, menos lipófilo sea más lábil al medio ácido y se hidrolice durante la cromatografía en columna de gel de sílice.

Por ello, al repetir la operación pero utilizando alúmina básica para la purificación por cromatografía en columna se pudo obtener, con un 91% de rendimiento, el producto deseado **222** (Esquema 87).

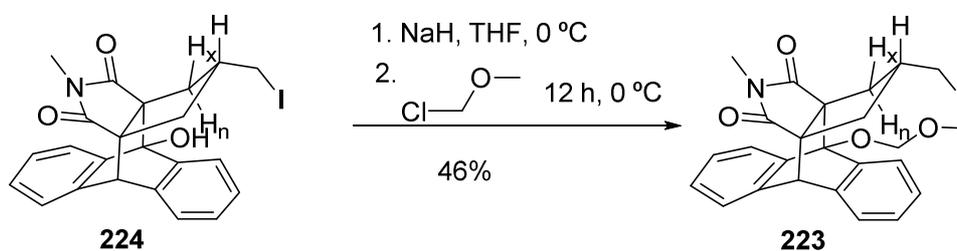
Esquema 87. Preparación del mesilato **222**.

A continuación, se transformó el mesilato **222** en el ioduro **223** con un rendimiento del 87% por reacción con NaI en el seno de acetona a reflujo y utilizando también alúmina básica para la purificación mediante cromatografía en columna (Esquema 88).

Esquema 88. Síntesis del ioduro **223**.

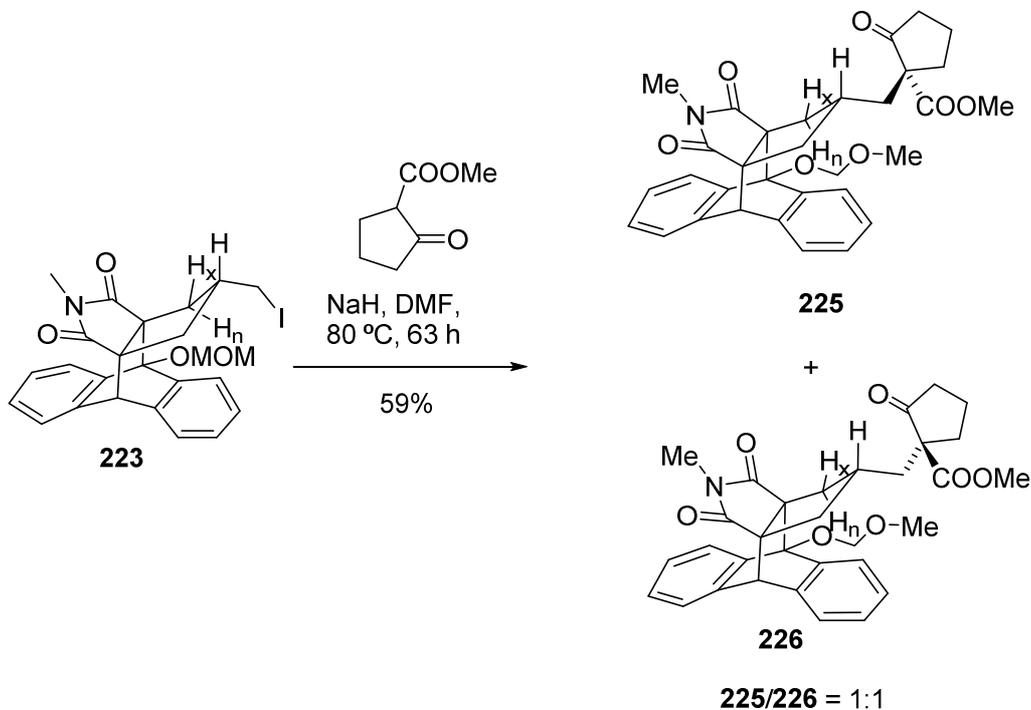
El compuesto iodado **223** se va hidrolizando con el paso del tiempo y es conveniente utilizarlo rápidamente en la siguiente reacción. Probablemente, el compuesto **223** puede descomponerse generando trazas de ácido yodhídrico que pueden catalizar la hidrólisis del grupo protector O-MOM.

Afortunadamente, se pudo recuperar parcialmente el producto deseado **223** mediante reacción de la sal sódica del producto hidrolizado **224** con cloruro de metoximetilo, obteniéndose el producto deseado con 46% de rendimiento (Esquema 89).

Esquema 89. Reprotección como O-MOM del alcohol **224**.

A continuación, se hizo reaccionar el ioduro **223** con un exceso de la sal sódica del 2-oxociclopentano-1-carboxilato de metilo a 80 °C durante 63 h tal como se hizo en el caso de la

mezcla de **202** + **203**, obteniéndose la mezcla de racematos **225** y **226** con un 59% de rendimiento (Esquema 90). En este caso, mediante sucesivas cristalizaciones de la mezcla de racematos **225** y **226** de AcOEt y hexano se consiguió separar uno de los estereoisómeros, el cual pudo ser caracterizado completamente y establecer su configuración relativa mediante difracción de rayos X y que corresponde al estereoisómero **225** (Figura 37).



Esquema 90. Síntesis de la mezcla de cetonas **225** y **226**.

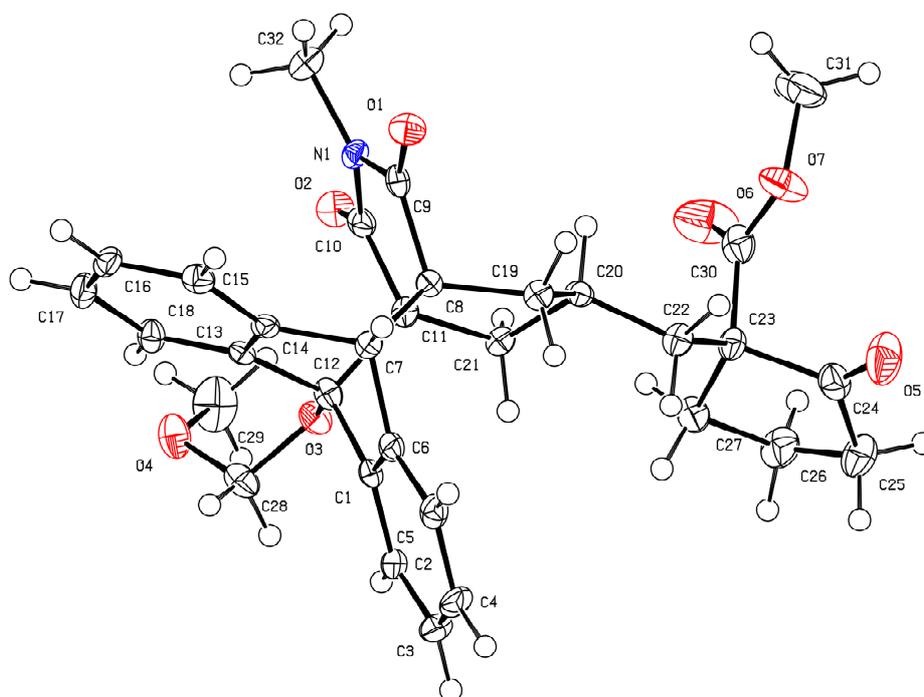
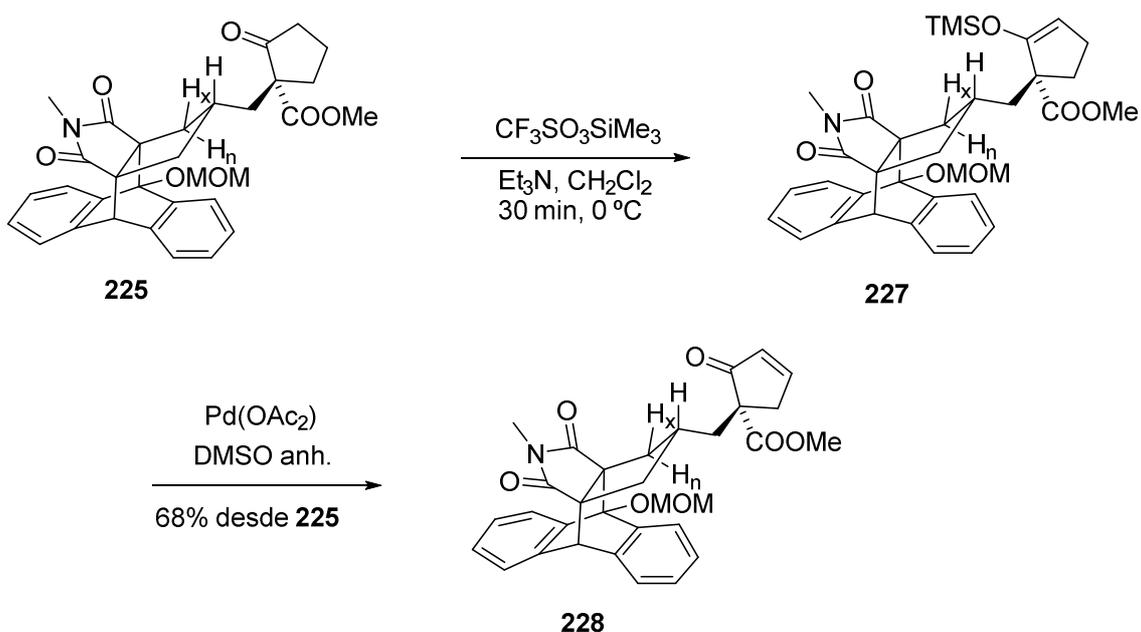


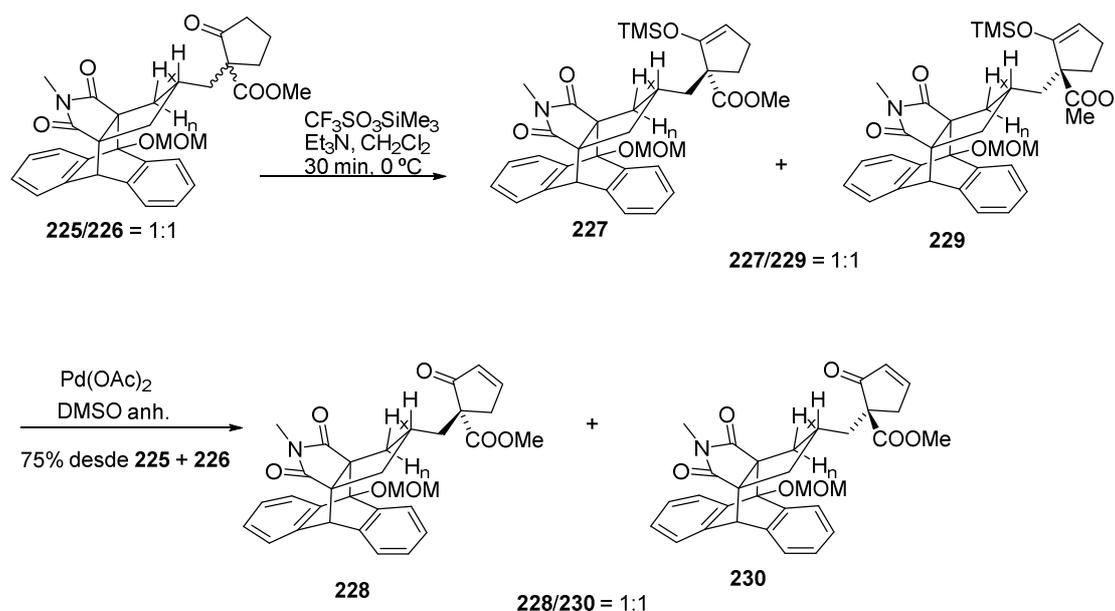
Figura 37. Representación ORTEP del compuesto **225**.

Este único estereoisómero **225** se utilizó en la siguiente transformación, obteniendo la correspondiente enona **228** por oxidación con Pd(OAc)<sub>2</sub> del correspondiente triflato de enol. Para ello, se trató la cetona **225** con triflato de trimetilsililo en presencia de Et<sub>3</sub>N en el seno de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 30 min y se obtuvo el éter de enol silílico **227** que se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción. Por reacción de **227** con Pd(OAc)<sub>2</sub> en cantidades estequiométricas y en el seno de DMSO a temperatura ambiente durante 16 h se obtuvo la enona **228** con un 68% de rendimiento desde **225** (Esquema 91).



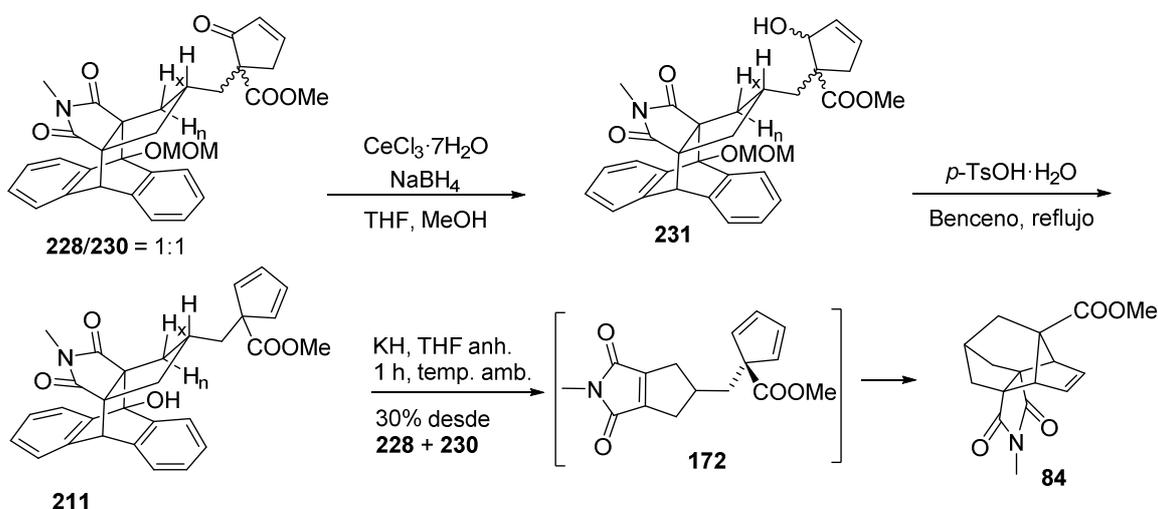
Esquema 91. Síntesis de la enona **228** a partir de la cetona **225**.

Cuando la reacción se llevó a cabo con la mezcla estereoisomérica de cetonas **225/226** en relación aproximada 1:1, se obtuvo la mezcla de enonas **228/230** en relación 1:1 con un 75% de rendimiento (Esquema 92).



**Esquema 92.** Síntesis de la mezcla de enonas **228** y **230** a partir de la mezcla de cetonas **225** y **226**.

A continuación, siguiendo la metodología descrita anteriormente para el caso de los derivados O-BOM, se llevó a cabo la reducción de la mezcla de cetonas insaturadas **228** y **230** con  $\text{NaBH}_4$  en presencia de  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  en THF y MeOH a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h, dando lugar a la mezcla de alcoholes alílicos **231**, los cuales fueron utilizados directamente en la siguiente reacción. La deshidratación de la mezcla de alcoholes **231** por reacción con una cantidad catalítica de *p*-TsOH en el seno de benceno a reflujo durante 18 h con un equipo de Dean-Stark, proporcionó el alcohol **211**. Finalmente, por reacción de este con KH en THF anhidro a temperatura ambiente durante 1 h, tuvo lugar la reacción retro-Diels-Alder seguido de la Diels-Alder intramolecular, proporcionando el aducto **84** con un 30% de rendimiento desde la mezcla de cetonas insaturadas **228** y **230** (esquema 93).



**Esquema 93.** Formación del tetraciclo **84** a partir de la mezcla de cetonas **228** y **230**.

Una vez completada la nueva síntesis de compuesto **84** utilizando la secuencia sintética desarrollada anteriormente, pero cambiando el grupo protector O-BOM por O-MOM, para evitar la formación del éster bencílico **216** podemos concluir que esta secuencia no es tan conveniente a la desarrollada previamente desde el punto de vista sintético, por los siguientes motivos:

(1) El aspecto más débil de esta última secuencia sintética deriva de la labilidad del grupo protector O-MOM frente a la hidrólisis ácida, lo que se traduce en que algunos productos no se pueden purificar por cromatografía en columna de gel de sílice, aunque si pueden purificarse por cromatografía en alúmina básica. Incluso, el derivado iodado **223** se va hidrolizando con el paso del tiempo, una vez aislado.

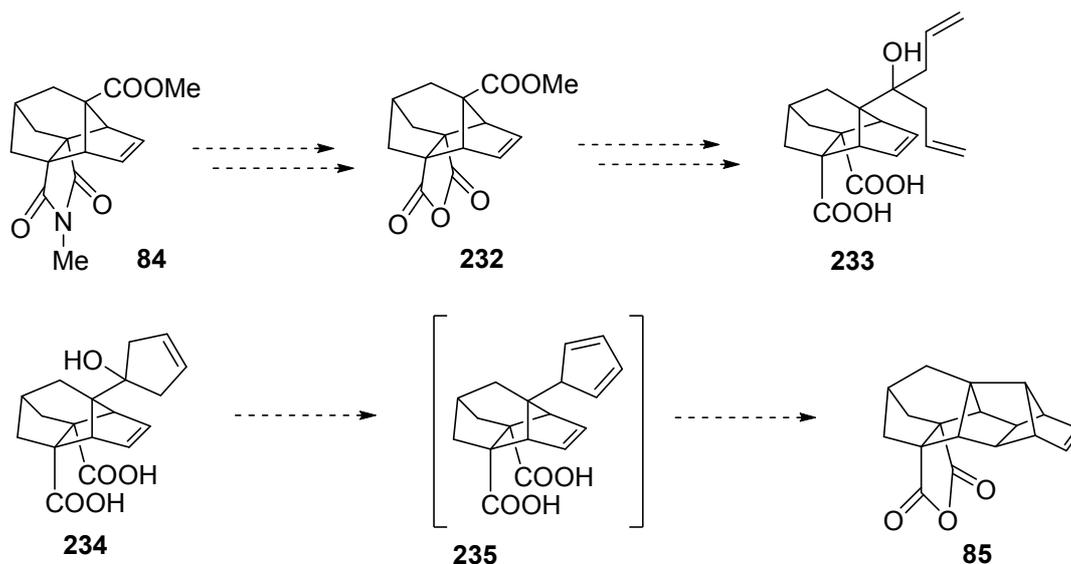
(2) El rendimiento global de la secuencia con el grupo protector O-MOM (5,1%) es inferior al de la correspondiente secuencia con el grupo protector O-BOM (7,2%), implicando ambas secuencias el mismo número de etapas.

El único aspecto positivo de la secuencia con O-MOM frente a la secuencia con O-BOM deriva del hecho que la mezcla de alcoholes **220** y **221** pudo separarse por cromatografía en columna, lo que permitió llevar a cabo la secuencia sintética con sólo uno de los estereoisómeros en forma de racemato y caracterizar completamente el mesilato y derivado iodado correspondientes.

Además, los compuestos diastereómeros **225** y **226** obtenidos en proporción aproximadamente 1:1 por reacción del precursor iodado **223** con la sal sódica del 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, pudieron separarse por cristalización y de uno de ellos se pudo obtener la configuración relativa por difracción de rayos X.

Por tanto, desde el punto de vista sintético queda claro que la secuencia a utilizar para preparar el compuesto **84** es la que utiliza el O-BOM como grupo protector del hidroxilo.

Disponiendo de cierta cantidad de **84**, nos planteamos continuar adelante a partir de dicho producto y tratar de transformarlo en el compuesto heptacíclico **85**. Para ello, nos planteamos la ruta sintética que se indica a continuación en el Esquema 94.

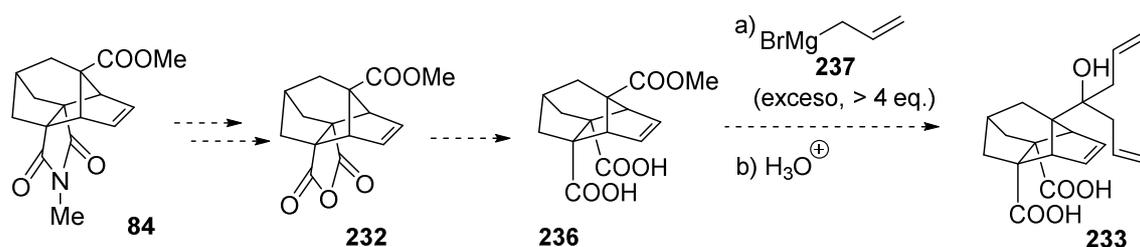


**Esquema 94.** Posible secuencia sintética para la obtención del compuesto heptacíclico **85**.

La ruta sintética planteada prevé la transformación del compuesto **84** al compuesto **85** a través de varias etapas:

- La conversión de la función imida en diácido,
- La doble reacción de bromuro de alilmagnesio sobre el grupo éster para obtener **233**,
- La elaboración del ciclopentadieno 1,1-disustituido **235** a través de una reacción de metátesis con cierre de anillo y posterior deshidratación y
- La reacción de Diels-Alder intramolecular del compuesto **235**

El compuesto **84** contiene en su estructura un grupo imida además del grupo éster. Teniendo en cuenta el Esquema 16 (página 23 del apartado objetivos) la función imida del compuesto **84** debe ser transformada en dos átomos de iodo en el compuesto **86** y la introducción de los átomos de iodo se plantea llevarla a cabo a través de una doble iododescarboxilación de un diácido por reacción con iodobenceno diacetato y iodo, bajo irradiación fotoquímica. Por otro lado, es razonable pensar que la función imida pueda reaccionar con el bromuro de alilmagnesio compitiendo con la función éster, por ello nos planteamos en primer lugar hidrolizar el compuesto **84** al diácido **236**. Es bien conocido que los grupos carboxilo no reaccionan con reactivos de Grignard, ya que en las condiciones de la reacción se transforman rápidamente en las correspondientes sales de magnesio a través de una reacción ácido/base entre el ácido carboxílico y el reactivo de Grignard. Los grupos carboxilato formados, menos deficientes en electrones, ya no reaccionan con reactivos de Grignard, aunque si lo hacen con reactivos organolíticos que son nucleófilos mucho más reactivos (esquema 95). Aunque no es evidente el resultado de esta secuencia para obtener el compuesto **233**, debido a que la sal doble de magnesio de **236** no será soluble en el medio de reacción (THF), decidimos estudiarla, antes de plantear otra vía alternativa.

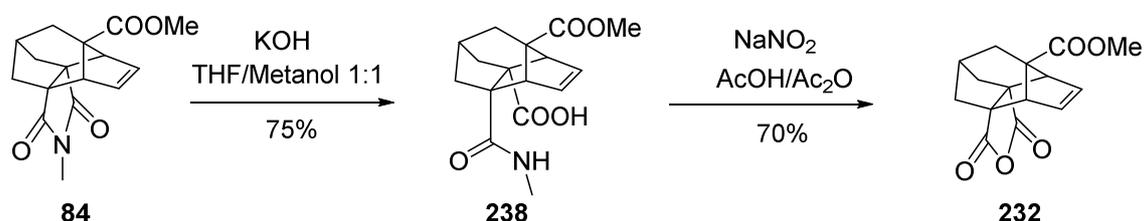


Esquema 95. Posible vía de acceso al compuesto **233**.

Para la obtención del compuesto **232** se hidrolizó el grupo imida del compuesto **84** por tratamiento con KOH en el seno de una mezcla MeOH / agua 1:1 a temperatura ambiente durante 15 h, obteniéndose el compuesto **238** con un 75% de rendimiento.

Es de destacar la facilidad con que tiene lugar esta hidrólisis teniendo en cuenta que ambos carbonos alfa carbonílicos de la imida son cuaternarios y teníamos la experiencia previa de haber fracasado en todos los intentos de hidrólisis básica de la imida **134**, que incluyen calefacción a reflujo con NaOH o KOH en el seno de trietilenglicol durante 48 horas (esquema 47, página 51) y que está menos impedida, ya que sus carbonos alfa-carbonílicos son terciarios en lugar de cuaternarios. Esta facilidad de hidrólisis del compuesto **84** nos hace pensar que probablemente **84** experimenta, previamente a la hidrólisis, una reacción retro-Diels-Alder que la transforma en la maleimida **172**. Este tipo de maleimidias, sabemos que se hidrolizan muy fácilmente en medio básico. Véanse, por ejemplo los esquemas 68 a 70 (página 126).

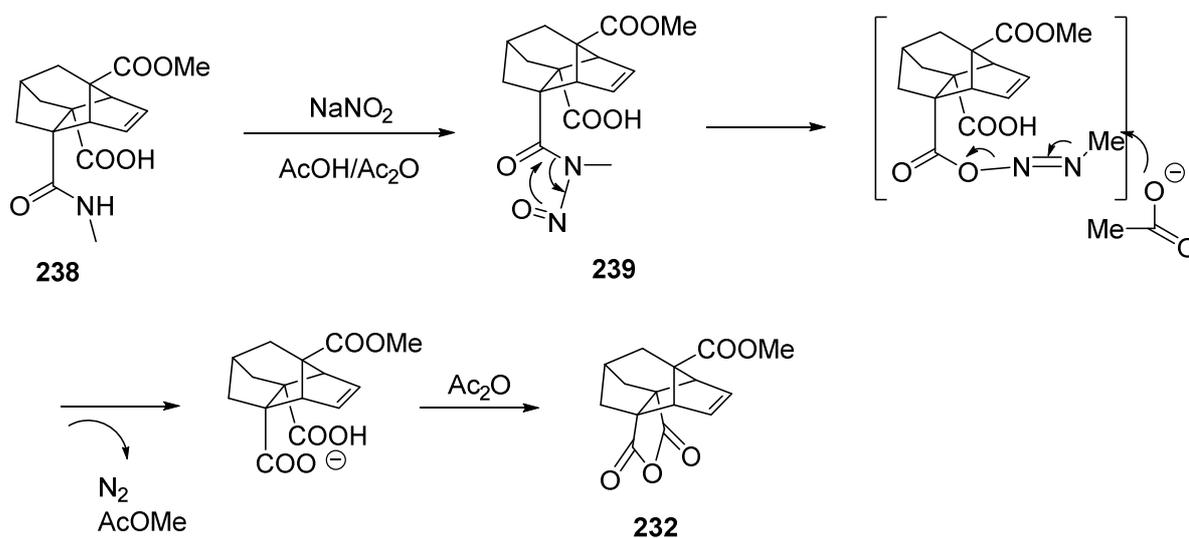
Curiosamente, como se verá más adelante, la posterior hidrólisis de la función amida del compuesto **238** no pudo llevarse a cabo en condiciones básicas enérgicas, similares a las utilizadas en los intentos de hidrólisis de **134**. La hidrólisis se logró, finalmente, siguiendo una metodología similar a la descrita por Cristian Samor en 2008.<sup>77</sup> El ácido amida **238** se sometió a nitrosación por reacción con NaNO<sub>2</sub> en el seno de una mezcla de ácido acético y anhídrido acético. En las condiciones de la reacción, el compuesto nitrosado se transforma en el anhídrido **232** con un 70% de rendimiento (esquema 96).



Esquema 96. Preparación del compuesto **232** a partir del tetraciclo **84**.

<sup>77</sup> C. Samor, A. Guerrini, G. Varchi, G. L. Baretta, G. Fontana, E. Bombardelli, N. Carenini, F. Zunino, C. Bertucci, J. Fiori, A. Battaglia, *Bioconjugate Chem.*, **2008**, *19*, 2270-2279.

Un posible mecanismo para la obtención de **232** a partir del compuesto **238** se muestra en el esquema 97. Como se ve, la *N*-nitrosoamida puede experimentar la transposición indicada dando un intermedio (1-aciloxi-2-metildiazeno) que por ataque del anión acetato sobre el metilo, con pérdida de nitrógeno daría lugar a la formación de un grupo carboxilato a partir de la amida inicial. Como en el medio de reacción hay anhídrido acético, el producto de hidrólisis formado se transforma en el anhídrido cíclico correspondiente **232**.



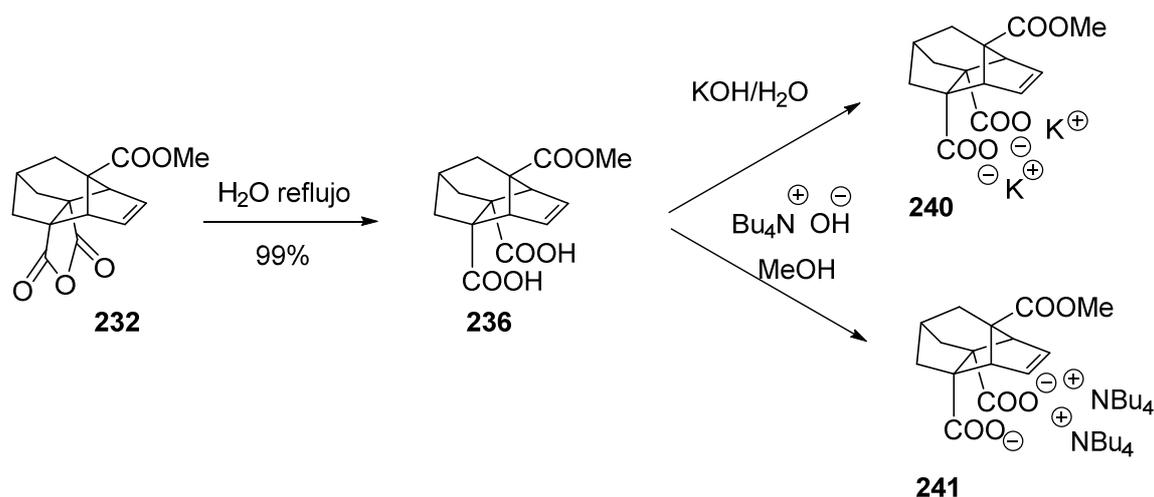
Esquema 97. Posible mecanismo para la obtención del compuesto **232**.

Una vez obtenido el anhídrido **232**, se hidrolizó por calentando en agua a reflujo durante 16 h. Pasado este tiempo, se obtuvo el diácido **236** con un 99% de rendimiento.<sup>78</sup>

Llegados a este punto, y con el objetivo de realizar la doble reacción de Grignard sobre el grupo éster del compuesto **236**, decidimos preparar la sal dipotásica y estudiar su solubilidad en THF en presencia del éter 18-corona-6. La sal dipotásica **240** se obtuvo por reacción de **236** con la cantidad estequiométrica de una disolución de KOH 0,12 N, seguido de evaporación a sequedad de la disolución obtenida en un rotavapor. Todos los intentos de disolver la sal **240** en THF, a temperatura ambiente o calentando en presencia de exceso de 18-corona-6 (hasta 10 equivalentes) resultaron infructuosos.

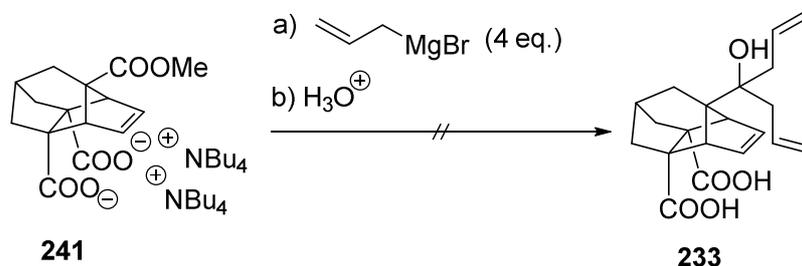
Por otro lado, se preparó la doble sal de tetrabutilamonio **241**, por reacción de **236** con la cantidad equivalente de una disolución 0,1 M de hidróxido de tetrabutilamonio en metanol, seguido de evaporación a sequedad de la disolución resultante. Esta sal resultó totalmente soluble en THF a temperatura ambiente (esquema 98).

<sup>78</sup> P. Areces, M. C. Pozo, E. Roman, J. A. Serrano, *Heterocycles*, **2000**, *53*, 81-92.



Esquema 98. Hidrólisis del compuesto **232** y obtención de las sales **240** y **241**.

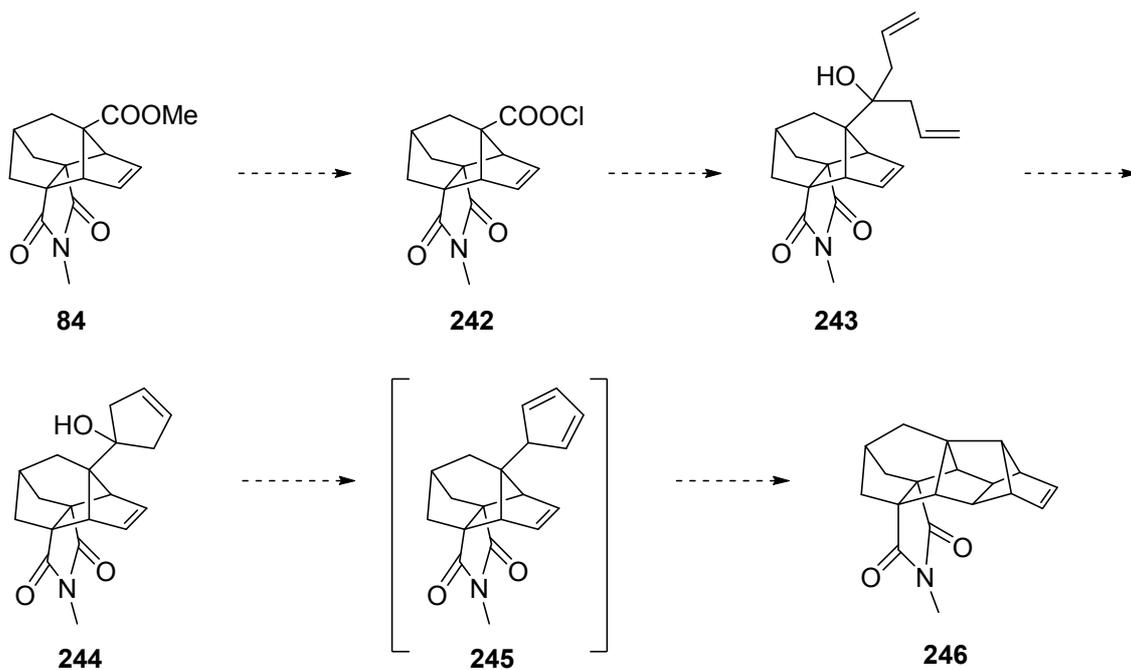
Cuando la sal de tetrabutilamonio **241** se trató con 4 equivalentes de bromuro de alilmagnesio **237** en el seno de THF anhidro,<sup>79</sup> después de acidificar no se observó la formación del producto deseado **233**, recuperándose el ácido **236** (esquema 99). Durante la reacción se observó la formación de un precipitado blanco, razonablemente la sal de magnesio de **236**, que debe ser insoluble y al precipitar evita su posterior reacción con el bromuro de alilmagnesio.



Esquema 99. Intento de obtención del compuesto **233**.

A la vista de estos resultados, se planteó la obtención del compuesto **246** como se indica en el Esquema 100. Para dirigir la reacción del bromuro de alilmagnesio al grupo funcional requerido, se planteó transformar el éster en un cloruro de ácido, que debe ser más reactivo que la función imida frente a nucleófilos y, utilizando la cantidad estequiométrica de reactivo de Grignard (2 equivalentes), podría dar lugar a al compuesto **243**, a través de un proceso quimioselectivo.

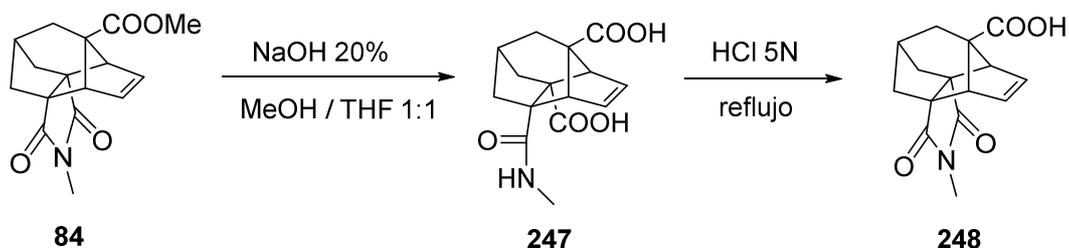
<sup>79</sup> a) Y. Nishii, A. Fujiwara, K. Wakasugi, M. Miki, K. Yanagi, Y. Tanabe, *Chemistry Letters*, **2002**, 30-31. b) K. H. Shen, C. W. Kuo, C. F. Yao, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 6348-6351.



Esquema 100. Posible acceso al compuesto 249.

Para la obtención del cloruro de ácido **242** debíamos hidrolizar primero el grupo éster del compuesto **84**, respetando la función imida. Teniendo en cuenta que el carbono alfa éster es cuaternario, es previsible que la hidrólisis básica del éster a través de un mecanismo adición / eliminación sea un proceso lento y, por otro lado, se sabía que la hidrólisis básica de la imida al ácido amida **238** tenía lugar en condiciones básicas a temperatura ambiente. Por ello, en primer lugar se planteó la conversión del éster en ácido por tratamiento con Lil anh. en el seno de piridina<sup>80</sup> calentando a reflujo durante 30 h. Esta reacción transcurre por sustitución nucleófila sobre el grupo metilo del éster. El nucleófilo es el anión ioduro y el grupo saliente es el grupo carboxilato. Sin embargo, en este caso, se recuperó el producto de partida inalterado.

Al tratar el compuesto **84** con una disolución de NaOH al 20% p/v en el seno de una mezcla 1:1 MeOH / THF a reflujo durante 48 h,<sup>81</sup> se obtuvo el compuesto **247**, en el cual se había hidrolizado casi por completo el grupo éster y completamente el grupo imida. Se observó que al tratar esta mezcla con HCl 5N a reflujo durante 48 h se reformaba la función imida, obteniendo una mezcla de **248** y trazas de **84** (esquema 101).



Esquema 101. Formación del compuesto 248.

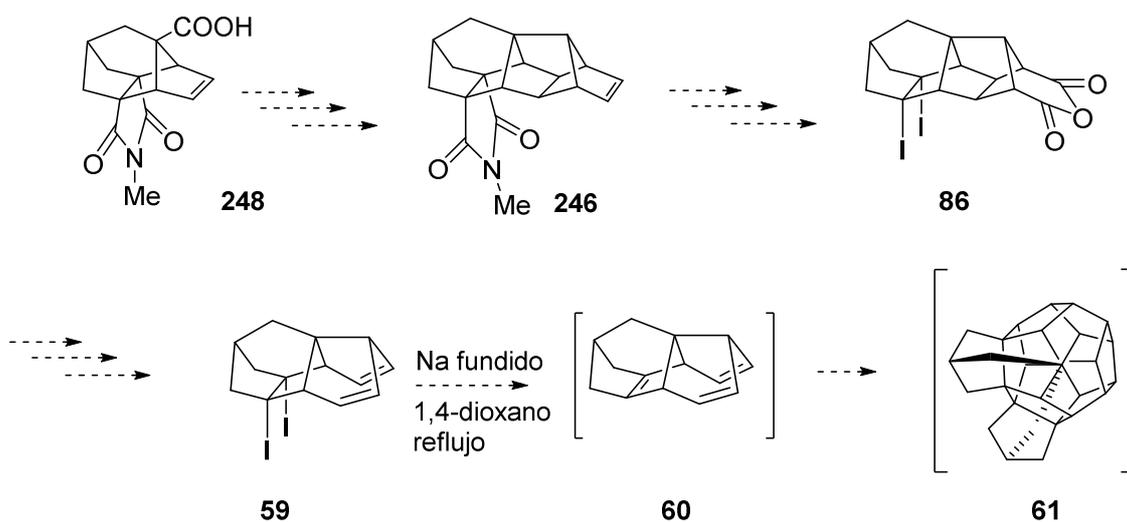
<sup>80</sup> O. Lepage, E. Kattig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1597-15971.

<sup>81</sup> Joan Contreras, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1997**.

Posteriormente, con una muestra impura de **84** se llevó a cabo la hidrólisis básica en las condiciones anteriores pero durante 72 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 5 M y se concentró al vacío y calentando. Al residuo obtenido se digirió con acetato de etilo obteniendo el compuesto **248** puro.

Queda pendiente realizar la operación representativa de preparación de **248** con una pequeña muestra de **84** de la que disponemos, insuficiente para continuar la secuencia sintética del esquema 100 para preparar el compuesto **246**. La consecución de este objetivo permitiría publicar los resultados no publicados todavía de esta Tesis.

Mucho más lejano queda materializar la secuencia del Esquema 102, que corresponde esencialmente a la del Esquema 58 en la que se ha sustituido el intermedio **85** por el **246**. Habrá que ver si se puede hidrolizar la imida de **246**, como paso necesario para preparar el diioduro **59**, precursor del triquinaceno **60**, que contiene un doble enlace C=C piramidalizado y que podría conducir a través de una cicloadición térmica [2+2+2+2+2+2] al derivado dodecaedrárico **61**.



**Esquema 102.** Posible preparación de **61**, derivado del dodecaedrano, a partir del compuesto **248**.

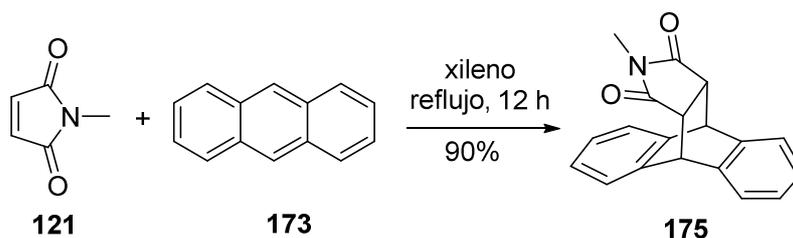


## Capítulo 2: Parte experimental

---



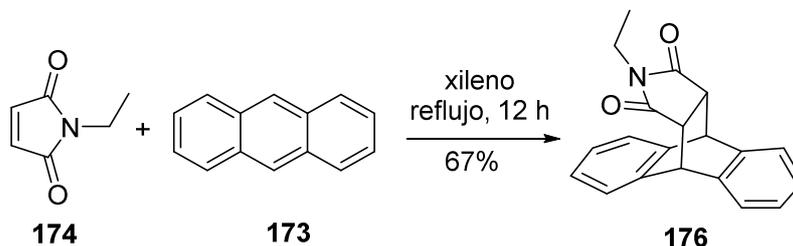
**(3a*R*,9a*S*)-2-Metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 175.**



En un matraz de una boca de 5 mL provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución de *N*-metilmaleimida **121** (100 mg, 0,90 mmol) y antraceno **173** (160 mg, 0,90 mmol) en xileno (2 mL) y se calentó a 140 °C durante 12 h. A continuación, se dejó atemperar y se obtuvo un precipitado blanco. Se filtró al vacío y se lavó con metanol frío (5 mL) obteniendo **175** como un sólido blanco cristalino (234 mg, 90% de rendimiento).

Los datos espectroscópicos corresponden a los descritos en la bibliografía.<sup>66</sup>

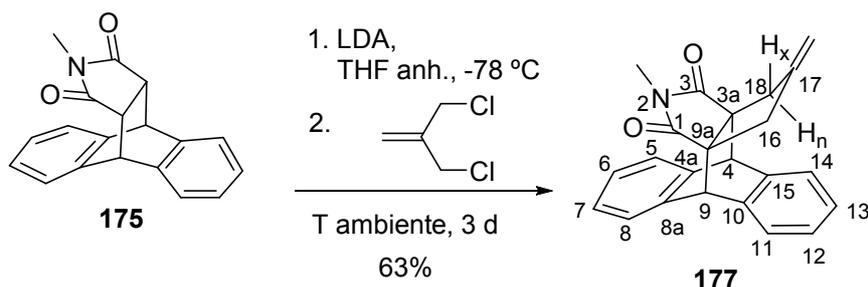
**(3a*R*,9a*S*)-2-Etil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 176.**



En un matraz de una boca de 5 mL provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución de *N*-etilmaleimida **174** (2,00 g, 16,0 mmol) y antraceno **173** (2,84 g, 15,9 mmol) en xileno (36 mL) y se calentó a 140 °C durante 12 h. A continuación, se dejó atemperar y se obtuvo un precipitado blanco. Se filtró al vacío y se lavó con metanol frío (15 mL) obteniendo **176** como un sólido blanco cristalino (3,22 g, 67% de rendimiento).

Los datos espectroscópicos corresponden a los descritos en la bibliografía.<sup>64</sup>

**(3a*R*,9a*S*)-2-Metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 177.**



En un matraz de tres bocas de 50 mL provisto de termómetro de baja temperatura, agitación magnética y atmósfera de argón, se preparó una disolución de diisopropilamina anhidra (0,8 mL, 5,71 mmol) en THF anhidro (15 mL) y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura del baño) con un baño de acetona / nieve carbónica. A la disolución fría se le adicionó, gota a gota, *n*-BuLi (2,3 mL de una disolución 2,5 M en hexano, 5,75 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a dicha temperatura. Acabada la adición, se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Pasado este tiempo, se volvió a enfriar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, una disolución de **175** (690 mg, 2,38 mmol) en THF anhidro (8 mL). Acabada la adición la mezcla de reacción se mantuvo 15 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se enfrió otra vez a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno (0,36 mL del 96%, 373 mg, 2,99 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa de HCl 1N (10 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un residuo semisólido marrón (960 mg), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 30 g, 3 cm Ø; #1–13, 300 mL, hexano; #14–32, 500 mL, hexano / AcOEt 90:10; #33–40, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20), proporcionando **177** (#20–26, 515 mg, 63% de rendimiento) en forma de sólido de color amarillo.

Datos analíticos y espectroscópicos de **177**.

Punto de fusión: 190–192 °C (hexano / AcOEt).

IR (ATR)  $\nu$ : 2949 (w), 1770 (w), 1693 (s), 1460 (m), 1425 (m), 1376 (m), 1303 (m), 1018 (m), 883 (m), 770 (m), 748 (m), 618 (m), 586 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,11 [dt,  $J = 16,4\text{ Hz}$ ,  $J' = 2,4\text{ Hz}$ , 2H, 16(18)-H<sub>n</sub>], 2,47 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,64 [d ancho,  $J = 16,4\text{ Hz}$ , 2H, 16(18)-H<sub>x</sub>], 4,51 [s, 2H, 4(9)-H], 4,61–4,62 (s ancho, 2H, C17=CH<sub>2</sub>), 7,06–7,10 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,21–7,25 [m, 2H, 5(8)-H], 7,34–7,38 [m, 2H, 11(14)-H].

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 24,5 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 39,3 [CH<sub>2</sub>, C16(18)], 49,5 [CH, C4(9)], 62,0 [C, C3a(9a)], 108,8 (CH<sub>2</sub>, C17=CH<sub>2</sub>), 124,9 [CH, C5(8)], 126,6 [CH, C11(14)], 126,81 [CH, C12(13)], 126,85 [CH, C6(7)], 139,6 [C, C4a(8a)], 139,9 [C, C10(15)], 146,6 (C, C17), 180,1 [C, C1(3)].

## Análisis elemental:

Calculado para  $C_{23}H_{19}NO_2 \cdot 0,25H_2O$  (345,91):

C 79,86%; H 5,68%; N 4,05%

Encontrado:

C 79,47%; H 5,62%; N 3,88%

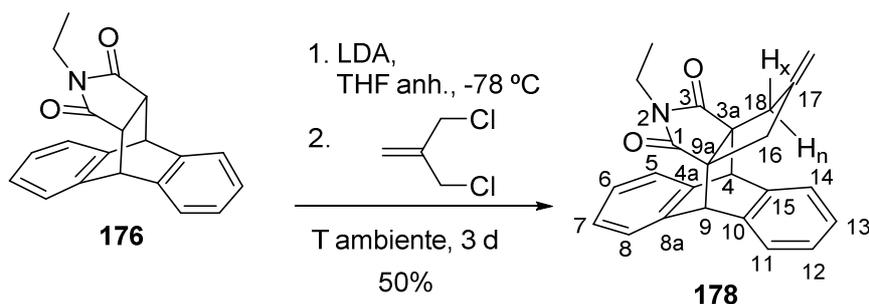
Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:Calculada para  $[C_{23}H_{19}NO_2 + H]^+$ :

342,1489

Encontrada:

342,1485

**(3a*R*,9a*S*)-2-Etil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 178.**



En un matraz de tres bocas de 100 mL, provisto de termómetro de baja temperatura, agitación magnética y atmósfera de argón, se preparó una disolución de diisopropilamina anhidra (2,2 mL, 15,7 mmol) en THF anhidro (40 mL) y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura del baño) con un baño de acetona / nieve carbónica. A la disolución fría se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi (6,3 mL de una disolución 2,5 M en hexano, 15,8 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a dicha temperatura. Acabada la adición, se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Pasado este tiempo, se volvió a enfriar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, una disolución de **176** (2,00 g, 6,59 mmol) en THF anhidro (20 mL). Acabada la adición la mezcla de reacción se mantuvo 15 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se enfrió otra vez a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno (0,96 mL del 96%, 995 mg, 7,96 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 3 días. La mezcla de reacción se acidificó con una disolución acuosa de HCl 2N (20 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 × 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un residuo semisólido marrón (2,46 g), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 67 g, 3 cm Ø; #1–16, 700 mL, hexano; #17–36, 800 mL, hexano / AcOEt 90:10), proporcionando **178** (#19–23, 1,16 g, 50% de rendimiento) en forma de sólido de color amarillo.

Datos analíticos y espectroscópicos de **178**.

Punto de fusión: 162–164 °C (hexano / AcOEt).

IR (ATR)  $\nu$ : 2944 (w), 1760 (w), 1691 (s), 1458 (m), 1438 (m), 1398 (m), 1345 (m) 1222 (m), 1125 (m), 797 (m), 761 (s), 616 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H, *N*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,10 [dt,  $J = 16,4$  Hz,  $J' = 2,5$  Hz, 2H, 16(18)-H<sub>n</sub>], 2,63 [d,  $J = 16,4$  Hz, 2H, 16(18)-H<sub>x</sub>], 3,12 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H, *N*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,52 [s, 2H, 4(9)-H], 4,61–4,62 (s ancho, 2H, C17=CH<sub>2</sub>), 7,06–7,09 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,22–7,25 [m, 2H, 5(8)-H], 7,35–7,37 [m, 2H, 11(14)-H].

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 12,0 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33,4 (CH<sub>2</sub>, *N*-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 39,3 [CH<sub>2</sub>, C16(18)], 49,5 [CH, C4(9)], 61,6 [C, C3a(9a)], 108,7 (CH<sub>2</sub>, C17=CH<sub>2</sub>), 125,1 [CH, C5(8)], 126,6 [CH, C11(14)], 126,8 [CH, C6(7) y C12(13)], 139,9 [C, C4a(8a)], 140,1 [C, C10(15)], 146,6 (C, C17), 179,9 [C, C1(3)].

## Análisis elemental:

Calculado para  $C_{24}H_{21}NO_2 \cdot 0,25H_2O$  (359,94):

C 80,09%; H 6,02%; N 3,89%

Encontrado:

C 80,23%; H 6,13%; N 3,60%

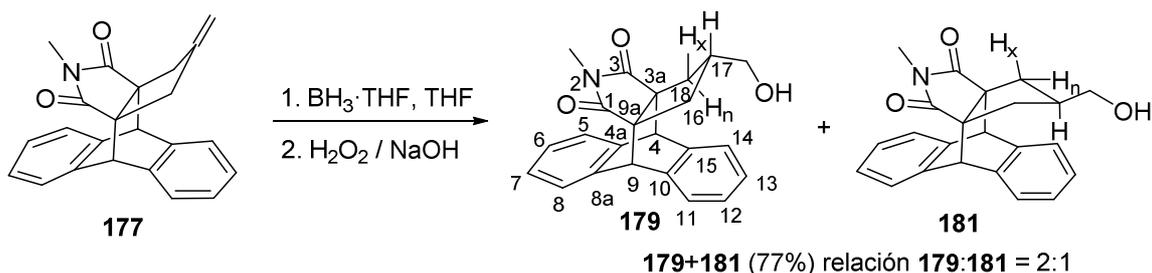
Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:Calculada para  $[C_{24}H_{21}NO_2 + H]^+$ :

356,1645

Encontrada:

356,1649

**Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, **179** y **181**.**



En un matraz de tres bocas de 25 mL equipado con agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte se disolvió el alqueno **177** (340 mg, 1,00 mmol) en THF anhidro (12 mL). La disolución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, una disolución de BH<sub>3</sub>·THF en THF (2,29 mL, 1 M en THF, 2,29 mmol). Acabada la adición se dejó agitando 4 h a 0 °C. Se adicionó EtOH (1,1 mL) y se dejó atemperar. A continuación, se adicionaron en paralelo y gota a gota sendas disoluciones acuosas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35% (0,81 mL) y NaOH 3N (1,3 mL), enfriando con un baño de hielo / agua. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se adicionó H<sub>2</sub>O (6 mL) y AcOEt (12 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 12 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco (450 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 13,5 g, 2 cm Ø; #1–4, 150 mL, hexano / AcOEt 90:10; #5–9, 150 mL, hexano / AcOEt 80:20; #9–14, 250 mL, hexano / AcOEt 70:30; #15–22, 200 mL, hexano / AcOEt 60:40; #23–41, 600 mL, hexano / AcOEt 50:50; #42–51, 200 mL, hexano / AcOEt 40:60), proporcionando una mezcla de **179** y **181** en proporción aproximada **179/181** = 2:1 (#17–34, 276 mg, 77% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **179** y **181**:

Punto de fusión: 236,5–238 °C

IR (ATR) v: 3600–3200 [max. at 3361 (w)], 2944 (w), 2925 (w), 2854 (w), 1768 (w), 1696 (s), 1458 (m), 1430 (m), 1378 (m), 1303 (m), 1089 (m), 1070 (m), 1052 (m), 1013 (m), 767 (s), 753 (m) cm<sup>-1</sup>.

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>·0,5H<sub>2</sub>O (368.43):

C 74,98%; H 6,02%; N 3,80%

Encontrado:

C 75,23%; H 6,29%; N 3,41%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>:

360,1594

Encontrada:

360,1591

*Datos de RMN del diastereómero mayoritario (179) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 179/181 ~2:1)*

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,01 [t,  $J = 13,0$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_n$ ], 1,2–1,4 (s ancho, 1H, OH), 1,87–1,99 (m, 1H, 17-H), 2,21 [dd,  $J = 13,4$  Hz,  $J = 6,2$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_x$ ], 2,48 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3,22 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,47 [s, 2H, 4(9)-H], 7,05–7,08 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,19–7,22 [m, 2H, 5(8)-H], 7,33–7,38 [m, 2H, 11(14)-H].

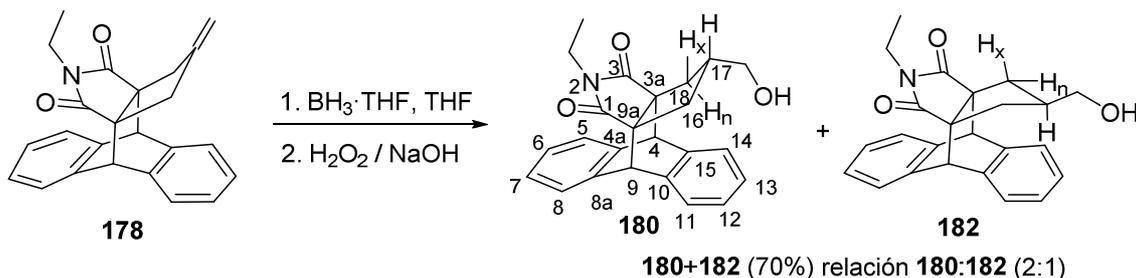
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_2$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 35,3 [ $\text{CH}_2$ , C16(18)], 42,3 (CH, C17), 49,4 [CH, C4(9)], 62,7 [C, C3a(9a)], 64,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 124,9 [CH, C5(8)], 126,6 [CH, C11(14)], 126,7 [CH, C6(7)], 126,77 [CH, C12(13)], 139,7 [C, C4a(8a)], 140,07 [C, C10(15)], 180,5 [C, C1(3)].

*Datos significativos de RMN del diastereómero minoritario (181) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 179/181 ~2:1)*

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,20–1,30 (m, 1H, 17-H), 1,80 [dd,  $J = 14,6$  Hz,  $J' = 7,8$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_n$ ], 1,90 [dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J = 6,4$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_x$ ], 2,43 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3,20 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,50 [s, 2H, 4(9)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 35,4 [ $\text{CH}_2$ , C16(18)], 43,4 (CH, C17), 50,7 [CH, C4(9)], 63,3 [C, C3a(9a)], 65,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 124,8 [CH, C5(8)], 126,1 [CH, C11(14)], 126,77 [CH, C6(7)], 126,82 [CH, C12(13)], 139,7 [C, C4a(8a)], 140,11 [C, C10(15)], 180,5 [C, C1(3)].

**Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-2-etil-17-(hidroximetil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, **180** y **182**.**



En un matraz de tres bocas de 50 mL equipado con agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte se disolvió el alqueno **178** (585 mg, 1,65 mmol) en THF anhidro (20 mL). La disolución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, una disolución de BH<sub>3</sub>·THF en THF (4,9 mL, 1 M en THF, 4,9 mmol). Acabada la adición se dejó agitando 4 h a 0 °C. Se adicionó EtOH (1,8 mL) y se dejó atemperar. A continuación, se adicionaron en paralelo y gota a gota sendas disoluciones acuosas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35% (1,3 mL) y NaOH 3N (2,2 mL), enfriando con un baño de hielo / agua. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se adicionó H<sub>2</sub>O (10 ml) y AcOEt (20 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco (665 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 20 g, 2,5 cm Ø; #1–5, 150 mL, hexano / AcOEt 90:10; #6–11, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20; #12–20, 300 mL, hexano / AcOEt 70:30; #21–23, 100 mL, hexano / AcOEt 65:35; #24–43, 600 mL, hexano / AcOEt 60:40), proporcionando una mezcla de **180** y **182** en proporción aproximada **180/182** ~ 2:1 (#23–40, 430 mg, 70% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **180** y **182**:

Punto de fusión: 226–228 °C (hexano/AcOEt)

IR (ATR): ν: 3440 (w), 2926 (w), 2860 (w), 1766 (m), 1691 (s), 1681 (s), 1459 (m), 1439 (m), 1399 (m), 1377 (m), 1346 (m), 1214 (m), 1075 (m), 1094 (m), 1050 (m), 1026 (m), 1007 (m), 769 (s), 754 (s), 618 (m) cm<sup>-1</sup>.

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (373,45):

C 77,19%; H 6,21%; N 3,75%

Encontrado:

C 77,07%; H 6,38%; N 3,49%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>:

374,1751

Encontrada:

374,1752

*Datos de RMN del diastereómero mayoritario (180) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 180/182 ~2:1)*

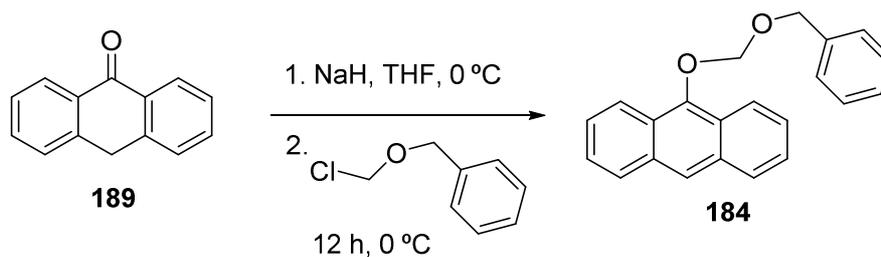
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,39 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,99 [t,  $J = 13,0$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_n$ ], 1,47 (s, 1H, OH), 1,85–1,98 (m, 1H, 17-H), 2,20 [dd,  $J = 13,6$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_x$ ], 3,13 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,21 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,48 [s, 2H, 4(9)-H], 7,05–7,08 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,20–7,24 [m, 2H, 5(8)-H], 7,33–7,37 [m, 2H, 11(14)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 12,0 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 33,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 35,3 [ $\text{CH}_2$ , C16(18)], 42,2 (CH, C17), 49,4 [CH, C4(9)], 62,3 [C, C3a(9a)], 65,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 125,1 [CH, C5(8)], 126,58 [CH, C11(14)], 126,64 [CH, C12(13)], 126,7 [CH, C6(7)], 140,0 [C, C4a(8a)], 140,2 [C, C10(15)], 180,2 [C, C1(3)].

*Datos significativos de RMN del diastereómero minoritario (182) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 180/182 ~2:1)*

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,37 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,15–1,30 (m, 1H, 17-H), 1,79 [dd,  $J = 14,6$  Hz,  $J' = 7,8$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_n$ ], 1,89 [dd,  $J = 14,0$  Hz,  $J = 7,2$  Hz, 2H, 16(18)- $\text{H}_x$ ], 3,07 (q,  $J = 7,2$  Hz, 2H,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 3,18 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,50 [s, 2H, 4(9)-H], 7,05–7,08 [m, 2H, 6(7)-H], 7,17–7,20 [m, 2H, 12(13)-H], 7,20–7,24 [m, 2H, 5(8)-H], 7,33–7,37 [m, 2H, 11(14)-H].

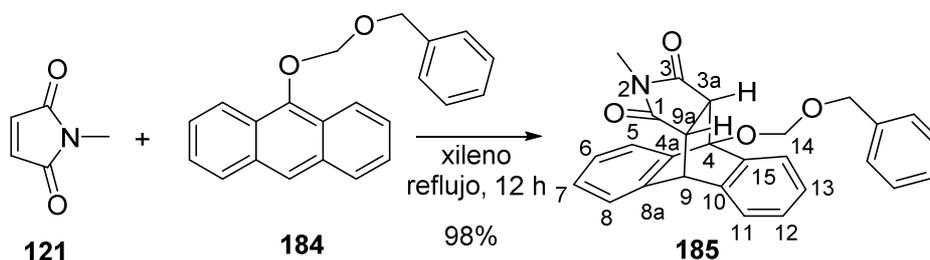
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11,9 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 33,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $N\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 35,4 [ $\text{CH}_2$ , C16(18)], 43,4 (CH, C17), 50,7 [CH, C4(9)], 62,8 [C, C3a(9a)], 65,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 125,0 [CH, C5(8)], 126,0 [CH, C11(14)], 126,7 [CH, C6(7)], 126,8 [CH, C12(13)], 139,9 [C, C4a(8a)], 140,3 [C, C10(15)], 180,2 [C, C1(3)].

9-[(Benciloxi)metoxi]antraceno, **184**.

En un matraz de tres bocas de 100 mL equipado con agitación magnética y atmósfera de argón se preparó una disolución de antrona **189** (1,00 g, 5,15 mmol) en THF anhidro (75 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó NaH al 60% (247 mg, 6,17 mmol). Acabada la adición se dejó agitando durante 45 min a 0 °C. A continuación, se adicionó el cloruro de benciloximetilo (1,43 ml del 60%, 966 mg, 6,17 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó H<sub>2</sub>O (25 mL) y AcOEt (35 mL) y se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 35 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (25 mL) y salmuera (25 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido amarillo (2,00 g) que se cristalizó de hexano (50 mL) y se obtuvo el producto **184** (1,27 g, 78% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino amarillo.

Los datos espectroscópicos de **184** coinciden con los descritos en la bibliografía.<sup>67b,67c</sup>

**(3a*R*,9a*R*)-4-(Benciloximetoxi)-2-metil-3a,4,9,9a-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 185.**



En un matraz de una boca de 20 mL provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución de *N*-metilmaleimida **121** (1,00 g, 9,00 mmol) y 9-[(benciloxi)metoxi]antraceno **184** (2,83 g, 9,00 mmol) en xileno (140 mL) y se calentó a 140 °C durante 12 h. A continuación se dejó atemperar y se obtuvo un precipitado blanco el cual se aisló por filtración al vacío y lavado con metanol frío (15 mL), obteniendo un sólido blanco (3,88 g). El sólido se digirió con hexano (160 mL) y se obtuvo el producto **185** (3,75 g, 98% de rendimiento) en forma de un sólido cristalino blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de **185**.

Punto de fusión: 129–131 °C (xileno)

IR (ATR)  $\nu$ : 1693 (s), 1457 (m), 1435 (m), 1402 (m), 1340 (m), 1290 (m), 1261 (m), 1213 (m), 1128 (m), 1039 (s), 1025 (s), 969 (m), 772 (m), 748 (s), 726 (m), 702 (m), 637 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,52 (s, 3H, *N*- $\text{CH}_3$ ), 3,32 (dd,  $J = 8,6$  Hz,  $J' = 3,0$  Hz, 1H, 9a-H), 3,47 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H, 3a-H), 4,71 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H, 9-H), 5,06 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H) y 5,21 (d,  $J = 11,8$  Hz, 1H) ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5,64 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H) y 5,72 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H) ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,14 (dt,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,4$  Hz, 1H, 7-H), 7,17–7,26 [señal compleja, 4H, 6-H, 8-H, 12-H y 13-H], 7,32–7,37 (tm,  $J = 7,4$  Hz, 1H, Ph-4-H), 7,38–7,44 (señal compleja, 3H, Ph-3(6)-H y 11-H), 7,53–7,55 [dm,  $J = 7,2$  Hz, 2H, Ph-2(6)-H], 7,65–7,68 (dm,  $J = 7,6$  Hz, 1H, 5-H), 7,72–7,75 (dm,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,3 ( $\text{CH}_3$ , *N*- $\text{CH}_3$ ), 44,6 (CH, C9), 47,4 (CH, C3a), 47,9 (CH, C9a), 71,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 81,8 (C, C4), 92,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 121,8 (CH, C5), 122,3 (CH, C14), 124,0 (CH, C11), 124,4 (CH, C8), 126,6 (CH, C13), 126,9 (CH, C12), 127,01 (CH, C7), 127,04 (CH, C6), 127,8 (Ph-C4), 128,2 [Ph-C2(6)], 128,5 [Ph-C3(5)], 136,3 (C, C8a), 137,9 (C, Ph-C1), 139,7 (C, C4a), 140,3 (C, C10), 141,5 (C, C15), 174,1 (C, C1), 176,2 (C, C3).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (425,48):

C 76,22%; H 5,45%; N 3,29%

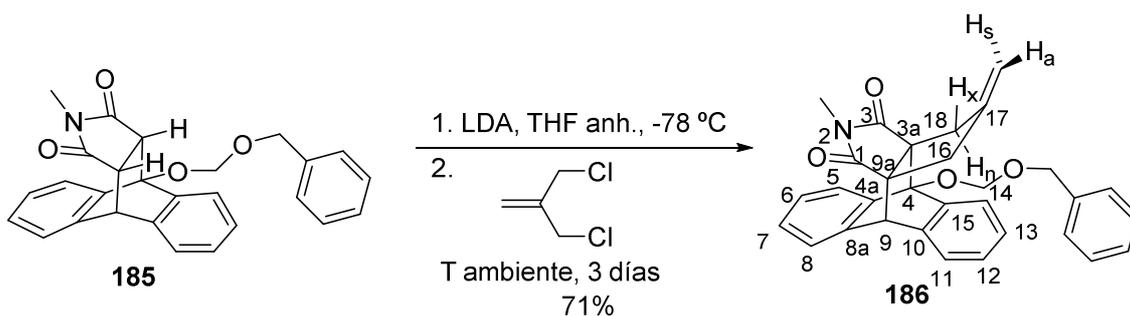
Encontrado:

C 76,08%; H 5,55%; N 3,24%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 448,1519

Encontrada: 448,1513

**(3aR\*,9aR\*)-4-(Benciloximetoxi)-2-metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, 186.**

En un matraz de tres bocas de 250 mL, provisto de termómetro de baja temperatura, agitación magnética y atmósfera de argón, se preparó una disolución de diisopropilamina anhidra (1,3 mL, 9,28 mmol) en THF anhidro (25 mL) y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura del baño) con un baño de acetona / nieve carbónica. A la disolución fría se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi (3,7 mL de una disolución 2,5 M en hexano, 9,25 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a dicha temperatura. Acabada la adición, se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Pasado este tiempo, se volvió a enfriar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, una disolución del aducto **185** (1,65 g, 3,88 mmol) en THF anhidro (20 mL). Acabada la adición la mezcla de reacción se mantuvo 15 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se enfrió otra vez a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno (0,56 mL del 96%, 580 mg, 4,64 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 3 días. Se acidificó con una disolución acuosa de HCl 2N (6 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un residuo semisólido marrón (1,9 g), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35-70  $\mu\text{m}$ , 57 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1-15, 600 mL, hexano; #16-44, 1 L, hexano / AcOEt 95:5; #45-67, 750 mL, hexano / AcOEt 90:10), proporcionando **186** (#48-60, 1,32 g, 71% de rendimiento) en forma de sólido de color amarillo.

Datos analíticos y espectroscópicos de **186**.

Punto de fusión: 62,5–65  $^{\circ}\text{C}$  (hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3060 (w), 3023 (w), 2951 (w), 2891 (w), 1772 (w), 1697 (s), 1455 (m), 1427 (m), 1377 (m), 1302 (m), 1226 (m), 1188 (m), 1161 (m), 1093 (m), 1021 (s), 994 (m), 982 (m), 897 (m), 787 (m), 749 (s), 698 (m), 633 (m), 619 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2,01–2,04 (dm,  $J = 15,4\text{ Hz}$ , 1H, 16-H<sub>n</sub>), 2,26–2,31 (dm,  $J = 15,6\text{ Hz}$ , 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,46 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,60 (d ancho,  $J = 15,4\text{ Hz}$ , 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,69 (d ancho,  $J = 15,6\text{ Hz}$ , 1H, 18-H<sub>x</sub>), 4,45 (s, 1H, 9-H), 4,59–4,61 (s ancho, 1H, 17=CH<sub>a</sub>), 4,61–4,63 (s ancho, 1H, 17=CH<sub>s</sub>), 5,06 (d,  $J = 11,8\text{ Hz}$ , 1H) y 5,17 (d,  $J = 11,8\text{ Hz}$ , 1H) (OCH<sub>2</sub>Ph), 5,50 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7,13 (dt solapado,  $J = 1,2\text{ Hz}$ ,  $J' = 7,6\text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 7,17 (dt solapado,  $J = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J' = 7,6\text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7,21–7,28 [señal compleja, 3H, 8-H, 12-H, 13-H], 7,33–7,39 (señal compleja, 2H, Ph-4-H y 11-

H), 7,40–7,45 [tm,  $J = 7,2$  Hz, 2H, Ph-3(5)-H], 7,54–7,57 [dm,  $J = 7,2$  Hz, 2H, Ph-2(6)-H], 7,76–7,78 (dm,  $J = 7,2$  Hz, 1H, 5-H), 7,79–7,82 (dm,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 38,3 ( $\text{CH}_2$ , C18), 39,0 ( $\text{CH}_2$ , C16), 48,7 (CH, C9), 64,0 (C, C3a), 64,8 (C, C9a), 70,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 87,1 (C, C4), 92,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ), 108,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $17=\text{CH}_2$ ), 122,7 (CH, C5), 124,4 (CH, C14), 124,8 (CH, C8), 126,3 (CH, C11), 126,9 (CH, C13), 127,0 (CH, C6), 127,2 (2CH, C7 y C12), 127,8 (CH, Ph-C4), 128,3 [CH, Ph-C2(6)], 128,5 [CH, Ph-C3(5)], 137,8 (C, Ph-C1), 138,16 (C, C8a), 138,22 (C, C10), 139,5 (C, C4a), 139,8 (C, C15), 146,6 (C, C17), 177,2 (C, C3), 179,4 (C, C1).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NO}_4$  (477,56): C 77,97%; H 5,70%; N 2,93%

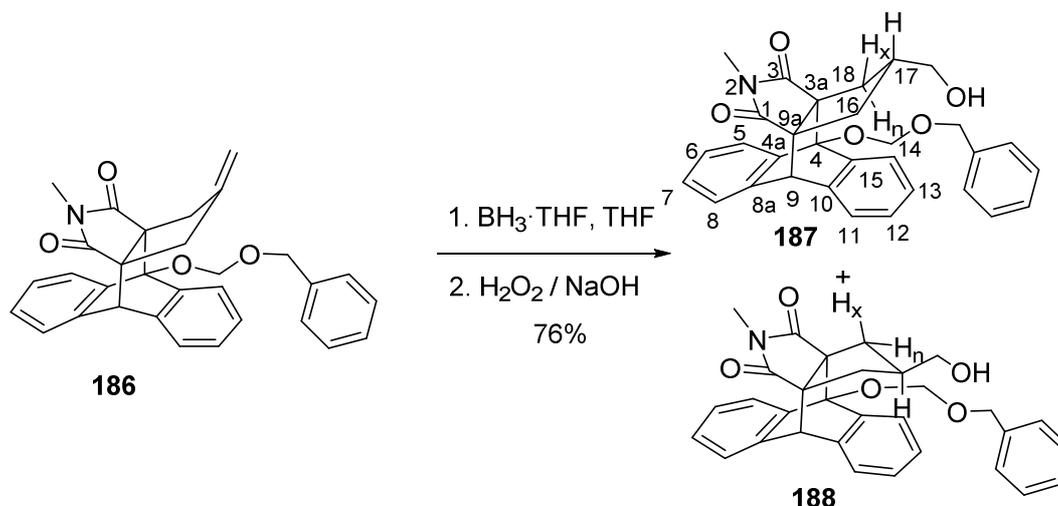
Encontrado: C 77,56%; H 5,84%; N 2,63%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ :

Calculada para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{NO}_4 + \text{NH}_4]^+$ : 495,2278

Encontrada: 495,2273

Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-4-(benciloximetoxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, **187** y **188**.



En un matraz de tres bocas de 50 mL equipado con agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte se disolvió el alqueno **186** (1,00 g, 2,09 mmol) en THF anhidro (26 mL). La disolución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, una disolución de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  en THF (4,8 mL, 1 M en THF, 4,8 mmol). Acabada la adición se dejó agitando 4 h a 0 °C. Se adicionó EtOH (2,3 mL) y se dejó atemperar. A continuación, se adicionaron en paralelo y gota a gota sendas disoluciones acuosas de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 35% (1,7 mL) y NaOH 3N (2,7 mL), enfriando con un baño de hielo / agua. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (12 mL) y AcOEt (25 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 25 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco (1,29 g) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 40 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1–3, 100 mL, hexano; #4–12, 300 mL, hexano / AcOEt 90:10; #13–15, 100 mL, hexano / AcOEt 85:15; #16–21, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20; #22–27, 200 mL, hexano / AcOEt 70:30; #28–32, 200 mL, hexano / AcOEt 60:40; #33–53, 600 mL, hexano / AcOEt 50:50), proporcionando una mezcla de **187** y **188** en proporción aproximada **187/188** = 2:1 (#36–50, 790 mg, 76% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **187** y **188**.

Punto de fusión: 86–89 °C (hexano / AcOEt).

IR (ATR)  $\nu$ : 3480 (w), 3066 (w), 2939 (w), 2923 (w), 2873 (w), 1770 (w), 1694 (s), 1455 (m), 1430 (m), 1379 (m), 1301 (m), 1228 (m), 1090 (m), 1045 (s), 1017 (s), 995 (s), 950 (m), 750 (s), 698 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> (495,57): C 75,13%; H 5,90%; N 2,83%

Encontrado: C 75,07%; H 6,05%; N 2,65%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: 496,2118

Encontrada: 496,2111

*Datos de RMN del diastereómero mayoritario (187) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 187/188 ~2:1)*

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,93 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,0–1,6 (s ancho, OH), 1,13 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 1,85–1,97 (m, 1H, 17-H), 2,17 (ddd, *J* = 13,0 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J''* = 1,4 Hz, 1H, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,29 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,48 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,21 (dd solapado, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>OH), 3,23 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J'* = 6,2 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>OH), 4,41 (s, 1H, 9-H), 5,04 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,15 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,49 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7,10–7,18 (señal compleja, 2H, 6-H y 7-H), 7,21–7,30 (señal compleja, 3H, 8-H, 12-H y 13-H), 7,32–7,37 (tm solapado, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ar-4-H), 7,36–7,39 (m, 1H, 11-H), 7,39–7,44 [m, Ar-3(5)-H], 7,53–7,56 [dm, *J* = 8,4 Hz, 2H, Ar-2(6)-H], 7,72–7,74 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 5-H), 7,79–7,82 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

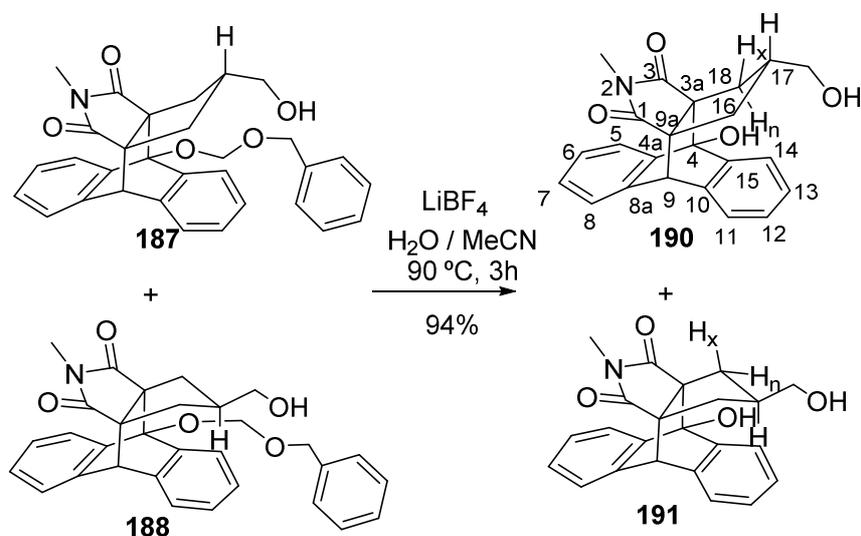
RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,6 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 34,5 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,0 (CH<sub>2</sub>, C16), 42,5 (CH, C17), 48,6 (CH, C9), 64,9 (C, C9a), 65,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH), 66,5 (C, C3a), 70,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 87,0 (C, C4), 92,0 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 122,7 (CH, C5), 124,3 (CH, C14), 124,7 (CH, C8), 126,4 (CH, C11), 126,7 (CH, C13), 126,9 (CH, C6), 127,1 (2CH, C7 y C12), 127,8 (CH, Ar-C4), 128,3 [CH, Ar-C2(6)], 128,5 [CH, Ar-C3(5)], 137,8 (C, Ar-C1), 138,3 (C, C8a), 138,4 (C, C10), 139,7 (C, C4a), 139,9 (C, C15), 177,5 (C, C3), 179,68 (C, C1).

*Datos significativos de RMN del diastereómero minoritario (188) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 187/188 ~2:1)*

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10–1,20 (m, 1 H, 17-H), 1,71 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,84 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 6,8 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 1,84–1,90 (dd solapado, *J* = 6,4 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,10 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,4 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,42 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,17 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J'* = 6,2 Hz, 1H) y 3,19 (dd, *J* = 10,6 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H) (CH<sub>2</sub>OH), 4,44 (s, 1H, 9-H), 5,06 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,15 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,49 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,5 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 33,0 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,2 (CH<sub>2</sub>, C16), 43,4 (CH, C17), 49,9 (CH, C9), 65,0 (C, C9a), 65,6 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OH), 66,5 (C, C3a), 70,4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 87,6 (C, C4), 92,2 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 177,6 (C, C3), 179,74 (C, C1).

**Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-4-(hidroxi)-17-(hidroximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, **190** y **191**.**



En un matraz de una boca de 25 mL equipado con agitación magnética y refrigerante de reflujo se preparó una disolución de  $\text{LiBF}_4$  (460 mg, 4,90 mmol) en una mezcla  $\text{H}_2\text{O}$  (0,6 mL) / MeCN (14,4 mL) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se adicionó la mezcla de **187** y **188** (405 mg, 0,82 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. A continuación se dejó atemperar, la mezcla se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (35 mL) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL), disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (10 mL) y con salmuera (14 mL). La fase orgánica resultante se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida obteniendo un residuo (355 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 14 g, 2 cm  $\varnothing$ ; #1–5, 170 mL, hexano / AcOEt 90:10; #6–10, 170 mL, hexano / AcOEt 80:20; #11–16, 170 mL, hexano / AcOEt 70:30; #17–35, 540 mL, hexano / AcOEt 60:40; #36–45, 300 mL, hexano / AcOEt 50:50), proporcionando la mezcla de **190** y **191** (#19–40, 287 mg, 94% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla **190** y **191**.

Punto de fusión: 262,5–264 °C (hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3600–3150 (max. at 3500) (w), 2941 (w), 2860 (w), 1767 (w), 1686 (s), 1456 (m), 1432 (m), 1379 (m), 1303 (m), 1285 (m), 1232 (m), 1210 (m), 1183 (m), 1167 (m), 1073 (m), 1008 (s), 792 (m), 758 (s), 724 (m), 633 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4$  (375,42)

C 73,58%; H 5,64%; N 3,73%

Encontrado:

C 73,26%; H 5,80%; N 3,52%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_4 + \text{H}]^+$ :

376,1543

Encontrada:

376,1538

*Datos de RMN del diastereómero mayoritario (190) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 190/191 ~2:1)*

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,1–1,5 (s ancho, 1H  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 1,06 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,15 (t,  $J = 13,0$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 1,90–2,02 (m, 1H, 17-H), 2,19 (dd,  $J = 13,2$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 2,24 (dd,  $J = 13,2$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,49 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3,19–3,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,19 (s ancho, 1H, OH), 4,42 (s, 1H, 9-H), 7,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, 7-H), 7,17 (t solapado,  $J = 6,8$  Hz, 1H, 6-H), 7,18–7,23 (señal compleja, 2H, 8-H y 12-H), 7,26–7,31 (m, 1H, 13-H), 7,34 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H 11-H), 7,42 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, 5-H), 7,68 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, 14-H).

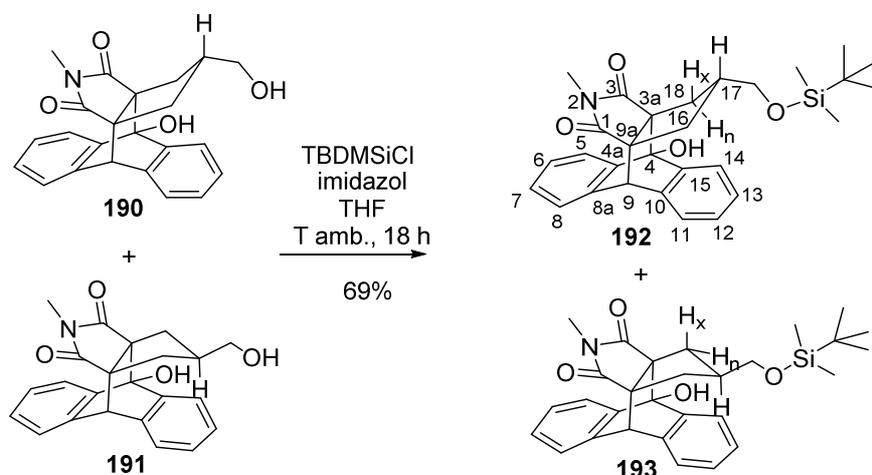
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 33,4 ( $\text{CH}_2$ , C18), 35,5 ( $\text{CH}_2$ , C16), 42,3 (CH, C17), 48,1 (CH, C9), 63,8 (C, C9a), 64,1 (C, C3a), 64,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 79,6 (C, C4), 120,90 (CH, C5), 123,0 (CH, C14), 124,4 (CH, C8), 126,0 (CH, C11), 126,8 (2CH, C6 y C12), 127,0 (2CH, C7 y C13), 137,79 (C, C10), 138,0 (C, C8a), 140,5 (C, C15), 141,7 (C, C4a), 180,11 (C, C1), 181,5 (C, C3).

*Datos significativos de RMN del diastereómero minoritario (191) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 190/191 ~2:1)*

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,06–1,27 (m, 1 H, 17-H), 1,74 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 6,8$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 1,84 (dd,  $J = 14,0$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,92–1,98 (dd solapado, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,12 (dd,  $J = 14,0$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 2,44 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3,19–3,27 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,22 (s ancho, 1H, OH), 4,44 (s, 1H, 9-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 32,3 ( $\text{CH}_2$ , C18), 35,8 ( $\text{CH}_2$ , C16), 43,4 (CH, C17), 49,3 (CH, C9), 64,4 (C, C9a), 65,0 (C, C3a), 65,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 79,3 (C, C4), 120,87 (CH, C5), 122,6 (CH, C14), 124,3 (CH, C8), 125,4 (CH, C11), 126,7 (2CH, C8 y C12), 126,8 (2CH, C7 y C13), 137,83 (C, C10), 138,1 (C, C8a), 140,6 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 180,09 (C, C1), 181,3 (C, C3).

**Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-17-(*t*-butildimetilsililoximetil)-4-hidroxi-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, **192** y **193**.**



En un matraz de dos bocas de 25 mL provisto de atmósfera inerte, salida de gases y agitación magnética, se preparó una disolución de la mezcla **190** y **191** (560 mg, 1,49 mmol) en THF anhidro (12 mL). Se adicionó imidazol (241 mg, 3,54 mmol) y se agitó 10 min a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de *t*-butildimetilsililo (271 mg, 98% de riqueza, 1,76 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión resultante se filtró a través de gel de sílice y Celite® lavando el sólido, formado por sales inorgánicas, con AcOEt (15 mL) y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se redisolvió en AcOEt (10 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x 5 mL) y salmuera (2 x 5 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo un residuo sólido amarillo (755 mg), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 30 g, 3 cm Ø; #1–5, 200 mL, hexano; #6–26, 600 mL, hexano / AcOEt 95:5), proporcionando una mezcla de **192** y **193** en proporción aproximada **192/193** = 2:1 (#12–24, 501 mg, 69% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla **192** y **193**.

Punto de fusión: 125 –127 °C (hexano / AcOEt)

IR (ATR) ν: 3530 (w), 2951 (w), 2928 (w), 2891 (w), 2856 (w), 1769 (w), 1688 (s), 1682 (s), 1455 (m), 1433 (m), 1377 (m), 1304 (m), 1280 ((m), 1256 (m), 1227 (m), 1186 (m), 1097 (m), 1087 (m), 1049 (m), 1008 (s), 991 (s), 868 (m), 833 (s), 762 (s), 747 (s), 729 (m), 664 (m), 633 (m) cm<sup>-1</sup>.

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Si (489,69):

C 71,13%; H 7,20%; N 2,86%

Encontrado:

C 71,04%; H 7,32%; N 2,68%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 490,2408

Encontrada: 490,2411

*Datos de RMN del diastereómero mayoritario (192) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 192/193 ~2:1)*

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,12 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0,76 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1,17 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,26 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 1,81–1,92 (m, 1H, 17-H), 2,07 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 6,0 Hz, *J''* = 1,2 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,12 (ddd, *J* = 13,0 Hz, *J'* = 6,2 Hz, *J''* = 1,4 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,49 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,23 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J'* = 5,0 Hz, 1H) y 3,24 (dd, *J* = 10,2 Hz, *J'* = 5,0 Hz, 1H) (CH<sub>2</sub>O), 4,18 (s ancha, 1H, OH), 4,40 (s, 1H, 9-H), 7,08 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,14 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,15–7,22 (señal compleja, 2H, 8-H y 12-H), 7,26 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, 13-H), 7,31–7,34 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 11-H), 7,41–7,43 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 5-H), 7,66–7,68 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 14-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -5,62 [CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18,2 [C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24,6 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 25,8 [CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 32,9 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,1 (CH<sub>2</sub>, C16), 42,4 (CH, C17), 48,2 (CH, C9), 63,7 (C, C9a), 63,96 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 64,02 (C, C3a), 79,6 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 122,9 (CH, C14), 124,4 (CH, C8), 125,9 (CH, C11), 126,7 (2CH, C6 y C12), 126,87 (2CH, C7 y C13), 137,8 (C, C10), 138,2 (C, C8a), 140,5 (C, C15), 141,9 (C, C4a), 180,4 (C, C1), 181,8 (C, C3).

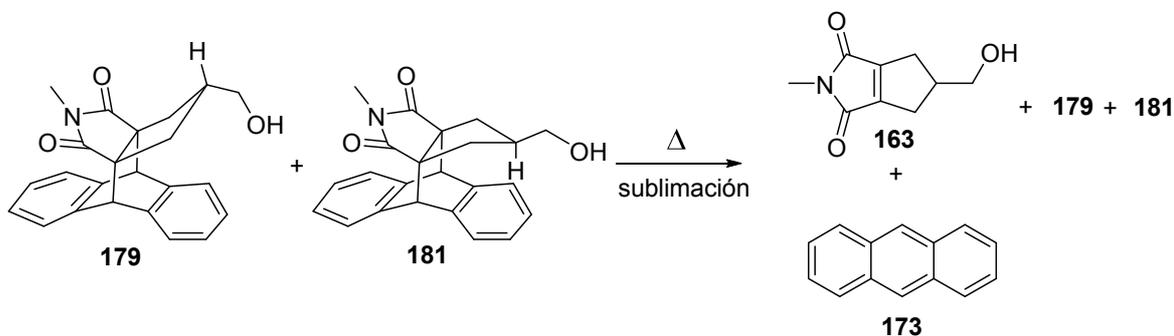
*Datos significativos de RMN del diastereómero minoritario (193) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 192/193 ~2:1)*

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,11 [s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0,79 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1,02–1,11 (m, 1 H, 17-H), 1,73 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 1,78 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 1,94 (dd, *J* = 14,0 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 2,07 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J'* = 8,0 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,44 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,11 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 6,4 Hz, 1H) y 3,24 (dd, *J* = 10,4 Hz, *J'* = 6,4 Hz, 1H) (CH<sub>2</sub>O), 4,22 (s ancha, 1H, OH), 4,45 (s, 1H, 9-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -5,56 [CH<sub>3</sub>, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 18,1 [C, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 24,3 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 25,7 [CH<sub>3</sub>, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 31,7 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,5 (CH<sub>2</sub>, C16), 43,9 (CH, C17), 49,4 (CH, C9), 64,3 (C, C9a), 64,6 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 64,8 (C, C3a), 79,1 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 122,4 (CH, C14), 124,3 (CH, C8), 125,3 (CH, C11), 126,8 (2CH, C8 i C12), 126,92 (2CH, C7 i C13), 137,9 (C, C10), 138,1 (C, C8a), 140,6 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 180,0 (C, C1), 181,3 (C, C3).

**Intento de obtención de 5-(hidroximetil)-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[*c*]pirrol-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **163**.**

a) Por pirólisis de la mezcla de **179** y **181**.

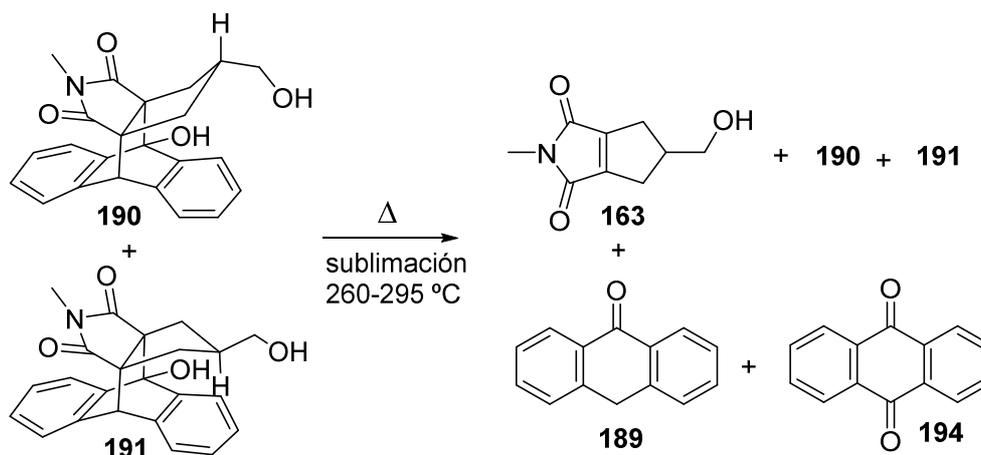


En un equipo de sublimación abierto al aire se colocó la mezcla de alcoholes **179** y **181** (40 mg, 0,11 mmol) y se calentó a 270–280 °C durante 36 h, recogiendo en el dedo frío tres fracciones de aspecto sólido pastoso amarillo, todas ellas mezclas de antraceno y **163**, como productos minoritarios, y mezcla de partida como producto mayoritario (total 9 mg).

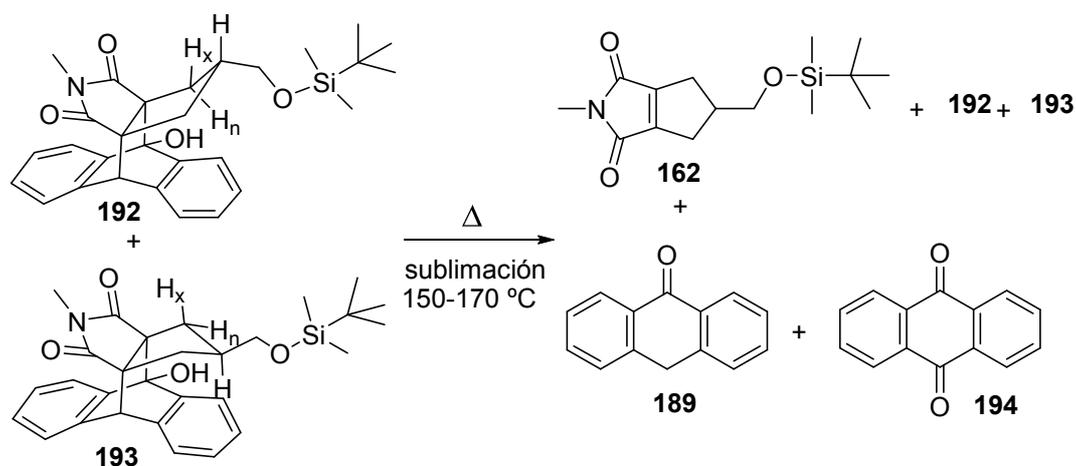
El residuo de la sublimación (28 mg) resultó ser producto de partida inalterado.

Dada la poca cantidad de producto obtenido no se intentó aislar el producto deseado.

b) Por pirólisis de la mezcla de **190** y **191**.

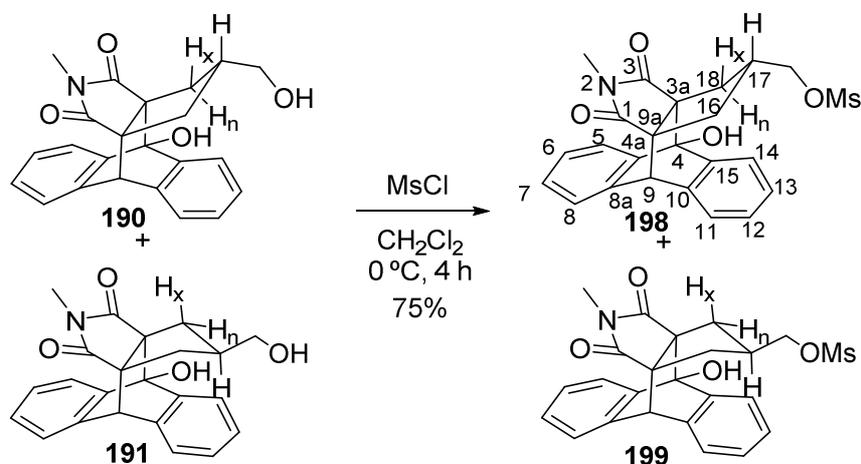


En un equipo de sublimación abierto al aire se colocó la mezcla de dioles **190** y **191** (42 mg, 0,11 mmol) y se calentó a 260–295 °C durante 36 h, recogiendo en el dedo frío un sólido amarillo (27 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 1,5 g, 1 cm  $\varnothing$ ; #1–10, 100 mL, hexano; #11–20, 100 mL, hexano / AcOEt 95:5; #21–23, 30 mL, hexano / AcOEt 90:10; #24–26, 25 mL, hexano / AcOEt 80:20; #27–28, 25 mL, hexano / AcOEt 70:30; #29–38, 100 mL, hexano / AcOEt 60:40; #39–41, 30 mL, hexano / AcOEt 50:50; #42–46, 50 mL, hexano / AcOEt 40:60), proporcionando una mezcla de antrona, **189**, y antraquinona, **194**, en una relación **189:194** (1:4) (#1–20, 20 mg) en forma de sólido de color amarillo, y una mezcla de **163** y productos de partida **190** y **191** en una relación aproximada  $\text{163}/\text{190}+\text{191} = 2:1$  (#27–34, 11 mg) en forma de sólido pastoso amarillo claro (26% de rendimiento en **163**). El residuo de sublimación (11 mg) resultó ser una mezcla de productos de partida y productos de degradación (RMN de  $^1\text{H}$ ) en forma de sólido de color negro.

5-[[*t*-Butildimetilsilil]oxi]metil}-2-metil-5,6-dihidrociclopenta[*c*]pirrol-1,3(2*H*,4*H*)-diona, **162**

En un equipo de sublimación abierto al aire se colocó una mezcla de **192** y **193** (24 mg, 49  $\mu\text{mol}$ ) y se calentó a 150–170 °C durante 10 h, recogiendo un sólido (28 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 2,8 g, 1 cm  $\varnothing$ ; #1–15, 150 mL, hexano; #16–41, 300 mL, hexano / AcOEt 99:1; #42–67, 300 mL, hexano / AcOEt 98:2), proporcionando una mezcla de antrona, **189**, y antraquinona, **194**, en una relación **189:194** = 1:2,3 (#20–34, 10 mg) en forma de sólido amarillo, el producto **162** (#40–49, 9 mg, 62% de rendimiento) en forma de aceite amarillo, y una mezcla de **162** y productos de partida **192** y **193** en una relación **162:192/193** = 1:8 (#50–67, 11 mg) en forma de sólido amarillo claro.

**Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-4-hidroxi-17-(metanosulfoniloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, **198** y **199****



En un matraz de dos bocas de 10 mL equipado con atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución de la mezcla de alcoholes **190** y **191** (74 mg, 197  $\mu\text{mol}$ ) y  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidra (0,06 mL, 46 mg, 0,45 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (4 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, el MsCl (0,02 mL, 27 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La disolución resultante se trató con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL) y se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  (4 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 5 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x 7 mL) y con salmuera (1 x 7 mL), y la fase orgánica resultante se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido blanco (91,5 mg), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 5 g, 1 cm  $\varnothing$ ; #1–4, 50 mL, hexano; #5–9, 50 mL, hexano / AcOEt 95:5; #10–14, 50 mL, hexano / AcOEt 90:10; #15–19, 50 mL, hexano / AcOEt 85:15; #20–24, 50 mL, hexano / AcOEt 80:20; #25–29, 50 mL, hexano / AcOEt 75:25; #30–69, 300 mL, hexano / AcOEt 70:30), proporcionando la mezcla de mesilatos **198** y **199** (#33–59, 80,3 mg) en forma de sólido de color marrón claro.

Por digestión del sólido anterior (80 mg) con pentano (1 mL) se obtuvo la muestra analítica de **198** + **199** (67 mg, 75% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **198** + **199**

Punto de fusión: 227 – 228 °C; 166–167 °C (dec.) (hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ :  $\nu$ : 3384 (w), 2930 (w), 1767 (w), 1682 (s), 1457 (m), 1436 (m), 1354 (s), 1307 (m), 1290 (m), 1236 (m), 1212 (m), 1172 (s), 1093 (w), 1073 (m), 1012 (m), 976 (s), 956 (s), 832 (m), 814 (s), 794 (m), 764 (s), 755 (s), 729 (m), 613 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental:

Calculado per  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$  (453,51):

C: 63,56%; H: 5,11%; N: 3,09%; S: 7,07%

Encontrado:

C: 63,54%; H: 5,10%; N: 2,87%; S: 6,69%

Masa exacta (ESI <sup>+</sup> ) m/z:	
Calculada per [C <sub>24</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>6</sub> S + H] <sup>+</sup>	454,1319
Encontrada:	454,1316

*Datos de RMN del diastereómero mayoritario (198) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 198/199 ~2:1)*

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,23 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,09–2,21 (m, 1H, 17-H), 2,24 (ddd solapado, *J* = 13,2 Hz, *J*' = 6,8 Hz, *J*'' = 1,2 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,29 (ddd, *J* = 13,2 Hz, *J*' = 6,2 Hz, *J*'' = 1,4 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,50 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,17 (s ancho, 1H, OH), 4,43 (s, 1H, 9-H), 7,11 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J*' = 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,18 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J*' = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,19–7,24 (señal compleja, 2H, 8-H y 12-H), 7,30 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J*' = 7,6 Hz, 1H, 13-H), 7,34–7,36 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H 11-H), 7,41–7,43 (dm, *J* = 7,6 Hz, 1H, 5-H), 7,69 (d ancho, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

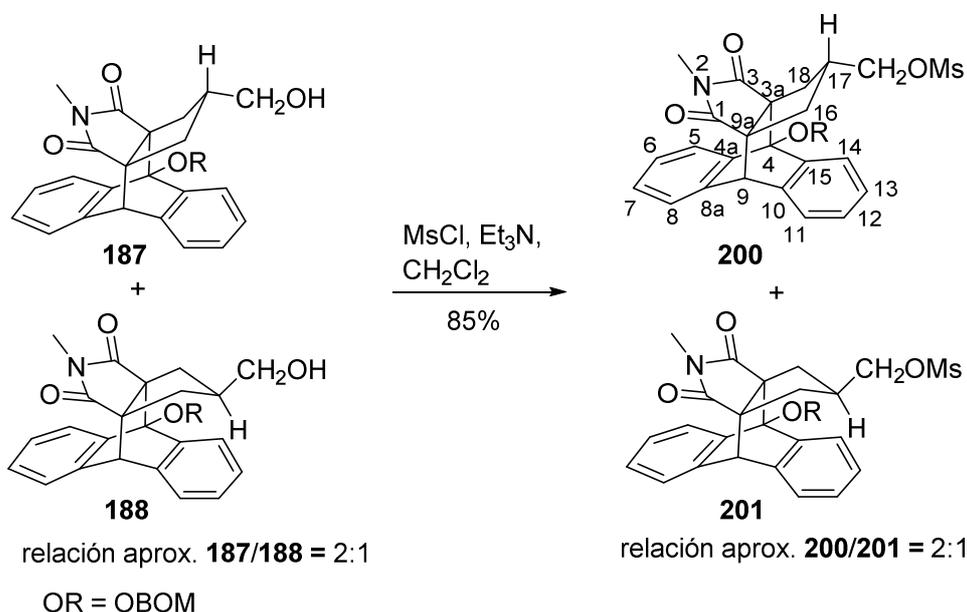
RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,7 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 33,1 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,1 (CH<sub>2</sub>, C16), 37,4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 39,2 (CH, C17), 48,0 (CH, C9), 63,6 (C, C9a), 63,9 (C, C3a), 69,4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 79,6 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 123,1 (CH, C14), 124,5 (CH, C8), 126,1 (CH, C11), 126,9 (CH, C12), 127,0 (2CH, C6 y C13), 127,1 (CH, C7), 137,6 (C, C10), 137,7 (C, C8a), 140,3 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 179,5 (C, C1), 180,9 (C, C3).

*Datos de RMN del diastereómero minoritario (199) deducidos de los espectros de la mezcla (relación 198/199 ~2:1)*

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,12–1,22 (m, 1 H, 17-H), 1,68 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J*' = 8,4 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 1,89 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J*' = 8,4 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,96 (dd, *J* = 14,4 Hz, *J*' = 8,4 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,20–2,32 (señal solapada, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,46 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,77 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4,22 (s amplia, 1H, OH), 4,47 (s, 1H, 9-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,5 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 32,0 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,7 (CH<sub>2</sub>, C16), 37,1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 40,6 (CH, C17), 49,3 (CH, C9), 64,0 (C, C9a), 64,6 (C, C3a), 71,3 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O), 79,0 (C, C4), 120,9 (CH, C5), 122,5 (CH, C14), 124,4 (CH, C8), 125,3 (CH, C11), 127,0 (CH, C12), 127,07 (CH, C6), 127,13 (CH, C13), 127,2 (CH, C7), 137,5 (C, C10), 137,7 (C, C8a), 140,3 (C, C15), 141,0 (C, C4a), 179,1 (C, C1), 180,4 (C, C3).

Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-4-(benciloximetoxi)-17-(metanosulfoniloximetil)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, **200** y **201**.



En un matraz de dos bocas de 250 mL, equipado con atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución de la mezcla de alcoholes **187** y **188** (relación aproximada 2:1) (2,78 g, 5,61 mmol) y Et<sub>3</sub>N anhidra (1,8 mL, 1,3 g, 12,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (112 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, el MsCl (0,45 mL, 666 mg, 5,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La disolución resultante se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 mL) y se diluyó con H<sub>2</sub>O (50 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con H<sub>2</sub>O (1 x 50 mL) y con salmuera (1 x 50 mL), y la fase orgánica resultante se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido blanco (3,07 g) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70 μm, 85 g, 4 cm Ø; #1-5, 500 mL, hexano / AcOEt 90:10; #6-10, 500 mL, hexano / AcOEt 80:20; #11-16, 500 mL, hexano / AcOEt 70:30; #16-22, 500 mL, hexano / AcOEt 65:35; #22-45, 2 L, hexano / AcOEt 60:40; #45-57, 1 L, hexano / AcOEt 50:50), proporcionando una mezcla de **200** y **201** en proporción aproximada **200/201** = 2:1 (#26-54, 2,72 g, 85% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **200** y **201**.

Punto de fusión: 69–75 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3067 (w), 3027 (w), 2940 (w), 1769 (w), 1697 (s), 1453 (m), 1431 (m), 1379 (m), 1352 (m), 1330 (m), 1305 (m), 1228 (m), 1172 (s), 1046 (s), 1018 (m), 982 (s), 949 (m), 821 (m), 750 (s), 699 (m) cm<sup>-1</sup>

## Análisis elemental:

Calculado para C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>7</sub> S (573,67):	C 67,00%; H 5,45%; N 2,44%; S 5,59%
Encontrado:	C 67,15%; H 5,53%; N 2,29%; S 5,45%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C <sub>32</sub> H <sub>31</sub> NO <sub>7</sub> S + NH <sub>4</sub> ] <sup>+</sup> :	591,2159
Encontrada:	591,2151

Datos de RMN de **200** obtenidos del espectro de la mezcla de **200/201**:

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,97 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,20 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,05–2,14 (heptet, *J* = 6,0 Hz, 1H, 17-H), 2,21 (ddd, *J* = 12,8 Hz, *J*' = 6,0 Hz, *J*'' = 1,4 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,33 (ddd, *J* = 12,8 Hz, *J*' = 6,0 Hz, *J*'' = 1,2 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,48 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMs), 4,42 (s, 1H, 9-H), 5,03 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,15 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7,10–7,18 (señal compleja, 2H, 6-H y 7-H), 7,22–7,30 (señal compleja, 3H, 8-H, 12-H y 13-H), 7,33–7,54 (señal compleja, 4H, Ph-4-H, 11-H, y Ph-3(5)-H), 7,54–7,56 [dm, *J* = 7,6 Hz, 2H, Ph-2(6)-H], 7,76–7,78 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 5-H), 7,80–7,82 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

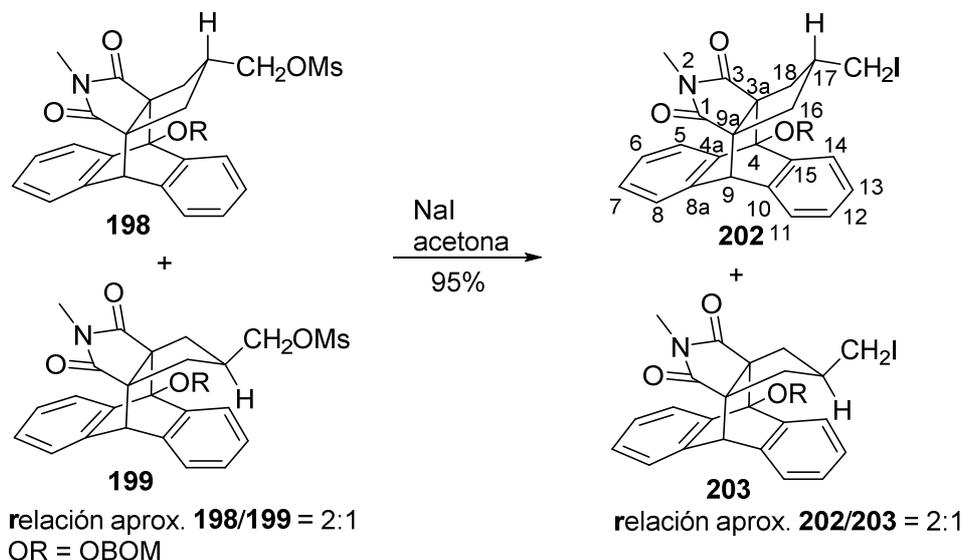
RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,7 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 34,0 (CH<sub>2</sub>, C18), 34,7 (CH<sub>2</sub>, C16), 37,4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 39,3 (CH, C17), 48,5 (CH, C9), 64,6 (C, C9a), 65,3 (C, C3a), 69,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OMs), 70,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 87,3 (C, C4), 92,1 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 122,8 (CH, C5), 124,4 (CH, C14), 124,8 (CH, C8), 126,4 (CH, C11), 126,9 (CH, C13), 127,0 (CH, C6), 127,23 (CH) y 127,25 (CH) (C7 y C12), 127,8 (CH, Ph-C4), 128,3 [CH, Ph-C2(6)], 128,5 [CH, Ph-C3(5)], 137,7 (C, Ph-C1), 138,0 (C, C8a), 138,2 (C, C10), 139,3 (C, C4a), 139,7 (C, C15), 176,9 (C, C3), 179,0 (C, C1).

Señales significativas de RMN de **201** obtenidas de los espectros de la mezcla **200/201**.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,10–1,20 (m, 1H, 17-H), 1,75 (dd, *J* = 14,8 Hz, *J*' = 8,0 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 1,82 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, 16-H<sub>x</sub> y 16-H<sub>n</sub>), 2,24–2,30 (dd solapado, *J* = 14,4 Hz, *J*' = 6,8 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,44 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMs), 4,46 (s, 1H, 9-H), 5,06 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, CH<sub>a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,15 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, CH<sub>b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,6 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 32,5 (CH<sub>2</sub>, C18), 35,2 (CH<sub>2</sub>, C16), 37,1 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 40,5 (CH, C17), 49,9 (CH, C9), 64,9 (C, C9a), 66,3 (C, C3a), 70,5 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 71,4 (CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OMs), 87,5 (C, C4), 92,3 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 176,6 (C, C3), 178,8 (C, C1).

**Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-4-(benciloximetoxi)-2-metil-17-(yodometil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, 202 y 203.**



En un matraz de dos bocas de 100 mL, provisto de refrigerante de reflujo, atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución de los mesilatos **198** y **199** en proporción aproximada 2:1 (2,72 g, 4,74 mmol) y NaI (7,1 g, 47,4 mmol) en acetona anhidra (60 mL) y la mezcla se calentó a 56 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, y el precipitado formado se filtró a través de Celite® lavando el sólido (sales) con AcOEt (100 mL) y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniéndose un residuo (9,6 g) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 60 g, 4 cm Ø; #1-2, 250 mL, hexano / AcOEt 80:20; #2-8, 500 mL, hexano / AcOEt 70:30), proporcionando una mezcla de **202** y **203** en proporción aproximada **202/203** = 2:1 (#1-7, 2,74 g, 95% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **202** y **203**.

Punto de fusión: 59–66 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3061 (w), 3027 (w), 2947 (w), 2925 (w), 1771 (w), 1697 (s), 1454 (m), 1428 (m), 1377 (m), 1296 (m), 1229 (m), 1190 (s), 1045 (s), 1025 (m), 987 (s), 750 (s), 698 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{INO}_4$  (605,47):

C 61,50%; H 4,66%; N 2,31%

Encontrado:

C 61,28%; H 4,80%; N 2,03%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{INO}_4 + \text{NH}_4]^+$ :

623,1401

Encontrada:

623,1397

Datos de RMN de **202** obtenidos del espectro de la mezcla de **202/203**:

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,94 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,16 (t,  $J = 13,0$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 1,81 (heptet,  $J = 6,0$  Hz, 1H, 17-H), 2,24 (ddd,  $J = 12,8$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 1,4$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,35 (dd,  $J = 12,8$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 2,49 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,81 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{l}$ ), 2,84 (d,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_b\text{l}$ ), 4,40 (s, 1H, 9-H), 5,04 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,17 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_b\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,48 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_a\text{O}$ ), 5,50 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_b\text{O}$ ), 7,10–7,15 (dt,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 7-H), 7,16–7,19 (m, 1H, 6-H), 7,21–7,24 (dd,  $J = 6,8$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1H, 8-H), 7,24–7,32 (señal compleja, 2H, 12-H y 13-H), 7,33–7,38 (m, 1H, Ph-4-H), 7,38–7,42 (señal compleja, 1H, 11-H), 7,40–7,45 [m solapado, 2H, Ph-3(5)-H], 7,55–7,57 [dm,  $J = 7,2$  Hz, 2H, Ph-2(6)-H], 7,76–7,78 (dm,  $J = 7,2$  Hz, 1H, 5-H), 7,80–7,82 (dm,  $J = 7,2$  Hz, 1H, 14-H).

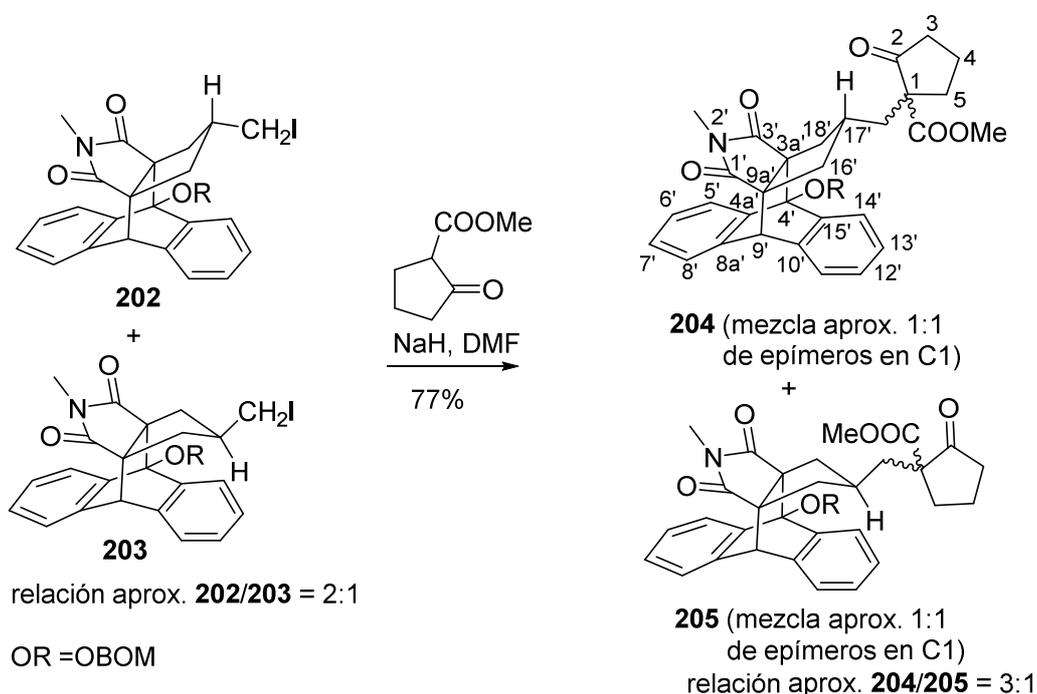
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{l}$ ), 24,7 ( $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ ), 38,1 ( $\text{CH}_2$ , C18), 38,7 ( $\text{CH}_2$ , C16), 41,5 (CH, C17), 48,6 (CH, C9), 64,8 (C, C9a), 65,6 (C, C3a), 70,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 87,3 (C, C4), 92,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,8 (CH, C5), 124,4 (CH, C14), 124,8 (CH, C8), 126,4 (CH, C11), 127,0 (CH, C6 y C13), 127,2 (CH, C7), 127,3 (CH) (C12), 127,8 (CH, Ph-C4), 128,3 [CH, Ph-C2(6)], 128,5 [CH, Ph-C3(5)], 137,8 (C, Ph-C1), 138,07 (C, C8a), 138,2 (C, C10), 139,3 (C, C4a), 139,8 (C, C15), 177,2 (C, C3), 179,3 (C, C1).

Señales significativas del compuesto **203** del espectro de la mezcla de **202/203**.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,61–0,75 (m, 1 H, 17-H), 1,63 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 9,2$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 1,70 (dd,  $J = 14,0$  Hz,  $J' = 8,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,90 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 6,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,33–2,38 (señal solapada, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 2,45 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ), 2,78 (dd,  $J = 14,2$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{l}$ ), 2,83–2,87 (señal solapada, 1H,  $\text{CH}_b\text{l}$ ), 4,46 (s, 1H, 9-H), 5,08 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,16 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H,  $\text{CH}_b\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,49 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 10,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{l}$ ), 24,5 ( $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ ), 36,6 ( $\text{CH}_2$ , C18), 39,6 ( $\text{CH}_2$ , C16), 43,6 (CH, C17), 50,0 (CH, C9), 64,9 (C, C9a), 66,4 (C, C3a), 70,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 87,4 (C, C4), 92,3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 176,7 (C, C3), 178,9 (C, C1).

Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-1-[[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2*H*-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-17-il]metil]-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, **204** y **205**.



En un matraz de tres bocas de 100 mL, provisto de agitación magnética, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de NaH (398 mg del 60%, 10 mmol) en DMF anhidra (24 mL) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó, gota a gota, una disolución de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (1,6 mL del 95%, 1,74 g, 12,2 mmol) y acabada la adición se dejó bajo agitación 1 h a 0 °C. A continuación, se adicionó, gota a gota, una disolución de la mezcla de yoduros **202** y **203** (4,02 g, 6,64 mmol) en DMF anhidra (5 mL) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a 0 °C durante 30 min, a temperatura ambiente durante 1 h y finalmente a 80 °C durante 63 h. A la disolución resultante se le añadió una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (16 mL) y H<sub>2</sub>O (12 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 80 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 100 mL) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, obteniendo un residuo (5,64 g) que se sometieron a cromatografía en columna (gel de sílice 35-70 μm, 110 g, 5 cm Ø; #1-2, 200 mL, hexano; #3-7, 400 mL, hexano / AcOEt 95:5; #8-14, 600 mL, hexano / AcOEt 90:10; #14-26, 1,2 L, hexano / AcOEt 87:13; #27-30, 400 mL, hexano / AcOEt 85:15; #31-32, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20; #33-34, 200 mL, hexano / AcOEt 75:25; #35-37, 400 mL, hexano / AcOEt 70:30; #38-58, 1,8 L, hexano / AcOEt 65:35; #59-61, 400 mL, hexano / AcOEt 60:40), proporcionando una mezcla del β-cetoéster de partida y el producto de eliminación **186** (#14-26, 877 mg, relación aproximada cetoéster de partida/**186** = 1,8:1, determinada por RMN de <sup>1</sup>H) y una mezcla de **204** y **205** en proporción aproximada **204/205** = 3:1 (#32-57, 3,15 g, 77% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **204** y **205**.

Punto de fusión: 66–75 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3067 (w), 3027 (w), 2952 (w), 1769 (w), 1751 (m), 1698 (s), 1455 (m), 1429 (m), 1378 (m), 1228 (m), 1192 (m), 1160 (m), 1046 (s), 991 (s), 751 (s), 699 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_7 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ (628,72):	C 72,59%; H 6,09%; N 2,13%
Encontrado:	C 72,58%; H 6,28%; N 2,19%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

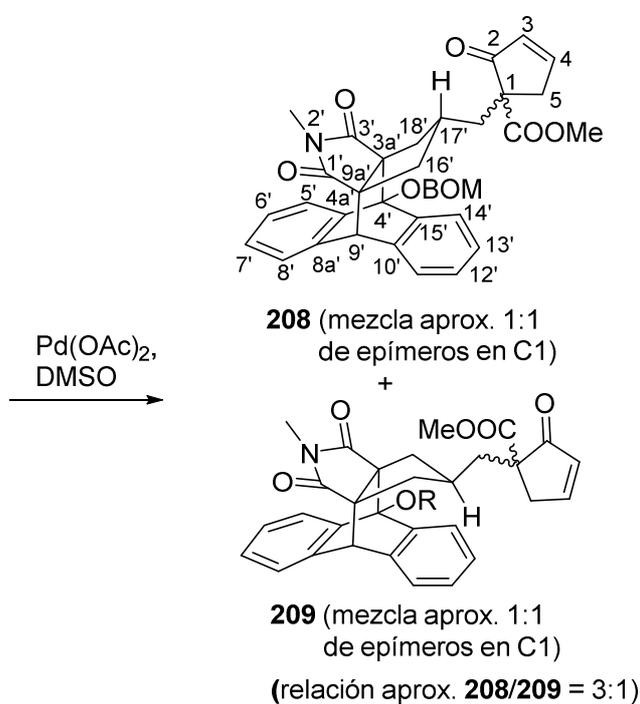
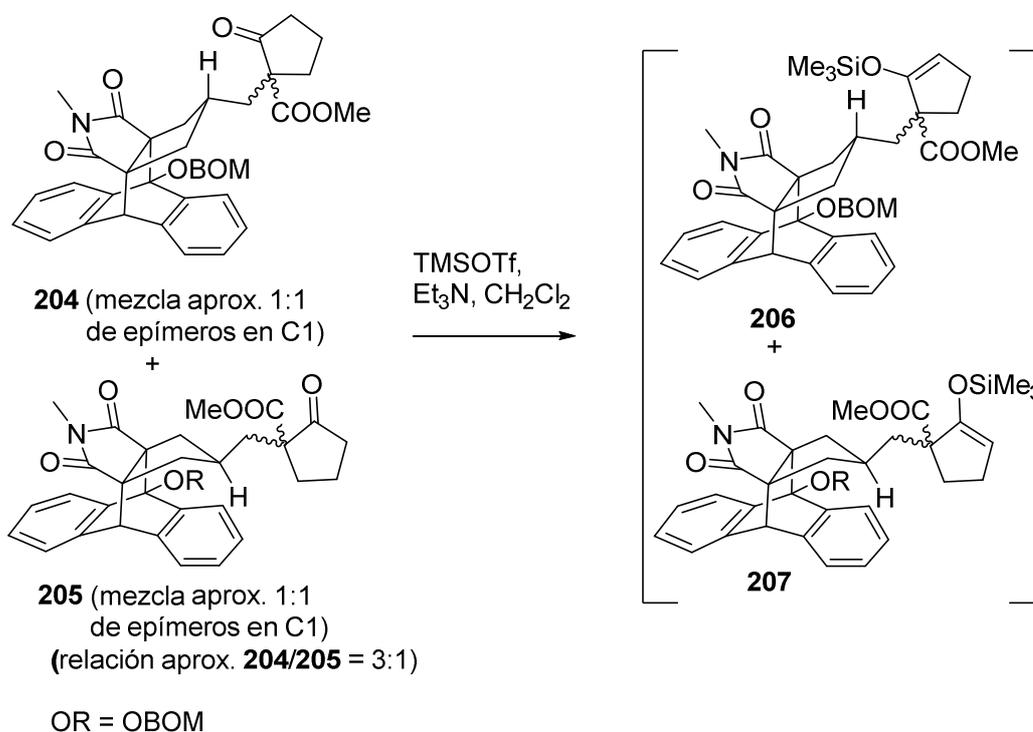
Calculada para $[\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_7 + \text{NH}_4]^+$ :	637,2908
Encontrada:	637,2902

Datos de RMN de **204** (mezcla de epímeros en C1), obtenidos del espectro de la mezcla de **204/205** (relación aprox.= 3:1)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : : 0,80 (t,  $J = 12,8$  Hz) y 0,82 (t,  $J = 12,8$  Hz) ( $16'\text{-H}_n$ ), 1,03 (t,  $J = 12,8$  Hz) y 1,05 (t,  $J = 12,8$  Hz) ( $18'\text{-H}_n$ ), 1,17 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz) ( $\text{C1-CH}_a$ ), 1,57–1,71 (señal compleja,  $5\text{-H}_a$  y  $17'\text{-H}$ ), 1,76–1,94 (señal compleja,  $4\text{-H}_a$ ,  $4\text{-H}_b$  y  $\text{C1-CH}_b$ ), 2,07–2,15 (señal compleja,  $3\text{-H}_a$  y  $16'\text{-H}_x$ ), 2,16–2,26 (señal compleja,  $18'\text{-H}_x$ ), 2,28–2,37 (señal compleja,  $3\text{-H}_b$ ), 2,42–2,52 ( $5\text{-H}_b$ ), 2,47 (s,  $\text{N-CH}_3$ ), 3,61 (s) y 3,62 (s) ( $\text{OCH}_3$ ), 4,358 (s) y 4,364 (s) ( $9'\text{-H}$ ), 5,03 (d,  $J = 11,8$  Hz) y 5,05 (d,  $J = 11,8$  Hz) ( $\text{CH}_a\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,13 (d,  $J = 11,8$  Hz) y 5,15 (d,  $J = 11,8$  Hz) ( $\text{CH}_b\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,46–5,49 (m,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,08–7,13 (dt solapado,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz,  $7'\text{-H}$ ), 7,12–7,17 (dt solapado,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz,  $6'\text{-H}$ ), 7,19–7,21 (dd,  $J = 6,8$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz,  $8'\text{-H}$ ), 7,22–7,30 (señal compleja,  $12'\text{-H}$  y  $13'\text{-H}$ ), 7,32–7,40 (señal compleja,  $\text{Ph-4-H}$  y  $11'\text{-H}$ ), 7,39–7,42 [t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{Ph-3(5)-H}$ ], 7,53–7,55 [d,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{Ph-2(6)-H}$ ], 7,70–7,80 (señal compleja,  $5'\text{-H}$  y  $14'\text{-H}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19,4 ( $\text{CH}_2$ , C4), 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{N-CH}_3$ ), 32,57 ( $\text{CH}_2$ ) y 32,61 ( $\text{CH}_2$ ) (C5), 36,62 (CH) y 36,65 (CH) ( $\text{C17}'$ ), 37,2 ( $\text{CH}_2$ ) y 37,3 ( $\text{CH}_2$ ) (C3), 37,9 ( $\text{CH}_2$ ) y 38,4 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C18}'$ ), 38,16 ( $\text{CH}_2$ ) y 38,20 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C1-CH}_2$ ), 38,5 ( $\text{CH}_2$ ) y 39,0 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{C16}'$ ), 48,5 (CH,  $\text{C9}'$ ), 52,5 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ), 59,98 (C) y 60,02 (C) (C1), 64,7 (C) y 64,9 (C) ( $\text{C9a}'$ ), 65,2 (C) y 65,3 (C) ( $\text{C3a}'$ ), 70,4 ( $\text{CH}_2$ ) y 70,5 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 87,0 (C) y 87,1 (C) ( $\text{C4}'$ ), 91,9 ( $\text{CH}_2$ ) y 92,0 ( $\text{CH}_2$ ) ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,65 (CH) y 122,68 (CH) ( $\text{C5}'$ ), 124,2 (CH) y 124,3 (CH) ( $\text{C14}'$ ), 124,69 (CH) y 124,70 (CH) ( $\text{C8}'$ ), 126,25 (CH) y 126,34 (CH) ( $\text{C11}'$ ), 126,8 (CH), 126,9 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (CH), 127,16 (CH) y 127,19 (CH) ( $\text{C6}'$ ,  $\text{C7}'$ ,  $\text{C12}'$  y  $\text{C13}'$ ), 127,76 (CH) y 127,77 (CH), ( $\text{Ph-C4}$ ), 128,3 [CH,  $\text{Ph-C2(6)}$ ], 128,5 [CH,  $\text{Ph-C3(5)}$ ], 137,7 (C) y 137,8 (C) ( $\text{Ph-C1}$ ), 138,19 (C), 138,21 (C), 138,22 (C) y 138,26 (C) ( $\text{C8a}'$  y  $\text{C10}'$ ), 139,5 (C) y 139,6 (C) ( $\text{C4a}'$ ), 139,8 (C,  $\text{C15}'$ ), 170,5 (C) y 170,6 (C) ( $\text{COOMe}$ ), 177,3 (C) y 177,4 (C) ( $\text{C3}'$ ), 179,5 (C) y 179,6 (C) ( $\text{C1}'$ ), 213,88 (C) y 213,93 (C) (C2).

Mezcla estereoisomérica de *sin*- y *anti*-1-[[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-oxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, **208** y **209**.



a) En un matraz de dos bocas de 10 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de la mezcla de los cetoésteres **204** y **205** (502 mg, 0,81 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0,56 mL, 409 g, 4,05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo, y se trató con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,30 mL del 98%, 0,36 g,

1,62 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 mL). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 4 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en AcOEt (6 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 3 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida obteniendo la mezcla de compuestos **206** y **207** (566 mg) en forma de un aceite de color marrón, que fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

Datos analíticos y espectroscópicos significativos de la mezcla **206** y **207**.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,14 (s) y -0,13 (s) [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO], 4,59–4,61 (m, 3-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: -0,33 y -0,31 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiO], 103,0 (C3), 153,95 y 154,03 (C2), 175,3 y 175,4 (COOMe), 177,6 y 177,7 (C3'), 179,8 y 179,9 (C1').

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C<sub>41</sub>H<sub>45</sub>NO<sub>7</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 692,3038

Encontrada: 692,3043

b) En un matraz de dos bocas de 25 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de los derivados trimetilsilílicos crudos **206** y **207** (566 mg) en DMSO anhidro (10 mL), se adicionó Pd(OAc)<sub>2</sub> (186 mg del 98%, 0,81 mmol), y la mezcla de reacción resultante se dejó bajo agitación 16 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el sólido se lavó con AcOEt. El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con AcOEt (20 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (12 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Los extractos y la fase orgánica reunidos se lavaron con salmuera (2 x 18 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida obteniendo un aceite marrón (680 mg), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35-70 μm, 34 g, 3,5 cm Ø; #1-3, 125 mL, hexano; #4-6, 100 mL, hexano / AcOEt 95:5; #7-12, 200 mL, hexano / AcOEt 90:10; #13-15, 100 mL, hexano / AcOEt 85:15; #16-18, 100 mL, hexano / AcOEt 80:20; #19-21, 100 mL, hexano / AcOEt 75:35; #22-31, 300 mL, hexano / AcOEt 70:30; #32-40, 300 mL, hexano / AcOEt 65:35; #41-60, 600 mL, hexano / AcOEt 60:40), proporcionando una mezcla estereoisomérica de **208** y **209** (#30-59, 422 mg, 84% de rendimiento desde **208** y **209**) en forma de sólido blanco.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **208** y **209**.

Punto de fusión: 73–80 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR) ν: 3061 (w), 2952 (w), 1770 (w), 1740 (w), 1697 (s), 1591 (w), 1455 (m), 1429 (m), 1378 (m), 1228 (m), 1192 (m), 1162 (m), 1055 (m), 991 (m), 751 (m), 699 (m) cm<sup>-1</sup>.

Análisis elemental:

Calculado para $C_{38}H_{35}NO_7 \cdot 0,5 H_2O$ (626,70):	C 72,83%; H 5,79%; N 2,23%
Encontrado:	C 73,01%; H 5,96%; N 2,15%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

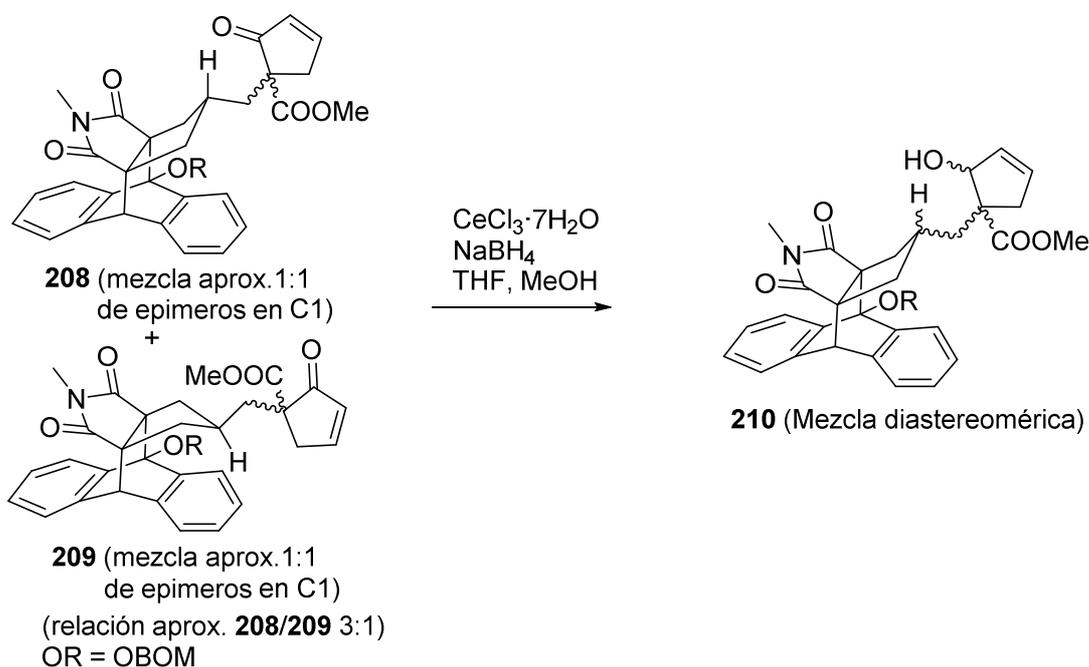
Calculada para $[C_{38}H_{35}NO_7 + NH_4]^+$ :	635,2752
Encontrada:	635,2751

Datos de RMN de **208** (mezcla aprox. 1:1 de epímeros en C1). obtenidos del espectro de la mezcla de **208/209** (relación aproximada 3:1):

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,82 (t, *J* = 12,8 Hz) y 0,87 (t, *J* = 12,8 Hz) (16'-H<sub>n</sub>), 1,05 (t, *J* = 12,8 Hz) y 1,11 (t, *J* = 12,8 Hz) (18'-H<sub>n</sub>), 1,34 (dd solapado, *J* = 13,6 Hz, *J'* = 6,0 Hz) y 1,36 (dd solapado, *J* = 13,6 Hz, *J'* = 7,2 Hz) (C1-CH<sub>a</sub>), 1,59–1,68 (señal compleja, 17'-H), 1,82–1,88 (señal compleja, (C1-CH<sub>b</sub>), 2,05–2,11 (señal compleja, 16'-H<sub>x</sub>), 2,19–2,24 (dd, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 18'-H<sub>x</sub>), 2,39–2,44 (dm solapado, *J* = 19,6 Hz, 5-H<sub>a</sub>), 2,45 (s, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,20 (dt, *J* = 19,2 Hz, *J'* = 2,8 Hz) y 3,22 (d, *J* = 19,2 Hz, *J'* = 2,4 Hz) (5-H<sub>b</sub>), 3,61 (s) y 3,62 (s) (OCH<sub>3</sub>), 4,35 (s) y 4,36 (s) (9'-H), 5,02 (d, *J* = 12,0 Hz, CH<sub>a</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,13 (d, *J* = 12,0 Hz, CH<sub>b</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,47 (s, OCH<sub>2</sub>O), 6,08–6,10 (dm, *J* = 5,4 Hz, 3-H), 7,10–7,16 (señal compleja, 6'-H y 7'-H), 7,16–7,20 (señal solapada, 8'-H), 7,22–7,30 (señal compleja, 12'-H y 13'-H), 7,32–7,40 (señal compleja, Ph-4-H, 11'-H) 7,40–7,44 [señal compleja, Ph-3(5)-H], 7,53–7,55 [dm, *J* = 7,2 Hz, Ph-2(6)-H], 7,70–7,75 (señal compleja, 4-H y 5'-H), 7,75–7,79 (señal compleja, 14'-H).

<sup>13</sup>C-RMN (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 24,6 (CH<sub>3</sub>, *N*-CH<sub>3</sub>), 36,6 (CH) y 36,8 (CH) (C17'), 38,1 (CH<sub>2</sub>) y 38,2 (CH<sub>2</sub>) (C1-CH<sub>2</sub>), 38,3 (CH<sub>2</sub>) y 38,6 (CH<sub>2</sub>) (C18'), 38,8 (CH<sub>2</sub>) y 39,3 (CH<sub>2</sub>) (C16'), 38,9 (CH<sub>2</sub>, C5), 48,5 (CH) y 48,6 (CH) (C9'), 52,7 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 57,4 (C) y 57,5 (C) (C1), 64,7 (C) y 64,8 (C) (C9a'), 65,2 (C) y 65,3 (C) (C3a'), 70,4 (CH<sub>2</sub>) y 70,5 (CH<sub>2</sub>) (CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 87,1 (C) y 87,2 (C) (C4'), 91,9 (CH<sub>2</sub>) y 92,0 (CH<sub>2</sub>) (OCH<sub>2</sub>O), 122,66 (CH) y 122,73 (CH) (C5'), 124,2 (CH) y 124,3 (CH) (C14'), 124,7 (CH) (C8'), 126,3 (CH) y 126,4 (CH) (C11'), 126,87 (CH), 126,91 (CH), 127,1 (CH), 127,2 (CH) y 127,3 (CH) (C6', C7', C12' y C13'), 127,8 (CH, Ph-C4), 128,3 [CH, Ph-C2(6)], 128,5 [CH, Ph-C3(5)], 131,56 (CH) y 131,64 (CH) (C3), 137,7 (C, Ph-C1), 137,8 (C), 138,18 (C) y 138,21 (C) (C8a' y (C10')), 139,5 (C) y 139,6 (C) (C4a'), 139,7 (C) y 139,8 (C) (C15'), 163,9 (CH, C4), 170,3 (C) y 170,4 (C) (COOMe), 177,33 (C) y 177,35 (C) (C3'), 179,50 (C) y 179,54 (C) (C1'), 204,7 (C) y 204,8 (C) (C2).

Mezcla estereoisomérica de 1-[[4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-hidroxiciclopent-3-enocarboxilato de metilo, **210**.



En un matraz de 100 mL equipado con salida de gases y agitación magnética se preparó una disolución de la mezcla de enonas **208** y **209** (1,25 g, 2,02 mmol) y  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (1,95 g, 5,23 mmol) en una mezcla de THF (18 mL) y MeOH (19 mL), se enfrió a  $-40^\circ\text{C}$  con el *cryocool*, y se adicionó, en porciones,  $\text{NaBH}_4$  (298 mg, 7,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $-40^\circ\text{C}$  durante 1 h. Pasado este tiempo, se trató con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (9 mL) y  $\text{H}_2\text{O}$  (10 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 60 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando lugar a una mezcla de 8 diastereómeros racémicos del alcohol insaturado **210** (1,11 g) en forma de sólido blanco, que fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

Datos analíticos y espectroscópicos de **210**.

Punto de fusión:  $76\text{--}82^\circ\text{C}$  (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3800-3600 (w), 2941 (w), 1697 (s), 1452 (m), 1424 (m), 1375 (m), 1230 (m), 1195 (m), 1161 (m), 1043 (s), 990 (m), 752 (s), 734 (m), 696 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

Datos significativos del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla de diastereómeros **210** (8 pares racémicos, 4 de los cuales son *sin* y difieren en la configuración de C1 y C2 y el otro par de racémicos son *anti* y difieren en la configuración de C1 y C2):

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,80 (t,  $J = 12,8$  Hz) y 0,84 (t,  $J = 12,8$  Hz) ( $16'\text{-H}_n$ ), 1,03 (t,  $J = 12,8$  Hz) y 1,06 (t,  $J = 12,8$  Hz) ( $18'\text{-H}_n$ ), 1,30–1,45 (señal compleja, C1- $\text{CH}_a$ ,  $17'\text{-H}$ ), 1,45–1,55 (s, OH), 1,55–1,70 (C1- $\text{CH}_b$ ), 2,05–2,20 (señal compleja,  $16'\text{-H}_x$ , 5- $\text{H}_a$ ), 2,20–2,40 (m,  $18'\text{-H}_x$ ), 2,47 (s,  $N\text{-CH}_3$ ), 2,83 (d,  $J = 12,9$  Hz, 5- $\text{H}_b$ ), 3,59 (s) y 3,61 (s) ( $\text{OCH}_3$ ), 4,36 (s) y 4,37 (s) ( $\text{OCH}_3$ ), 4,35 (s) ( $9'\text{-H}$ ), 4,76 (s ancho, 2-H), 5,04 (d,  $J = 12,0$  Hz) y 5,05 (d,  $J = 12,0$  Hz) ( $\text{CH}_a\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,13 (d,  $J = 12,0$  Hz) y 5,15 (d,  $J = 12,0$  Hz) ( $\text{CH}_b\text{C}_6\text{H}_5$ ), 5,48 (s) y 5,49 (s) ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5,68–5,70 (m, 4-H), 5,84–5,86 (m, 3-H), 7,10–7,18 (señal compleja,  $6'\text{-H}$  y  $7'\text{-H}$ ), 7,18–7,22 (dd,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz,  $8'\text{-H}$ ), 7,22–7,32 (señal compleja,  $12'\text{-H}$  y  $13'\text{-H}$ ), 7,32–7,40 (señal compleja, Ph-4-H,  $11'\text{-H}$ ) 7,40–7,44 [t,  $J = 7,2$  Hz, Ph-3(5)-H], 7,54–7,55 [d,  $J = 6,8$  Hz, Ph-2(6)-H], 7,69–7,73 (señal compleja,  $5'\text{-H}$ ), 7,77–7,80 (señal compleja,  $14'\text{-H}$ ).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 36,9 y 37,0 ( $\text{C}17'$ ) y 37,19 y 37,22 ( $\text{C}1\text{-CH}_2$ ), 38,2 ( $\text{C}18'$ ), 38,6 y 38,8 ( $\text{C}16'$ ), 38,97 y 39,3 (C5), 48,5 ( $\text{C}9'$ ), 52,0 ( $\text{COOCH}_3$ ), 56,65 y 56,67 (C1), 64,8 y 65,0 ( $\text{C}9a'$ ), 65,2 y 65,3 ( $\text{C}3a'$ ), 70,4 y 70,5 ( $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 80,8 (C2), 86,9 y 87,0 ( $\text{C}4'$ ), 91,9 y 92,0 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,6 ( $8\text{C}5'$ ), 124,23 y 124,25 ( $\text{C}14'$ ), 124,66 y 12,69 ( $\text{C}8'$ ), 126,28 y 126,29 ( $\text{C}11'$ ), 126,76 y 126,82 ( $\text{C}12'$  y  $\text{C}13'$ ), 127,0 y 127,1 ( $\text{C}6'$  y  $\text{C}7'$ ), 127,8 (Ph-C4), 128,3 [Ph-C2(6)], 128,5 [Ph-C3(5)], 131,4 y 131,5 (C4), 133,8 y 133,9 (C3), 137,7 y 137,8 (Ph-C1), 138,2 y 138,3 ( $\text{C}8a'$ ), 138,4 ( $\text{C}10'$ ), 139,6 y 139,75 ( $\text{C}4a'$ ), 139,9 (C15), 176,38 y 176,39 ( $\text{COOMe}$ ), 177,4 y 177,5 ( $\text{C}3'$ ), 179,6 y 179,7 ( $\text{C}1'$ ).

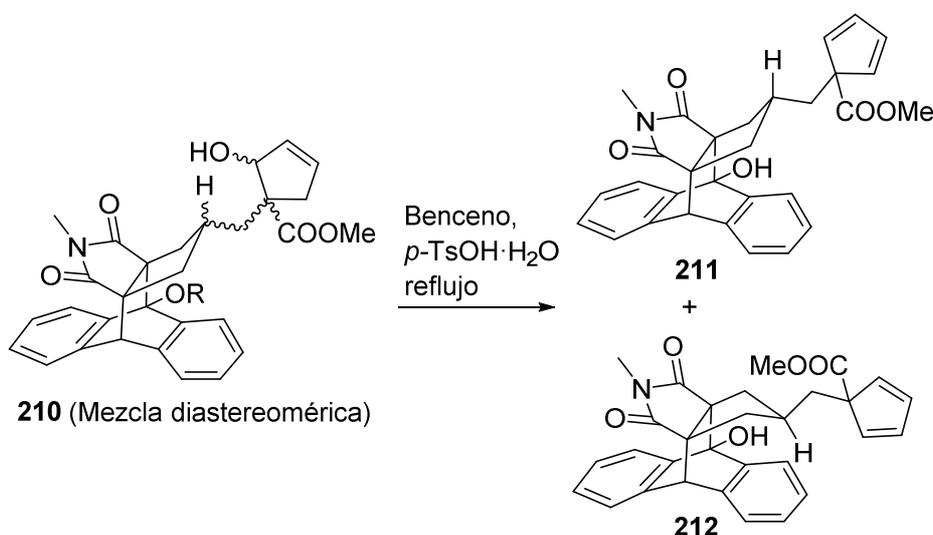
Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_7 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$ (646,74):	C 70,57%; H 6,23%; N 2,17%
Encontrado:	C 70,26%; H 5,99%; N 2,07%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

Calculada para $[\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{NO}_7 + \text{NH}_4]^+$ :	637,2908
Encontrada:	637,2908

Mezcla de *sin*- y *anti*-1-{{4-(benciloximetoxi)-2-metil-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2*H*-4,9[1',2']benceno-3*a*,9*a*-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-17-il]metil}-ciclopenta-2,4-dienocarboxilato de metilo, **211** y **212**.



En un matraz de 100 mL equipado con un equipo de Dean-Stark, refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución de la mezcla de **210** (708 mg) en benceno (60 mL), se adicionó *p*-TsOH·H<sub>2</sub>O (43 mg, 0,23 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. La disolución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (250 mg aprox.). La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose una mezcla diastereomérica de ciclopentadienos **211** y **212** (713 mg) en forma de un sólido marrón claro que fue utilizada directamente en la siguiente reacción.

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **211** y **212**.

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 482,1962

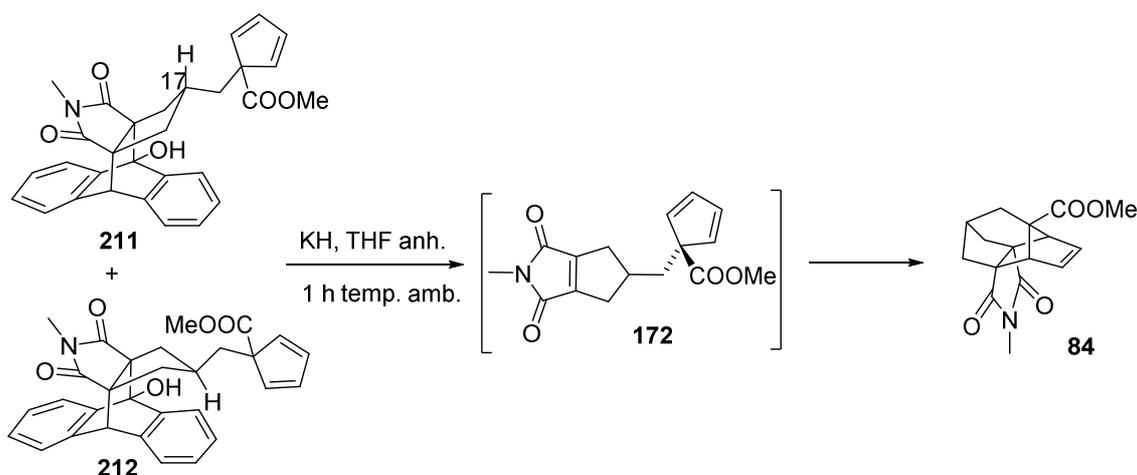
Encontrada: 482,1953

Datos de RMN de **211**, componente mayoritario de la mezcla, obtenidos de los espectros de la mezcla de **211** y **212**.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,90 (t, *J* = 12,4 Hz, 1H, 16'-H<sub>n</sub>), 1,00 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18'-H<sub>n</sub>), 1,50-1,60 (señal compleja, 1H, 17'-H), 1,63-1,66 (señal compleja, 2H, C1-CH<sub>2</sub>), 2,11 (dd solapado, *J* = 13,2 Hz, *J'* = 5,6 Hz, 1H, 18'-H<sub>x</sub>), 2,16 (ddd solapado, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 5,6 Hz, *J''* = 1,6 Hz, 1H, 16'-H<sub>x</sub>), 2,46 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,13 (s, 1H, OH), 4,35 (s, 1H, 9'-H), 6,20-6,21 (m, 2H, 2-H y 5-H), 6,31-6,32 (m, 2H, 3-H y 4-H), 7,05-7,09 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 7'-H), 7,13-7,17 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 6'-H), 7,16 (d solapado, *J* = 7,6 Hz, 8'-H), 7,18-7,22 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, 12'-H), 7,26-7,31 (dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 13'-H), 7,32 (d, *J* = 7,8 Hz, 11'-H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 5'-H), 7,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 14'-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 37,2 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C17}'$ ), 37,7 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C18}'$ ), 38,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C1-CH}_2$ ), 39,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C16}'$ ), 48,1 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C9}'$ ), 52,3 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 63,7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C9a}'$ ), 64,0 ( $\text{C}$ ,  $\text{C3a}'$ ), 66,0 ( $\text{C}$ ,  $\text{C1}$ ), 79,6 ( $\text{C}$ ,  $\text{C4}'$ ), 120,9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C5}'$ ), 122,9 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C14}'$ ), 124,4 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C8}'$ ), 126,0 ( $\text{CH}$ ,  $\text{C11}'$ ), 126,74 ( $\text{CH}$ ) y 126,79 ( $\text{CH}$ ) ( $\text{C6}'$  y  $\text{C12}'$ ), 126,86 ( $\text{CH}$ ) y 126,92 ( $\text{CH}$ ) ( $\text{C7}'$  y  $\text{C13}'$ ), 132,3 ( $\text{CH}$ ) y 132,4 ( $\text{CH}$ ) ( $\text{C3}$  y  $\text{C4}$ ), 137,7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C10}'$ ), 138,0 ( $\text{C8a}'$ ), 138,17 ( $\text{CH}$ ) y 138,23 ( $\text{CH}$ ) ( $\text{C2}$  y  $\text{C5}$ ), 140,4 ( $\text{C}$ ,  $\text{C15}'$ ), 141,7 ( $\text{C}$ ,  $\text{C4a}'$ ), 172,3 ( $\text{C}$ ,  $\text{COOMe}$ ), 180,2 ( $\text{C}$ ,  $\text{C1}'$ ), 181,5 ( $\text{C}$ ,  $\text{C3}'$ ).

**2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epi)prop[2]eno[1,1,3]trio[1,1,3]ol-5,8a-metanociclohepta[c]pirrol-7-carboxilato de metilo, 84.**

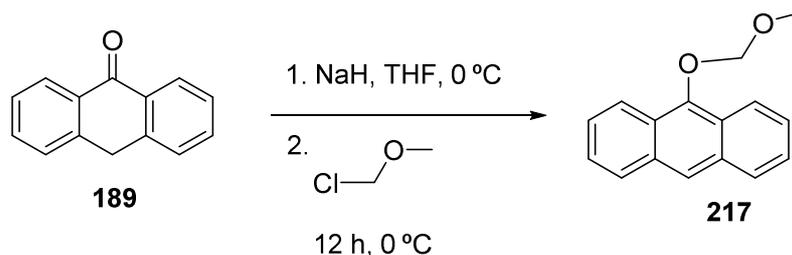


En un matraz de tres bocas de 250 mL provisto de agitación magnética, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de KH (487 mg del 30%, 3,6 mmol) en THF anhidro (35 mL) que fue lavada previamente con THF anhidro (6x12 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se adicionó, gota a gota, una disolución de una mezcla de **211** y **212** (556 mg, 1,15 mmol) en THF anhidro (37 mL). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se trató con una disolución de HCl 2N (3 mL) y con una disolución de HCl 5N (1 mL). La disolución resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> (8 g aprox.), se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniendo un residuo (616 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70 μm, 20 g, 3 cm Ø; #1–16, 500 mL, hexano; #17–35, 600 mL, hexano / AcOEt 95:5; #36–51, 500 mL, hexano / AcOEt 90:10; #52–70, 600 mL, hexano / AcOEt 85:15; #71–83, 400 mL, hexano / AcOEt 80:20), proporcionando **84** (#58–81, 92 mg) en forma de sólido amarillo. Mediante sublimación de dicho sólido (130–150 °C/1 torr) se obtuvo **84** como un sólido blanco (65 mg, 22,5% rendimiento desde la mezcla **208** / **209**)

Los datos espectroscópicos de **84** corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>63</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,88–1,89 (dm, *J* = 2,8 Hz, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 1,93–1,97 [(dm, *J* = 11,6 Hz, *J'* = 3,6 Hz, 2 H, 4(12)-H<sub>b</sub>], 2,04–2,07 [(dm, *J* = 11,6 Hz, 2 H, 4(12)-H<sub>a</sub>], 2,62–2,65 (m, 1 H, 5-H), 2,81 (s, 3 H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,25 [t, *J* = 2,0 Hz, 2 H, 8(11)-H], 3,59 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6,17 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 9(10)-H].

**9-(Metoximetoxi)antraceno, 217.**



En un matraz de tres bocas de 1 L equipado con agitación magnética y atmósfera de argón se preparó una disolución de antrona **189** (10,0 g, 51,5 mmol) en THF anhidro (600 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó NaH al 60% (3,09 g, 77,2 mmol). Acabada la adición se dejó agitando durante 45 min a 0 °C. A continuación, se adicionó el cloruro de metoximetilo (5,87 mL, 6,22 g, 77,3 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó H<sub>2</sub>O (250 mL) y AcOEt (300 mL) y se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 300 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (250 mL) y salmuera (250 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo **217** (11,65 g, 95% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

La muestra analítica de **217** (105 mg) se obtuvo como un sólido amarillo por cristalización de parte de la muestra (300 mg) en hexano (5 mL) y AcOEt (2 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **217**.

Punto de fusión: 78–79 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 1675 (w), 1343 (m), 1309 (m), 1285 (m), 1157 (m), 1098 (m), 1040 (s), 1008 (m), 933 (s), 924 (s), 884 (m), 846 (m), 791 (m), 732 (s), 693 (m), 658 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,38 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7,45-7,52 [señal compleja, 4H, 2(7)-H y 3(6)-H], 7,98-8,01 [m, 2H, 4(5)-H], 8,26 (s, 1H, 10-H), 8,31-8,34 [m, 2H, 1(8)-H].

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 58,1 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 101,2 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 122,6 [CH, C1(8)], 122,7 (CH, C10), 125,0 [C, C8a(9a)], 125,3 [CH, C2(7)], 125,5 [CH, C3(6)], 128,3 [CH, C4(5)], 132,3 (C, C4a(4b)), 149,7 (C, C9).

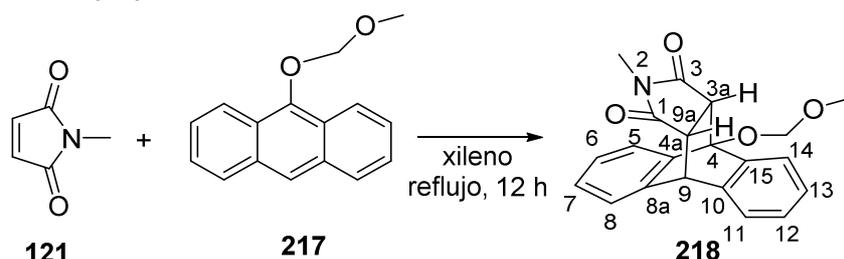
Análisis elemental:

Calculado para C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> (238,29):	C 80,65%; H 5,92%
Encontrado:	C 80,65%; H 5,84%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para [C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> + H] <sup>+</sup> :	239,1067
Encontrada:	239,1056

**(3*aR*,9*aR*)-4-(Metoximetoxi)-2-metil-3*a*,4,9,9*a*-tetrahidro-4,9[1',2']benceno-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, **218**.**



En un matraz de una boca de 500 mL provisto de refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución de *N*-metilmaleimida **121** (3,80 g, 34,2 mmol) y 9-(metoximetoxi)antraceno **217** (8,20 g, 34,4 mmol) en xileno (350 mL) y se calentó a 140 °C durante 12 h. A continuación se dejó atemperar y se eliminó el disolvente evaporando a presión reducida obteniendo el producto **218** (11,6 g, 97% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

La muestra analítica de **218** (83 mg) se obtuvo como un sólido amarillo por cristalización de parte de la muestra (200 mg) con hexano (3 mL) y AcOEt (1 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **218**.

Punto de fusión: 168–169 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 1692 (s), 1457 (m), 1430 (m), 1292 (m), 1276 (m) 1163 (m), 1124 (m), 1050 (m), 1013 (m), 963 (m), 771 (m), 738 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2,50 (s, 3H, *N*- $\text{CH}_3$ ), 3,31 (dd,  $J = 8,4$  Hz,  $J' = 3,2$  Hz, 1H, 9*a*-H), 3,44 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H, 3*a*-H), 3,82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,70 (d,  $J = 3,2$  Hz, 1H, 9-H), 5,53 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H) y 5,55 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H) ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,12 (pseudo dt,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,4$  Hz, 1H, 7-H), 7,17 (pseudo dt solapado,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1H, 6-H), 7,20 (pseudo dt solapado,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,3$  Hz, 1H, 12-H), 7,21–7,26 (señal compleja, 2H, 8-H y 13-H), 7,38 (dd,  $J = 7,4$  Hz,  $J' = 1,4$  Hz, 1H, 11-H), 7,65 (dd,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz, 1H, 5-H), 7,68 (dd,  $J = 7,6$  Hz,  $J' = 1,2$  Hz, 1H, 14-H).

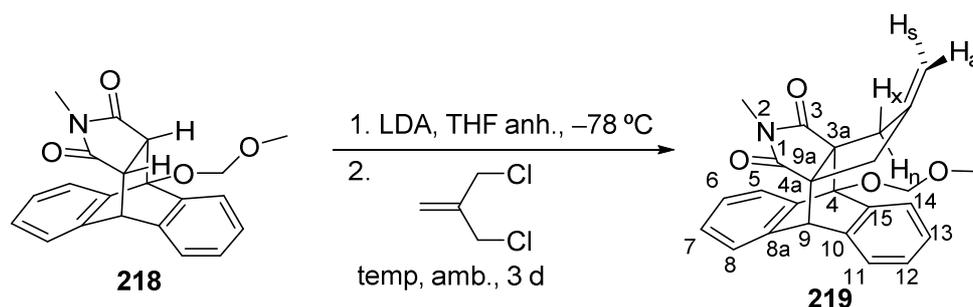
RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,3 ( $\text{CH}_3$ , *N*- $\text{CH}_3$ ), 44,6 (CH, C9), 47,4 (CH, C3*a*), 47,9 (CH, C9*a*), 57,1 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 81,8 (C, C4), 93,8 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 121,8 (CH, C5), 122,2 (CH, C14), 124,0 (CH, C11), 124,4 (CH, C8), 126,6 (CH, C13), 126,9 (CH, C12), 127,00 (CH, C7), 127,03 (CH, C6), 136,2 (C, C8*a*), 139,7 (C, C4*a*), 140,2 (C, C10), 141,6 (C, C15), 174,1 (C, C1), 176,2 (C, C3).

Análisis elemental:

Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (349,39):	C 72,19%; H 5,48%; N 4,01%
Encontrado:	C 72,08%; H 5,42%; N 3,79%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) *m/z*:

Calculada para $[\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4 + \text{Na}]^+$ :	372,1206
Encontrada:	372,1198

**(3a*R*\*,9a*R*\*)-4-(Metoximetoxi)-2-metil-17-metilen-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 219.**

En un matraz de tres bocas de 50 mL, provisto de termómetro de baja temperatura, agitación magnética y atmósfera de argón, se preparó una disolución de diisopropilamina anhidra (0,97 mL, 6,92 mmol) en THF anhidro (18 mL) y se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (temperatura del baño) con un baño de acetona / nieve carbónica. A la disolución fría se adicionó, gota a gota, *n*-BuLi (2,75 mL de una disolución 2,5 M en hexano, 6,87 mmol) manteniendo la mezcla de reacción a dicha temperatura. Acabada la adición, se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esta temperatura durante 1 h. Pasado este tiempo, se volvió a enfriar a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, una disolución del aducto **218** (1,00 g, 2,86 mmol) en THF anhidro (18 mL). Acabada la adición la mezcla de reacción se mantuvo 15 min a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se calentó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, se enfrió otra vez a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se añadió, gota a gota, 3-cloro-2-(clorometil)-1-propeno (0,48 mL del 96%, 498 mg, 3,98 mmol). La mezcla de reacción se dejó atemperar y se mantuvo en agitación durante 3 días. Se acidificó con una disolución acuosa de HCl 2N (8 mL) y se extrajo con Et<sub>2</sub>O (3 x 40 mL). Los extractos orgánicos reunidos se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un residuo semisólido marrón (1,29 g), que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70  $\mu\text{m}$ , 65 g, 3,5 cm  $\varnothing$ ; #1–4, 500 mL, hexano; #5–45, 2,5 L, hexano / AcOEt 95:5; #46–56, 500 mL, hexano / AcOEt 90:10), proporcionando **219** (#34–53, 801 mg, 70% de rendimiento) en forma de sólido de color amarillo.

La muestra analítica de **219** (42 mg) se obtuvo como un cristal blanco por cristalización de parte de la muestra (100 mg) con AcOEt (2 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **219**.

Punto de fusión:  $150\text{--}152\text{ }^{\circ}\text{C}$  (AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 1696 (s), 1456 (m), 1428 (m), 1373 (m), 1304 (m), 1158 (m), 1092 (m), 1020 (m), 987 (m), 930 (m), 773 (m), 758 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,99–2,04 (dm,  $J = 15,2\text{ Hz}$ , 1H, 16-H<sub>n</sub>), 2,25–2,31 (dm,  $J = 15,8\text{ Hz}$ , 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,45 (s, 3H, *N*-CH<sub>3</sub>), 2,59 (d ancho,  $J = 15,2\text{ Hz}$ , 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,68 (d ancho,  $J = 15,8\text{ Hz}$ , 1H, 18-H<sub>x</sub>), 3,80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,44 (s, 1H, 9-H), 4,58–4,60 (m, 1H, 17=CH<sub>a</sub>), 4,60–4,62 (m, 1H, 17=CH<sub>s</sub>), 5,37 (d,  $J = 5,6\text{ Hz}$ , 1H, OCH<sub>a</sub>O), 5,40 (d,  $J = 5,6\text{ Hz}$ , 1H, OCH<sub>b</sub>O), 7,13 (pseudo dt,  $J = 1,4\text{ Hz}$ ,  $J' = 7,2\text{ Hz}$ , 1H, 7-H), 7,18 (pseudo dt,  $J = 1,5\text{ Hz}$ ,  $J' = 7,6\text{ Hz}$ , 1H, 6-H), 7,22–7,27 [señal compleja, 2H, 8-H, 12-H), 7,28 (pseudo dt solapado,  $J = 1,6\text{ Hz}$ ,  $J' = 7,2\text{ Hz}$ , 1H, 13-H), 7,37–7,39 (ddm,  $J = 7,2\text{ Hz}$ ,  $J' = 1,6\text{ Hz}$ , 1H, 11-H), 7,74–7,77 (d ancho,  $J = 7,6\text{ Hz}$ , 2H, 5-H y 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_3$ , *N*- $\text{CH}_3$ ), 38,2 ( $\text{CH}_2$ , C18), 39,0 ( $\text{CH}_2$ , C16), 48,7 ( $\text{CH}$ , C9), 56,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 64,1 (C, C3a), 64,8 (C, C9a), 87,1 (C, C4), 94,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 108,9 ( $\text{CH}_2$ ,  $17=\text{CH}_2$ ), 122,7 ( $\text{CH}$ , C5), 124,3 ( $\text{CH}$ , C14), 124,8 ( $\text{CH}$ , C8), 126,3 ( $\text{CH}$ , C11), 126,9 ( $\text{CH}$ , C13), 127,0 ( $\text{CH}$ , C6), 127,20 ( $\text{CH}$ ) y 127,21 ( $\text{CH}$ ) (C7 y C12), 138,15 (C, C8a), 138,21 (C, C10), 139,4 (C, C4a), 139,9 (C, C15), 146,6 (C, C17), 177,2 (C, C3), 179,4 (C, C1).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (401,46): C 74,80%; H 5,77%; N 3,49%

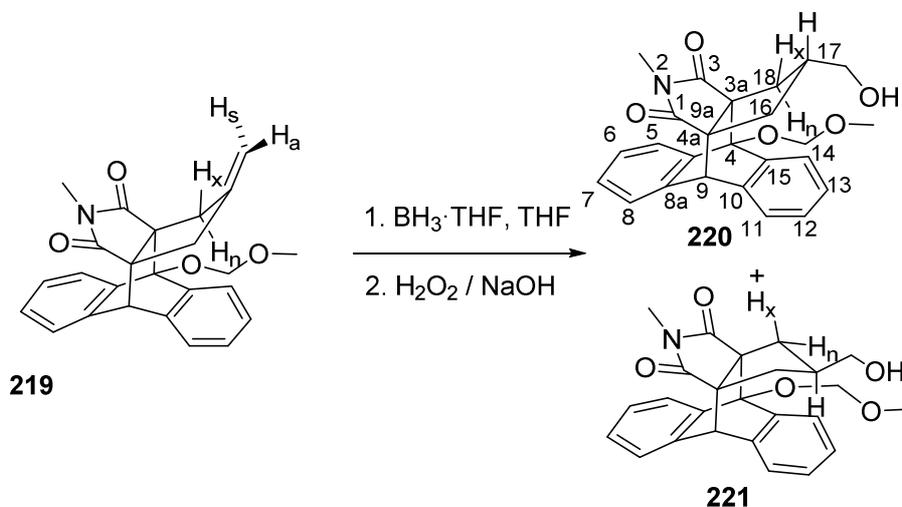
Encontrado: C 74,92%; H 5,74%; N 3,39%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ :

Calculada para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$ : 424,1519

Encontrada: 424,1521

**Sin-17-(hidroximetil)-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, 220, y anti-17-(hidroximetil)-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, 221.**



En un matraz de tres bocas de 500 mL equipado con agitación magnética, embudo de adición de presión compensada, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte se disolvió el alqueno **219** (4,62 g, 11,51 mmol) en THF anhidro (150 mL). La disolución se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, una disolución de BH<sub>3</sub>·THF en THF (26,5 mL, 1 M en THF, 26,5 mmol). Acabada la adición se dejó agitando 4 h a 0 °C. Se adicionó EtOH (96%, 12,7 mL) y se dejó atemperar. A continuación, se adicionaron en paralelo y gota a gota sendas disoluciones acuosas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 35% (9,4 mL) y NaOH 3N (14,8 mL), enfriando con un baño de hielo / agua. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente, se adicionó H<sub>2</sub>O (50 mL) y AcOEt (100 mL) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniendo un sólido blanco (5,5 g) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 μm, 165 g, 5 cm Ø; #1–6, 500 mL, hexano; #7–18, 1 L, hexano / AcOEt 90:10; #19–30, 1 L, hexano / AcOEt 80:20; #31–42, 1 L, hexano / AcOEt 70:30; #43–54, 1 L, hexano / AcOEt 65:35; #55–105, 4 L, hexano / AcOEt 60:40; #106–118, 1 L, hexano / AcOEt 50:50); #119–130, 1 L, hexano / AcOEt 40:60), proporcionando **220** (#63–100, 1,397 g) en forma de sólido blanco, una mezcla de **220** y **221** en proporción aproximada **220/221** = 2:1 (#101–119, 1,743 g) en forma de sólido blanco y **221** (#120–127, 330 mg) en forma de sólido blanco. En total, se obtuvieron 3,47 g de **220** + **221** (rendimiento 72%, aproximadamente 2,56 g de **220** y 0,91 g de **221**; relación aproximada **220** / **221** = 2,8).

Datos analíticos y espectroscópicos de **220**.

Punto de fusión: 216–222 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR) ν: 3457 (m), 2878 (w), 1767 (w), 1685 (s), 1433 (m), 1378 (m), 1299 (m), 1165 (m), 1145 (m), 1072 (m), 1053 (s), 1004 (s), 794 (m), 760 (s) cm<sup>-1</sup>.

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,14 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 1,20-1,34 (s ancho, OH), 1,84–1,97 (m, 1H, 17-H), 2,16 (ddd,  $J = 12,8$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 1,6$  Hz, 1H, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,28 (ddd,  $J = 12,8$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 2,46 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3,20 (dd,  $J = 11,2$  Hz,  $J' = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_a\text{OH}$ ), 3,23 (dd,  $J = 11,2$  Hz,  $J' = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_b\text{OH}$ ), 3,78 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,40 (s, 1H, 9-H), 5,36 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_a\text{O}$ ), 5,39 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_b\text{O}$ ), 7,11 (pseudo dt,  $J = 1,6$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1H, 7-H), 7,16 (pseudo dt,  $J = 1,6$  Hz,  $J' = 7,4$  Hz, 1H, 6-H), 7,21 (dd solapado,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 8-H), 7,24 (pseudo dt solapado,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 6,8$  Hz, 1H, 12-H), 7,28 (pseudo dt solapado,  $J = 1,4$  Hz,  $J' = 7,3$  Hz, 1H, 13-H), 7,37 (dd,  $J = 6,6$  Hz,  $J' = 1,4$  Hz, 1H, 11-H), 7,70–7,73 (ddm,  $J = 7,4$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 5-H), 7,75–7,78 (ddm,  $J = 7,6$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,6 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 34,4 ( $\text{CH}_2$ , C18), 35,0 ( $\text{CH}_2$ , C16), 42,5 (CH, C17), 48,6 (CH, C9), 56,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 64,9 (C, C9a), 65,0 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 65,4 (C, C3a), 87,0 (C, C4), 94,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,7 (CH, C5), 124,3 (CH, C14), 124,7 (CH, C8), 126,4 (CH, C11), 126,7 (CH, C13), 126,9 (CH, C6), 127,1 (2CH, C7 y C12), 138,3 (C, C8a), 138,4 (C, C10), 139,6 (C, C4a), 139,9 (C, C15), 177,5 (C, C3), 179,7 (C, C1).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  (419,48): C 71,58%; H 6,01%; N 3,34%

Encontrado: C 71,87%; H 5,99%; N 3,24%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

Calculada para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5 + \text{Na}]^+$ : 442,1625

Encontrada: 442,1616

Datos analíticos y espectroscópicos de **221**.

Punto de fusión: 186–187 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 3471 (m), 2946 (w), 2935 (w), 2855 (w), 1768 (w), 1691 (s), 1456 (m), n 1434 (m), 1381 (m), 1300 (m), 1162 (m), 1070 (m), 1043 (s), 1014 (m), 990 (s), 956 (s), 929 (m), 773 (m), 756 (m), 720 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1,09-1,20 (m, 1 H, 17-H), 1,27-1,35 (s ancho, 1H, OH), 1,71 (dd,  $J = 14,0$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,79-1,85 (dd solapado,  $J = 14,2$  Hz,  $J' = 6,8$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 1,83–1,89 (dd solapado,  $J = 14,0$  Hz,  $J' = 6,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,12 (dd,  $J = 14,2$  Hz,  $J' = 7,8$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 2,41 (s, 3H,  $N\text{-CH}_3$ ), 3,19 (d ancho,  $J = 5,2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,43 (s, 1H, 9-H), 5,36 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H) y 5,39 (d,  $J = 5,8$  Hz) ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 7,11-7,16 (pseudo dt solapado,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 1H, 7-H), 7,14-7,19 (pseudo dt solapado,  $J = 1,4$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 1H, 6-H), 7,22-7,24 (dd solapado,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,0$  Hz, 1H, 8-H), 7,24-7,28 (pseudo dt solapado,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 1H, 12-H), 7,28-7,32 (pseudo dt solapado,  $J = 1,6$  Hz,  $J' = 8,0$  Hz, 1H, 13-H), 7,39 (dd,  $J = 1,4$  Hz,  $J' = 7,4$  Hz, 1H, 11-H), 7,74 (dd,  $J = 1,6$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1H, 5-H), 7,79 (dd,  $J = 1,2$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 1H, 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,4 ( $\text{CH}_3$ , *N*- $\text{CH}_3$ ), 33,0 ( $\text{CH}_2$ , C18), 35,2 ( $\text{CH}_2$ , C16), 43,5 ( $\text{CH}$ , C17), 49,9 ( $\text{CH}$ , C9), 56,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 65,4 (C, C9a), 65,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 66,5 (C, C3a), 87,5 (C, C4), 94,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,7 ( $\text{CH}$ , C5), 124,0 ( $\text{CH}$ , C14), 124,8 ( $\text{CH}$ , C8), 125,8 ( $\text{CH}$ , C11), 126,9 (2  $\text{CH}$ , C6 y C13), 127,2 ( $\text{CH}$ , C7), 127,3 ( $\text{CH}$ , C12), 138,3 (C, C10), 138,4 (C, C8a), 139,1 (C, C4a), 140,0 (C, C15), 177,6 (C, C3), 179,7 (C, C1).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5$  (419,48): C 71,58%; H 6,01%; N 3,34%

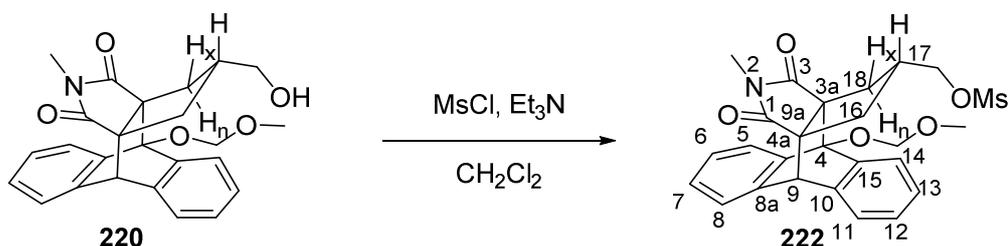
Encontrado: C 71,32%; H 5,81%; N 3,11%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ :

Calculada para  $[\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_5 + \text{H}]^+$ : 420,1805

Encontrada: 420,1815

**Sin-17-(metanosulfoniloximetil)-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, **222**.**



En un matraz de tres bocas de 100 mL, equipado con atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución del alcohol **220** (1,16 g, 2,77 mmol) y Et<sub>3</sub>N anhidra (0,89 mL, 646 mg, 6,4 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (60 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, el MsCl (0,23 mL, 334 mg, 2,92 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La disolución resultante se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) y se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con HCl 1 N (3 x 30 mL), con H<sub>2</sub>O (1 x 30 mL) y con salmuera (1 x 30 mL), y la fase orgánica resultante se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido blanco (1,32 g) que se sometió a cromatografía en columna (alúmina neutra 50–200 μm, 40 g, 3,5 cm Ø; #1–3, 200 mL, hexano; #4–11, 400 mL, hexano / AcOEt 90:10; #12–23, 600 mL, hexano / AcOEt 80:20; #24–31, 400 mL, hexano / AcOEt 70:30; #32–37, 300 mL, hexano / AcOEt 60:40), proporcionando **222** (#16–30, 1,25 g, 91% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica de **222** (54 mg) se obtuvo como un sólido blanco por cristalización de parte de la muestra (130 mg) en AcOEt (3 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **222**.

Punto de fusión: 71–76 °C (AcOEt)

IR (ATR) ν: 3012 (w), 2959 (w), 1769 (w), 1693 (s), 1455 (m), 1430 (m), 1378 (m), 1343 (s), 1171 (s), 1072 (m), 1050 (m), 1006 (m), 987 (s), 955 (s), 926 (s), 825 (s), 794 (m), 754 (s) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0,96 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,20 (t, *J* = 12,8 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,03–2,15 (m, 1H, 17-H), 2,17–2,23 (ddm, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,30–2,36 (ddm, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,47 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,79 (s solapado, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,79–3,80 (d solapado, 2H, CH<sub>2</sub>OMs), 4,41 (s, 1H, 9-H), 5,35 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, OCH<sub>a</sub>O), 5,37 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H, OCH<sub>b</sub>O), 7,13 (pseudo dt, *J* = 1,4 Hz, *J'* = 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,18 (pseudo dt, *J* = 1,5 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,23 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J'* = 1,4 Hz, 1H, 8-H), 7,25–7,29 (pseudo dt, *J* = 1,4 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, 12-H), 7,29–7,33 (pseudo dt, *J* = 1,6 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, 13-H), 7,39 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J'* = 1,6 Hz, 1H, 11-H), 7,74–7,76 (dm solapado, *J* = 7,2 Hz, 1H, 5-H), 7,76–7,78 (dm solapado, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 34,0 ( $\text{CH}_2$ , C18), 34,7 ( $\text{CH}_2$ , C16), 37,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 39,3 ( $\text{CH}$ , C17), 48,5 ( $\text{CH}$ , C9), 56,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 64,7 (C, C9a), 65,3 (C, C3a), 69,5 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 87,3 (C, C4), 94,2 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,8 ( $\text{CH}$ , C5), 124,4 ( $\text{CH}$ , C14), 124,8 ( $\text{CH}$ , C8), 126,4 ( $\text{CH}$ , C11), 126,9 ( $\text{CH}$ , C13), 127,0 ( $\text{CH}$ , C6), 127,2 ( $\text{CH}$ ) and 127,3 ( $\text{CH}$ ) (C7 y C12), 138,0 (C, C8a), 138,2 (C, C10), 139,2 (C, C4a), 139,8 (C, C15), 177,0 (C, C3), 179,1 (C, C1).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S}$  (497,56):

C 62,76%; H 5,47%; N 2,82%; S 6,44%

Encontrado:

C 62,87%; H 5,48%; N 2,69%; S 6,26%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ ) m/z:

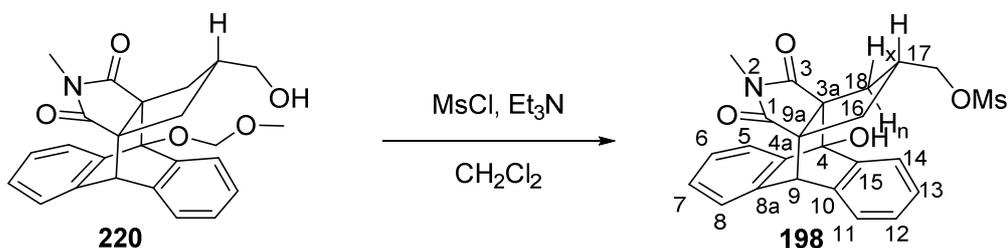
Calculada para  $[\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{NO}_7\text{S} + \text{Na}]^+$ :

520,1400

Encontrada:

520,1412

**Sin-4-hidroxi-17-(metanosulfonyloximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, **198**.**



En un matraz de tres bocas de 25 mL, equipado con atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución del alcohol **220** (300 mg, 0,72 mmol) y Et<sub>3</sub>N anhidra (0,23 mL, 166 mg, 1,65 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (14 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó, gota a gota, el MsCl (0,06 mL, 86 mg, 0,75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La disolución resultante se trató con una disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 mL) y se diluyó con H<sub>2</sub>O (14 mL). Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 mL). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron sucesivamente con HCl 1 N (3 x 15 mL), con H<sub>2</sub>O (1 x 20 mL) y con salmuera (1 x 20 mL), y la fase orgánica resultante se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró, y se evaporó a presión reducida obteniendo un sólido blanco (370 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice de 35–70 µm, 12 g, 2 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexano; #4–6, 100 mL, hexano / AcOEt 90:10; #7–10, 100 mL, hexano / AcOEt 80:20; #10–19, 300 mL, hexano / AcOEt 70:30; #19–25, 200 mL, hexano / AcOEt 60:40; #25–31, 200 mL, hexano / AcOEt 50:50), proporcionando **198** (#21–30, 223 mg, 68% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica de **198** (65 mg) se obtuvo como un sólido blanco por cristalización de parte de la muestra (120 mg) en AcOEt (8 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **198**.

Punto de fusión: 228–232 °C (AcOEt)

IR (ATR) ν: 3450-3350 (w, max. a 3498 y 3385), 3028 (w), 2940 (w), 1767 (w), 1684 (s), 1454 (m), 1436 (m), 1351 (s), 1173 (s), 1072 (m), 1013 (m), 977 (s), 956 (s), 832 (m), 793 (m), 754 (s) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,13 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 16-H<sub>n</sub>), 1,23 (t, *J* = 12,6 Hz, 1H, 18-H<sub>n</sub>), 2,09–2,21 (m, 1H, 17-H), 2,17–2,23 (ddm, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 18-H<sub>x</sub>), 2,30–2,36 (ddm, *J* = 12,8 Hz, *J'* = 6,0 Hz, 1H, 16-H<sub>x</sub>), 2,50 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>), 3,81 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OMs), 4,17 (s, 1H, OH), 4,43 (s, 1H, 9-H), 7,11 (pseudo dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,2 Hz, 1H, 7-H), 7,18 (pseudo dt, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 6-H), 7,19–7,21 (dm solapado, *J* = 7,2 Hz, 1H, 8-H), 7,20–7,24 (pseudo dt solapado, *J* = 1,2 Hz, *J'* = 7,6 Hz, 1H, 12-H), 7,30 (pseudo dt, *J* = 1,3 Hz, *J'* = 7,5 Hz, 1H, 13-H), 7,36 (dd, *J* = 7,2 Hz, *J'* = 1,2 Hz, 1H, 11-H), 7,41–7,43 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 5-H), 7,68–7,71 (dm, *J* = 7,2 Hz, 1H, 14-H).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 33,1 ( $\text{CH}_2$ , C18), 35,2 ( $\text{CH}_2$ , C16), 37,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{SO}_3$ ), 39,2 ( $\text{CH}$ , C17), 48,0 ( $\text{CH}$ , C9), 63,6 (C, C9a), 63,9 (C, C3a), 69,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{OMs}$ ), 79,6 (C, C4), 121,0 ( $\text{CH}$ , C5), 123,1 ( $\text{CH}$ , C14), 124,5 ( $\text{CH}$ , C8), 126,1 ( $\text{CH}$ , C11), 126,9 ( $\text{CH}$ , C12), 127,0 (2  $\text{CH}$ , C6 y C13), 127,1 ( $\text{CH}$ , C7), 137,6 (C, C10), 137,7 (C, C8a), 140,3 (C, C15), 141,4 (C, C4a), 179,5 (C, C1), 180,9 (C, C3).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$  (453,5):

C 63,56%; H 5,11%; N 3,09%; S 7,07%

Encontrado:

C 63,26%; H 5,23%; N 2,80%; S 6,22%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ :

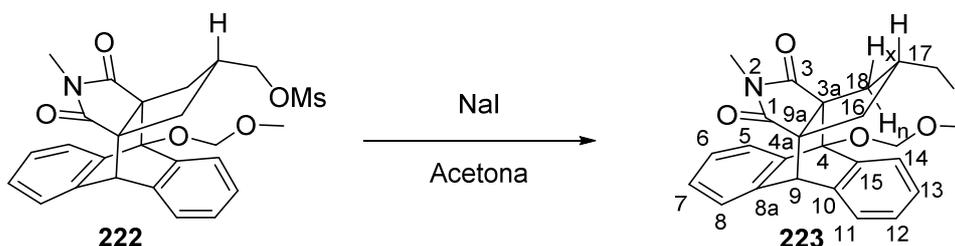
Calculada para  $[\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S} + \text{Na}]^+$ :

476,1138

Encontrada:

476,1143

**Sin-4-(metoximetoxi)-2-metil-17-(yodometil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-1,3(2H)-diona, **223**.**



En un matraz de dos bocas de 100 mL, provisto de refrigerante de reflujo, atmósfera inerte y agitación magnética se preparó una disolución del mesilato **222** (668 mg, 1,34 mmol) y NaI pulverizado (2,03 g al 99%, 13,4 mmol) en acetona anhidra (40 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó atemperar, y el precipitado formado se filtró a través de Celite® lavando el sólido (sales) con AcOEt (100 mL) y el filtrado se evaporó a presión reducida obteniendo un residuo (860 mg) que se sometió a cromatografía en columna (alúmina neutra de 50–200  $\mu\text{m}$ , 30 g, 3 cm  $\varnothing$ ; #1–5, 200 mL, hexano; #6–11, 200 mL, hexano / AcOEt 90:10; #11–27, 500 mL, hexano / AcOEt 80:20; #28–32, 200 mL, hexano / AcOEt 70:30), proporcionando el compuesto **223** (#12–21, 617 mg, 87% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

La muestra analítica de **223** (72 mg) se obtuvo como un sólido blanco por cristalización de parte de la muestra (100 mg) en AcOEt (0,3 mL) y hexano (0,5 mL).

Datos analíticos y espectroscópicos de **223**.

Punto de fusión: 176–177 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 2936 (w), 1769 (w), 1693 (s), 1453 (m), 1428 (m), 1376 (m), 1299 (m), 1188 (m), 1161 (m), 1093 (m), 1045 (s), 1019 (m), 1008 (m), 991 (m), 759 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,92 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_n$ ), 1,15 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_n$ ), 1,74–1,86 (m, 1H, 17-H), 2,23 (ddd,  $J = 13,0$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 1,4$  Hz, 1H, 16- $\text{H}_x$ ), 2,34 (ddd,  $J = 13,2$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 1,4$  Hz, 1H, 18- $\text{H}_x$ ), 2,47 (s, 3H,  $\text{N-CH}_3$ ), 2,81 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{a1}$ ), 2,84 (dd,  $J = 10,0$  Hz,  $J' = 5,6$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{b1}$ ), 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,39 (s, 1H, 9-H), 5,36 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_c\text{O}$ ), 5,37 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H,  $\text{OCH}_b\text{O}$ ), 7,12 (pseudo dt,  $J = 1,5$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1H, 7-H), 7,17 (pseudo dt,  $J = 1,6$  Hz,  $J' = 7,4$  Hz, 1H, 6-H), 7,22 (dd,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 8-H), 7,27 (pseudo dt,  $J = 1,4$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1H, 12-H), 7,31 (pseudo dt,  $J = 1,6$  Hz,  $J' = 7,6$  Hz, 1H, 13-H), 7,39 (dd,  $J = 1,4$  Hz,  $J' = 7,2$  Hz, 1H, 11-H), 7,73–7,76 (dm solapado,  $J = 7,6$  Hz, 1H, 5-H), 7,75–7,77 (dm solapado,  $J = 7,6$  Hz, 1H, 14-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,4 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 24,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{N-CH}_3$ ), 38,0 ( $\text{CH}_2$ , C18), 38,7 ( $\text{CH}_2$ , C16), 41,5 (CH, C17), 48,6 (CH, C9), 56,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 64,8 (C, C9a), 65,6 (C, C3a), 87,3 (C, C4), 94,1 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,8 (CH, C5), 124,4 (CH, C14), 124,8 (CH, C8), 126,4 (CH, C11), 127,0 (CH, C6 y C13), 127,2 (CH, C7), 127,3 (CH, C12), 138,1 (C, C8a), 138,2 (C, C10), 139,3 (C, C4a), 139,8 (C, C15), 177,2 (C, C3), 179,3 (C, C1).

Análisis elemental:

Calculado para  $C_{25}H_{24}INO_4$  (529,37):

C 56,72%; H 4,57%; N 2,65%; I 23,97%

Encontrado:

C 56,98%; H 4,56%; N 2,53%; I 23,39%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

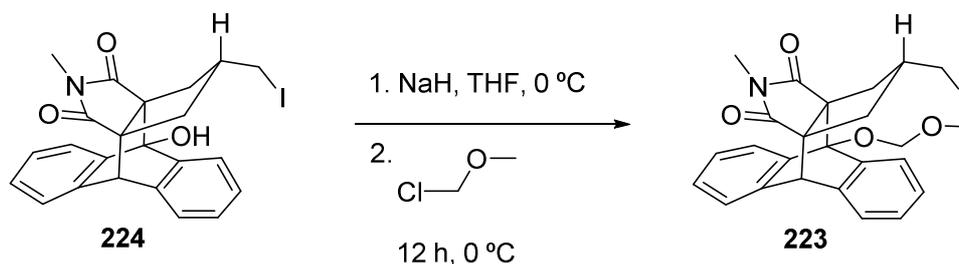
Calculada para  $[C_{25}H_{24}INO_4 + Na]^+$ :

552,0642

Encontrada:

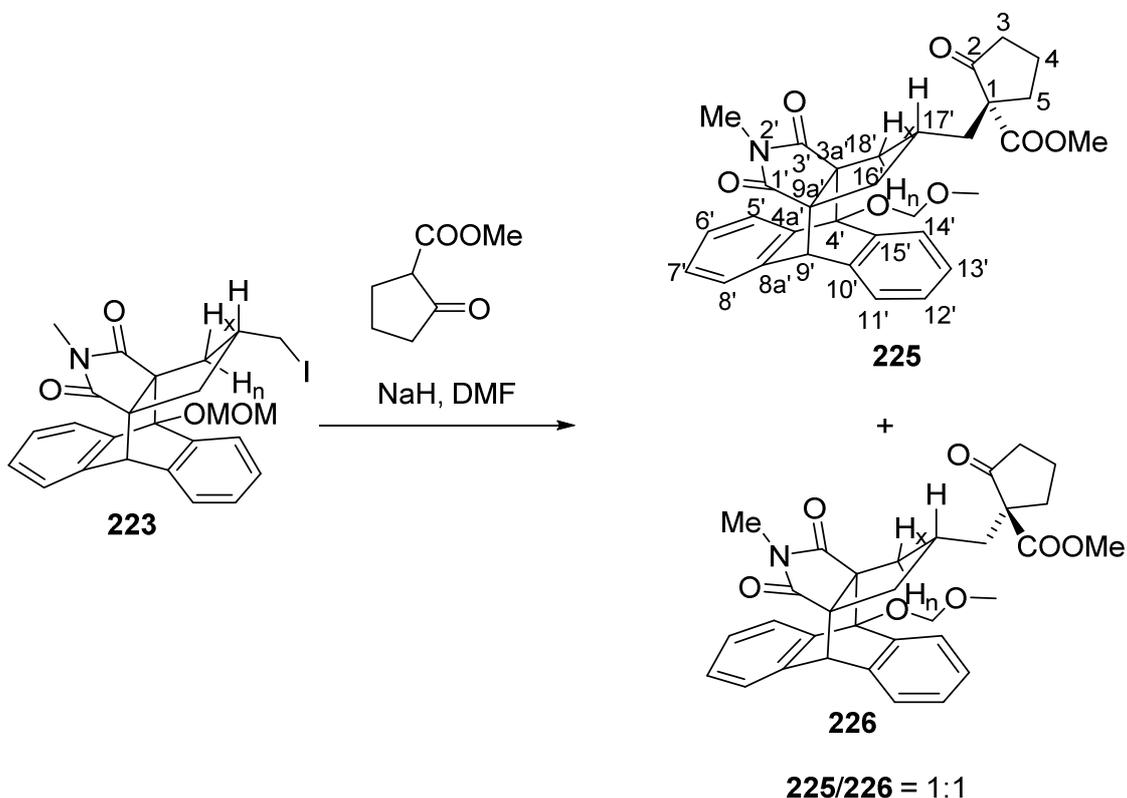
552,0630

**Sin-(metoximetoxi)-2-metil-17-(yodometil)-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[*f*]isoindol-1,3(2*H*)-diona, 223.**



En un matraz de tres bocas de 25 L equipado con agitación magnética y atmósfera de argón se preparó una disolución del derivado **224** (200 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (6 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó NaH al 60% (24,6 mg, 0,62 mmol). Acabada la adición se dejó agitando durante 45 min a 0 °C. A continuación, se adicionó el cloruro de metiloximetilo (0,05 mL, 53 mg, 0,66 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó H<sub>2</sub>O (8 mL) y AcOEt (10 mL) y se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 × 10 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con H<sub>2</sub>O (12 mL) y salmuera (12 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se eliminó el disolvente a presión reducida obteniéndose un residuo (280 mg) que se sometió a cromatografía en columna (alúmina neutra de 50–200 μm, 18 g, 1,5 cm Ø; #1–2, 50 mL, hexano; #2–6, 100 mL, hexano / AcOEt 90:10; #6–16, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20; #16–21, 106 mL, hexano / AcOEt 70:30), proporcionando el compuesto **223** (#6–10, 100 mg, 46% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

(3aR\*,9aR\*,17S\*)-17-[[[(1S\*)-1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, **225** y mezcla estereoisomérica de **225** y (3aR\*,9aR\*,17S\*)-17-[[[(1R\*)-1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-oxociclopentanocarboxilato de metilo, **226**.



En un matraz de tres bocas de 25 mL, provisto de agitación magnética, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de NaH (117 mg del 60%, 2,93 mmol) en DMF anhidra (5 mL) y se enfrió a 0 °C. Se adicionó, gota a gota, una disolución de 2-oxociclopentanocarboxilato de metilo (0,47 mL del 95%, 500 mg, 3,5 mmol) y acabada la adición se dejó bajo agitación 1 h a 0 °C. A continuación, se adicionó, gota a gota, una disolución del yoduro **223** (1,03 mg, 1,95 mmol) en DMF anhidra (8 mL) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación a 0 °C durante 2 h. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 63 h. A la disolución resultante se le añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (6 mL) y H<sub>2</sub>O (6 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (4 x 100 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida, obteniendo un residuo (1,3 g) que se sometió a cromatografía en columna (alúmina neutra 50–200 μm, 100 g, 3 cm Ø; #1–7, 200 mL, hexano; #8–14, 200 mL, hexano / AcOEt 90:10; #15–21, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20; #22–28, 200 mL, hexano / AcOEt 70:30; #29–35, 200 mL, hexano / AcOEt 60:40; #36–42, 200 mL, hexano / AcOEt 50:50) proporcionando el alqueno **219** (#14–19, 135 mg, 17% de rendimiento) y una mezcla de **225** y **226** en proporción aproximada **225/226** = 1:1 (#25–38, 628 mg, 59% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Por cristalización de parte de la muestra (100 mg) con AcOEt (0,2 mL) y hexano (0,2 mL) se obtuvo una mezcla de **225** y **226** en proporción aproximada **225/226** = 7:1 (<sup>1</sup>H RMN) (22 mg) como sólido blanco. Las aguas madres se evaporaron a presión reducida y se cristalizaron de nuevo con AcOEt (0,4 mL) y hexano (1,4 mL), obteniendo una mezcla de **225** y **226** en proporción aproximada **225/226** = 7.5:1 (15 mg) como sólido blanco.

La muestra analítica de **225** (16 mg) se obtuvo como sólido blanco por recristalización de los cristales obtenidos anteriormente (37 mg) con AcOEt (0,4mL) y hexano (2 mL). Posteriores cristalizaciones de las aguas madres dieron lugar a más **225** (13,5 mg) con los cuales se confirmó su estructura mediante análisis de difracción de Rayos-X.

Datos analíticos y espectroscópicos de **226**.

Punto de fusión: 159–162 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 2945 (w), 1767 (w), 1746 (w), 1713 (m), 1695 (s), 1452 (m), 1439 (m), 1429 (m), 1377 (m), 1305 (m), 1256 (m), 1238 (m), 1204 (m), 1186 (m), 1165 (m), 1046 (s), 10113 (m), 997 (m), 752 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0,80 (t,  $J$  = 12,8 Hz, 1H, 16'-H<sub>n</sub>), 1,01 (t,  $J$  = 12,8 Hz, 18'-H<sub>n</sub>), 1,16 (dd,  $J$  = 14,4 Hz,  $J'$  = 6,4 Hz, 1H, C1-CH<sub>a</sub>), 1,57–1,71 (señal compleja, 2H, 5-H<sub>a</sub> y 17'-H), 1,78 (dd,  $J$  = 14,0 Hz,  $J'$  = 6,8 Hz, 1H, C1-CH<sub>b</sub>), 1,81–1,97 (señal compleja, 4-H<sub>a</sub> and 4-H<sub>b</sub>), 2,07 (ddd,  $J$  = 12,8 Hz,  $J'$  = 6,0 Hz,  $J''$  = 1,2 Hz, 16'-H<sub>x</sub>), 2,13–2,21 (dd solapado,  $J$  = 19,2 Hz,  $J'$  = 10,0 Hz, 3-H<sub>a</sub>), 2,18–2,23 (dd solapado,  $J$  = 12,8 Hz,  $J'$  = 6,0 Hz,  $J''$  = 1,6 Hz, 18'-H<sub>x</sub>), 2,33 (dddd,  $J$  = 19,2 Hz,  $J'$  = 8,6 Hz,  $J''$  = 4,8 Hz,  $J'''$  = 1,2 Hz, 1H, 3-H<sub>b</sub>), 2,42–2,52 (m, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 2,45 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,62 (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (s, 1H, 9'-H), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 7,10 dt,  $J$  = 1,6 Hz,  $J'$  = 1,6 Hz, 1H, 7'-H), 7,15 (dt,  $J$  = 1,6 Hz,  $J'$  = 7,4 Hz, 6'-H), 7,18–7,20 (m, 8'-H), 7,24 (dt,  $J$  = 1,6 Hz,  $J'$  = 7,2 Hz, 12'-H), 7,29 (dt,  $J$  = 1,6 Hz,  $J'$  = 7,2 Hz, 13'-H), 7,33–7,36 (m, 1H, 11'-H), 7,70–7,72 (m, 1H, 14'-H), 7,72–7,74 (m, 1H, 5'-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 19,4 (CH<sub>2</sub>, C4), 24,7 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 32,6 (CH<sub>2</sub>, C5), 36,7 (CH, C17'), 37,3 (CH<sub>2</sub>, C3), 38,2 (CH<sub>2</sub>, C1-CH<sub>2</sub>), 38,4 (CH<sub>2</sub>, C16'), 38,5 (CH<sub>2</sub>, C18'), 48,6 (CH, C9'), 52,6 (CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>), 56,3 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 60,1 (C, C1), 64,8 (C, C9a'), 65,3 (C, C3a'), 87,1 (C, C4'), 94,1 (CH<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>O), 122,7 (CH, C5'), 124,3 (CH, C14'), 124,7 (CH, C8'), 126,3 (CH, C11'), 126,9 (2 CH, C6' y C13'), 127,1 (CH, C7'), 127,2 (CH, C12'), 138,2 (C, C8a'), 138,3 (C, C10'), 139,5 (C, C4a'), 139,9 (C, C15'), 170,5 (C, COOCH<sub>3</sub>), 177,5 (C, C3'), 179,6 (C, C1'), 214,0 (C, C2).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub> (543,61):

C 70,70%; H 6,12%; N 2,58%

Encontrado:

C 70,38%; H 5,95%; N 2,39%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$ :

Calculada para [C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>7</sub> + H]<sup>+</sup>:

544,2330

Encontrada:

544,2329

Datos analíticos y espectroscópicos de la mezcla de **225** y **226** (1:1).

Punto de fusión: 75–84 °C (Hexano / AcOEt)

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,79 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16'-H<sub>n</sub> **225** o **226**), 0,80 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16'-H<sub>n</sub> **226** o **225**), 1,01 (t,  $J = 12,8$  Hz, 18'-H<sub>n</sub> **225** o **226**), 1,03 (t,  $J = 12,8$  Hz, 18'-H<sub>n</sub> **226** o **225**), 1,16 (dd,  $J = 14,0$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H, C1-CH<sub>a</sub> **225** o **226**), 1,17 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H, C1-CH<sub>a</sub> **226** o **225**), 1,56–1,71 (señal compleja, 4H, **225** y **226**), 1,74–1,96 (señal compleja, 6H, **225** y **226**), 2,03–2,50 [señal compleja y s (2,45) 16H, **225** y **226**], 3,62 (3H, COOCH<sub>3</sub> **225** o **226**), 3,62 (3H, COOCH<sub>3</sub> **226** o **225**), 3,770 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> **225** o **226**), 3,770 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> **226** o **225**), 4,346 (s, 1H, 9'-H **225** o **226**), 4,351 (s, 1H, 9'-H **226** o **225**), 5,34 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H) y 5,37 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H) (OCH<sub>2</sub>O **226** o **225**), 5,35 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O **225** o **226**), 7,10–7,31 (señal compleja, 10H, **225** y **226**), 7,33–7,37 (señal compleja, 2 H, **225** y **226**), 7,77–7,75 (señal compleja, 4H, **225** y **226**).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 19,4 (CH<sub>2</sub>), 24,6 (CH<sub>3</sub>), 32,6 (CH<sub>2</sub>), 36,62 (CH), 36,64 (CH), 37,25 (CH<sub>2</sub>), 37,31 (CH<sub>2</sub>), 37,9 (CH<sub>2</sub>), 38,14 (CH<sub>2</sub>), 38,21 (CH<sub>2</sub>), 38,36 (CH<sub>2</sub>), 38,49 (CH<sub>2</sub>), 39,0 (CH<sub>2</sub>), 48,53 (CH), 48,55 (CH), 52,5 (CH<sub>3</sub>, COOCH<sub>3</sub>), 56,33 (CH<sub>3</sub>), 56,36 (CH<sub>3</sub>), 60,0 (C), 60,1 (C), 64,7 (C), 64,9 (C), 65,2 (C), 65,3 (C), 87,0 (C), 87,1 (C), 94,1 (CH<sub>2</sub>), 122,6 (CH), 122,7 (CH), 124,20 (CH), 124,24 (CH), 124,70 (CH), 124,72 (CH), 126,26 (CH), 126,34 (CH), 126,83 (CH), 126,85 (CH), 127,1 (CH), 127,19 (CH), 127,21 (CH), 138,19 (C), 138,21 (C), 138,23 (C), 138,27 (C), 139,5 (C), 139,6 (C), 139,9 (C), 170,5 (C), 170,6 (C), 177,4 (C), 177,5 (C), 179,5 (C), 179,6 (C), 213,9 (C), 214,0 (C).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_7$  (543,61):

C 70,70%; H 6,12%; N 2,58%

Encontrado:

C 70,61%; H 6,15%; N 2,47%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

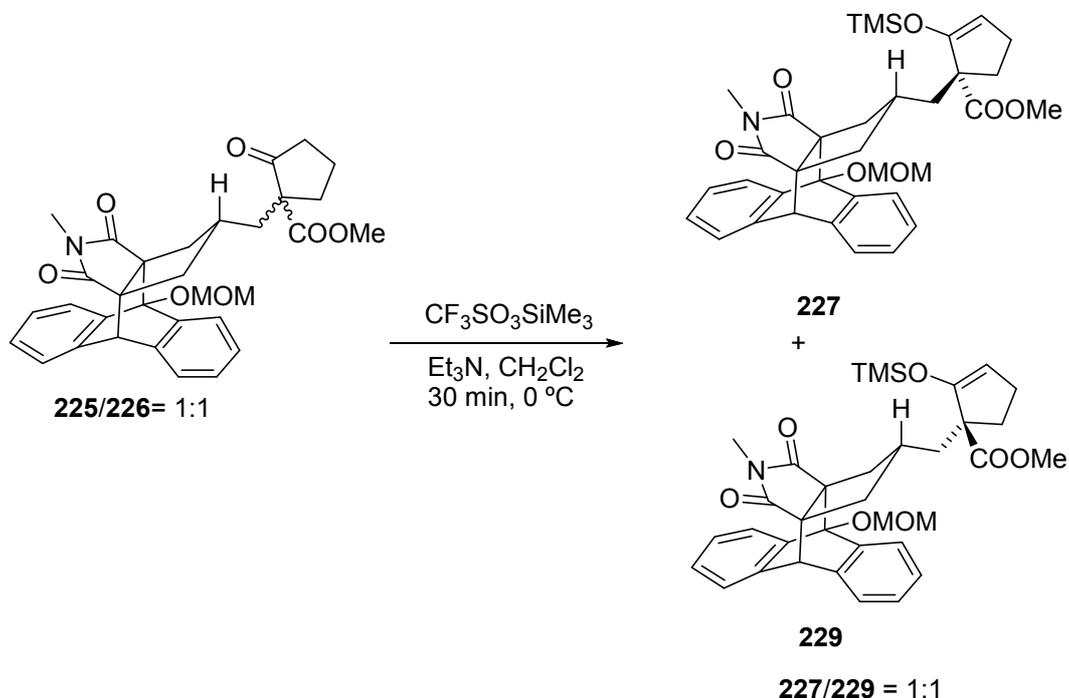
Calculada para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{NO}_7 + \text{H}]^+$ :

544,2330

Encontrada:

544,2346

Mezcla estereoisomérica de *sin*-1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2*H*-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1*H*-benz[*f*]isoindol-17-il]metil]-2-(trimetilsililoxi)ciclopent-2-enocarboxilato de metilo, **227** y **229**.



En un matraz de dos bocas de 5 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de la mezcla de los cetoésteres **225** y **226** (400 mg, 0,74 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,51 mL, 370 mg, 3,7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (3 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo, y se trató con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,31 mL del 98%, 372 mg, 1,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se trató con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (3 mL). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 6 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo la mezcla de compuestos **227** y **229** (412 g) en forma de un aceite de color marrón, que fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

Datos espectroscópicos significativos de la mezcla de **227/229** (1:1).

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

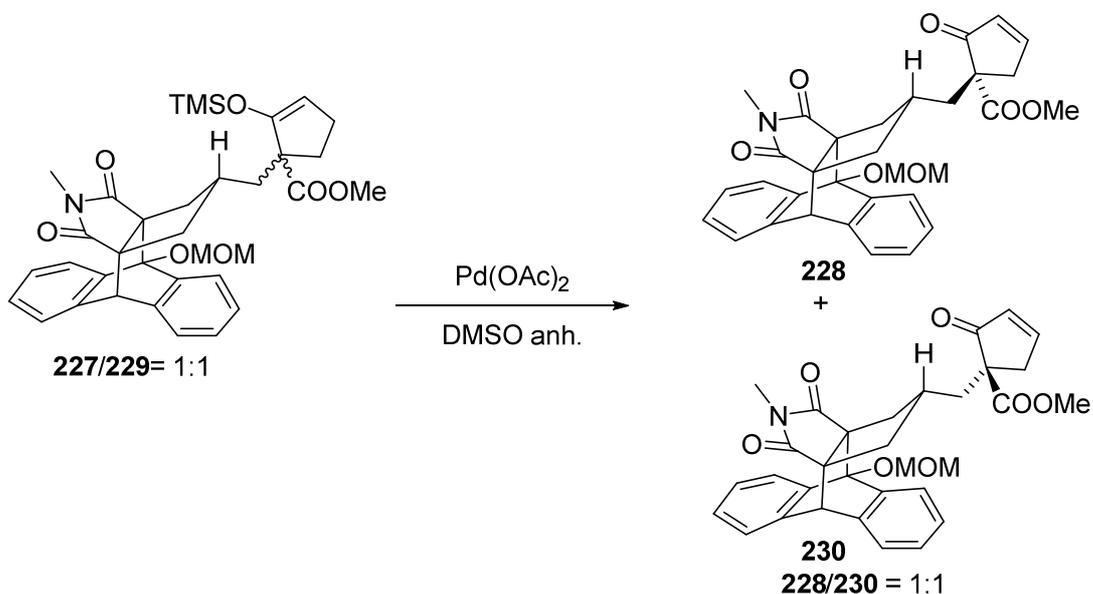
Calculada para  $[\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{NO}_7\text{Si} + \text{H}]^+$ :

616,2725

Encontrada:

616,2731

Mezcla estereoisomérica de 1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-oxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, **228** y **230**



En un matraz de dos bocas de 25 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución de la mezcla cruda de derivados trimetilsilílicos **227** y **229** (412 g) en DMSO anhidro (15 mL), se adicionó  $\text{Pd(OAc)}_2$  (169 mg del 98%, 0,74 mmol) y la mezcla de reacción se dejó bajo agitación 16 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el sólido se lavó con AcOEt (20 mL). El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con AcOEt (20 mL) y se lavó con H<sub>2</sub>O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Los extractos y la fase orgánica reunidos se lavaron con salmuera (2 x 25 mL), se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un aceite marrón (390 mg), que se sometió a cromatografía en columna (alúmina básica de 50–200 µm, 12 g, 2 cm Ø; #1–3, 100 mL, hexano; #3–5, 100 mL, hexano / AcOEt 90:10; #5–7, 100 mL, hexano / AcOEt 80:20; #7–9, 100 mL, hexano / AcOEt 70:30; #9–11, 100 mL, hexano / AcOEt 60:40; #12–19, 300 mL, hexano / AcOEt 50:50; #20–25, 200 mL, hexano / AcOEt 40:60), proporcionando una mezcla de **228** y **230** en proporción **228/230** = 1:1 (#6–11, 301 mg, 75% de rendimiento desde la mezcla **225/226**) en forma de sólido blanco.

Datos espectroscópicos y analíticos de la mezcla de **228** y **230** (1:1).

Punto de fusión: 76–86 °C (Hexano / AcOEt)

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub>·1,5H<sub>2</sub>O (568,6):

C 67,59%; H 6,03%; N 2,46%

Encontrado:

C 67,88%; H 5,78%; N 2,29%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) m/z:

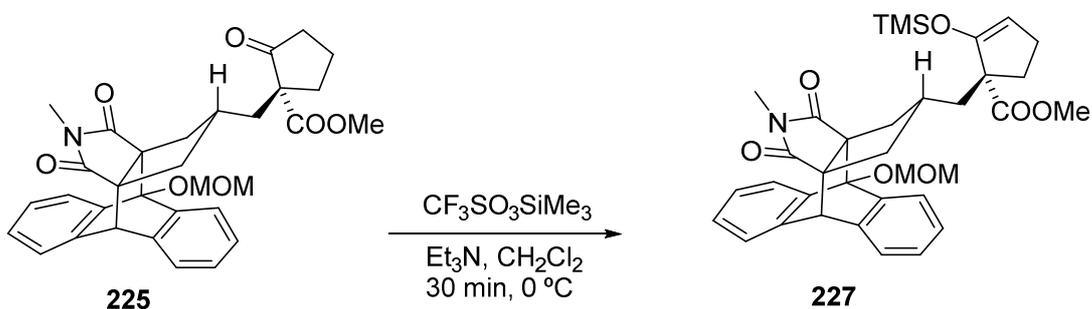
Calculada para [C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>7</sub> + H]<sup>+</sup>:

542,2173

Encontrada:

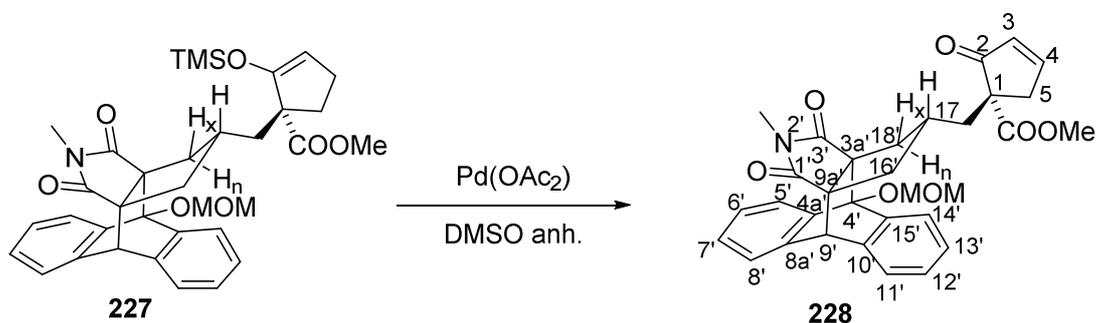
542,2179

**(3aR\*,9aR\*,17S\*)-17-[[[(1S\*)-1-Metoxicarbonil-2-(trimetilsililoxi)ciclopent-2-en-1-il]metil]-4-(metoximetoxi)-2-metil-4,9-dihidro-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[*f*]isoindol-1,3(2H)-diona, 227.**



En un matraz de dos bocas de 5 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución del cetoéster **225** (101 mg, 0,19 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,13 mL, 94 mg, 0,93 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 mL), se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo, y se trató con trifluorometansulfonato de trimetilsililo (0,08 mL del 98%, 96 mg, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se trató con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1 mL). Se separó la fase orgánica, y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 4 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo el compuesto **227** (118 mg) en forma de un aceite de color marrón, que fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

(3aR\*,9aR\*,17S\*)-17-[[[(1S\*)-1-[[2-Metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-oxociclopent-3-enocarboxilato de metilo, **228**.



En un matraz de dos bocas de 25 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte se preparó una disolución del derivado trimetilsilílico crudo **227** (118 mg) en DMSO anhidro (5 mL), se adicionó el  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (43,5 mg del 98%, 0,20 mmol) y la mezcla de reacción resultante se dejó bajo agitación 16 h a temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró a través de Celite® y el sólido se lavó con AcOEt (10 mL). El filtrado se concentró al vacío, se diluyó con AcOEt (15 mL) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Los extractos y la fase orgánica reunidos se lavaron con salmuera (2 x 25 mL), se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida obteniendo un aceite marrón (120 mg), que se sometió a cromatografía en columna (alúmina básica de 50–200  $\mu\text{m}$ , 10 g, 1 cm  $\varnothing$ ; #1–5, 100 mL, hexano; #5–9, 100 mL, hexano / AcOEt 90:10; #9–14, 100 mL, hexano / AcOEt 80:20; #15–19, 100 mL, hexano / AcOEt 70:30; #20–24, 100 mL, hexano / AcOEt 60:40; #25–28, 100 mL, hexano / AcOEt 50:50), proporcionando **228** (#12–23, 69 mg, 68% de rendimiento desde **225**) en forma de sólido blanco.

La muestra analítica de **228** (22 mg) se obtuvo como un sólido blanco por cristalización de la muestra anterior de hexano (0,2 mL) y AcOEt (0,2 mL).

Datos espectroscópicos y analíticos de **228**.

Punto de fusión: 160–162 °C (Hexano / AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 2940 (w), 1767 (w), 1741 (m), 1695 (s), 1454 (m), 1423 (m), 1240 (m), 1186 (m), 1168 (m), 1054 (m), 1031 (m), 1013 (m), 984 (s), 760 (s), 749 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0,86 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 16'-H<sub>n</sub>), 1,04 (t,  $J = 12,8$  Hz, 1H, 18'-H<sub>n</sub>), 1,33 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H, C1-CH<sub>a</sub>), 1,55–1,68 (m, 1H, 17'-H), 1,84 (dd,  $J = 14,4$  Hz,  $J' = 6,4$  Hz, 1H, C1-CH<sub>b</sub>), 2,07 (ddd,  $J = 12,8$  Hz,  $J' = 5,8$  Hz,  $J'' = 1,6$  Hz, 1H, 16'-H<sub>x</sub>), 2,19 (ddd,  $J = 13,2$  Hz,  $J' = 6,0$  Hz,  $J'' = 1,3$  Hz, 1H, 18'-H<sub>x</sub>), 2,42 (dt solapado,  $J = 19,2$  Hz,  $J' = 2,4$  Hz, 1H, 5-H<sub>a</sub>), 2,44 (s solapado, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,22 (dt,  $J = 19,2$  Hz,  $J' = 2,6$  Hz, 1H, 5-H<sub>b</sub>), 3,62 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (s, 1H, (9'-H), 5,34 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O), 6,09 (dt,  $J = 5,6$  Hz,  $J' = 2,0$  Hz, 1H, 3-H), 7,11 (dt,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 7'-H), 7,15 (dt,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 6'-H), 7,19 (ddm,  $J = 6,8$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 8'-H), 7,25 (dt,  $J = 7,2$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 12'-H), 7,28 (dt,  $J = 7,2$  Hz,  $J' =$

1,6 Hz, 1H, 13'-H), 7,35 (ddm,  $J = 6,4$  Hz,  $J' = 1,6$  Hz, 1H, 11'-H) 7,69–7,74 (señal compleja, 3H, 4-H, 5'-H y 14'-H).

$^{13}\text{C}$ -RMN (100,6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 24,7 ( $\text{CH}_3$ ,  $N\text{-CH}_3$ ), 36,8 (CH, C17'), 38,3 ( $\text{CH}_2$ , C1- $\text{CH}_2$ ), 38,6 ( $\text{CH}_2$ , C16'), 38,7 ( $\text{CH}_2$ , C18'), 38,9 ( $\text{CH}_2$ , C5), 48,6 (CH, C9'), 52,8 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{COOCH}_3$ ), 56,4 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 57,6 (C, C1), 64,7 (C, C9a'), 65,3 (C, C3a'), 87,2 (C, C4'), 94,1 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 122,7 (CH, C5'), 124,3 (CH, C14'), 124,7 (CH, C8'), 126,3 (CH, C11'), 126,89 (CH) y 126,91 (CH) (C6' y C13'), 127,1 (CH, C7'), 127,2 (CH, C12'), 131,6 (CH, C3), 138,20 (C) y 138,23 (C) (C8a' y C10'), 139,5 (C, C4a'), 139,8 (C, C15'), 163,9 (CH, C4), 170,3 ( $\text{COOCH}_3$ ), 177,4 (C, C3'), 179,6 (C, C1'), 204,8 (C, C2).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_7 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$  (546,10):

C 70,38%; H 5,81%; N 2,56%

Encontrado:

C 70,28%; H 5,73%; N 2,39%

Masa exacta ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$ :

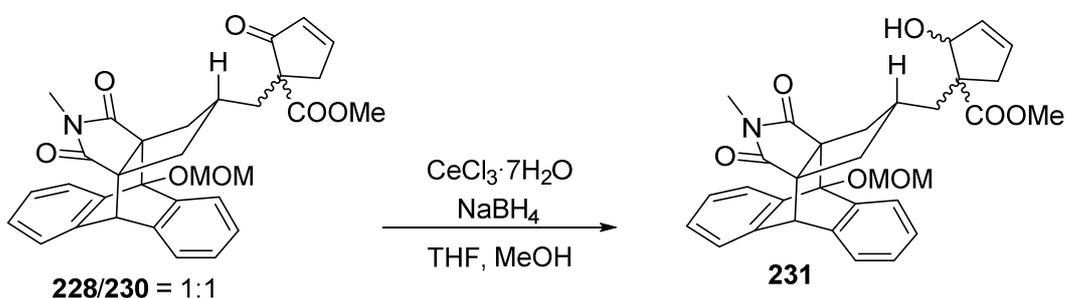
Calculada para  $[\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_7 + \text{Na}]^+$ :

564,1993

Encontrada:

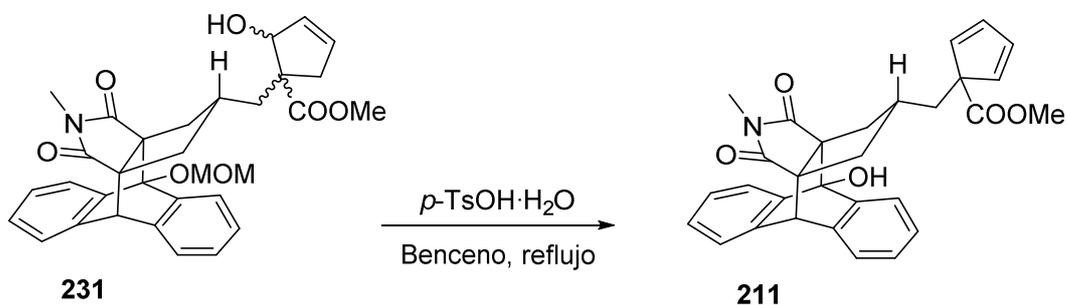
564,1993

Mezcla estereoisomérica de 1-[[2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil]-2-hidroxiciclopent-3-enocarboxilato de metilo, **231**.



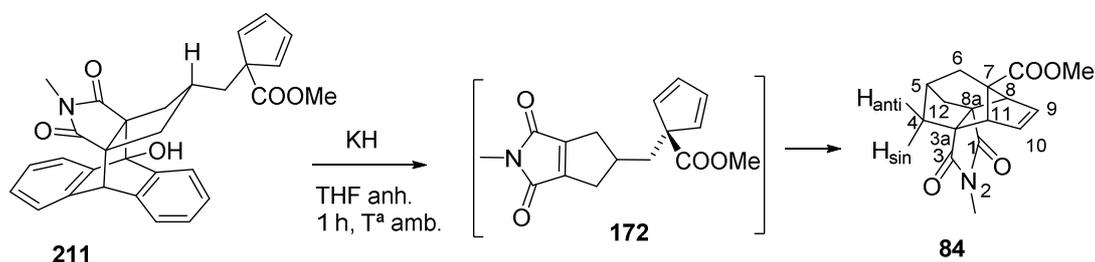
En un matraz de 25 mL equipado con salida de gases y agitación magnética se preparó una disolución de la mezcla de enonas **228** y **230** (233 mg, 0,43 mmol) y  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (417 mg, 1,12 mmol) en una mezcla de THF (4,5 mL) y MeOH (5 mL), se enfrió a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  con el *cryocool*, y se adicionó, en porciones,  $\text{NaBH}_4$  (67 mg, 1,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  durante 1 h. Pasado este tiempo, se trató con una disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 mL) y agua (2 mL) y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando lugar a una mezcla de los alcoholes insaturados **231** (172 mg) en forma de sólido blanco que fue utilizada directamente en la siguiente reacción.

**1-([2-metil-4-(metoximetoxi)-1,3-dioxo-4,9-dihidro-2H-4,9[1',2']benceno-3a,9a-propano-1H-benz[f]isoindol-17-il]metil)-ciclopenta-2,4-dienocarboxilato de metilo, 211.**



En un matraz de 25 mL equipado con un equipo de Dean-Stark, refrigerante de reflujo y agitación magnética, se preparó una disolución del ciclopentenol **231** (172 mg) en benceno (15 mL), se adicionó el  $p\text{-TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (16,4 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 14 h. La disolución resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (100 mg aprox.). La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó a sequedad obteniéndose **211** como un sólido marrón claro (180 mg) que fue utilizado directamente en la siguiente reacción.

**2-Metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epi)prop[2]eno[1,1,3]triiil)-5,8a-metanociclohepta[c]pirrol-7-carboxilato de metilo, 84.**

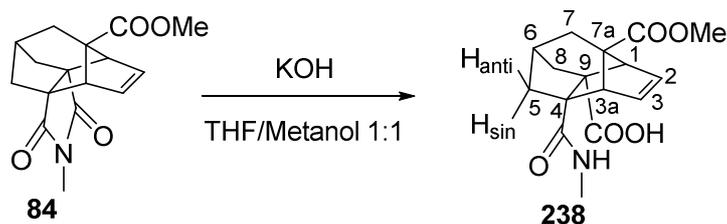


En un matraz de tres bocas de 250 mL provisto de agitación magnética, termómetro interno de baja temperatura y atmósfera inerte, se preparó una suspensión de KH (150 mg de dispersión en aceite mineral al 30%, 1,12 mmol) en THF anhidro (5 mL). La dispersión de KH en aceite mineral fue lavada previamente con THF anhidro (5x5 mL). Se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se adicionó, gota a gota, una disolución del compuesto **211** anterior (180 mg) en THF anhidro (12 mL). La mezcla de reacción se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 1 h, se enfrió a 0 °C con un baño de agua / hielo y se trató con una disolución de HCl 2N (1 mL) y con una disolución de HCl 5N (0,5 mL). La disolución resultante se secó con MgSO<sub>4</sub> (3 g aprox.), se filtró y se evaporó a presión reducida, obteniendo un residuo (263 mg) que se sometió a cromatografía en columna (gel de sílice 35–70 µm, 8 g, 1,2 cm Ø; #1–3, 200 mL, hexano; #4–16, 400 mL, hexano / AcOEt 90:10; #17–20, 100 mL, hexano / AcOEt 85:15; #21–29, 200 mL, hexano / AcOEt 80:20), proporcionando **84** (#21–26, 37 mg, 30% de rendimiento global desde la mezcla de **228** y **230** en proporción 1:1) en forma de sólido amarillo.

Los datos espectroscópicos de **84** corresponden con los descritos en la bibliografía.<sup>63</sup>

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,88–1,89 (dm, *J* = 2,8 Hz, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 1,93–1,97 [(ddm, *J* = 11,6 Hz, *J'* = 3,6 Hz, 2 H, 4(12)-H<sub>b</sub>], 2,04–2,07 [(dm, *J* = 11,6 Hz, 2 H, 4(12)-H<sub>a</sub>], 2,62–2,65 (m, 1 H, 5-H), 2,81 (s, 3 H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,25 [t, *J* = 2,0 Hz, 2 H, 8(11)-H], 3,59 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 6,17 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 9(10)-H].

**Ácido 7a-(metoxicarbonil)-4-(metilcarbamoil)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-1,4,6-(epietane[1,1,2]trii)indeno-9-carboxílico, 238.**



En un matraz de una boca de 25 mL equipado con agitación magnética, se preparó una disolución del tetracyclo **84** (121 mg, 0,42 mmol) en THF (2 mL) y metanol (2 mL), se adicionó KOH (236 mg, 4,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 15 h. Pasado este tiempo, se trató con agua (8 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl 1 N (6 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con agua (2 x 10 mL) y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida dando lugar a **238** (96 mg, 75% de rendimiento) en forma de sólido amarillo.

La muestra analítica de **238** (13 mg) se obtuvo como un sólido amarillo por cristalización con parte de la muestra (19 mg) con metanol (0,5 mL).

Datos espectroscópicos y analíticos de **238**.

Punto de fusión: 193–194 °C (Metanol)

IR (ATR)  $\nu$ : 3409 (m), 3200-2500 [señal ancha, max. a 2981 (w)], 2949 (w), 2930 (w), 2847 (w), 1731 (s), 1709 (s), 1632 (s), 1531 (s), 1418 (m), 1294 (m), 1280 (m), 1258 (s), 1246 (s), 1209 (m), 1188 (s), 1137 (m), 1105 (m), 1034 (m), 988 (m), 829 (m), 734 (m), 707 (s), 619 (m) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1,81 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H, 7-H<sub>a</sub> y 7-H<sub>b</sub>), 1,90 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J' = 2,4$  Hz, 1H) y 1,94 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J' = 2,4$  Hz, 1H) (5-H<sub>anti</sub> y 8-H<sub>anti</sub>), 2,23 (dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz, 1H, 5-H<sub>sin</sub>), 2,41 [dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz, 1H, 8-H<sub>sin</sub>), 2,46–2,49 (m, 1H, 6-H), 2,67 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2,96–2,98 (m, 2H, 1-H y 3a-H), 3,58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,19 (ddd,  $J = 5,6$  Hz,  $J' = 2,8$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1H, 2-H), 6,34 (ddd,  $J = 5,6$  Hz,  $J' = 2,8$  Hz,  $J'' = 1,2$  Hz, 1H, 3-H).

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 26,7 (CH<sub>3</sub>, N-CH<sub>3</sub>), 35,7 (CH, C6), 36,2 (CH<sub>2</sub>, C7), 44,3 (CH<sub>2</sub>, C5), 44,6 (CH<sub>2</sub>, C8), 52,2 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 59,16 (CH, C3a), 59,20 (CH, C1), 63,4 (C, C9), 65,3 (C, C4), 68,8 (C, C7a), 136,0 (CH, C3), 138,8 (CH, C2), 176,3 (C, CONHCH<sub>3</sub>), 176,5 (C, COOCH<sub>3</sub>), 177,7 (C, COOH).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>·0,25H<sub>2</sub>O (309,83):

C 62,03%; H 6,34%; N 4,52%

Encontrado:

C 62,07%; H 6,27%; N 4,60%

Masa exacta (ESI<sup>-</sup>) m/z:

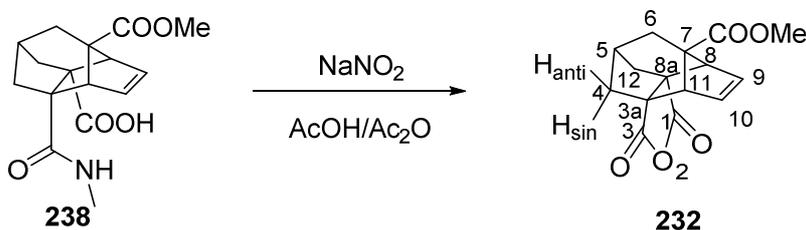
Calculada para [C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub> – H]<sup>-</sup>:

304,1190

Encontrada:

304,1188

**1,3-Dioxo-5,6-dihidro-1*H*,3*H*,4*H*-3*a*,7,8-(epiprop[2]ene[1,1,3]triiil)-5,8a-metanociclohepta[*c*]furano-7(8*H*)-carboxilato de metilo, **232**.**



En un matraz de dos bocas de 10 mL equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución del aducto **238** (67 mg, 0,22 mmol) en Ac<sub>2</sub>O (2,75 mL) y AcOH (1,36 mL). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se adicionó el NaNO<sub>2</sub> (305 mg, 4,4 mmol) en porciones durante 2 h. A continuación, la disolución se dejó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. Pasado este tiempo, se enfrió a 0 °C con un baño de hielo / agua y se añadió agua (5 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 8 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron con disolución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 x 8 mL) y agua (1 x 8 mL) y la fase orgánica resultante se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida obteniendo **232** como un sólido blanco (63,8 mg).

La muestra analítica de **232** se obtuvo por sublimación de la muestra anterior (120 °C / 0,2–0,5 torr) para dar **232** (41,5 mg, 70% de rendimiento) em forma de sólido blanco cristalino.

Datos espectroscópicos y analíticos de **232**.

Punto de fusión: 184–185 °C (AcOEt)

IR (ATR)  $\nu$ : 2950 (w), 2918 (w), 1834 (w), 1770 (s), 1731 (s), 1696 (w), 1284 (m), 1237 (s), 1174 (m), 941 (m), 921 (s), 899 (s), 750 (m), 741 (m), 717 (s) cm<sup>-1</sup>.

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1,92–1,93 (dm, *J* = 2,4 Hz, 2H, 6H<sub>2</sub>), 2,11–2,15 [dm, *J* = 12,0 Hz, 2H, 4(12)-H<sub>b</sub>], 2,18–2,22 [dm, *J* = 12,0 Hz, 2H, 4(12)-H<sub>a</sub>], 2,71–2,75 (m, 1H, 5-H), 3,34 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 8(11)-H], 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,38 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 9(10)-H].

RMN de <sup>13</sup>C (100,6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 35,0 (CH, C6), 38,4 (CH, C5), 39,3 [CH<sub>2</sub>, C4(12)], 52,2 (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>), 56,3 [CH, C8(11)], 61,3 [C, C3a(8a)], 72,7 (C, C7), 136,4 [CH, C9(10)], 171,4 [C, C1(3)], 172,5 (C, COOCH<sub>3</sub>).

Análisis elemental:

Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> (274,27):

C 65,69%; H 5,14%

Encontrado:

C 65,62%; H 5,12%

Masa exacta (ESI<sup>+</sup>) *m/z*:

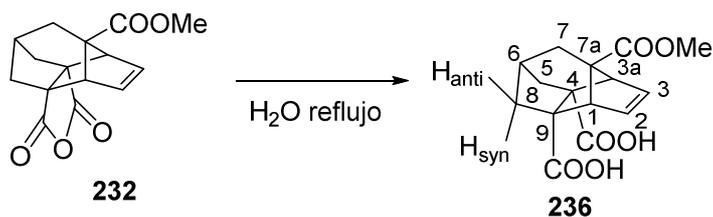
Calculada para [C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>:

275,0914

Encontrada:

275,0920

**Ácido 7a-(metoxicarbonil)-3a,4,5,6,7a-hexahidro-1H-1,2,6-(epietano[1,1,2]triiil)indeno-4,9-dicarboxílico, 236.**



En un matraz de una boca de 5 mL equipado con agitación magnética y refrigerante de reflujo, se preparó una disolución del anhídrido **232** (17 mg, 0.062 mmol) en agua (2 mL) y se calentó a reflujo durante 16 h. La disolución resultante se evaporó a sequedad con presión reducida proporcionando **236** (18 mg, 99% de rendimiento) en forma de sólido blanco.

Datos espectroscópicos y analíticos de **236**.

Punto de fusión: 174–177 °C (Agua)

IR (ATR)  $\nu$ : 3200-2800 [señal ancha, max. a 2977 (w)], 1725 (m), 1688 (s), 1407 (m), 1303 (m), 1272 (m), 1253 (s), 1243 (s), 1190 (m), 1102 (m), 1017 (m), 935 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1,80 (d,  $J = 2,8$  Hz, 2H, 7- $\text{H}_a$  y 7- $\text{H}_b$ ), 1,92 [d,  $J = 11,2$  Hz, 2H, 5(8)- $\text{H}_{\text{anti}}$ ], 2,35 [dd,  $J = 11,6$  Hz,  $J' = 4,0$  Hz, 2H, 5(8)- $\text{H}_{\text{syn}}$ ], 2,44–2,46 (m, 1H, 6-H), 2,96 [t,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 1(3a)-H], 3,57 [s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ], 4,85 (s, 12H, 2 COOH y  $\text{CD}_3\text{OH}$ ), 6,24 [d,  $J = 2,0$  Hz, 2H, 2(3)-H].

RMN de  $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 35,6 (CH, C6), 36,2 ( $\text{CH}_2$ , C7), 44,1 [ $\text{CH}_2$ , C5(8)], 52,2 ( $\text{CH}_3$ ,  $\text{OCH}_3$ ), 59,3 [CH, C1(3a)], 63,8 [C, C4(9)], 68,8 (C, C7a), 137,4 [CH, C2(3)], 176,6 (C, COOH), 177,2 (C,  $\text{COOCH}_3$ ).

Análisis elemental:

Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$  (303,1):

C 59,44%; H 5,72%

Encontrado:

C 59,20%; H 5,43%

Masa exacta ( $\text{ESI}^-$ )  $m/z$ :

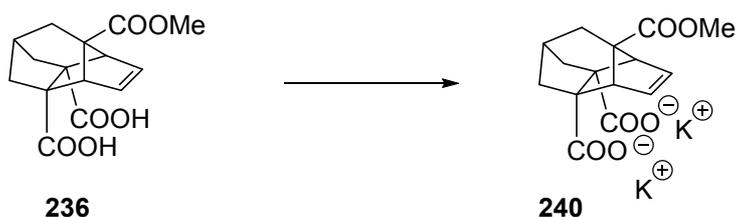
Calculada para  $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_6 - \text{H}]^-$ :

291,0874

Encontrada:

291,0878

**Preparación y estudio de solubilidad de la sal dipotásica de 236.**

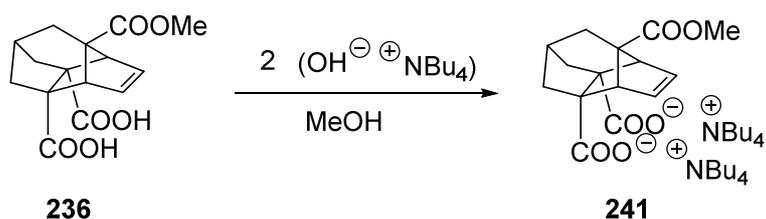


En un matraz de una boca de 5 mL de capacidad se añadió disolución acuosa de KOH 0,12 N (1 mL, 120  $\mu\text{mol}$ ) a **238** sólido (18 mg, 62  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó hasta disolución y se eliminó el agua evaporando a presión reducida, obteniéndose la doble sal potásica **240** como sólido blanco (22,3 mg, 99% rendimiento).

Se hicieron diferentes pruebas de disolución pero en ningún caso se consiguió disolver la sal dipotásica **240** en THF:

22,3 mg sal dipotásica en 1 mL de THF	insoluble en caliente
+ 2 equivalentes de 18-corona-6	insoluble en caliente
+ 4 equivalentes de 18-corona-6	insoluble en caliente
+ 8 equivalentes de 18-corona-6	insoluble en caliente
+ 10 equivalentes de 18-corona-6	insoluble en caliente

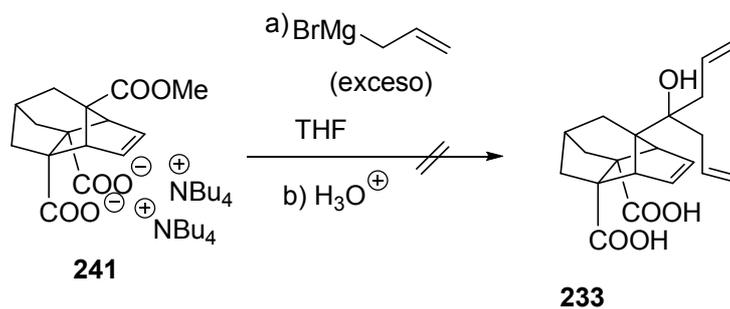
**Preparación y estudio de solubilidad de la doble sal de tetrabutilamonio de 236**



En un matraz de una boca de 5 mL de capacidad se añadió disolución metanólica 0,1 M de hidróxido de tetrabutilamonio (0,35 mL, 35  $\mu\text{mol}$ ) a **236** sólido (5 mg, 17  $\mu\text{mol}$ ). La mezcla se agitó hasta disolución y se eliminó el metanol a presión reducida, obteniéndose la doble sal de tetrabutilamonio **241** como un sólido rosado (13,4 mg, 99% de rendimiento.)

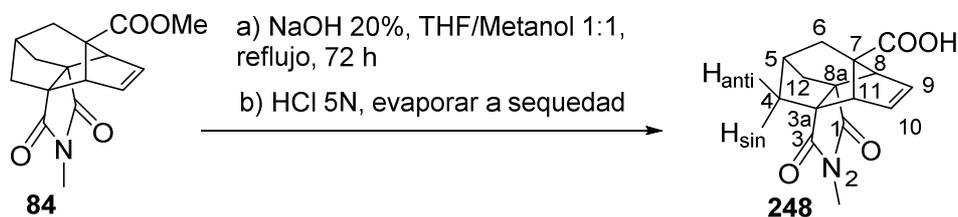
En este caso, la doble sal de tetrabutilamonio **241** se pudo disolver fácilmente a temperatura ambiente y sin necesidad de adicionar aditivos en THF.

Intento de reacción de la doble sal de tetrabutilamonio de **236** con bromuro de alil magnesio.



En un matraz de 5 mL de 2 bocas equipado con agitación magnética y atmósfera inerte, se preparó una disolución de la doble sal de tetrabutilamonio **241** (149 mg, 0,19 mmol) en THF anhidro (2 mL). A continuación, se enfrió con un baño de hielo / agua y se adicionó gota a gota una solución de bromuro de alilmagnesio 1 M (0,8 mL, 0,8 mmol). Se observó la formación de un precipitado blanco y la suspensión resultante se dejó 15 h a temperatura ambiente. Posteriormente, se adicionó disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) y se evaporó a sequedad obteniendo como único producto el ácido **236**.

**Acido** 2-metil-1,3-dioxo-1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-3a,7,8-(epi)prop[2]eno[1,1,3]triiil)-5,8a-metanociclohepta[c]pirrol-7-carboxílico, **248**.



En un matraz de 50 mL provisto con refrigerante de reflujo, atmósfera inerte y agitación magnética se colocó la imida **84** impura (81,6 mg, 0,28 mmol), disolución acuosa de NaOH al 20% p/v (6,5 mL, 0,03 mmol), THF (6,5 mL) y metanol (6,5 mL), y la disolución se calentó a reflujo durante 72 h. Pasado este tiempo, se evaporó el metanol y el THF a presión reducida y la fase acuosa resultante se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 5 mL), se acidificó con disolución acuosa de HCl 5 N hasta pH 1-2 (6 mL) y se concentró al vacío y calentando. El residuo obtenido (350 mg) se digirió con AcOEt (8 mL) obteniéndose **248** puro (36 mg, 47% de rendimiento).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1,94 (d ancho solapado, *J* = 2,8 Hz, 2 H, 6-H<sub>2</sub>), 1,97 [(dd ancho, *J* = 12,0 Hz, *J'* = 3,2 Hz, 2 H, 4(12)-H<sub>b</sub>], 2,07 [(d ancho, *J* = 12,0 Hz, 2 H, 4(12)-H<sub>a</sub>], 2,65–2,69 (m, 1 H, 5-H), 2,83 (s, 3 H, *N*-CH<sub>3</sub>), 3,24 [t, *J* = 2,0 Hz, 2 H, 8(11)-H], 6,22 [t, *J* = 2,0 Hz, 2H, 9(10)-H].

Conclusiones

---



## CONCLUSIONES

1. En esta Tesis se han preparado y caracterizado completamente a través de sus datos espectroscópicos [RMN de  $^1\text{H}$ , RMN de  $^{13}\text{C}$ , espectros de homocorrelación  $^1\text{H}/^1\text{H}$  (gCOSY y en diversos casos NOESY), espectros de heterocorrelación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace (secuencia gHSQC) y a larga distancia (secuencia gHMBC), EM (masa exacta), IR y en un caso UV] y análisis elemental 38 compuestos y 17 mezclas de diastereómeros, los que corresponden a los números: **77, 83, 101, 102, 103, 118, 122, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 144, 148, 155, 156, 157, 158, 177, 178, 185, 186, 198, 210, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 225, 228, 232, 238** y **248** y las siguientes mezclas de diastereómeros: **82, 120, 123, 124, 179/181, 180/182, 187/188, 190/191, 192/193, 198/199, 200/201, 202/203, 204/205, 208/209, 211/212, 225/226, 228/230**. La estructura de los compuestos **83, 122, 133, 136, 144, 148, 148/149, 155, 156, 157, 158** y **225** ha sido confirmada además por difracción de rayos X.
2. Se ha preparado la (3a*R*,6a*S*)-8-metil-5-metilen-6,8-dihidro-3a,6a-(metanoiminometano)pentaleno-2,7,9-(1*H*,3*H*,4*H*)-triona **77** de forma muy conveniente y se ha llevado a cabo con ella una reacción de metátesis cruzada (CM) utilizando el catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación **99**. En esta reacción se ha formado con buen rendimiento el alqueno tetrasustituido **101**, un tipo de transformación para la que prácticamente no hay precedentes.
3. El producto de metátesis cruzada **101** tiene configuración anti. Su configuración se ha establecido por conversión en el epóxido correspondiente **103**, que tiene sólo un plano de simetría. No ha podido invertirse la configuración de **101** y por tanto, no ha podido estudiarse su conversión en el compuesto cinturón **79**.
4. Se han preparado los aductos domino Diels-Alder **83** y **122** derivados de la reacción del difulveno **81** con acetilendicarboxilato de dimetilo o *N*-metilmaleimida, con rendimientos aceptables en tan sólo dos etapas y en menos de 24 h a partir de la dicetona **80**.
5. Se han llevado a cabo diferentes transformaciones de los aductos obtenidos, los cuales contienen en su estructura policíclica tipo "cinturón" dos dobles enlaces C=C ligeramente piramidalizados, casi paralelos y próximos en el espacio. Caben destacar los estudios realizados de adición transanular de bromo a los compuestos **133** y **148**, adición de iodo a **148** y conversión de **148** en el derivado ciclobutánico **149** por irradiación fotoquímica y de conversión térmica de **149** a **148**. Este último proceso se ha estudiado por RMN de  $^1\text{H}$  a diferentes temperaturas, lo que ha permitido obtener la energía de activación  $E_a$  de dicho proceso.
6. Se ha desarrollado una secuencia sintética para preparar el éter silílico **162**, intermedio para la preparación del policiclo **84**, que implica una etapa sintética más que la

secuencia desarrollada por la Dra. Tània Gómez en su Tesis doctoral, pero con un rendimiento global mucho más elevado que el obtenido previamente: 22% a partir de *N*-metilmaleimida **121** en seis etapas frente al 3,9% a partir de *N*-metilsuccinimida **96** en cinco etapas).

7. Se ha desarrollado también una nueva ruta sintética para la síntesis del policiclo **84**, mejorando los resultados del punto anterior. En esta, se pudo obtener el compuesto **84** partiendo de la *N*-metilmaleimida con un rendimiento global del 7,2% en una ruta sintética que implica 11 etapas, a diferencia de la descrita previamente que requería 16 etapas con un rendimiento global del 5,8%.

Los puntos clave de la nueva secuencia sintética consisten en: 1) la protección del doble enlace C=C de la maleimida en forma de aducto Diels-Alder con 9-OBOM-anraceno, 2) la realización de toda la ruta sintética con la subestructura de maleimida protegida hasta que se ha generado la subestructura de ciclopentadieno 1,1-disustituido, compuesto **211** 3) la reacción retro Diels-Alder térmica como última etapa, para regenerar la subestructura de maleimida que experimenta in situ una reacción intramolecular Diels-Alder dando el compuesto **84**.

8. Se ha intentado mejorar el proceso anterior sustituyendo el grupo protector O-BOM por O-MOM, para evitar la formación del éster bencílico **216**, observado en la ruta con O-BOM, pero esta secuencia no es tan conveniente, ya que la labilidad del grupo protector O-MOM frente a la hidrólisis ácida se traduce en problemas de estabilidad de algunos intermedios y en un menor rendimiento global (5,1% utilizando el grupo protector O-MOM frente 7,2% utilizando el grupo O-BOM).

## Bibliografía

---



**BIBLIOGRAFÍA:**

- <sup>1</sup> W. D. Allen; A. G. Császár; D. A. Horner, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6834-6849.
- <sup>2</sup> A. Levy, S. Cohen, I. Agranat, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2755-2763.
- <sup>3</sup> a) J. R. Wiseman, W. A. Pletcher, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 956-962. b) K. J. Shea, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1683-1715. c) G. W. Wijsman, G. A. Iglesias, M. C. Beekman; W. H. de Wolf; F. Bickelhaupt, H. Kooijman, A. L. Spek, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1216-1227. d) M. E. Squillacote, J. DeFellipis, Q. Shu, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15983-15988. e) S. E. Barrows; T. H. Eberlein, *J. Chem. Educ.* **2005**, *82*, 1329-1333.
- <sup>4</sup> W. V. Volland; E. R. Davidson; W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 533-537.
- <sup>5</sup> a) P. E. Eaton, M. Maggini, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7230-7232. b) J. Schäfer, G. Szeimies, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5253-5254.
- <sup>6</sup> a) K. B. Wiberg, M. G. Matturro, P. J. Okarma, M. E. Jason, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2194-2200. b) P. D. Bartlett; R. Banavali, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6043-6050. c) J. M. Smith; D. A. Hrovat; W. T. Borden, M. Allan, K. R. Asmis, .C. Bulliard, E. Haselbach, U. Meier, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3816-3817.
- <sup>7</sup> D. A. Hrovat; W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4710-4718.
- <sup>8</sup> a) A. Kumar, J. D. Lichtenhan, S. C. Critchlow, B. E. Eichinger, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5633-5634. b) K. Morokuma, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1912-1914. c) A. Nicolaidis, J. M. Smith, A. Kumar, D. M. Barnhardt, W. T. Borden, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3475-3485. d) J. Uddin, S. Dapprich, G. Frenking, B. F. Yates, *Organometallics*, **1999**, *18*, 457-465. e) B. F. Yates, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *635*, 142-152. f) F. A. Theophanous, A. J. Tasiopoulos, A. Nicolaidis, X. Zhou, W. T. G. Johnson, W. T. Borden, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3001-3004.
- <sup>9</sup> a) S. Vázquez, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 2100-2103. b) G. Rasul, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110*, 7197-7201.
- <sup>10</sup> N. M. Weinshenker, F. D. Greene, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 506-506.
- <sup>11</sup> R. L. Viavattene, F. D. Greene, L. D. Cheung, R. Majeste, L. M. Trefonas, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 4342-4343.
- <sup>12</sup> a) T. Tsuji, S. Nishida, M. Okuyama, E. Osawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9804-9813. b) T. Tsuji, M. Okuyama, M. Ohkita, T. Imai, T. Suzuki, *Chem. Commun.* **1997**, 2151-2152.

- <sup>13</sup> a) H. Prinzbach, K. Weber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 2239-2257. b) K. Weber, T. Voss, D. Heimbach, A. Weiler, M. Keller, J. Wörth, L. Knothe, K. Exner, H. Prinzbach, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5471-5474.
- <sup>14</sup> K. Lukin, P. E. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7652-7656.
- <sup>15</sup> W. T. Borden, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095-1109.
- <sup>16</sup> a) S. Vázquez, P. Camps, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5147-5208. b) S. Vázquez, P. Camps, *Anales R. Soc. Esp. Quim.* **2005**, *101* (4), 13-21.
- <sup>17</sup> a) P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, X. Solans, S. Vázquez, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 912-914. b) P. Camps, F. J. Luque, M. Orozco, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8605-8608. c) P. Camps, M. Font-Bardia, N. Méndez, F. Pérez, X. Pujol, X. Solans, S. Vázquez, M. Vilalta, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4679-4696.
- <sup>18</sup> a) G. E. Renzoni, T.-K. Yin, F. Miyake, W. T. Borden, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 1581-1584. b) G. E. Renzoni, T.-K. Yin, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7121-7122.
- <sup>19</sup> a) S. Vázquez, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1996**. b) P. Camps, F. Pérez, S. Vázquez, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9727-9734.
- <sup>20</sup> P. Camps, M. Font-Bardia, F. Pérez, L. Solà, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8601-8604.
- <sup>21</sup> a) P. Camps, J. Castañé, M. T. Santos, *Chem. Lett.* **1984**, 1367-1370. b) P. Camps, D. Mauleón, C. Minguillón, X. Parcerisa, F. Pérez, *Chem. Ber.* **1990**, *123*, 1715-1718.
- <sup>22</sup> a) L. A. Paquette, R. J. Ternansky, D. W. Balogh, G. Kentgen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5446-5450. b) L. A. Paquette, R. J. Ternansky, D. W. Balogh, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4502-4503.
- <sup>23</sup> Xavier Pujol, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **2001**.
- <sup>24</sup> a) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4225-4228. b) P. Camps, X. Pujol, S. Vázquez, M. A. Pericàs, C. Puigjaner, L. Solà, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8511-8520.
- <sup>25</sup> P. Camps, J. Fernández, S. Vázquez, M. Font-Bardia, X. Solans, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4049-4051.
- <sup>26</sup> a) L. A. Paquette, *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1051-1065. b) X. Fu, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5121-5128. c) S. Baldelli, M. Mascali, J. C. Bertran, *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *427*, 72-75.
- <sup>27</sup> S. H. Bertz, G. A. Kourouklis, A. Jayaraman, G. Lannoye, J. M. Cook, *Can. J. Chem.* **1993**, *71*, 352-357.

- <sup>28</sup> M<sup>a</sup> Rosa Muñoz Blasco, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **2001**
- <sup>29</sup> P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 7645-7652.
- <sup>30</sup> P. Camps, G. Colet, S. Delgado, M. R. Muñoz, M. A. Pericàs, L. Solà, S. Vázquez, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 4669-4679.
- <sup>31</sup> a) C. Ayats, P. Camps, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7436-7444. b) C. Ayats, P. Camps, J. A. Fernández, S. Vázquez, *Chemistry Eur. J.* **2007**, *13*, 1522-1532.
- <sup>32</sup> M. S. Erickson, J. M. Cronan Jr., J. G. Garcia, M. L. McLaughlin, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2504-2508.
- <sup>33</sup> P. Camps, J. A. Fernández, J. Rull, S. Vázquez, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3081-3087.
- <sup>34</sup> a) I. C. Stewart, T. Ung, A. A. Pletnev, J. M. Berlin, R. H. Grubbs, Y. Schrodi, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1589-1592. b) I. C. Stewart, C. J. Douglas, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 441-444.
- <sup>35</sup> S. H. Hong, M. W. Day, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7414-7415.
- <sup>36</sup> S. H. Hong, P. D. Sanders, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160-17161.
- <sup>37</sup> a) C. Samojłowicz, M. Bieniek, A. Pazio, A. Makal, K. Wozniak, A. Poater, L. Cavallo, J. Wójcik, K. Zdanowski, K. Grela, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12981-12993. b) D. Rost, M. Porta, S. Gessler, S. Blechert, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5968-5971.
- <sup>38</sup> a) A. B. Flynn, W. W. Ogilvie, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745. b) T. Vorfalt, S. Leuthäusser, H. Plenio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5191-5194. c) K. M. Khun, T. M. Champagne, S. H. Hong, W. -H. Wei, A. Nickel, C. W. Lee, S. C. Virgil, R. H. Grubbs, R. L. Pederson, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 984-987. d) B. Stenne, J. Timperio, J. Savoie, T. Dudding, S. K. Collins, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2032-2035. e) V. Sashuk, L. H. Peeck, H. Plenio, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3983-3993.
- <sup>39</sup> Y. Liang, R. Raju, T. Le, C. D. Taylor, A. R. Howell, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1020-1022.
- <sup>40</sup> A. P. Kozikowski, G. Campiani, W. Tückmantel, *Heterocycles* **1994**, *39*, 101-116.
- <sup>41</sup> F. Dénès, M. Pichowicz, G. Povie y P. Renaud, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2587-2693.
- <sup>42</sup> a) P. E. Sonnet, *Tetrahedron* **1980**, *36*, 557-604; b) K. Maeda, H. Shinokubo; K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6770-6771.
- <sup>43</sup> P. Camps, T. Gómez, M. E. Buden, A. Otermin, T. Calvet, M. Font-Bardia, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 7234-7242.

- <sup>44</sup> a) P. Camps, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, *46*, 4067-4068. b) S. H. Bertz, G. Rihs, R. B. Woodward, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 63-70. c) S. H. Bertz, J. M. Cook, A. Gawish, U. Weiss, *Org. Syn. Coll. Vol. VII*, **1990**, 50-56.
- <sup>45</sup> S. Yang-Lan, M. Muller-Johnson, J. Oehldrich, D. Wichman, J. M. Cook, U. Weiss, *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 4053-4058.
- <sup>46</sup> K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1849-1853.
- <sup>47</sup> N. Coşkun, I. Erden, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 8607-8614.
- <sup>48</sup> B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 663-666.
- <sup>49</sup> a) H. Lange, W. Schäfer, R. Gleiter, P. Camps, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3478-3480. b) C. Ayats, P. Camps, M. D. Duque, M. Font-Bardia, M. R. Muñoz, X. Solans, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8715-5718. c) P. Camps, M. R. Muñoz, S. Vázquez, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1945-1948.
- <sup>50</sup> C. Andreu, J.P. Villarroja, A. García-Gastaldi, M. Medio-Simón, J. Server-Carrió, T. Varea, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3105-3114.
- <sup>51</sup> a) C.-T. Lin, N. -J. Wang, H. -Z. Tseng, T. -C. Chou, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4857-4861. b) C.-T. Lin, H. -C. Hsu, T. -C. Chou, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7260-7264.
- <sup>52</sup> A. P. Marchand, G. M. Reddy, *Synthesis*, **1991**, 198-200.
- <sup>53</sup> P. Camps, O. Coll, F. Pérez, S. Vázquez, *Synthesis*, **1997**, 668-672.
- <sup>54</sup> C. M. Cimarusti, J. Wolinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 113-120.
- <sup>55</sup> S. J. Chandra, B. D. Chandra, R. P. Gangadhar, G. Balaram, B. Sakshi, WO 2012011123A1.
- <sup>56</sup> A. P. Marchand, R. W. Allen, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2551-2552.
- <sup>57</sup> a) R. A. Snow, C. R. Degenhardt, L. A. Paquette, *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4447-4450. b) T. -C. Chou, M. -S. Yang, C. -T. Lin, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 661-663.
- <sup>58</sup> a) F. Toda, *Top. Curr. Chem.*, **2005**, *254*, 1-40. b) M. Irie, T. Fukaminato, K. Matsuda, S. Kobatake, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 12174-12277.
- <sup>59</sup> R. Herges, H. Neumann, F. Hampel, *Angew. Chem, Int. Ed.*, **1994**, *33*, 993-995.
- <sup>60</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215-241.
- <sup>61</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378-6396.

- <sup>62</sup> P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, M. Font-Bardia, C. Estarellas, F. J. Luque, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14038–14046.
- <sup>63</sup> P. Camps, T. Gómez, C. Monasterolo, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 11270-11282.
- <sup>64</sup> E. L. Schumann, E. M. Roberts, G. P. Claxton, US 3123618, **1964**.
- <sup>65</sup> Rickborn, B. *Org. React.* **1998**, *52*, 1–393.
- <sup>66</sup> a) V. K. Johns, Z. Shi, W. Dang, M. D. McInnis, Y. Weng, Y. Liao, *J. Phys. Chem. A.* **2011**, *115*, 8093-8099. b) S. Alibert, C. Santelli-Rouvier, M. Castaing, M. Berthelot, G. Spengler, J. Molnar, J. Barbe, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 253-263.
- <sup>67</sup> a) S. Knapp, R. M. Ornaf, K. E. Rodrigues, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5494-5495. b) M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Angew. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1110-1112. c) M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 187-192. d) K. L. Burgess, M. S. Corbett, P. Eugenio, N. J. Lajkiewick, X. Liu, A. Sanyal, W. Yan, Q. Yuan, J. K. Snyder, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5299-5309.
- <sup>68</sup> a) A. Zakarian, A. Batch, R. A. Holton, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7822-7824. b) G. E. Keck, A. P. Truong, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2153–2156.
- <sup>69</sup> M. G. Banwell, G. R. Clark, D. C. R. Hockless, S. Pallich, *Aust. J. Chem.* **2001**, *54*, 691–704.
- <sup>70</sup> K. P. Haval, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 3557–3563. b) H. S. Lee, J. S. Yu, C. K. Lee, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2351–2354. c) R.A. Aitken, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, C. H. Humphries, L. M. McLaughlin, S. J. Wyse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 605–614.
- <sup>71</sup> P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, *Arkivoc*, **2014**, (ii), 103-119.
- <sup>72</sup> A. R. Angeles, S. P. Waters, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 13765-13770.
- <sup>73</sup> J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2007**, p. 1337.
- <sup>74</sup> a) Y. Ito, T. Hirao, T. Saegusa, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1011-1013. b) Y. Ito, M. Sugimoto, In *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E.-I. Negishi, Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2002**; Vol. 2, p 2873-2879.
- <sup>75</sup> J. L. Luche, A. L. Gemal, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5848-5849.
- <sup>76</sup> P. Camps, T. Gómez, A. Otermin, *Tetrahedron*, **2014**, *17*, 5190-5196.

<sup>77</sup> C. Samor, A. Guerrini, G. Varchi, G. L. Baretta, G. Fontana, E. Bombardelli, N. Carenini, F. Zunino, C. Bertucci, J. Fiori, A. Battaglia, *Bioconjugate Chem.*, **2008**, *19*, 2270-2279.

<sup>78</sup> P. Areces, M. C. Pozo, E. Roman, J. A. Serrano, *Heterocycles*, **2000**, *53*, 81-92.

<sup>79</sup> a) Y. Nishii, A. Fujiwara, K. Wakasugi, M. Miki, K. Yanagi, Y. Tanabe, *Chemistry Letters*, **2002**, 30-31. b) K. H. Shen, C. W. Kuo, C. F. Yao, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 6348-6351.

<sup>80</sup> O. Lepage, E. Kattnig, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 1597-15971.

<sup>81</sup> Joan Contreras, Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona, Barcelona, **1997**.