

EMPLEO EN SÍNTESIS DE REACCIONES DE INSERCIÓN INTRAMOLECULAR DE ACILCARBENOS. UNA APROXIMACIÓN A LA ESTRUCTURA DE LOS SESQUITERPENOS BURBUNENOS

Pedro M. Mancini, Graciela Fortunato

Departamento de Química Orgánica - Facultad de Ingeniería Química - Universidade Nacional del Litoral - Santiago del Estero 2829 - 3.000 - Santa Fe - República Argentina

María Kneeteman

Instituto de Investigaciones de Productos Naturales, de Análisis y de Síntesis Orgánica - IPNAYS - CONICET - UNL. / Departamento de Química Orgánica - Facultad de Ingeniería Química - Universidad Nacional del Litoral - Santiago del Estero 2829 - 3.000 - Santa Fe - República Argentina

Recebido em 10/2/95; aceito em 17/8/95

ACYLCARBENES INTRAMOLECULAR INSERTION REACTIONS AS USED IN SYNTHESIS. AN APPROACH TO THE STRUCTURE OF SESQUITERPENES BOURBONENES. Two tricyclic ketones (15) and (16), of the type [3.3.0.0]decane and [4.3.1.0^{4,10}]decane respectively, have been synthesized by a route based on the intermolecular insertion of α -acylcarbenes into an unactivated C-H bond. The precursors α -diazomethylketones were obtained through the known intermediate 2-isopropil-5-methyl bicyclo[3.2.0]heptan-6-one (4), which in this case was prepared by an alternative pathway. As a consequence of special design of the substrates both intramolecular insertion reactions were selective. The tricyclic[3.3.0.0]decanone result structurally compatible with the bourbonene sesquiterpenes.

Keywords: insertion; acylcarbenes; tricyclic sesquiterpenes; bourbonenes.

INTRODUCCIÓN

La estructura de los sesquiterpenos Burbunenos¹, en su carácter de sistema triciclo [3.3.0.0]decano, con estereoquímica "cis,trans,cis", resulta atractiva como modelo sintético².

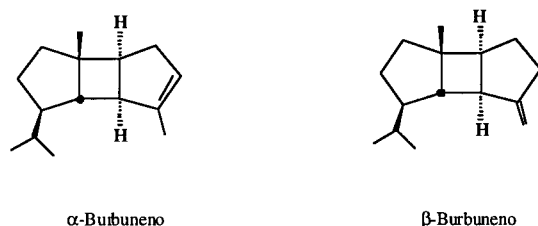
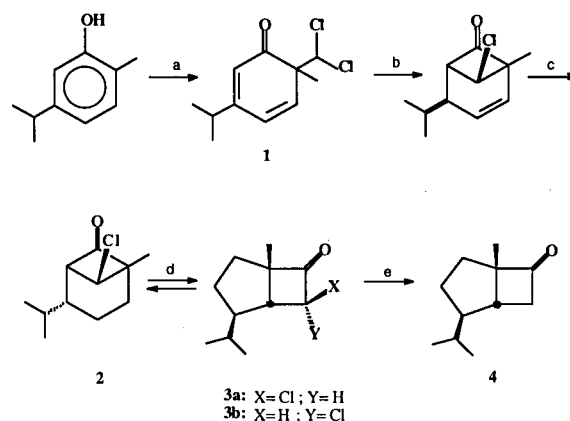


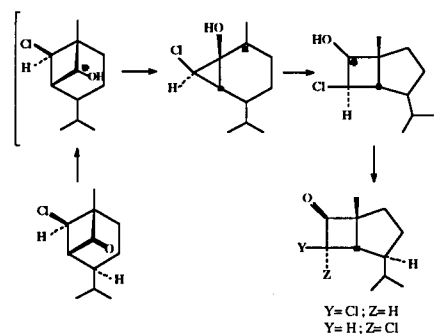
Figura 1

E. Wenkert y col.^{3,4}, explorando la aplicabilidad de sustancias α -dihalometil- α -metilciclohexadienónicas **1** (producto anormal de la reacción de Reimer-Tiemann con *o*-metilfenoles), informaron la preparación de la β -clorocetona biciclo[3.1.1]heptano **2**, y discutieron su isomerización a la α -clorocetona biciclo[3.2.0]heptano, mezcla de epímeros *exo-endo* **3a** y **3b**, demostrando que las ciclobutanonas impedidas sufren con remarcable facilidad en medio ácido el reordenamiento de Wagner-Meerwein. El tratamiento del compuesto **2** con ácido fórmico o trifluorboroeterato produce, a través de un ion intermediario α -hidroxiciclopropilcarbónico, los isómeros **3a** y **3b** (Esquema 1'). La hidrogenólisis de esta mezcla conduce a la cetona bicíclica **4**, cuya estructura es compatible con parte del esqueleto carbonado base de los sesquiterpenos señalados y en tal carácter resulta un intermediario apropiado para la síntesis de los mismos⁵.

En la siguiente discusión se ilustrará el empleo de reacciones de inserción intramolecular de acilcarbenos en enlace C-H no activo como parte de una aproximación conducente a un arreglo hidrocarbonado correlacionable con los burbunenos, la cual está basada en la elaboración química de la cetona **4**.



Esquema 1. a) CHCl_3 , C_6H_6 , NaOH (aq), 80°C ; b) DMSO , Na_2CO_3 , 80°C ; c) $\text{H}_2/\text{Pd-C}(10\%)/\text{EtOH}$; d) $\text{F}_3\text{B}:\text{Et}_2\text{O}$, 1,2-dicloroetano, 20 horas; e) $\text{H}_2/\text{Pd-C}(10\%)/\text{CO}_3\text{Na}_2/\text{EtOH}(95\%)$.



Esquema 1'

Complementariamente, se analiza la aplicación de una secuencia alternativa orientada a la preparación general de α -halometil- α -metilcicloalcanonas y su ciclización intramolecular en dirección de la β -clorocetona **2**, precursor del intermediario llave **4**.

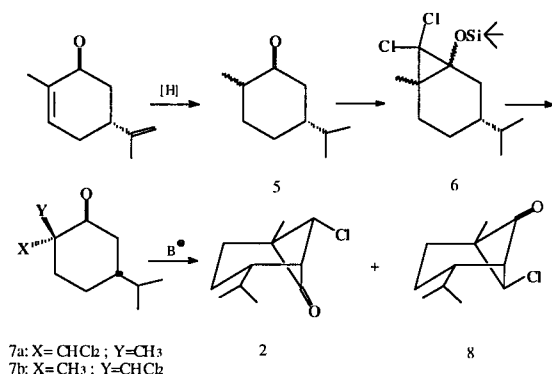
RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Síntesis del sistema biciclo [3.2.0]heptano

Son bien conocidos los inconvenientes que se observan en la obtención de α -halometil- α -metilciclohexanonas al utilizar un esquema basado en la aplicación de la reacción de Reimer-Tiemann a *o*-metilfenoles. Al margen de la rigidez del procedimiento con relación al tamaño del ciclo, una limitación importante es el muy bajo rendimiento que ofrece el producto del tipo ciclohexadienona (8%)³, lo cual afecta globalmente cualquier secuencia de síntesis que se proyecte a partir de su empleo. Aun desarrollando la reacción en presencia de catalizadores de transferencia de fase o generando el diclorocarbano en ausencia de agua, los resultados no son sustancialmente diferentes⁶.

Un diseño alternativo, de mayor potencialidad, está basado en la ciclopropanación del silileno éter derivado de la α -metilcicloalcanona correspondiente y en la posterior apertura selectiva, en condiciones electrofílicas, del sistema diclorosililoxiliciclopropánico, sin expansión⁷.

La mezcla de carvomentona/isocarvomentona **5** (obtenida a partir de la hidrogenación de carvona⁸) fue el punto de partida. El trimetilsilileno éter fue obtenido cuantitativamente por el método de Duboudin⁹ (trietilamina, cloruro de trimetilsililo e yoduro de sodio) y expuesto a la acción de cloroformo en medio básico para dar lugar a la formación del sililoxidihalociclopropano **6** (como mezcla estereoisómera). La reacción de apertura del anillo sililoxiliciclopropánico fue realizada en condiciones no polares utilizando bromuro de hidrógeno en éter anhidro a reflujo (de esta manera se inhiben las condiciones solvolíticas, las cuales favorecen los productos de expansión). La ciclización producida por el tratamiento de la mezcla de las halometilcicloalcanonas **7a** y **7b** con *tert*-butóxido de potasio / *tert*-butanol condujo a los productos **2** y **8**.



Esquema 2. a) H₂/Pd-C(10%)/AcOEt; b) Et₃N, NaI, Me₃SiCl, CH₃CN; c) CHCl₃, *t*-ButOK, hexano; d) HBr, Et₂O, 20 horas, reflujo; e) *t*-ButOK, *t*-ButOH.

Siguiendo el procedimiento convencional (isomerización ácido-catalizada e hidrogenólisis), la clorocetona **2** fue transformada en la cetona bicíclica **4** (esquema anterior). El rendimiento global obtenido en la secuencia resultó superior al del método tradicional (20% vs 5%), demostrando las ventajas de esta alternativa.

2. Síntesis del sistema tricíclico [3.3.0]decano

Entre los varios diseños aplicables a la cetona bicíclica **4** para la construcción de un anillo ciclopentánico adicional, se decidió utilizar una aproximación basada en la preparación de

un derivado α -diazocarbonílico y su posterior descomposición catalizada, promoviendo inserción en enlace C-H. La selección de este esquema tuvo en cuenta una serie de razones. Si bien se admite que los problemas relacionados a selectividad y rendimiento restringen una aplicación más generalizada de las reacciones de inserción de acilcarbenos¹⁰ resultaba de interés, en principio, explorar en la dirección precedente un sustrato de especial geometría y diseño bicíclico¹¹. Por su parte, la descomposición catalizada por metales de transición de diazometilcetonas, conducente a la inserción intramolecular en enlace C-H del resultante complejo transiente α -acilcarbano-metal, constituye un método sencillo para la síntesis de ciclopentanonas¹². A diferencia de los carbenos no estabilizados, los sustituidos por restos α -ceto o α -carboalcoxi exhiben menor reactividad y mayor selectividad al participar en este tipo de reacciones, siendo el orden de preferencia para la inserción en C-H: 3° > 2° > 1°, observándose además una clara tendencia orientada a la formación de anillos pentaatómicos. Recientemente y en esta dirección, ha sido propuesta una nueva síntesis de ciclopentanonas, la cual se basa en la inserción intramolecular en enlace C(δ)-H [catalizada por rodio(II)] de diazometilcetonas derivadas de ácidos carboxílicos α,β -insaturados¹³.

Tomando como referencia la última observación, la cetona **4** fue tratada con fosonoacetato de trietilo en las condiciones usuales de Horner-Emmons¹⁴, esperando obtener un éster α,β -insaturado con predominio de su forma estereoisómera (E), potencial intermediario para la obtención de la diazometilcetona **9**, la cual resultaría un precursor directo del sistema tricíclico buscado.

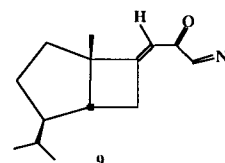
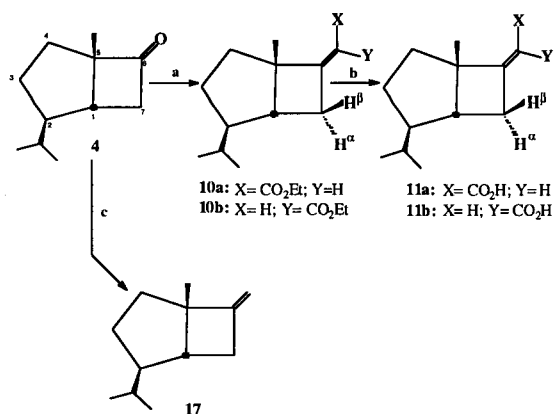


Figura 2

Aunque la reacción fue estereoselectiva y de alto rendimiento (>80%) el isómero preponderante fue el "Z", **10a**, en una relación de 9:1 [para la asignación de la configuración de los isómeros se trabajó con el alqueno simple **17** sintetizado a partir de la cetona **4**, los ácidos **11a** y **11b** y experimentos de NOE en los ésteres, confirmando la estereoquímica del isómero **10a** a través del aumento en un 25% de la señal a $\delta = 5.61$ ppm $-H_{olefínico}-$ ante la irradiación al H_α ($\delta = 2.56$ ppm)]. En este caso la estereoquímica de la reacción parece estar gobernada por factores estéricos a nivel de los intermediarios, formados reversiblemente, por las velocidades de descomposición hacia los respectivos ésteres α,β -insaturados y por la mayor estabilidad termodinámica del isómero "Z". La saponificación de la mezcla de ésteres produjo los ácidos respectivos **11a** y **11b**, sin que se observaran cambios en las proporciones relativas de los estereoisómeros, descartándose por lo tanto la posibilidad de incrementar la proporción del isómero "E" por medio de una isomerización base-catalizada.

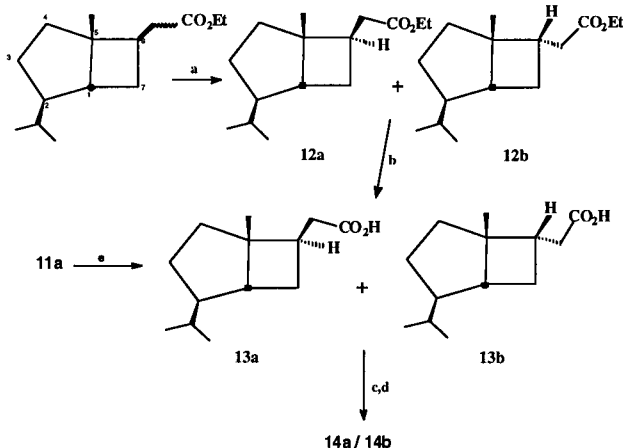
Considerando estos resultados, se optó por hidrogenar catalíticamente los ésteres **10a** y **10b** con el objeto de explorar la secuencia proyectada a partir de los correspondientes derivados saturados. El empleo de las condiciones de Adams (H₂, óxido de platino y etanol) produjo cuantitativamente una mezcla de los ésteres saturados epímeros, con una relación *exo:endo* [**12a:12b**] de 1,5:1, sin que se produjesen cambios sustanciales en la misma cuando se modificó el solvente. Los intentos realizados para separar cromatográficamente los isómeros fueron infructuosos, y por lo tanto la mezcla fue saponificada, liberando los respectivos ácidos carboxílicos saturados **13a** y **13b**, sin variación en la relación epimérica. Por su parte la aplicación de la reducción de Birch (Li; NH₃) al ácido α,β -



Esquema 3. a) NaH, DME, (EtO)₂POCH₂CO₂Et; b) KOH, CH₃OH; c) ButLi, (Ph₃P⁺CH₃)Br⁻, Et₂O.

insaturado **11a** rindió la mezcla de ácidos epímeros con una proporción *exo:endo* [**13a:13b**] de 1:4.

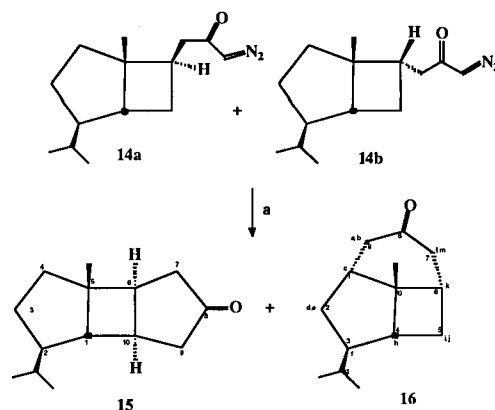
El tratamiento de la mezcla (1,5:1) de los ácidos **13a** y **13b** con cloruro de oxalilo en benceno, y de los cloruros de ácido resultantes con diazometano, produjo las correspondientes diazometilcetonas **14a** y **14b**, las cuales no fueron aisladas. Esta mezcla de compuestos α -diazocarbonílicos, disuelta en cloruro de metileno, fue descompuesta mediante adición lenta y con agitación, de una suspensión de tetraacetato de rodio en el mismo solvente. El proceso descrito condujo, con un rendimiento global del orden de 80%, a dos cetonas tricíclicas **15** y **16** en proporción similar a la mezcla de los ácidos epímeros que le dieron origen. Estas cetonas pudieron ser separadas cromatográficamente en sistema de media presión. El producto tricíclico **15**, que deriva de la diazometilcetona **14a**, posee arreglo esquelético [3.3.0.0]decano con estereoquímica "*cis,trans,cis*", y en consecuencia una relación estructural estrecha con los sesquiterpenos burbunenos. Por su parte, la descomposición de la diazometilcetona **14b** condujo a la cetona tricíclica **16**, la cual responde a un diseño del tipo [4.3.1.0^{4,10}]decano y que es el resultado de la inserción atípica del acilcarbeno transiente en enlace C₄-H.



Esquema 4. a) H₂/PtO₂/EtOH 95%, 25°C; b) KOH, MeOH; c) ClCOCOCl, C₆H₆; d) CH₂N₂, Et₂O, 0°C; e) NH₃ (liq)/Li, Et₂O/MeOH.

CONCLUSIONES

El comportamiento de las diazometilcetonas **14a** y **14b** al participar en reacciones de descomposición con inserción intramolecular en enlace C-H, demuestra que puede lograrse una alta selectividad a través de un juicioso diseño del sustrato



Esquema 5. a) Rh₂(OAc)₄, Cl₂CH₂, 25°C.

a ciclar. En este caso la posición de la cadena lateral (del tipo diazocetona) en el sistema bicíclico, es determinante en la orientación de la inserción. Admitiendo preferencia por los enlaces C-H de grupo metileno, en ambas especies α -acilcarbenoides se observan dos centros con posibilidad de sufrir inserción (C₇-H y C₄-H), los cuales resultan en principio competitivos. Cuando la cadena lateral α -diazocarbonílica posee estereoquímica *exo* la inserción se produce específicamente en el grupo metileno adyacente (C₇-H), ya que el metilo angular (C₅) bloquea el acceso a C₄-H. Adicionalmente el producto obtenido es del tipo triciclo[3.3.0.0]decanona, con estereoquímica "*cis,trans,cis*" más estable. Esta conducta puede considerarse normal ya que responde a la clara tendencia formadora de anillos pentaatómicos en esta clase de reacciones. Por su parte, al ocupar la cadena lateral posición *endo*, la inserción que se observa mantiene la estereoespecificidad, aunque la misma se produce en el enlace C₄-H que se encuentra muy accesible al acilcarbenoide transiente como consecuencia de la geometría que presenta la estructura precursora. Debe tenerse en cuenta que la inserción alternativa conduciría a un producto triciclo[3.3.0.0]decanona, con estereoquímica "*cis,cis,cis*" menos estable, el cual no se observa. La formación de ciclohexanonas, dando origen en este sistema a un producto triciclo[4.3.1.0^{4,10}]decano, es muy poco frecuente en este tipo de reacciones y parece producirse cuando el diseño del precursor α -diazometilcetona encuentra limitaciones para satisfacer la tendencia normal.

En conclusión, se ha desarrollado una aproximación sintética orientada a la construcción del esqueleto carbonado base de los hidrocarburos sesquiterpénicos burbunenos, la cual permitió la exploración de dos ejes temáticos. Por una parte se discutió una secuencia alternativa para la preparación del intermediario llave 2-isopropil-5-metil-biciclo[3.2.0]hepten-6-ona **4**. Complementariamente, la forma de acceso al sistema tricíclico estuvo basada en la inserción estereoespecífica de acilcarbeno en enlace C-H no activo, reacción que resultó fuertemente dependiente del diseño de la diazometilcetona bicíclica precursora.

PARTE EXPERIMENTAL

Solventes y reactivos fueron purificados de acuerdo a métodos convencionales de laboratorio¹⁵. Cuando fue requerido el uso de solventes anhidros la reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de N₂. El trabajo usual después de finalizada la reacción consistió en la extracción con éter de la fase acuosa, lavados sucesivos de los extractos etéreos con agua y solución acuosa saturada de cloruro de sodio, secado con MgSO₄ y evaporación del solvente bajo vacío. Las separaciones cromatográficas fueron realizadas en Silicagel 60 (70-230 mesh) para columnas abiertas y en LiChroprep Si 60 (40-63 μ m) para sistemas de media presión. Las determinaciones en cromatografía

de placa delgada fueron llevadas a cabo en placas de Silicagel UV 254 nm y reveladas en cámara de yodo o con solución acuosa de KMnO_4 . Los espectros de IR fueron obtenidos en soluciones de Cl_3CH . Los espectros de RMN fueron realizados a 60 y 300 MHz para ^1H y 75.5 MHz para ^{13}C .

1-metil-4-isopropil-7-cloro-biciclo[3.1.1]heptan-6-ona¹⁶ (2)

(-)-carvona (10 g; 67,0 mmol) fue hidrogenada catalíticamente siguiendo la técnica convencional^{8,16}, para obtener (-)-carvomentona y (-)-isocarvomentona (5). A una mezcla de estas cetonas (10 g; 65,0 mmol), trietilamina (8,22 g; 81,25 mmol) y cloruro de trimetilsililo (8,82 g; 81,25 mmol), mantenida a temperatura ambiente, con agitación y bajo N_2 , se agregó una solución de yoduro de sodio (12 g; 81,25 mmol) en acetonitrilo (80 ml), continuando la agitación durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción fue trabajada de la manera usual y la evaporación del solvente rindió 14,3 g del derivado silileno éter (rendimiento: 97%). A una solución del mismo (14,3 g; 63,05 mmol) en *n*-hexano anhidro (360 ml), enfriada a 0 °C, con agitación y bajo N_2 , se adicionó *tert*-butoxido de potasio (14,2 g; 127 mmol) recién preparado, y a la suspensión resultante se adicionó cloroformo (25,5 g; 213,5 mmol), en un período de 0,5 horas. Finalizado el agregado la reacción fue mantenida a baja temperatura durante 4 horas y a continuación agitada a temperatura ambiente durante toda la noche. Se filtró y el filtrado se trabajó de acuerdo a la técnica habitual. Evaporado el solvente, el residuo fue cromatografiado sobre silicagel (solvente de elución éter de petróleo: acetato de etilo 50:1), para obtener 17,15 g de una mezcla de los diclorosililoxociclopropanos (6) isómeros (rendimiento: 88%) RMN ^1H (60 MHz) δ = 0,24 (s, 9, SiMe_3), 0,89 (d, 6, J = 6 Hz, *i*-Pr Me's), 1,20 (s, 3, Me), la cual disuelta en éter absoluto (480 ml) fue tratada con bromuro de hidrógeno y elaborada según el procedimiento habitual^{7a}. La cromatografía del residuo sobre silicagel (solvente de elución éter de petróleo: acetato de etilo), posibilitó el aislamiento de 8,5 g (35,85 mmol) de una mezcla de las α -diclorometil- α -metilciclohexanonas isómeras (7a y 7b), cuyos datos espectroscópicos concuerdan con la bibliografía^{7a} RMN ^1H (60 MHz) δ = 0,90-0,92 (d, 3 c/uno, J = 6 Hz, *i*-Pr metilos), 1,28 y 1,30 (s, 3 c/una, Me's), 1,4-2,5 (m, 8, CH_2 y CH), 6,2 y 6,31 (s, 1, ClCH) las cuales fueron empleadas en el proceso de ciclización intramolecular. En esta dirección, 1,7 g de potasio metálico en *tert*-butanol anhidro (90 ml) fueron agitados bajo N_2 a 65 °C. A esta solución se agregó gota a gota, en un período de 1,5 horas la mezcla anterior de ciclohexanonas disuelta en *tert*-butanol anhidro (50 ml), continuándose la reacción durante 2 horas más. Se diluyó con agua y extrajo exhaustivamente con éter de petróleo. Los extractos orgánicos fueron trabajados de la manera habitual, y el residuo obtenido fue cuidadosamente cromatografiado en sistema de media presión, conduciendo a 2,02 g de la clorocetona bicíclica (8) y 3,03 g de su isómero (2), las cuales respondieron a los datos identificatorios citados en la bibliografía.

2-isopropil-5-metil-biciclo[3.2.0]heptan-6-ona (4)

La isomerización de la β -clorocetona (2) (3,03 g; 15,1 mmol) fue realizada con trifluoroboroeterato siguiendo la técnica oportunamente informada^{4,5}. La hidrogenólisis de las resultantes α -clorocetonas epímeras (3a y 3b) (formando parte de una mezcla 80% de 3a-3b y 20% de 2), fue desarrollada convencionalmente³. Se cromatografió el residuo en sistema de media presión (solvente de elución éter de petróleo:acetato de etilo) recuperando 0,600 g de (2) y obteniéndose 2,40 g de (4): RMN ^{13}C δ 19,2 (C-11), 21,0; 21,0 (metilos *i*-Pr), 30,2 (C-3), 31,4 (C-8), 35,0 (C-4), 40,7 (C-1), 49,8 (C-7), 55,3 (C-2), 71,2 (C-5), 217,0 (C-6). Tomando como referencia la cantidad de (-)-carvona utilizada al comienzo de la secuencia, el

rendimiento global del proceso conducente a la cetona 4 fue aproximadamente del 20%.

2-isopropil-5-metil-6-(metilencarboxilato de etilo)-biciclo[3.2.0] heptano (10a y 10b)

A una suspensión de hidruro de sodio (0,481 g; 12,03 mmol, dispersión al 60% en aceite mineral) en DME (20 ml) se agregó lentamente fosfonoacetato de trietilo (2,71 g; 12,05 mmol) manteniéndose la solución, bajo agitación y en atmósfera de N_2 , a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación se adicionó gota a gota una solución de la cetona bicíclica (4) (2 g; 12,05 mmol) en DME anhidro (5 ml), y luego de agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue puesta en agua helada y extraída con éter de petróleo; los extractos se trabajaron en la forma usual. La cromatografía del residuo en sistema de media presión rindió como primera fracción 2,126 g del isómero Z (10a) (75%). IR (Cl_3CH) (C=O) 1685, (C=C) 1625 cm^{-1} . RMN ^1H δ 0,87; 0,90 (d, 3 c/uno, J = 6,7 Hz, metilos *i*-Pr), 1,26 (s, 3, Me), 1,28 (t, 3, J = 7 Hz, metilo de CO_2Et), 2,56 (ddd, 1, J = 2 Hz, 4 Hz, 18 Hz, $\text{H}7\alpha$), 3,27 (ddd, 1, J = 2 Hz, 9 Hz, 18 Hz, $\text{H}7\beta$), 4,13 (q, 2, J = 7 Hz, metileno CO_2Et), 5,61 (t, 1, J = 2 Hz, $\text{H}_{\text{olefínico}}$). RMN ^{13}C δ 14,1 (C-15), 21,0; 21,2 (metilos *i*-Pr), 23,5 (metilo), 29,7 (C-3), 30,9 (C-8), 35,7 (C-7), 38,5 (C-4), 46,4 (C-1), 54,8 (C-2), 55,1 (C-5), 59,2 (C-14), 111,0 (C-12), 166,6 (C-6), 175,5 (C-13); masa exacta *m/e* 236,0009 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 235,9988). Continuando la elución con el mismo solvente se recuperó 0,237 g de (4) (12%). Además fue posible aislar una fracción (0,285 g; 10%) mezcla 1:1 de (10a) y (10b). (10b): RMN ^1H δ 0,86; 0,87 (d, 3 cada uno, J = 7 Hz, metilos *i*-Pr), 1,27 (t, 3, J = 7 Hz, metilo de CO_2Et), 1,41 (s, 3, Me), 2,20 (ddd, 1, J = 2 Hz, 4 Hz, 18 Hz, $\text{H}7\alpha$), 2,97 (ddd, 1, J = 2 Hz, 9 Hz, 18 Hz, $\text{H}7\beta$), 4,13 (q, 2, J = 7 Hz, metileno de CO_2Et), 5,54 (t, 1, J = 2 Hz, $\text{H}_{\text{olefínico}}$). RMN ^{13}C δ 14,2 (C-15), 21,37; 21,42 (metilos *i*-Pr), 23,1 (metilo), 30,9 (C-3), 31,6 (C-8), 33,7 (C-7), 37,6 (C-4), 46,2 (C-1), 55,5 (C-2), 56,7 (C-5), 59,4 (C-14), 113,4 (C-12), 165,2 (C-6), 174,3 (C-13).

2-isopropil-5-metil-6-metilen-biciclo[3.2.0]heptano (17)

Una solución 1,6 M de *n*-butillitio en hexano (1,31 ml; 2,10 mmol) se adicionó gota a gota, bajo agitación y atmósfera de N_2 , a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,770 g; 2,10 mmol) en éter absoluto (10 ml), y se mantuvo el sistema a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 0 °C y se agregó una solución de la cetona (4) (0,250 g; 1,05 mmol) en éter absoluto (5 ml), permitiendo luego que la mezcla de reacción alcanzase temperatura ambiente, condición en la que se mantuvo toda la noche. Se agregó agua, se separó la capa orgánica y se trabajó al extracto de la manera habitual. La cromatografía del residuo en sistema de media presión rindió 0,190 g de la olefina bicíclica del título (rendimiento: 77%). IR (Cl_3CH) (C=C) 1675, 1595, ($\text{R}_2\text{C}=\text{CH}_2$) 880 cm^{-1} . RMN ^1H δ 0,79; 0,81 (d, 3 c/uno, J = 7 Hz, metilos *i*-Pr), 1,14 (s, 3, metilo), 2,73-2,84 (m, 1, $\text{H}1$), 4,60-4,63 (m, 1, $\text{H}_{\text{olefínico}}$), 4,65-4,69 (m, 1, $\text{H}_{\text{olefínico}}$). RMN ^{13}C δ 21,2; 21,5 (metilos *i*-Pr), 24,5 (C-11), 30,0 (C-3), 31,3 (C-8), 34 (C-7), 38,9 (C-4), 45,8 (C-1), 54,6 (C-5), 55,3 (C-2), 103,5 (C-12), 158,7 (C-6).

2-isopropil-5-metil-6-metilencarboxílico-biciclo[3.2.0] heptano (11a)

Una solución del éster bicíclico α,β -insaturado (10a) (0,500 g; 2,12 mmol) e hidróxido de potasio (0,415 g; 7,41 mmol) en metanol (7 ml) y agua (2,5 ml) fue agitada a temperatura ambiente toda la noche; luego se mantuvo a reflujo durante 2 horas, enfriada a temperatura ambiente y extraída con éter de

petróleo para remover productos neutros. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado y se extrajo con éter. Los extractos etéreos se trabajaron de la forma habitual. De la evaporación del solvente se obtuvieron 0,388 g del ácido α,β -insaturado (**11a**) (rendimiento 88%). IR (Cl_3CH)(O-H) 3100-3600, (C=O) 1690, (C=C) 1630 cm^{-1} . RMN ^1H δ (**11a**) 0,87, 0,89 (d, 3, $J = 6$ Hz, i -Pr), 2,24 (ddd, 1, $J = 1,8$ Hz, 4,5 Hz, 9 Hz, H-1), 2,58 (ddd, 1, $J = 2,3$ Hz, 4,5 Hz, 9 Hz, H7 β), 3,28 (ddd, 1, $J = 2,3$ Hz, 4,5 Hz, 9 Hz, H7 α), 5,62 (t, 1, $J = 2,3$ Hz, $\text{H}_{\text{olefínico}}$) - RMN ^{13}C δ (de isómero mayoritario) 21,0, 21,3 (metilos i -Pr), 23,5 (C-11), 36,3 (C-7), 110,8 (C-12), 172,7 (C-6), 179,5 (C-13); masa exacta m/e 207,9972 (calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 207,9988).

2-isopropil-5-metil-6-metilcarboxilato de etilo-biciclo[3.2.0]heptano (**12a** y **12b**)

Una mezcla del éster bicíclico α,β -insaturado (**10a**) (1,2 g; 5,085 mmol), óxido de platino (0,400 g) y etanol 95% (120 ml) fue agitada a 1 atm de H_2 ; cuando cesó el consumo de H_2 , se filtró el catalizador y el solvente fue evaporado bajo vacío. El residuo aceitoso se cromatografió sobre silicagel (eluyente éter de petróleo:acetato de etilo; 30:1), rindiendo 1,16 g de una mezcla de (**12a**) y (**12b**) de composición 1,5:1 respectivamente (rendimiento global: 96%). La cromatografía cuidadosa de la mezcla de ésteres saturados en sistema de media presión, sólo ofreció mezclas enriquecidas de ambos compuestos las que fueron utilizadas para su identificación: (**12a**) RMN ^1H δ 0,84; 0,85 (d, 3 cada uno, $J = 6$ Hz, metilos i -Pr), 1,04 (s, 3, metilo), 1,24 (t, 3, $J = 7$ Hz, metilo de CO_2Et), 4,09 (q, 2, $J = 7$ Hz, metileno de CO_2Et). RMN ^{13}C δ 14,0 (C-15), 20,9 (metilo), 21,2; 21,4 (metilos i -Pr), 28,8 (C-3), 31,0 (C-7), 32,3 (C-8), 36,7 (C-12), 37,5 (C-6), 40,9 (C-4), 46,9 (C-1), 47,5 (C-5), 55,3 (C-2), 59,8 (C-14), 173,1 (C-13). (**12b**) RMN ^1H δ 0,84; 0,85 (d, 3 c/uno, $J = 6$ Hz, metilos i -Pr), 1,13 (s, 3, metilo), 1,24 (t, 3, $J = 7$ Hz, metilo de CO_2Et), 4,09 (q, 2, $J = 7$ Hz, metileno de CO_2Et). RMN ^{13}C δ 14,0 (C-15), 21,2; 21,5 (metilos i -Pr), 28,0 (C-11), 30,1 (C-3), 31,0 (C-7), 31,5 (C-8), 32,8 (C-4), 36,2 (C-6), 36,3 (C-12), 46,4 (C-1), 48,0 (C-5), 55,8 (C-2), 59,8 (C-14); masa exacta m/e 238 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$ 237,9988).

2-isopropil-5-metil-6-carboximetil-biciclo[3.2.0]heptano (**13a**) y (**13b**)

Saponificación de (12a**) y (**12b**):** los ésteres bicíclicos (**12a**) y (**12b**) (mezcla de composición 1,5:1 respectivamente), (1,5 g; 6,356 mmol) fueron saponificados según técnica citada. Se obtuvieron 1,23 g de los ácidos bicíclicos (**13a**) y (**13b**) (relación 1,5:1 respectivamente) (rendimiento 93%). (**13a**): RMN ^1H δ 0,84; 0,85 (d, 3 c/uno, $J = 6$ Hz, metilos i -Pr), 0,98 (s, 3, metilo). RMN ^{13}C δ 20,9 (C-11), 21,3; 21,4 (metilos i -Pr), 28,9 (C-3), 31,0 (C-7), 32,4 (C-8), 36,5 (C-12), 37,3 (C-6), 40,9 (C-4), 46,9 (C-1), 47,5 (C-5), 180,0 (C-13). (**13b**): RMN ^1H δ 0,84; 0,85 (d, 3 cada uno, $J = 6$ Hz, metilos i -Pr), 1,08 (s, 3, metilo). RMN ^{13}C δ 21,3; 21,5 (metilos i -Pr), 28,0 (C-11), 30,2 (C-3), 31,5 (C-8), 32,9 (C-4), 36,0 (C-6), 36,1 (C-12), 46,5 (C-1), 48,0 (C-5), 55,8 (C-2), 179,8 (C-13). **Reducción de (**11a**):** una solución del ácido bicíclico α,β -insaturado (**11a**) (0,150 g; 0,721 mmol) en éter absoluto (1,5 ml) y metanol absoluto (1 ml) fue reducida por tratamiento en amoníaco líquido anhidro (5 ml) con litio (0,150 g), hasta la persistencia del color azul. Una vez evaporado el amoníaco, se agregó lentamente una solución saturada de cloruro de amonio fría. La mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico diluido en presencia de éter. Los extractos orgánicos se trataron de la forma habitual. La evaporación del solvente rindió 0,124 g de los ácidos bicíclicos (**13a**) y (**13b**) (mezcla de composición 1:4 respectivamente).

2-isopropil-5-metil-triciclo[3.3.0.0]decan-8-ona (**15**) y 3-isopropil-10-metil-triciclo[4.3.1.0^{4,10}]decan-8-ona (**16**)

A una solución de los ácidos bicíclicos (**13a**) y (**13b**) (mezcla de composición 1,5:1 respectivamente) (0,500 g; 2,404 mmol) en benceno anhidro (20 ml), mantenida a 0 $^\circ\text{C}$, con agitación y bajo N_2 , se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (2,137 g; 16,127 mmol). Finalizado el agregado de reactivo se retiró el baño de hielo y la solución fue agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas adicionales. El solvente y exceso de reactivos fueron evaporados y el aceite resultante fue disuelto en éter absoluto (10 ml); esta solución se adicionó gota a gota sobre una solución 0,5 M de diazometano en éter etílico (35 ml; 17,5 mmol), bajo vigorosa agitación y enfriada a 0 $^\circ\text{C}$. La mezcla resultante fue agitada a baja temperatura durante 1 hora. La evaporación del solvente y exceso de reactivo condujo a las α -diazometilcetonas (**14a**) y (**14b**), las cuales inmediatamente y sin purificación fueron empleadas en el proceso de descomposición. A una solución de (**14a**) y (**14b**) en cloruro de metileno (20 ml) se agregó tetraacetato de rodio (0,030 g) en cloruro de metileno, agitando vigorosamente la suspensión resultante durante 0,5 horas a temperatura ambiente. A continuación se filtró y evaporó el solvente. La cromatografía en media presión del residuo sobre silicagel y su elución con éter de petróleo:acetato de etilo rindió 0,212 g de la cetona (**15**) (rendimiento: 45,8%). IR (Cl_3CH) C=O 1740 cm^{-1} . RMN ^1H δ 0,84; 0,86 (d, 3 c/uno, $J = 7$ Hz, metilos i -Pr), 0,96 (s, 3, metilo). RMN ^{13}C δ 21,1; 21,6 (metilos i -Pr), 22,2 (C-11), 30,3 (C-3), 31,2 (C-2), 36,5 (C-10), 39,7 (C-7), 40,2 (C-6), 41,4 (C-4), 44,3 (C-9), 44,6 (C-5), 55,6 (C-2), 56,1 (C-1), 221,1 (C-8); masa exacta m/e 206,0008 (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ 205,9994). Continuando la elución con el mismo solvente se obtuvieron 0,174 g de la cetona tricíclica (**16**) (rendimiento: 35%). IR (Cl_3CH) C=O (s) 1705 cm^{-1} . RMN ^1H δ 0,85; 0,88 (d, 3 c/uno, $J = 7$ Hz, metilos i -Pr), 1,31 (s, 3, metilo), 1,31 - 1,45 (m, 1, i -PrCH), 1,7-2,1 (m, 1, H j), 2,11 (dt, 1, $J = 15$ Hz, Hm), 2,2-2,35 (Hb, He, Hh, Hi), 2,4-2,6 (Ha, Hl, Hk). RMN ^{13}C δ 21,3; 21,4 (metilos i -Pr), 26,9 (C-11), 28,3 (C-5), 30,0 (C-12), 35,6 (C-2), 37,2 (C-6), 40,7 (C-9), 42,4 (C-7), 44,1 (C-10), 45,3 (C-4), 45,9 (C-1), 53,8 (C-3), 213,8 (C-8); masa exacta m/e 206,0006 (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$ 205,9994).

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a la Universidad Nacional del Litoral y al Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas de la República Argentina por el apoyo financiero recibido, y al Prof. Dr. Ernest Wenkert de la Universidad de California en San Diego (USA) por sus valiosos consejos y por haber posibilitado la realización de los espectros de alta resolución.

REFERÊNCIAS

1. a) Krepinsky, J.; Samek, Z.; Sorm, F. and Lamparsky, D.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 239. b) Krepinsky, J.; Samek, Z.; Sorm, F.; Lamparsky, D.; Ochsner, P. and Naves, Y. R.; *Tetrahedron Suppl.* **1966**, 8, 53. c) Krepinsky, J.; Samek, Z. and Sorm, F.; *Tetrahedron Lett.* **1966**, 309.
2. a) Brown, M.; *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 162. b) White, J. D. and Gupta, D. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6171. c) Tamioka, K.; Tanaka, M. and Koga, K.; *Tetrahedron Lett.* **1982**, 33, 3401. d) Kulkarni, Y. S.; Niwa, M.; Ron, E. and Snider, B. B.; *J. Org. Chem.* **1986**, 52.
3. Wenkert, E.; Bakuzis, P.; Baumgarten, R. J.; Drodell, D.; Jeffs, P. W.; Leich, C. L.; Mueller, R. A. and Yoshikoshi, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 1617.

4. Erman, W.; Trepton, A. S.; Bakuzis, P. and Wenkert, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 657.
5. Wenkert, E.; Mueller, R. A.; Reardon Jr., E. J.; Sathe, S. S.; Scharf, D. J. and Tosi, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 7428.
6. Mancini, P. M. E.; resultados no publicados.
7. a) Wenkert, E.; Arrhenius, T. S.; Bookser, B.; Guo, M. and Mancini, P. M. E.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1185. b) Wenkert, E.; Guo, M. and Mancini, P. M. E.; *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 127, 714.
8. Rothman, E. S and Day, A. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 111.
9. Cazeau, P.; Moulines, F.; Laporte, O. and Duboudin, F.; *J. Organometallic Chem.* **1980**, 201.
10. Burke, S. D. and Grieco, P. A.; *Org. React. (N.Y.)* **1979**, 26, 361-475.
11. Came, D. E. and Thomas, P. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5295.
12. Wenkert, E.; Mylari, B. L. and Davis, L. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 3870.
13. a) Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Rosati, O. and Wenkert, E.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 311. b) *Ibid*, **1991**, 55, 7065.
14. Boutagy, J. and Thomas, R.; *Chem. Rev.* **1974**, 74, 1-87.
15. Perrin, D. D.; Perrin, D. R. and Armarengo, W. L. F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press; Oxford, 1980.
16. a) Bookser, B., Ph. D.; Dissertation, University of California - San Diego, La Jolla, CA 92093; 1988. b) Wenkert, E.; Bookser, B.; and Arrhenius, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 644.