



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

SÍNTESIS DE DERIVADOS DE
ARILBICICLO[3.3.1]NONENONAS CON GRUPOS
ATRACTORES EN EL ARILO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A:

MIGUEL TITO GARCÍA ARIAS



DIRECTOR: Dr. Federico Jiménez Cruz
ASESOR: M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez

México, D. F. Noviembre 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

"Yo no tengo alas como las de mi hermano, pero tengo mis piernas que pisan fuerte la tierra y aunque no pueda volar, yo me levantaré cuantas veces sea necesario y lucharé".

-Aioria de leo-

AGRADECIMIENTOS

A “Sci-Hub” y todos sus equivalentes, porque ellos entienden que “знания должны быть для всех”.

Al Dr. Federico Jiménez Cruz, y al M. en C. Rodolfo Carreón Sánchez, por todas sus aportaciones, comentarios, discursos, así como por su enseñanza y paciencia. Por la amistad que, creo yo, me han brindado. Por todo lo que he aprendido de sus clases y conversaciones, en especial del Maestro Rodolfo, por su amistad.

Al Q. Salvador, al profe Salvador, por sus palabras y sus regañadas cuando más lo necesité. Por su amistad.

A mis sinodales, y/o miembros del jurado; por sus consejos, por sus opiniones, por sus buenos argumentos.

Y, por último, como en los podcast que gravé... A todas esas personas. A toda esa gente que, por más que me esfuerzo, nunca termino de conocer y mucho menos de entender. A toda esa gente (tengan el grado, la profesión o la formación que sea) que con esmeros y esfuerzos, solo se empeñan en molestar, fastidiar y criticar a la gente “común”. Gracias a toda esa gente pues, me hace pensar en que aun con todos los problemas que puedan surgir, puedo ser una mejor persona.

DEDICATORIAS

A Dios, por poner todas esas piedras en mi camino. Gracias a eso, y a las personas que me rodean, he podido superar cada obstáculo.

A mi mamá, *Isabel*, que siempre has estado ahí, en las buenas y en las malas. En las circunstancias especiales y en los errores que ahora sé que cometí. En los días difíciles donde nos acompañamos viendo películas, escuchando música y festejando la tristeza (hasta morir o hasta que escuchamos esas cosas tenebrosas).

A mis hermanos, mis pequeños grandes hermanos, *Eloy* y *Eunice*. A ellos, a los que siempre llame en secreto (incluyéndome, por los signos zodiacales) “los del fuego”. Gracias por estar conmigo, por pelear, por festejar conmigo y por animarme (muy a su manera).

A mis sobrinos (*Sara*, *Asha* y *Ale*), pues ellos me dan la fuerza para seguir adelante y así, demostrarles siempre se puede ser “mejor” y que todo se puede conseguir, aún cuando las demás personas dicen que no.

A mis amigos pues, aunque considero que son escasos, soy de las pocas personas que saben la diferencia y el valor de alguien con pocos amigos y alguien con muchos.

A mi papá quien, por motivos que aun no comprendo, ya no pudo estar aquí, en este momento. A mi papá pues, sé que ahora está en un lugar mejor, observándome, esperando el momento.

Por último, a ti. A ti, que siempre has estado cuando te necesito, y tan extraño, pues a veces no estás en realidad y aún estás cuando yo no lo merezco, o cuando me porto mal. A ti que siempre tienes una sonrisa o un abrazo. A ti, que siempre estuviste aún sin que me diera cuenta, por ser un tonto y un ciego. A ti, que eres mi verdadera inspiración, mi única diosa, mi diosa verdadera, mi musa blanca. A ti, que provocas mis sueños más profundos, mis sentimientos más escondidos y culminas mis deseos más prohibidos. A ti, que siempre ves y sacas lo mejor de mí. A ti, quien merece todo, absolutamente todo lo bueno de este mundo y más. A ti, por quien sin dudar daría y cambiaría todo, así como tú lo hiciste por mí. A ti, dedico todo mi esfuerzo y este trabajo, y todo lo que he hecho con esfuerzos. A ti, Gaby.

CONTENIDO

| | Página |
|--|--------|
| Resumen. | iii |
| 1. Introducción. | 1 |
| 2. Marco teórico. | 3 |
| 2.1 Cicloalcanos, generalidades. | 3 |
| 2.2 Formas moleculares de los cicloalcanos. | 4 |
| 2.2.1 Nomenclatura. | 5 |
| 2.3 Moléculas bicíclicas. | 7 |
| 2.3.1 Nomenclatura. | 8 |
| 2.4 Reacción aldólica, adición tipo Michael, Transposición 1,5 a 1,3-dicetona. | 9 |
| 2.4.1 Reacción aldólica y deshidratación del aldol. | 9 |
| 2.4.2 Reacción de adición nucleofílica tipo Michael 1,4 a compuestos carbonílicos α,β -insaturados. | 11 |
| 2.4.3 Obtención de tricetonas. | 13 |
| 2.4.4 Reacción de transposición 1,5 a 1,3-dicetona. | 13 |
| 2.4.5 Reacción aldólica intramolecular. | 14 |
| 2.5 Síntesis del sistema biciclo[3.3.1]nonano y análogos. | 15 |
| 2.6 Presencia de sistemas del tipo biciclo[n.n.n] en productos naturales. | 16 |
| 2.7 Compuestos biciclo[3.3.1]nonenónicos. | 17 |
| 3. Planteamiento del problema. | 20 |
| 4. Hipótesis. | 26 |
| 5. Objetivos. | 27 |
| 6. Material. | 28 |
| 7. Metodología y Resultados. | 30 |
| 7.1 Tricetonas. | 31 |
| 7.1.1. 2-benzoil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo. | 31 |
| 7.1.2. 2-(4''-nitrobenzoil)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo. | 32 |
| 7.1.3. 2-(4''-trifluorometilbenzoil)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo. | 33 |
| 7.2 Biciclos. | 35 |
| 7.2.1. 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-fenilbiciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona. | 35 |
| 7.2.2. 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-nitrofenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona. | 36 |
| 7.2.3. 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-trifluorometilfenil)biciclo[3.3.1]non-3-en- | |

| | |
|---|-----------|
| 2-ona. | 37 |
| 8. Discusión de resultados. | 39 |
| 8.1 Obtención de las tricetonas 9 , 10 y 11 a partir de los aroilacetatos de etilo. | 39 |
| 8.2 Obtención de las 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(aril)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-onas 6 , 7 y 8 a partir de las tricetonas 9 , 10 y 11 . | 43 |
| 9. Conclusiones. | 48 |
| 10 Sugerencias. | 49 |
| 11. Referencias. | 50 |
| 12. Anexos. | 55 |

RESUMEN

Este trabajo se centró en la síntesis de 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-arilbicyclo[3.3.1]non-3-en-2-onas, las cuales contienen en su estructura al grupo fenilo y como grupos atractores en el arilo, al nitro y el trifluorometilo en la posición 4, mediante una secuencia de dos reacciones aldólicas intramoleculares sobre tricetonas del tipo 2-aroil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (ver pág. 22, esquema 14) utilizando ácido acético y piperidina en benceno a reflujo. Las arilbicyclo[3.3.1]non-3-en-2-onas obtenidas y los intermediarios de la secuencia de síntesis fueron caracterizadas por técnicas espectroscópicas.

1. INTRODUCCIÓN

Las investigaciones en el área de productos naturales han generado un número importante de publicaciones de forma internacional y se han aislado y caracterizado miles de sustancias químicas pertenecientes a diferentes familias de metabolitos secundarios tales como flavonoides, alcaloides y terpenoides entre otras.

El esqueleto básico de los biciclo[3.3.1]nonenos (figura 1a), es una estructura de gran importancia frecuentemente encontrada en productos naturales biológicamente activos, tal es el caso de la Garsubellina A (figura 1b).¹⁻⁹

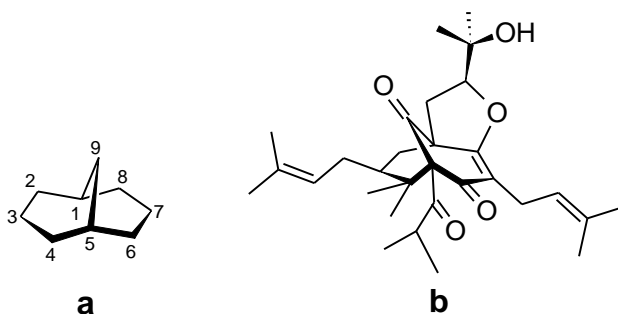
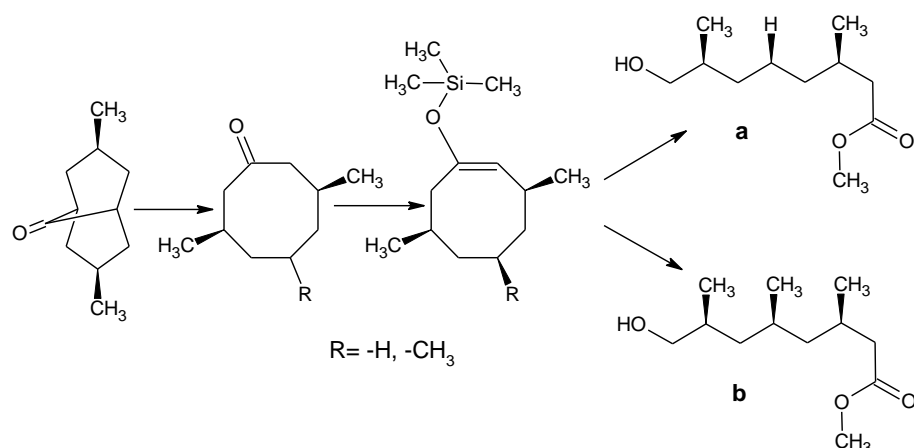


Figura 1. a, Estructura general del biciclo[3.3.1]nonano y **b**, la Garsubellina A.⁴

Además, se le han encontrado usos como intermediarios en la síntesis de otros sistemas policíclicos como hexahidronaftalenos polisustituídos, subunidades de desoxipropionato e isoprenoides (esquema 1),¹⁰⁻¹² las cuales se encuentran como subunidades de vitaminas, metabolitos de plantas, feromonas de insectos, antibióticos, entre otras. Por lo que se han reportado muchos métodos de síntesis para obtener derivados de dicho esqueleto.¹³⁻²⁴



Esquema 1. Síntesis general de subunidades de **a**, isoprenoides y **b**, desoxipropionato.

En el presente trabajo, se describe una forma sencilla y nueva de sintetizar en pocos pasos a los 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(aril)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-onas, las cuales contienen en su estructura al grupo fenilo y como grupos atractores en el arilo, al nitro y el trifluorometilo en la posición 4, mediante una secuencia de dos reacciones aldólicas intramoleculares sobre tricetonas del tipo 2-aroil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo utilizando ácido acético y piperidina en benceno a reflujo (para el resumen de las reacciones químicas, ver pág. 22).

2. MARCO TEÓRICO

2.1. CICLOALCANOS, GENERALIDADES

En la mayoría de los compuestos químicos, los átomos de carbono están unidos entre sí formando cadenas; estos compuestos se denominan *de cadena abierta*. Sin embargo, en muchos compuestos, los átomos de carbono forman anillos, y se llaman cíclicos.²⁵

Algunos de los carbohidratos que utilizamos en la alimentación,²⁶ los nucleótidos que constituyen el ADN y ARN, y muchos de los antibióticos²⁷ que utilizamos para el tratamiento de las enfermedades (figura 2). Para ejemplificar con mayor facilidad, se utilizara al grupo de los cicloalcanos.

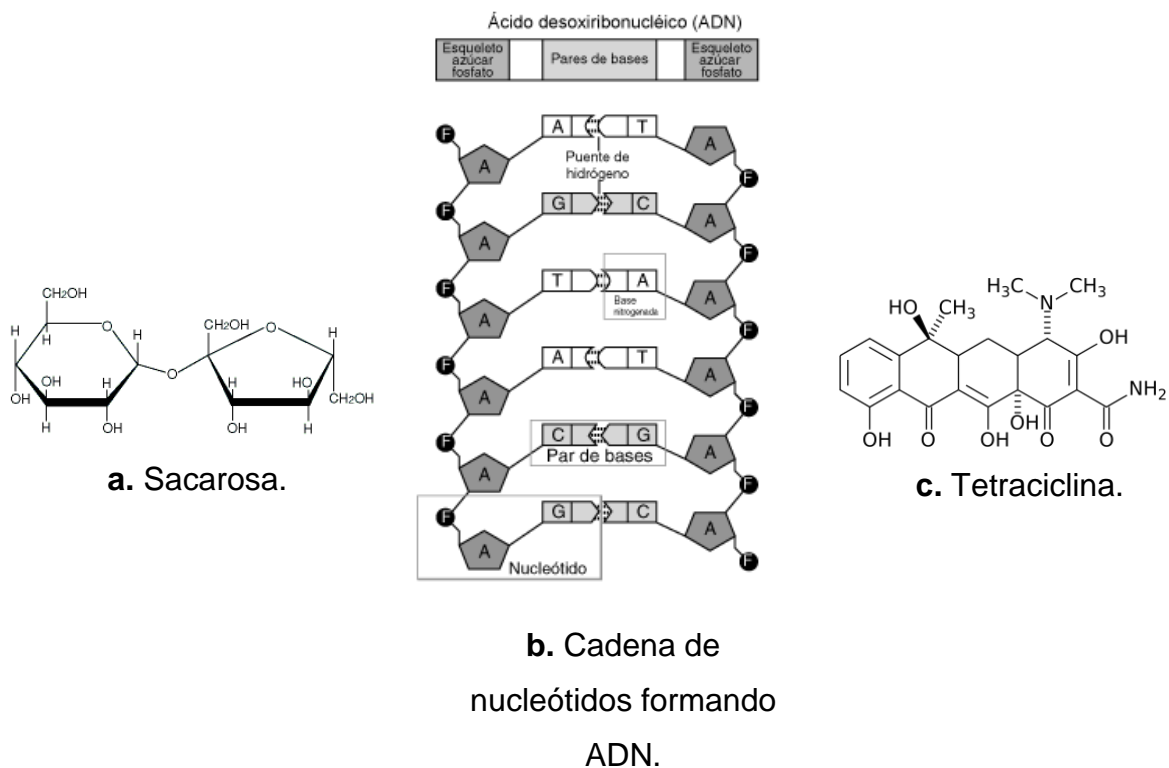


Figura 2. Ejemplo de a, carbohidratos, b, Nucleótidos y c, fármacos.

La naturaleza cíclica de estos compuestos les confiere propiedades muy especiales. Uno, o varios anillos, generan restricciones a la forma que puede adoptar una molécula, o al lugar donde pueden agruparse las moléculas de un disolvente; la interferencia estérica puede aumentar (o disminuir); el ataque de un nucleófilo puede limitarse a una sola dirección.

Los cicloalcanos (figura 3) son alcanos que contienen anillos de átomos de carbono. Los cicloalcanos sencillos se nombran como los alcanos acíclicos, utilizando el prefijo *ciclo-*, que indica la presencia de un anillo en su estructura.²⁵ Por ejemplo, el cicloalcano con cuatro átomos de carbono en el anillo se llama *ciclobutano*; el cicloalcano con siete átomos de carbono en el anillo se llama *cicloheptano*. A menudo se usan las fórmulas lineoangulares para representar los anillos de los cicloalcanos.

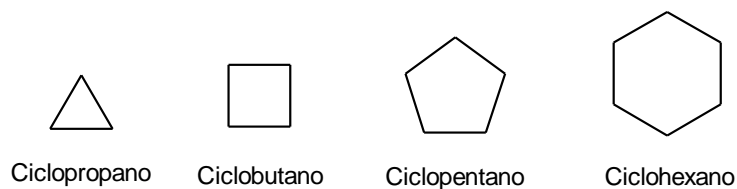


Figura 3. Ejemplo de cicloalcanos.²⁵

2.2. FORMAS MOLECULARES DE LOS CICLOALCANOS.

Los cicloalcanos más sencillos son anillos de grupos CH_2 (grupos metileno). Cada cicloalcano tiene exactamente doble número de átomos de hidrógeno que de carbono, por lo que la fórmula molecular general es C_nH_{2n} (figura 4). Esta fórmula general tiene dos átomos de hidrógeno menos que la fórmula de los alcanos acíclicos $\text{C}_n\text{H}_{2n+2}$, ya que un ciclo no tiene extremos, por lo que no se necesitan hidrógenos para saturar los extremos de la cadena.²⁵

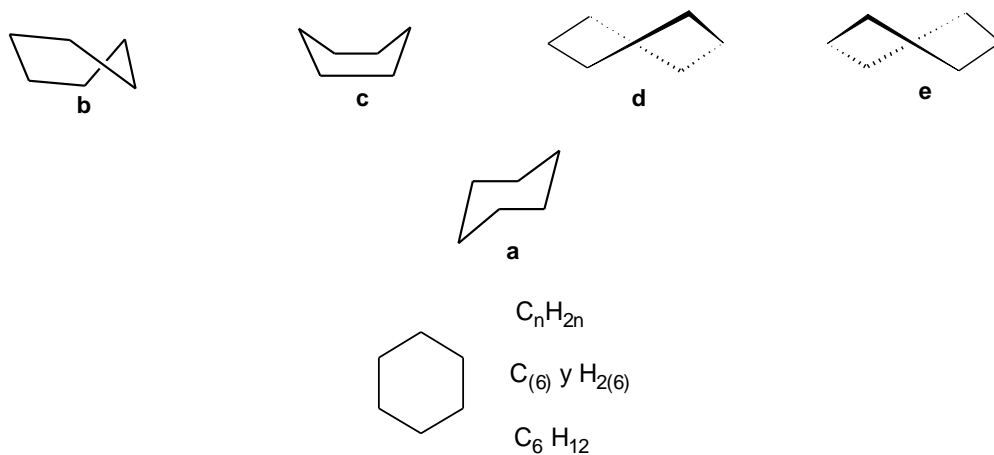


Figura 4. Ciclohexano, conformación (**a**, silla; **b**, media silla; **c**, bote y **d** y **e**, bote torcido) y formula general.

2.2.1. NOMENCLATURA.

Los cicloalcanos se nombran de forma parecida a los alcanos acíclicos (tabla 1). Los cicloalcanos sustituidos utilizan el cicloalcano como nombre base, nombrando a los grupos alquilo como sustituyentes (figura 5). Si sólo hay un sustituyente, no se necesita numeración.

Tabla 1. Alcanos, Cicloalcanos y sus nombres.

| Número de carbonos | Nombre del alcano | Fórmula | Nombre del ciclo | Fórmula |
|--------------------|-------------------|---------------------------------|------------------|---------------------------------|
| 1 | Metano | CH ₄ | -- | -- |
| 2 | Etano | C ₂ H ₆ | -- | -- |
| 3 | Propano | C ₃ H ₈ | Ciclopropano | C ₃ H ₆ |
| 4 | Butano | C ₄ H ₁₀ | Ciclobutano | C ₄ H ₈ |
| 5 | Pentano | C ₅ H ₁₂ | Ciclopentano | C ₅ H ₁₀ |
| 6 | Hexano | C ₆ H ₁₄ | Ciclohexano | C ₆ H ₁₂ |
| 7 | Heptano | C ₇ H ₁₆ | Cicloheptano | C ₇ H ₁₄ |
| 8 | Octano | C ₈ H ₁₈ | Ciclooctano | C ₈ H ₁₆ |
| 9 | Nonano | C ₉ H ₂₀ | Ciclononano | C ₉ H ₁₈ |
| 10 | Decano | C ₁₀ H ₂₂ | Ciclodecano | C ₁₀ H ₂₀ |

Si hay dos o más sustituyentes en el anillo, los carbonos del anillo se numeran dando el número más bajo posible a los carbonos que soportan los sustituyentes. Se comienza a numerar por uno de los carbonos del anillo que tenga sustituyentes y se continúa en la dirección que dé los números localizadores más bajos posibles al resto de sustituyentes. Para nombrar el hidrocarburo, se nombran los sustituyentes por orden alfabético y después el esqueleto cíclico base. Cuando se pueda comenzar a nombrar por cualquiera de dos grupos alquilo (por ejemplo en un cicloalcano disustituído), se hace por el que alfabéticamente esté primero.^{25, 28}

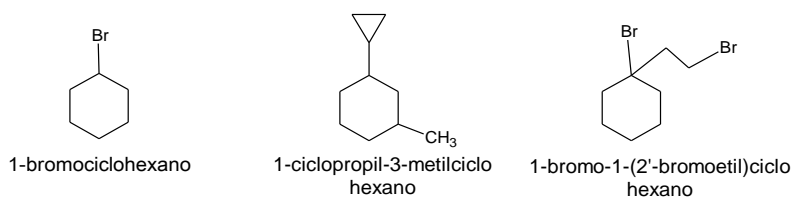


Figura 5. Ejemplos de cicloalcanos con algunos sustituyentes.

En los cicloalquenos y cicloalquinos sencillos se considera que los carbonos unidos por el doble o triple enlace, tienen las posiciones 1 y 2 (figura 6).

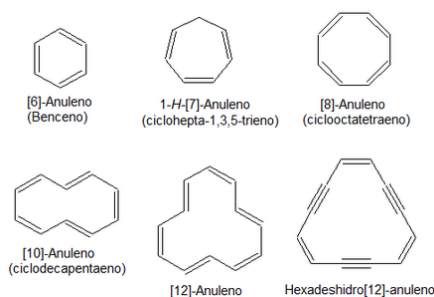


Figura 6. Ejemplo de algunos cicloalquenos y cicloalquinos.

2.3. MOLÉCULAS BICÍCLICAS

Se pueden unir dos o más anillos para formar sistemas *bicíclicos* o *polícíclicos*. Dos anillos pueden unirse de tres formas, dando lugar a tres tipos de sistemas bicíclicos (figura 7): **biciclos fusionados**, que son los más comunes, los cuales comparten dos átomos de carbono adyacentes y el enlace que los une; **biciclos puenteados**, también bastante comunes, los cuales comparten dos átomos de carbono no adyacentes (carbonos *cabeza de puente*) y uno o más átomos de carbono (el puente), situados entre las dos cabezas de puente, y **espiranos** o **biciclos espiránicos**, en los cuales los dos anillos comparten un solo átomo de carbono; este tipo de compuestos bicíclicos es menos frecuente que los anteriores.^{28a}

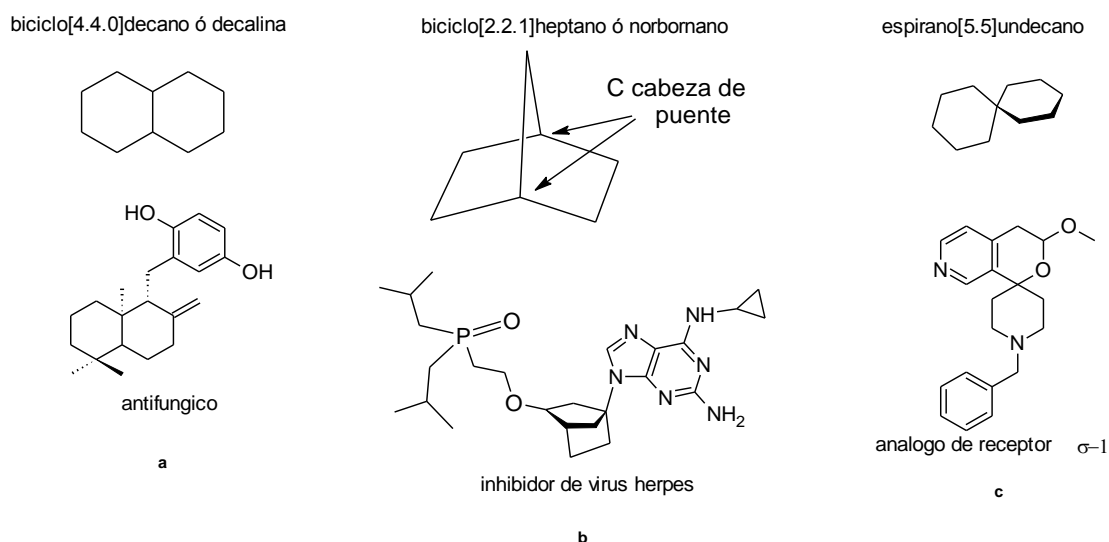


Figura 7. Tipos de sistemas bicíclicos y ejemplos (a, (+)-zonarol;^{28b} b, [(4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purin-9-il]biciclo[2.2.1]hept-2-il]oxi)metil]fosfonato de diisopropilo;^{28c} c, 1-benzil-3'-metoxi-3',4'-dihidroespiropiperidin-4,1'-pirano[3,4-c]piridina^{28d}).

2.3.1. NOMENCLATURA

El nombre de un compuesto bicíclico está basado en el nombre del alcano que tiene el mismo número de átomos de carbono que en el conjunto de anillos. Este nombre va a continuación del prefijo *biciclo* y de tres números, separados por puntos y entre corchetes. Los ejemplos siguientes contienen ocho átomos de carbono y se nombran como: biciclo[4.2.0]octano y biciclo[3.2.1]octano respectivamente²⁸ (figura 8).

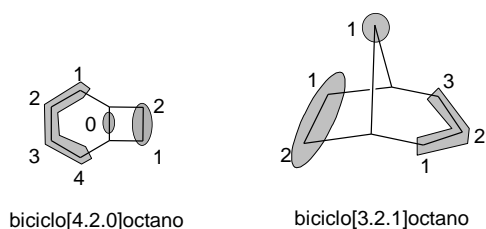


Figura 8. [4.2.0]octano y biciclo[3.2.1]octano

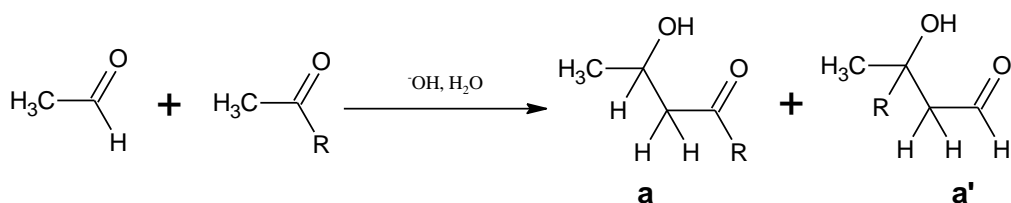
Todos los sistemas bicíclicos fusionados y puenteados tienen tres puentes (áreas grises), que conectan los átomos cabeza de puente, donde se conectan los anillos. Los números entre corchetes dan el número de átomos de carbono que hay en cada uno de los puentes que conectan los carbonos cabeza de puente, por orden decreciente de tamaño.²⁸

2.4. REACCIÓN ALDÓLICA, ADICIÓN TIPO MICHAEL, TRANSPOSICIÓN 1,5 A 1,3-DICETONA.

Una adición nucleófila o nucleofílica es una reacción de adición donde en un compuesto químico, un enlace π es eliminado mediante la adición de un nucleófilo creándose dos nuevos enlaces sigma covalentes (uno en cada extremo de lo que era el enlace múltiple).²⁸

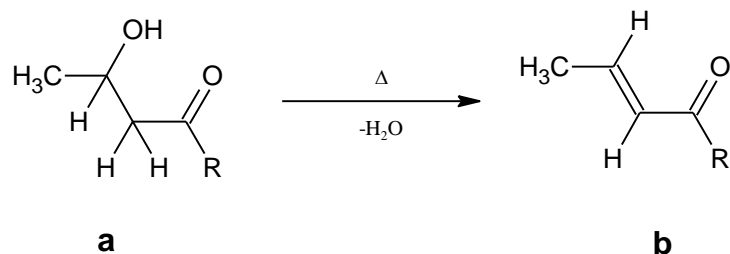
2.4.1. REACCIÓN ALDÓLICA Y DESHIDRATACIÓN DEL ALDOL

Los aldehídos y cetonas condensan en medios básicos formando aldoles **a** y **a'**. A esta reacción se le denomina condensación aldólica (esquema 2).



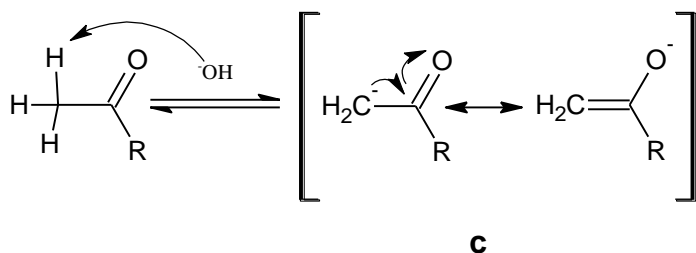
Esquema 2. Formación de aldol.

El aldol **a** (como ejemplo) formado en la reacción anterior, se deshidrata en el medio básico por medio del calentamiento para formar un compuesto α,β -insaturado **b** (esquema 3).

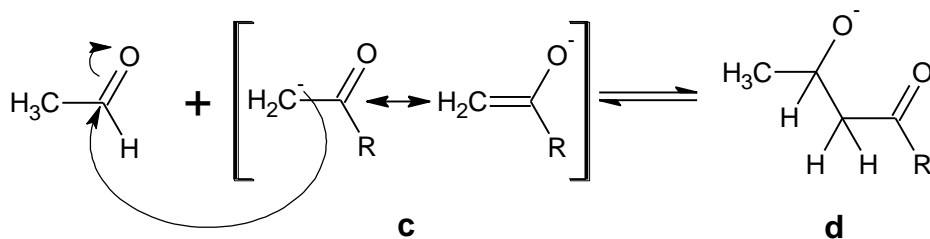


Esquema 3. Formación del compuesto α,β -insaturado **b**.

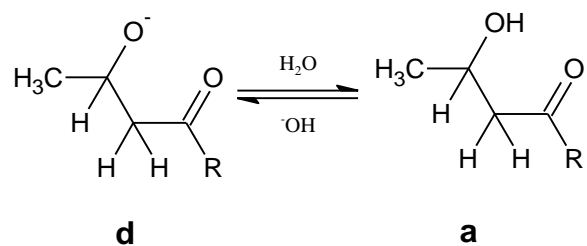
El mecanismo de la condensación aldólica (esquema 4)²⁵ ocurre con la formación de un enolato, que ataca al carbonilo de otra molécula. En esta condensación se forma un enlace carbono-carbono entre el carbonilo de una molécula y el carbono α de la otra. En la etapa 1, la base desprotona el carbono α del etanal generando el enolato **c** estabilizado por resonancia (esquema 4).



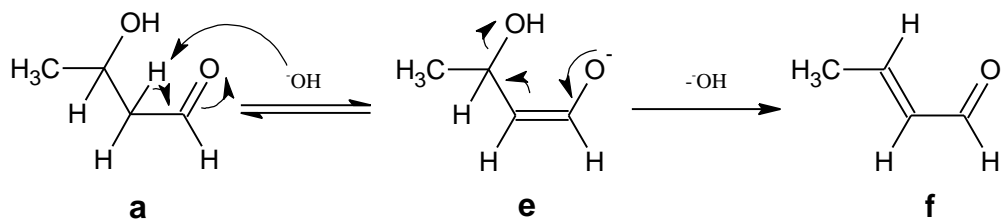
Etapa 1, Formación del enolato.



Etapa 2, ataque nucleofílico del enolato sobre el carbonilo.



Etapa 3, protonación.

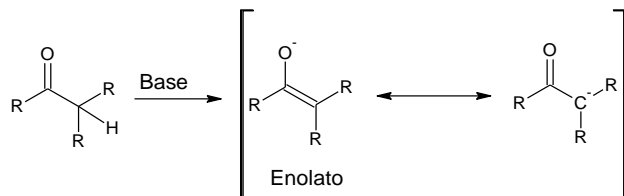


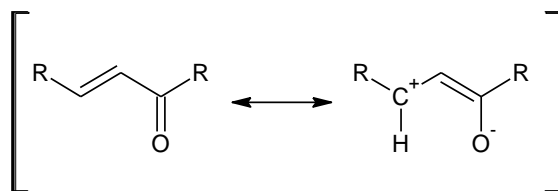
Etapa 4, la deshidratación del aldol.

Esquema 4. Reacción aldólica y deshidratación del aldól.

2.4.2. REACCIÓN DE ADICIÓN NUCLEOFÍLICA TIPO MICHAEL 1,4 A COMPUESTOS CARBONÍLICOS α,β -INSATURADOS

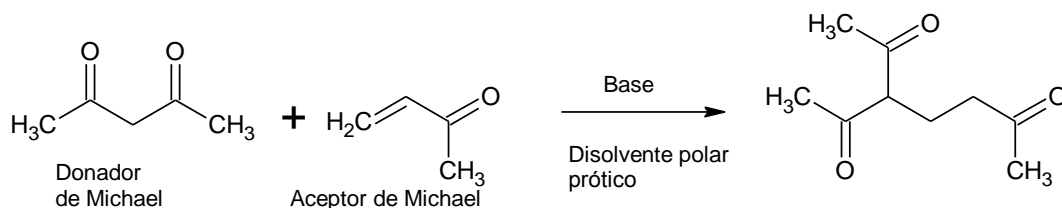
Entre otros tipos de reacciones de adición nucleofílica, la reacción de Michael es la reacción de adición conjugada de aniones enolatos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados (esquema 5).





Esquema 5. El enolato y el compuesto carbonílico α,β -insaturado.

Los aniones enolatos más usados, son los derivados de las β -dicetonas, además de otros tipos de dicetonas (como las 1,3; 1,4; 1,5-dicetonas; entre otras) y otros grupos carbonilados. Estos enolatos tienen la peculiaridad de que son bases débiles y buenos nucleófilos (esquema 6).



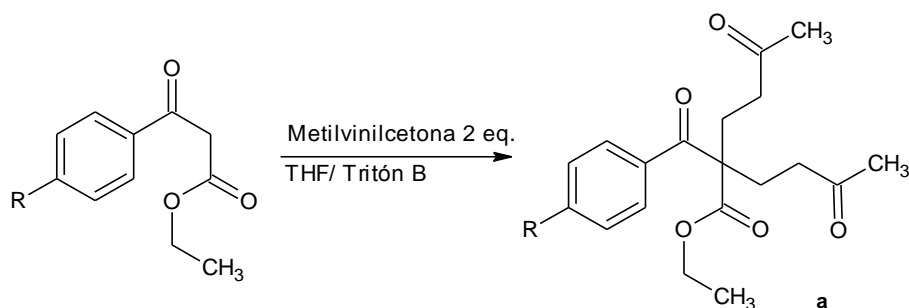
Esquema 6. Reacción de Michael

Como donadores suelen usarse: malonatos, cianoacetatos, ésteres carboxílicos, cetonas, aldehídos, nitrilos, nitrocompuestos, sulfonas; y como grupos aceptores: cetonas, ésteres, aldehídos, amidas terciarias, nitrilos, sulfóxidos, sulfonas, nitrocompuestos, fosforanos y todos los compuestos de tipo α,β -insaturado.

2.4.3. OBTENCIÓN DE TRICETONAS

Se han reportado diferentes métodos de síntesis para la obtención de tricetonas. En la mayoría de estos procesos intervienen reacciones que adoptan compuestos de tipo β -dicetonas y anhídridos en presencia de hidruros de bario y estroncio, dando como resultado altos rendimientos.^{29,30}

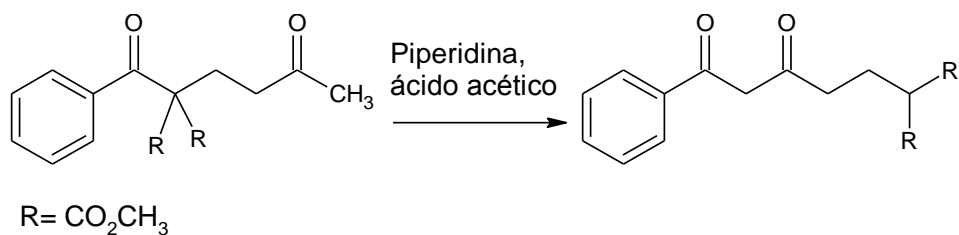
En trabajos anteriores, se describe un proceso similar donde interviene además de una dicetona, la metilvinilcetona y el hidróxido de benziltrimetilamonio, o Tritón B, en presencia de tetrahidrofurano (esquema 7).³¹



Esquema 7. Formación de tricetona **a**.

2.4.4. REACCION DE TRANSPOSICIÓN 1,5 A 1,3-DICETONA

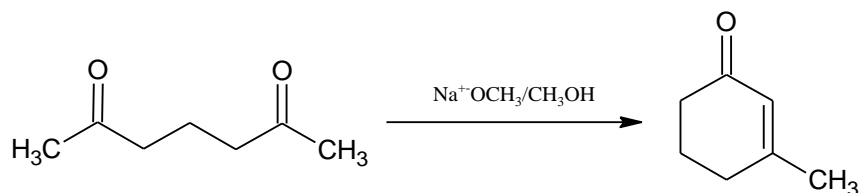
Recientemente, Jiménez-Cruz y colaboradores reportaron un simple reordenamiento de 1,5 a 1,3-dicetona donde se describe un proceso en condiciones neutras en las que se incluye al ácido acético y la piperidina^{31,32} (esquema 8) como reactivos simples, lo que es una semejanza con la adición de enaminas.



Esquema 8. Reacción general de una transposición 1.5 a 1,3-dicetona.

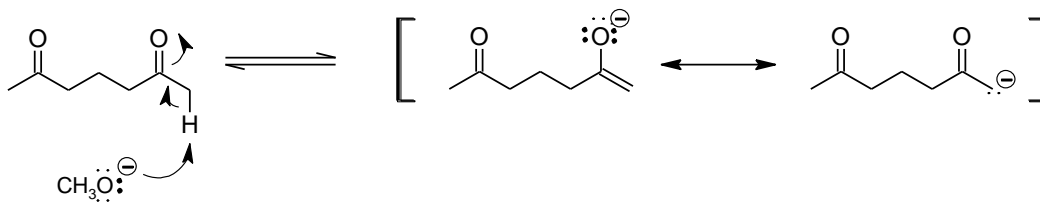
2.4.5. REACCIÓN ALDÓLICA INTRAMOLECULAR

Los compuestos dicarbonílicos condensan mediante la reacción aldólica intramolecular en medios básicos. En esta reacción se obtienen ciclos de seis miembros. Así, por ejemplo, la 2,6-heptanodiona condensa con metóxido de sodio, en metanol, para formar el 3-metilciclohex-2-enona (esquema 9), algo muy semejante a la anulación de Robinson.²⁸

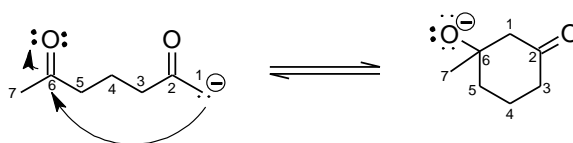


Esquema 9. Ejemplo de la reacción aldólica intramolecular.

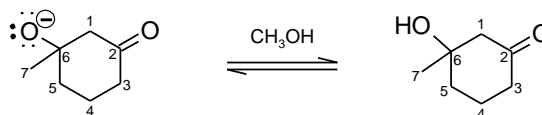
El mecanismo se desarrolla de la siguiente manera:



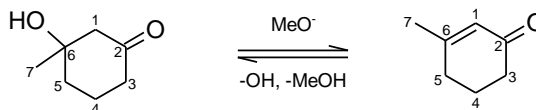
Etapa 1, formación del enolato.



Etapa 2, adición nucleofílica intramolecular.



Etapa 3, protonación de la base del aldol.

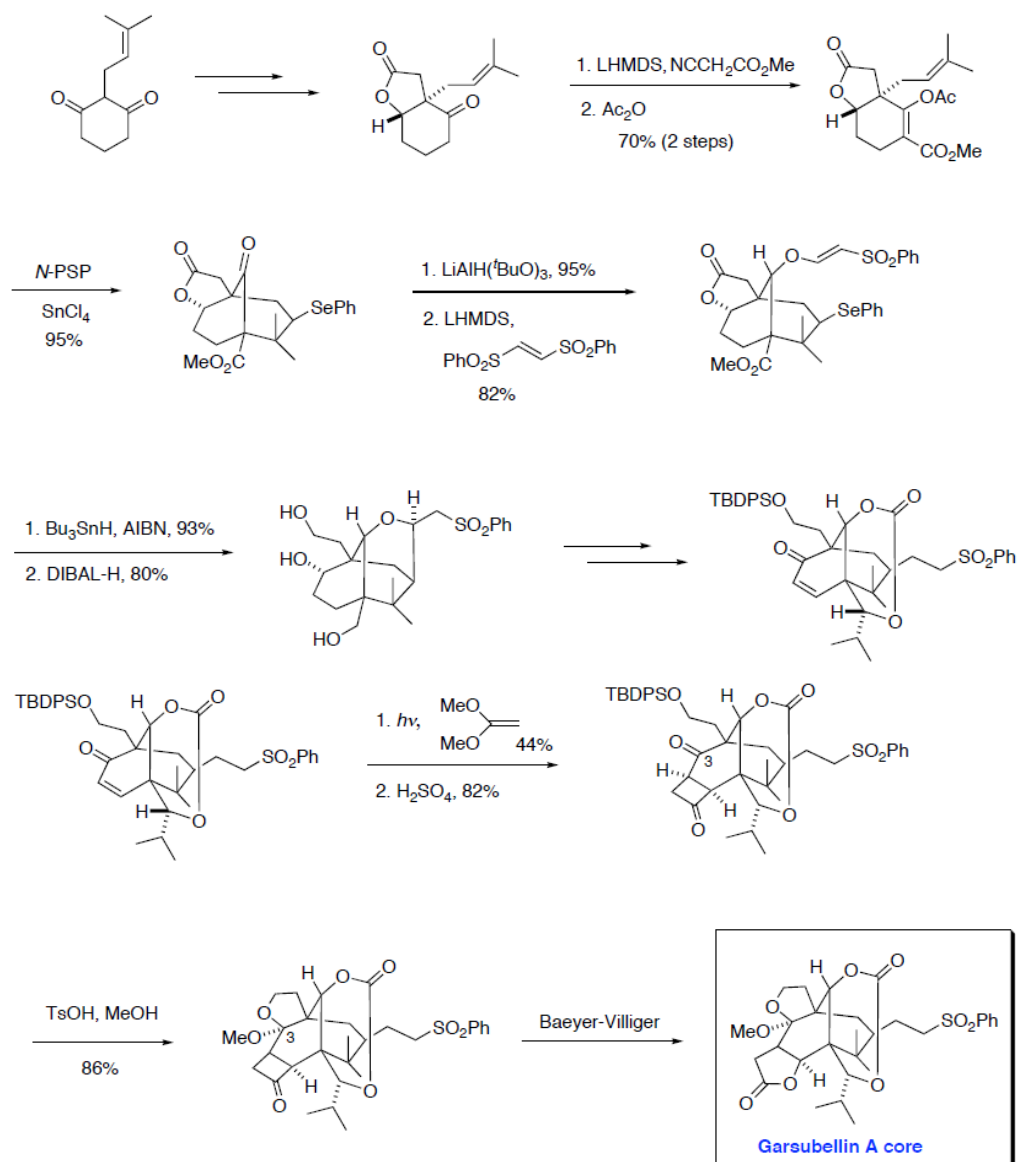


Etapa 4, deshidratación del aldol.

Esquema 10. Mecanismo de la reacción aldólica.

2.5. SÍNTESIS DEL SISTEMA BICICLO[3.3.1]NONANO Y ANÁLOGOS

En años anteriores, se describieron distintos métodos de síntesis para obtener estructuras del tipo biciclo[3.3.1]nonano (esquema 11) o de derivados de dicha estructura, donde se presenta una síntesis total utilizando selenociclizaciones.³³



Esquema 11. Síntesis de una estructura básica totalmente funcionalizada.³³

2.6. PRESENCIA DE SISTEMAS DEL TIPO BICICLO[N.N.N] EN PRODUCTOS NATURALES

Las investigaciones en el área de productos naturales han generado un número importante de publicaciones de forma internacional y se han aislado y caracterizado miles de sustancias químicas pertenecientes a diferentes familias de

metabolitos secundarios tales como flavonoides, alcaloides y terpenoides. entre otras.

Las moléculas bicíclicas se encuentran en muchas estructuras de productos naturales. Ejemplo de ello es la cocaína, que se encuentra en las hojas de la planta coca, un derivado del biciclo[3.2.1]octano (figura 9).^{34,35}

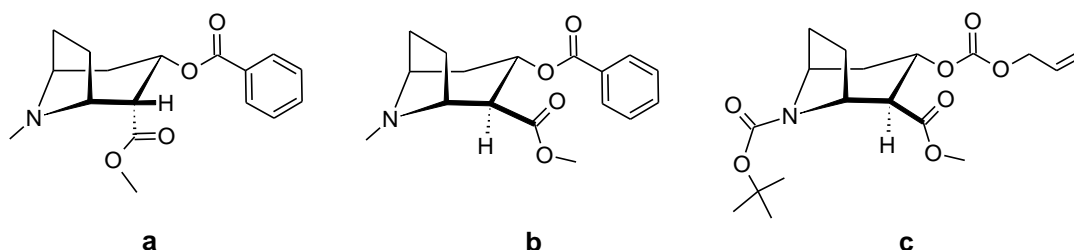


Figura 9. Estructuras de **a**, Cocaína; **b**, Pseudococaína y **c**, un análogo de la pseudococaína.

2.7. COMPUESTOS BICICLO[3.3.1]NONENÓNICOS

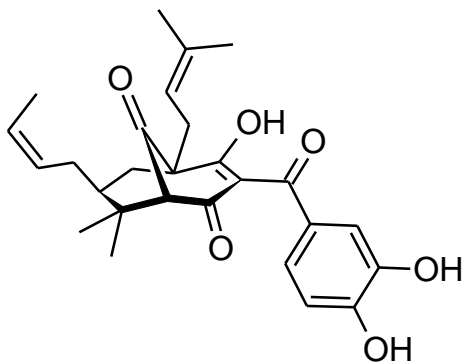
Como se mencionó anteriormente, la estructura básica del biciclo[3.3.1]noneno, es una estructura de gran importancia frecuentemente encontrada en productos naturales biológicamente activos, tal es el caso de la Garsubellina A, la cual fue reportada por primera vez en 1997 por Fukuyama^{36a} y colaboradores, quien la aisló de la madera de la *Garcinia subelliptica* (figura 10), encontrada en la isla de Okinawa, Japón.



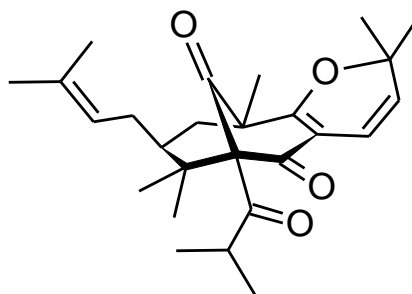
Figura 10. *Garcinia subelliptica*.^{36a}

Se encontró que la Garsubellina A es un potente inductor de la colina acetiltransferasa, la enzima responsable de la biosíntesis del neurotransmisor acetilcolina. Se sabe que tiene la capacidad para aumentar la actividad de colina acetiltransferasa en neuronas septales de rata en un 154% a una concentración de 10 μM . Se cree que puede tener potencial terapéutico para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tal es el caso del síndrome de Alzheimer.^{36a}

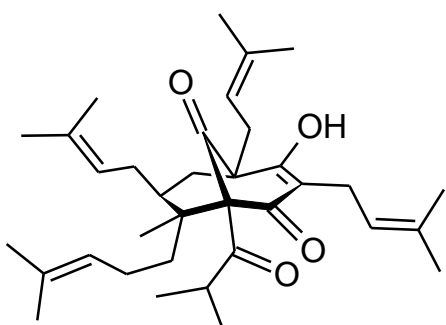
A continuación, se muestran otros compuestos con importante actividad biológica (figura 11)^{36b}, que contienen la estructura básica de los biciclo[3.3.1]nonenos.



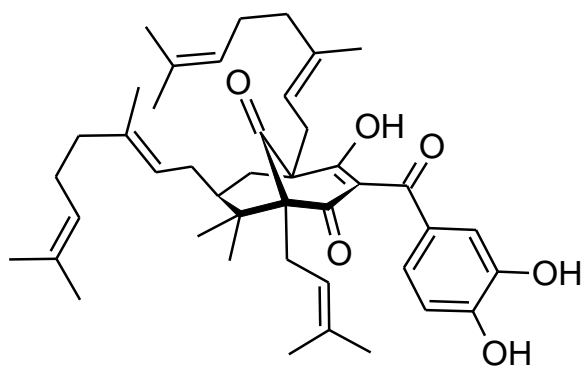
Aristofenona A (antioxidante y anticancerígeno)



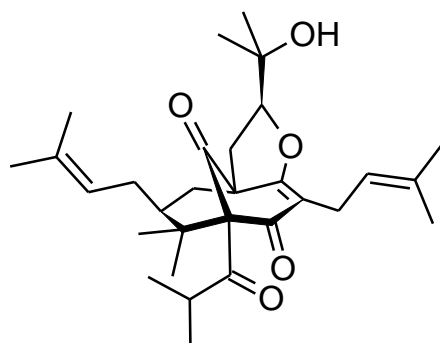
Papaforina A (anticancerígeno y antibacterial)



Hiperforina (antidepresivo)



Guttiferona B (anti VIH)

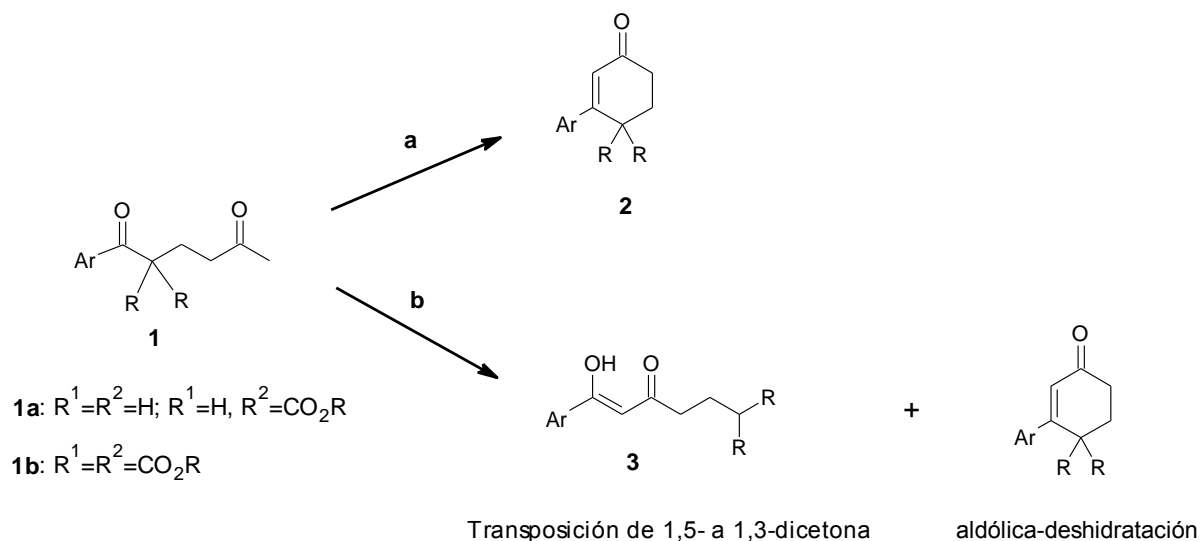


Garsubellina A (antineurodegenerativo)

Figura 11. Garsubellina A y algunas otras estructuras de importancia biológica.^{36b}

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

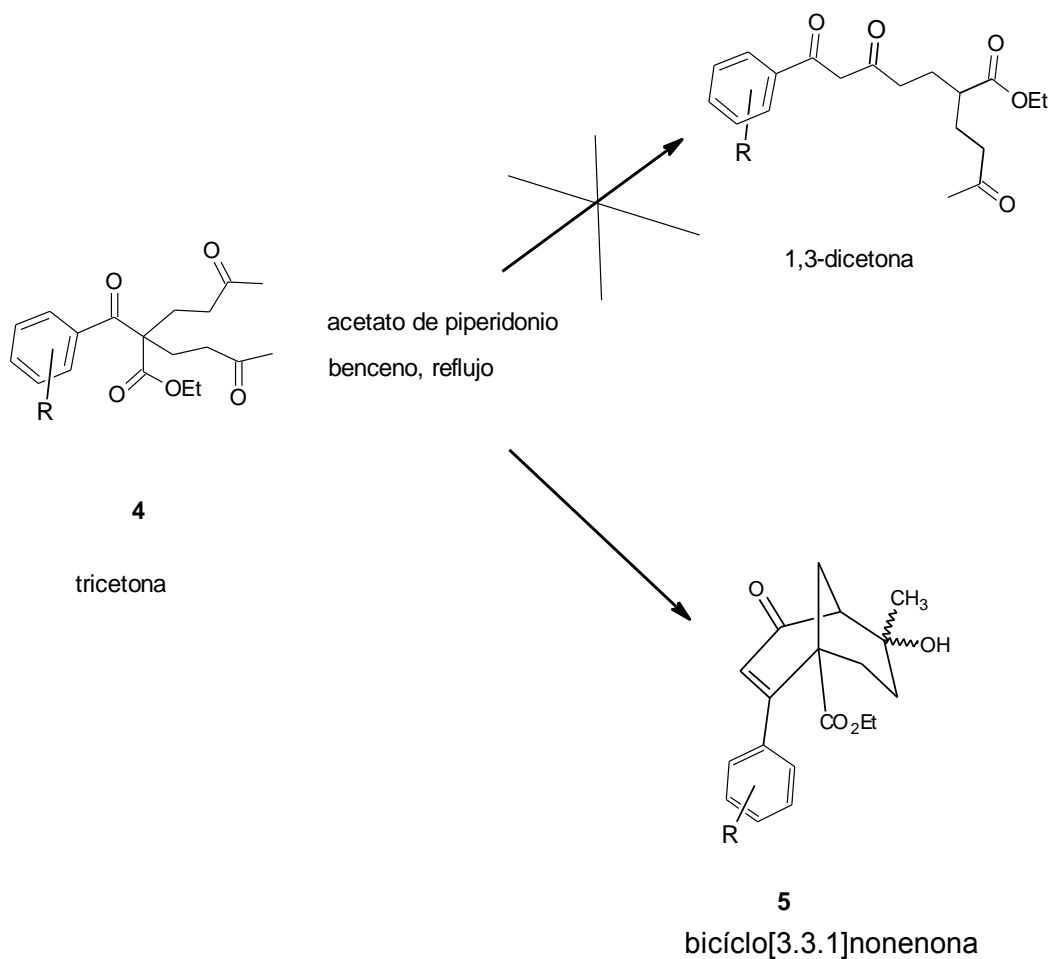
La reacción de condensación aldólica en condiciones neutras (acetato de piperidinio) es un medio eficaz para obtener estructuras cíclicas.³⁷ Las 1,5-dicetonas del tipo **1a** se someten a la reacción aldólica intramolecular y la posterior deshidratación para formar ciclohexenonas **2** siguiendo una vía como se representa en el esquema 12.³⁸



Esquema 12. Principal quimioselectividad.

Sin embargo, algunas 1,5-dicetonas **1b** con dos grupos metoxicarbonilo adyacentes en condiciones similares resultan en una reacción de transposición quimioselectiva importante para formar 1,3-dicetona-malonatos **3** y las ciclohexenonas **2** correspondientes (esquema 12).^{31,32}

Al efectuar la reacción de transposición 1,5 a 1,3 dicetonas con la tricetona **4** que se describe en el esquema 13, en su lugar, se obtuvo el biciclo[3.3.1] **5**.



Esquema 13. Transposición 1,5 a 1,3 dicetonas.

Con base en lo anterior se propuso estudiar la síntesis de los arilbicyclo[3.3.1]non-3-en-2-onas con sustituyentes H, NO₂ y el CF₃ como grupos atractores en el arilo; es decir, compuestos **6**, **7** y **8** descritos en la figura 12:

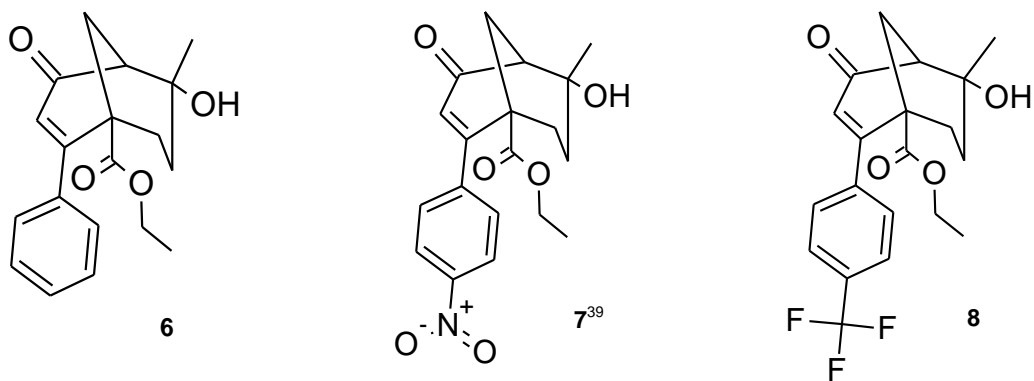
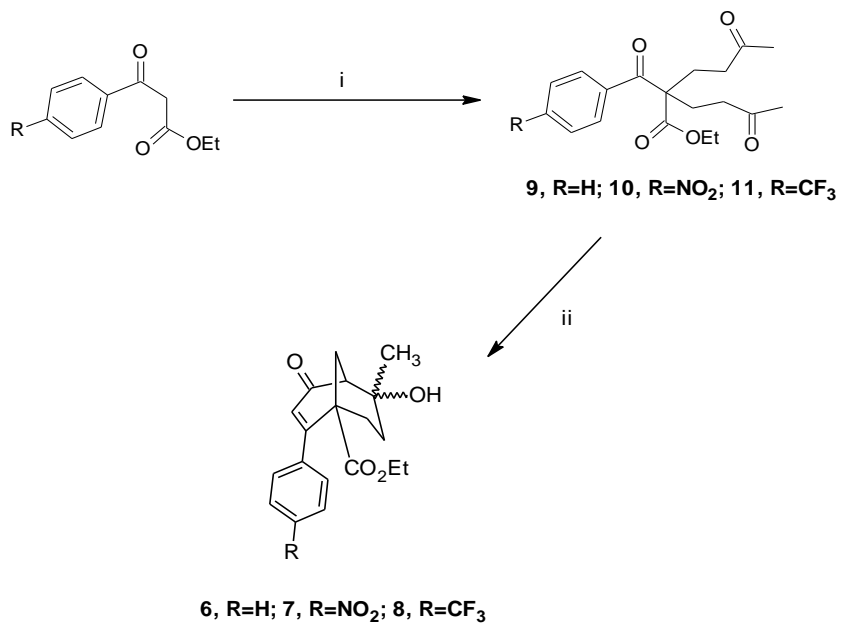


Figura 12. **6**, biciclo con sustituyente -H, **7**³⁹, biciclo con sustituyente -NO₂ y, **8**, biciclo con sustituyente -CF₃.

De este modo la preparación de estos compuestos consiste en la siguiente secuencia de reacciones:

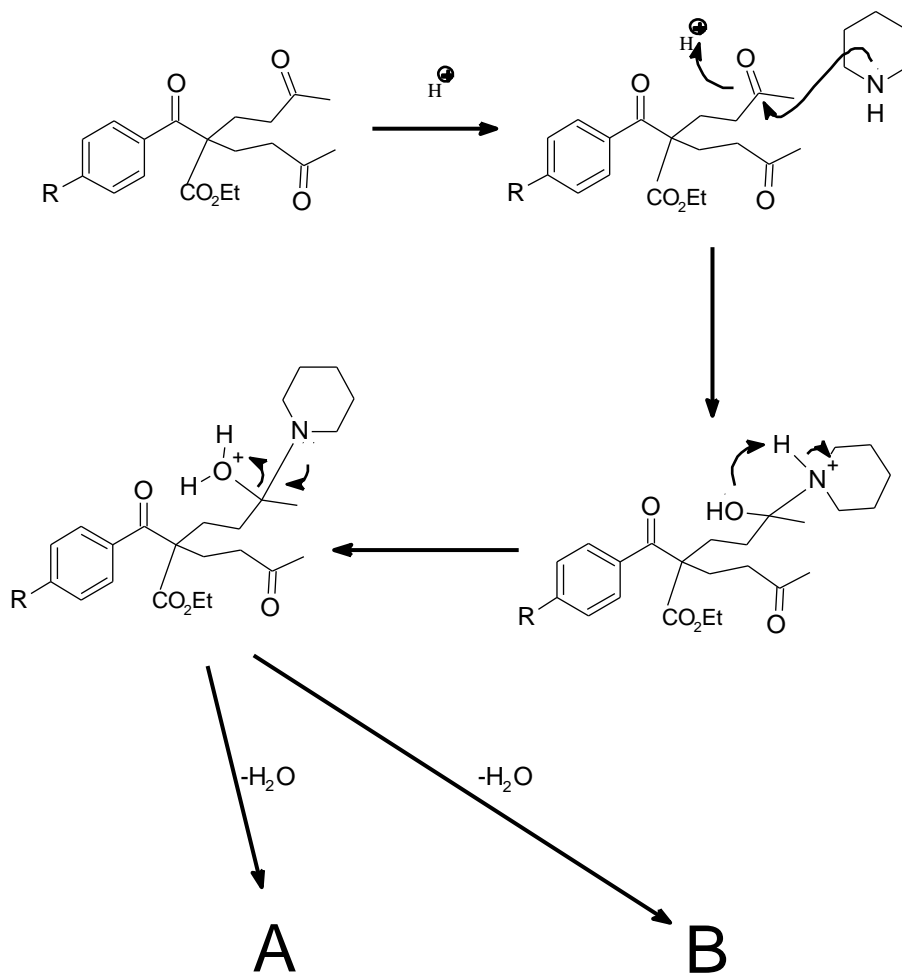


i) 3.0 eq. metilvinilcetona, 0.5 eq. Tritón B, N₂, THF, Agitación, 72 h, Temp. ambiente.

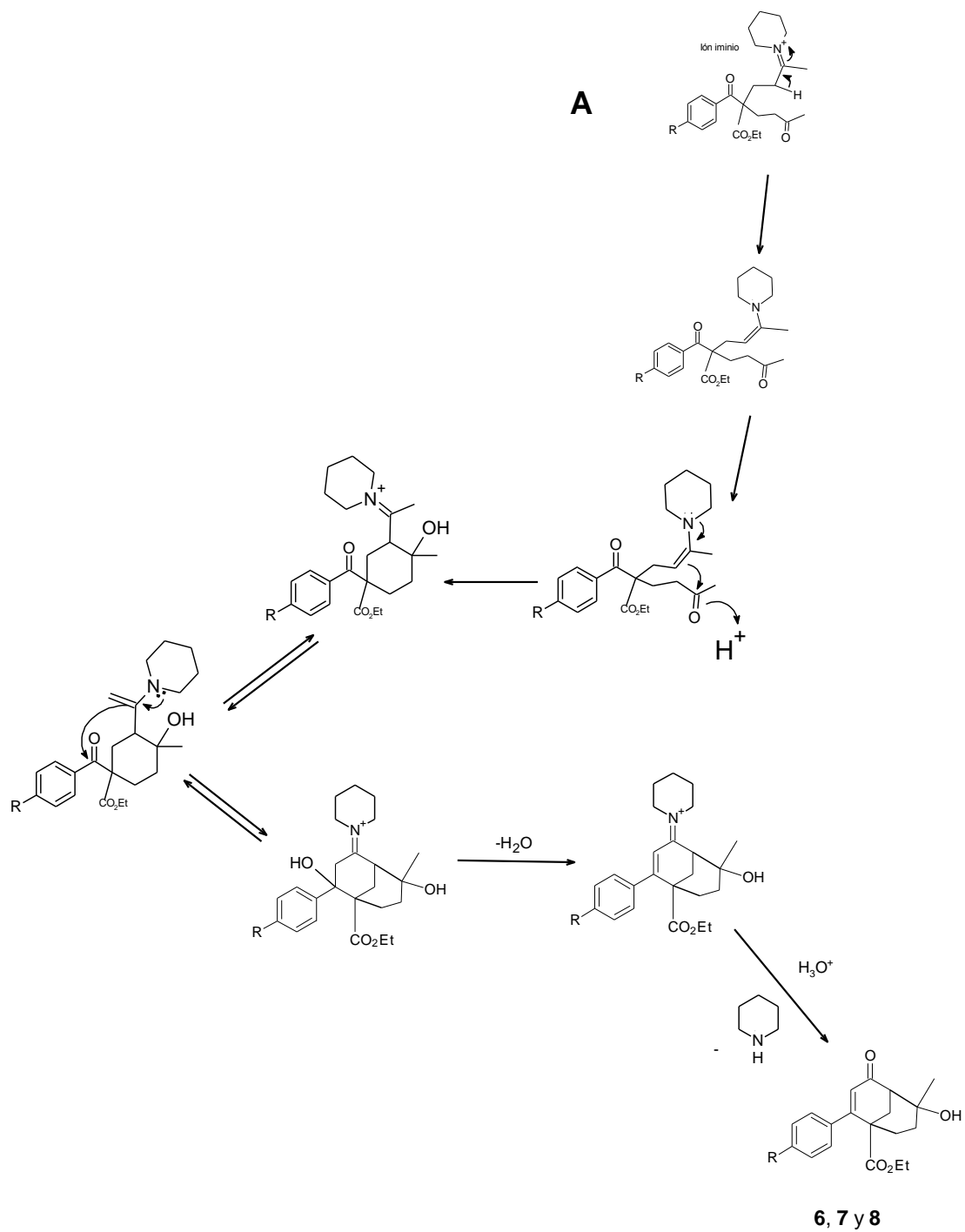
ii) Piperidina, AcOH, Benceno, 24h, reflujo.

Esquema 14. Reacción general para la síntesis de los biciclos **6**, **7** y **8**.

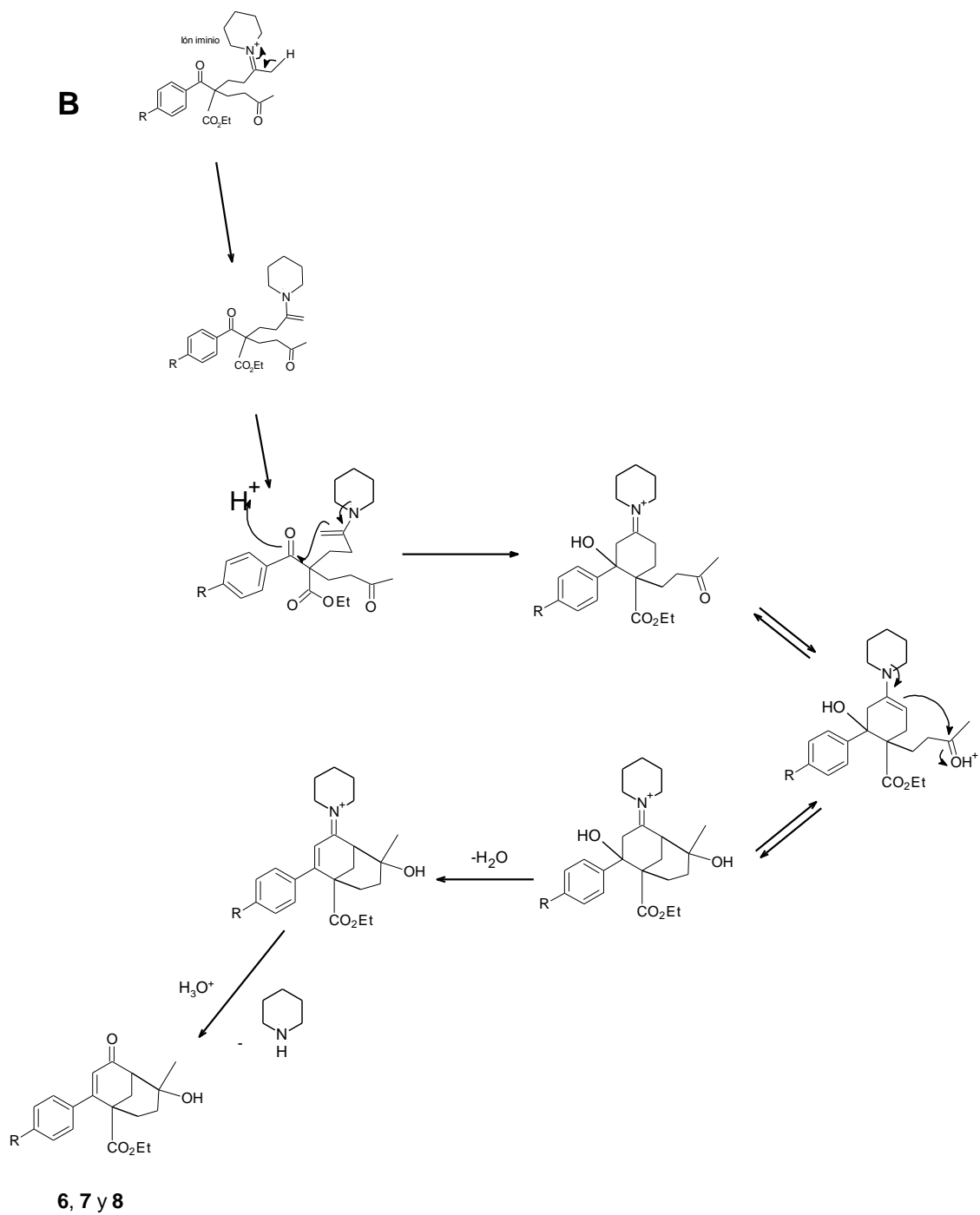
Y se propone que el mecanismo consiste en la siguiente secuencia de reacciones, descrita en el esquema 15.



Esquema 15. Propuestas del mecanismo para la síntesis de los compuestos 6, 7 y 8.



Esquema 15. Propuestas del mecanismo para la síntesis de los compuestos **6, 7 y 8** (continuación).



Esquema 15. Propuestas del mecanismo para la síntesis de los compuestos **6**, **7** y **8** (continuación).

4. HIPÓTESIS

Es factible la síntesis de 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-arilbicyclo[3.3.1]non-3-en-2-onas **6**, **7** y **8**, mediante una secuencia de dos reacciones aldólicas intramoleculares en tricetonas del tipo 2-aroil-5-oxo-2-(3-oxobutil)hexanoato de etilo (**9**, **10** y **11**), utilizando ácido acético y piperidina en benceno a reflujo.

5. OBJETIVOS

Objetivo General

- Sintetizar compuestos arilbicyclo[3.3.1]nonenonas, en los que el arilo presenta H (**6**), NO₂ (**7**) y CF₃ (**8**) en la posición 4-, mediante una secuencia de dos reacciones aldólicas sobre tricetonas del tipo 2-aroil-5-oxo-2-(3-oxobutil)hexanoato de etilo utilizando ácido acético y piperidina en benceno a reflujo.

Objetivos Particulares

- Preparar compuestos del tipo tricetona:
 - 2-benzoil-5-oxo-2-(3-oxobutil)hexanoato de etilo **9**
 - 2-(4-nitrobenzoil)-5-oxo-2-(3-oxobutil)hexanoato de etilo **10**
 - 2-(4-trifluorometilbenzoil)-5-oxo-2-(3-oxobutil)hexanoato de etilo **11**

a partir de benzoilacetato de etilo, 4-nitrobenzoilacetato de etilo y 4-trifluorometilbenzoilacetato de etilo, respectivamente.

- Construir el sistema bicyclo[3.3.1]nonenona a partir de las tricetonas **9**, **10** y **11**, de fácil acceso y condiciones suaves de reacción.
- Caracterizar cada uno de los intermediarios y productos por medio de IR y RMN de ¹H y ¹³C.

6. MATERIAL

Material y Equipo

- Agitadores magnéticos.
- Anillos metálicos.
- Cámara de yodo.
- Canastillas térmicas.
- Columnas y placas cromatográficas.
- Embudos buchner y de separación.
- Espátulas y cucharas metálicas.
- Frascos de vidrio.
- Vidrios de reloj.
- Jeringas.
- Lámpara de luz ultravioleta.
- Mangueras.
- Matraces Erlenmeyer, Kitasato y balón.
- Papel filtro, film, pH.
- Parrillas de agitación y calentamiento.
- Pinzas de tres dedos.
- Pipetas graduadas, volumétricas y Pasteur.
- Probetas.
- Refrigerantes.
- Recirculadores.
- Reóstatos.
- Rotavapor.
- Soportes universales.
- Tapones septum de caucho.
- Termómetros.
- Tijeras.
- Trampa de vacío.
- Vasos de precipitado.

- Balanzas analíticas, semianalíticas y granatarias.
- Viales.

Reactivos y Disolventes

- Acetato de etilo R. A. JT BAKER.
- Acetona R. A. JT BAKER.
- Acido acético R. A. ALDRICH.
- Acido clorhídrico (HCl) R. A. JT BAKER.
- Acido sulfúrico R. A. JT BAKER.
- Agua destilada.
- Benceno R. A. ALDRICH.
- Benzoilacetato de etilo R. A. ALDRICH.
- Benzofenona R. A. ALDRICH.
- Carbonato de sodio R. A. JT BAKER.
- Cloruro de sodio R. A. JT BAKER.
- Diclorometano R. A. JT BAKER.
- Éter etílico R. A. JT BAKER.
- Hexano R. A. JT BAKER.
- Hidróxido de sodio R. A. JT BAKER.
- Metilvinilcetona (MKV) R. A. ALDRICH.
- Benzoilacetato de etilo R. A. ALDRICH.
- 4-Nitrobenzoilacetato de etilo R. A. ALDRICH.
- 4-Trifluorometilbenzoilacetato de etilo R. A. ALDRICH
- Piperidina R. A. ALDRICH.
- Sílica gel R. A. ALDRICH.
- Sodio metálico R. A. PRODUCTOS QUÍMICOS MONTERREY.
- Sulfato de sodio R. A. JT BAKER.
- Tetrahidrofurano (THF) R. A. ALDRICH.
- Tolueno R. A. ALDRICH.
- Hidróxido de benziltrimetilamonio (Tritón B) R. A. ALDRICH.
- Xileno R. A. ALDRICH.

7. METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Todos los compuestos fueron caracterizados por las técnicas espectroscópicas, infrarrojas (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) ^1H y ^{13}C . Los puntos de fusión se reportan en grados centígrados y se determinaron en un Fisher-Johns. Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se realizaron en espectrofotómetros Varian Gemini 200 que opera a 200 MHz ^1H y Varian VXR 300S que operan a 300 MHz de radiofrecuencia para ^1H y 75 MHz de radiofrecuencia para ^{13}C usando como disolvente deuterocloroformo (CDCl_3) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los desplazamientos químicos (δ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz. Los símbolos empleados en la descripción de las señales representan lo siguiente: s= señal simple, d= señal doble, t=señal triple, c=señal cuádruple, m=señal multiple, dd=señal doble de doble, ddd=señal doble de doble de doble y sa=señal ancha. Los espectros infrarrojo (IR) se determinaron en espectrofotómetros Perkin Elmer 283B y Nicolet 55XFT. Los espectros de masas de alta y baja resolución se registraron en un equipo Jeol JMS-AX 505HA.

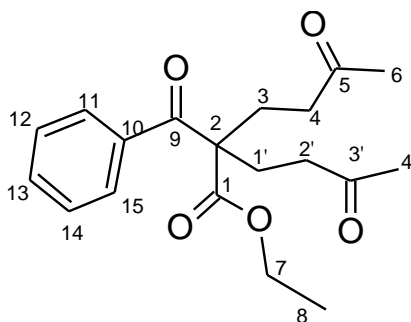
El THF y el éter se secaron empleando sodio metálico y benzofenona, después se destilaron y utilizaron en atmosfera de nitrógeno. El curso de las reacciones se monitoreo por cromatografía de capa fina utilizando cromatofolios 60 Merck F-25 con indicador de fluorescencia y los productos fueron purificados por cromatografía en columna utilizando gel de sílice de malla 70-230 (Merck). Como reveladores se emplearon una lámpara de luz ultravioleta y/o vapores de I_2 .

Los espectros fueron realizados en el Instituto de Química de la UNAM (IQ UNAM) y en el Instituto Mexicano del Petróleo (IMP).

Se obtuvieron los siguientes compuestos, los cuales proporcionaron los siguientes valores espectroscópicos que se describen a continuación.

7.1. TRICETONAS

7.1.1. 2-benzoil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (compuesto 9).



PM=332.39

A una disolución, con agitación magnética, de benzoilacetato de etilo 0.9 mL (5.2026 mmol) en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro se le adicionó 0.1182 mL (47.2899 mmol) de una disolución metanólica al 40 % de Tritón B. Después de 5 minutos, a la disolución se agregaron 1.3123 mL (1.0939 mmol) de metilvinilcetona recién destilada y la agitación continuó por 72 h a temperatura ambiente. Después del tiempo de reacción, cuyo avance se monitoreó mediante cromatografía de capa fina (ccf), se adicionó una disolución de HCl diluida al 15 % hasta llegar a pH=2. Esta disolución se sometió a extracción con diclorometano (3 x 200 mL) y los extractos se combinaron para ser sometidos a lavados con agua (3 x 200 mL) y salmuera (200 mL). El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró por gravedad. Después, se llevó a evaporación en un rotavapor con vacío. El residuo crudo se cristalizó con el par de disolventes acetato de etilo hexano (2:1) para obtener la tricetona **9** con p. f.= 122-124 °C y un rendimiento del 70%.

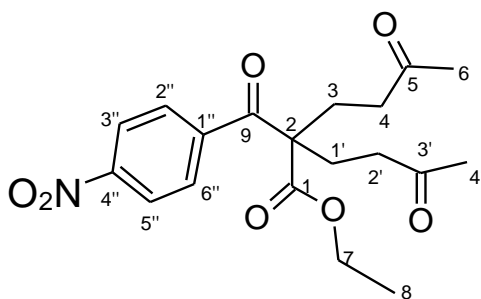
IR (película) ν (cm⁻¹): 3404, 2982(débil), 1734, 1711, 1676(fuerte aguda), 1262, 1172(fuerte aguda), 707(media aguda) (**Espectro1**).

RMN ¹H (CDCl₃ 200 MHz): δ 7.84-7.37 (m, 5H, C11, C12, C13, C14, C15), 4.11 (c, 2H, C7, $J_1=14.26$ y $J_2=7.16$), 2.48-2.25 (m, 8H, C3, C1', C4, C2'), 2.1 (s, 6H, C6, C4'), 1.06 (t, 3H, C8, $J=7.16$) (**Espectro 2**).

RMN ¹³C (CDCl₃ 200 MHz): δ 207 C5 y C3', 201 C9, 169 C1, 137 C10, 133 C13, 129 C15 y C11, 128 C12 y C14, 61 C7, 60 C2, 38.0 C4 y C2', 30 C6 y C4', 28 C3 Y C1', 14 C8 (**Espectro 3**)

EM (I E): m/z (%) 332(M⁺, 4), 275(5), 210(11), 105(100), 77(13). (**Espectro 4**)

7.1.2. 2-(4''-nitrobenzoyl)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (compuesto 10).



PM=377.40

A una disolución, con agitación magnética, de 4-nitrobenzoylacetato de etilo 0.7616 mL (3.8431 mmol) en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro se le adicionó 0.0873 mL (34.9334 mmol) de una disolución metanólica al 40 % de Tritón B. Después de 5 minutos, a la disolución se agregaron 0.9694 mL (0.8081 mol) de metilvinilcetona recién destilada y la agitación continuó por 73 h a temperatura ambiente. Después del tiempo de reacción, cuyo avance se monitoreó mediante cromatografía de capa fina (ccf), se adicionó una disolución de HCl diluida al 15 % hasta llegar a pH=2. A esta disolución se sometió a extracción con diclorometano (3 x 200 mL) y los extractos se combinan para ser sometidos a lavados con agua (3 x 200 mL) y salmuera (200 mL). El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro y sometido a filtración por gravedad. El extracto seco se sometió a evaporación en rotavapor

con vacío. El residuo crudo se cristalizó con el par de disolventes acetato de etilo hexano (2:1) para obtener la tricetona **10** con p. f.= 125-126 °C y un rendimiento del 75%.

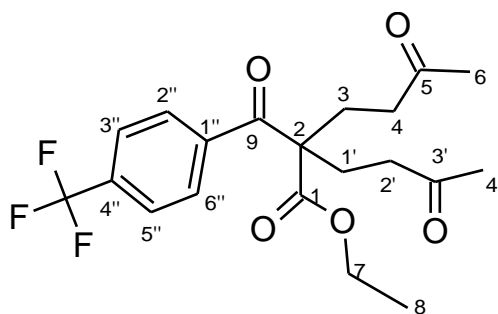
IR (película) ν (cm⁻¹): 2977 (débil), 2919 (débil), 1738 (mediana), 1712 (fuerte), 1691 (fuerte), 1526 (fuerte), 1354 (fuerte). (**Espectro 5**).

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.27 (td, 2H, C5'', C6'', $J_1=8.8$ y $J_2=2.40$ Hz), 7.97 (td, 2H, C2'', C3'', $J_1=9.0$ y $J_2=2.4$ Hz), 4.12 (c, 2H, C7, $J_1=14.1$ y $J_2=7.2$), 2.49-2.24 (m, 8H, C4, C3, C2' y C1'), 2.11 (s, 6H, C6, C4'), 1.09 (t, 3H, C8, $J=7.19$ Hz) (**Espectro 6**).

RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ 207 C5 y C3', 196 C9, 172.4 C1, 150.0 C4'', 140.4 C1'', 129.3 C5'' y C3'', 124 C2'' y C6'', 62 C7, 59.4 C2, 38 C4 y C2', 30.0 C6 y C4', 26.5 C3 y C1', 14 C8 (**Espectro 7**).

EM (I E): m/z (%) 377(M+, 9), 320(19), 181(38), 150(100%), 120(18), 104(30) (**Espectro 8**).

7.1.3. 2-(4''-trifluorometilbenzoil)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (compuesto 11).



PM=400

A una disolución, con agitación magnética, de 4-trifluorometilbenzoilacetato de etilo 0.7485 mL (4.2158 mmol) en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro se le adicionó

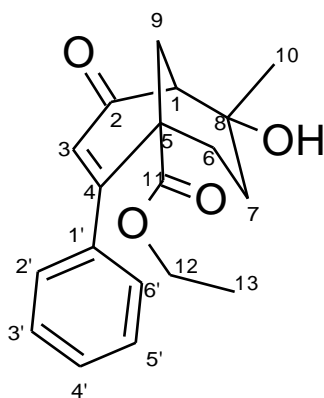
0.09580 mL (34.9334mmol) de una disolución metanólica al 40 % de Tritón B con agitación. Después de 5 minutos, a la disolución se agregaron 1.0634 mL (0.8864 mol) de metilvinilcetona recién destilada y la agitación continuó por 72.5 h a temperatura ambiente. Después del tiempo de reacción, cuyo avance se monitoreó mediante cromatografía de capa fina (ccf), se adicionó una disolución de HCl diluida al 15 % hasta llegar a pH=2. A esta disolución se sometió a extracción con diclorometano (3 x 200 mL) y los extractos se combinan para ser sometidos a lavados con agua (3 x 200 mL) y salmuera (200 mL). El extracto se secó con sulfato de sodio anhidro y sometido a filtración por gravedad. El extracto seco se sometió a evaporación en rotavapor con vacío. El residuo crudo se cristalizó con el par de disolventes acetato de etilo hexano (2:1) para obtener la tricetona **11** con p. f.= 124-126 °C y un rendimiento del 73%.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.27 (d, 2H, C5'', C6'', J=8.8 y 2.40 Hz), 7.97 (d, 2H, C2'', C3'', J=9.0 y 2.40 Hz), 4.12 (c, 2H, C7, J₁=14.1 y J₂=7.2), 3.3-3.2 (m, 2H, C4), 2.85-2.70 (m, 2H, C3), 2.65-2.50 (m, 2H, C2'), 2.35-2.25 (m, 2H, C1'), 2.1 (s, 6H, C6, C4'), 1.1 (t, 3H, C8, J=7.19 Hz) (**Espectro 9**).

RMN ¹³C (CDCl₃ 75 MHz): δ 207.5 C5 y C3', 201.0 C9, 170.0 C1, 138.0 C1'', 136.0 C4'', 130.0 C2'' y C6'', 126.0 C3'' y C5'', 61.4 C7, 60.0 C2, 38.1 C4 y C2', 30.0 C6 y C4', 29.0 C3 y C1', 13.8 C8 (**Espectro 10**).

7.2. BICICLOS

7.2.1. 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-fenilbiciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (compuesto 6).



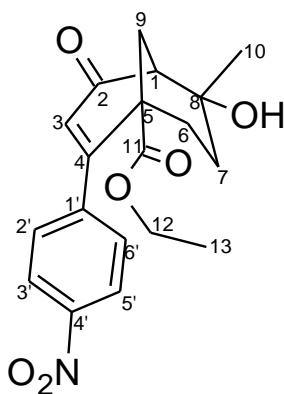
PM=314

A una solución de la tricetona **9** 0.7 g (2.1059 mmol) en 60 mL de benceno se le adicionó 0.22 mL (2.2219 mmol) de piperidina y 0.12 mL (2.0959 mmol) de ácido acético. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo atmosfera inerte de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante ccf. Después de 24 h, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con sílica-gel malla 70-230 y hexano-acetato de etilo 60:40 como eluyente fase móvil. Los eluatos reunidos se sometieron a evaporación y se obtuvo el biciclo[3.3.1]nonenona (**6**) con p. f.= 114-115 °C y un rendimiento del 45 %.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 7.35(sa, 5H, C2', C3', C4', C5', C6', Ph), 6.47(s, 1H, C3), 3.87(cd, 2H, C12, $J_1= 7.2$, $J_2= 1.2$), 2.75-1.66 (m, 7H, C9 C7 C6 C1), 1.45(s, 3H, C10), 0.8(td, 3H, C13, $J=7.2$) (**Espectros 11, 12 y 13**).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 200.1 C2, 174.6 C11, 160 C4, 159 C3, 138 C1', 129.4 C4', 128 C6', 126 C5', 69 C12, 61 C8, 54 C9, 48.45 C1, 38 C5, 34 C6, 33 C7, 30 C10, 13 C13 (**Espectro 14**).

7.2.2. 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-nitrofenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (compuesto 7).



PM=359

A una solución de la tricetona **10** 0.7 g (1.8547 mmol) en 60 mL de benceno se le adicionó 0.22 mL (2.2219 mmol) de piperidina y 0.12 mL (2.0959 mmol) de ácido acético. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo atmosfera inerte de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante ccf. Después de 30 h, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con sílica-gel malla 70-230 y hexano-acetato de etilo 60:40 como eluyente fase móvil. Los eluatos reunidos se sometieron a evaporación y se obtuvo el biciclo[3.3.1]nonenona (**7**) con p. f.= 115.116 °C y un rendimiento de 48 %.

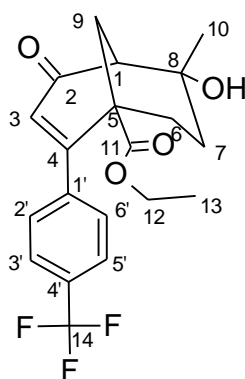
IR (película) ν (cm⁻¹): 3415 (fuerte ancha), 3072 (débil), 2967 (débil), 1732 (fuerte aguda), 1663 (fuerte aguda), 1517 (fuerte), 1347 (fuerte) (**Espectro 15**).

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.22 (d, 2H, C2', C3', $J=9.0$ Hz), 7.52 (d, 2H, C5', C6', $J=9.0$ Hz), 6.47 (s, 1H, C3), 3.89 (cd, 2H, C12, $J_1=7.2$ y $J_2=1.2$ Hz), 2.8-1.6 (m, 7H, C9, C7, C6 y C1), 1.48 (s, 3H, C10), 0.85 (t, 3H, C13, $J=7.2$) (**Espectro 16**).

RMN ¹³C (CDCl₃ 300 MHz): δ 199.1 C2, 173.5 C11, 157 C4, 148.1 C3, 145 C4', 131 C1, 127.4 C5' y C3', 124 C6' y C2', 69.4 C12, 61.4 C8, 53.4 C9, 48.5 C1, 37.6 C5, 33.5 C6, 29.3 C10, 26.1 C7, 13.6 C13. (**Espectro 17**).

EM (I E): m/z (%) 359(M+, 5), 342(7), 313(6), 288(100%), 268(21), 242(25), 226(24), 182(49). (**Espectro 18**)

7.2.3. 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4-trifluorometilfenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (compuesto 8).



PM= 381.97

A una solución de la tricetona **11** 0.7 g (1.75 mmol) en 60 mL de benceno se le adicionó 0.22 mL (2.2219 mmol) de piperidina y 0.12 mL (2.0959 mmol) de ácido acético. La mezcla de reacción se sometió a reflujo bajo atmosfera inerte de nitrógeno. La reacción se monitoreó mediante ccf. Después de 27 h, el disolvente fue evaporado a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna con sílica-gel malla 70-230 y hexano-acetato de etilo 60:40 como eluyente fase móvil. Los eluatos reunidos se sometieron a evaporación y se obtuvo el biciclo[3.3.1]nonenona (**7**) con p. f.= 114-116 °C y un rendimiento de 46 %.

RMN ¹H (CDCl₃ 300 MHz): δ 8.22 (d, 2H, C2', C3', *J*=9.0 Hz), 7.52 (d, 2H, C5', C6', *J*=9.0 Hz), 6.47 (s, 1H, C3), 3.88 (cd, 2H, C12, *J*₁=7.2 y *J*₂=1.2 Hz), 3.1 (dd, 2H,

C9, $J=6$ Hz), 2.18 (dt, 3H, C1 y C6), 1.85 (dt, 2H, C7), 1.48 (s, 3H, C10), 0.85 (t, 3H, C13, $J=7.2$) (**Espectro 19**).

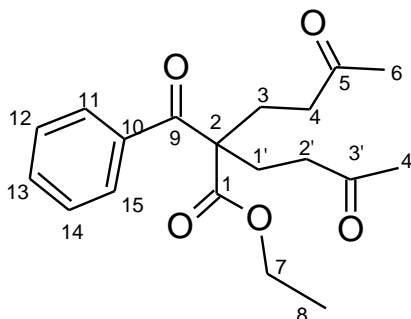
RMN ^{13}C (CDCl_3 300 MHz): δ 198.0 C2, 174.0 C4, 172.1 C11, 137.0 C1', 134.0 C3, 133.0 C4', 129.0 C2' y C6', 125.0 C3' y C5', 124.0 C14, 75.4 C12, 61.4 C8, 44.1 C1, 43.0 C5, 34.0 C9, 33.0 C6, 29.4 C10, 27.0 C7, 14.0 C13 (**Espectro 20**).

8. DISCUSION DE RESULTADOS

8.1. OBTENCIÓN DE LAS TRICETONAS 9, 10 Y 11 A PARTIR DE LOS AROILACETATOS DE ETILO

Las tricetonas se prepararon a partir de las materias primas ya mencionadas y comercialmente disponibles (ver página 29) como la metilvinilcetona, el cloruro de benzoilo y el THF al cual se le da un tratamiento para utilizarlo en condiciones anhidras, usando también tritón B como catalizador. Posteriormente se utiliza el ácido acético y la piperidina para el proceso de ciclación.

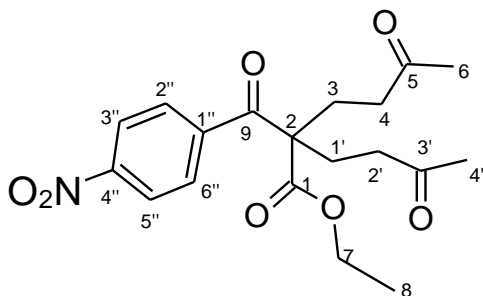
Para la tricetona **9**,



de acuerdo a los valores espectroscópicos⁴⁰ se observa en el IR las señales características en 1734 la banda para el grupo funcional éster, en 1711 la banda para el carbonilo de la cetona unida al grupo fenilo y en 1676 la banda para los carbonilos de las metilcetonas. En el espectro de RMN de ¹H se observa una señal múltiple de 7.84-7.37 ppm que integra para cinco protones correspondientes al fenilo, en 4.11 ppm se observa una señal cuádruple que integra para dos protones que se asignan al C7 del grupo etilo de la parte alcohólica del éster con dos constantes de acoplamiento la primera $J_1 = 14.26$ Hz y la segunda con $J_2 = 7.16$ Hz y en 1.06 ppm se observa una señal triple que integra para tres protones que se asignan al C8 del éster, con una constante de acoplamiento $J = 7.16$ Hz, la cual es igual a la señal cuádruple lo que nos indica que están acoplados los

protones del grupo etilo. También se observa en 2.1 ppm una señal simple que integra para seis protones, la cual se asigna a los dos metilos de las metilcetonas. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 207 ppm que se asigna a los carbonos C5 y C3', y en 201 para el C9, todos pertenecientes a los carbonilos de las tres cetonas presentes en la estructura, en 169 ppm al C1 perteneciente al carbonilo del éster, en 137 al C10 perteneciente al carbono ipso del fenilo, en 61 al C7 vecino al grupo éster. Por último en el espectro de masas se observa el fragmento del ion molecular a m/z 332 con un 4% de intensidad y el fragmento m/z 105 del pico base. Con todos estos datos se confirma la obtención de la tricetona **9** con un rendimiento del 70%.

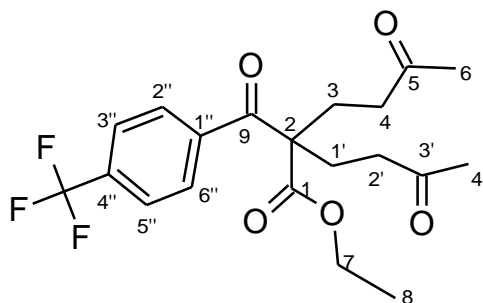
Para la tricetona **10** que tiene el grupo nitro en la posición cuatro del fenilo,



se obtuvieron los siguientes valores espectroscópicos.⁴⁰ En el IR se observan las siguientes señales características, en 1738 la banda para el grupo funcional éster, en 1712 la banda para el carbonilo de la cetona unida al grupo fenilo, en 1691 la banda para los carbonilos de las metilcetonas y en 1526 y 1354 aparecen dos bandas correspondientes al grupo nitro aromático. En el espectro de RMN de ^1H se observa una señal doble en 8.27 ppm que integra para dos protones correspondientes al fenilo, también una señal doble en 7.9 ppm que integra para dos protones correspondientes al fenilo, lo cual nos indica que se trata de un fenilo para-sustituido, en 4.12 ppm se observa una señal cuádruple que integra para dos protones que se asignan al C7 del grupo etilo de la parte alcohólica del éster con dos constantes de acoplamiento la primera $J_1= 14.1$ Hz y la segunda con $J_2= 7.2$

Hz y en 1.09 ppm se observa una señal triple que integra para tres protones que se asignan al C8 del etilo del éster, con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz, la cual es igual a la señal cuádruple lo que nos indica que están acoplados los protones del grupo etilo. También se observa en 2.11 ppm una señal simple que integra para seis protones, la cual se asigna a los dos metilos de las metilcetonas. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 207 ppm que se asigna a los carbonos C5 y C3', y en 196 para el C9, todos pertenecientes a los carbonilos de las tres cetonas presentes en la estructura, en 172 ppm al C1 perteneciente al carbonilo del éster, en 140 al C10 perteneciente al carbono ipso del fenilo, en 62 al C7 vecino al grupo éster. Por último en el espectro de masas se observa el fragmento del ion molecular a m/z 377 con un 9% de intensidad y el fragmento a m/z 150 del pico base. Con todos estos datos se confirma la obtención de la tricetona **10** con un rendimiento del 75%.

Para la tricetona **11**, la cual contiene al grupo trifluorometilo unido en la posición cuatro del fenilo,

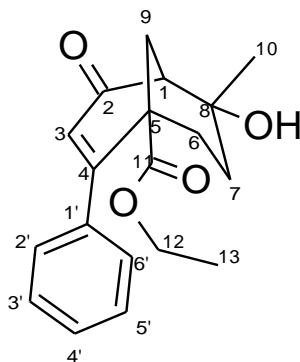


se obtuvieron los siguientes valores espectroscópicos.⁴⁰ En el espectro de RMN de ^1H se observa una señal doble en 8.27 ppm que integra para dos protones correspondientes al fenilo, también una señal doble en 7.9 ppm que integra para dos protones correspondientes, igualmente al fenilo, lo cual nos indica que se trata de un fenilo para-sustituido, en 4.12 ppm se observa una señal cuádruple que integra para dos protones que se asignan al C7 del grupo etilo de la parte alcohólica del éster con dos constantes de acoplamiento la primera $J_1 = 14.1$ Hz y

la segunda con $J_2 = 7.2$ Hz, en los rangos 3.3-3.2 y 2.85-2.70 se observan señales múltiples que integran, cada una, para dos protones asignados al C4 y C3' respectivamente, al igual que en los rangos 2.65-2.50 y 2.35-2.25 se observan señales múltiples que integran, cada una, para dos protones asignados al C2' y C1' respectivamente y en 1.1 ppm se observa una señal triple que integra para tres protones que se asignan al C8 del etilo del éster, con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz, la cual es igual a la señal cuádruple lo que nos indica que están acoplados los protones del grupo etilo. También se observa en 2.11 ppm una señal simple que integra para seis protones, la cual se asigna a los dos metilos, de los carbonos C6 y C4' de las metilcetonas. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 207.5 ppm que se asigna a los carbonos C5 y C3', y en 201 para el C9, todos pertenecientes a los carbonilos de las tres cetonas presentes en la estructura, en 170 ppm al C1 perteneciente al carbonilo del éster, en 138 al C10 perteneciente al carbono ipso del fenilo, en 61.4 al C7 vecino al grupo éster. Con todos estos datos, se confirma la obtención de dicha tricetona, **11**, con un rendimiento del 73%.

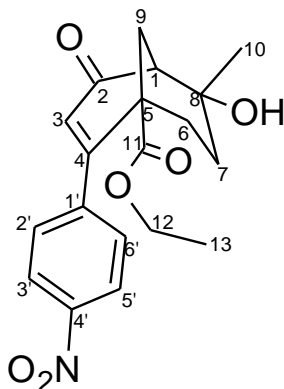
8.2. OBTENCIÓN DE LAS 5-ETOXICARBONIL-8-HIDROXI-8-METIL-4-(ARIL) BICÍCLO[3.3.1]NON-3-EN-2-ONAS (6), (7) Y (8) A PARTIR DE LAS TRICETONAS (9), (10) Y (11).

Para el primer biciclo, compuesto **6**,



se obtuvieron los siguientes valores espectroscópicos.⁴⁰ En el espectro de RMN de ^1H , se observa una señal simple ancha en 7.35 ppm que integra para cinco protones correspondientes al fenilo, en 3.87 ppm se observa una señal cuádruple dobleteada que integra para dos protones que se asignan al C12 del grupo etilo de la parte alcohólica del éster con dos constantes de acoplamiento la primera $J_1 = 7.2$ Hz y la segunda con $J_2 = 1.2$ Hz y en 0.8 ppm se observa una señal triple dobleteada que integra para tres protones que se asignan al C13 del etilo del éster, con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz, la cual es igual a la señal cuádruple lo que nos indica que están acoplados los protones del grupo etilo. También se observa en 1.45 ppm una señal simple que integra para tres protones, la cual se asigna a uno de los metilos (C10) de las metilcetonas ya transformadas. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 200 ppm que se asigna a cetona cíclica C2 del biciclo, en 175 al C11 del éster, en 159 ppm al C3 cuaternario con doble enlace, en 138 ppm al C1' carbono ipso del fenilo, en 69 ppm al C12 que se asigna al metileno del éster, en 54 ppm al C8 donde está el grupo hidroxilo del biciclo, en 13 ppm al C13 del metilo del éster. Con todos estos datos se confirma la obtención del biciclo **6** con un rendimiento del 45%.

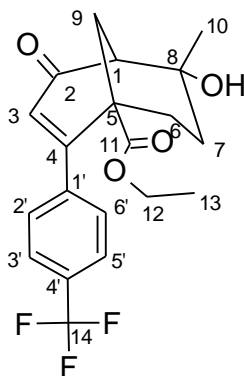
Para el segundo biciclo, compuesto 7,



se obtuvieron los siguientes valores espectroscópicos.⁴⁰ En el IR se observan las siguientes señales características, en 1732 la banda para el grupo funcional éster, en 1664 la banda para el carbonilo del biciclo (C2) y en 1517 y 1347 aparecen dos bandas correspondientes al grupo nitro aromático. En el espectro de RMN de ¹H, se observa una señal doble en 8.22 ppm que integra para dos protones correspondientes al fenilo, una señal doble en 7.52 ppm que integra para dos protones correspondientes al fenilo lo cual nos indica que se trata de un fenilo para-sustituido, en 3.89 ppm se observa una señal cuádruple dobleteada que integra para dos protones que se asignan al C12 del grupo etilo de la parte alcohólica del éster con dos constantes de acoplamiento la primera $J_1 = 7.2$ Hz y la segunda con $J_2 = 1.2$ Hz y en 0.85 ppm se observa una señal triple que integra para tres protones que se asignan al C13 del etilo del éster, con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz, la cual es igual a la señal cuádruple lo que nos indica que están acoplados los protones del grupo etilo. También se observa en 1.48 ppm una señal simple que integra para tres protones, la cual se asigna al C10 de las metilcetonas ya transformadas. En el espectro de RMN de ¹³C se observa una señal en 199 ppm que se asigna a cetona cíclica C2 del biciclo, en 174 al C11 del éster, en 157 ppm al C3 cuaternario con doble enlace, en 145 ppm al C1' carbono ipso del fenilo, en 69 ppm al C12 que se asigna al metileno del éster, en 53 ppm al C8 donde está el grupo hidroxilo del biciclo, en 14 ppm al C13 del metilo del éster.

Por último en el espectro de masas se observa el fragmento del ion molecular a m/z 359 con un 5% de intensidad y el fragmento a m/z 288 del pico base. Con todos estos datos se confirma la obtención del biciclo **7** con un rendimiento del 48%.

Para el tercer biciclo, compuesto **8**,



se obtuvieron los siguientes valores espectroscópicos.⁴⁰ En el espectro de RMN de ^1H , se observa una señal doble en 8.22 ppm que integra para dos protones correspondientes al fenilo, una señal doble en 7.52 ppm que integra para dos protones correspondientes también al fenilo, lo cual nos indica que se trata de un fenilo para-sustituido, en 3.88 ppm se observa una señal cuádruple dobleteada que integra para dos protones que se asignan al C12 del grupo etilo de la parte alcohólica del éster con dos constantes de acoplamiento la primera $J_1 = 7.2$ Hz y la segunda con $J_2 = 1.2$ Hz, en 3.1 ppm se observa una señal doble dobleteada que integra para dos protones correspondientes al C9 llamado carbono puente, el cual tiene una constante de acoplamiento $J = 6$ Hz, en 1.48 se observa una señal simple que integra para tres protones correspondientes al C10 y, en 0.85 ppm se observa una señal triple que integra para tres protones que se asignan al C13 del etilo del éster, con una constante de acoplamiento $J = 7.2$ Hz, la cual es igual a la señal cuádruple lo que nos indica que están acoplados los protones del grupo etilo. En el espectro de RMN de ^{13}C se observa una señal en 199 ppm que se asigna a cetona cíclica C2 del biciclo, en 174 al C4, en 172 al C11 del éster, en

137 ppm al C1' carbono ipso del fenilo, en 134 ppm al C3 cuaternario con doble enlace, en 132.7 ppm al C4' el cual está sustituido por el grupo trifluorometil, en 14 ppm al C13 del metilo del éster y en 124 ppm al C14 del grupo trifluorometil, en 75.4 ppm al C12 que se asigna al metileno del éster, en 61.4 ppm al C8 donde está el grupo hidroxilo del biciclo, en 44.1 y 43 ppm al C1 y C5 respectivamente, que son los carbonos cabeza de puente y en 27 al C9, el cual es el carbono puente. Con todos estos datos se confirma la obtención del biciclo **8** con un rendimiento del 46%.

Como se puede observar, se ha desarrollado una metodología con rendimientos alrededor del 70 %, para la preparación de las tricetonas, las cuales pueden tener diferentes grupos (atractores o donadores) en la posición cuatro del fenilo, así como también una ruta más directa para la síntesis de estructuras bicíclicas tipo nonenona, las cuales se encuentran en muchos productos naturales que tienen importantes actividades farmacológicas.

Lo más importante de esta síntesis son los materiales de partida, que son baratos, accesibles y que por lo regular se encuentran en cualquier laboratorio de síntesis orgánica y por medio de dos reacciones aldólicas en condiciones suaves de reacción, con rendimientos moderados cercanos al 50%, los cuales pueden mejorarse, por lo que seguiremos trabajando en el laboratorio de investigación para optimizar la síntesis de este tipo de biciclos y aplicarla a los productos naturales con actividad anticancerígena, entre otros tipos de actividades, y se obtengan fármacos de nueva generación con menos efectos secundarios, más amigables al ser humano y al medio ambiente.

A continuación, se presenta la tabla comparativa (tabla 2) en donde se muestra de forma resumida los resultados obtenidos.

Tabla 2. Comparativa de los resultados obtenidos.

| Numero de compuesto | Grupo en posición 4 | Rendimiento químico (%) | Punto de fusión (°C). | Color del compuesto | Tiempo de reacción (h) |
|---------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|---------------------|------------------------|
| Tricetonas | | | | | |
| 9 | H | 70 | 122-124 | Blanco | 72 |
| 10 | 4-nitro | 75 | 125-126 | Amarillo pálido | 73 |
| 11 | 4-trifluorometil | 73 | 124-126 | Blanco | 72.5 |
| Biciclos | | | | | |
| 6 | H | 45 | 114-115 | Amarillo pálido | 24 |
| 7 | 4-nitro | 48 | 115-116 | Blanco | 30 |
| 8 | 4-trifluorometil | 46 | 114-116 | Blanco | 27 |

9. CONCLUSIONES

Fue factible la síntesis de las tricetonas **9**, **10** y **11**, con buenos rendimientos que van del 70 al 75%.

También fue posible la síntesis de los bicíclo **6**, **7** y **8** mediante una secuencia de dos reacciones aldólicas sobre tricetonas del tipo **9**, **10** y **11**, utilizando ácido acético y piperidina en benceno a reflujo, con rendimientos químicos regulares que van del 45 al 48%.

Se desarrolló una nueva metodología y se comprobó que es fácil obtener el sistema biciclo[3.3.1]nonenona a partir de materias primas de fácil acceso y condiciones suaves, además de llevarla a cabo en un solo paso de reacción (one pot).

Cabe mencionar, que cuando las reacciones de las tricetonas se llevan a cabo en los disolventes tolueno y xileno, los tiempos de reacción se abaten de 24 a 2 horas aproximadamente.

De igual forma, es importante señalar que una de las estructuras de este trabajo (compuesto 10³⁹) se publicó en la revista internacional *Journal of Molecular Structure*, donde se corrobora su estructura, perteneciente al grupo de bicíclo tipo [3.3.1]nonenonas, los cuales tienen interés tanto en el ramo farmacológico como en la síntesis orgánica.

10. Sugerencias

Se propone continuar las reacciones con más grupos atractores en posición 4, así como en las otras posiciones 2 y 3, del fenilo.

También se propone llevar a cabo estas reacciones con grupos donadores en la posición 4, así como en las otras posiciones 2 y 3, del fenilo.

Se sugiere, llevar a cabo las reacciones de los biciclos en los disolventes tolueno y xileno, para abatir los tiempos de reacción.

11. REFERENCIAS

1. Cuesta-Rubio, O., Padron, A., Castro, H. V., Pizza, C., Rastrelli, L. Aristophenones A and B. A New Tautomeric Pair of Polyisoprenylated Benzophenones from *Garcinia aristata*. *J. Nat. Prod.* **2001**; 64(7): 973-975.
2. Winkelmann, K., Heilmann, J., Zerbe, O., Rali, T., Sticher, O. New Prenylated Bi- and Tricyclic Phloroglucinol Derivatives from *Hypericum papuanum*. *J. Nat. Prod.* **2001**; 64(6): 701-706.
3. Nakatani, M., Abdelgaleil, S. A. M., Kurawaki, J., Okamura, M., Iwagawa, T., Doe, M. Antifeedant Rings B and D Opened Limonoids from *Khaya senegalensis*. *J. Nat. Prod.* **2001**; 64: 1261-1265.
4. Weng, J.-R., Lin, C.-N., Tsao, L.-T., Wang, J.-P. Novel and Anti-Inflammatory Constituents of *Garcinia subelliptica*. *Chem. Eur. J.* **2003**; 9(9): 1958-1963.
5. Šavikin-Fodulović, K., Aljančić, I., Vajs, V., Menković, N., Macura, S., Gojgić, G., Milosavljević, S. Hyperatomarin, an Antibacterial Prenylated Phloroglucinol from *Hypericum atomarium* ssp. *degenii*. *J. Nat. Prod.* **2003**; 66(9): 1236-1238.
6. Hua, Y., Liu, H.-Y., Ni, W., Chen, C.-X., Lu, Y., Wang, C., Zheng, Q.-T. 5 α -Steroidal Glycosides from *Parepigynum funingense*. *J. Nat. Prod.* **2003**; 66(6): 898-900.
7. Lin, Y.-L., Wu, Y.-S. Polyprenylated Phloroglucinol Derivatives from *Hypericum sampsonii*. *Helv. Chim. Acta.* **2003**; 86(6): 2156-2163.
8. Wu, J., Zhang, S., Xiao, Q., Li, Q., Huang, J., Long, L., Huang, L. Xyloccensin L, a novel limonoid from *Xylocarpus granatum*. *Tetrahedron Lett.* **2004**; 45(12): 591-593.
9. Stierle, D. B., Stierle, A. A., Hobbs, J. D., Stokken, J., Clardy J. Berkeleydione and Berkeleytrione, New Bioactive Metabolites from an Acid Mine Organism. *Org. Lett.* **2004**; 6(6): 1049-1052.
10. Momose, T., Toshima, M., Seki, S., Koike, Y., Toyooka, N., Hirai, Y. Bicyclo[3.3.1]nonanes as synthetic intermediates. Part 21.1 Enantiodivergent synthesis of the cis, cis 2,6-disubstituted piperidin-3-ol chiral building block for alkaloid synthesis. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1997**; 1(13): 2005-2014.

11. Gambacorta, A., Tofani, D., Lupattelli, P., Tafi, A. Desymmetrisation of *meso*-methylcyclooctanones. Highly enantioselective synthesis of C₈ *syn*-isoprenoid and *syn,syn*-deoxypropionate subunits from a bicyclo[3.3.1]nonane precursor. *Tetrahedron Lett.* **2002**; 43(12): 2195-2198.
12. Geirsson, J. K. F., Eiriksdottir, E. G. Base-Induced Rearrangement of Bicyclo[3.3.1]nonan-3-ones to Polysubstituted Hexahydronaphthalenes. *Synlett.* **2001**; 2001(5): 0664-0666.
13. Peters, J. A. Synthesis of Bicyclo [3. 3. 1] nonanes. *Synthesis.* **1979**; 1979(5): 321-336.
14. Butkus, E. Stereocontrolled Synthesis and Reactions of Bicyclo[3.3.1]nonanes. *J. Synlett.* **2001**; 2001(12): 1827-1835.
15. Barluenga, J., Ballesteros, A., Santamaría, J., de la Rúa, R. B., Rubio, E., Tomás, M. β,β' - and α,β,β' -Annulation Reactions of Cyclic Enamines: Enantioselective Synthesis of Bicyclo[3.*n*.1]alkenones (*n* = 2, 3) and Tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octanes from Fischer Alkenyl Carbene Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**; 122(51): 12874-12875.
16. Byeon, C.-H.; Hart, D. J.; Lai, C.-S.; Unch, Reactions of Cyclohexanone Enamines With α,β -Unsaturated Thioesters and Selenoesters. *J. Synlett.* **2000**; 2000(1): 119-121.
17. Camps, P., González, A., Muñoz-Torrero, D., Simon, M., Zúñiga, A., Martins, M. A., Font-Bardia, M., Solans, X. Synthesis of Polysubstituted Bicyclo[3.3.1]nonane-3,7-diones from Cyclohexa-2,5-dienones and Dimethyl 1,3-Acetonedicarboxylate. *Tetrahedron.* **2000**; 56(41): 8141-8151.
18. Yang, J.-D., Kim, M.-S., Lee, M., Baik, W., Koo, S. Highly Efficient Synthesis of Bicyclo[3.3.1]nonane Skeleton. *Synthesis.* **2000**; 2000(6): 801-804.
19. Klaić, L., Velković, J., Mlinarić-Majerski, K. ChemInform Abstract: Convenient Synthesis of Novel 1,3,7-Trisubstituted Bicyclo[3.3.1]nonane Derivatives. *Synth. Commun.* **2002**; 32(24): 89-97.
20. Simon, C., Peyronel, J.-F., Clerc, F., Rodriguez, J. Selective Transformations of β -Keto Esters, Promoted by Dowex Basic Ion-Exchange Resins. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**; 2002(19): 3359-3364.

21. Barluenga, J., Ballesteros, A., de la Ru' a, R. B., Santamar' a, J., Rubio, E., Tom' as, M. Group 6 Heteroatom- and Non-Heteroatom-Stabilized Carbene Complexes. β, β' - and α, β, β' -Annulation Reactions of Cyclic Enamines. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**; 125(7): 1834-1842.
22. Miesch, M.; Mislin, G.; Franck-Neumann, M. Access to the Bicyclo[5.3.1]undecadiene Ring System by Two Carbon Ring Enlargement of Bicyclo[3.3.1]nonane Derivatives. *Synlett.* **1996**; 1996(4): 385-386.
23. Takagi, R, Nerio, T, Miwa, Y., Matsumura, S., Ohkata, K. Construction of the bicyclo[3.3.1]nonenone core by successive Michael reactions of 2-cyclohexenone derivatives. *Tetrahedron lett.* **2004**; 45(40): 7401–7405.
24. Spessard, S. J., Stoltz, B. M. Progress toward the Synthesis of Garsubellin A and Related Phloroglucins: The Direct Diastereoselective Synthesis of the Bicyclo[3.3.1]nonane Core. *Org. Lett.* **2002**; 4(11): 1943-1946.
25. Morrison, R. T., Boyd, R. N., Qu' imica Org' anica, Quinta Edici' on, Allyn and Bacon. Inc., Boston, Massachusetts, E.U.A., **1998**, 400-455, 889-908.
26. Sergio N.F. Bruno et al, Selective identification and quantification of saccharin by liquid chromatography and fluorescence detection, *Food Chemistry.* **2014**(159): 309–315.
27. Sharma, M., Joshi, P., Kumar, N., Joshi, S. Rohilla, S., Roy, N., Rawat, D., Synthesis, antimicrobial activity and structure activity relationship study of N,N-dibenzyl-cyclohexane-1,2-diamine derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2011**(46): 480-487.
28. a) Wade, L. G. Jr., Qu' imica Org' anica, Quinta Edici' on, Pearson Educaci' on, S. A., Madrid, Espa' na, **1994**, 117-118.
- b) Akita, H., Nozawa, M., Shimizu, H., Synthesis of decalin type chiral synthons based on enzymatic functionalisation and their application to the synthesis of (-)-ambrox and (+)-zonarol, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**(9):1789–1799.
- c) Dejmek, M., H' rebabeck' y, H., Šala, M., Dra' cinsk' y, M., Prochazkova, E., Leyssen, P., From norbornane-based nucleotide analogs locked in South conformation to novel inhibitors of feline herpes virus, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**(22): 2974–2983.

- d) Miyata, K., Möller, G., Schepmann, D., Wünsch, B., Pyridine analogues of spirocyclic r1 receptor ligands, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2014**, 4277–4284.
29. Lim, S., Min, Y., Choi, B., Kim, D., Yoon, I., Leec, S., Leea, I., A new and efficient route for 1,3,3-triketones, *Tetrahedron Lett.* **2001**(42): 7645–7649
30. Lin, C., Shih, J., Chen, C., Yang, D., Synthesis of novel triketone-based acidichromic colorants, *Tetrahedron Lett.* **2005**(46): 5033–5037.
31. Jiménez-Cruz, F.; Maldonado, G. L. A.; Cetina, R. R.; Ríos, O. H. Synthesis of 1-aryl-1,3-diketones containing the dimethyl malonate moiety, *Synth. Commun.* **2000**(30): 3439.
32. Jiménez-Cruz, F.; Maldonado, G. L. A.; Cetina, R. R. A Simple 1,5 - 1,3-Diketone Rearrangement, *Tetrahedron Lett.*, **1998**(39): 2685-2688.
33. Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Kim, S.; Wei, H. X. Synthesis of the Fully Functionalized Bicyclic Core of Garsubellin A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**; 121(19): 4724-4725.
34. Pichlmair, S., Mereiter, K., Jordis, U., Synthesis of orthogonally protected 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane-2-carboxylic acid—a versatile building block for the synthesis of cocaine analogues, *Tetrahedron Letters*, **2004**(45): 1481–1483.
35. Meltzer, P., Blundell, P., Chen, Z., Yong, Y., Madras, B., Bicyclo[3.2.1]octanes: Synthesis and inhibition of binding at the dopamine and serotonin transporters., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **1999**, 6(9): 857–862.
36. a) Fukuyama, Y.; Kuwayama, A.; Minami, H. Garsubellin A, a Novel Polyprenylated Phloroglucin Derivative, Increasing Choline Acetyltransferase (ChAT) Activity in Postnatal Rat Septal Neuron Cultures. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**; 45(5): 947-949.
b) Mehta, G., Bera, M., A rapid acquisition of the bicyclo[3.3.1]nonan-9-one core present in garsubellin A and related Phloroglucins, *Tetrahedron Letters*, **2006**(47): 689–692.
37. A., Nielsen, W., Houlihan, The aldol condensation, *Org. React.*, **1968**(16): 1
38. M., Jung, A review of annulation, *Tetrahedron*, **1976**(32): 3-31.
39. Jiménez-Cruz, F.; Fragoza-Mar, L.; Carreón-Sánchez, R.; Ríos-Olivares, H.; García Gutierrez, J. Molecular structure of novel derivative of bicyclo [3.3.1]non-3-

ene-2-one: Experimental and theoretical study, *J. Mol. Struct.*, **2013**(1047): 332-337

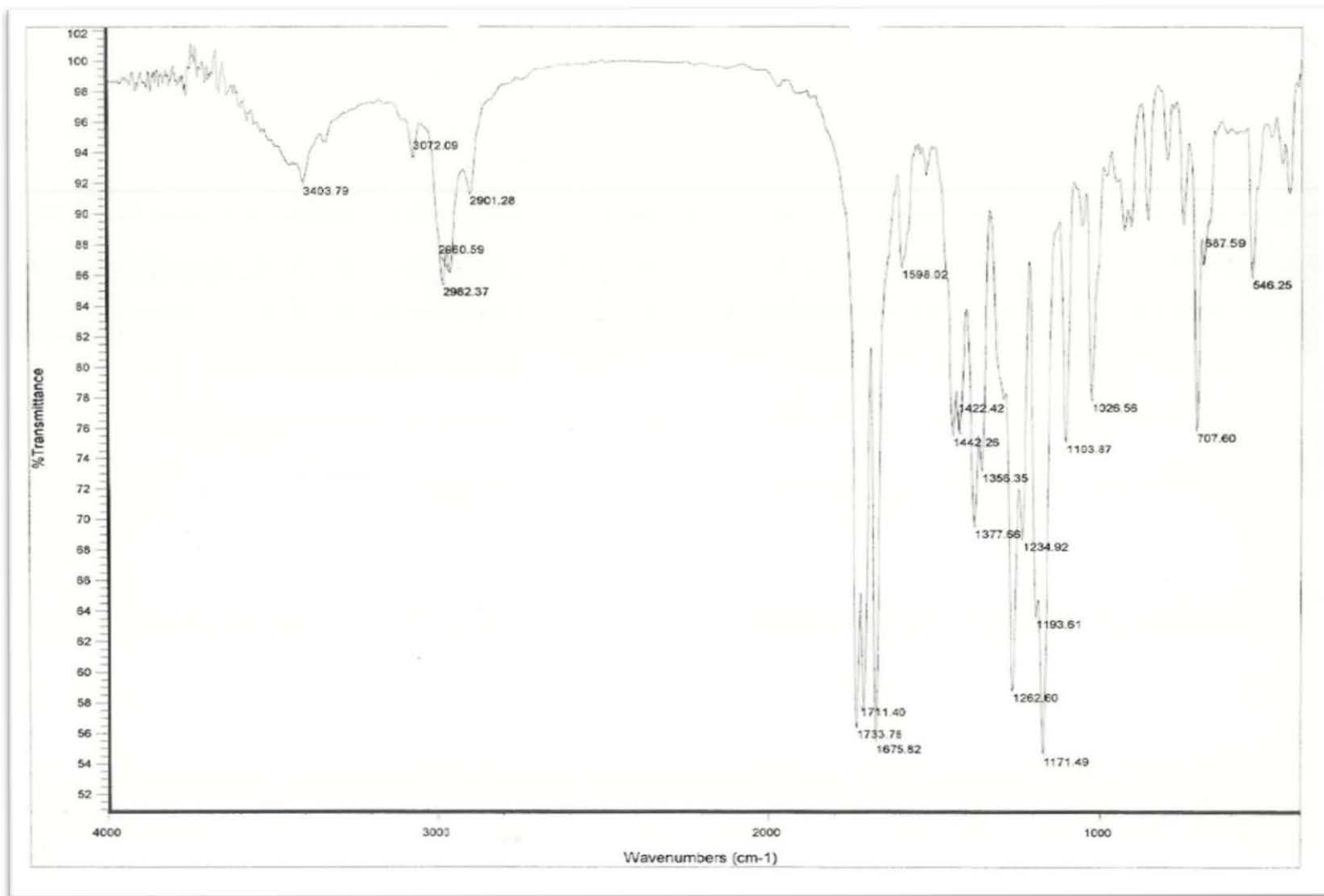
40. Según, para su interpretación, las tablas reportadas en: Silverstain, R.; Webster, F.; Kiemle, D. Spectrometric identification of organic compounds, séptima edición, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, EEUU, **2005**, 119-124, 188-190.

12. ANEXOS

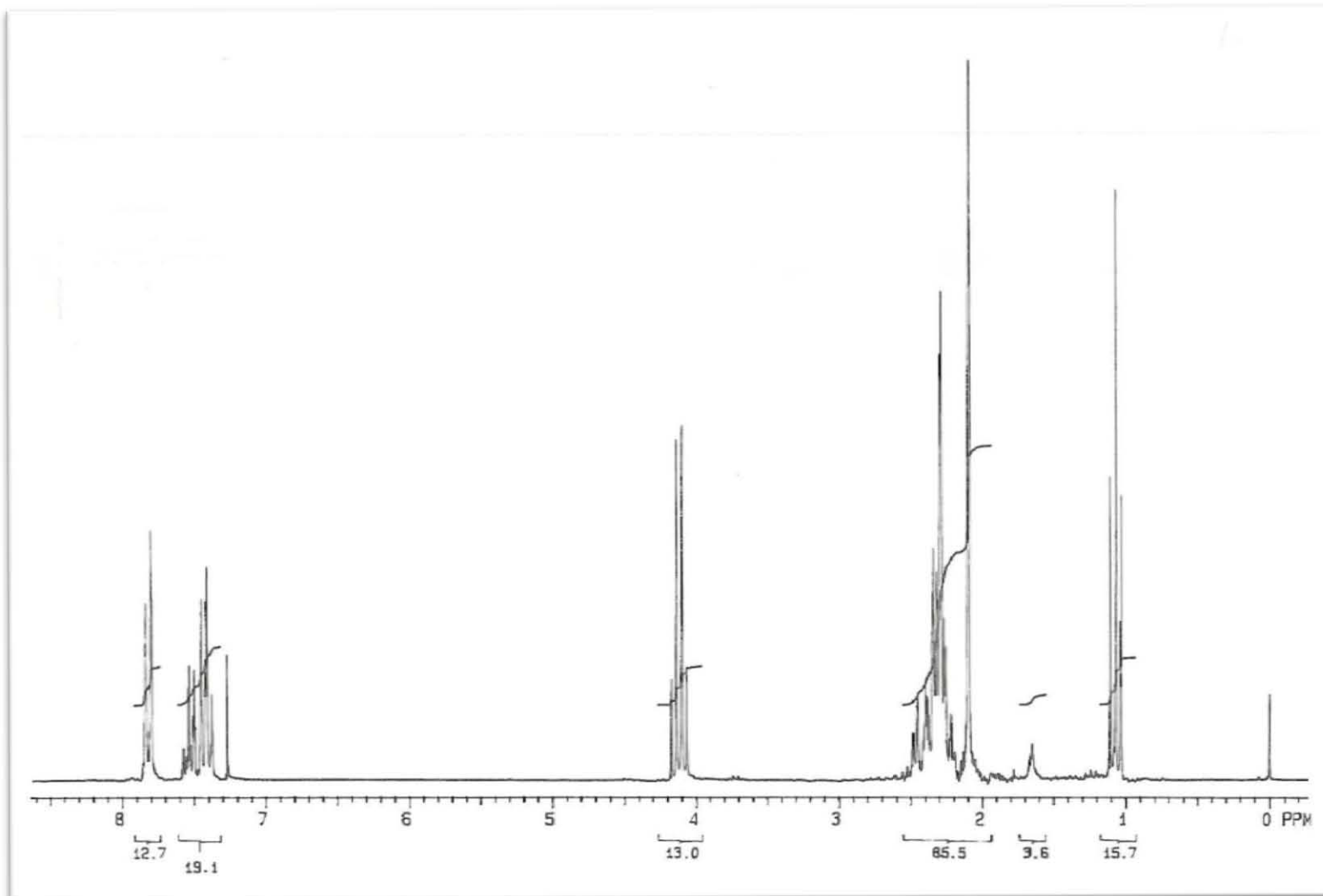
Espectros de los compuestos 6, 7, 8, 9, 10 y 11

.

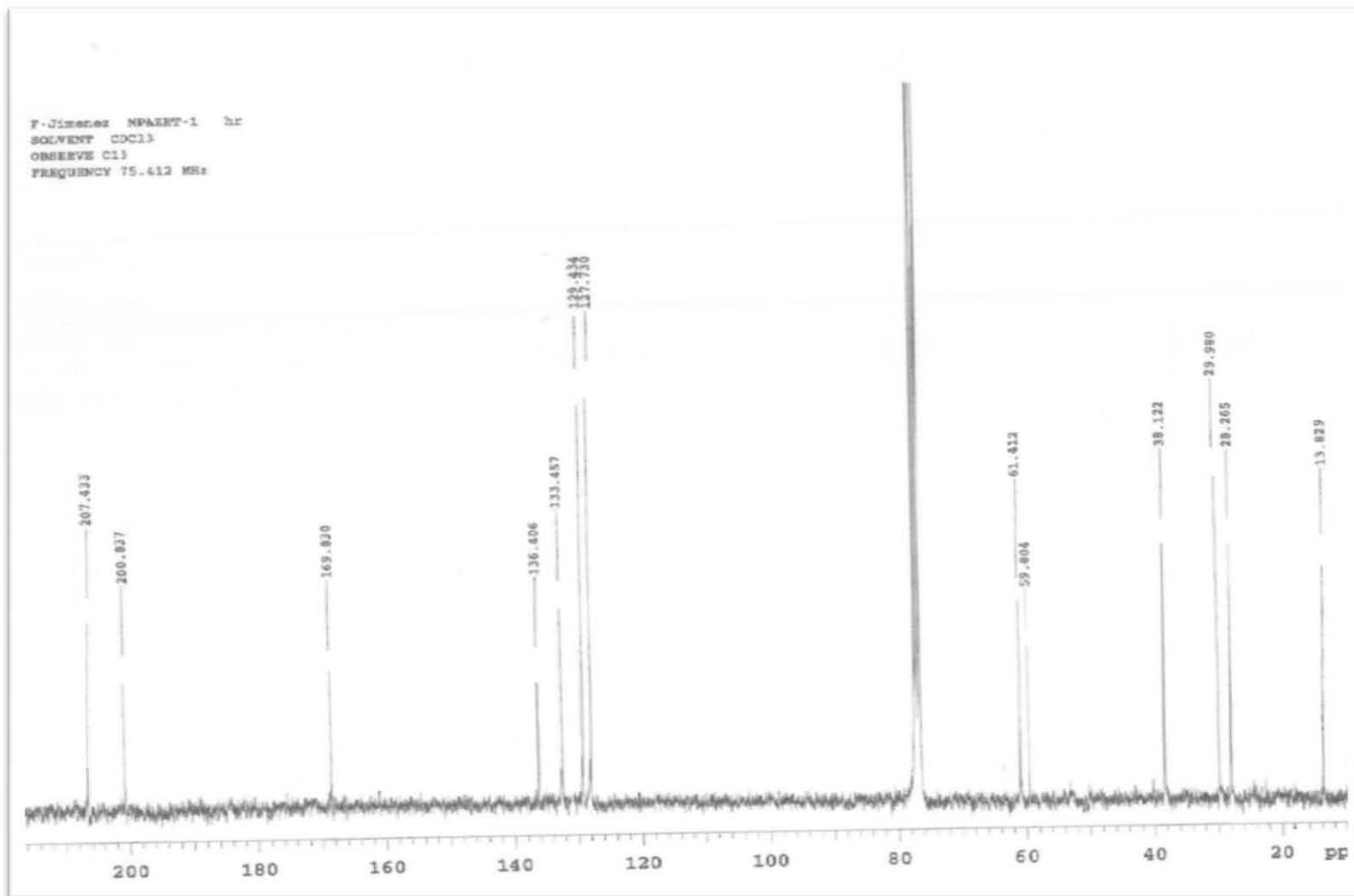
Espectro 1. IR del 2-benzoil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (9).



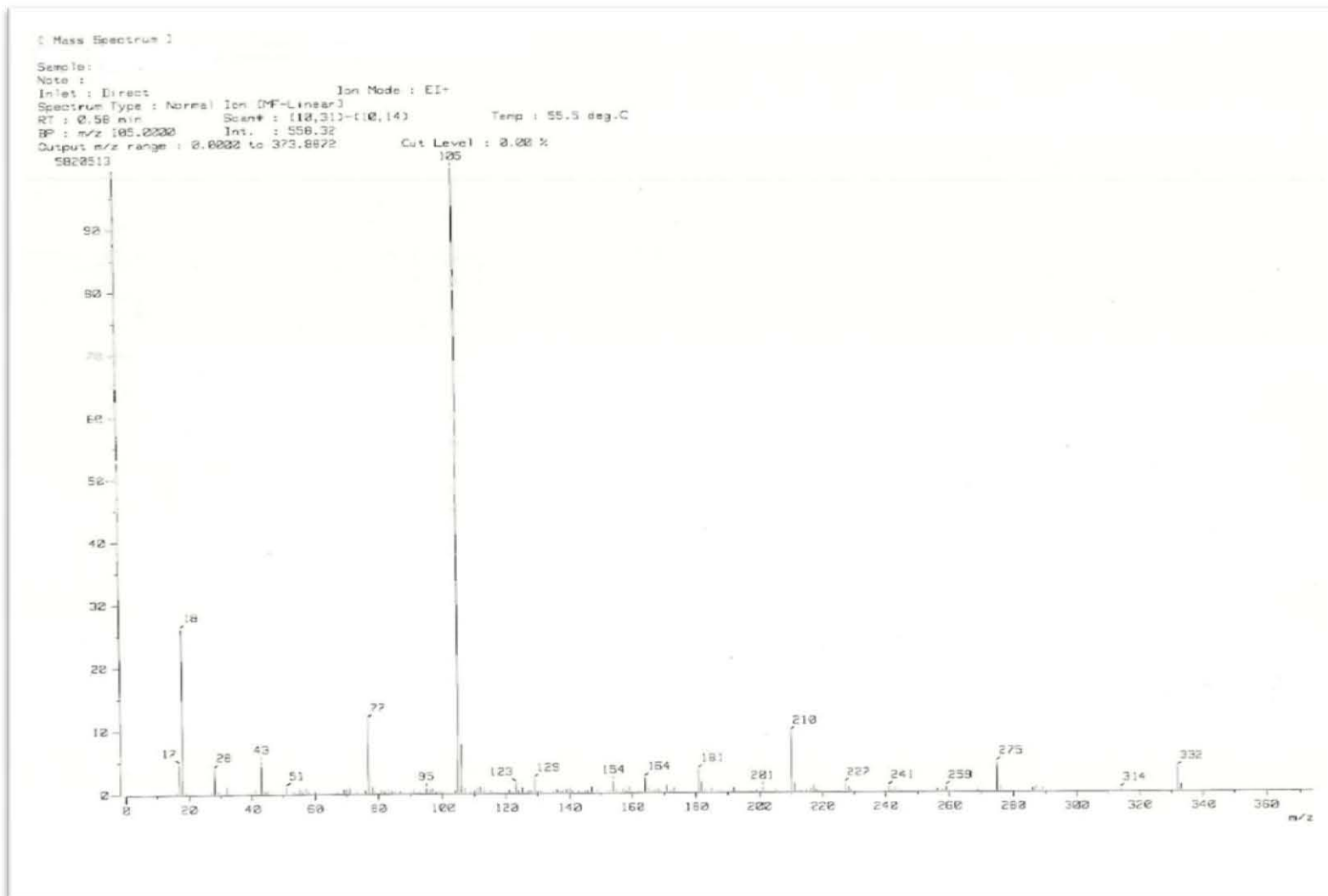
Espectro 2. RMN de ^1H del 2-benzoil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (9).



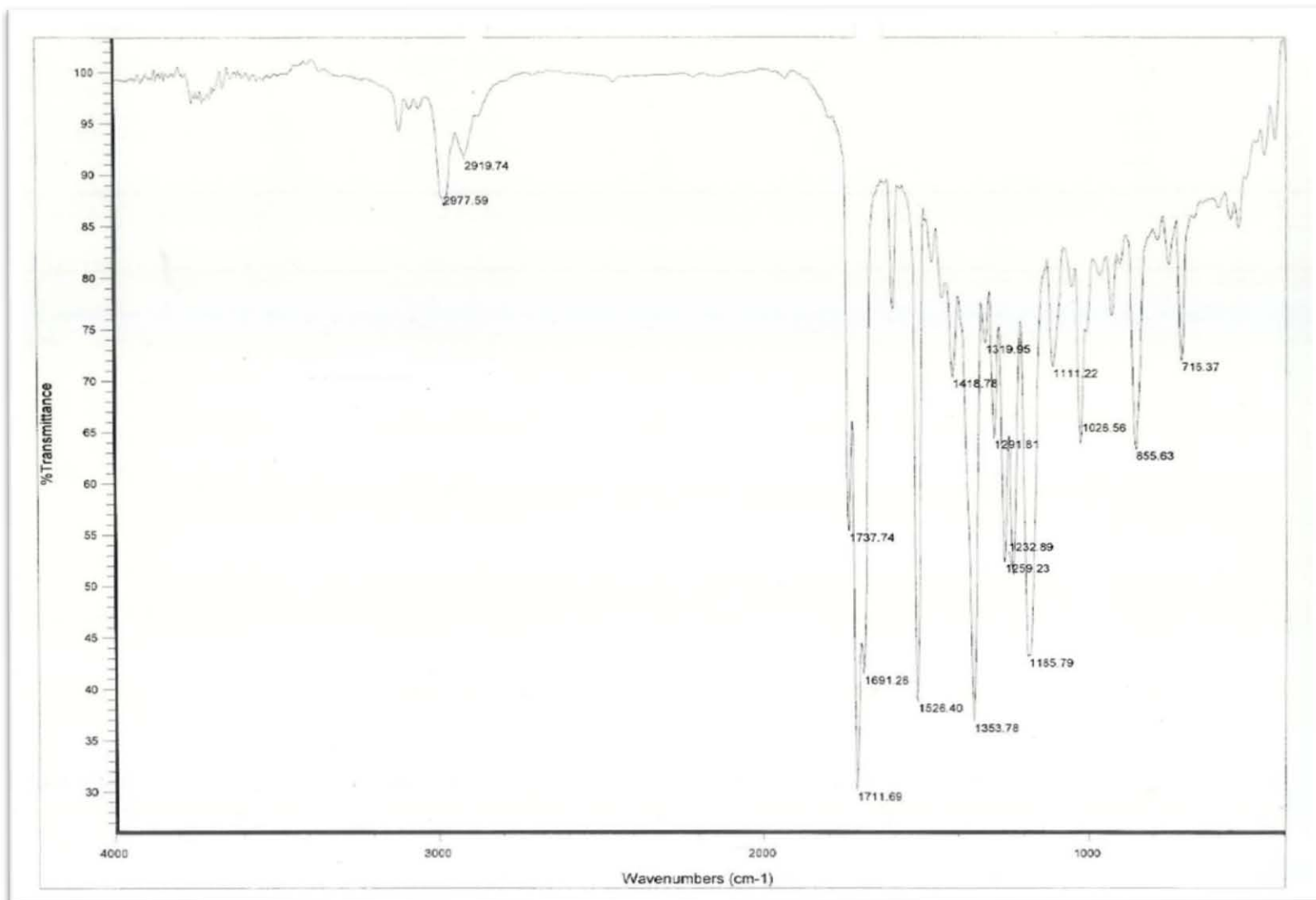
Espectro 3. RMN de ^{13}C del 2-benzoil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (9).



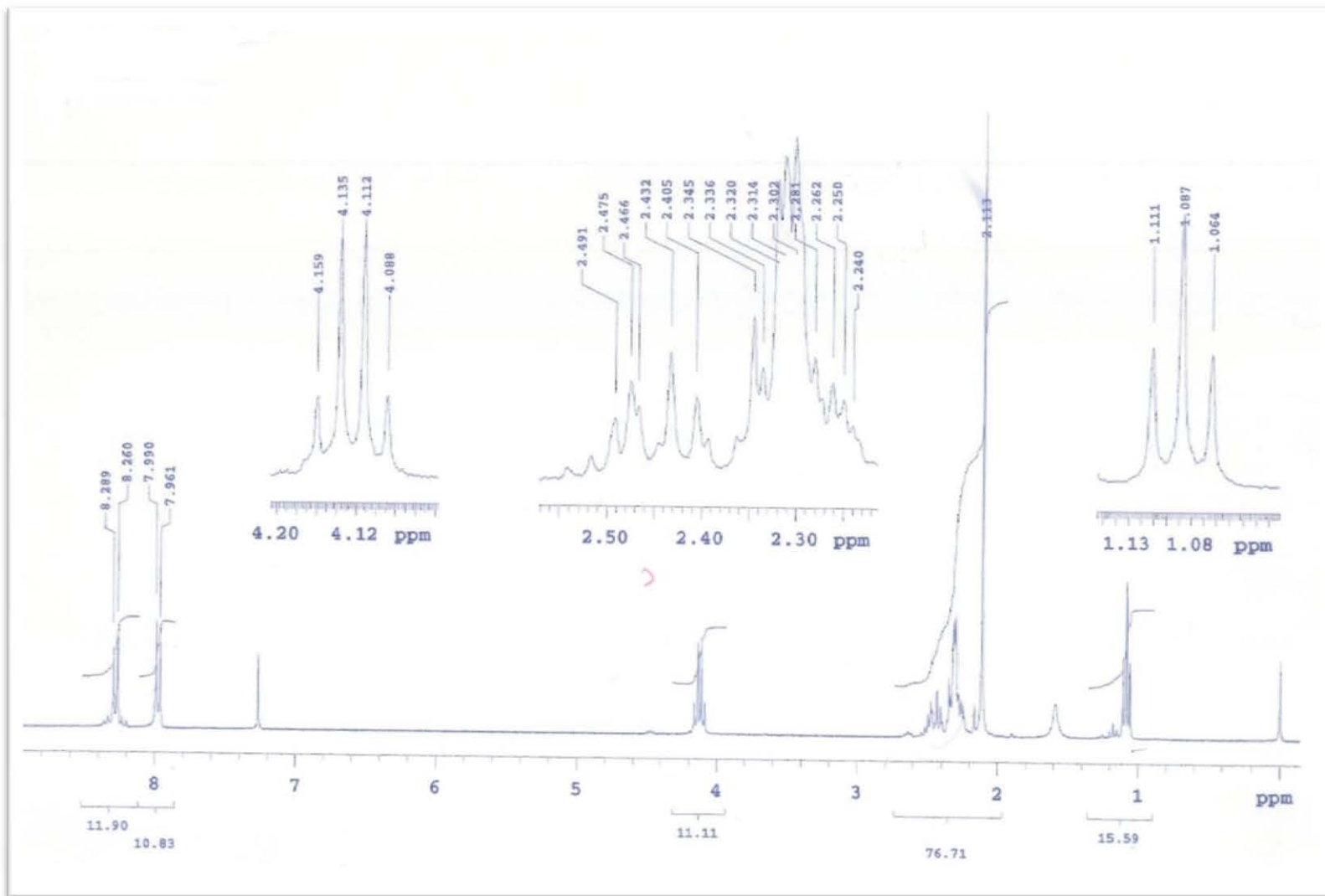
Espectro 4. Espectro de masas del 2-benzoil-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (9)



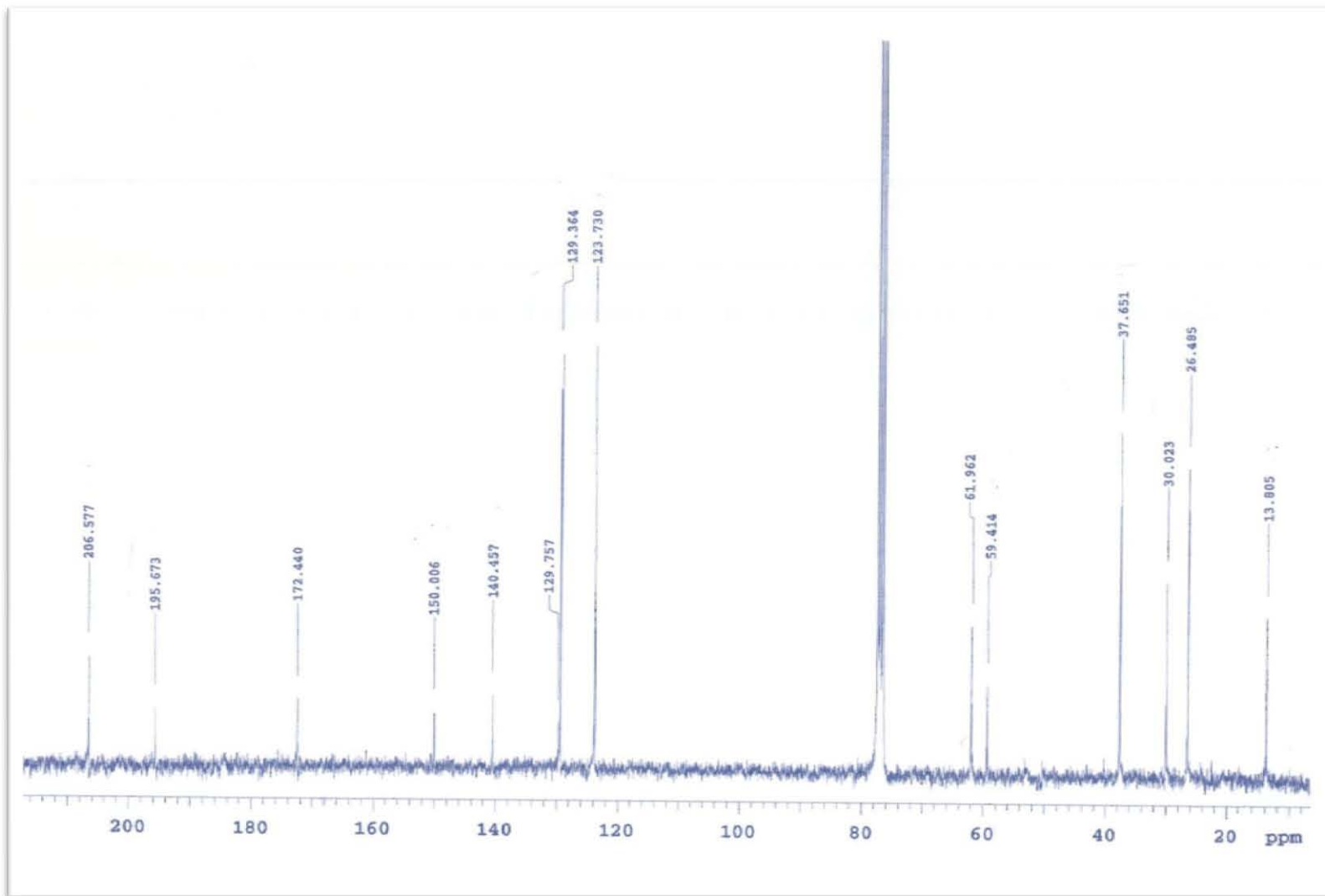
Espectro 5. IR del 2-(4'-nitrobenzoil)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (10)



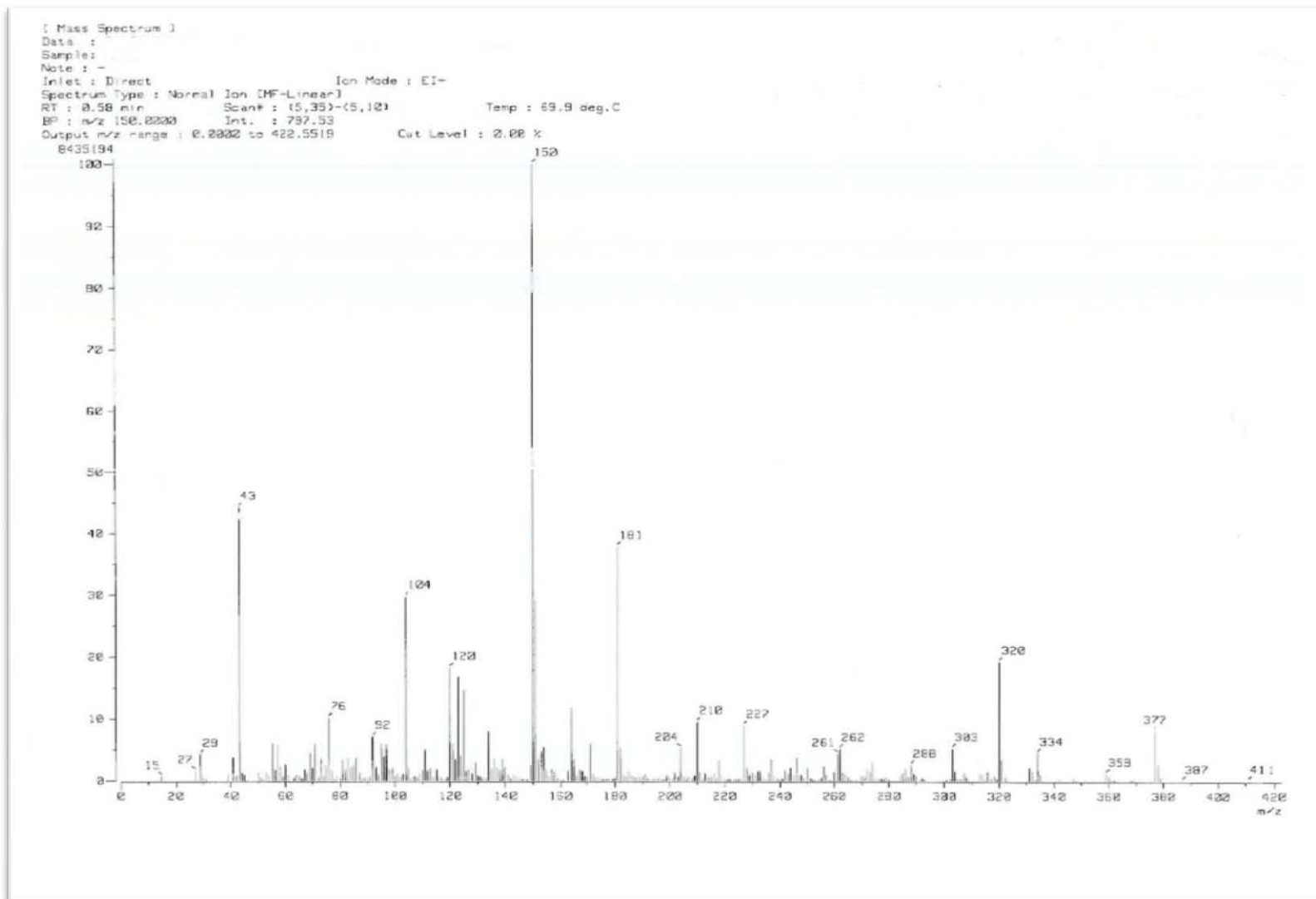
Espectro 6. RMN de ^1H del 2-(4'-nitrobenzoil)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (10).



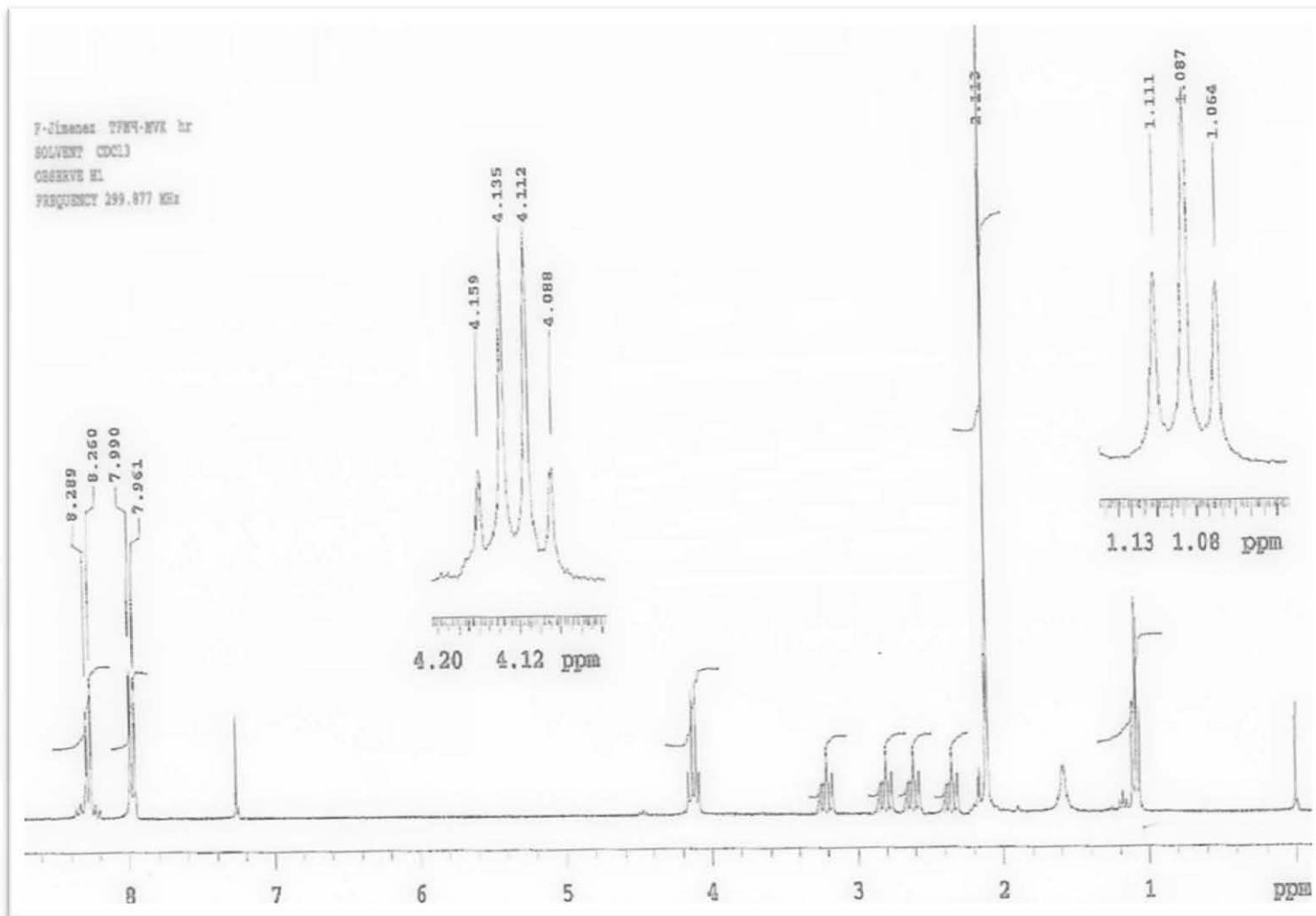
Espectro 7. RMN de ^{13}C del 2-(4''-nitrobenzoi)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (10).



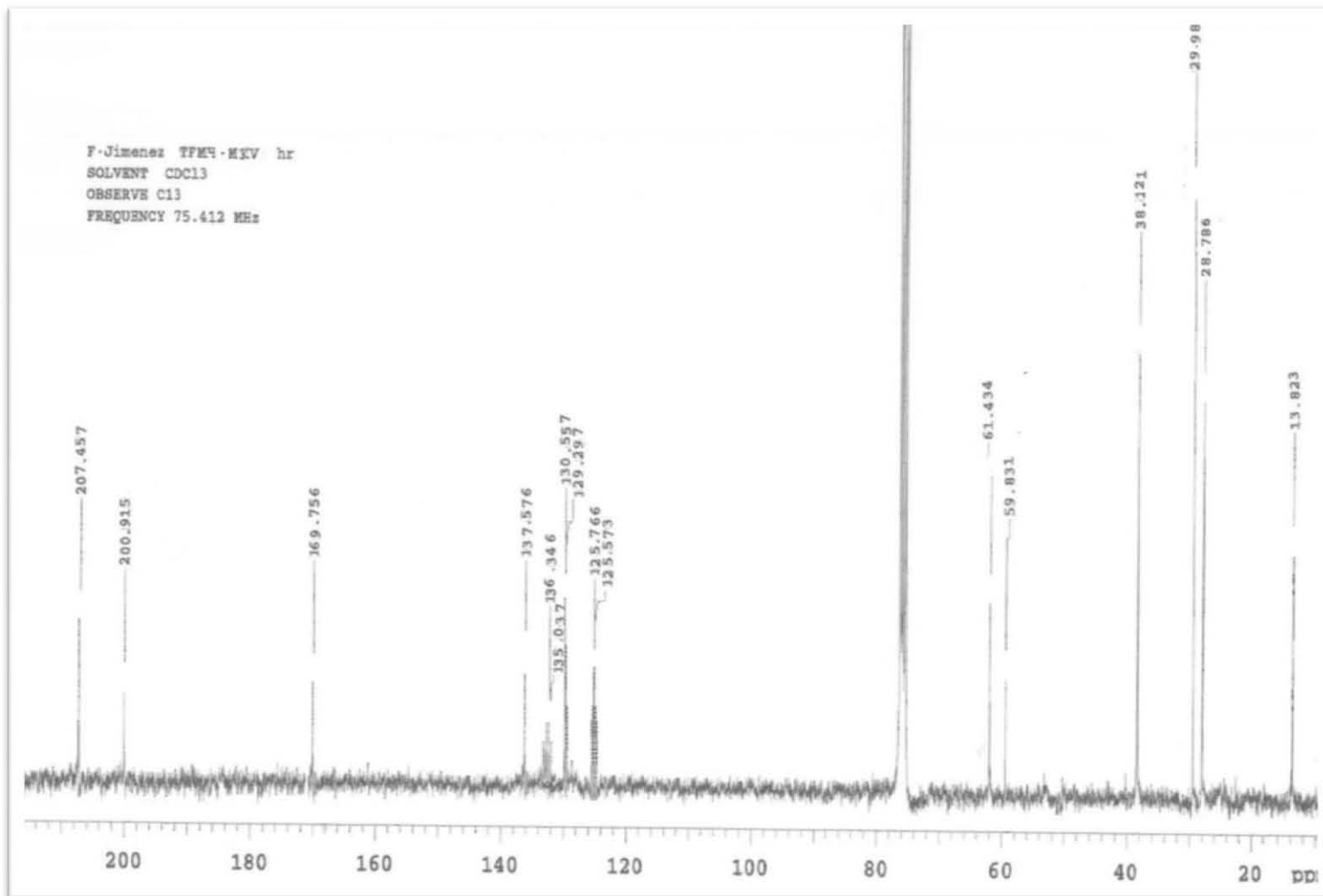
Espectro 8. Espectro de masas del 2-(4''-nitrobenzoi)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (10).



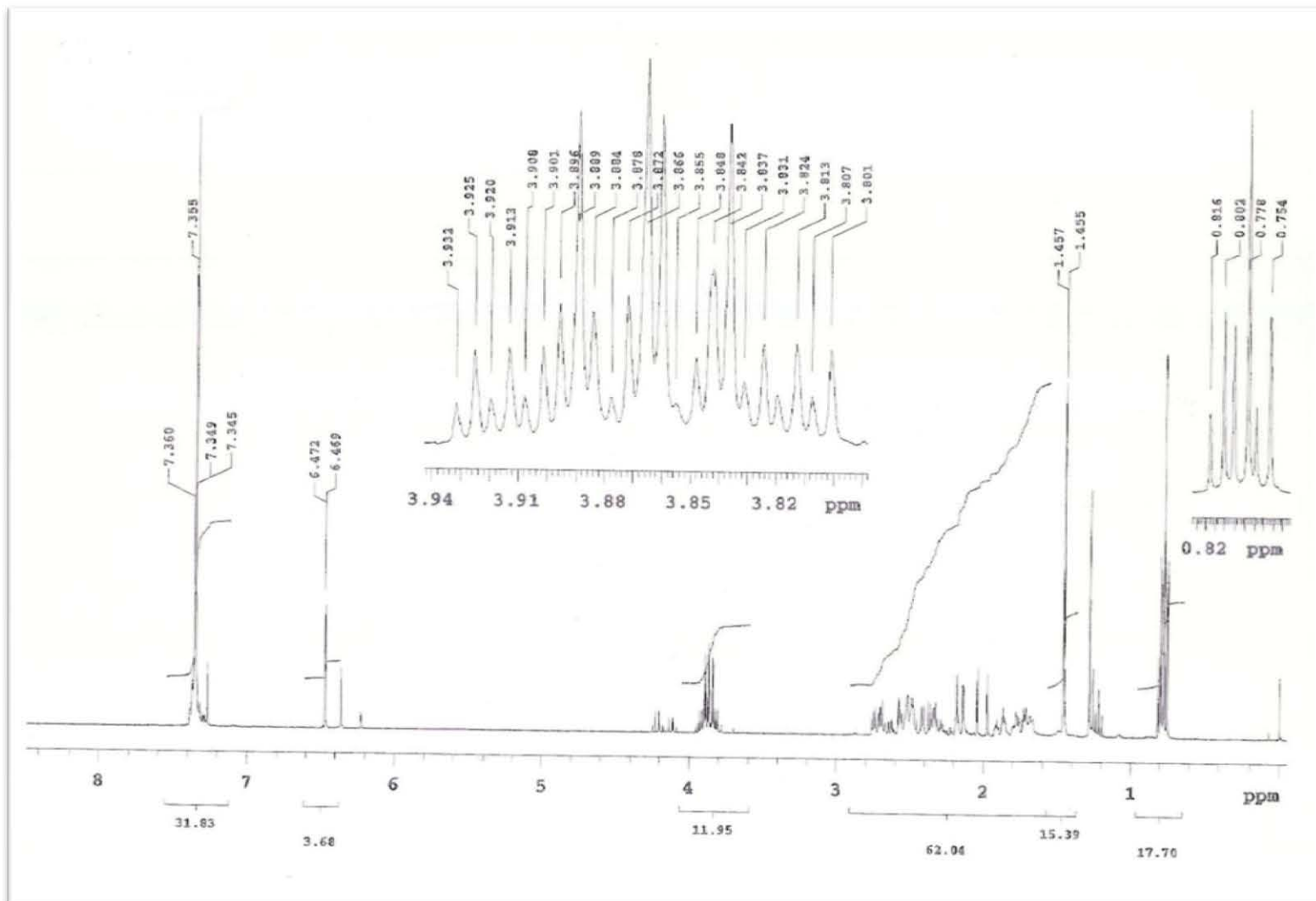
Espectro 9. RMN de ^1H del 2-(4'-trifluorometilbenzoil)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (11).



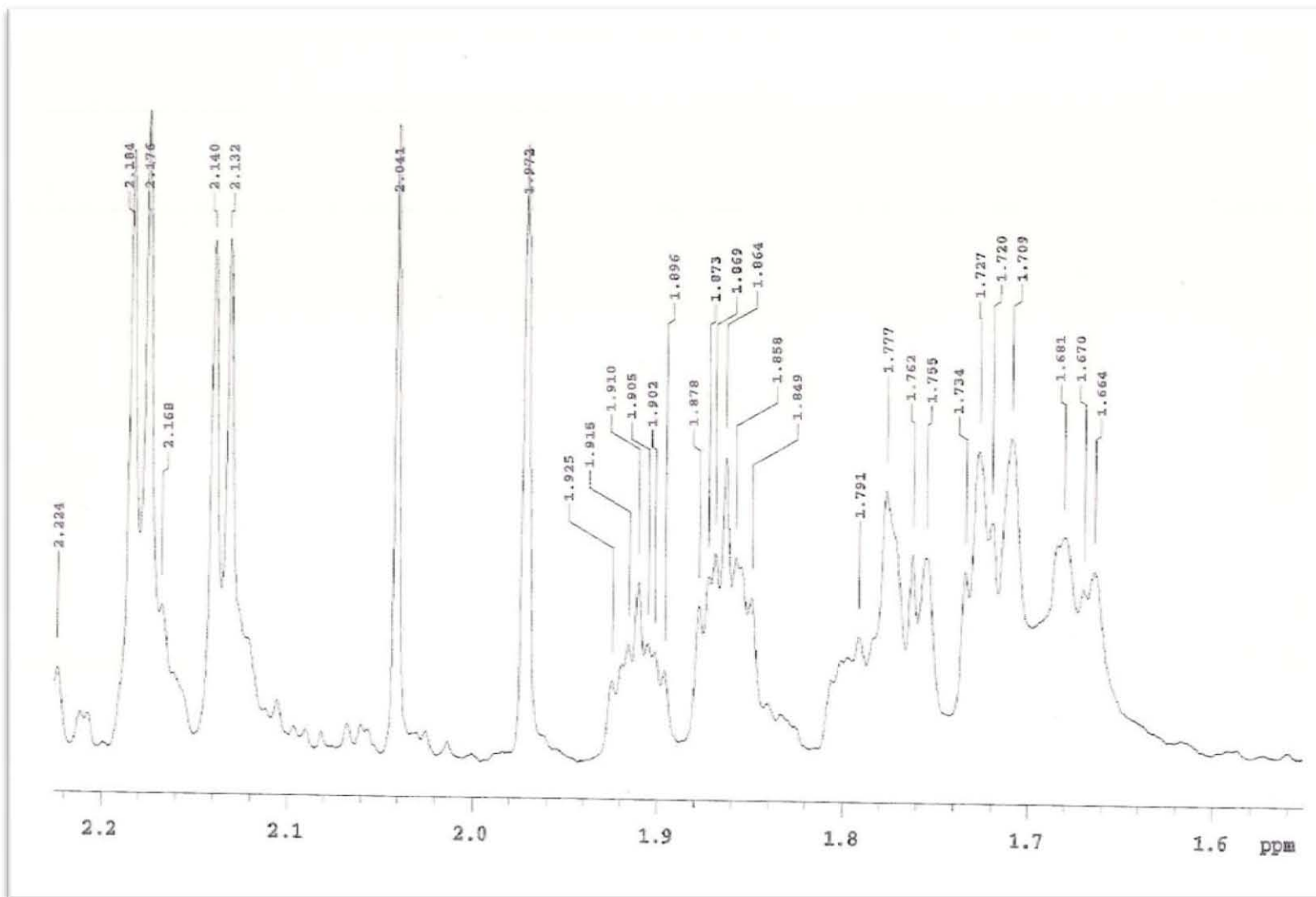
Espectro 10. RMN de ^{13}C del 2-(4'-trifluorometilbenzoi)-5-oxo-2-(3'-oxobutil)hexanoato de etilo (11).



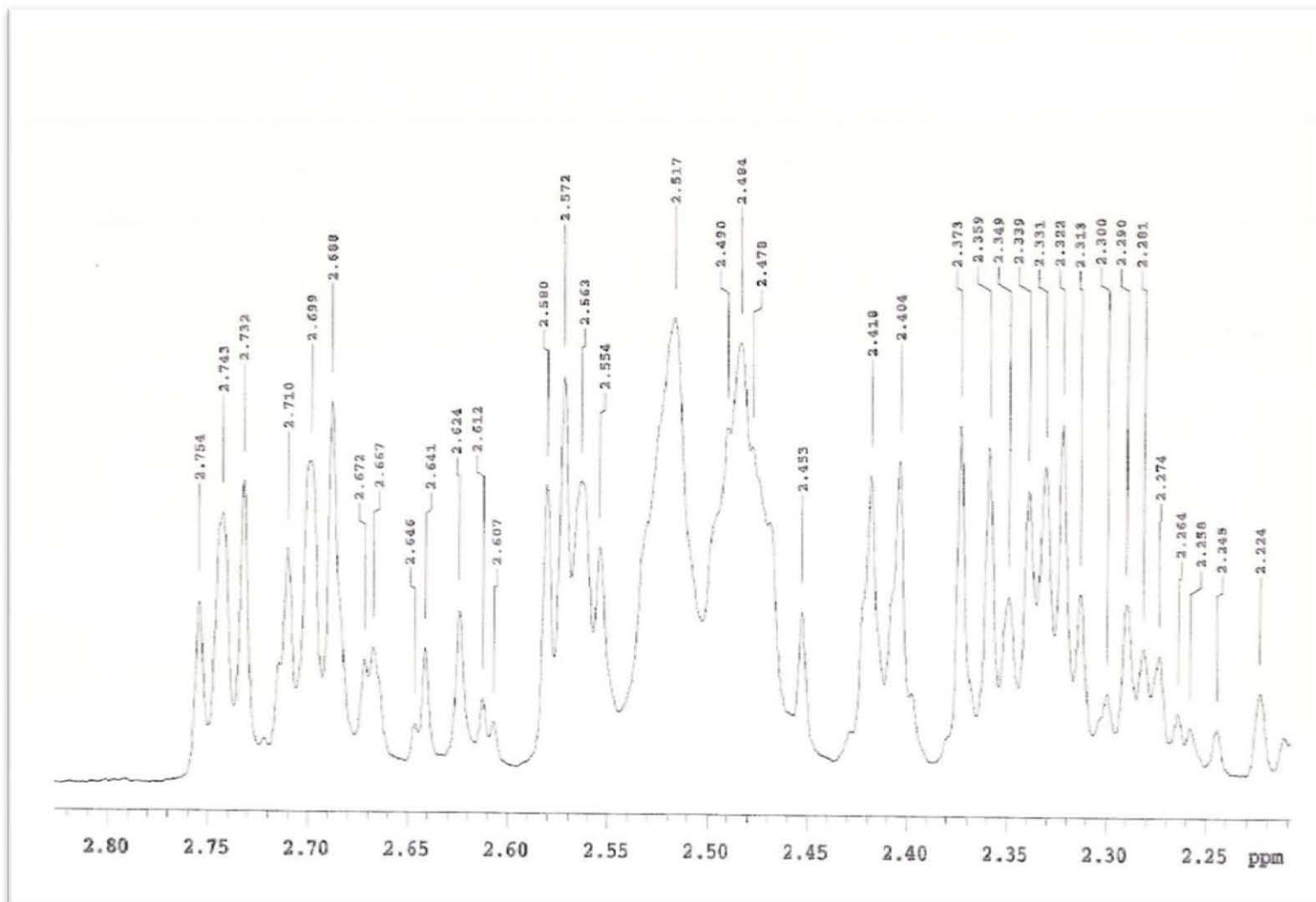
Espectro 11. RMN de ^1H del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-fenilbiciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (6).



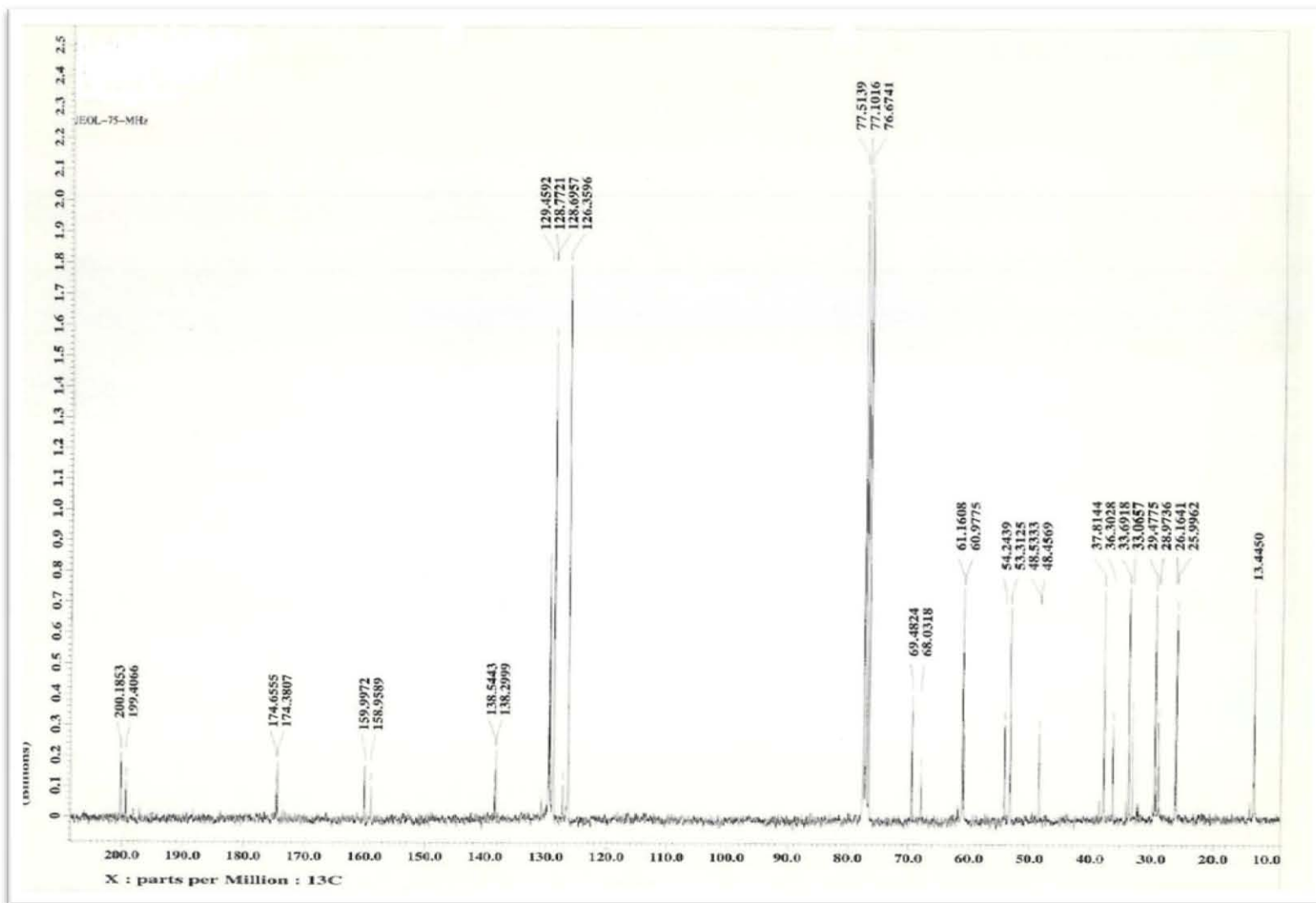
Espectro 12. Ampliación 1 del RMN de ^1H del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-fenilbiciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (6).



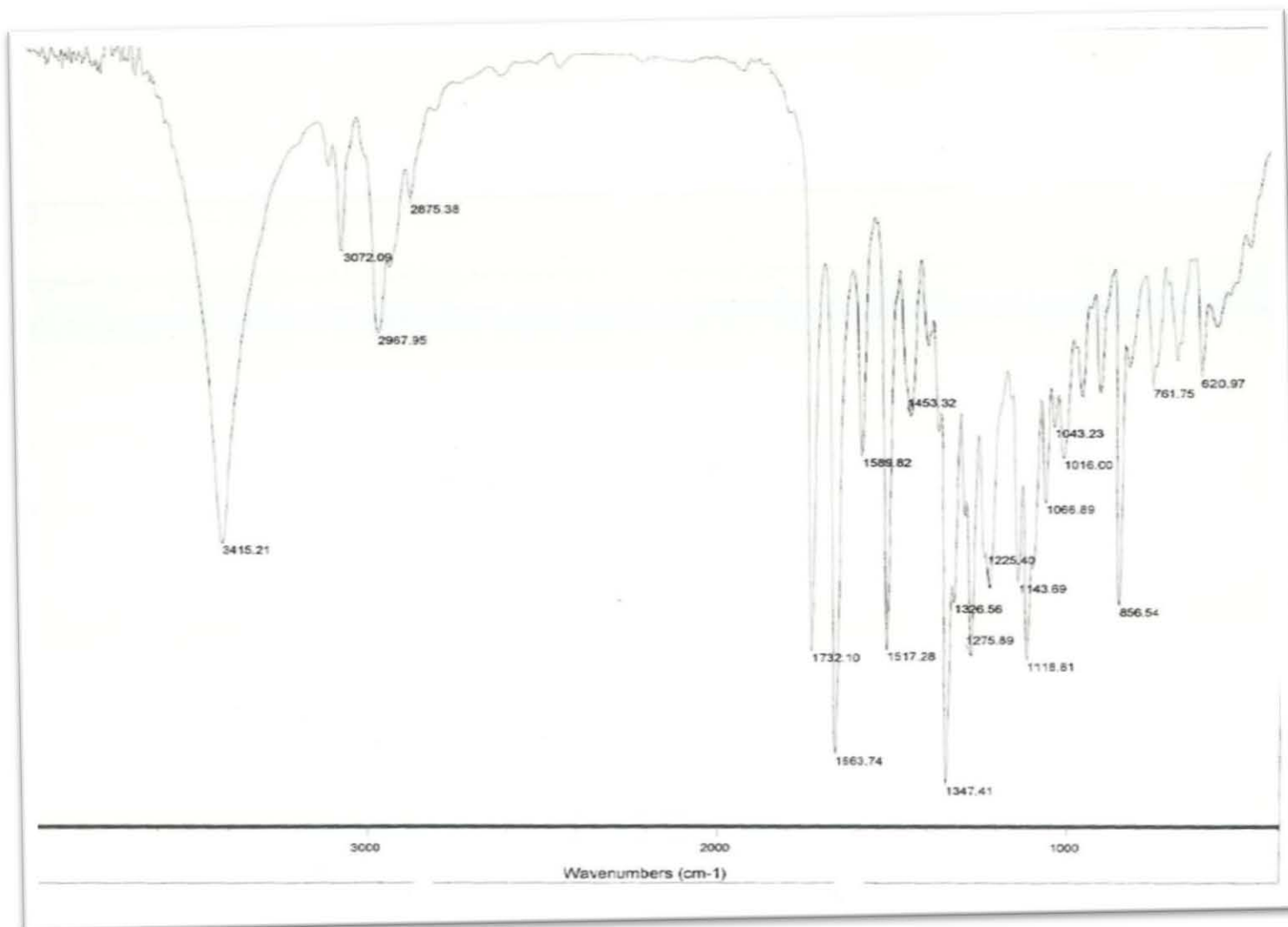
Espectro 13. Ampliación 2 del RMN de ^1H del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-fenilbiciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (6).



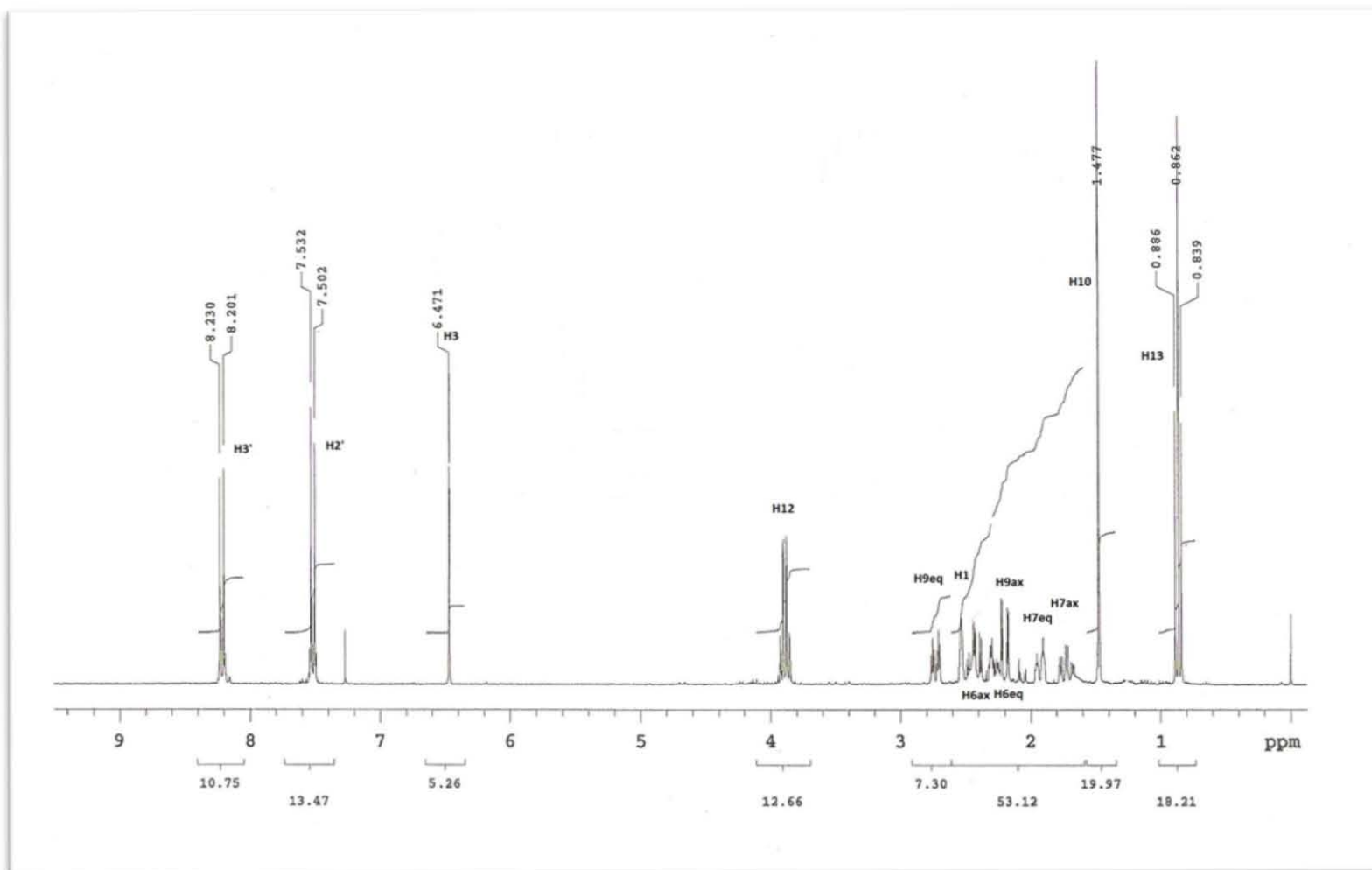
Espectro 14. RMN de ^{13}C del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-fenilbiciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (6).



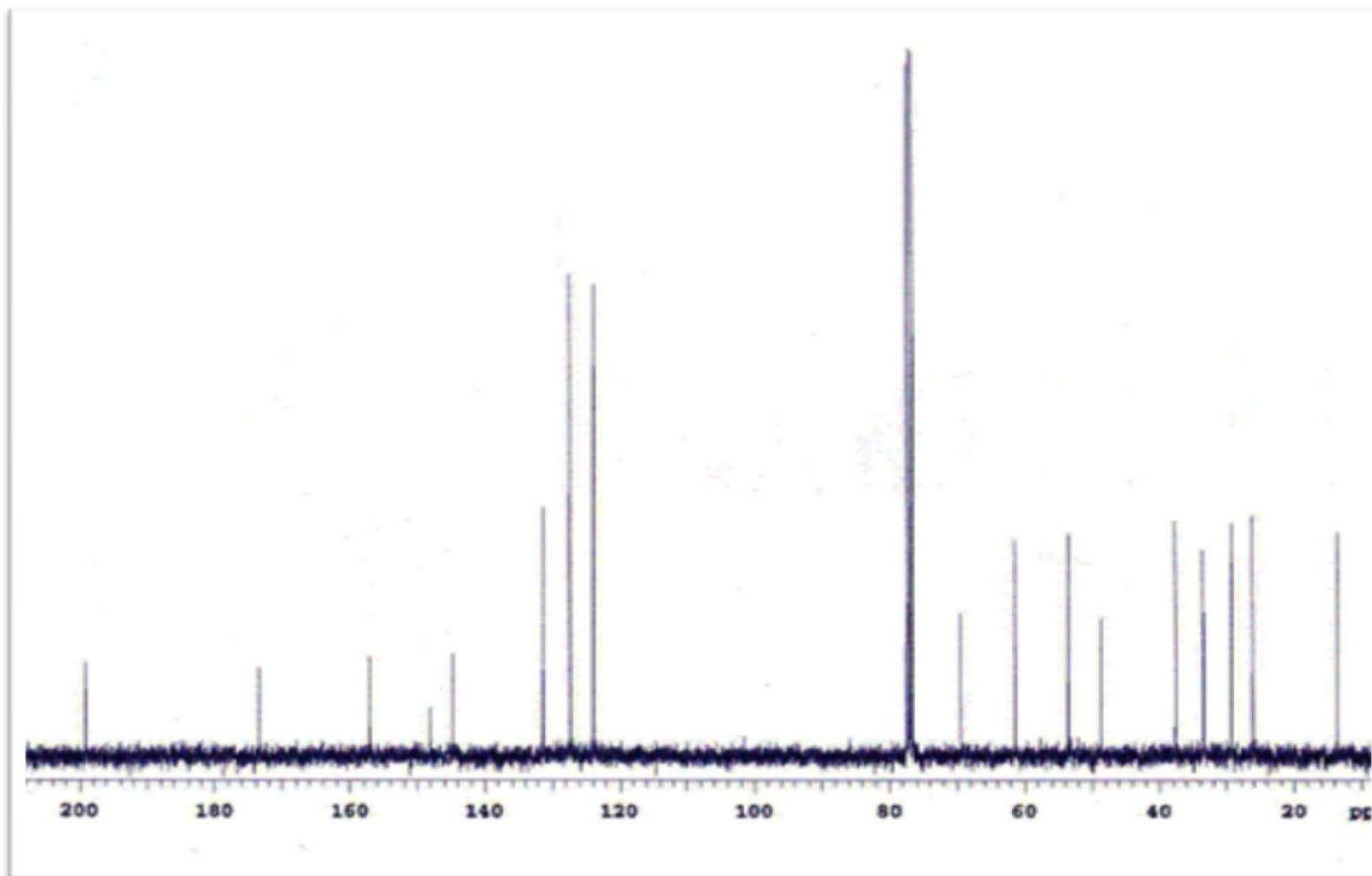
Espectro 15. IR del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-nitrofenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (7)



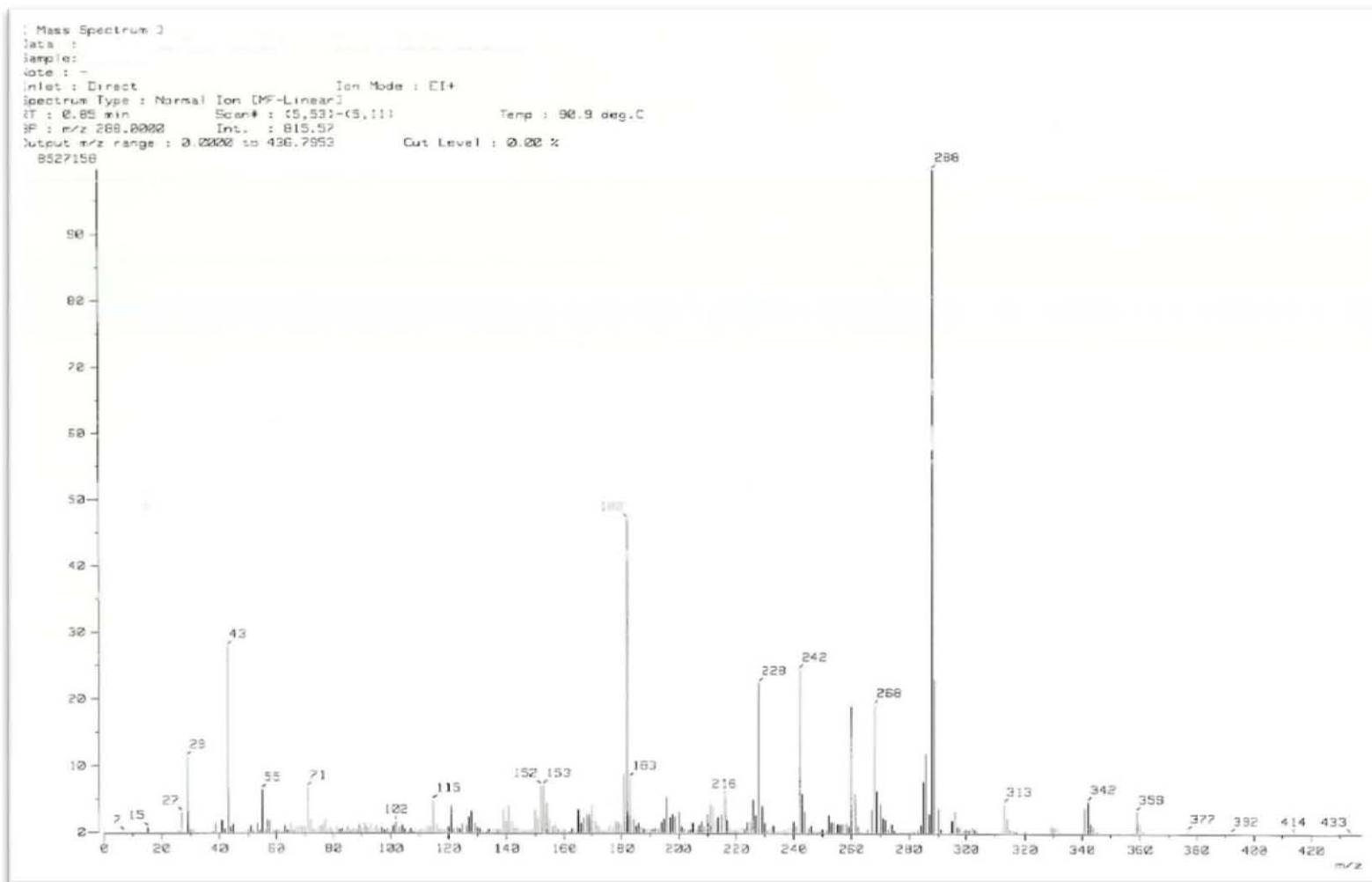
Espectro 16. RMN de ^1H del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-nitrofenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (7).



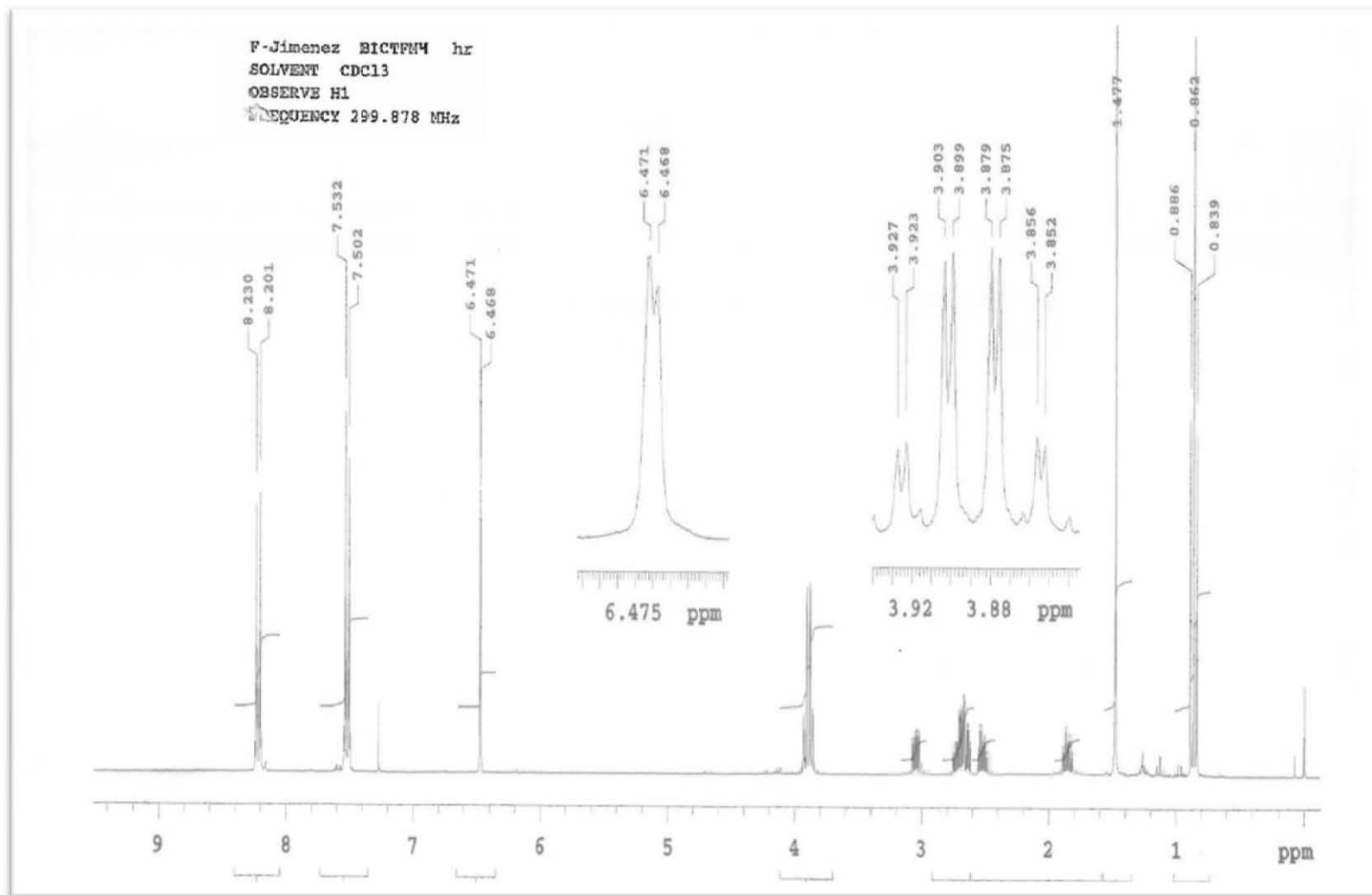
Espectro 17. RMN de ^{13}C del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-nitrofenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (7).



Espectro 18. Espectro de masas del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-nitrofenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (7).



Espectro 19. RMN de ^1H del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-trifluorometilfenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (8).



Espectro 20. RMN de ^{13}C del 5-etoxicarbonil-8-hidroxi-8-metil-4-(4'-trifluorometilfenil)biciclo[3.3.1]non-3-en-2-ona (8).

