

Capítulo 2

2. Estudio experimental de cicloadiciones [2+2].

2.1. Introducción.

Una reacción de cicloadición [2+2] es un buen método sintético para la formación del esqueleto ciclobutánico de diversas moléculas de interés. Estas cicloadiciones pueden ser concertadas o no concertadas³⁷ y térmicas o fotoquímicas. La mayoría de las cicloadiciones térmicas [2+2] de alquenos sustituidos tienen lugar a través de un mecanismo por pasos con la consiguiente formación de un intermedio birradical o zwitteriónico,^{38,39} dificultando así el control de la estereoquímica. Las reglas de conservación de la simetría de los orbitales³⁸ permiten que las cicloadiciones [2+2] inducidas fotoquímicamente sean procesos concertados. Sin embargo, en la práctica, no siempre siguen este tipo de mecanismo.

A continuación se recogen los precedentes bibliográficos y los antecedentes en el grupo de investigación más significativos que existen de las reacciones de cicloadición [2+2] intermoleculares, tanto térmicas como fotoquímicas.

2.1.1. Cicloadiciones [2+2] térmicas.

Las cicloadiciones [2+2] térmicas sólo son efectivas entre una olefina suficientemente pobre en electrones (electrófilo) y una olefina suficientemente rica en electrones (nucleófilo) (**Esquema 20**), de manera que se puedan estabilizar las cargas del intermedio zwitterionico postulado para estas reacciones.⁴⁰ Los disolventes polares,

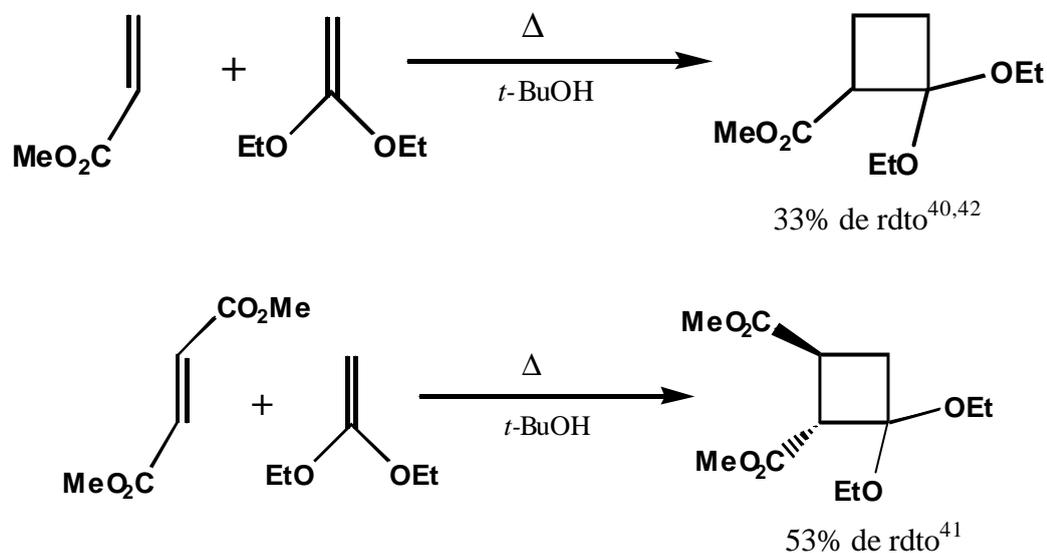
³⁷ Bartlett, P. D. *Science*, **1968**, *159*, 833.

³⁸ R.B. Woodward and R. Hoffmann, *The Conservation of Orbital Symmetry*, Academic Press, 1970.

³⁹ Gilchrist T.; Storr R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, Cambridge University Press, 2nd edn., 1979.

⁴⁰ Kniep, C. S.; Padias, A. B.; Hall, H. K. Jr., *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4279.

como por ejemplo *t*-BuOH,⁴¹ también estabilizan el intermedio zwitteriónico formado, acelerándose la ciclación de manera significativa.



Esquema 20

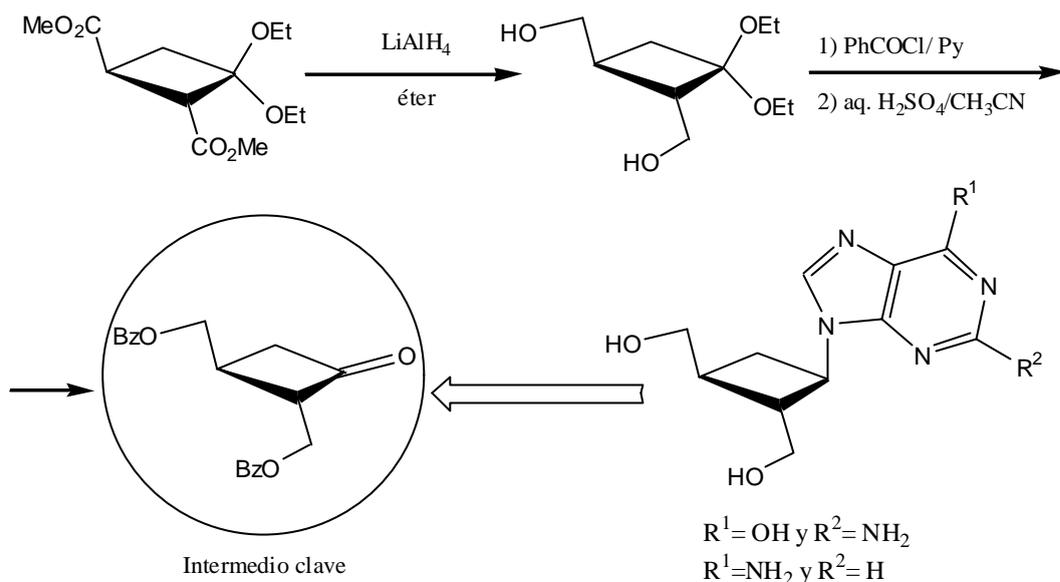
El *trans*-2,3-metoxicarbonil-1,1-dietoxiciclobutano, obtenido según la última reacción del **Esquema 20**, es un importante precursor del dibenzoil derivado de la *trans*-2,3-dihidroximetilciclobutanona (**Esquema 21**). Éste es un intermedio clave en la síntesis de nucleósidos ciclobutánicos en forma racémica.⁴¹ Los isómeros ópticamente activos se obtuvieron mediante la reacción de 1,1-dietoxietileno y (-)-fumarato de dimentilo.⁴³ Concretamente, se ha visto que los enantiómeros representados en el **Esquema 21** son muy activos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus del herpes simple.⁴⁴

⁴¹ Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Bisacchi, G. S.; Hockstein, D. R.; Zahler, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6453.

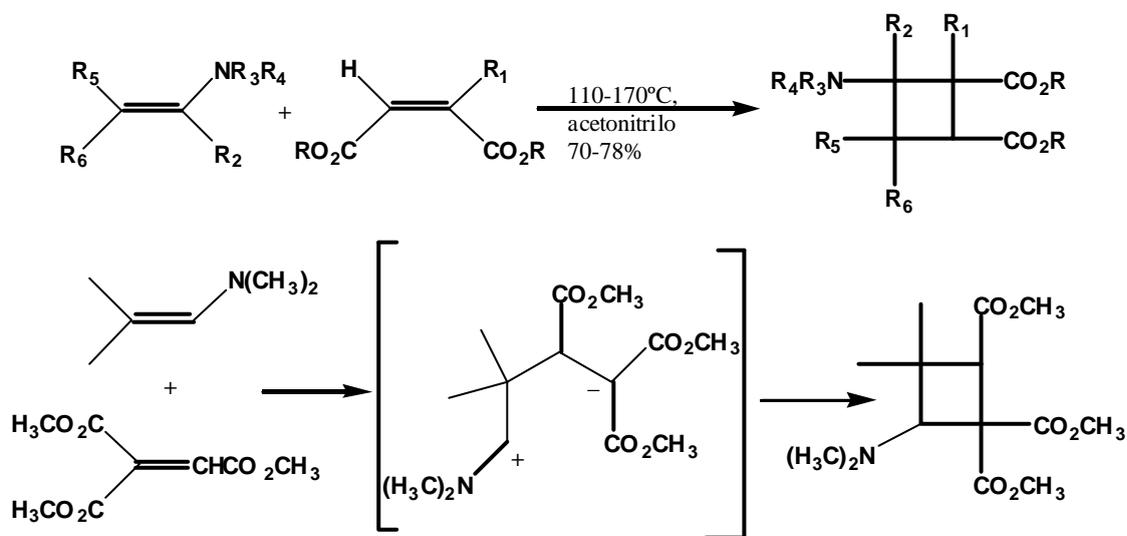
⁴² (a) Amice, Ph.; Conia, J. M. *Bull. Soc. Chim. France* **1974**, 1015. (b) Amice, Ph.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 479.

⁴³ Ahmad, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 6997.

⁴⁴ Bisacchi, G. S.; Braitman, A.; Cianci, C. W.; Clark, J. M.; Field, A. K.; Hagen, M. E.; Hockstein, D. R.; Malley, M. F.; Mitt, T.; Slusarchyk, W. A.; Sundeen, J. E.; Terry, B. J.; Tuomari, A. V.; Weaver, E. R.; Young, M. G.; Zahler, R. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 1415.

**Esquema 21**

También se han descrito la síntesis de varios aminoácidos ciclobutánicos a partir de cicloadiciones térmicas [2+2]^{4,45} no concertadas de enaminas a olefinas electrófilas. (Esquema 22).

**Esquema 22**

Todas estas olefinas presentan una característica común y es que el grupo funcional éster (o ácido) y el grupo amino están directamente unidos al doble enlace, lo cual quiere decir que al producirse la cicloadición, éstos serán sustituyentes directamente unidos al anillo ciclobutánico.

⁴⁵ Hall, H. K.; Ykman, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 587.

2.1.2. Cicloadiciones [2+2] fotoquímicas.

La reacción de cicloadición fotoquímica se ha utilizado con resultados muy satisfactorios en la preparación de intermedios clave en la síntesis de productos naturales y de moléculas con estructuras bastante inusuales.⁴⁶ Los substratos más utilizados en este tipo de reacciones han sido compuestos carbonílicos α,β -insaturados cíclicos.⁴⁷

En general, los resultados experimentales de las reacciones fotoquímicas son difíciles de interpretar⁴⁸ desde el punto de vista mecanístico, debido a la participación de una o más superficies de potencial correspondientes a estados excitados.

La cicloadición fotoquímica de cetonas α,β -insaturadas cíclicas a alquenos^{49,50} ha sido una reacción muy estudiada tanto desde el punto de vista sintético como

⁴⁶ (a) Kosugi, H.; Sekiguchi, S.; Sekita, R.; Uda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 520. (b) Pirrung, M. C. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4577. (c) Crimmins, M. T. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1453. (d) Lange, G. L.; Decicco, C. P.; Willson, J.; Strickland, L. A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1805. (e) Demuth, M.; Mikkhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145. (f) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Parella, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1279. (g) DeMarch, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 163.

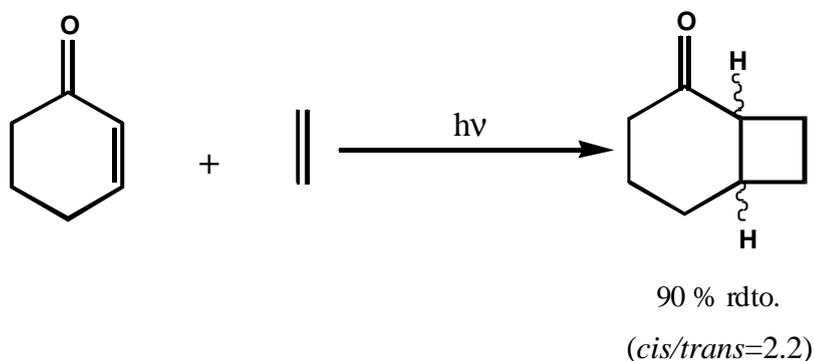
⁴⁷ Ver como ejemplo: Crimmins, M. T.; Reinhold, T. L. En *Organic Reactions*; Ed. Paquette, L. A.; John Wiley and Sons, Inc: New York, 1993, Vol. 44, p. 297.

⁴⁸ Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 3.

⁴⁹ (a) Lam, E. Y. Y.; Valentine, D.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 3482. (b) Ruhlen, J. L.; Leermakers, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 4944. (c) Chapman, O. L.; Koch, T. H.; Klein, F.; Nelson, P. J.; Brown, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 1657-1658. (d) Cantrell, T. S.; Haller, W. S.; Williams, J. C. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 509. (e) Singh, P. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 3334. (f) Saito, I.; Shimozone, K.; Matsuura, T. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4356. (g) Barker, A. J.; Begley, M. J.; Birch, A. M.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1983**, 1919. (h) Boeckman, R. K. Jr.; Cheon, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4112. (i) Demuth, M.; Pandey, B.; Wietfeld, B.; Said, H.; Viader, J. *Helvetica Chimica Acta*, **1988**, 71, 1392. (j) Wilson, S. R.; Kaprinidis, N.; Wu, Y.; Schuster, D. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8495. (k) Schuster, D. I.; Cao, J.; Kaprinidis, N.; Wu, Y.; Jensen, A. W.; Lu, Q.; Wang, H.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5639. (l) Bertrand, S.; Hoffmann, N.; Pete, J-P. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4873. (m) Kelly, J. F. D.; Kelly, J. M.; McMurry, B. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 1933.

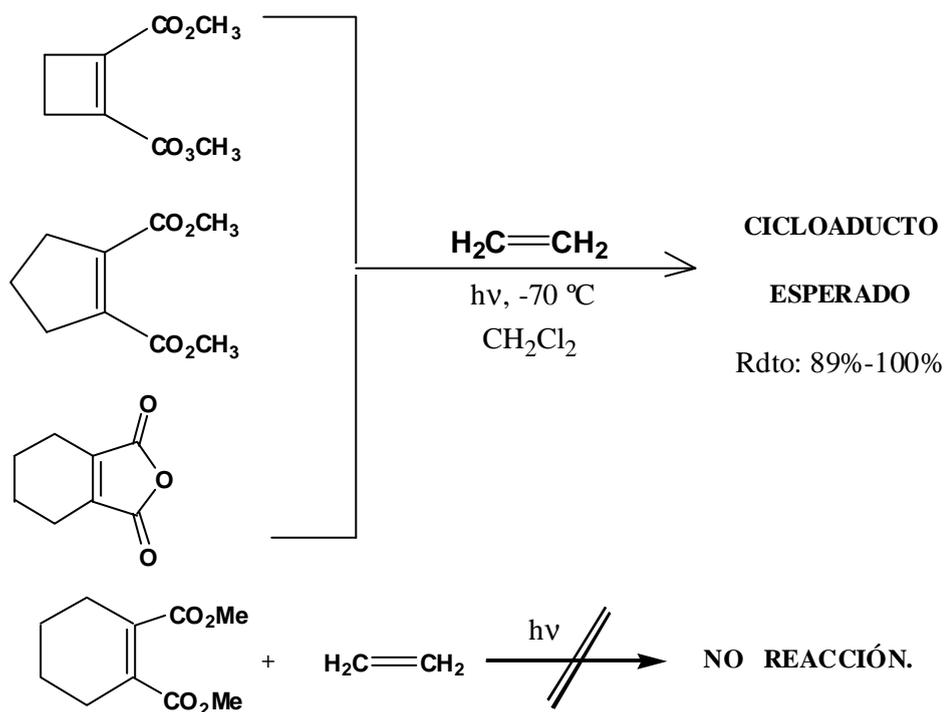
⁵⁰ Para reviews, ver: (a) Baldwin, S. W. In *Organic Photochemistry*; Padwa, A.; Ed.; Marcel Dekker: New York, 1981, p. 123. (b) Weedon, A. C. In *Synthetic Organic Photochemistry*, Horspool, W. M., Ed.; Plenum: New York, 1984.

mecanístico. Owsley *et al.*⁵¹ observaron que la 2-ciclohexenona se adicionaba fotoquímicamente al etileno para proporcionar biciclo[4.2.0]octan-2-ona con un 90% de rendimiento (**Esquema 23**).



Esquema 23

De los mismos autores,⁵² cabe destacar el estudio que considera la reacción de cicloadición fotoquímica [2+2] a baja temperatura entre el etileno y diferentes derivados del ácido maleico, cuyos resultados se resumen en el **Esquema 24**.



Esquema 24

⁵¹ Owsley, D. C.; Bloomfield, J. J. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 20, 3445.

⁵² Owsley, D. C.; Bloomfield, J. J. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 24, 376.

En un principio, la no-reactividad del ciclohexen-1,2-dicarboxilato de dimetilo con el etileno fue sorprendente. Sin embargo, Owsley y colaboradores⁵² explicaron el diferente comportamiento de esta molécula asumiendo que en el estado excitado esta molécula posee una gran libertad conformacional que dificulta su reacción con el etileno. En el caso concreto de las reacciones intermoleculares entre el doble enlace de una enona y una olefina, el doble enlace ha de formar parte de un anillo de seis o menos miembros para que la reacción tenga lugar.⁵³

Las lactonas α,β -insaturadas^{46(a,e-f),54,55} o anhídridos de ácido cíclicos, al igual que los cicloalquenilésteres α,β -insaturados,⁵⁶ también producen el anillo de ciclobutano cuando se hacen reaccionar intermolecularmente con olefinas.

De entre las reacciones fotoquímicas de cicloadición más utilizadas cabe destacar la síntesis del anhídrido del ácido ciclobutano-1,2-dicarboxílico.^{57,58} Esta molécula es muy utilizada en la síntesis de muchos compuestos ciclobutánicos (nucleósidos, aminoácidos, aminoalcoholes, etc.) gracias a la facilidad con que se puede transformar el anhídrido cíclico (**Esquema 25**).

⁵³ Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*. Tetrahedron Organic Chemistry Series Volumen 8. 1990.

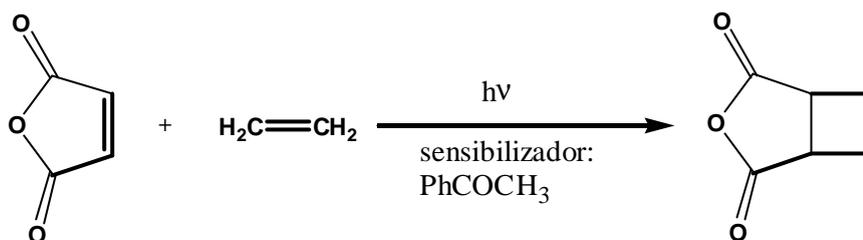
⁵⁴ Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J.; Gregori, A.; Parella, T. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1267.

⁵⁵ (a) Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1391. (b) Gregori, A.; Alibés, R.; Bourdelande, J. L.; Font, J. *Tetrahedron Letters*, **1998**, 39, 6961. (c) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Raya, J. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2205. (d) Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Racamonde, M. *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6695.

⁵⁶ (a) Lange, G. L.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 6163. (b) Lange, G. L.; Decicco, C.; Tan, S. L.; Chamberlain, G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4707. (c) Lange, G. L.; Lee, M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 325.

⁵⁷ Gourdel-Martin, M.E.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2166.

⁵⁸ (a) Bloomfield, J.J.; Owsley, D. C. *Org. Photochem. Synth.* **1976**, 2, 36 (b) Binns, F.; Hayes, R.; Igham, S.; Saengchantara, S. T.; Turner, R. W.; Wallace, T. W. *Tetrahedron* **1992**, 48, 515 (c) Brauman J. I.; Archei, W. C., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 4262.



Esquema 25

Existen muy pocos trabajos donde se haya intentado realizar la reacción de cicloadición [2+2] intermolecular utilizando moléculas ópticamente activas, con el fin de intentar inducir diastereoselectividad.^{46(e,f),55,59}

Ya desde los primeros trabajos de Eaton⁶⁰ y Corey⁶¹ ha habido mucha polémica sobre el mecanismo de las reacciones fotoquímicas [2+2]. Se asume que dicha reacción se produce a través de especies birradicales formadas a partir del ataque del triplete $n-\pi^*$ o $\pi-\pi^*$ del compuesto carbonílico α,β -insaturado a la olefina en estado fundamental.⁶²

En la reacción de cicloadición fotoquímica [2+2] entre la 2-ciclohexenona y el etileno, no hay posibilidad de regioisómeros y, lo único que se puede producir es la fusión *cis* o *trans* (Esquema 23). Sin embargo, en el caso de utilizar una olefina con sustituyentes, como por ejemplo el 1,1-dimetoxietileno, se pueden producir dos tipos de regioisómeros diferentes: regioisómero cabeza-cabeza y regioisómero cabeza-cola (Esquema 26).^{61(a)} Entre las ventajas existentes al realizar la ciclación fotoquímicamente es que, en algunos casos, se puede llegar a obtener como aducto

⁵⁹ (a) Tolbert, L. M.; Ali, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1742. (b) Lange, G. L.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6163. (c) Hoffman, N.; Scharf, H.-D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2637. (d) Tanaka, M.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12829. (e) Curtius, F. W.; Scharf, H.-D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2957.

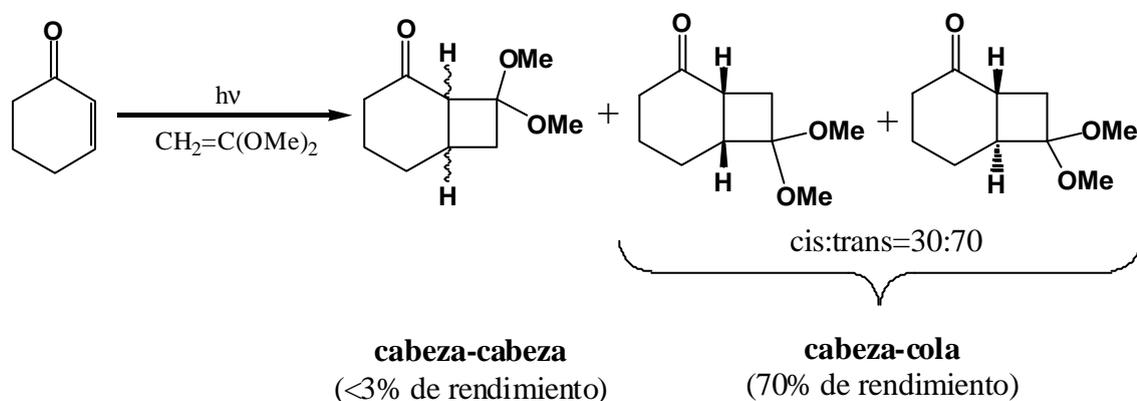
⁶⁰ (a) Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2454. (b) Eaton, P. E.; Hurt, W. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5038.

⁶¹ (a) Corey, E. J.; Bass, J. D.; LeMahieu, R.; Mitra, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5570. (b) Corey, E. J.; Mitra, R. B.; Uda, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 485.

⁶² Turro, N.J., *Modern Molecular Photochemistry*; The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc, 1978; p.460.

mayoritario el de regioquímica y esteroquímica contraria a la que se obtendría si se realizara la reacción térmicamente.⁶³

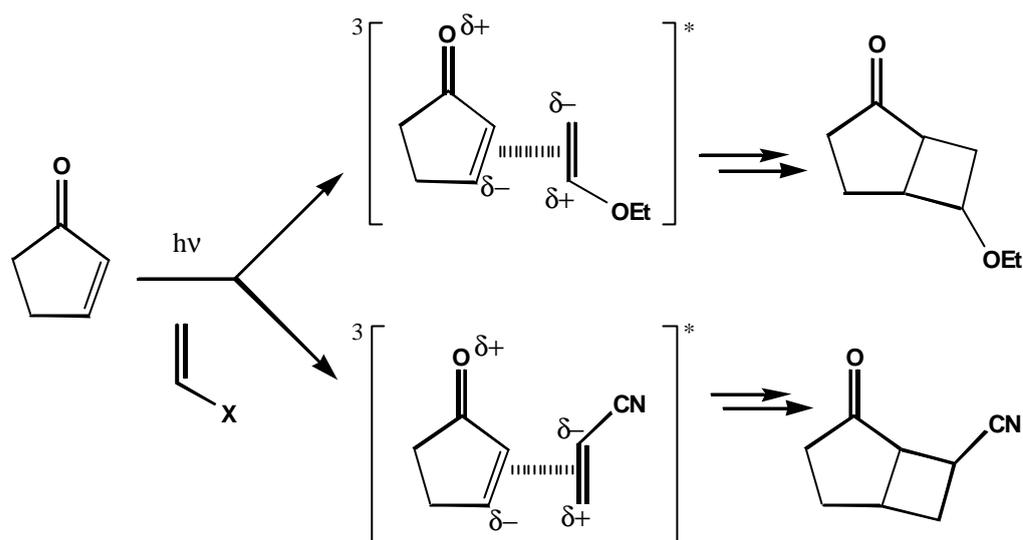
Durante muchos años se ha asumido que la regioquímica venía determinada por la orientación relativa de los dipolos de la enona y del alqueno en un intermedio exciplete que precedía la formación de los birradicales.^{61(a),64} El mecanismo por medio de excipletes fue propuesto para interpretar las observaciones experimentales, ya que las olefinas ricas en electrones (**Esquema 26**) mostraban una preferencia por la formación del regioisómero cabeza-cola, mientras que el acrilonitrilo (olefina pobre en electrones) proporcionaba mayoritariamente el regioisómero cabeza-cabeza (**Esquema 27**). El **Esquema 27** muestra la orientación más estable, desde el punto de vista electrostático, del dipolo del alqueno considerado respecto al estado excitado triplete de la enona. Si se asume que el momento dipolar del estado excitado triplete de la enona es contrario al que le correspondería en el estado fundamental, esta orientación explicaría la regioquímica observada experimentalmente. En este mecanismo está implícito el hecho de que la alineación más favorable entre los dos dipolos en el exciplete acelera la velocidad de formación de algunos intermedios birradicales respecto a otros.



Esquema 26

⁶³ Cantrell, T. S. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 11, 907.

⁶⁴ de Mayo, P.; Loutfy, R. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 3559.



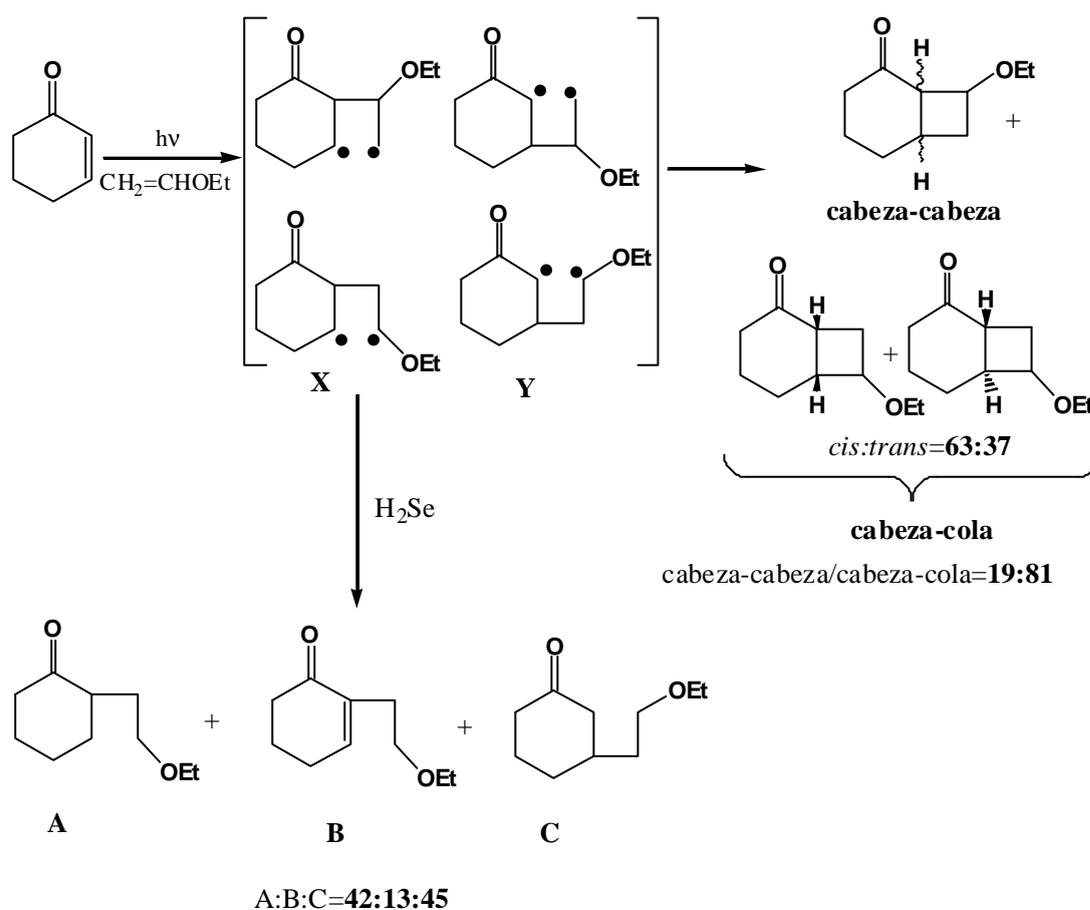
Esquema 27

Con el paso de los años han aparecido algunas evidencias que han hecho cuestionar el mecanismo de exciplejos. Se ha encontrado que algunas olefinas pobres en electrones se adicionan a ciclohexenonas para proporcionar principalmente el regioisómero cabeza-cola.⁶⁵ Además Weedon y colaboradores, tras realizar una serie de experimentos utilizando capturadores de birradicales, han propuesto que la regioselectividad del proceso está controlada por la velocidad de ciclación de los birradicales y no por la velocidad de formación de éstos.⁶⁶ Cuando se realiza la reacción entre la 2-ciclohexenona y el éter etil vinílico,^{66(f)} se obtienen los compuestos ciclobutánicos representados en el **Esquema 28** en relación 81/19 a favor de la regioquímica cabeza-cola. Sin embargo, cuando se repite la reacción fotoquímica en presencia de seleniuro de hidrógeno, que actúa como un capturador de birradicales, los únicos productos que se obtienen son **A**, **B** y **C** en una proporción 42:13:45. En el crudo

⁶⁵ (a) Lange, G. L.; Organ, M. G.; Lee, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4689. (b) Swapna, G. V. T.; Lakshmi, A. B.; Rao, J. M.; Kunwar, A. C., *Tetrahedron*, **1990**, *45*, 1777.

⁶⁶ (a) Hastings, D. J.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8525. (b) Hastings, D. J.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4107. (c) Andrew, D.; Hastings, D. J.; Oldroyd, D. L.; Rudolph, A.; Weedon, A. C.; Wong, D. F.; Zhang, B. *Pure Appl. Chem.* **1992**, *64*, 1327. (d) Maradyn, D. J.; Sydnés, L. K.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2413. (e) Krug, P.; Rudolph, A.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7221. (f) Maradyn, D. J.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8107. (g) Andrew, D.; Hastings, D. J.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10870. (h) Maradyn, D. J.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5359. (i) Andrew, D.; Weedon, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5647.

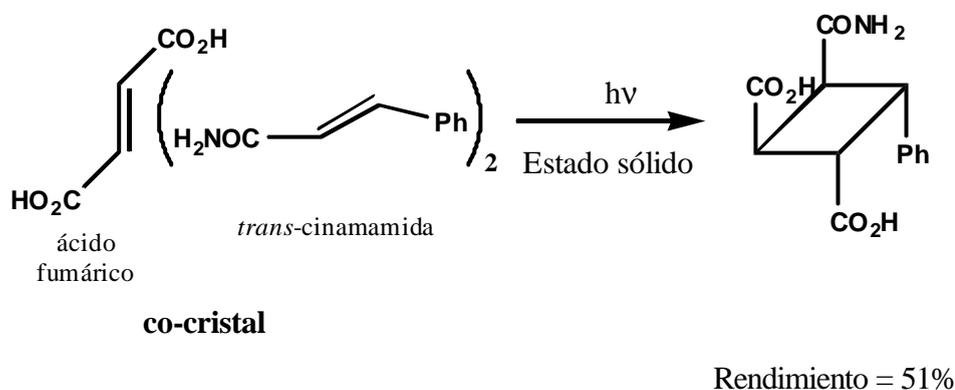
de esta última reacción no se detectan cicloaductos, lo que indica que los 1,4-birradicales son responsables de la formación de los compuestos ciclobutánicos. Analizando las estructuras de **A**, **B** y **C** parece claro que se forma el enlace entre la posición α ó β -carbonílica del triplete de la enona y el carbono menos sustituido del alqueno, produciéndose de este modo los birradicales **X** y **Y** respectivamente. Se ha de destacar que los productos **A** y **B** procederían de los birradicales que proporcionarían los aductos cabeza-cola, mientras que **C** provendría de los intermedios de los aductos cabeza-cabeza. La relación **A+B** (**X**) respecto a **C** (**Y**) sería de 55:45 lo que no coincide con la relación cabeza-cola:cabeza-cabeza (81:19) observada en los aductos cuando la reacción fotoquímica se realiza en ausencia de seleniuro de hidrógeno. Estos resultados muestran que la proporción del birradical **X** que cicla hacia los productos es más grande que la proporción del birradical **Y**. Por lo tanto, la regioquímica, en este caso, parece estar gobernada por la tendencia que tienen los 1,4-birradicales triplete a ciclar o a fragmentar y no tanto por sus velocidades relativas de formación.



Esquema 28

Los ejemplos de reacción de cicloadición [2+2] fotoquímica en las cuales participa un compuesto carbonílico α,β -insaturado acíclico son muy escasos.⁶⁷

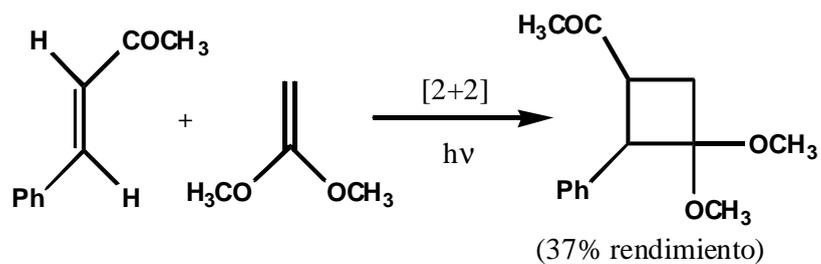
En 1972, Hung y colaboradores^{67(a)} observaron que cuando se irradia la *trans*-cinamamida en estado sólido, ésta experimenta fotodimerización produciendo, exclusivamente, el anillo de ciclobutano. Sin embargo, cuando la reacción se realiza en solución, lo único que se observa es la fotoisomerización *trans-cis*. Asimismo, cuando se irradia el co-cristal formado por el ácido fumárico y la *trans*-cinamamida en una relación 1:2^{67(g)} se produce el aducto mostrado en el **Esquema 29** con un rendimiento del 51%.



Esquema 29

La mayoría de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados acíclicos que experimentan reacción de fotocicloadición [2+2] tienen en común la presencia de un anillo aromático unido directamente al C_β . Un ejemplo se representa en el **Esquema 30**.^{67(b)}

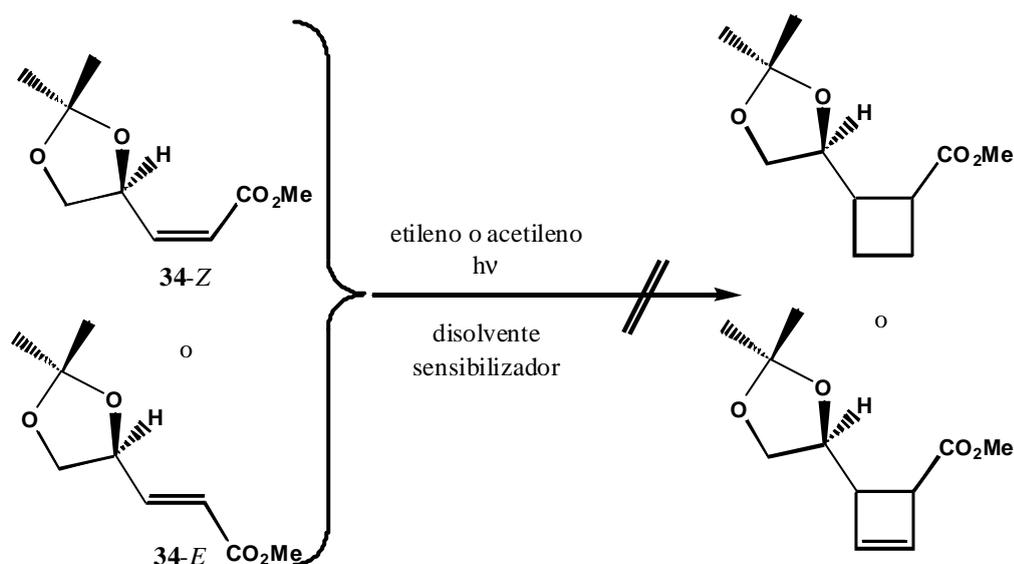
⁶⁷ (a) Hung, J. D.; Lahav, M.; Luwisch, M.; Schmidt, G. M. *J. Isr. J. Chem.* **1972**, *10*, 585. (b) Liu Hsing-Jang, Yao Chi-Lin, P. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 822. (c) Lewis, F. D.; Ho, Tong-Ing; DeVoe, R. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5283. (d) Tolbert, L. M.; Ali, M. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1742. (e) Schrader, A.; Jakupovic, J.; Baltes, W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1169. (f) Vassilikogiannakis, G.; Orfanopoulos, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3392. (g) Ito, Y.; Hosomi, H.; Ohba, S. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6833.



Esquema 30

2.1.3. Antecedentes en el grupo de investigación.

Marta Martín, en su Tesis Doctoral,⁶⁸ intentó realizar la cicloadición [2+2] fotoquímica, a etileno o acetileno, como una vía directa para conseguir la síntesis de derivados ciclobutánicos o ciclobuténicos a partir de compuestos carbonílicos α,β -insaturados de cadena abierta (**34-E** y **34-Z** del **Esquema 31**).



Esquema 31

Se realizaron diferentes pruebas para intentar la cicloadición, utilizando diferentes disolventes, temperaturas, fotosensibilizadores, filtros y tiempos de reacción. En ninguna de las pruebas realizadas se observó la formación de anillo de ciclobutano y,

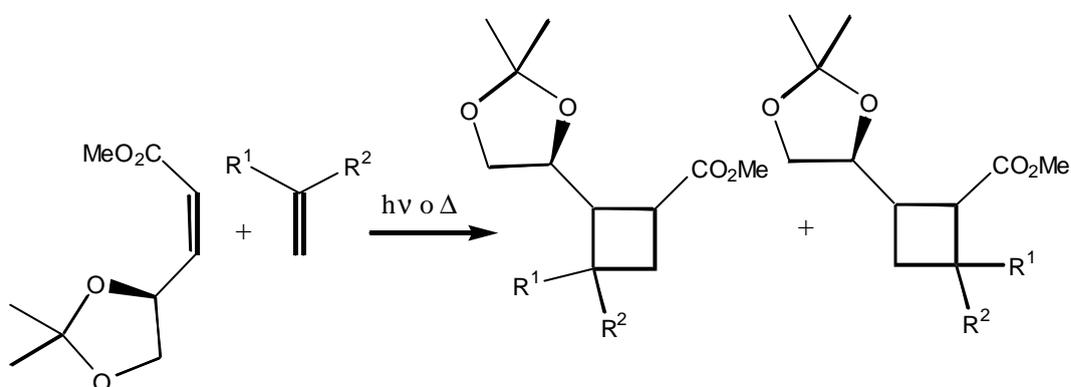
⁶⁸ Marta Martín-Vilà, Tesis Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, 2000.

lo único que se detectaba, en la mayoría de los casos, era un porcentaje importante de isomerización *Z-E* de las olefinas irradiadas.

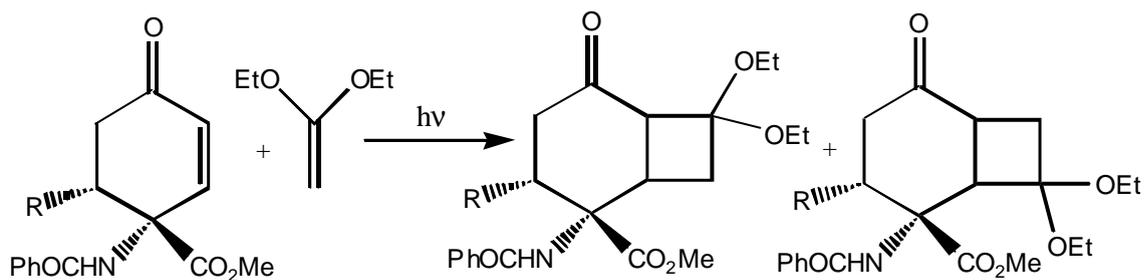
2.2. Objetivos.

Los objetivos planteados en este segundo capítulo son:

- Estudio de la cicloadición [2+2] térmica y fotoquímica entre un pentenoato quiral de cadena abierta y olefinas ricas en electrones, con el objetivo de sintetizar ciclobutanos polifuncionados.



- Síntesis y estudio estructural de biciclo[4.2.0]-2-octanonas sustituidas, a partir de una cicloadición fotoquímica [2+2] entre 2-ciclohexenonas altamente funcionalizadas, conteniendo carbonos quirales, y 1,1-dietoxietileno.



2.3. Resultados y discusión.

En primer lugar, se expondrán los resultados de los intentos de la cicloadición fotoquímica y térmica [2+2] entre un éster α,β -insaturado acíclico y olefinas ricas en electrones. Posteriormente, se detallarán los resultados obtenidos en la reacción fotoquímica entre el 1,1-dietoxietileno y 2-ciclohexenonas altamente funcionalizadas.

2.3.1. Intentos de cicloadición [2+2] fotoquímica del éster 34-Z con olefinas ricas en electrones.

Se realizaron pruebas de cicloadición [2+2] del pentenoato 34-Z al 1,1-dietoxietileno 35 y la vinil pirrolidinona 36, respectivamente (**Figura 13**). Los compuestos 35 y 36 son productos comerciales.

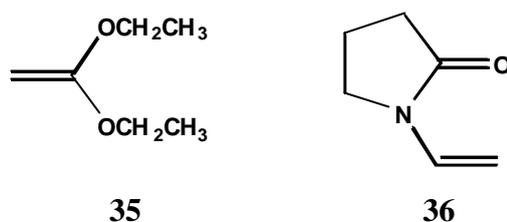
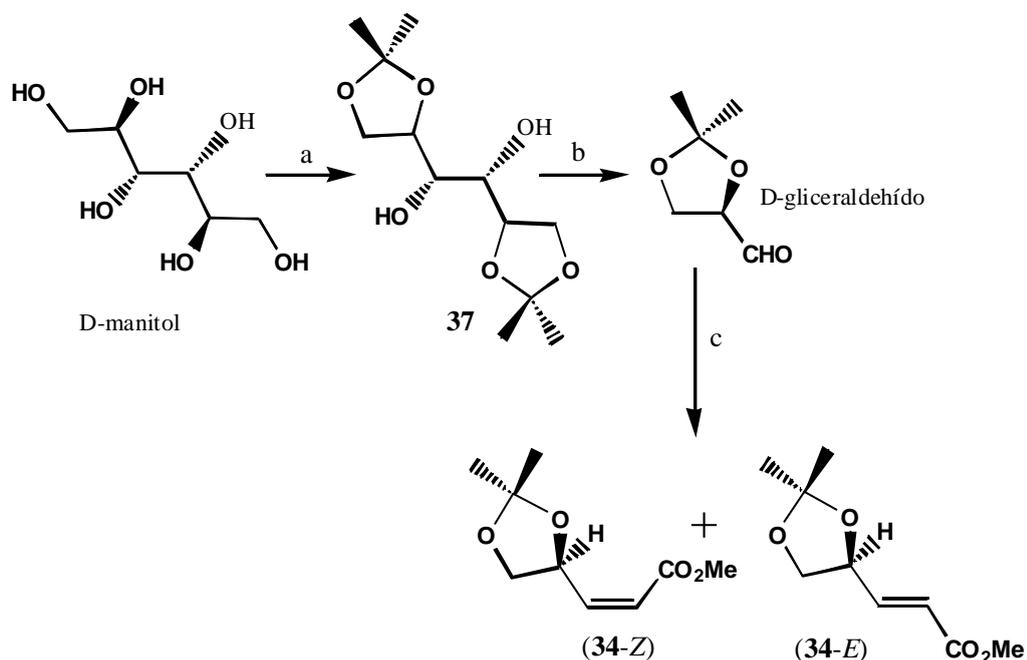


Figura 13: Olefinas ricas en electrones.

El pentenoato 34-Z se preparó a partir de *D*-gliceraldehído como precursor quiral inmediato de acuerdo con un procedimiento descrito en la literatura.⁶⁹ (**Esquema 32**).



Reactivos: (a) Acetona, ZnCl₂, 18 h., 74%. (b) NaIO₄, THF/H₂O, 3h., 93%. (c) (C₆H₅)₃P=CHCO₂CH₃, MeOH, 3h., 66%

Esquema 32

⁶⁹ Mann, J.; Partlett, N. K.; Thomas, A. *J. Chem. Res. (S)* **1987**, 369.

La preparación del diacetónido del D-manitol se realizó según el método descrito por Morpain *et al.*,⁷⁰ que consiste en el tratamiento del manitol con un ácido de Lewis en el seno de acetona. La reacción da como producto principal el compuesto **37**, acompañado de pequeñas cantidades del monoacetónido y triacetónido. Por recristalización se obtiene **37** con un 74% de rendimiento. El D-gliceraldehído protegido como acetónido se obtiene a partir de 1,2:5,6-di-*O*-isopropiliden-D-manitol, **37**, por rotura oxidativa del diol con *meta*-periodato sódico en el seno de una mezcla de THF/H₂O con un rendimiento superior al 90%. Una vez obtenido el 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído, éste se hace reaccionar con el metoxycarbonilmetil(trifenil)fosforano a 0 °C mediante una condensación de Wittig utilizando metanol anhidro como disolvente. Después de la separación por cromatografía en columna de los isómeros *cis* y *trans* se obtiene como producto mayoritario de la reacción la olefina (*S*)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoato de metilo (**34-Z**) con un 59% de rendimiento y la olefina *trans* (**34-E**) con un 7%.

Una vez obtenido el éster α,β -insaturado **34-Z** se procedió a los intentos de cicloadición fotoquímica [2+2] a **35** y **36** (**Figura 13**). Se realizaron diferentes pruebas variando disolventes, temperaturas, y filtros. Los resultados obtenidos quedan reflejados en la **Tabla 4**.

⁷⁰ Morpain, C.; Nasser, B.; Launde, B.; Latruffe, N., OPPI BRIEFS, **1990**, 22, 540.

Tabla 4: Intentos de reacciones fotoquímicas de cicloadición [2+2] entre el éster **34-Z** (1 equivalente) y 1,1-dietoxietileno (**35**) o 1-vinil-2-pirrolidinona (**36**).

Entrada	Olefina (n° eq)	Sensibili.	Disolv.	Filtro	T ^a (°C)	t (h)	Producto reacción ^b
1	35 (13 eq)	Ph ₂ CO ^c	éter	pyrex	-40	5	34-Z /otros
2	35 (9 eq)	Ph ₂ CO ^c	éter	pyrex	5	6,5	34-Z /otros
3	35 (17 eq)	CH ₃ COPh ^d	tolueno	pyrex	5	9	34-Z/34-E /oxetano
4	35 (15 eq)	---	acetona	pyrex	5	8	descomposición
5	35 (15 eq)	---	acetona	pyrex	-40	3	34-Z/34-E /otros
6	36 (5 eq)	---	acetona	pyrex	5	4	34-Z/34-E /otros
7	36 (5 eq)	---	acetona	cuarzo	5	3	descomposición

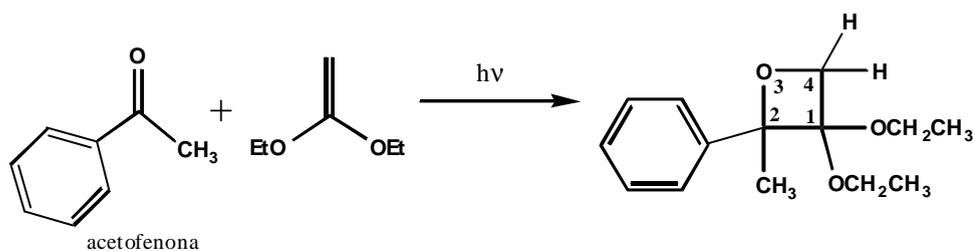
^(a) Temperatura correspondiente al baño externo. Por la camisa de refrigeración se ha hecho circular agua.

^(b) Todas las reacciones se siguieron por C.G., así como por ¹H-RMN una vez finalizadas. La concentración del éster **34-Z** fue de aproximadamente 0.01 M en los diferentes disolventes utilizados. ^(c) 0.1 equivalente de benzofenona respecto al éster **34-Z**. ^(d) 0.3 equivalentes de acetofenona respecto al éster **34-Z**.

Una vez realizadas las diferentes pruebas, no se observó, en ningún caso, la formación de derivados ciclobutánicos. El espectro de ¹H RMN realizado al final de cada una de las reacciones era complejo, porque además de observarse, en la mayoría de los casos, las señales correspondientes al éster **34**, se observaban unas señales anchas que se debían a productos poliméricos derivados del 1,1-dietoxietileno.

Cuando se realizó la reacción en tolueno y utilizando acetofenona como fotosensibilizador (entrada 3 de la **Tabla 4**), se aisló el oxetano procedente de la reacción, prácticamente cuantitativa, entre el 1,1-dietoxietileno y la acetofenona (**Esquema 33**). Este producto fue asignado por comparación a otros oxetanos descritos en la literatura.⁷¹ En la **Figura 14** se pueden observar los espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN para dicho compuesto.

⁷¹ (a) Schroeter, S. H.; Charles, M., Jr. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1181. (b) Tada, M.; Shinozaki, H.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *45*, 3897. (c) Cantrell, T. S.; Allen, A. C. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 135. (d) Hubig, S. M.; Sun, D.; Kochi, J. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 781.



Esquema 33

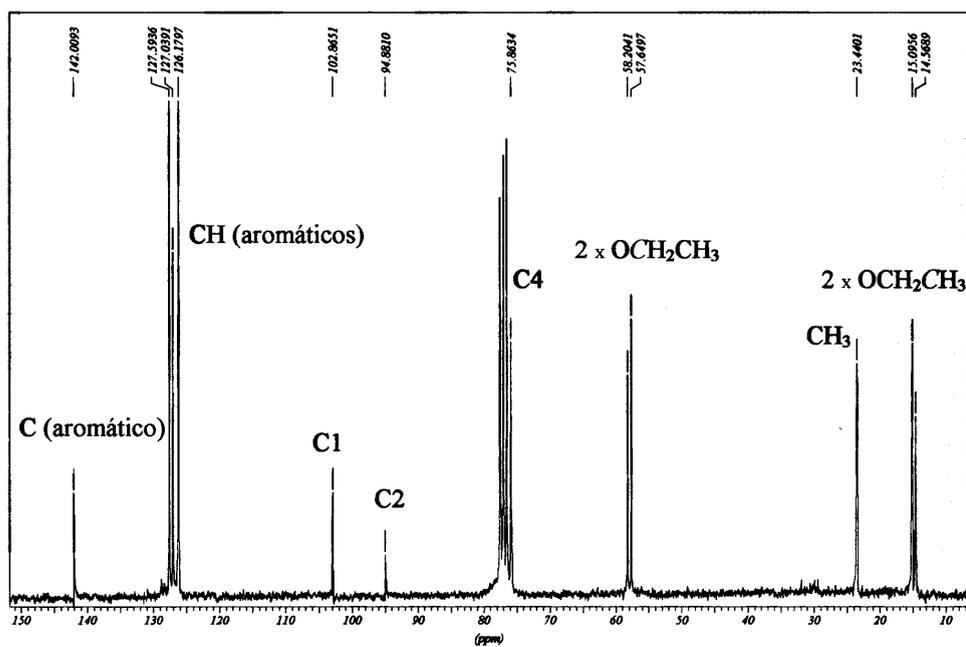
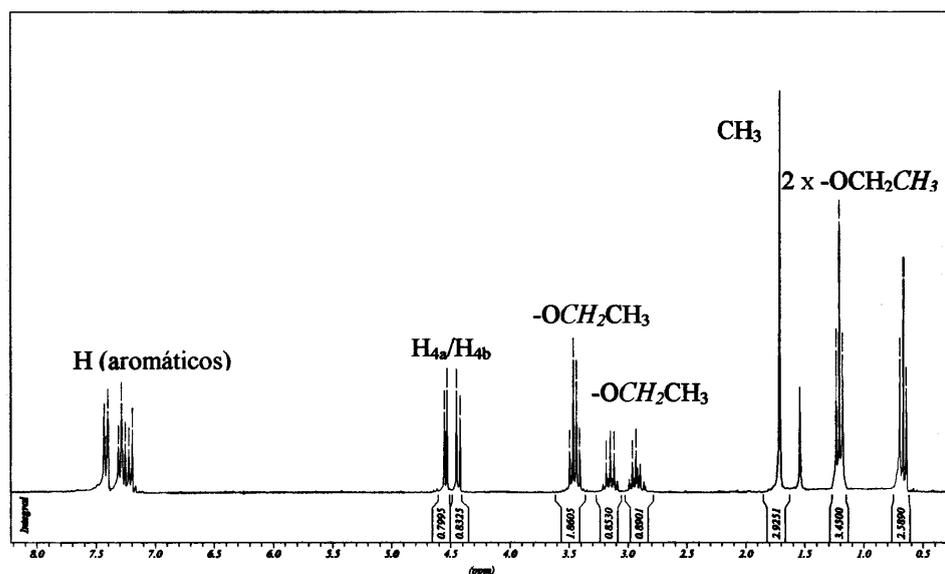


Figura 14: Espectros de ¹H RMN y ¹³C RMN correspondientes al oxetano (en CDCl₃).

Con todos estos resultados podemos afirmar que la reacción de cicloadición fotoquímica [2+2] de **34-Z** con olefinas ricas en electrones no se produce y, como máximo, se produce la fotoisomerización *Z-E* del éster α,β -insaturado.

2.3.2. Intentos de cicloadición [2+2] térmica del éster α,β -insaturado acíclico **34-Z y olefinas ricas en electrones.**

Dado que la olefina **34-Z** es pobre en electrones y el 1,1-dietoxietileno y la 1-vinil-2-pirrolidinona son olefinas ricas en electrones, se intentó formar el ciclobutano a partir de una reacción de cicloadición térmica [2+2]. Todos los experimentos realizados fueron negativos ya que no se observaba la adición del éster **34-Z** a las olefinas **35** o **36** ni, tampoco, se detectaba ningún producto definido. A diferencia de lo que sucedía en la reacción fotoquímica, tampoco se producía la fotoisomerización del isómero **34-Z**.

A la vista de los resultados obtenidos y los precedentes bibliográficos,^{40,72} se decidió abandonar el estudio con los ésteres de cadena abierta. A continuación, se describen los resultados de las cicloadiciones a partir de ciclohexenonas polifuncionadas.

2.3.3. Cicloadición fotoquímica [2+2] de compuestos carbonílicos α,β -insaturados cíclicos.

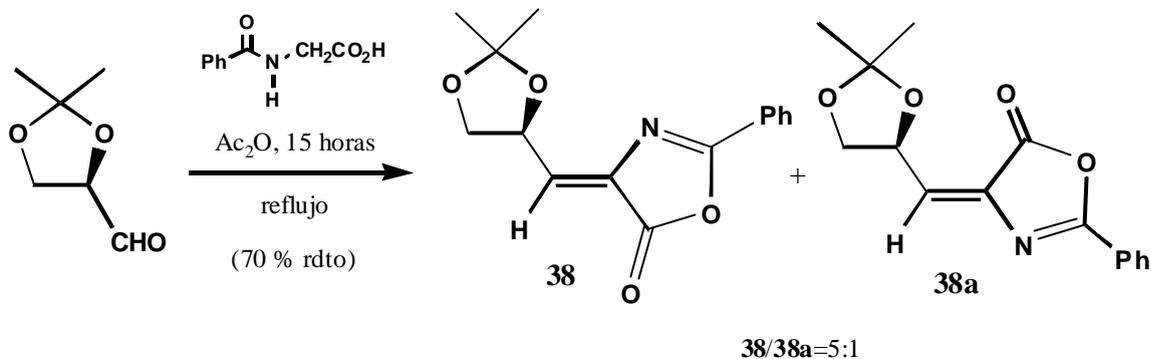
Se utilizaron dos cetonas α,β -insaturadas, las cuales ya habían sido sintetizadas en el grupo de investigación⁷³ a partir de las azlactonas **38** y **39**, respectivamente (**Esquema 34** y **Esquema 36**).

La preparación de la azlactona **38** se llevó a cabo a partir del 2,3-*O*-isopropiliden-D-gliceraldehído. A una solución de este aldehído en THF, se añadió

⁷² Lewis, F. D.; Ho, T-I.; DeVoe, R. J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5283.

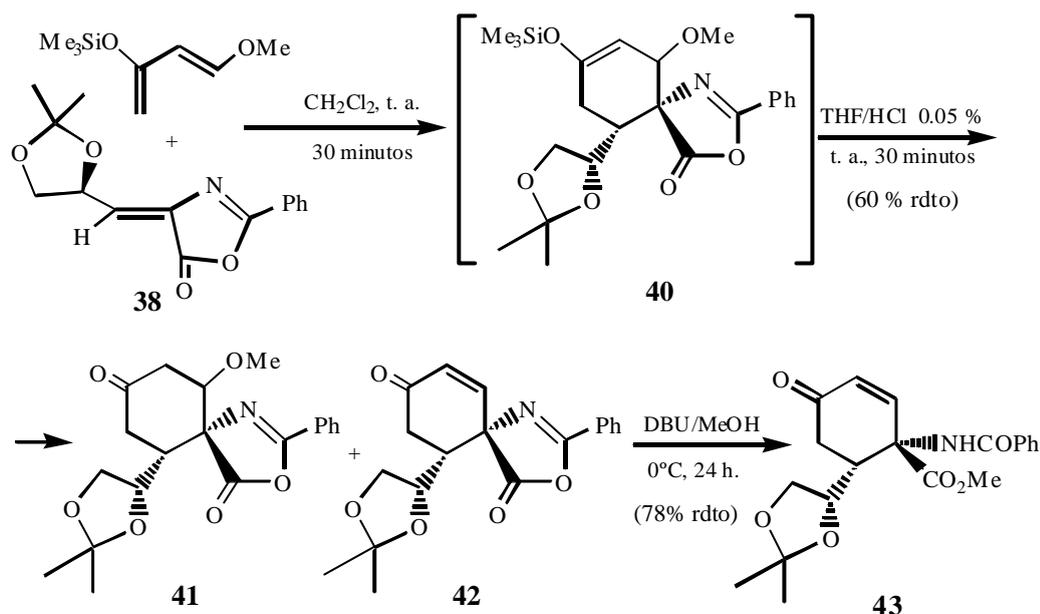
⁷³ (a) Ortuño, R. M.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4059. (b) Rodríguez-García, C.; Ibarzo, J.; Álvarez-Larena, A.; Branchadell, V.; Oliva, A.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 1025.

ácido hipúrico y anhídrido acético. La mezcla se reflujo durante 15 horas aislándose una mezcla de las azlactonas **38** y **38a** en proporciones 5:1. Por cromatografía en columna se aisló el isómero mayoritario Z puro **38** (**Esquema 34**).



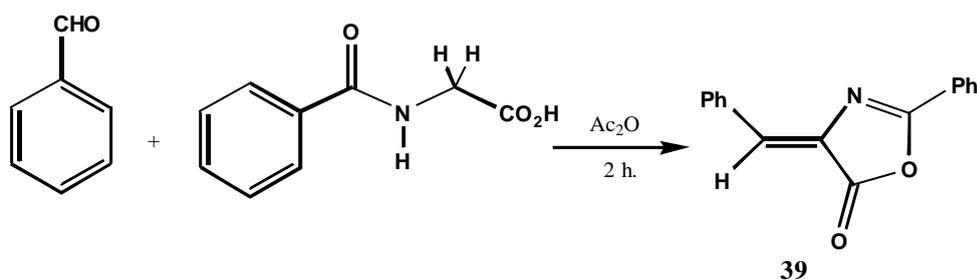
Esquema 34

La azlactona **38** se hizo reaccionar con el dieno de Danishefsky tal como se muestra en el **Esquema 35**. Esta reacción se realizó a temperatura ambiente durante 30 minutos en el seno de diclorometano y utilizando 5 equivalentes de dieno, obteniéndose el aducto como mezcla de diastereoisómeros *endo/exo*. Estos aductos fueron aceites inestables que se utilizaron sin purificación adicional. El siguiente paso fue hidrolizar el éter sililado **40**, lo que se realizó con una solución 4:1 de THF y ácido clorhídrico al 0.05% para dar **41**, también como una mezcla de los diastereoisómeros *endo/exo*, y **42** con un 60% de rendimiento global para las dos etapas. La mezcla de la enona **42** y los éteres diastereoisoméricos **41** *endo* y **41** *exo* se hizo reaccionar con DBU a fin de producir la eliminación de metanol. El anillo de la azlactona se abrió en las condiciones de reacción obteniéndose la cetona α,β -insaturada (1*S*,6*R*)-1-benzamido-6-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, **43**, con un 78% de rendimiento.



Esquema 35

La azlactona **39** se sintetizó a partir de la reacción de benzaldehído con ácido hipúrico en el seno de anhídrido acético y en presencia de una cantidad catalítica de acetato sódico (método de Erlenmeyer-Plöchl). Tras calentar a reflujo durante 30 minutos, se obtuvo un sólido amarillo que correspondía al producto deseado de manera cuantitativa. El buen rendimiento se debe a la gran reactividad del aldehído, lo que facilita la reacción. Nuevamente, el proceso es estereoselectivo, obteniéndose únicamente el isómero Z.

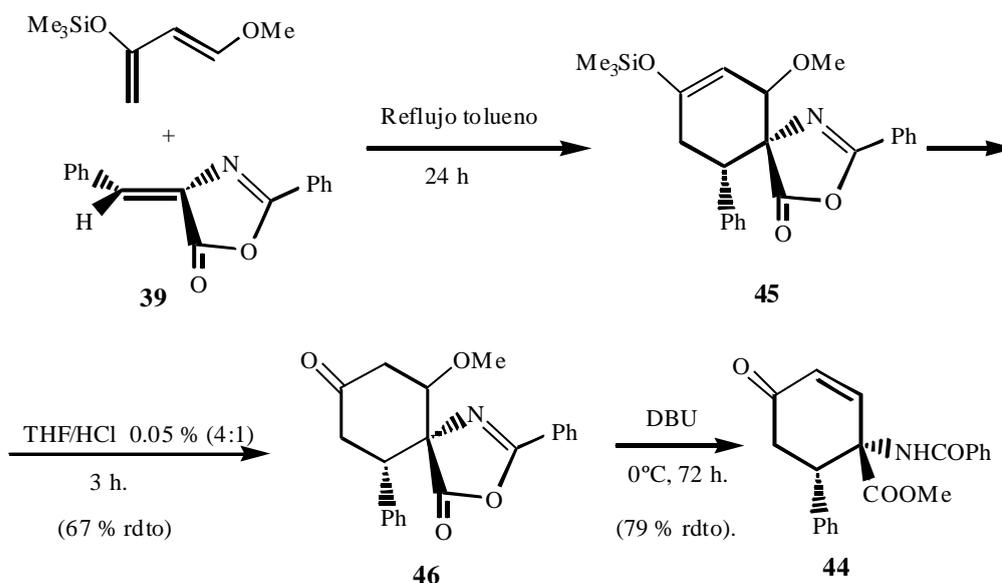


Esquema 36

Una vez obtenida la azlactona **39** se procedió a la síntesis de la ciclohexenona **44**.⁷⁴ El primer paso fue refluir la azlactona **39** y el dieno de Danishefsky en el seno de tolueno anhidro durante 24 horas para obtener el aducto **45** como mezcla de diastereoisómeros *endo/exo*. El siguiente paso fue hidrolizar el éter sililado, lo que se

⁷⁴ Avenzoa, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12989.

realizó con una solución 4:1 de THF y ácido clorhídrico al 0.05% para dar **46** con un 67% de rendimiento global para las dos etapas. (**Esquema 37**).



Esquema 37

Finalmente, el tratamiento de **46** con DBU en metanol condujo a la obtención de (*1RS,6RS*)-1-benzoilamino-6-fenil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, **44**.

Se ha de destacar que las 2-ciclohexenonas **43** y **44** constan de dos y de tres centros quirales definidos, respectivamente. Además, poseen un gran número de grupos funcionales, siendo compuestos con una gran versatilidad como precursores para productos aún más elaborados. La estereoquímica de estas ciclohexenonas ya había sido determinada por difracción de rayos X.⁷³

Una vez obtenidas las cetonas α,β -insaturadas **43** y **44**, se realizó el espectro UV utilizando acetonitrilo como disolvente. De esta manera se vio que la ciclohexenona **44** sólo presentaba un máximo a 226 nm, mientras que la cetona **43** presentaba claramente dos máximos, uno a 227 nm y otro a 334 nm (**Tabla 5**). Corey y colaboradores^{61(a)} afirmaron que era muy importante la utilización de filtros, por ejemplo Pyrex (0% de transmisión de luz por debajo de 290 nm), para realizar las reacciones fotoquímicas de cetonas α,β -insaturadas. De esta forma se consigue minimizar el número de subproductos. La absorción residual que presentan las cetonas **43** y **44** a longitudes de onda mayores a 290 nm es suficiente para promocionar la cetona al estado excitado adecuado para reaccionar con la olefina.

Tabla 5: Absorción UV de las enonas **43** y **44**.

cetona α,β -insaturada	λ_{\max} (nm)	ϵ ($M^{-1} \text{ cm}^{-1}$)
43	226	17736
44	227	17836
	334	32

El procedimiento experimental para realizar las reacciones fotoquímicas entre las cetonas α,β -insaturadas **43** y **44** y el 1,1-dietoxietileno ha sido siempre el mismo. La irradiación se llevó a cabo con una lámpara de mercurio de media presión de 125 W de potencia en un reactor fotoquímico y utilizando filtro de pyrex. La reacción se controló por cromatografía en capa fina hasta que no se observó prácticamente cetona α,β -insaturada de partida.

En todas las pruebas realizadas se obtuvieron mezclas de ciclobutanos. A partir de cada cetona es posible obtener hasta ocho compuestos ciclobutánicos diastereoisoméricos. (**Figura 15**).

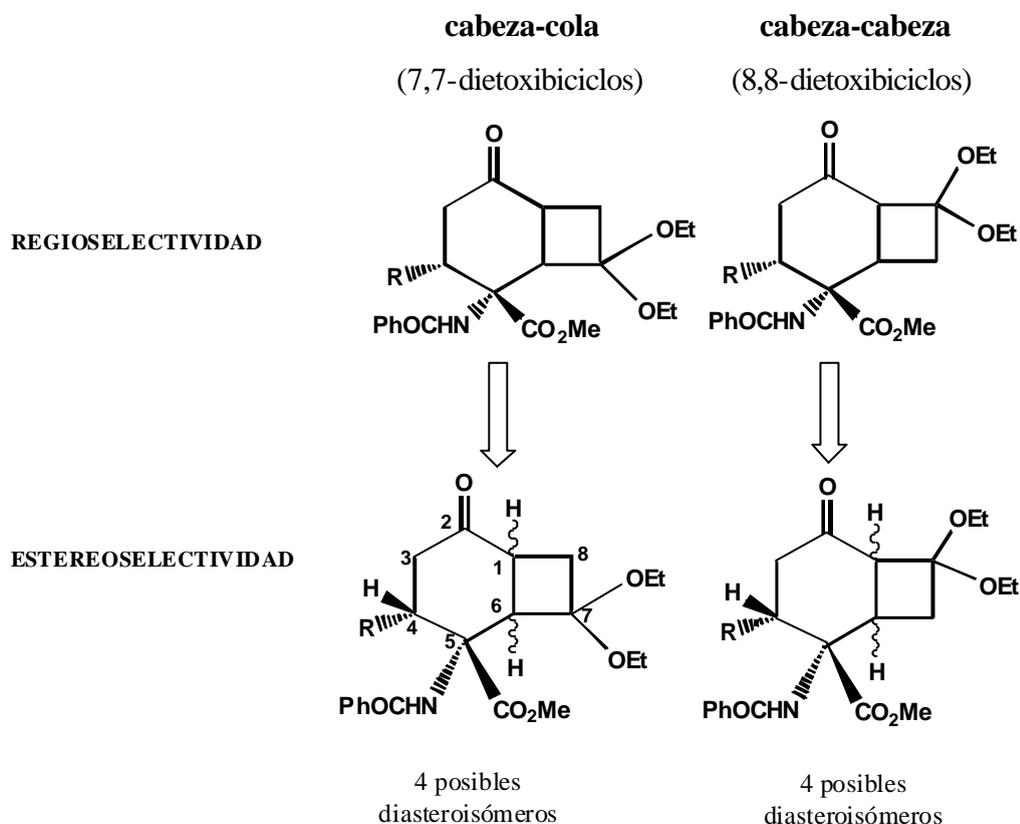
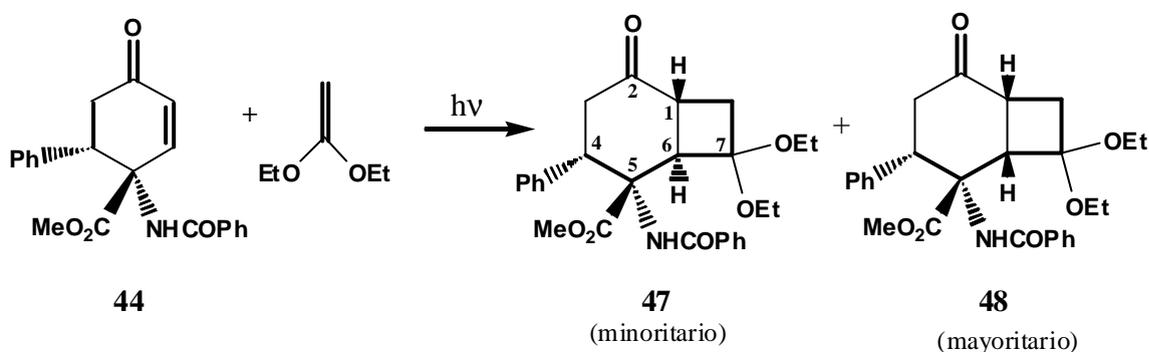


Figura 15: Posibles aductos que se pueden obtener en la reacción de cicloadición fotoquímica [2+2] entre las cetonas α,β -insaturadas **43** y **44** con 1,1-dietoxietileno.

En el caso concreto del aducto proveniente de la cetona **44** y, como consecuencia de que es una mezcla racémica, para cada uno de los diastereoisómeros representados en la **Figura 15** se obtendría el correspondiente racemato. Por otra parte, la cetona **43** es enantioméricamente pura ya que desde el principio de la síntesis se tiene un centro quiral fijo, que proviene del D-manitol, de manera que se podrían llegar a obtener hasta ocho aductos ópticamente puros.

2.3.3.1. Síntesis e identificación de los aductos obtenidos entre **44** y 1,1-dietoxietileno.



Esquema 38

Con la cetona **44**, se realizaron las reacciones indicadas en la **Tabla 6**. Como disolventes se utilizaron acetonitrilo y acetona, el primero como ejemplo de disolvente sin propiedades fotosensibilizadoras, mientras que el segundo es un típico fotosensibilizador de tripletes. La purificación de los crudos de reacción se realizó mediante una columna cromatográfica, eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (5/1). En todas las pruebas realizadas sólo se obtuvieron dos fracciones correspondientes a compuestos ciclobutánicos, concretamente a los aductos **47** y **48** que fueron identificados tal como se explicará más adelante. Parece que, en este caso, la utilización de acetonitrilo como disolvente proporciona rendimientos ligeramente más altos que en el caso de utilizar acetona.

Tabla 6: Reacciones fotoquímicas de cicloadición [2+2] entre la cetona **44** (1 equivalente) y 1,1-dietoxietileno (14-15 equivalentes).

Entrada	Olefina (n° eq)	Sensibi.	Disolv.	T. (°C)	t (h)	Rdto ^a 47 (%)	Rdto ^a 48 (%)	47/48
1	35 (15 eq)	Me ₂ CO	Me ₂ CO	3 ^b	2h 45'	9	40 ^c	0.23
2	35 (14 eq)	--	CH ₃ CN	3 ^b	3h 45'	24	53 ^c	0.45
3	35 (14 eq)	Me ₂ CO	Me ₂ CO	-40/-25 ^d	6h	15	31 ^c	0.48
4	35 (14 eq)	--	CH ₃ CN	-40/-25 ^d	6h 20'	19	36 ^c	0.53

La concentración de la cetona fue de aproximadamente 0.002M-0.003M. ^(a) Rendimientos sobre producto aislado ^(b) Temperatura baño externo= +3 °C ^(c) Producto **48** que se encuentra mezclado con otros dos aductos minoritarios en una relación aproximada **48**/aductos minoritarios<10:2. ^(d) Temperatura baño externo= -40 °C.

Era de esperar que los aductos **47** y **48** fueran del tipo 7,7-dietoxibiciclo[4.2.0]-2-octanonas (**Figura 15**) ya que las 2-ciclohexenonas, como hemos visto en la introducción, tienen mucha tendencia a proporcionar aductos del tipo cabeza-cola cuando reaccionan fotoquímicamente con el 1,1-dimetoxietileno (**Esquema 26**, página 56).^{61(a)}

La estructura de **47** fue determinada por difracción de rayos X de un monocristal y corresponde a (1*RS*,4*SR*,5*RS*,6*RS*)-5-benzamido-4-fenil-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona. Los protones de la fusión de anillos, H₁ y H₆, se encuentran en *trans* y, a su vez, el protón H₆ está en *cis* respecto al grupo benzamida (**Figura 16**). Cabe destacar el enlace de hidrógeno formado entre el oxígeno del carbonilo de éster y el hidrógeno de la amida. Esta interacción genera un ciclo de 5 miembros donde la distancia H-O es de 2.16 Å.

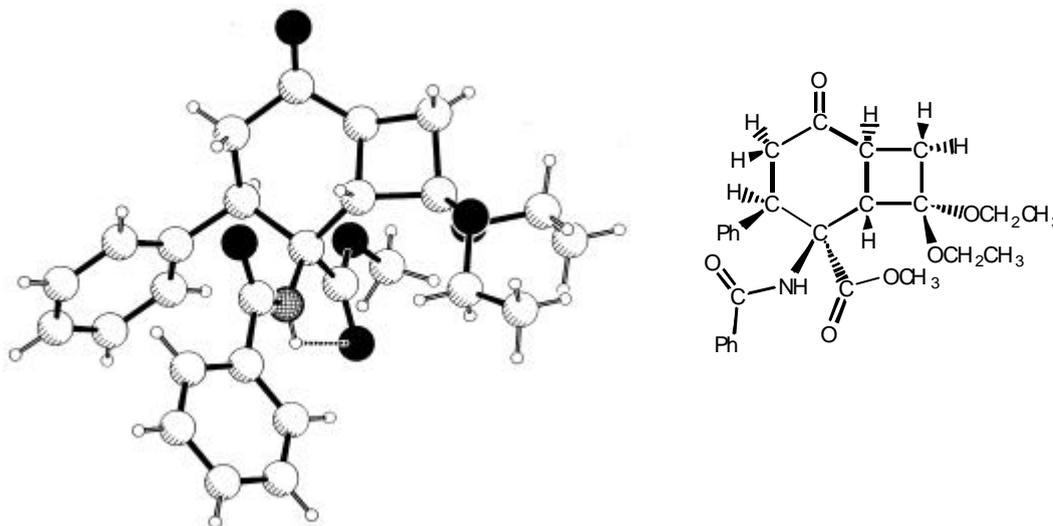


Figura 16: Estructura del aducto **47** determinada por difracción de rayos X.

El aducto **48** fue mucho más difícil de caracterizar ya que se obtenía siempre mezclado con otros aductos muy minoritarios. A pesar de todos los intentos realizados no se pudo conseguir **48** puro, ni por cromatografía en columna ni por recristalización. Tal como se muestra en el espectro de ^1H RMN de la **Figura 17**, la relación entre **48** y los otros dos aductos es de 10:1.3:0.8 según nos indican las integrales de las señales de los grupos metilo de la función éster. La caracterización espectroscópica de **48** se realizó a partir de esta mezcla y se halla detallada en el capítulo de descripción experimental.

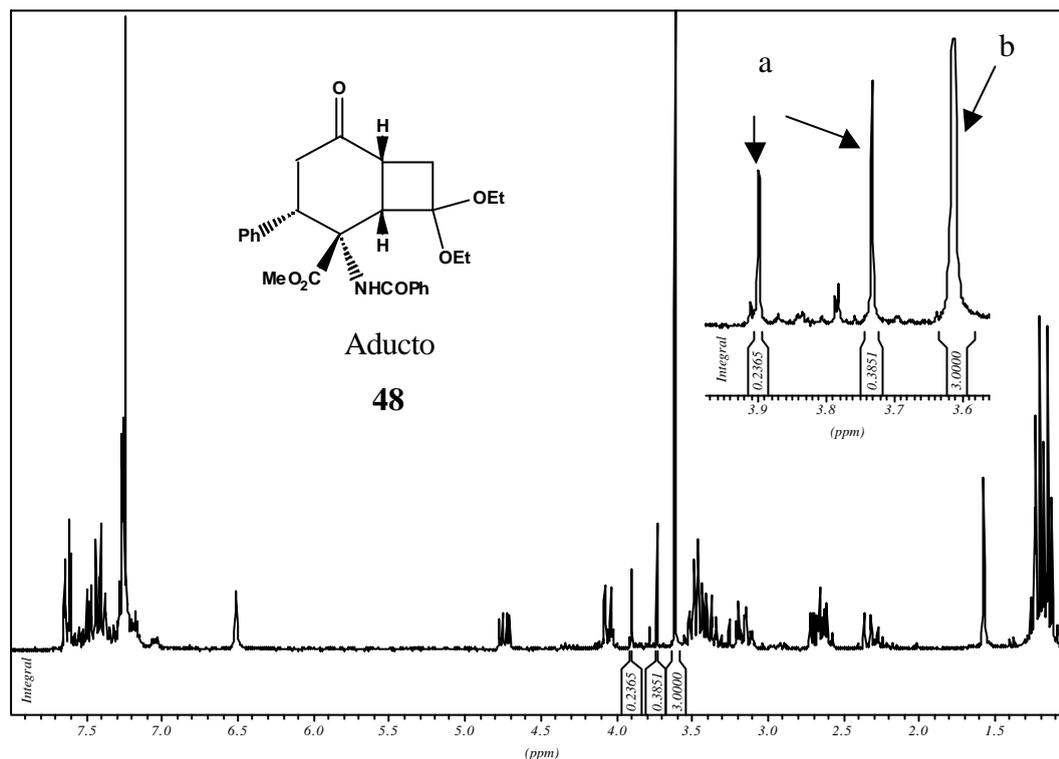
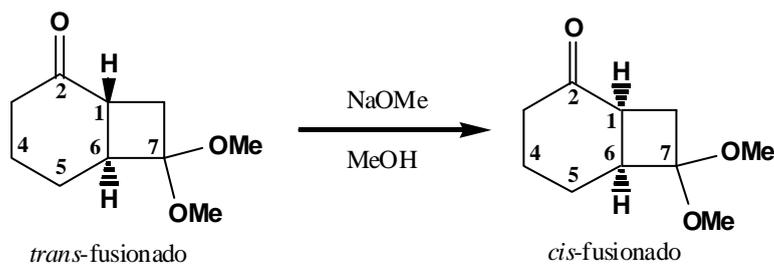


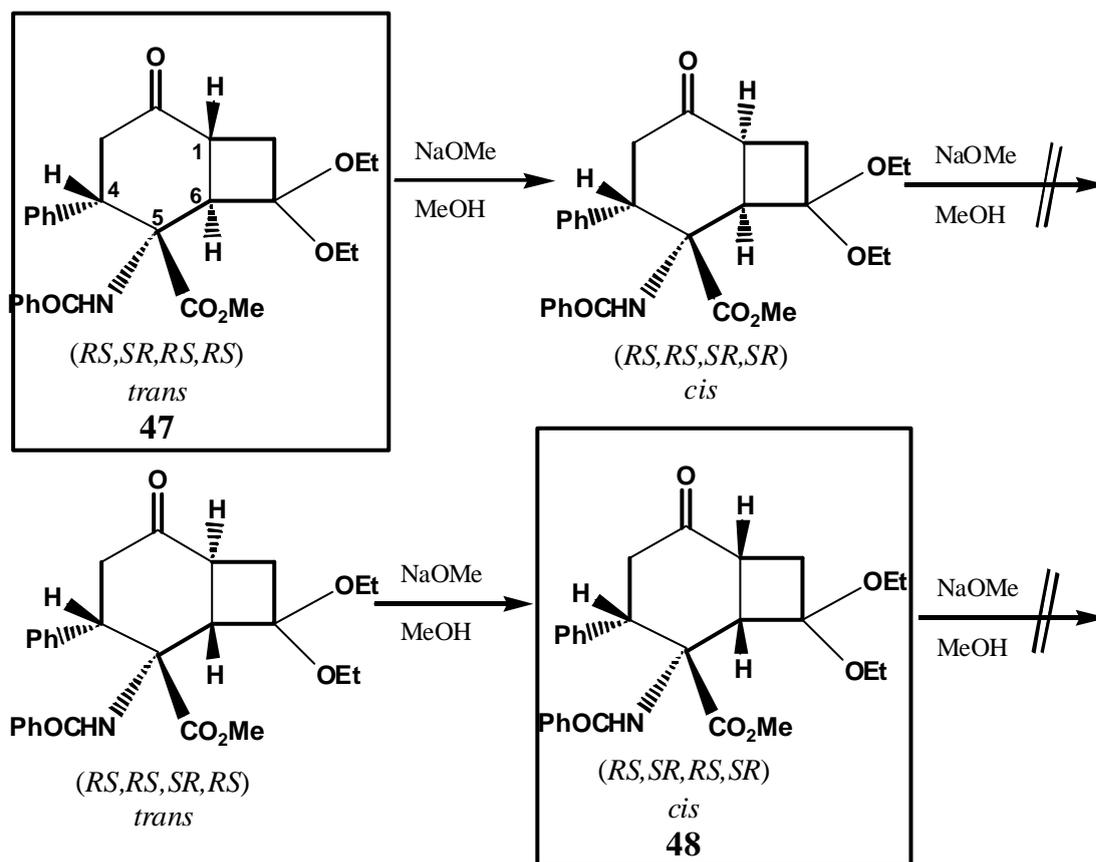
Figura 17: Espectro de ^1H RMN realizado a la fracción cromatográfica enriquecida del aducto **48** proveniente de una cicloadición fotoquímica [2+2] realizada entre la cetona **44** y 1,1-dietoxietileno en el seno de acetonitrilo y a 3 °C. Espectro de ^1H RMN realizado con CDCl_3 . (a) CO_2CH_3 (ésteres aductos minoritarios) (b) CO_2CH_3 (éster aducto mayoritario).

Para determinar si un cicloaducto del tipo biciclo[4.2.0]-2-octanona posee los protones H_1 y H_6 en *trans*, Corey^{61(a)} y Cantrell^{49(d)} indujeron la isomerización *cis/trans* de dicho aducto aprovechando la acidez del H α -carbonílico (**Esquema 39**) y la mayor estabilidad termodinámica del aducto *cis*. En cambio, el aducto queda inalterado si H_1 y H_6 se encuentran en *cis*.



Esquema 39

Asumiendo que **48**, como aducto mayoritario de la reacción de cicloadición fotoquímica, poseía una regioquímica de tipo cabeza-cola, el número de posibles diastereoisómeros se reducía a tres, teniendo en cuenta que **47** ya estaba completamente caracterizado (**Esquema 40**). Cuando se realizó la reacción con metóxido sódico, para provocar la isomerización del aducto *trans*-fusionado **47**, se obtuvo un producto cuyo espectro de ^1H RMN no coincidía con el del aducto **48**. Esto reducía a dos las posibilidades estructurales de **48**. Cuando se trató este aducto con base quedó inalterado (**Figura 18**), es decir, el aducto **48** tenía los protones H_1 y H_6 en *cis* y, por eliminación, tenía que ser la mezcla de enantiómeros (1*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-5-benzamido-4-fenil-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona.



Esquema 40

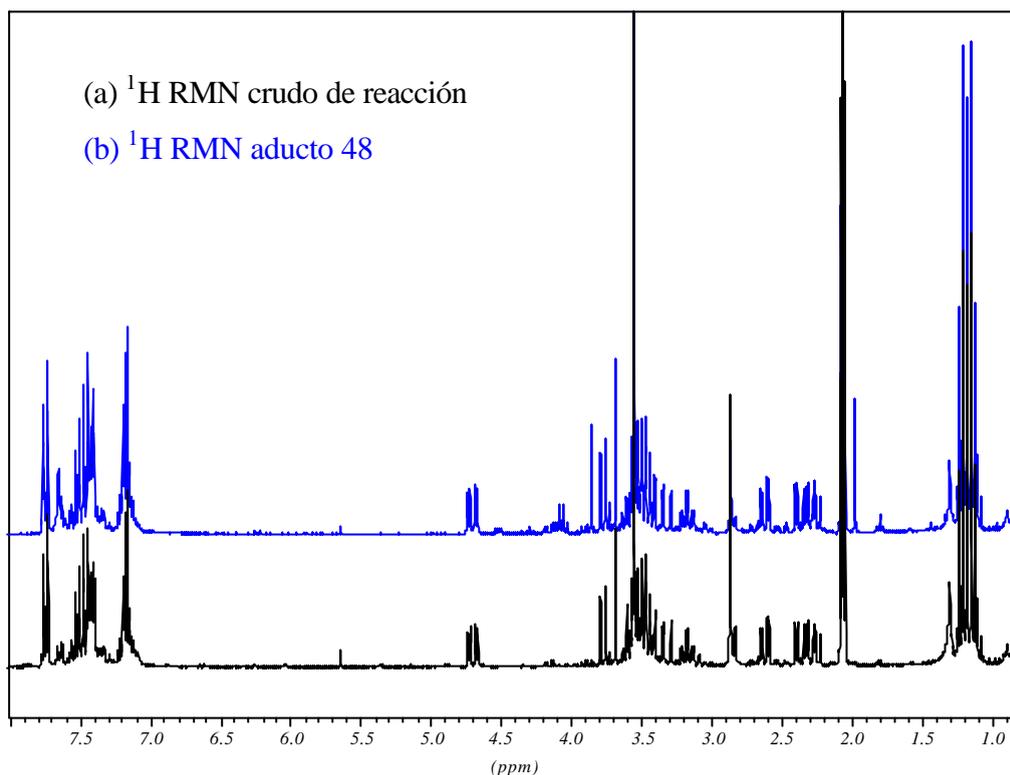


Figura 18: Superposición de dos espectros de ^1H RMN: (a) en negro se presenta el espectro de ^1H RMN del crudo de reacción cuando el aducto **48** se trata con NaOMe y (b) en azul se presenta el espectro de ^1H RMN del aducto **48**. Espectros de ^1H RMN realizados con acetona- d_6 .

La asignación del isómero mayoritario, **48**, está de acuerdo con los espectros de resonancia magnética nuclear tipo COSY y NOESY, tal como se pone de manifiesto en la **Figura 19**.

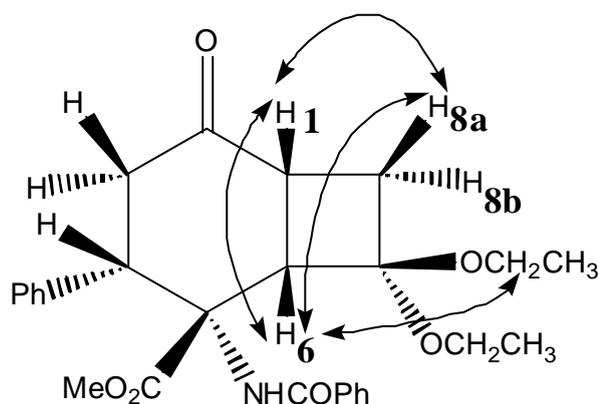
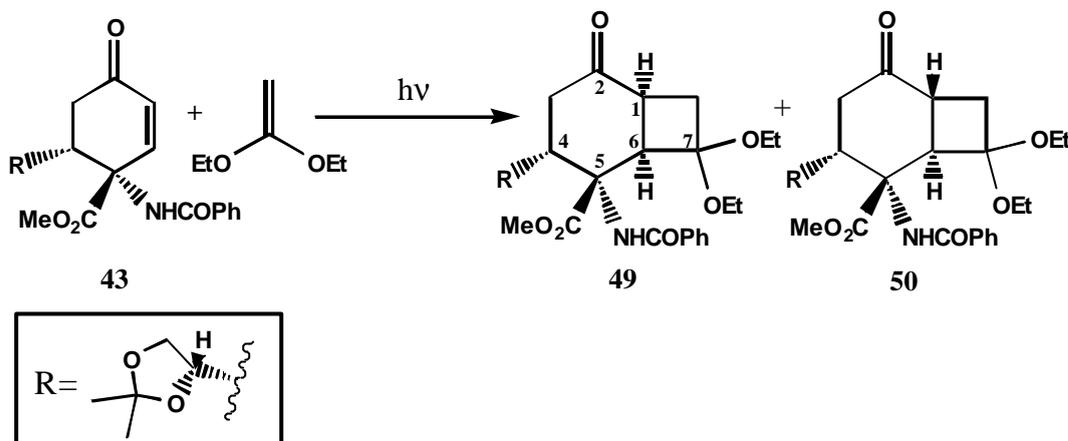


Figura 19: Resultados más relevantes de los experimentos tipo NOESY llevados a cabo con el aducto **48**. Las flechas indican la existencia de efecto nOe entre los protones considerados.

2.3.3.2. Síntesis e identificación de los aductos obtenidos entre **43** y 1,1-dietoxietileno.



Esquema 41

Con la cetona **43**, se realizaron las reacciones indicadas en la **Tabla 7**. La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo mediante cromatografía en columna. En todas las pruebas realizadas sólo se han conseguido obtener dos fracciones correspondientes a compuestos ciclobutánicos puros formados entre la cetona α,β -insaturada **43** y el 1,1-dietoxietileno. Una primera fracción que corresponde al aducto **50** y una segunda fracción que corresponde al aducto **49**. Hay otras fracciones minoritarias que probablemente contienen mezcla de otros compuestos ciclobutánicos.

Tabla 7: Reacciones fotoquímicas de cicloadición [2+2] entre la cetona **43** (1 equivalente) y 1,1-dietoxietileno.

Entrada	Olefina (n° eq)	Sensibi.	Disolv.	T. (°C)	t. (h)	Rdto ^a 50 (%)	Rdto ^a 49 (%)	50/49
5	35 (16 eq)	Me ₂ CO	Me ₂ CO	3 ^b	3h 30'	17	22	0.77
6	35 (14 eq)	Me ₂ CO	Me ₂ CO	3 ^b	2h	14	17	0.82
7	35 (14 eq)	--	CH ₃ CN	3 ^b	2h 10'	15	12 ^c	1.25

La concentración de la cetona fue de aproximadamente 0.002M-0.003M. ^(a) Rendimientos sobre producto aislado ^(b) Temperatura baño externo= +3 °C ^(c) El aducto **49** sale mezclado con otro aducto (**C'**) que no se ha conseguido separar de **49** mediante cromatografía en columna. Este producto **C'** no se ha detectado en los experimentos realizados con acetona como disolvente. La relación **C'/49**= 1.4 se ha estimado a partir de la integral, en el espectro de ¹H RMH, de los metilos del grupo éster.

El aducto **49** se pudo recrystalizar de MeOH dando lugar a unos cristales adecuados para el análisis estructural por difracción de rayos X. De este estudio se pudo determinar la estereoquímica exacta de **49** tal como se muestra en la **Figura 20**. Se observó que H₁ se encontraba *cis* respecto a H₆ y, éste último estaba *trans* respecto al carboxilato de metilo. La regioquímica obtenida correspondía a la de un aducto tipo 7,7-dietoxibiciclo. Es decir, el aducto **49** no era otro que (1*S*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-benzamido-4-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona.

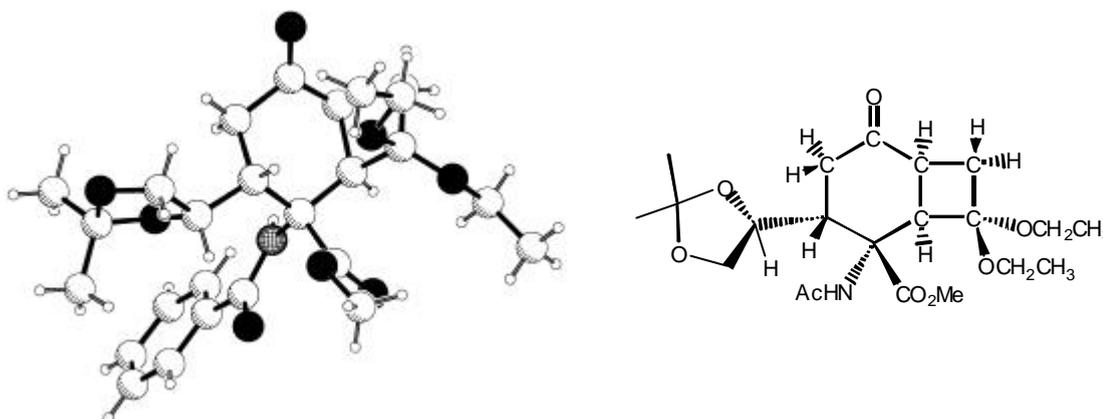
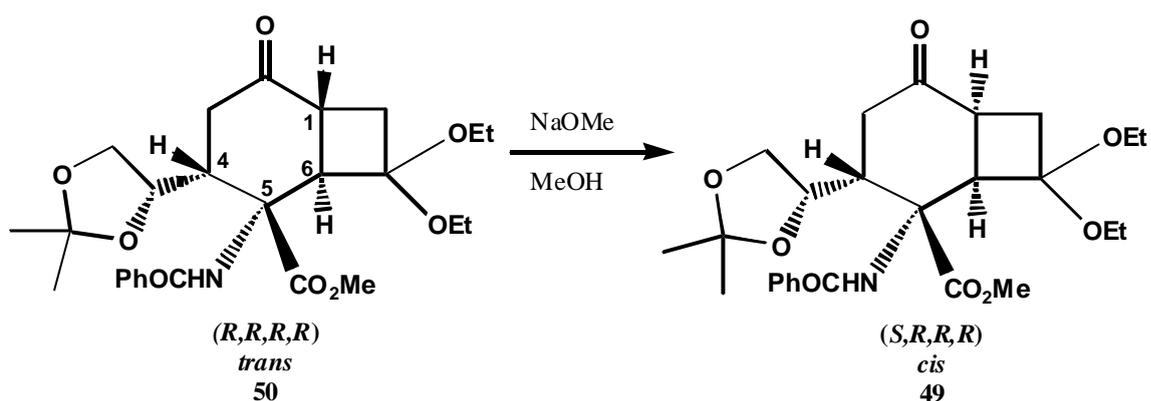


Figura 20: Estructura del aducto **49** determinada por difracción de rayos X.

Para conocer la estereoquímica del aducto **50**, al no poder obtener cristales aptos para el análisis por difracción de rayos X, se recurrió a la misma estrategia que la usada para **48**. Se hizo reaccionar el aducto **50** con NaOMe observándose, por cromatografía en capa fina, que el aducto **50** se transformaba en otro producto. Cuando se realizó el espectro de ¹H RMN del crudo (**Figura 21**) se observó que **50** se había transformado en **49**, el cual ya teníamos totalmente caracterizado (**Esquema 42**). De esta forma se pudo saber que **50** era (1*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-5-benzamido-4-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona.



Esquema 42

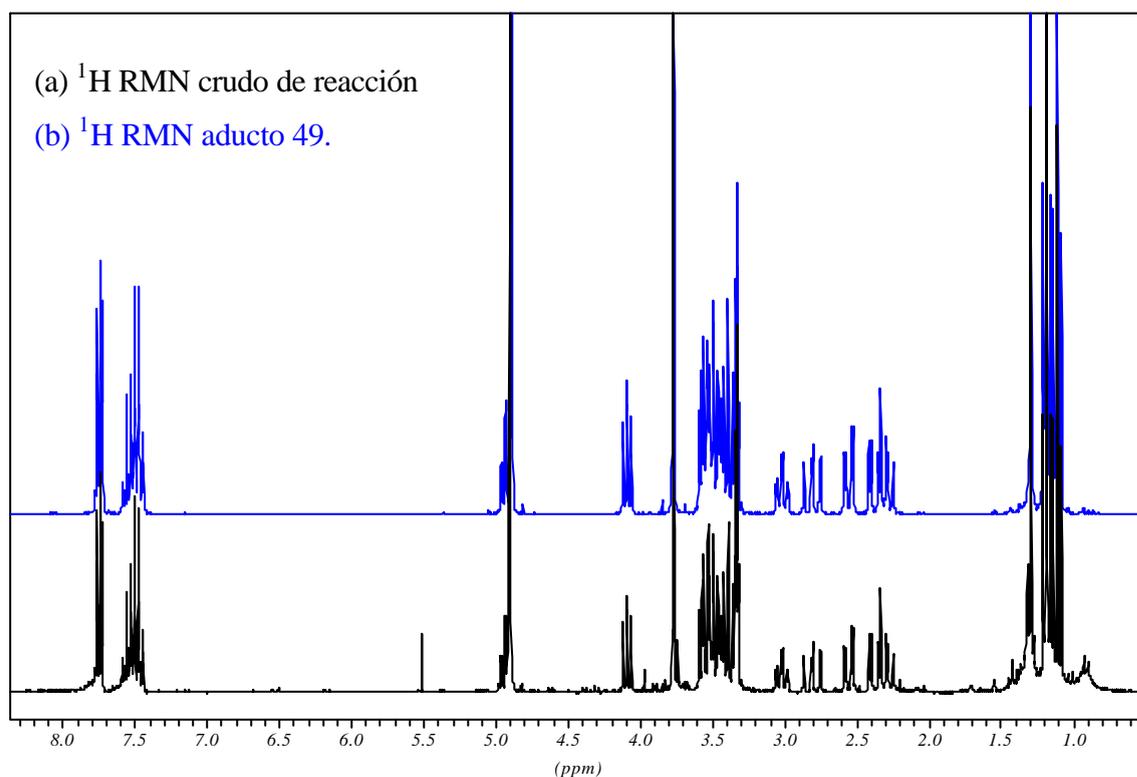


Figura 21: Superposición de dos espectros de ^1H RMN: (a) en negro se presenta el espectro de ^1H RMN del crudo de reacción cuando el aducto **50** se trata con NaOMe y (b) en azul se presenta el espectro de ^1H RMN del aducto **49**. Espectros realizados con CD_3OD .

Se ha determinado la rotación específica de los aductos **50** y **49**, obteniéndose unos valores de -39.8 ($c=0.96$, CH_2Cl_2) y -42.3 ($c=1.1$, MeOH), respectivamente.

Los aductos **47**, **48**, **49** y **50** pueden ser precursores importantes de productos aún más elaborados debido a la gran cantidad de grupos funcionales que presentan en su estructura. Cabe destacar las funciones carboxilato de metilo y benzamida, que posee el biciclo en la posición 5, y que corresponden a α -aminoácidos convenientemente protegidos. Asimismo, presentan cuatro o cinco centros estereogénicos de configuración absoluta y/o relativa perfectamente determinada.

Se ha de destacar que, si bien en la bibliografía existen precedentes acerca de la síntesis de α -aminoácidos ciclohexánicos,⁷⁵ es la primera vez que se sintetizan α -aminoácidos con estructura de biciclo[4.2.0]octano.

2.4. Conclusiones

De los resultados obtenidos en este capítulo se puede concluir que la cicloadición [2+2] de monoésteres α,β -insaturados acíclicos a olefinas ricas en electrones no parece producirse. El único proceso que se observa cuando se intenta realizar esta reacción fotoquímicamente es la fotoisomerización *Z-E* del compuesto carbonílico acíclico. Sin embargo, cuando la reacción de fotocicloadición [2+2] se realiza utilizando 2-ciclohexenonas y olefinas ricas en electrones, los derivados ciclobutánicos se obtienen con rendimiento aceptable. La regioquímica mayoritaria observada, en este último caso, es la cabeza-cola.

⁷⁵ (a) Mendel, D.; Ellman, J.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4359. (b) Avenzoza, A.; Busto, J. H.; Cativiela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12989. (c) Trigalo, F.; Buisson, D.; Azerad, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6109. (d) Fairbanks, A. J.; Hui, A.; Skead, B. M.; Lilley, P. M.; Lamont, R. B.; Storer, R.; Saunders, J.; Watkin, D. J.; Fleet, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *47*, 8891.