



**Universitat Autònoma de Barcelona**

Departament de Química

**Procedimientos para la obtención de ciclobutanos  
quirales polifuncionalizados.**

**Utilización de precursores ciclobutánicos y estudio de  
la competencia entre fotocicloaddición [2+2] y  
fotoisomerización *Z-E* de olefinas.**

Memoria presentada en la Escola  
de Doctorat de la Universitat  
Autònoma de Barcelona para optar  
al grado de Doctora en Química  
por **Elena García Expósito**

Visto bueno,

**Rosa M. Ortuño Mingarro**

**Vicenç Branchadell i Gallo**

Cerdanyola del Vallès, Julio de 2002.

A mis padres y hermana

A mis abuelos

A Cristóbal

## **Agradecimientos**

Esta Tesis Doctoral se ha realizado en el Departamento de Química de la Universitat Autònoma de Barcelona, bajo la dirección de la Dra. Rosa Maria Ortuño i Mingarro y del Dr. Vicenç Branchadell i Gallo. A ellos quiero agradecer, muy sinceramente, la oportunidad que me han brindado al introducirme dentro del mundo de la investigación científica. Sin duda, sus conocimientos, sabios consejos y ayuda han sido fundamentales para poder llevar a cabo el trabajo de esta Tesis Doctoral.

También le agradezco al Dr. José Luis Bourdelande toda la ayuda prestada en la realización e interpretación de los resultados obtenidos en los experimentos de fotólisis de destello. Asimismo, quiero extender mi agradecimiento a los miembros de las Unidades de Química Orgánica y Química Física por la ayuda recibida a lo largo de estos años de investigación, especialmente a Luna, Montse y Mercè, secretarias y auxiliar de laboratorio, respectivamente. También requieren mención especial varias personas de la Facultat de Ciències por su ayuda desinteresada: Teo Parella y Rosa Segura (Servei de Ressonància Magnètica Nuclear), Josep Maria Paulís, Alba Eustaquio y José Manuel (Servei d'Anàlisi Química) y Ángel Álvarez (Servei de Cristal·lografia).

Agradezco a la Generalitat de Catalunya, así como a la Universitat Autònoma de Barcelona el soporte económico recibido.

Sin duda una de las cosas más importantes que me han sucedido durante estos últimos cinco años ha sido el poder compartir laboratorio, o despacho, con unos compañeros magníficos que me han ayudado y apoyado en todo momento. Cronológicamente, me gustaría agradecer al CQC: Robert, Gerard, Joan, Rafa, Marta, Elena Muray, Cristóbal y Gemma y, muy especialmente a Beta por sus consejos y ayuda al empezar mi etapa investigadora. Gracias a todos vosotros por los buenos momentos compartidos y por la gran amistad que nos une. A Sandra, Jose, Raúl, Ona y Ana les deseo mucha suerte en su faceta investigadora. Por supuesto, también agradezco, de todo corazón, a mis compañeros de “quifi” por la infinita paciencia que han tenido conmigo al ayudarme a resolver más de un problema informático: Óscar,

Luis, Jean Didier, Xavi, Marc y Adrià. A los más nuevos, Erika y Albert, también os deseo mucha suerte.

Sin embargo, este agradecimiento se podría extender perfectamente al resto de compañeros de las Unidades de Química Orgánica y Química Física por la ayuda proporcionada en algún u otro momento, al igual que a mis antiguos compañeros de Química Inorgánica: Josep, José Luis, José Besora, Àlex, Esteve, Montse, Ester, Zoraida, Saïd, Jordi,... y, como no, al Dr. Bayón, Dra. Tere Flor y Dra. Marriette.

Evidentemente, no puedo ni quiero olvidarme de las personas que, desde fuera de la Universidad, me han prestado toda su amistad y con los cuales he pasado muy buenos momentos: Azu, Sonia, Joaquina, Noemí, Jordi, Santi, M<sup>a</sup> Fe y muchos otros que no nombraré pero que, sin duda, estáis en mi memoria.

Y claro está, no puedo dejar de agradecer a mi familia todo el apoyo y la confianza depositada en mi, especialmente, a mis padres, a mi hermana y a mis abuelos. Bueno, vale, también a Barty. Un recuerdo muy especial a todos ellos.

Y finalmente me queda el agradecimiento a una persona, sin duda la parte más difícil por todo lo que ésta representa. A ti, Cristóbal, por toda tu comprensión, paciencia, buen humor, apoyo y confianza incondicional.

Parte de los resultados de esta Tesis Doctoral se hallan en las siguientes publicaciones científicas:

**“Stereoselective synthesis of novel cyclobutane dehydro amino acids from (+)- $\alpha$ -pinene”**. Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Moltrasio G.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 3593-3596.

**“Divergent routes to chiral cyclobutane synthons from (-)- $\alpha$ -pinene and their use in the stereoselective synthesis of dehydro amino acids”**. Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Aguado, G.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G.; Ortuño, R. M. *The Journal of Organic Chemistry*, **2000**, *65*, 3934-3940.

**“On the Z-E Photoisomerization of Chiral 2-Pentenoate Esters: Stationary Irradiations, Laser-Flash Photolysis Studies, and Theoretical Calculations”**. García-Expósito, E.; González-Moreno, R.; Martín-Vilà, M.; Muray, E.; Rifé, J.; Bourdelande, J. L.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *The Journal of Organic Chemistry*, **2000**, *65*, 6958-6965.

**“Stereoselective synthesis of cyclobutyl  $\alpha$ -aminocyclopropyl carboxylic acids derivatives”**. Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Moltrasio G.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4903-4914.

**“The  $T_1$   $^3(\pi-\pi^*)/S_0$  intersections and triplet lifetimes of cyclic  $\alpha,\beta$ -unsaturated enones”**. García-Expósito, E.; Bearpark, M. J.; Ortuño, R. M.; Branchadell, V.; Robb, M. A.; Wilsey, S. *The Journal of Organic Chemistry*, **2001**, *66*, 8811-8814.

**“Theoretical Study of the Photochemical [2+2]-Cycloadditions of Cyclic and Acyclic  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds to Ethylene”**. García-Expósito, E.; Bearpark, M. J.; Ortuño, R. M.; Robb, M. A.; Branchadell, V. Aceptado en *The Journal of Organic Chemistry*.

## Abreviaturas

<b>AACB</b>	Aminoácidos ciclobutánicos
<b>Ac</b>	Acetil
<b>AM1</b>	<i>Austin Method 1</i>
<b>B3LYP</b>	Funcional de intercambio de Becke 3 y de correlación de Lee, Yang y Parr
<b>BLYP</b>	Funcional de intercambio de Becke y de correlación de Lee, Yang y Parr
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>BOC</b>	<i>Terc</i> -butoxicarbonil
<b>B3PW91</b>	Funcional de intercambio de Becke 3 y de correlación de Perdew y Wang del 1991
<b>BPW91</b>	Funcional de intercambio de Becke y de correlación de Perdew y Wang del 1991
<b>Bz</b>	Benzoilo
<b>CASSCF</b>	<i>Complete Active Space Self-Consistent Field</i>
<b>Cbz</b>	Benciloxicarbonil
<b>cc-pVTZ</b>	<i>Correlation consistent polarized valence triple-zeta</i>
<b>CCSD(T)</b>	<i>Coupled Cluster</i> con simples y dobles excitaciones y estimación de las triples
<b>CG</b>	Cromatografía de gases
<b>CI</b>	Interacción de Configuraciones
<b>COSY</b>	<i>Correlated Spectroscopy</i>
<b><sup>13</sup>C RMN</b>	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
<b>DFT</b>	Teoría del Funcional de la Densidad
<b>DIBAL</b>	Hidruro de diisobutilaluminio
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>e.d.</b>	Exceso diastereoisomérico
<b>e.e.</b>	Exceso enantiomérico
<b>Fmoc-OSu</b>	<i>N</i> -(9-fluorenilmetoxicarbonilo)succinimida.
<b>GABA</b>	$\gamma$ -aminobutirato
<b>HF</b>	Hartree-Fock
<b>HOMO</b>	<i>Highest occupied molecular orbital</i>

<b><math>^1\text{H}</math> RMN</b>	Resonancia magnética nuclear de protón
<b>IR</b>	Espectroscopia infrarroja
<b>ISC</b>	Cruce entre sistemas
<b>ml</b>	Mililitros
<b>MP</b>	Møller Plesset
<b>nOe</b>	<i>Nuclear Overhauser effect</i>
<b>NOEDIFF</b>	nOe diferencial
<b>NOESY</b>	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<b>PDC</b>	Dicromato de piridinio
<b>PLE</b>	Esterasa del hígado de cerdo
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>PPTS</b>	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
<b>Py</b>	Piridina
<b>QCISD</b>	Interacción de configuraciones cuadrática con simples y dobles excitaciones
<b>Rdto</b>	Rendimiento
<b>ROHF</b>	<i>Hartree-Fock</i> restringido a capa abierta
<b>S<sub>0</sub></b>	Estado fundamental (singlete)
<b>S<sub>1</sub></b>	Primer estado singlete excitado
<b>SOC</b>	Acoplamiento espín-órbita
<b>T<sub>1</sub></b>	Primer estado triplete.
<b>T<sub>2</sub></b>	Segundo estado triplete
<b>t.a.</b>	Temperatura ambiente
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TS</b>	Estado de transición
<b>UB3LYP</b>	B3LYP no restringido
<b>UHF</b>	Hartree-Fock no restringido
<b>UV</b>	Espectroscopia Ultravioleta-visible

## **Índice**

---

<b>Introducción general.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Síntesis de compuestos ciclobutánicos a partir de (-)-<math>\alpha</math>-pineno.....</b>	<b>7</b>
1.1. Introducción.....	7
1.2. Objetivos.....	14
1.3. Resultados y discusión.....	15
1.3.1. Utilización del (-)- $\alpha$ -pineno como precursor ciclobutánico en la síntesis de aldehídos y deshidroaminoácidos.....	15
<b>1.3.1.1. Oxidación del (1S,5S)-(-)-<math>\alpha</math>-pineno.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3.1.2. Síntesis de la (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutil metil cetona, 7.....</b>	<b>19</b>
<b>1.3.1.3. Síntesis de los aldehídos (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído, 11 y (1'R,3'R)-2-(3'-formil-2',2'-dimetilciclobutil)acetaldehído, 15.....</b>	<b>22</b>
<b>1.3.1.4. Síntesis de los <math>\alpha</math>-deshidroaminoácidos 22, 23, 24 y 25.....</b>	<b>26</b>
1.3.2. Reacción 1,3-dipolar de diazometano a 23 y posterior fotólisis. Síntesis de derivados ciclopropilciclobutánicos.....	32
1.3.3. Estudio conformacional de olefinas derivadas del pineno o la verbenona... ..	38
1.4. Conclusiones.....	45
<b>2. Estudio experimental de cicloadiciones [2+2].....</b>	<b>49</b>
2.1. Introducción.....	49
2.1.1. Cicloadiciones [2+2] térmicas.....	49
2.1.2. Cicloadiciones [2+2] fotoquímicas.....	52
2.1.3. Antecedentes en el grupo de investigación.....	60
2.2. Objetivos.....	61
2.3. Resultados y discusión.....	61
2.3.1. Intentos de cicloadición [2+2] fotoquímica del éster 34-Z con olefinas ricas en electrones.....	62
2.3.2. Intentos de cicloadición [2+2] térmica del éster $\alpha,\beta$ -insaturado acíclico 34-Z y olefinas ricas en electrones.....	66
2.3.3. Cicloadición fotoquímica [2+2] de compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados cíclicos.....	66

---

<b>2.3.3.1.</b> <i>Síntesis e identificación de los aductos obtenidos entre 44 y 1,1-dietoxietileno.</i> .....	71
<b>2.3.3.2.</b> <i>Síntesis e identificación de los aductos obtenidos entre 43 y 1,1-dietoxietileno.</i> .....	77
2.4. Conclusiones .....	80
<b>3. Fotoisomerizaciones Z-E de ésteres <math>\alpha,\beta</math>-insaturados.</b> .....	<b>83</b>
3.1. Introducción. ....	83
3.2. Objetivos. ....	90
3.3. Resultados y discusión. ....	90
3.3.1. Irradiaciones en continuo. ....	91
3.3.2. Estudios con fotólisis de destello. ....	94
<b>3.3.2.1.</b> <i>Espectros de absorción de las especies transitorias.</i> .....	95
<b>3.3.2.2.</b> <i>Utilización de una especie generadora de tripletes.</i> .....	98
3.3.3. Estudio teórico de la fotoisomerización Z-E de olefinas quirales mediante cálculos DFT. ....	102
<b>3.3.3.1.</b> <i>Estado fundamental de las olefinas 34, 57 y 52.</i> .....	103
<b>3.3.3.2.</b> <i>Primer estado triplete para las olefinas 34, 57 y 52.</i> .....	106
<b>3.3.3.3.</b> <i>Olefinas 54, 55 y 56.</i> .....	109
<b>3.3.3.4.</b> <i>Comparación con los resultados experimentales.</i> .....	112
<b>3.3.3.5.</b> <i>Cálculos teóricos para racionalizar el tiempo de vida de los transitorios.</i> .....	115
3.3.4. Estudio de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados estructuralmente más simples. ....	121
3.4. Conclusiones .....	127
<b>4. Fotofísica de compuestos carbonílicos <math>\alpha,\beta</math>-insaturados.</b> .....	<b>131</b>
4.1. Introducción. ....	131
4.2. Objetivos. ....	135
4.3. Resultados y discusión. ....	136
4.3.1. Estudio teórico de la fotofísica de cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas. ....	136
4.3.2. Estudio teórico de la fotofísica de ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados acíclicos. ....	142
4.4. Conclusiones .....	146
<b>5. Estudio teórico de fotocicloadiciones [2+2].</b> .....	<b>149</b>
5.1. Introducción. ....	149
5.2. Objetivos. ....	153

5.3. Resultados y discusión.....	153
5.3.1. Fotocicloaddición [2+2] entre compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados y etileno.....	154
<b>5.3.1.1. Reactivos y productos.</b> ....	156
<b>5.3.1.2. Estudio de la superficie correspondiente al primer estado excitado triplete.</b> .....	160
<b>5.3.1.3. Ataque del etileno al <math>^3(n\pi^*)</math> de la 2-ciclohexenona.</b> .....	166
<b>5.3.1.4. Evolución de los 1,4-birradicales triplete (<math>t_2</math>).</b> .....	168
<b>5.3.1.5. Estudio de la superficie correspondiente al estado fundamental.</b> .....	174
5.3.2. Fotocicloaddición [2+2] frente a desactivación del compuesto carbonílico. ....	183
5.3.3. Regioquímica de las reacciones de cicloaddición fotoquímica [2+2]. .....	186
5.4. Conclusiones .....	198
<b>6. Conclusiones generales de la Tesis Doctoral. ....</b>	<b>201</b>
<b>7. Detalles computacionales y procedimientos experimentales.....</b>	<b>205</b>
7.1. Detalles computacionales.....	205
7.1.1. Optimización de geometrías y localización de estados de transición. ....	205
7.1.2. Puntos de intersección.....	208
7.1.3. Acoplamiento espín-órbita.....	211
7.2. Consideraciones generales sobre los procedimientos experimentales.....	212
7.3. Síntesis de (1 <i>R</i> ,3 <i>R</i> )-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutano-carbaldehído, 11. ....	217
7.3.1. Síntesis del ácido (1' <i>R</i> ,3' <i>R</i> )-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético, 2. ....	217
<b>7.3.1.1. Método A: Ozonólisis del (1<i>S</i>,5<i>S</i>)-(-)-<b><i>a</i></b>-pineno.</b> ....	217
<b>7.3.1.2. Método B: Oxidación del (1<i>S</i>,5<i>S</i>)-(-)-<b><i>a</i></b>-pineno con <math>RuO_2</math> (o <math>RuCl_3</math>) y <math>NaIO_4</math>.</b> ....	218
7.3.2. Preparación de diazometano. ....	219
7.3.3. Síntesis de (1' <i>R</i> ,3' <i>R</i> )-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, 3. ....	220
7.3.4. Síntesis de <i>p</i> -toluensulfonato de piridinio.....	221
7.3.5. Síntesis de (1' <i>R</i> ,3' <i>R</i> )-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, 4. ....	222

---

7.3.6. Síntesis de (1'R,3'R)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, 5. ....	224
7.3.7. Síntesis del éter bencílico del alcohol (1'R,3'R)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, 6. ....	225
7.3.8. Síntesis de la (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutil metil cetona, 7. ....	227
7.3.9. Síntesis del ácido (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico, 8. ....	228
7.3.10. Síntesis de (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutano-carboxilato de metilo, 9. ....	229
7.3.11. Síntesis de (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, 10. ....	231
7.3.12. Síntesis de (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído, 11. ....	232
<b>7.3.12.1. Método A: Oxidación de Swern.</b> ....	232
<b>7.3.12.2. Método B: Oxidación con PDC.</b> ....	233
7.4. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(3'-formil-2',2'-dimetilciclobutil)acetaldéhído, 15. ...	234
7.4.1. Síntesis del ácido (1'R,3'R)-2-(3'-carboxi-2',2'-dimetilciclobutil)acético, 12. ....	234
7.4.2. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(2',2'-dimetil-3'-metiloxycarbonilciclobutil)acetato de metilo, 13. ....	235
7.4.3. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(3'-hidroximetil-2',2'-dimetilciclobutil)-1-etanol, 14. ....	236
7.4.4. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(3'-formil-2',2'-dimetilciclobutil)acetaldéhído, 15. ....	237
7.5. Síntesis de los fosfonatos. ....	239
7.5.1. Síntesis de 2-hidroxi-N-benciloxycarbonilglicina, 18. ....	239
7.5.2. Síntesis del éster metílico de la N-benciloxycarbonil-2-metoxiglicina, 19. ....	240
7.5.3. Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, 20. ....	241
7.5.4. Síntesis de 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, 21. ....	242
7.6. Síntesis de las olefinas 22 y 23. ....	244
7.6.1. Síntesis de (1'S,3'R)-2-acetilamino-3-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-(Z)-2-propenoato de metilo, 22. ....	244

7.6.2. Síntesis de (1'S,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-(Z)-2-propenoato de metilo, 23.....	245
7.7. Síntesis de las diolefinas 24 y 25.....	248
7.7.1. Síntesis de (1'R,3'S)-2-acetilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-acetilamino-2-metoxicarbonil-(Z)-etenil]ciclobutil-(Z)-2-butenato de metilo, 24.....	248
7.7.2. Síntesis de (1'R,3'S)-2-benciloxycarbonilamino-4-[2',2'-dimetil-3'-(2-benciloxycarbonilamino-2-metoxicarbonil-(Z)-etenil]ciclobutil-(Z)-2-butenato de metilo, 25.....	249
7.8. Síntesis de la pirazolina 27 y el ciclopropano 28.....	252
7.8.1. Síntesis de (3R,4R,1'S,3'R)-3-N-benciloxycarbonilamino-4-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, 27.....	252
7.8.2. Síntesis de (1S,2S,1'S,3'R)-1-N-benciloxycarbonilamino-2-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]ciclopropanocarboxilato de metilo, 28.....	253
7.9. Síntesis de los compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados utilizados en los experimentos de cicloadición fotoquímica [2+2]. .....	255
7.9.1. Síntesis del éster $\alpha,\beta$ -insaturado 34.....	255
<b>7.9.1.1. Síntesis de 1,2:5,6-bis-O-isopropiliden-D-manitol, 37.....</b>	255
<b>7.9.1.2. Síntesis de 2,3-O-isopropiliden-D-gliceraldehído.....</b>	256
<b>7.9.1.3. Preparación de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoato de metilo, 34.....</b>	257
7.9.2. Síntesis de las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas 43 y 44.....	259
<b>7.9.2.1. Síntesis de Z-2-fenil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5-(4H)-oxazolona, 38.....</b>	259
<b>7.9.2.2. Reacción de Diels-Alder entre Z-2-fenil-4-[(S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5-(4H)-oxazolona, 38 y 1-dimetoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno (Dieno de Danishefsky).....</b>	260
<b>7.9.2.3. Síntesis de (1S,6R)-1-benzamido-6-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, 43.....</b>	262
<b>7.9.2.4. Síntesis de (Z)-2-fenil-4-benciliden-5-(4H)-oxazolona, 39.....</b>	264
<b>7.9.2.5. Síntesis de (3RS,4SR,5RS)-5-fenil-4-espiro{4'-[2'-fenil-5'-(4'H)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona y (3RS,4RS, 5SR)-5-fenil-4-espiro{4'-[2'-fenil-5'-(4H)-oxazolona]}-3-metoxi-ciclohexan-1-ona, 46.....</b>	265

---

<b>7.9.2.6.</b> Síntesis de <i>(1R,6RS)</i> -1-benzoilamino-6-fenil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, <b>44</b> .....	266
7.10. Reacciones de cicloadición [2+2]. .....	267
7.10.1. Intentos de cicloadición fotoquímica [2+2] del éster $\alpha,\beta$ -insaturado, 34-Z, con olefinas ricas en electrones.....	267
7.10.2. Intentos de cicloadición térmica [2+2] del éster $\alpha,\beta$ -insaturado, 34-Z, con olefinas ricas en electrones.....	268
7.10.3. Cicloadición fotoquímica [2+2] de las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas 43 y 44 con el 1,1-dietoxietileno.....	269
<b>7.10.3.1.</b> Síntesis de los aductos <i>(1S,4R,5R,6R)</i> -5-benzamido-4-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo [4.2.0]-2-octanona, <b>49</b> y <i>(1R,4R,5R,6R)</i> -5-benzamido-4-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo [4.2.0]-2-octanona, <b>50</b> .....	269
<b>7.10.3.2.</b> Síntesis del aducto <i>(1R,4SR,5RS,6RS)</i> -5-benzamido-4-fenil-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona, <b>47</b> .....	273
<b>7.10.3.3.</b> Reacciones de los aductos <b>47</b> , <b>48</b> y <b>50</b> con base. ....	275
7.11. Ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados utilizados en los experimentos de irradiación en continuo y fotólisis de destello.....	277
7.11.1. Síntesis de ( <i>E</i> )-4-hidroxi-2-pentenoato de metilo, 60. ....	277
7.11.2. Síntesis de ( <i>E</i> )-4-metoxi-2-pentenoato de metilo, 61.....	278
7.12. Estudio de la isomerización <i>Z-E</i> de los ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados.....	280
7.12.1. Irradiaciones en continuo. ....	280
7.12.2. Fotólisis de destello.....	281

## Anexo

## Introducción general.

En la presente Tesis Doctoral se ha profundizado en algunas vías sintéticas para la obtención de moléculas ópticamente activas que contengan un anillo ciclobutánico en su estructura y además sean intermedios importantes para la síntesis de moléculas más elaboradas con posible actividad biológica. Asimismo, se ha realizado un estudio de la competencia entre la reacción de fotocicloaddición [2+2] y la fotoisomerización *Z-E* de olefinas.

La unidad ciclobutano está presente en un importante número de productos naturales y compuestos farmacéuticos interesantes<sup>1</sup>. Entre ellos son relevantes los aminoácidos y los péptidos. Así, Bell y col.<sup>2</sup> aislaron por primera vez los ácidos 1-aminociclobutano-1,3-dicarboxílico (2,4-metanoglutámico) y 2,4-metanopirrolidin-2-carboxílico (2,4-metanoprolina) de la planta *Atelia Herbert Smithii*. Más tarde, Austin y col.<sup>3</sup> aislaron otro aminoácido no proteico, el ácido *cis*-1-amino-3-hidroximetilciclobutano-1-carboxílico, de la misma especie. Este tipo de compuestos ha recibido una gran atención debido a la importante actividad biológica que presentan: antivíricos, analgésicos, antimicrobianos, antidepresivos y neurotróficos<sup>4</sup> (**Figura 1**). Entre los péptidos, cabe destacar el ácido (1*S*,2*S*)-1-hidroxi-2-[(*S*)-valilamino]ciclobutano-1-acético como metabolito del *Streptomyces X-1092* y que presenta una considerable actividad antimicrobiana (**Figura 1**).<sup>5</sup>

---

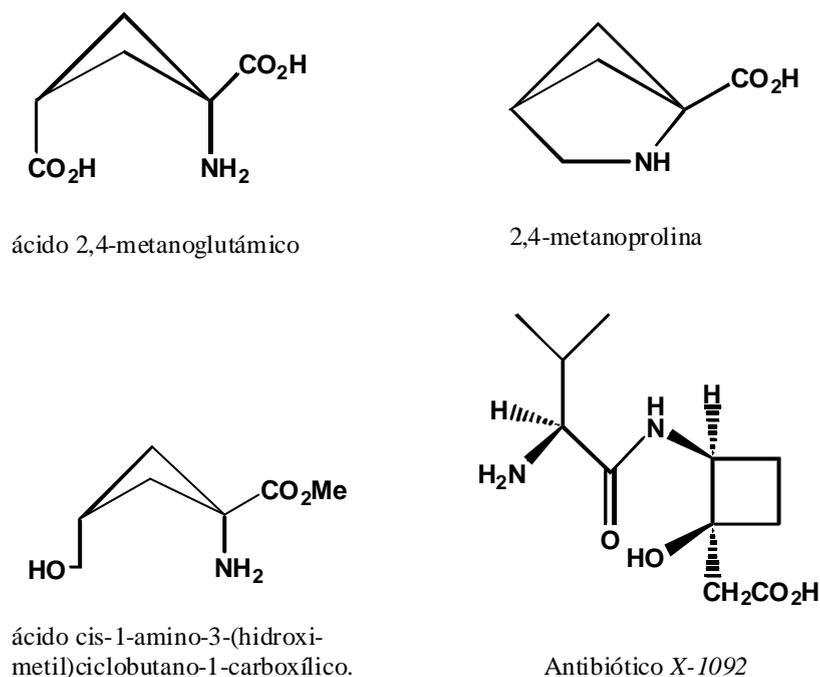
<sup>1</sup> *Antibiotic and Antiviral Compounds: Chemical Synthons and Modification*. Krohn, K.; Kirst, H., Maas, H. Eds.; VCH: Weinheim, 1993, pp 15-30.

<sup>2</sup> Bell, E. A.; Qureshi, M. Y.; Pryce, R. J.; Janzen, D. H.; Lemke P.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1409.

<sup>3</sup> Austin, G. N.; Baird, P. D.; Chow, H. F.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J.; Hash, R. J.; Peach, J. M.; Pryce, R. J.; Stirton, C. H. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1857.

<sup>4</sup> Avotins, F. *Rus. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 897, y las referencias allí mencionadas.

<sup>5</sup> (a) Adlington, R. M.; Baldwin, J. E.; Jones, R. H.; Murphy, J. A.; Parisi, M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1479. (b) Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Parisi, M. F.; Ting, H.-H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2575.



**Figura 1:** Compuestos naturales importantes que contienen un ciclobutano.

En el campo de la síntesis de compuestos quirales enantiopuros, la estereoquímica deseada se puede conseguir, entre otros, según dos caminos bien diferenciados: el uso de precursores con quiralidad absoluta definida o bien mediante la inducción de asimetría con una reacción quimioenzimática a partir de un precursor no quiral, pero proquiral.<sup>6</sup> El anillo de ciclobutano, a su vez, puede ser obtenido a partir de la utilización de un precursor ciclobutánico o a través de una reacción de cicloadición [2+2].

Los resultados de esta Memoria se hallan recogidos en cinco capítulos, cada uno de los cuales contendrá una introducción específica, unos objetivos y unas conclusiones.

<sup>6</sup> (a) Mohr, P.; Waespe-Sarcevic, N.; Tamm, C.; Gawronska, K.; Gawronski, J. K., *Helv. Chim. Acta.* **1983**, *66*, 2501. (b) Laumen, K.; Schneider, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2073. (c) Ver Sabbioni, G.; Jones, J. B. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4565 y referencias allí mencionadas. (d) Martín-Vilà, M.; Minguillón, C.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron; Asymmetry*, **1998**, *9*, 4291. (e) Martín-Vilà, M.; Muray, E.; Aguado, G. P.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Minguillón, C.; Giralt, E.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3569.

En el primero se mostrarán los resultados obtenidos en la síntesis de compuestos ciclobutánicos a partir de (-)- $\alpha$ -pineno como precursor quiral ciclobutánico.

En el segundo capítulo se presentará el estudio experimental de la reacción de cicloadición [2+2], térmica y/o fotoquímica, de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados acíclicos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas a olefinas ricas en electrones.

En el capítulo 3 se analizarán los resultados del estudio de la fotoisomerización *Z-E* de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados acíclicos mediante experimentos de irradiación en continuo, fotólisis de destello y cálculos teóricos.

El cuarto capítulo estará dedicado al estudio teórico de la fotofísica de diversos compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, tanto cíclicos como acíclicos con el objetivo de poder abordar, en el capítulo 5, el estudio teórico de la reacción de fotocicloadición [2+2] y de la competencia entre este proceso y la desactivación de los transitorios del compuesto carbonílico.

Finalmente, en un sexto capítulo, se recogerán las conclusiones generales de la presente Tesis Doctoral.

# **Capítulo 1**

# 1. Síntesis de compuestos ciclobutánicos a partir de (-)- $\alpha$ -pineno.

## 1.1. Introducción.

En este apartado se recogen algunos de los precedentes bibliográficos y antecedentes en el grupo de investigación más significativos en la utilización de  $\alpha$ -pineno como precursor ciclobutánico.

Uno de los métodos utilizados para la obtención de compuestos ciclobutánicos ópticamente activos recurre a los terpenos como fuente de quiralidad debido a que son fácilmente asequibles a un precio aceptable (**Esquema 1**). Concretamente el más usado es el  $\alpha$ -pineno<sup>7,8,9,10,11,12,13</sup> que ya contiene el anillo de ciclobutano en su estructura. El  $\alpha$ -pineno también se ha usado como material de partida para la producción de

---

<sup>7</sup> Fernández, F.; López, C.; Hergueta, A. R. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 37, 10317.

<sup>8</sup> Karpf, M.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 302.

<sup>9</sup> Wolk, J. L.; Goldschmidt, Z. *Synthesis*, **1986**, 347.

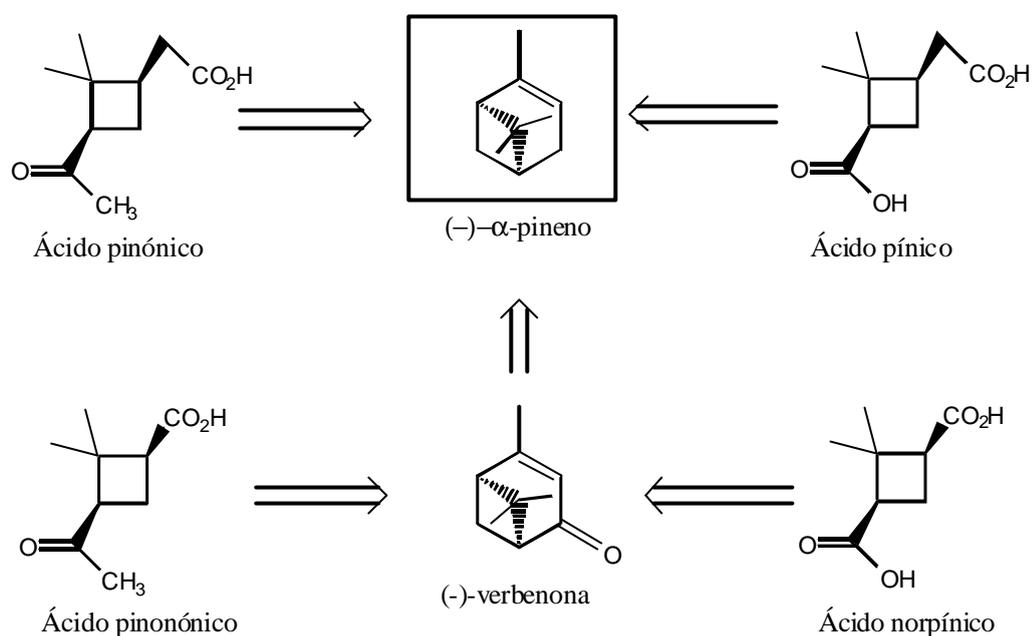
<sup>10</sup> Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Malherbe, R.; Jenkins, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 5937.

<sup>11</sup> Muscio, O. J.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 22, 3288.

<sup>12</sup> Boeckman, R. K.; Reeder, M. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6456.

<sup>13</sup> Burgess, K.; Li, S.; Rebenspies, J. *Tetrahedron. Lett.*, **1997**, 38, 1681.

compuestos con gran interés industrial<sup>14</sup> y como disolvente quiral en la resolución de enantiómeros por cristalización directa.<sup>15</sup>



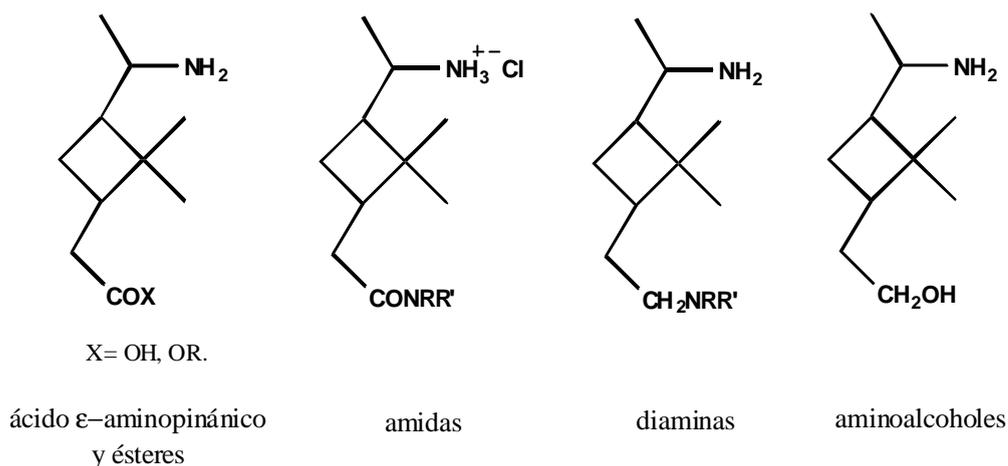
**Esquema 1**

La mayoría de los compuestos ciclobutánicos de la serie del 2,2-dimetilciclobutano han sido obtenidos a partir de los ácidos pínico y pinónico que provienen del  $\alpha$ -pineno (**Esquema 1**). Muchos de los derivados de esta serie han sido usados en la síntesis de materiales poliméricos y como surfactantes. Entre ellos cabe destacar el ácido  $\epsilon$ -aminopinánico y sus ésteres<sup>4,16</sup> ya que son materiales de partida muy interesantes para la síntesis de compuestos biológicamente activos y de poliamidas. El propio aminoácido posee acción antifibrinolítica y los clorhidratos de las aminas derivadas son antivíricos. La reducción de las amidas de este compuesto da lugar a la obtención de diaminas y la de los ésteres a aminoalcoholes. Ambos derivados son productos de interés como sustancias biológicamente activas y como monómeros para la síntesis de polímeros (**Figura 2**).

<sup>14</sup> Mitra, R. B.; Khanra, A. S. *Synth. Commun.* **1977**, 7, 245.

<sup>15</sup> Groen, M. B.; Schadenberg, H.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2797.

<sup>16</sup> Avotins, F.; Bizdena, E. *Izv. Akad. Nauk Latv. SSR, Ser. Khim.* **1970**, 191.

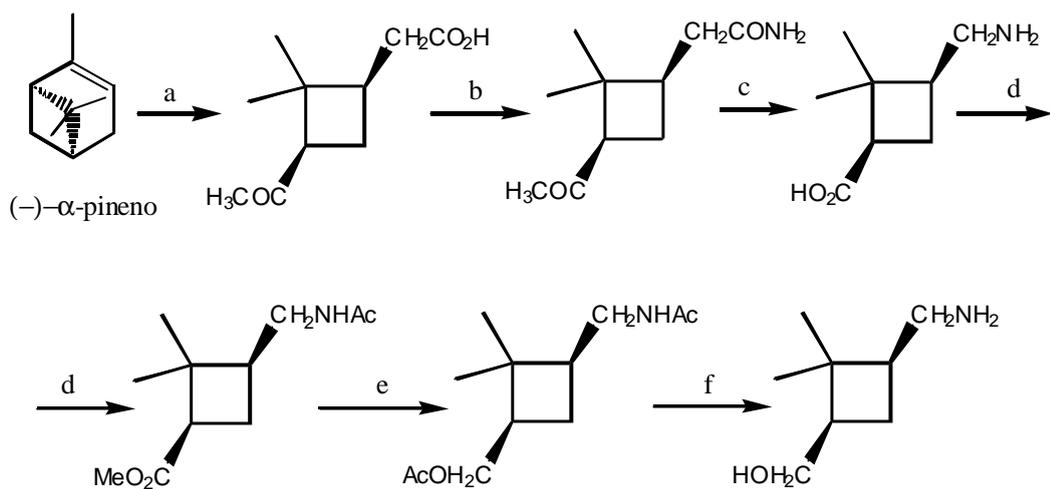


**Figura 2:** Ácido  $\epsilon$ -aminopinánico y derivados.

La idea del uso de terpenos para la síntesis de análogos de nucleósidos o aminoácidos se basa en que a partir de dichos precursores se puede conocer la estereoquímica absoluta y relativa del derivado obtenido, se aumenta la lipofilidad de los derivados por la presencia de los grupos metilo en el anillo de ciclobutano, se puede variar la movilidad conformacional según el número y naturaleza de los sustituyentes y se puede ir modificando la distancia entre la función amino y alcohol (precursores de nucleósidos) o amino y ácido carboxílico en relación 1,3 sobre el ciclobutano. Esto daría lugar a derivados que podrían permitir evaluar las modificaciones en la actividad biológica frente a las modificaciones estructurales de la molécula.

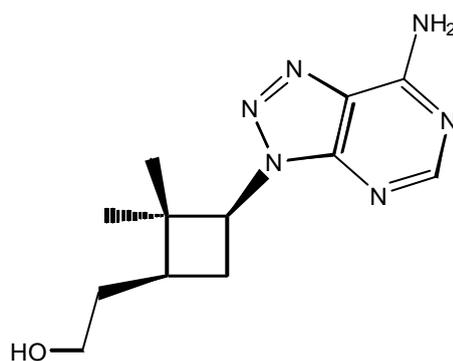
Fernández y colaboradores han realizado la síntesis de aminoalcoholes<sup>7</sup> y nucleósidos carbocíclicos<sup>17</sup> a partir de  $\alpha$ -pineno (ver **Esquema 2** y **Figura 3** respectivamente). En el caso concreto del nucleósido de la **Figura 3**, se ha comprobado que presenta una considerable actividad selectiva contra el virus de la Varicela Zóster.

<sup>17</sup> Fernández, F.; Hergueta, A. R.; López, C.; De Clercp, E; Balzarini, J. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, **2001**, *20*, 1129. (b) López, C.; Balo, C.; Blanco, J. M.; Fernández, F.; De Clercp, E; Balzarini, J. *Nucleosides, nucleotides & nucleic acids*, **2001**, *20*, 1133.



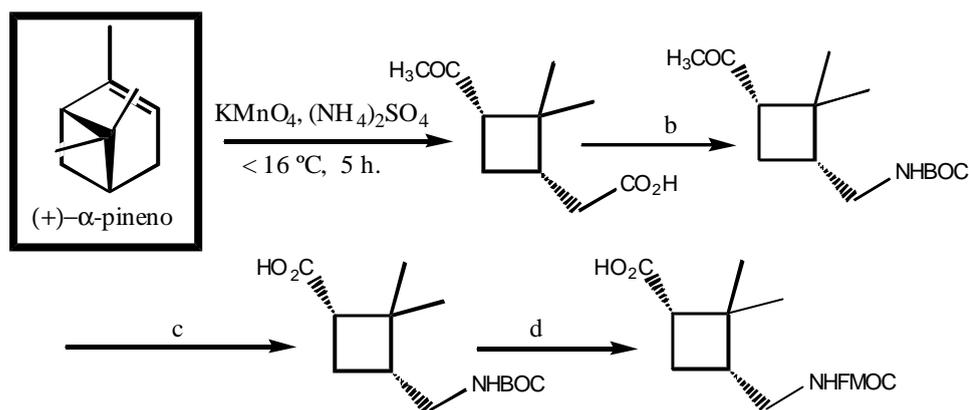
(a)  $\text{KMnO}_4$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ . (b)  $\text{ClCOOEt}$ ,  $\text{NHEt}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{NH}_3(\text{g})$ . (c)  $\text{Br}_2$ ,  $\text{NaOH}$ . (d)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , t. a. (e) i)  $\text{LiBH}_4$ ,  $\text{THF}$ , reflujo, ii)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, t. a. (f)  $2\text{N HCl}$ , reflujo.

### Esquema 2



**Figura 3:** Nucleósido ciclobutánico obtenido a partir de  $\alpha$ -pineno.

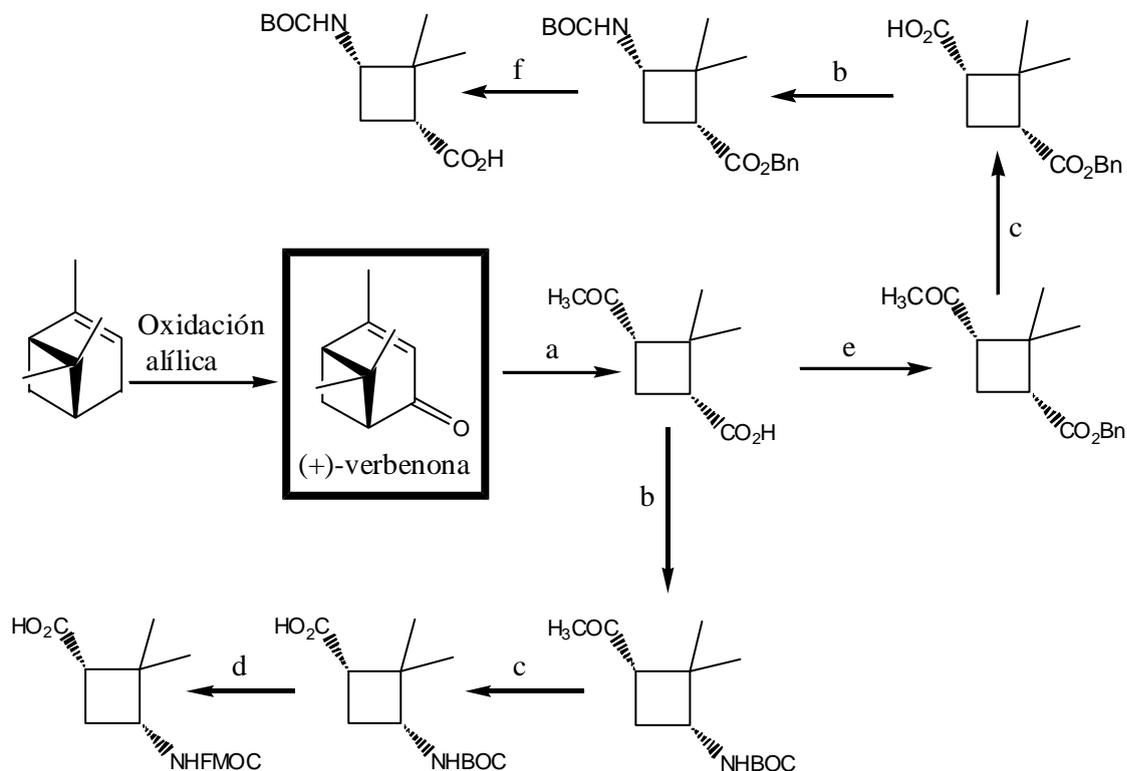
Recientemente también se ha descrito la síntesis de aminoácidos ciclobutánicos enantioméricos a partir del (+)- $\alpha$ -pineno. En el **Esquema 3**, se muestran las síntesis y las estructuras de los  $\delta$ -aminoácidos obtenidos por Burgess y colaboradores.<sup>13</sup>



(b)  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ;  $^t\text{BuOH}$ , reflujo. (c)  $\text{NaBrO}$ , dioxano acuoso,  $0^\circ\text{C}$ , 3h. (d) (i) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (ii) FMOc-OSu, DMF,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso, 8h.

### Esquema 3

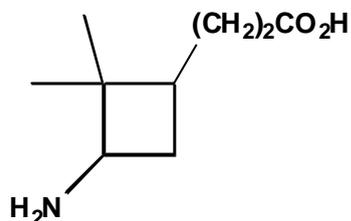
Por otra parte, partiendo de la verbenona,<sup>13</sup> que se forma por la oxidación alílica del pineno, la serie de productos que se obtienen se caracterizan por tener las funciones ácido y amino directamente unidas al ciclobutano originándose  $\gamma$ -aminoácidos, tal como puede verse en el **Esquema 4**.



(a)  $\text{RuCl}_3$  cat.,  $\text{NaIO}_4$ ;  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ;  $25^\circ\text{C}$ , 24h. (b)  $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$ ,  $\text{NEt}_3$ ;  $^t\text{BuOH}$ , reflujo. (c)  $\text{NaBrO}$ , dioxano acuoso,  $0^\circ\text{C}$ , 3h. (d) (i) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (ii) FMOc-OSu, DMF,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  acuoso, 8h. (e)  $\text{PhCH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (aq),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_4\text{NCl}$ . (f)  $\text{H}_2$ , Pd/C; EtOAc.

### Esquema 4

De los aminoácidos de mayor tamaño, sólo el ácido 3-amino-2,2-dimetilciclobutilpropiónico<sup>18</sup> (Figura 4), que se usa para la síntesis de poliamidas, ha sido descrito en la literatura.



**Figura 4:** Ácido 3-amino-2,2-dimetilciclobutilpropiónico.

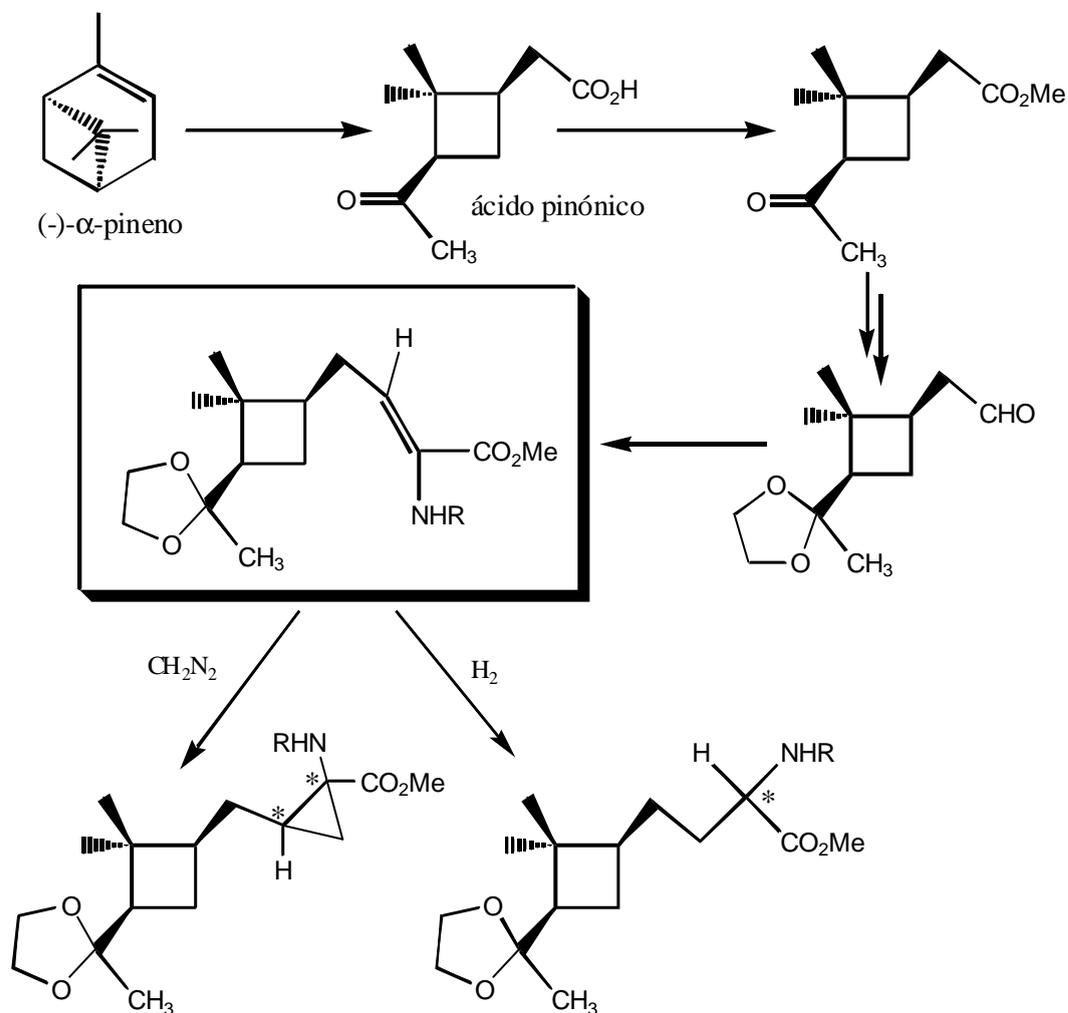
En nuestro grupo de investigación se viene trabajado desde hace tiempo en la síntesis de diversos compuestos carbocíclicos quirales. Concretamente las líneas de investigación se han centrado en la síntesis asimétrica y altamente estereocontrolada de aminoácidos carbocíclicos en general y ciclopropánicos en especial.<sup>19</sup> Más recientemente, la Dra. Albertina Moglioni, poco antes de mi incorporación al grupo, había empezado a investigar sobre la síntesis de compuestos ciclobutánicos utilizando (1*S*,5*S*)-(-)- $\alpha$ -pineno como precursor.

La principal secuencia sintética explorada se desarrolló a partir del ácido pinónico, proveniente de la oxidación del (-)- $\alpha$ -pineno. La esterificación del ácido pinónico da lugar al éster que, por reducción proporciona el correspondiente aldehído,

<sup>18</sup> Hall, H.K. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3213.

<sup>19</sup> (a) Díaz, M.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 11841. (b) Díaz, M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 1845. (c) Jiménez, J. M.; Rife, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 1849. (d) Jiménez, J. M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 3203. (e) Díaz, M.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 3465. (f) Jiménez, J. M.; Rife, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 537. (g) Martín-Vilà, M.; Hanafi, N.; Jiménez, J. M.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3581. (h) Rife, J.; Ortuño, R. M.; Lajoie, G. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8958. (i) Rife, J.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, 10, 4245. (j) Rife, J.; Ortuño, R. M. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1221. (k) Muray, E.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 388. (l) Illescas, B.; Rife, J.; Ortuño, R. M.; Martín, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6246.

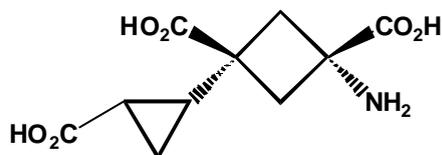
como puede observarse en el **Esquema 5**. Este aldehído, por condensación de Wittig-Horner, proporciona deshidroaminoácidos con buenos rendimientos y excelente estereoselectividad *Z*. Los  $\alpha$ -deshidroaminoácidos son intermedios valiosos en la síntesis de otros compuestos por reacciones sobre el doble enlace C=C.



**Esquema 5**

Las adiciones 1,3-dipolares de diazometano sobre las olefinas del **Esquema 5**, realizadas por la Dra. Moglioni, han permitido obtener aminoácidos ciclobutilciclopropanocarboxílicos, aunque con una diastereoselectividad facial baja. Cabe destacar que el número de productos que contienen un anillo de ciclobutano y ciclopropano en la misma molécula son muy escasos. Sin embargo, ya se ha visto que el

aminoácido representado en la **Figura 5** muestra una potente actividad anticonvulsiva<sup>20</sup> (**Figura 5**).



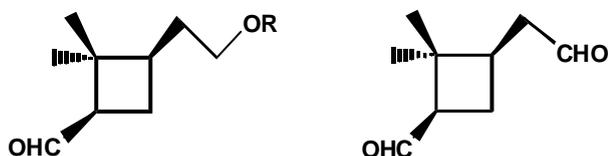
**Figura 5:** Aminoácido ciclopropil-ciclobutánico.

Las reacciones de hidrogenación, sobre los mismos  $\alpha$ -deshidroaminoácidos anteriores, conducen a la obtención de  $\alpha$ -aminoácidos ciclobutánicos saturados con excesos diastereoisoméricos elevados si los catalizadores utilizados son quirales.

## 1.2. Objetivos.

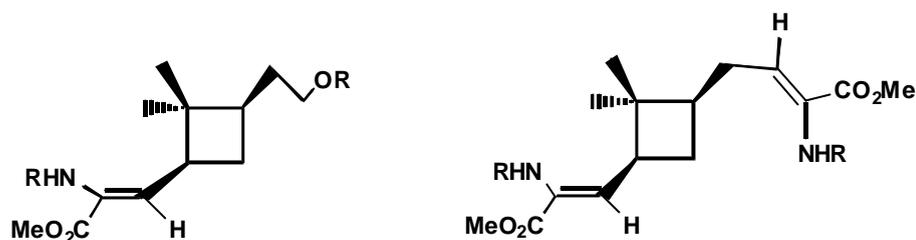
Considerando los precedentes existentes en la bibliografía y en nuestro grupo de investigación, los objetivos que se proponen en este capítulo son:

- El uso de (1*S*,5*S*)-(-)- $\alpha$ -pineno como fuente de quiralidad para la obtención de aldehídos ciclobutánicos ópticamente activos, que sean potencialmente capaces de inducir asimetría en posteriores reacciones. Se procurará que, al menos, una de las funciones aldehído esté directamente unida al anillo carbonado para asegurarnos que el centro reactivo de la molécula esté cerca de los grupos estereogénicos.



- La condensación de Wittig-Horner de los aldehídos preparados con los fosfonatos diseñados por Schmidt para la síntesis de  $\alpha$ -deshidroaminoácidos.

<sup>20</sup> Gaoni, Y.; Chapman, A. G.; Parvez, N.; Pook, P. C.-K.; Jane, D. E.; Watkins, J. C. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4288.



- La cicloadición 1,3-dipolar de diazometano, sobre alguno de los deshidroaminoácidos anteriores, para estudiar la diastereoselectividad facial cuando el doble enlace se encuentra directamente unido a uno de los centros quirales del ciclobutano.

### 1.3. Resultados y discusión.

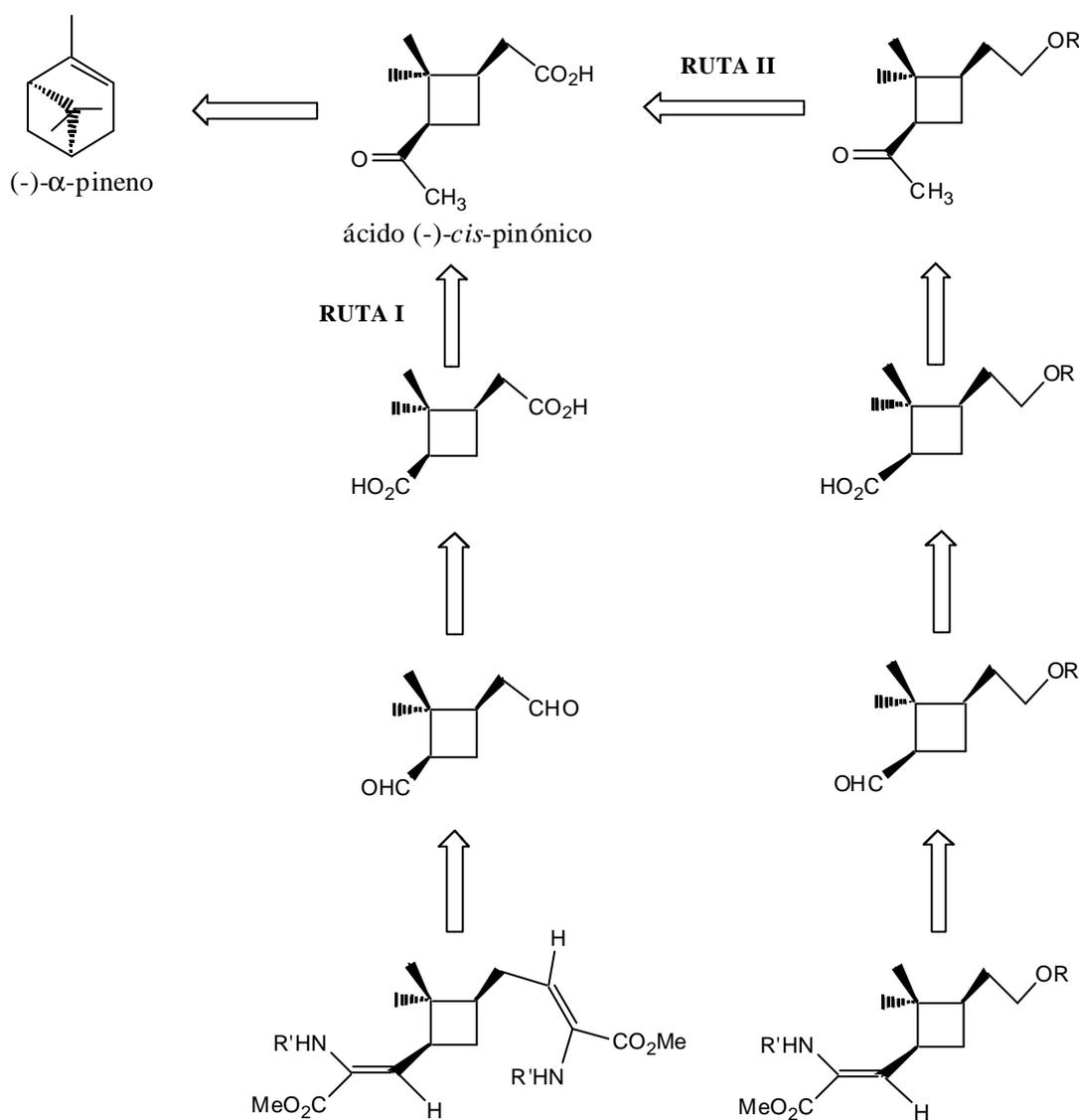
En este apartado, primero se describe la ruta sintética utilizada para obtener aldehídos y deshidroaminoácidos a partir de (-)- $\alpha$ -pineno. A continuación, se presentan los resultados obtenidos en las reacciones de adición realizadas a varios deshidroaminoácidos derivados de terpenos y, por último, se presentan los cálculos teóricos llevados a cabo con el fin de justificar la diastereoselectividad  $\pi$ -facial observada en las reacciones de adición anteriores.

#### 1.3.1. Utilización del (-)- $\alpha$ -pineno como precursor ciclobutánico en la síntesis de aldehídos y deshidroaminoácidos.

Antes de iniciar la exposición detallada de este apartado, será de gran ayuda tener una visión general de las rutas sintéticas investigadas para conseguir deshidroaminoácidos. Estos productos pueden ser obtenidos, a partir de los respectivos aldehídos, mediante una condensación de Wittig-Horner, con fosfonatos adecuados (**Esquema 6**). La función aldehído, a su vez, se puede conseguir por reducción de la función ácido. En el caso de la **ruta I**, el diácido proviene directamente de la degradación de la función metil cetona en el ácido (-)-*cis*-pinónico, mientras que en la **ruta II** la degradación se realiza a un derivado del ácido (-)-*cis*-pinónico, con el resto de

los grupos funcionales convenientemente protegidos. El (-)- $\alpha$ -pineno sería el precursor, más asequible comercialmente, de ambas rutas sintéticas.

Estos deshidroaminoácidos tienen, al menos, un doble enlace directamente unido al anillo ciclobutánico, a diferencia de los mostrados en el **Esquema 5** donde el doble enlace está alejado del ciclo por un grupo metileno. Además, por el hecho de utilizar el (1*S*,5*S*)-(-)- $\alpha$ -pineno como precursor, las moléculas objetivo han de tener una estereoquímica absoluta controlada.

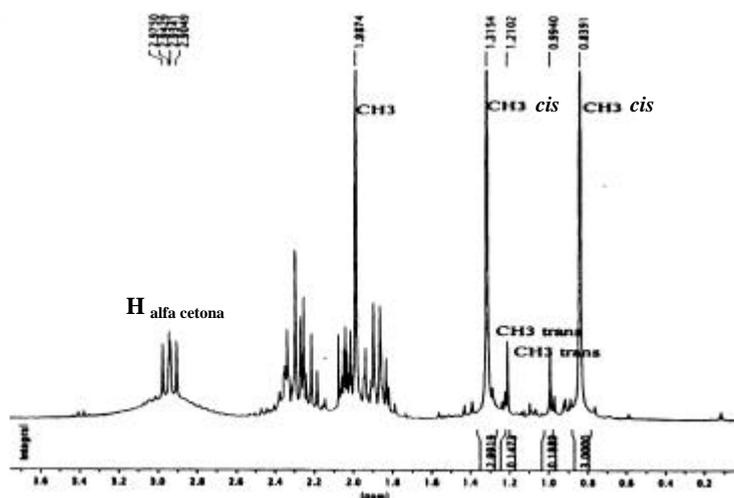


**Esquema 6**

A continuación se detallan los resultados asociados a cada una de estas transformaciones.

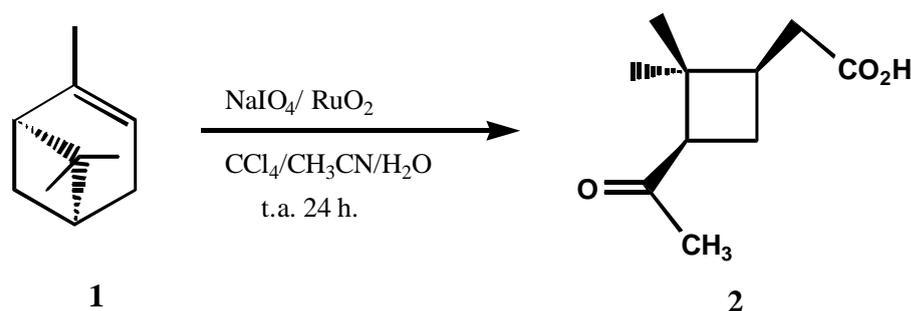


pineno. Concretamente decidimos probar la oxidación del (1*S*,5*S*)-(-)- $\alpha$ -pineno con rutenio(IV).<sup>21,22</sup>



**Espectro 1:**  $^1\text{H}$  RMN de la mezcla del ácido *cis* y *trans*-pinónico.

En esta reacción el oxidante es el  $\text{RuO}_2$ <sup>21</sup> que es usado en cantidades catalíticas, mientras que el  $\text{NaIO}_4$  se encarga de regenerar el oxidante constantemente (**Esquema 8**). Cabe destacar la particular mezcla de disolventes utilizada para realizar dicha oxidación:  $\text{CCl}_4/\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  en proporción 2:2:3 y que está perfectamente establecida en la bibliografía.<sup>21</sup>



**Esquema 8**

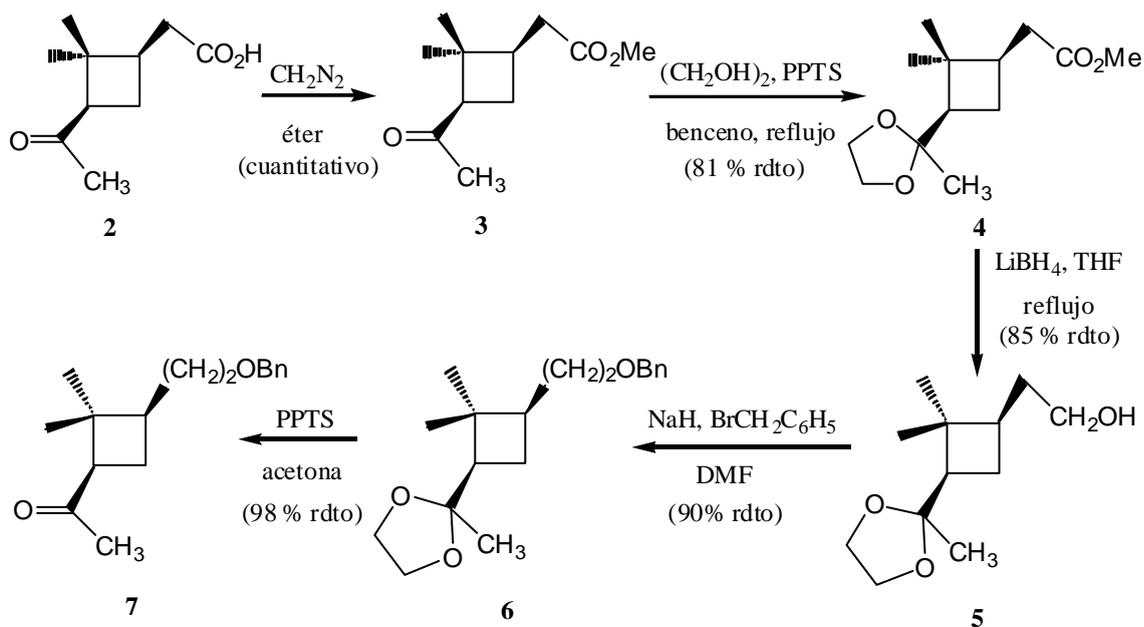
<sup>21</sup>Carlsen, H. J.; Katsuki, T.; Martin, S. V.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936

<sup>22</sup>Webster F. X.; Rivas-Enterrios, J.; Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 689.

Esta reacción se sigue mediante cromatografía de gases. Así puede determinarse el porcentaje de ácido *cis*-pinónico **2** que se genera en función del tiempo y tener una idea de la conversión de la reacción (alrededor del 85% al cabo de 24 horas). El crudo de reacción posee un peso mayor del que debería obtenerse teóricamente, debido a la presencia de derivados de rutenio que lo impurifican. Cabe destacar que por  $^1\text{H}$  RMN no se detecta la presencia de ácido *trans*-pinónico con lo cual se consigue, por primera vez en nuestro laboratorio, un buen método para oxidar el (-)- $\alpha$ -pineno sin que éste epimerize. No se ha podido encontrar un método eficaz para separar dichas sales, por lo que el crudo de reacción se utiliza directamente en el paso siguiente.

A partir de ahora, y a no ser que se señale lo contrario, siempre que se hable del ácido pinónico se considerará únicamente el que presenta estereoquímica *cis* (**2**). A continuación se describen las dos rutas sintéticas que llevan a los aldehídos que serán utilizados en la preparación de los deshidroaminoácidos (**Esquema 6**).

### 1.3.1.2. Síntesis de la (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutil metil cetona, **7**.



**Esquema 9**

Para llevar a cabo la reacción de metilación del ácido **2** (**Esquema 9**) se utiliza diazometano<sup>8,10,23</sup> por todas las ventajas que este reactivo proporciona: rendimientos cuantitativos, condiciones no epimerizantes, ausencia de impurezas, etc. De esta forma se obtiene un aceite amarillo pálido que corresponde a (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, **3**.

Antes de realizar la reducción de la función éster a alcohol se ha de proteger, convenientemente, el carbonilo cetónico de **3** ya que, sino, la reducción del éster no resultaría quimioselectiva.

Las condiciones habituales para proteger cetonas por formación de cetales implican catálisis ácida, pero ésta es incompatible con nuestro sustrato, dado que la epimerización del carbono terciario  $\alpha$ -carbonílico se ve favorecida por la estabilidad termodinámica del ciclobutano 1,3-*trans*-disustituido respecto del *cis*. Este hecho también se observa en medio básico. La epimerización del ácido pinónico y sus derivados<sup>24</sup> está bien detallada en la literatura. En el caso del sustrato que nos ocupa, se ha descrito que el reactivo más adecuado es el *p*-toluensulfonato de piridinio, (PPTS),<sup>24</sup> que fue sintetizado según la metodología estándar.<sup>25</sup> Este agente, que presenta una baja acidez, cataliza la formación de cetales dioxolánicos en condiciones suaves y también, según se verá más adelante, es adecuado para la desprotección de los mismos.

A pesar de todas las precauciones tomadas, esta reacción presenta pequeños problemas ya que parte de la cetona queda desprotegida y se observa por <sup>1</sup>H RMN que la epimerización es del orden del 5%. Por lo tanto, debe purificarse el crudo de reacción mediante una cromatografía en columna a presión, eluyendo con una mezcla AcOEt/Hexano 1:5 y utilizando sílice Baker® que permite disminuir la epimerización en el proceso de purificación, ya que esta sílice tiene un pH neutro. De esta manera se

---

<sup>23</sup> Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific&Technical, Reino Unido, 1989, página 430.

<sup>24</sup> Sterzycki, R. *Synthesis*, **1979**, 724.

<sup>25</sup> Vogel's, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, Ed. Longman Scientific&Technical, Reino Unido, 1989, página 552.

obtiene el (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, **4** con un rendimiento del 81%.

La reducción del éster **4** (**Esquema 9**) se intentó realizar con DIBAL, pero el tratamiento del crudo de reacción era dificultoso y en muchos casos llevaba al descenso en el rendimiento. Se decidió, entonces, utilizar borohidruro de litio en el seno de THF a reflujo obteniéndose así el alcohol **5** con un rendimiento del 85%.

A continuación, se protegió el alcohol **5** en forma de éter bencílico, por tratamiento con hidruro de sodio y bromuro de bencilo en dimetilformamida, dejando la reacción bajo agitación durante 72 horas a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno. Estas condiciones fueron fruto de un gran número de ensayos en distintas condiciones, por ejemplo: hidruro de sodio/ioduro de sodio/cloruro de bencilo; óxido de plata<sup>26</sup>/bromuro de bencilo, variando el exceso de bromuro de bencilo, alargando el tiempo de reacción, etc.

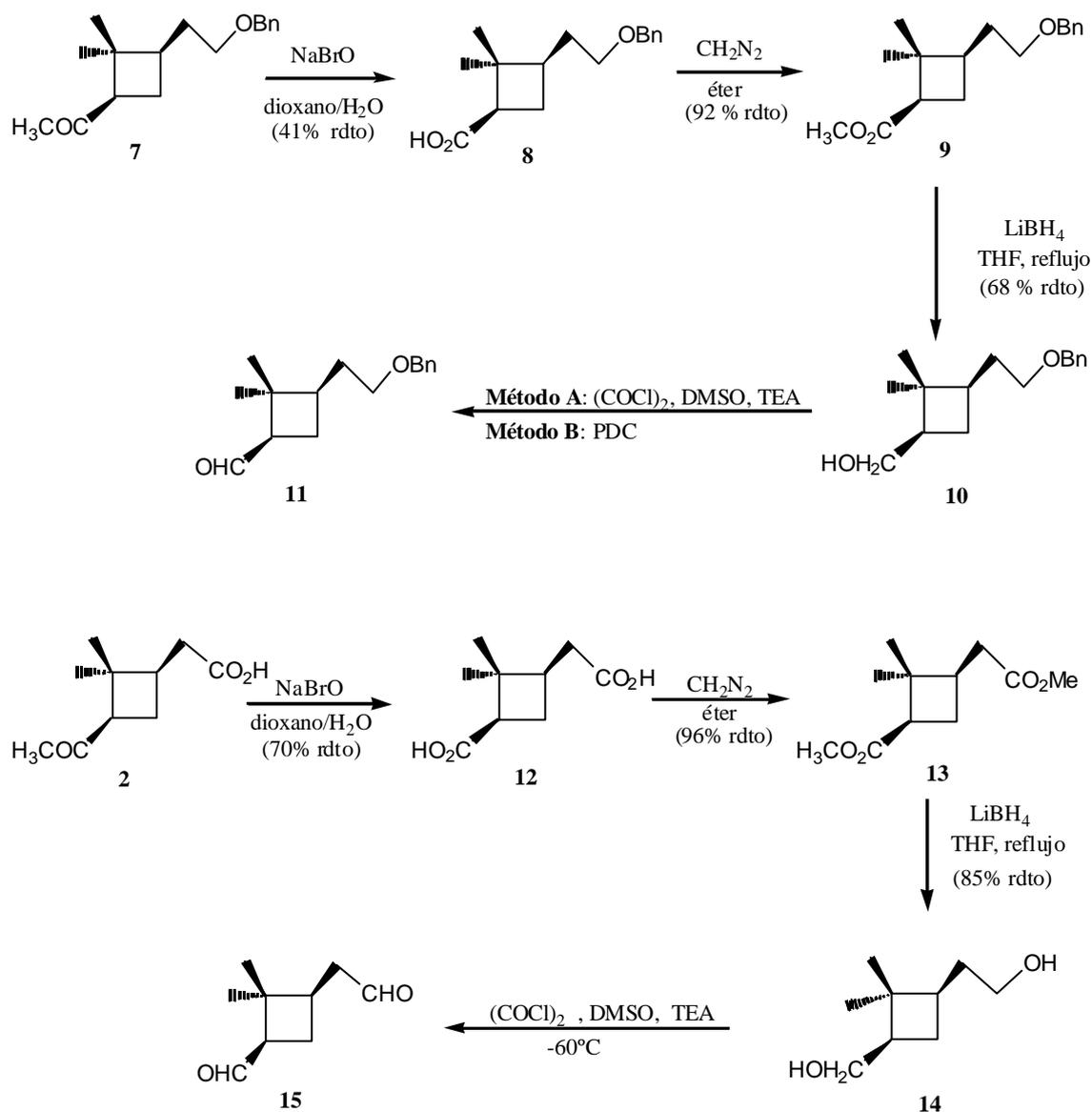
Normalmente, el principal problema que existe cuando se trabaja con un gran exceso de bromuro de bencilo es la difícil eliminación de éste. Sin embargo, en este caso, tras una purificación del crudo mediante cromatografía en columna, se consigue obtener el éter bencílico del alcohol (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol **6** con un rendimiento del 90%.

A continuación se desprotege el cetal dioxolánico de **6** con *p*-toluensulfonato de piridinio aprovechando la actividad de este reactivo como catalizador para desproteger cetales (**Esquema 9**). En este caso, la reacción se realiza en presencia de acetona húmeda y calentando la mezcla a reflujo durante 8 horas, dando lugar a un aceite correspondiente a la cetona (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetílica **7** de manera casi cuantitativa (98% de rdto). Ésta, se puede utilizar, sin purificación adicional, en el paso siguiente que es la degradación de Lieben. (**Esquema 10**).

---

<sup>26</sup> Gould, T.J.; Balestra, M.; Wittman, M.D.; Gary, J. A.; Rossano, L. T.; Kallmerten, J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3889.

**1.3.1.3. Síntesis de los aldehídos (*1R,3R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído, **11** y (*1'R,3'R*)-2-(3'-formil-2',2'-dimetilciclobutil)acetaldehído, **15**.**

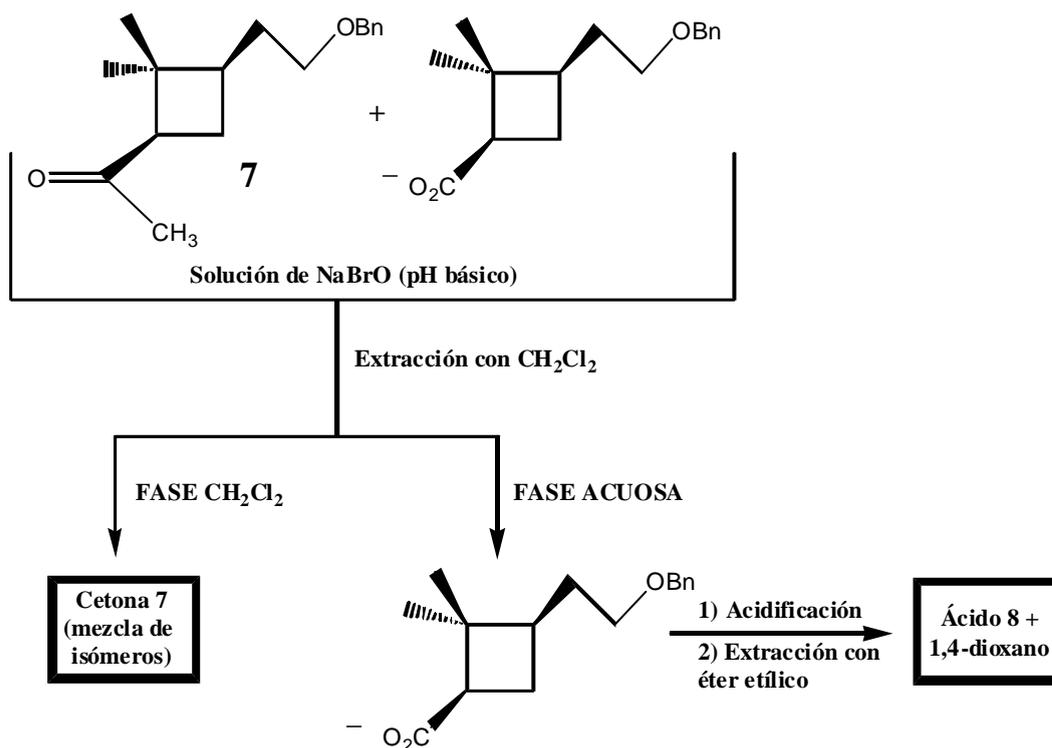


**Esquema 10**

La reacción de Lieben es una degradación oxidativa bien conocida y muy usada que se puede llevar a cabo por dos procedimientos ligeramente diferentes. El primero implica la utilización de agua-dioxano tanto para preparar la solución de hipobromito

sódico ( $\text{Br}_2 + \text{NaOH}$ ) como para disolver el sustrato y, en el segundo se disuelve el sustrato en dioxano y se añade el bromo en una solución de hidróxido de sodio 1M. En nuestro caso, por comodidad experimental, se aplicó el segundo de los procedimientos a las metilcetonas **2** y **7** (**Esquema 10**).

En este proceso parte de la cetona de partida no reacciona. En las respectivas reacciones, la separación de los ácidos **8** y **12** de las cetonas iniciales **7** y **2** es muy simple y se consigue realizando extracciones, con diferentes solventes y a diferente pH, de los respectivos crudos de reacción (**Figura 6**). Sin embargo, la cetona que se recupera ya ha experimentado un gran porcentaje de epimerización, debido a que por un largo período de tiempo ha estado en el medio básico de la reacción. A pesar de todo, se obtiene el ácido **8** y el diácido **12** con unos rendimientos suficientemente buenos como para poder seguir la secuencia sintética.



**Figura 6:** Esquema del procedimiento de aislamiento del ácido **8**.

La dificultad para eliminar completamente el 1,4-dioxano no nos ha permitido caracterizar completamente los productos **8** y **12**. Éstos se han utilizado directamente en el paso siguiente: la metilación de los grupos carboxilo con diazometano (**Esquema 10**).

La purificación del éster **9** se hace sobre una columna con sílice Baker®, obteniéndose el compuesto **9** con un rendimiento del 38% desde la cetona (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetílica, **7**. Sin embargo, el diéster **13** se obtiene con un rendimiento del 67% desde **2** y con la suficiente pureza como para utilizarlo en la siguiente reacción.

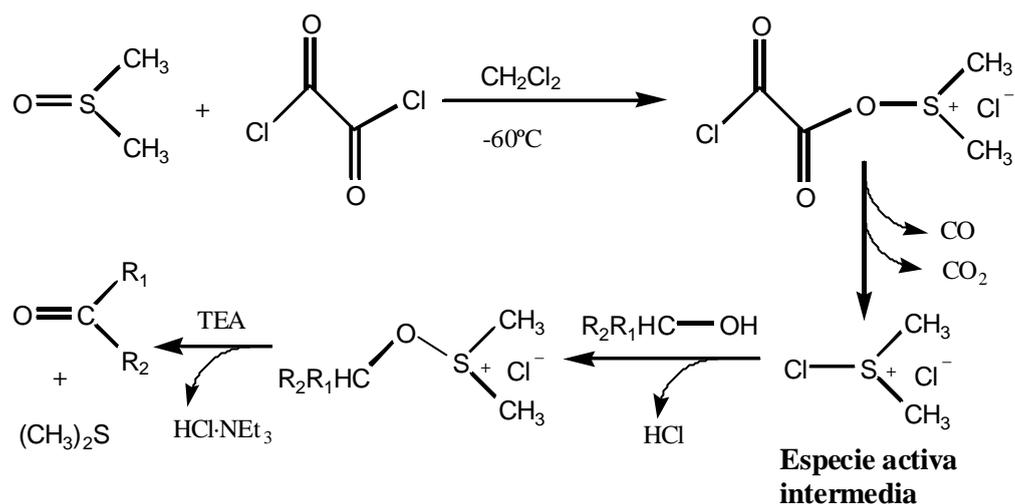
La reacción de reducción del éster **9**, a diferencia del éster **4** (Pág. 19) que en 6 horas se reducía totalmente, se tuvo que prolongar durante 2 horas más para llegar a obtener **10** con un rendimiento aceptable (68%). Este diferente comportamiento quizá se deba al mayor impedimento estérico que presenta la molécula **9** alrededor de la función éster, ya que dicho grupo funcional está directamente unido al anillo de ciclobutano.

La reducción del diéster **13** con LiBH<sub>4</sub> en el seno de THF a reflujo se prolongó durante 8 horas, obteniéndose el dialcohol **14** con un rendimiento del 85%.

Se intentaron varios métodos de oxidación de los alcoholes **10** y **14** con el fin de obtener los aldehídos **11** y **15** mostrados en el **Esquema 10** (Pág. 22): con dióxido de manganeso el rendimiento obtenido era muy bajo y con óxido de rutenio sobre carbón activo la oxidación continuaba hasta el ácido. Finalmente se optaron por las dos reacciones siguientes: oxidación de Swern y oxidación con PDC.

La oxidación de Swern (**Esquema 10**) es muy compleja en su desarrollo experimental pero permite oxidar quimiosselectivamente un alcohol a aldehído. Su principal inconveniente es el uso de dimetil sulfóxido (DMSO) debido a su difícil eliminación. Sin embargo, este procedimiento se puede llevar a cabo a bajas temperaturas y en tiempos de reacción cortos, lo cual es muy importante si se tiene en cuenta la escasa estabilidad, en general, de los aldehídos.

Esta oxidación se basa en el uso de especies de DMSO activadas por distintos agentes (en nuestro caso cloruro de oxalilo) como oxidantes. Es importante remarcar que la temperatura de reacción no ha de superar los -50 °C para evitar la descomposición de la especie activa. El mecanismo de la misma se muestra en el **Esquema 11**:


**Esquema 11**

El procedimiento experimental consiste en generar la especie activa añadiendo a una solución de cloruro de oxalilo el dimetil sulfóxido disuelto en diclorometano. Acabada la adición se esperan 2 minutos y, a continuación, se agrega lentamente el alcohol **10** ó **14**. Pasados 15 minutos después de la última adición, se agrega trietilamina y se deja que la temperatura del sistema, que hasta ahora se ha mantenido en  $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ , iguale la ambiental. Finalmente se añade agua y se procesa la reacción convenientemente. Sin más purificación, el crudo de reacción se utiliza directamente en el paso siguiente: la formación de los deshidroaminoácidos.

Experimentalmente, la oxidación con dicromato de piridinio (PDC) es mucho más sencilla de realizar que la oxidación de Swern, ya que simplemente consiste en agregar PDC a una solución del alcohol en diclorometano seco recientemente destilado. Después se deja agitar el sistema a temperatura ambiente y durante 4 horas. Se ha de destacar que es muy importante agregar al crudo de reacción *Florisil* para mejorar el rendimiento. Sin el uso de este último se dificulta la separación del producto de las sales de cromo que se originan. Además, la adición de tamices moleculares hace que la oxidación de los alcoholes sea más rápida y eficiente.<sup>27,28,29</sup>

<sup>27</sup> Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumaran, K. *Tetrahedron Letters* **1985**, 26, 14, 1699.

<sup>28</sup> Herscovici, J.; Antonakis, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1980**, 561.

<sup>29</sup> Herscovici, J.; Egron, M.-J.; Antonakis, K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1967.

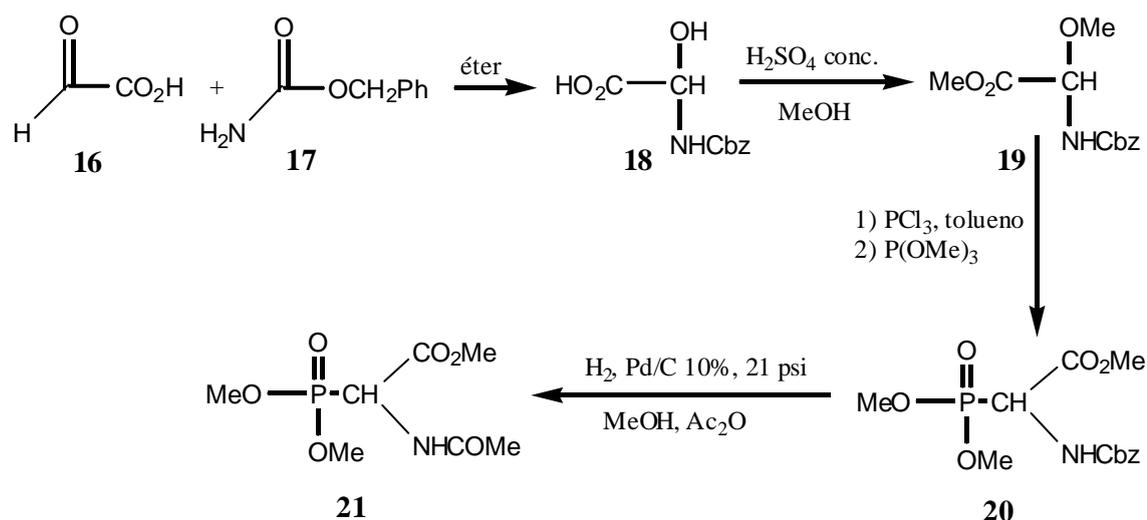
Los resultados obtenidos al realizar la oxidación con PDC son muy satisfactorios en el caso del aldehído (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído **11** (91% rdt). Sin embargo, cuando la reacción se realiza con el dialcohol **14**, casi no se obtiene dialdehído **15**, resultando unos crudos de reacción de difícil identificación donde creemos que se ha producido una degradación importante del dialdehído ya que éste es muy inestable.

Hasta aquí se han explicado las rutas sintéticas que nos llevan a los aldehídos **11** y **15** ópticamente activos. Dada su inestabilidad se hicieron reaccionar inmediatamente. Por lo tanto, su caracterización se basa únicamente en espectros de <sup>1</sup>H RMN e IR.

#### 1.3.1.4. Síntesis de los α-deshidroaminoácidos **22**, **23**, **24** y **25**.

La síntesis de los α-deshidroaminoácidos se realizó mediante la modificación de Horner-Emmons-Wadsworth de la reacción de Wittig. A continuación se describe la síntesis de los fosfonatos. Éstos aportan a la molécula final los grupos carboxilo y amino presentes en los α-aminoácidos.

Siguiendo el método descrito por Schmidt y col.<sup>30</sup> se procedió a la preparación de los fosfonatos **20** y **21** según se muestra en el **Esquema 12**.



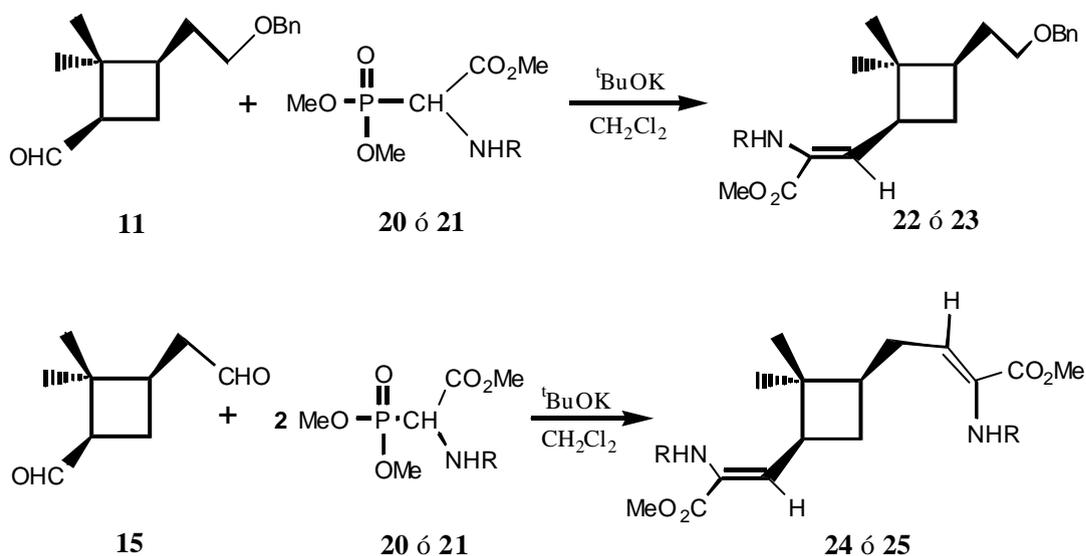
**Esquema 12**

<sup>30</sup> Schmidt, U; Lieberknecht, A.; Wild, J. *Synthesis*, **1984**, 53.

Este procedimiento se reproduce con buen rendimiento y a escala multigramo. Se hace reaccionar el ácido glioxílico, **16**, con carbamato de bencilo, **17**, en éter para obtener el derivado de la glicina, **18**. A continuación se procede a proteger los grupos hidroxilo y carboxilo de **18** tratándolo con ácido sulfúrico concentrado en metanol. De esta manera se obtiene un sólido blanco correspondiente al éster metílico de la *N*-bencilcarbonilamino-2-metoxiglicina **19** con un rendimiento global del 72%. Finalmente se hace reaccionar el producto **19** con tricloruro de fósforo en el seno de tolueno y, seguidamente, con fosfito de trimetilo, obteniéndose así el 2-bencilcarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo **20** con un rendimiento global, a partir del ácido glioxílico, del 50%.

Usando el fosfonato **20** como producto de partida y mediante un proceso que implica la hidrogenación del carbamato de bencilo, utilizando como catalizador paladio sobre carbón activo al 10% en metanol y con un ligero exceso de anhídrido acético, se obtiene, después de 10 horas y a una presión de hidrógeno de 21 psi, el 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo **21** con un rendimiento del 86%. (Esquema 12).

Llegados a este punto se abordó la síntesis de las olefinas derivadas de los aldehídos **11** y **15** anteriormente descritos (Esquema 13).



R=Ac,  $\alpha$ -deshidroaminoácidos **22** y **24**.

R=Cbz,  $\alpha$ -deshidroaminoácidos **23** y **25**.

**Esquema 13**

La reacción que particularmente nos ocupa es la propuesta por Schmidt y col.,<sup>31</sup> en la cual los fosfonatos anteriormente sintetizados permiten un camino directo para la síntesis de  $\alpha$ -deshidroaminoácidos por condensación con aldehídos y con algunas cetonas en una reacción del tipo Wittig-Horner. Las ventajas de esta reacción se enumeran a continuación:

- 1) Aún con aldehídos complejos y muy impedidos se obtienen con éxito las correspondientes olefinas.
- 2) La reacción lleva directamente a derivados *N*-sustituídos que pueden ser selectivamente hidrogenados para dar  $\alpha$ -aminoácidos saturados.
- 3) Se desarrolla en medios básicos o neutros por lo que puede ser aplicada a substratos sensibles a medios ácidos.
- 4) El uso de *t*-butóxido de potasio como base en diclorometano a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  generalmente lleva a la formación del alqueno *Z* como predominante.
- 5) La reacción puede aplicarse a aldehídos aromáticos heterocíclicos y alifáticos muy sensibles con buenos rendimientos.

En nuestro caso concreto, se ensayó la reacción en las condiciones estándar descritas por Schmidt y colaboradores. Por lo tanto, se usó como base *t*-butóxido de potasio en diclorometano seco al cual se va agregando el fosfonato (*N*-Cbz o *N*-Ac según el caso) y, más tarde, el aldehído **11** ó **15**. Estas dos adiciones se realizan a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y bajo atmósfera de nitrógeno y, una vez finalizadas, se deja llegar el sistema a temperatura ambiente. El tiempo de reacción y el rendimiento son variables para cada una de las reacciones mostradas en el **Esquema 13**. En la **Tabla 1** se muestran los resultados obtenidos. Cabe destacar, que si se prolonga mucho más este tiempo no hay cambio significativo en el rendimiento.

---

<sup>31</sup> Schmidt, U.; Lieberknecht, A.; Kazmaier, U.; Griesser, H.; Jung, G.; Metzger, J. *Synthesis* **1991**, 49.

**Tabla 1:** Tiempos de reacción y rendimientos de las reacciones de Wittig-Horner para la obtención de las olefinas **22**, **23**, **24** y **25**.

Olefina	t (h)	Rdto <sup>a</sup> (%)
<b>22</b>	48	30
<b>23</b>	54	52
<b>24</b>	23	34
<b>25</b>	32	40

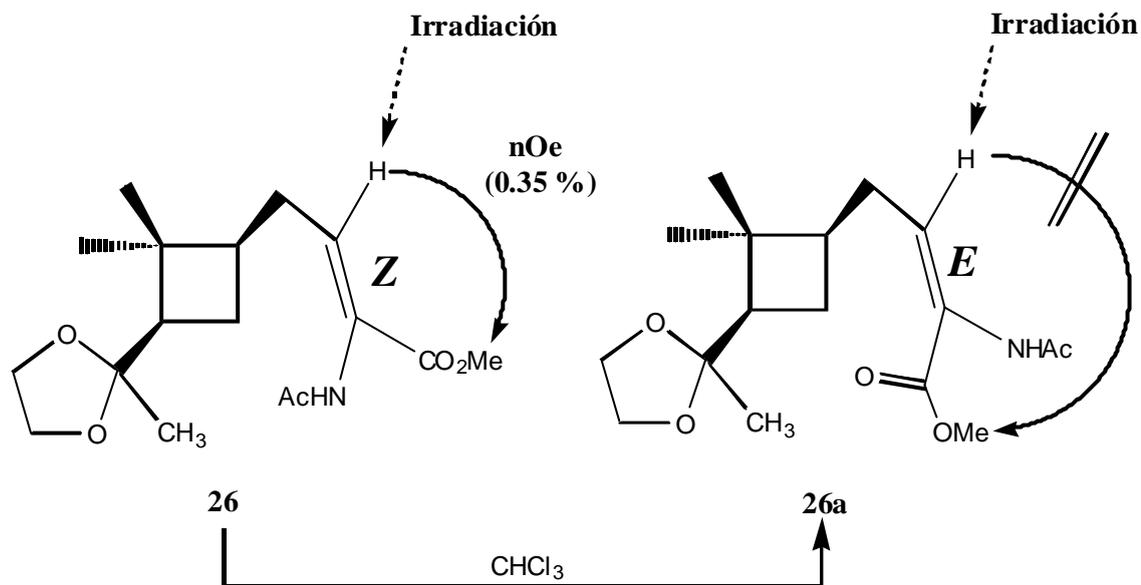
<sup>(a)</sup> Rendimiento respecto al alcohol precursor correspondiente (dos etapas).

En el caso de las olefinas **22** y **23** (**Esquema 13**) el doble enlace está directamente unido al anillo ciclobutánico, a diferencia de lo que pasa con los deshidroaminocidos en que el doble enlace está separado del anillo ciclobutánico por un grupo CH<sub>2</sub> (**Esquema 5**, página 13). Las diolefinas **24** y **25** incluyen tanto el fragmento olefínico directamente unido al ciclo como el separado por un grupo metileno (**Esquema 13**).

Como se puede observar en el **Esquema 13** estas 4 olefinas son precursores versátiles de aminoácidos polifuncionales y, además, cabe destacar la existencia de los dos carbonos asimétricos con configuración absoluta determinada, proporcionados por el (-)- $\alpha$ -pineno, y los dos (**22** y **23**) o cuatro (**24** y **25**) centros proquirales que corresponden a los carbonos olefínicos.

Experimentalmente estas condensaciones eran altamente estereoselectivas ya que por <sup>1</sup>H RMN, en todos los casos, parecía obtenerse de manera muy mayoritaria una única olefina en el crudo de reacción. El uso de *t*-butóxido de potasio como base en la reacción de condensación de un aldehído con un fosfonato, generalmente, lleva a la formación del isómero *Z* como predominante.<sup>19(f),31</sup> Sin embargo, se han realizado diferentes experimentos sobre las olefinas **23**, **25** y **26** para verificar realmente la configuración del doble enlace. La olefina **26** (**Figura 7**) había sido sintetizada anteriormente en nuestro grupo de investigación.

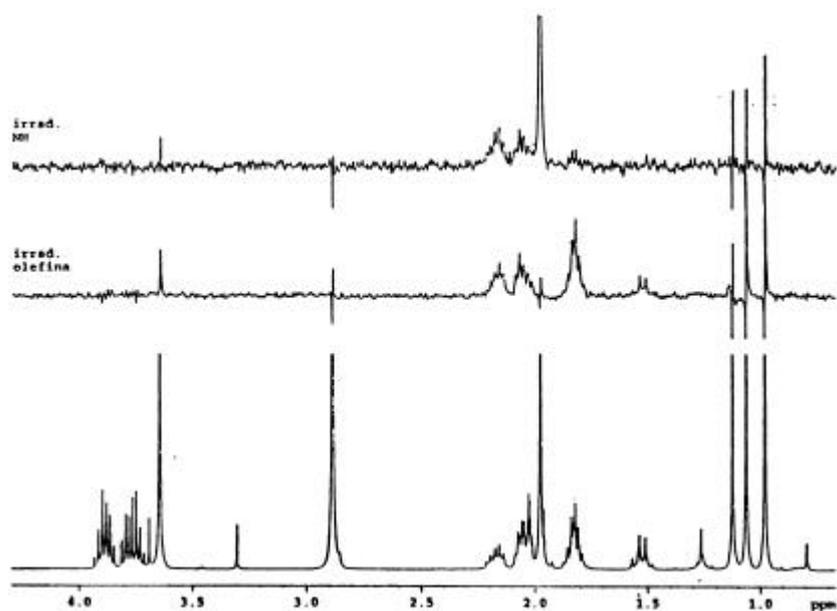
Dado que en todos los casos las olefinas son líquidas no fue posible la realización de un análisis por rayos X y se decidió la realización de experimentos NOEDIFF que dan información de la proximidad espacial de los hidrógenos de una determinada molécula respecto a uno concreto que es el que se irradia.



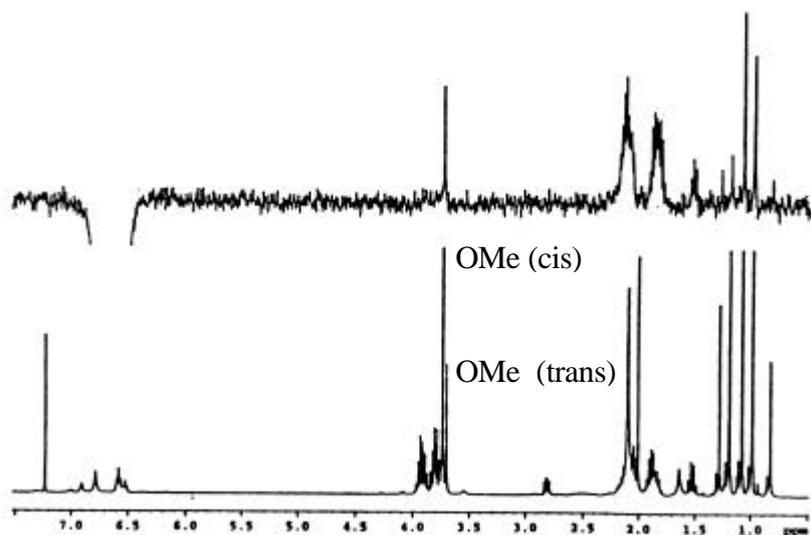
**Figura 7:** Olefina **26**. Irradiación sobre el hidrógeno olefínico.

Al irradiar el hidrógeno olefínico en **26** tal como se indica en la **Figura 7** se observaba nOe sobre el metilo del éster, lo cual es coherente con la configuración *Z* ya que si la olefina tuviera estereoquímica *E*, el éster se encontraría demasiado lejos del hidrógeno irradiado como para presentar nOe. Además, si se irradiaba el NH se observaba efecto nOe importante sobre el CH<sub>3</sub> del acetilo pero no sobre el protón olefínico. La estereoquímica también pudo confirmarse dejando la olefina **26** en solución clorofórmica (condiciones ácidas) durante aproximadamente un mes ya que fue apareciendo el alqueno isomérico (**26a**) en el que no se observó nOe sobre el metilo del éster al irradiar los hidrógenos olefínicos. Por lo tanto, el producto original de la reacción es el isómero *Z*.

En la **Figura 8** se representan los resultados de los experimentos NOEDIFF para las olefinas **26** y **26a**.



(a)



(b)

**Figura 8:** Experimento NOEDIFF para las olefinas **26** y **26a**. (a) Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la olefina **26** con estereoquímica *Z* y nOes obtenidos al irradiar el NH y el H olefínico. (b) Espectro de  $^1\text{H}$  RMN y experimento NOEDIFF de las olefinas **26** y **26a** con estereoquímica *Z* y *E* respectivamente.

Los resultados obtenidos al realizar los experimentos NOEDIFF con los deshidroaminoácidos **23** y **25** fueron equivalentes a los realizados con la olefina **26**. Por lo tanto, la reacción de condensación realizada bajo las condiciones experimentales anteriormente descritas es altamente estereoselectiva hacia la producción del isómero Z. En la **Tabla 2** se muestran los % de nOe observados para todos los casos. Estos resultados están totalmente de acuerdo con las constantes de acoplamiento heteronucleares a larga distancia determinadas entre el carbono carbonílico y el protón olefínico. Un valor de  $^3J[^{13}\text{C}]^1\text{H}$  aproximadamente de 4.5 Hz,<sup>32</sup> que era lo que se obtenía experimentalmente en todos los casos, es consistente con una geometría Z para el  $\alpha$ -deshidroaminoácido.

**Tabla 2:** % nOe observado sobre los protones del grupo metoxicarbonilo de los deshidroaminoácidos **23**, **25** y **26** cuando se irradia el hidrógeno olefínico.

	<b>23-Z</b>	<b>25-Z</b>	<b>26-Z</b>
% nOe	0.21	0.24	0.35

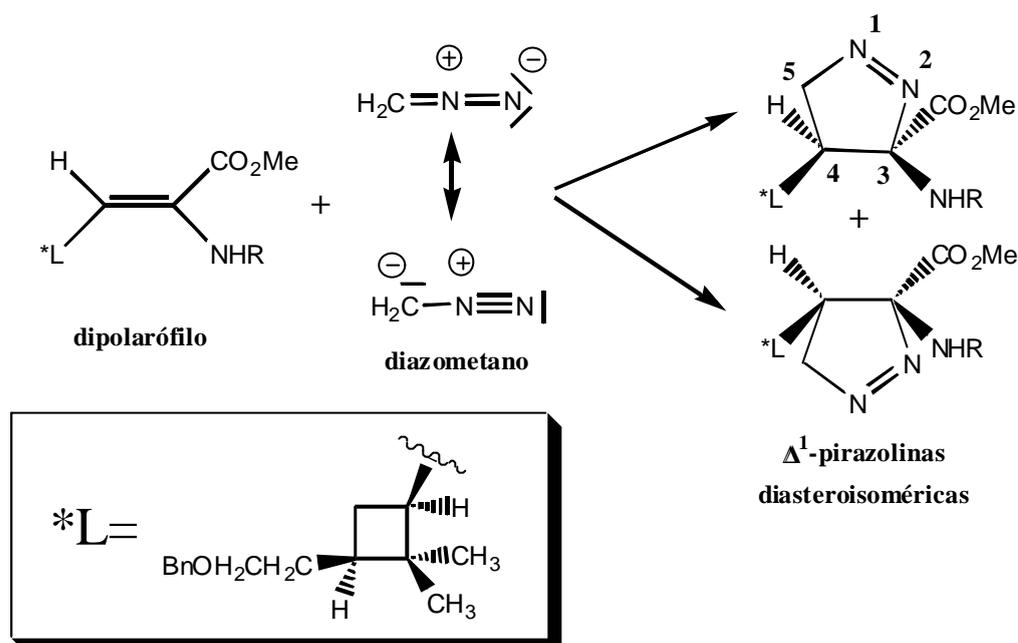
### 1.3.2. Reacción 1,3-dipolar de diazometano a **23** y posterior fotólisis. Síntesis de derivados ciclopropilciclobutánicos.

Conocida la estereoquímica de los alquenos ópticamente activos se decidió llevar a cabo diferentes reacciones sobre estos substratos, con el fin de aproximarnos más a la síntesis de compuestos ciclobutánicos saturados. Concretamente en esta Tesis Doctoral se aborda el estudio de la reacción de adición 1,3-dipolar de diazometano sobre el deshidroaminoácido **23** y su posterior fotólisis para proporcionar un aminoácido ciclobutilciclopropánico convenientemente protegido.

---

<sup>32</sup> El valor de esta constante está en buen acuerdo con el publicado para sistemas similares: Le Corre, M.; Hercouet, A.; Bessieres, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 683.

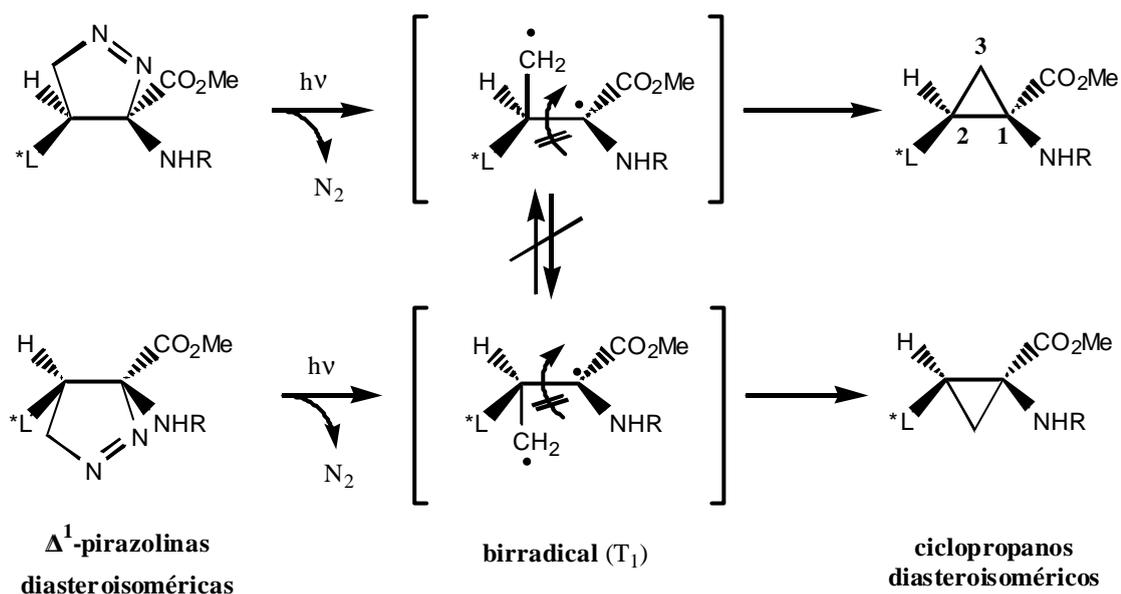
La adición de diazometano sobre los deshidroaminoácidos es uno de los procesos clave de nuestra vía sintética ya que la configuración absoluta de los centros quirales de las posiciones 3 y 4 de la  $\Delta^1$ -pirazolina formada dependerá de la selectividad facial que muestre esta reacción, ya que uno de los sustituyentes de la olefina tiene ya una configuración absoluta determinada (\*L). (**Esquema 14**). Cabe destacar que la estereoquímica *cis/trans* de la olefina de partida se conserva en el producto final ya que la reacción es concertada.



Como es bien conocido, la fotólisis de  $\Delta^1$ -pirazolinas conduce a la formación de ciclopropanos. En el **Esquema 15** se indica cómo la reacción de fotólisis de las pirazolinas es totalmente estereoespecífica. Estudios realizados por J. M. Jiménez,<sup>33</sup> utilizando la técnica de fotólisis de destello, revelaron que la reacción transcurre a través de estados triplete. Como resultado de la eliminación de nitrógeno, se forma un birradical que podría presentar libre rotación a través del enlace simple C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> del futuro ciclopropano (**Esquema 15**). Es importante destacar que dicho birradical colapsa a una velocidad más grande que la rotación alrededor del enlace C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, tal como racionalizó

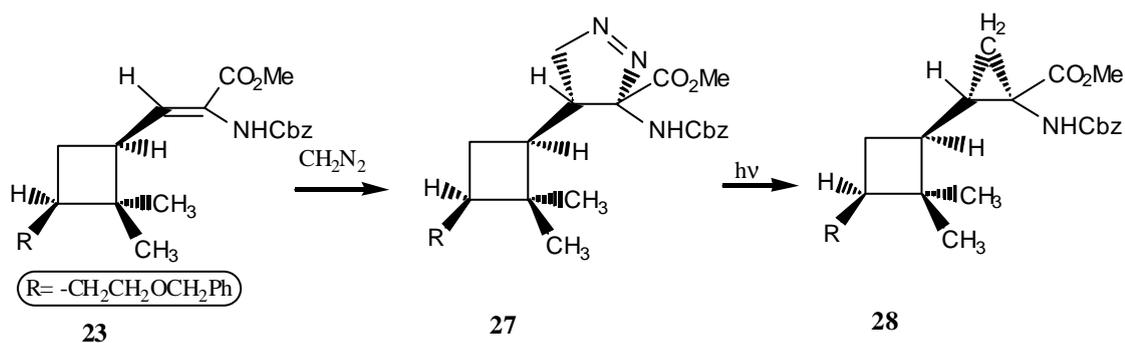
<sup>33</sup> Jiménez, J. M.; Bourdelande, J. L.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron*, **1997**, 53, 3777.

Elena Muray mediante cálculos teóricos.<sup>34</sup> De esta manera, la quiralidad de los centros estereogénicos permanece inalterada en todo el proceso.



**Esquema 15**

El procedimiento experimental seguido para la obtención de la pirazolina **27** consiste en destilar, sobre la olefina **23**, un exceso de solución etérea de diazometano (**Esquema 16**).



<sup>34</sup> Elena Muray i Miquel, Tesis Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, 2001.

El espectro de  $^1\text{H}$  RMN del crudo de reacción revela que la adición ha sido altamente diastereoselectiva, ya que únicamente se detecta un aducto. Por lo tanto, se obtiene un exceso diasteroisomérico superior al 95%. Mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla AcOEt/Hexano (1:2), se obtiene la (3*R*,4*R*,1'*S*,3'*R*)-3-benciloxicarbonilamino-4-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil-3-metoxicarbonil-1-pirazolina **27**. Inmediatamente, debido a la baja estabilidad que presentan las pirazolinas en la mayoría de los casos, se llevó a cabo la fotólisis de **27**. Las condiciones experimentales utilizadas implican el uso de un reactor fotoquímico de Pyrex y una lámpara de mercurio de media presión de 125 W. La concentración de pirazolina fue de 0.01 M, utilizando tolueno como disolvente. La irradiación se prolonga hasta la desaparición de la señal debida a la pirazolina **27** en el UV (334nm). El aminoácido ciclobutilciclopropánico **28**, ópticamente activo, se obtiene con un 54% de rendimiento.

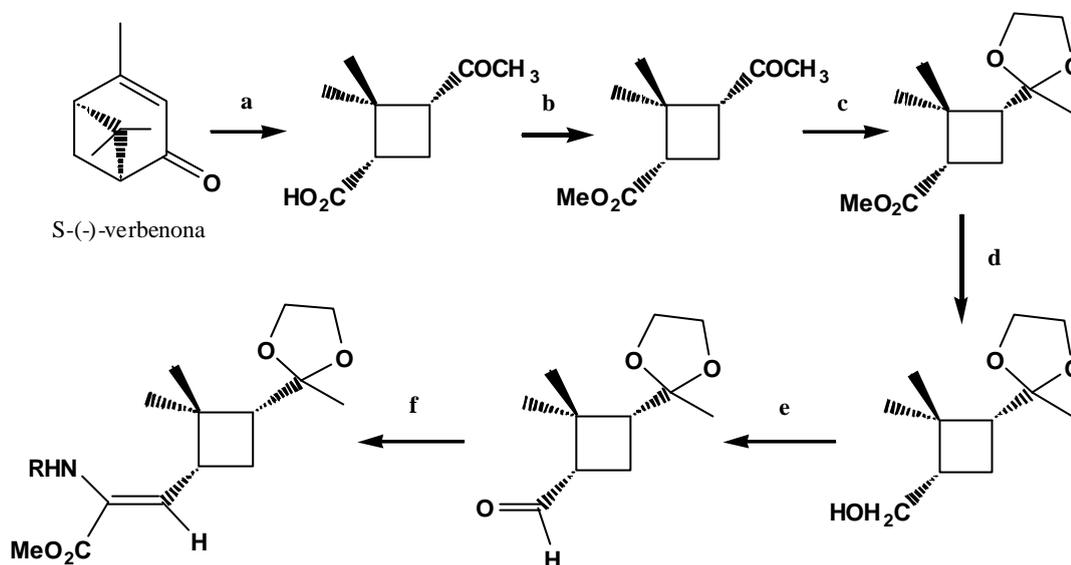
Parece claro que cuando la olefina está unida directamente al ciclobutano, es decir, cerca de los centros estereogénicos del anillo, se forma de manera muy mayoritaria una de las pirazolinas diasteroisoméricas. Por lo tanto, nuestra siguiente pregunta fue ¿de qué diastereoisómero se trata?. Fue imposible la realización de difractogramas de rayos X de los dos últimos productos sintetizados ya que, ni tan siquiera eran sólidos. La estereoquímica se averiguó por comparación con otros productos similares, sintetizados en nuestro laboratorio, de los que si se pudo efectuar el análisis estructural por rayos X.<sup>35</sup>

Tras observar la gran diastereoselectividad facial que presentaban estos compuestos ciclobutánicos, cuando el doble enlace estaba directamente unido al anillo de ciclobutano, se empezaron a buscar diferentes rutas que nos aportaran este tipo de productos de manera más rápida y eficiente. Con posterioridad a este trabajo, Gemma

---

<sup>35</sup> (a) Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4903. (b) Moglioni, A. G.; Muray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, A.; Moltrasio, G. Y.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2402. (c) Moglioni, A. G.; Brousse, B.; Álvarez-Larena, A.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 451.

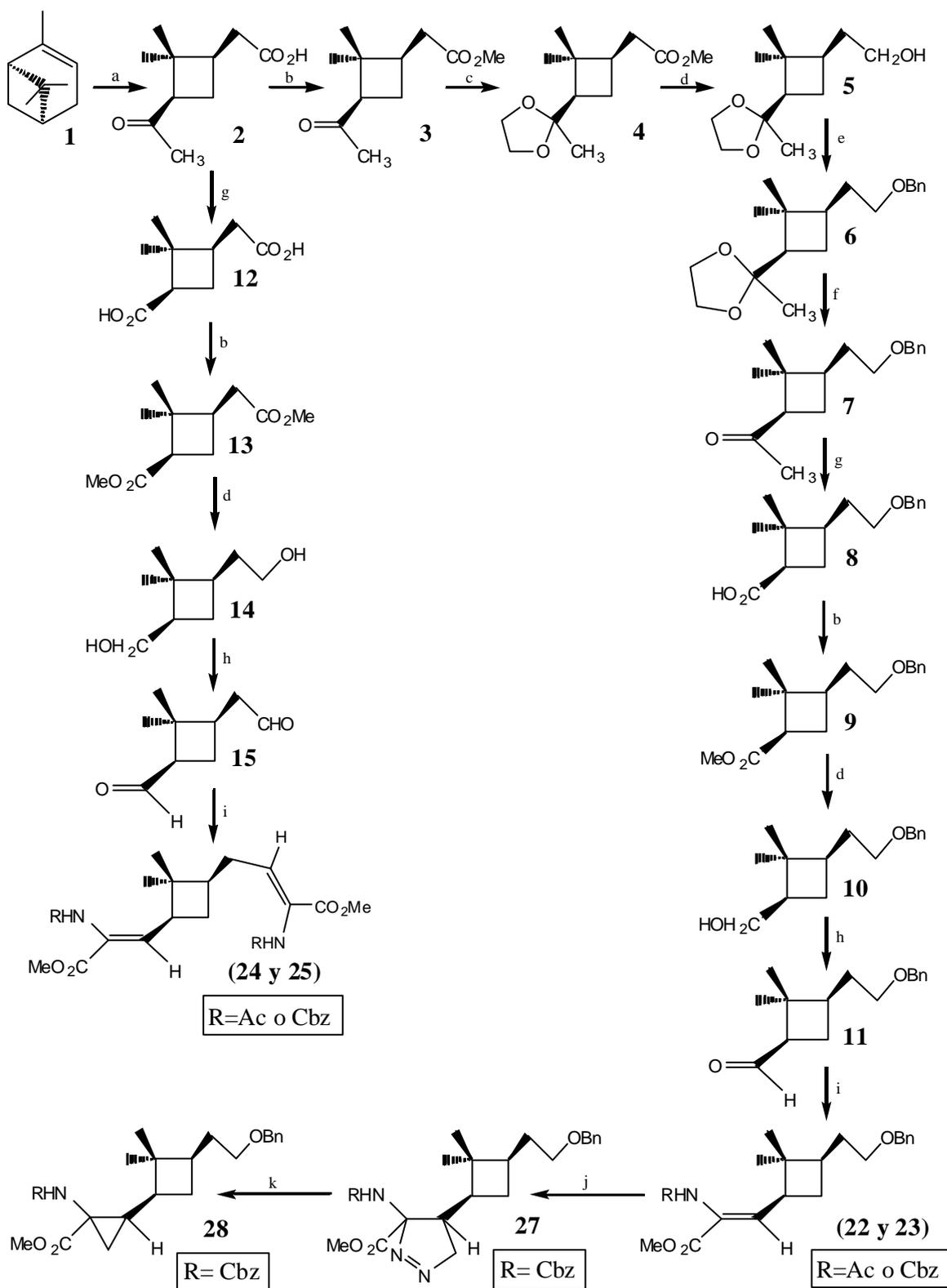
Aguado logró dicho objetivo utilizando como precursor ciclobutánico la (-)-verbenona en lugar del (-)- $\alpha$ -pineno. En el **Esquema 17** se representa la síntesis de una de éstas olefinas.



(a)  $\text{RuCl}_3$  cat.,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{CCl}_4\text{-CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ ,  $25^\circ$ , 12 h. (b)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , éter, 98% rdt. (c)  $(\text{CH}_2\text{OH})_2$ , PPTS, benceno, reflujo, 4h, 90% rdt. (d)  $\text{LiBH}_4$ , THF, reflujo, 24 h, 95% rdt. (e) PDC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a. (f) Fosfonato, t-BuOK,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , t.a.

### Esquema 17

En el **Esquema 18** se resume la secuencia sintética desarrollada en este capítulo. Cabe destacar que hasta el compuesto **4** los productos estaban descritos en la literatura en su forma ópticamente activa o racémica, según el caso, y pudieron compararse satisfactoriamente con los obtenidos en este trabajo. A partir del alcohol **5** y, a excepción de los fosfonatos y del diácido **12**, todos los productos han sido sintetizados por primera vez.



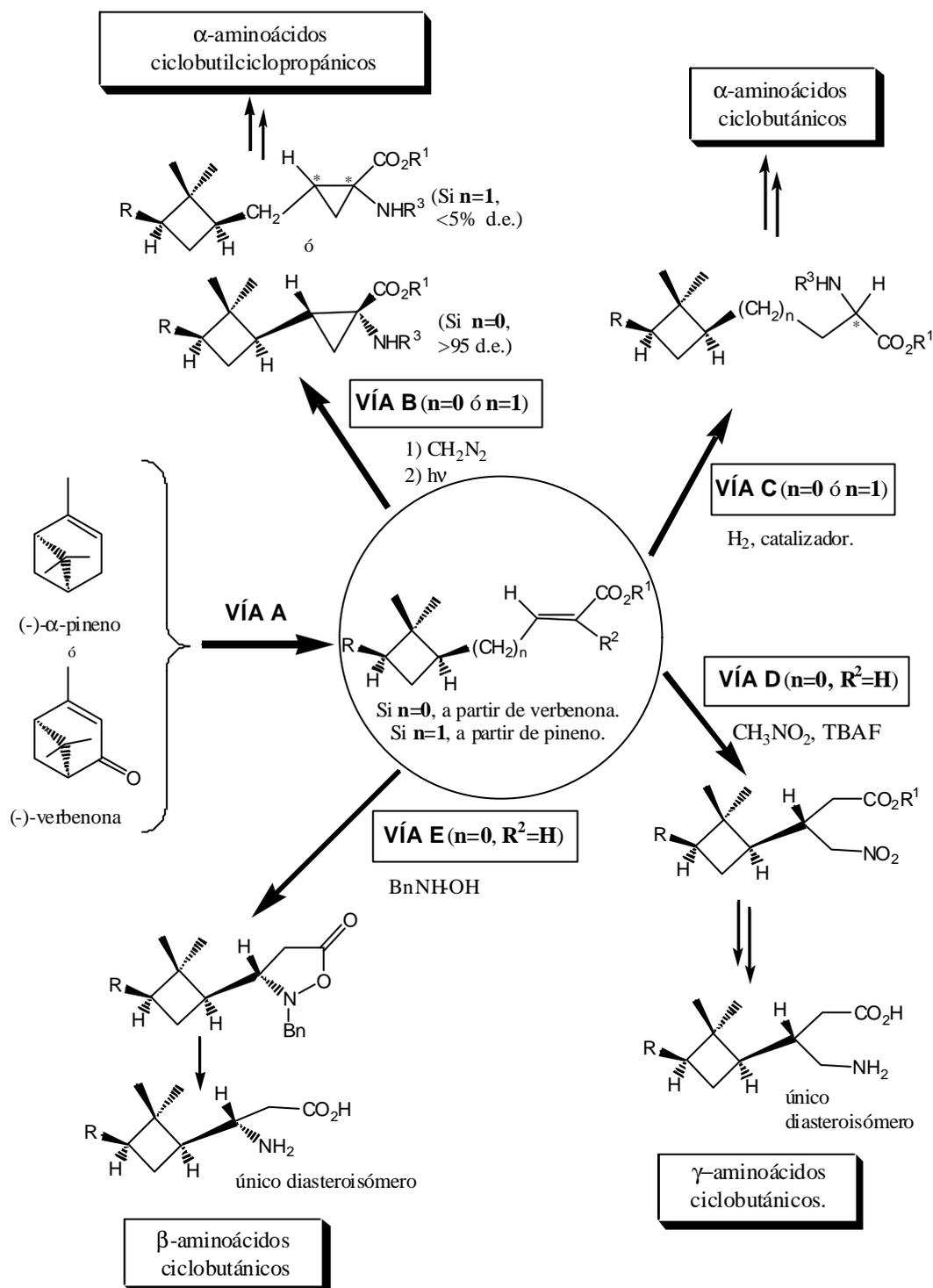
**a:** 1)  $O_3$ , AcOH, AcOEt,  $CCl_4$ . 2) 33% aq  $H_2O_2$ , reflujo, 8 h. o  $RuCl_3/NaIO_4$  en mezcla de  $CCl_4$ ,  $CH_3CN$  y  $H_2O$ , t.a. 24 h. **b:**  $CH_2N_2$ , éter. **c:**  $(CH_2OH)_2$ , PPTS, benceno, reflujo, 4 h. **d:**  $LiBH_4$ , THF, reflujo, 4h. **e:** NaH,  $BrCH_2C_6H_5$ , DMF. **f:** PPTS, acetona, reflujo. **g:** NaBrO, dioxano- $H_2O$ . **h:**  $(COCl)_2$ , DMSO, TEA,  $-60^\circ C$  o PDC,  $CH_2Cl_2$ , t.a. **i:** Fosfonato **20** si  $R=Cbz$  o fosfonato **21** si  $R=Ac$  (ver experimental),  $t-BuOK$ ,  $CH_2Cl_2$ . **j:**  $CH_2N_2$ , éter; **k:** hv, tolueno.

Esquema 18

La alta diastereoselectividad facial obtenida en la adición de diazometano al deshidroaminoácido **23**, no sólo se ha observado en este caso sino en todas aquellas reacciones de adición a compuestos, derivados del pineno o la verbenona, donde la olefina está directamente unida al anillo de ciclobutano. En el apartado **1.3.3** se resumirán los resultados obtenidos por otros componentes del grupo de investigación en el estudio de la diastereoselectividad  $\pi$ -facial de diferentes reacciones de adición a partir de olefinas derivadas de la (-)-verbenona. Posteriormente, se presentará el estudio teórico realizado para justificar esta alta diastereoselectividad.

### **1.3.3. Estudio conformacional de olefinas derivadas del pineno o la verbenona.**

Actualmente ya se han realizado un gran número de reacciones de adición a partir de olefinas provenientes de la (-)-verbenona tal como se puede observar en el **Esquema 19**: adición de diazometano (**VÍA B**), hidrogenación (**VÍA C**), adición de *N*-alquilhidroxilaminas (**VÍA E**) y adición de nitroderivados (**VÍA D**) produciéndose una gran variedad de familias de compuestos con un alto interés farmacológico:  $\alpha$ -aminoácidos ciclobutilciclopropánicos,  $\alpha$ -aminoácidos ciclobutánicos,  $\beta$ -aminoácidos ciclobutánicos,  $\gamma$ -aminoácidos ciclobutánicos, respectivamente. En todas estas reacciones de adición, en las que el doble enlace está unido al anillo de ciclobutano, se ha observado una muy alta diastereoselectividad. En algunos casos, incluso, sólo se ha detectado un único diastereoisómero por RMN  $^1\text{H}$ . No entraré en detalle en la ruta sintética asociada a cada una de estas vías, pero se ha de destacar que en cada una de ellas se ha podido realizar el análisis de difracción de rayos X de alguno de los intermedios obtenidos, pudiéndose determinar por cual de las caras de la olefina se ha producido el ataque. De esta forma se ha visto que la adición siempre se ha realizado por la cara contraria donde se encuentra la sustitución *gem*-dimetilo del anillo de ciclobutano. Si suponemos, por analogía, que en el caso del ataque del diazometano sobre **23** también está favorecido el ataque por la cara contraria al grupo *gem*-dimetilo, la configuración de **28** (página 34) sería la (*S,S*).



**VÍA A:** (a) Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron Letters*, **1998**, *39*, 3593. (b) Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Aguado, G. P.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3934. **VÍA B:** Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4903. **VÍA C:** Aguado, G. P.; Álvarez-Larena, A.; Illa, O.; Moglioni, A. G.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 25. **VÍA E:** Moglioni, A. G.; Muray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, A.; Moltrasio, G. Y.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 2402. **VÍA D:** Moglioni, A. G.; Brousse, B.; Álvarez-Larena, A.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M., *Tetrahedron: Assymetry*, **2002**, *13*, 451.

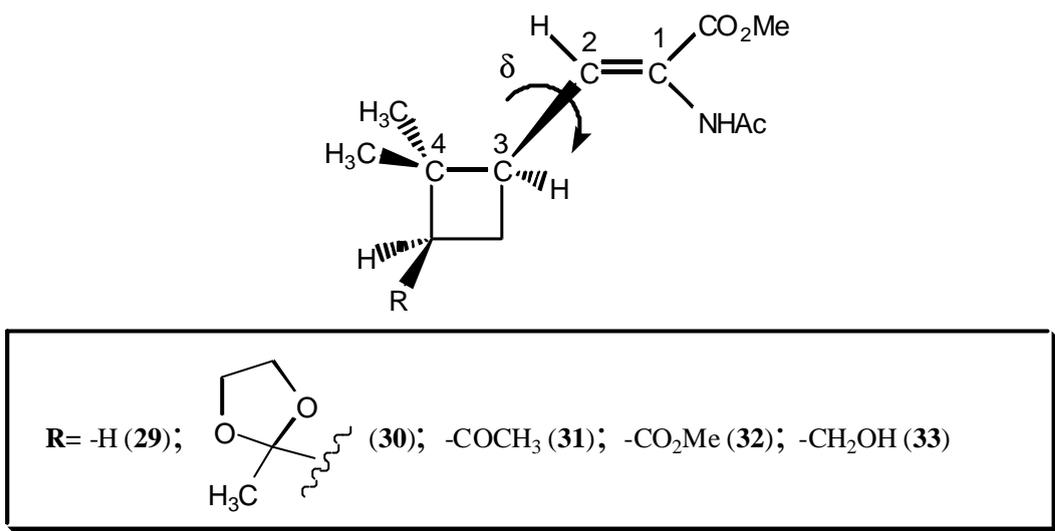
## Esquema 19

Cuando el doble enlace no está directamente unido al anillo ciclobutánico, como es el caso de la olefina **26** (página 30), los centros estereogénicos de la molécula quedan muy alejados del doble enlace y, lo que es más importante, la presencia de un metileno entre el doble enlace y el anillo facilita la libre rotación de éste, lo cual no permite diferenciar entre las dos caras de la olefina, obteniéndose así una mezcla de diastereoisómeros prácticamente 1:1. En cambio, cuando el doble enlace está directamente unido al anillo ciclobutánico la congestión estérica es mayor y la rotación está más impedida, induciéndose así, una mayor diastereoselección facial.

Con el fin de racionalizar la diastereoselectividad  $\pi$ -facial observada en las reacciones mostradas en el **Esquema 19**, se ha realizado un estudio teórico donde se ha intentado encontrar la conformación de mínima energía en el estado fundamental para varias moléculas (**Figura 9**), análogas a las anteriormente sintetizadas pero con estructuras simplificadas, con el fin de reducir tiempo y coste de cálculo. Concretamente se varió el sustituyente en la posición 3' del anillo ciclobutánico sobre un modelo de olefina en el cual el doble enlace está unido directamente al ciclobutano. Los cálculos se realizaron con el funcional BPW91 y la base 6-31G\*. La elección del nivel de cálculo BPW91 se basa en los resultados obtenidos en nuestro grupo de investigación al estudiar, con este mismo funcional, las conformaciones de otras olefinas relacionadas.<sup>36</sup>

---

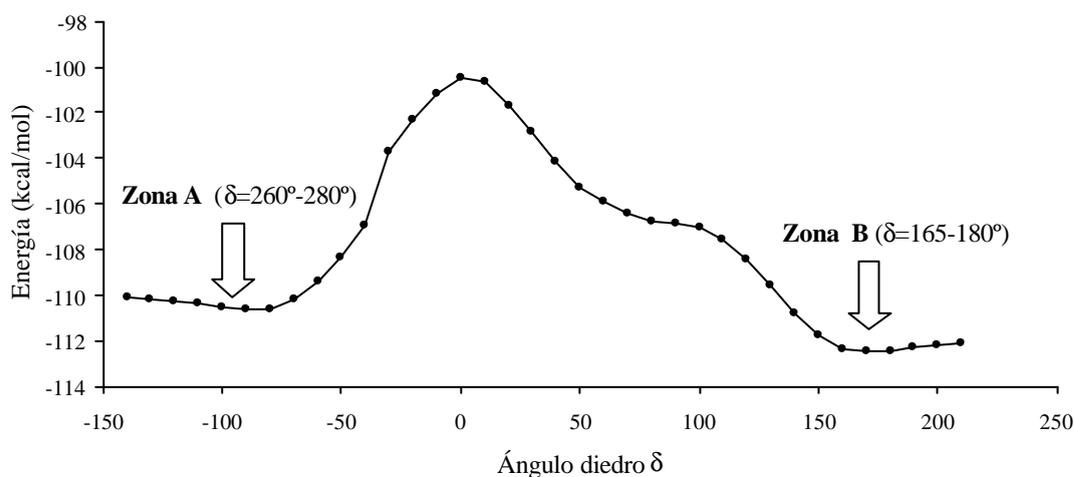
<sup>36</sup> Muray, E.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 388.



**Figura 9:** Moléculas consideradas para realizar los cálculos BPW91/6-31G\*.  $\delta$  es el ángulo diedro formado por los átomos C<sub>1</sub>.C<sub>2</sub>.C<sub>3</sub>.C<sub>4</sub>.

Debido a que se tratan de sustratos con un número elevado de átomos y que gozan de muchos grados de libertad, fue necesario la elaboración de una estrategia a seguir para la búsqueda de un mínimo energético al nivel de cálculo anteriormente citado.

En primer lugar, usando el método AM1 se estudiaron los perfiles energéticos correspondientes a la rotación del anillo ciclobutánico a través del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> (**Figura 9**). Los resultados obtenidos para **29** se muestran en la **Figura 10**.



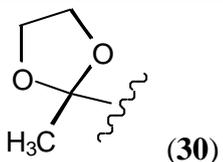
**Figura 10:** Perfil de energía correspondiente a la rotación alrededor del enlace C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> de **29** a nivel de cálculo AM1.

La forma de la gráfica representada en la **Figura 10** muestra la existencia de una serie de conformaciones de energía elevada y la existencia de dos zonas correspondientes a mínimos energéticos. Cabe destacar que este tipo de comportamiento se observa con todas las moléculas representadas en la **Figura 9**, hallándose en todos los casos dos zonas de mínima energía situadas, más o menos, en el rango de ángulos diedros indicados en la **Figura 10**.

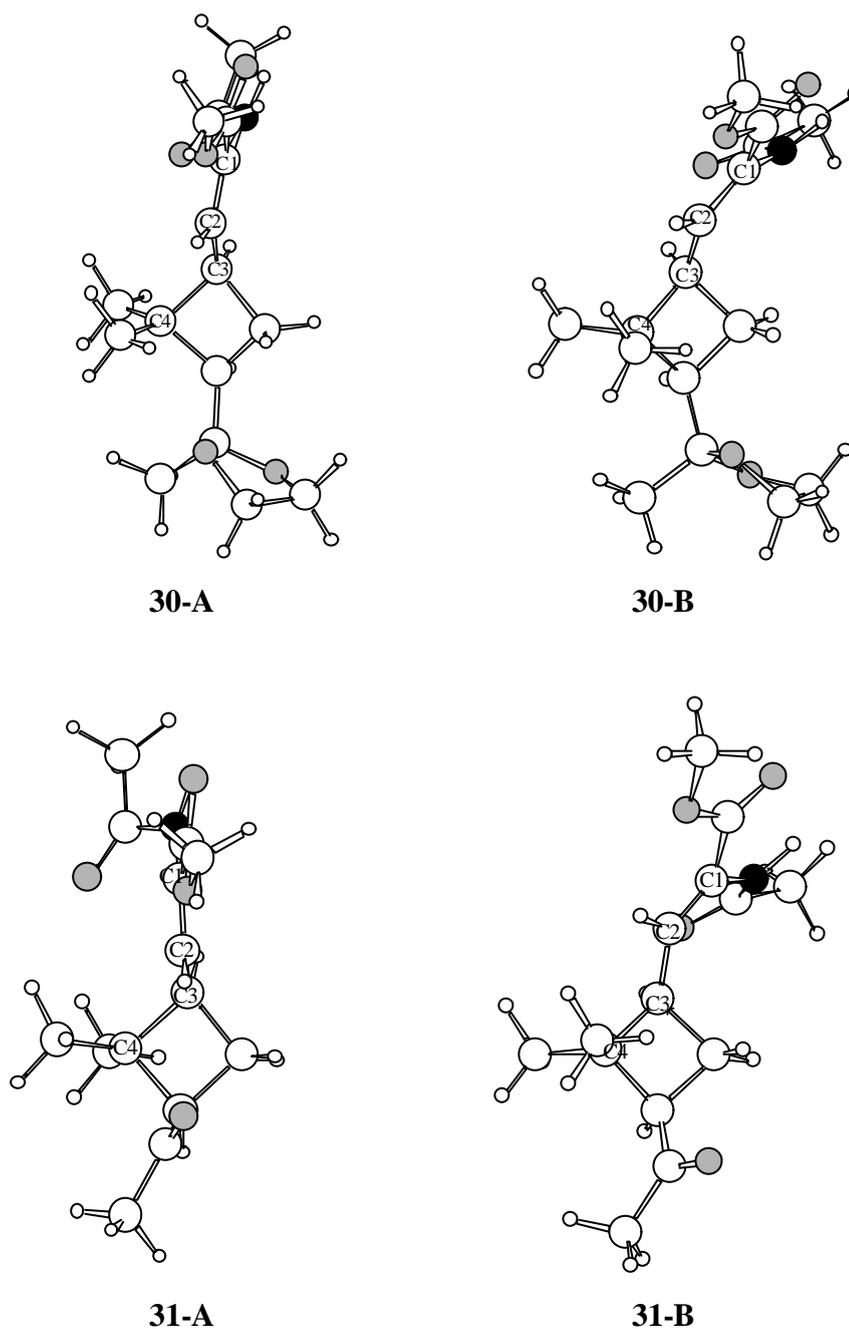
Los mínimos encontrados utilizando el método AM1 se reoptimizaron sin imponer ningún tipo de restricción y, a partir de estas estructuras, se realizó la reoptimización mediante el funcional BPW91.

En la **Tabla 3**, se recogen las diferencias de energía entre las conformaciones **A** y **B** para cada uno de los sustratos de la **Figura 9** y, en la **Figura 11**, se representan a modo de ejemplo las geometrías BPW91 de mínima energía correspondientes a las conformaciones **A** y **B** de **30** y **31**.

**Tabla 3:** Ángulo  $\delta^a$  y diferencia de energía (kcal/mol) entre las conformaciones **A** y **B**.

<b>R</b>	<b>Confómero A, <math>\delta</math> (grados)</b>	<b>Confómero B, <math>\delta</math> (grados)</b>	<b><math>\Delta E_{(B-A)}</math></b>
H- ( <b>29</b> )	-137	165	0.2
H <sub>3</sub> CO-CO- ( <b>32</b> )	-122	173	0.5
H <sub>3</sub> C-CO- ( <b>31</b> )	-122	179	0.6
HOH <sub>2</sub> C- ( <b>33</b> )	-137	181	0.7
 ( <b>30</b> )	-137	176	0.8

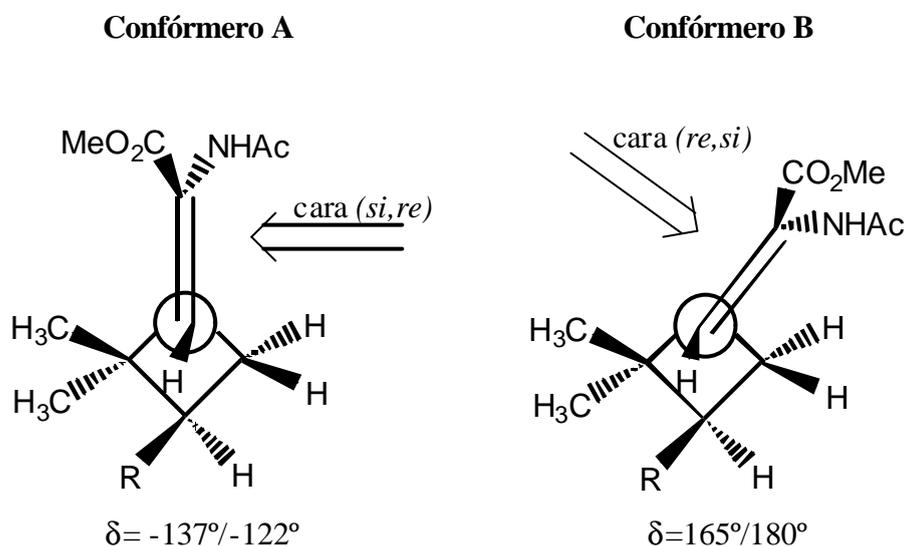
<sup>(a)</sup>  $\delta$  es el ángulo diedro formado por los átomos C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>.



**Figura 11:** Geometrías correspondientes a las conformaciones A y B de **30** y **31**.

Analizando estos datos, se observa que en todos los casos el conformero **A** es el más estable. Además, a medida que aumenta el volumen del sustituyente en la posición 3' del ciclobutano, la diferencia energética entre los dos conformeros aumenta.

Las proyecciones de Newman correspondientes a los conformémeros **A** y **B** se representan en la **Figura 12**. Puede observarse que en el conformémero **A** la cara (*si, re*) parece ser la que presenta menos impedimento estérico. Por lo tanto, a medida que se aumenta la diferencia energética entre los dos conformémeros, a favor del conformémero **A**, más favorable parece el ataque por la cara contraria al grupo *gem*-dimetilo, lo que está en buen acuerdo con los resultados obtenidos experimentalmente. Según los cálculos teóricos, las olefinas en las que R es un grupo dioxolánico o  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , presentarán mayor selectividad facial ya que muestran una diferencia energética mayor entre los dos conformémeros.



**Figura 12:** Proyecciones de Newman de las conformaciones existentes en las zonas de mínima energía.

Las flechas indican la dirección del ataque más favorable.

Se ha de destacar que la justificación de la selectividad facial a partir de la conformación más estable de la olefina de partida se ha considerado debido a que, con antelación a este estudio, Elena Muray había localizado los estados de transición de adiciones de diazometano a otras olefinas, observando que el estado de transición más favorable correspondía al ataque por la cara menos impedida de la conformación más estable de la olefina.<sup>36</sup>

## 1.4. Conclusiones

De los resultados descritos en este capítulo se puede concluir que el (-)- $\alpha$ -pineno es un buen precursor quirál para la síntesis de compuestos ciclobutánicos polifuncionalizados. Concretamente, cuando la reacción de adición de diazometano se realiza sobre deshidroaminoácidos derivados del pineno, donde el doble enlace está directamente unido al anillo de ciclobutano, se produce de forma muy mayoritaria un solo diastereoisómero. El origen de la diastereoselectividad  $\pi$ -facial observada en las reacciones de adición a compuestos ciclobutánicos derivados del pineno o la verbenona, según los precedentes experimentales y los cálculos teóricos, parece ser debida a la presencia del grupo *gem*-dimetilo en el anillo de ciclobutano. Efectos estéricos parecen ser los responsables de que el ataque se produzca mayoritariamente por la cara contraria al grupo *gem*-dimetilo.