

## **Capítulo 6**

## 6. Conclusiones generales de la Tesis Doctoral.

1. Los terpenos, tales como pineno y verbenona, son buenos precursores quirales para la síntesis de derivados ciclobutánicos polifuncionalizados. El curso estereoquímico de transformaciones posteriores llevadas a cabo sobre algunos de estos compuestos viene determinado por el efecto estérico de la agrupación *gem*-dimetilo.

2. La síntesis de compuestos ciclobutánicos mediante fotocicloaddición [2+2] de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados a olefinas terminales, sólo se produce cuando se utilizan enonas cíclicas. En el caso de utilizar substratos de cadena abierta el único proceso que se observa es la fotoisomerización *Z-E* del doble enlace.

3. La fotoisomerización *Z-E* de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados tiene lugar en presencia de fotosensibilizadores adecuados. Experimentos de fotólisis de destello muestran que para el acrilato y el crotonato de metilo las especies transitorias implicadas tienen un tiempo de vida inferior a 20 ns, del mismo orden de magnitud que los tripletes  $\pi-\pi^*$  de las enonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas descritas en la literatura. En cambio, para los ésteres que presentan un heteroátomo (N, O) en la posición  $\gamma$ -carbonílica, los transitorios observados tienen tiempos de vida notablemente superiores, en el rango de los nanosegundos.

4. El diferente comportamiento experimental frente a fotocicloaddiciones [2+2] de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados cíclicos o acíclicos está determinado por la competencia entre la desactivación del triplete  $\pi-\pi^*$  del compuesto carbonílico y su reacción con la olefina para formar el 1,4-birradical triplete.

5. La regioquímica de las reacciones de ciclohexenonas con olefinas no simétricamente substituidas viene determinada por la velocidad de formación de los 1,4-birradicales triplete de manera predominante sobre la estabilidad relativa de estos intermedios. En el caso de reacciones de ciclohexenonas con 1,1-dialcoxi-etilenos el regioisómero más favorable es el cabeza-cola, en buena concordancia con la regioselectividad observada experimentalmente.

## **Capítulo 7**

## 7. Detalles computacionales y procedimientos experimentales.

### 7.1. Detalles computacionales.

#### 7.1.1. Optimización de geometrías y localización de estados de transición.

Todas las geometrías que se han presentado en esta Tesis Doctoral se han optimizado sin ningún tipo de restricción. Los puntos estacionarios se han caracterizado como mínimos o como estados de transición en base al cálculo de las frecuencias vibracionales armónicas, que para los mínimos energéticos resultan ser todas reales y para los estados de transición hay una y sólo una de imaginaria.

Para los sistemas más complejos se ha realizado una exploración previa de las superficies de potencial utilizando el método semiempírico AM1<sup>118</sup> implementado en el programa AMPAC.<sup>119</sup>

Las optimizaciones se han realizado utilizando la teoría del funcional de la densidad<sup>120</sup> (DFT) o con el método CASSCF<sup>121</sup> (*Complete Active Space Self-Consistent Field*). En cada capítulo queda especificado el nivel de cálculo utilizado y, en el caso de los cálculos CASSCF, cuales son los espacios activos usados. En algún caso concreto, se han realizado optimizaciones de la geometría a nivel de cálculo QCISD<sup>122</sup> (método de interacción de configuraciones cuadrática con simples y dobles excitaciones de la configuración de referencia).

---

<sup>118</sup> Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902.

<sup>119</sup> Dewar, M. J. S.; Stewart, J. J. P. *Quantum Chem. Prog. Exchange Bull.* **1986**, *6*, 24.

<sup>120</sup> Parr, R. G.; Yang, W. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press: New York, 1989.

<sup>121</sup> Roos, B. O.; *Adv. Chem. Phys.* **1987**, *69*, 63.

<sup>122</sup> Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, *87*, 5968.

En los cálculos DFT los funcionales utilizados han sido el BPW91 (funcional de intercambio de Becke<sup>123</sup> y el de correlación de Perdew y Wang<sup>124</sup>), el funcional BLYP (funcional de intercambio de Becke<sup>123</sup> y el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr<sup>125</sup>) y, por último, el funcional B3LYP (consiste en el funcional híbrido de intercambio de Becke<sup>126</sup> y el de correlación de Lee, Yang y Parr<sup>125</sup>). Para los tripletes se ha adoptado el formalismo no restringido.

La energía correspondiente al estado singlete, en la zona de los birradicales, ha sido estimada a través de cálculos BLYP o B3LYP no restringidos rompiendo la simetría espacial entre las densidades electrónicas  $\alpha$  y  $\beta$ . Los resultados de estos cálculos corresponden a una mezcla de los estados singlete y triplete a partir de los cuales la energía del singlete se puede obtener a través de una proyección de espín (ecuaciones 3 y 4).<sup>113,116</sup>

$$E_{\text{singlete corregida}} = E_{\text{singlete sin corregir}} + f_{\text{sc}} [E_{\text{singlete sin corregir}} - E_{\text{triplete}}] \quad (3)$$

$$f_{\text{sc}} = \frac{{}^1\langle S^2 \rangle}{{}^3\langle S^2 \rangle - {}^1\langle S^2 \rangle} \quad (4)$$

donde  ${}^1\langle S^2 \rangle$  y  ${}^3\langle S^2 \rangle$  son los valores esperados de  $\langle S^2 \rangle$  para el singlete y el triplete, respectivamente.

En todos estos cálculos la base utilizada ha sido la 6-31G\*.<sup>127</sup> Ésta es una base doble- $\zeta$  para los orbitales de valencia, e incluye funciones de polarización d para C, N y O.

---

<sup>123</sup> Becke, A. D.; *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098.

<sup>124</sup> (a) Wang, Y.; Perdew, J. P. *Phys. Rev. B*, **1991**, *44*, 13298. (b) Perdew, J. P.; Chevary, J. A.; Vosko, S. H.; Jackson, K. A.; Pederson, M. R.; Singh, D. J.; Fiolhais, C. *Phys. Rev. B*, **1992**, *46*, 6671.

<sup>125</sup> Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. A* **1988**, *37*, 785.

<sup>126</sup> Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.

<sup>127</sup> Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A., *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley: New York: 1986.

También se han hecho cálculos puntuales con los métodos CCSD(T)<sup>128</sup> (método *Coupled Cluster* con simples y dobles excitaciones y estimación perturbacional de las triples) y MP2 (Método perturbacional según la partición de Møller-Plesset<sup>129</sup> con correcciones a la energía hasta orden 2) utilizando las bases 6-31G\* y cc-pVTZ<sup>130</sup> (*correlation consistent polarized valence triple-zeta*) y con los funcionales BPW91, B3PW91, BLYP y B3LYP y la base cc-pVTZ.

Todos estos cálculos se realizaron con los programas *Gaussian 98*<sup>131</sup> o *Gaussian 99*.<sup>132</sup>

---

<sup>128</sup> Raghavachari, K.; Trucks, G. W.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*,479.

<sup>129</sup> Møller C., Plesset, M. *S.Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.

<sup>130</sup> Dunning, T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*,1007.

<sup>131</sup> *Gaussian 98*, Revisión A.6, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, Jr., J. A.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Ortiz, J. V.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998. <http://www.gaussian.com>.

<sup>132</sup> *Gaussian 99*, Revisión B.01: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Zakrzewski, V. G.; Montgomery, J. A., Jr.; Stratmann, R. E.; Burant, J. C.; Dapprich, S.; Millam, J. M.; Daniels, A. D.; Kudin, K. N.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Tomasi, J.; Barone, V.; Cossi, M.; Cammi, R.; Mennucci, B.; Pomelli, C.; Adamo, C.; Clifford, S.; Ochterski, J.; Petersson, G. A.; Ayala, P. Y.; Cui, Q.; Morokuma, K.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Baboul, A. G.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Gonzalez, C.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Gonzalez, C.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Pople, J. A., Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

### 7.1.2. Puntos de intersección

Los puntos de intersección entre estados electrónicos<sup>133</sup> han sido obtenidos mediante el método desarrollado por Robb y colaboradores<sup>134</sup> e implementado en los programas *Gaussian 98* y *Gaussian 99*.

Para entender la importancia de las superficies de cruce en la reactividad fotoquímica, es útil realizar una comparación entre el papel de los estados de transición en las reacciones térmicas y el papel de los puntos de intersección en las reacciones fotoquímicas.<sup>135</sup>

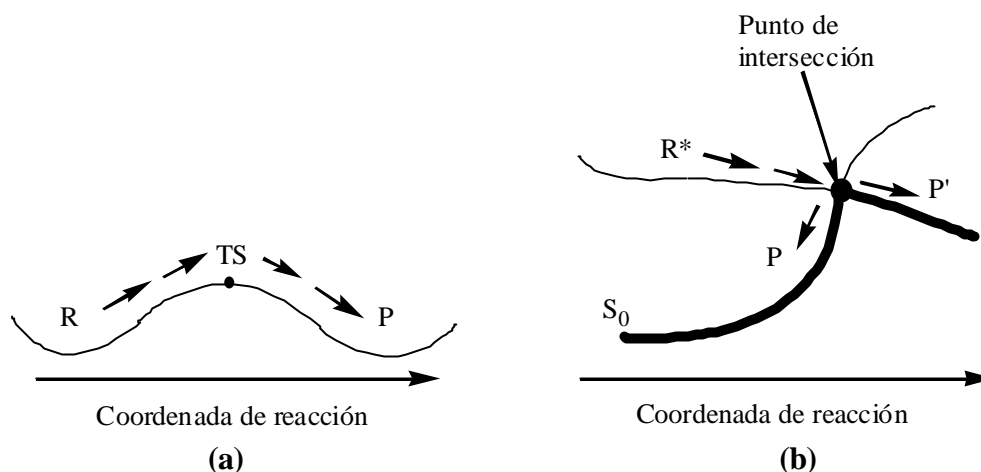
En las reacciones térmicas, el estado de transición forma un cuello de botella a través del cual se debe pasar en el camino de reactivos a productos. Un punto de intersección también forma un cuello de botella a partir del cual se puede pasar de un estado electrónico a otro. La principal diferencia entre los puntos de intersección y los estados de transición es que, mientras éstos últimos conectan los reactivos a un producto determinado a través de un único camino de reacción (**Esquema 57 (a)**), una intersección entre el estado fundamental y un estado excitado es un pico en la superficie de energía potencial del estado fundamental que conecta los reactivos en el estado excitado con dos o más productos en el estado fundamental (**Esquema 57 (b)**).

---

<sup>133</sup> (a) Teller, E. J. *Phys. Chem.* **1937**, *41*, 109. (b) Michl, J.; Bonacic-Koutechy, V. *Electronic Aspects of Organic Photochemistry*; Wiley: New York, 1990. (c) Bernardi, F.; De, S.; Olivucci, M.; Robb, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1737. (d) Bernardi, F.; Olivucci, M.; Robb, M. A. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 405. (e) Yarkony, D. R. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 4407. (f) Herzberg, G. *The Electronic Spectra of Polyatomic Molecules*; Van Nostrand: Princeton, NJ, 1996; pp 442.

<sup>134</sup> Ragazos, I. N.; Robb, M. A.; Bernardi, F.; Olivucci, M. *Chem. Phys. Lett.* **1992**, *197*, 217.

<sup>135</sup> Bernardi, F.; Olivucci, M.; Robb, M. A., *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, 321-328


**Esquema 57**

Para un sistema poliatómico la superficie de cruce real de dos superficies de energía potencial con el mismo estado de espín ocurre en la intersección cónica.<sup>136,133</sup> La forma de doble cono de la intersección entre las dos superficies de potencial  $E_a$  y  $E_b$  se puede visualizar si la energía se representa en función de dos coordenadas internas especiales de la molécula  $\mathbf{x}_1$  y  $\mathbf{x}_2$  (**Esquema 58 (a)**). La coordenada  $\mathbf{x}_1$  es el vector diferencia de gradiente el cual viene dado por la ecuación 5

$$\mathbf{x}_1 = \left( \frac{\partial E_a}{\partial \mathbf{q}} - \frac{\partial E_b}{\partial \mathbf{q}} \right) \quad (5)$$

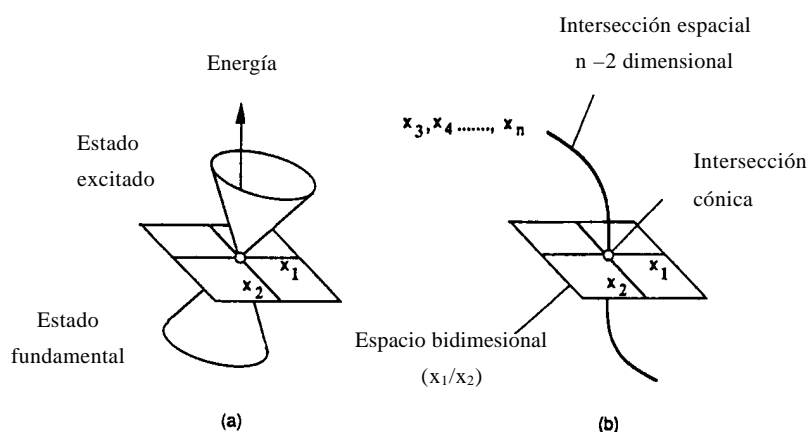
y  $\mathbf{x}_2$  es el gradiente del vector de acoplamiento entre estados (ecuación 6).

$$\mathbf{x}_2 = \left\langle \Psi_a \left| \frac{\partial \hat{H}}{\partial \mathbf{q}} \right| \Psi_b \right\rangle \quad (6)$$

$E_a$  es la energía del estado  $\Psi_a$  y  $E_b$  es la energía del estado  $\Psi_b$ .  $\mathbf{q}$  es un vector del desplazamiento de las coordenadas nucleares.  $\Psi_a$  y  $\Psi_b$  son las funciones de onda de ambos estados determinadas a partir de un cálculo de interacción de configuraciones (CI).

<sup>136</sup> Atchity, G. J.; Xantheas, S. S.; Ruedenberg, K. *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, 1862.




**Esquema 58**

En el punto de intersección ambos estados son degenerados. Cuando nos movemos en el plano bidimensional generado por las variables  $x_1$  y  $x_2$  alejándonos del punto de intersección cónica se rompe la degeneración (**Esquema 58 (a)**), quedando el estado fundamental en la parte inferior del plano bidimensional formado por las variables  $x_1$  y  $x_2$ . En cambio, si nos alejamos del punto de intersección a lo largo de cualquiera de las restantes  $n-2$  (donde  $n$  es el número de grados de libertad de la molécula) coordenadas internas se mantiene la degeneración. Este espacio de  $n-2$  dimensiones es el espacio de intersección y está formado por un número infinito de puntos de intersección (ver **Esquema 58 (b)**).

El punto de más baja energía en una intersección cónica <sup>134,137</sup> se obtiene minimizando la energía en el espacio de intersección  $n-2$  dimensional ( $x_3, x_4, \dots, x_n$ ), es decir, se minimiza la energía bajo la condición de que los dos estados sean degenerados. Para un cruce entre un estado singlete y triplete, es decir, dos estados de diferente simetría de espín, la superficie de cruce es de dimensión  $n-1$ .

<sup>137</sup> (a) Bearpark, M. J.; Robb, M. A.; Schlegel, H. B. *Chem. Phys. Lett.*, **1994**, 223, 269. (b) Klessinger, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 529. (c) Bernardi, F.; Olivucci, M.; Robb, M. A. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, 25, 321. (d) Robb, M. A.; Garavelli, M.; Olivucci, M.; Bernardi, F. *Rev. Comput. Chem.* **2000**, 15, 87-146.

Las regiones de mínima energía de la superficie de intersección son las más accesibles energéticamente y corresponden a los puntos donde el cruce entre sistemas (via un cruce S/T) o la conversión interna (via una intersección cónica) es más fácil que ocurran.

Los puntos de intersección de mínima energía  $T_1/S_0$  y  $T_2/T_1$  se han localizado a partir de cálculos CASSCF usando orbitales optimizados para un promedio de los estados en cuestión, asignando un 50 % de peso para cada estado. Para las intersecciones  $T_1/S_0$  las funciones de onda CASSCF se han construido como combinación lineal de determinantes de Slater.

### 7.1.3. Acoplamiento espín-órbita

En el capítulo 3, las constantes de acoplamiento espín-órbita entre el estado  $T_1$  y el estado  $S_0$  han sido calculadas usando el operador espín-órbita completo de Breit-Pauli<sup>138</sup> con el procedimiento implementado en el programa GAMESS.<sup>139</sup> En estos cálculos, la función de onda del triplete ha sido calculada a nivel de cálculo Hartree-Fock restringido a capa abierta (ROHF), mientras que para la función de onda del estado  $S_0$  se ha realizado una interacción de configuraciones (CI) con un espacio activo completo de 2 electrones en 2 orbitales. Los orbitales utilizados en los cálculos CI han sido los correspondientes a los cálculos ROHF para la superficie  $T_1$ .

En el capítulo 4, las constantes de acoplamiento espín-órbita fueron calculadas, al mismo nivel de cálculo que los puntos de intersección, con la aproximación monoeléctronica y utilizando las cargas efectivas determinadas por Koseki y colaboradores,<sup>140</sup> es decir, O (5.6) y C (3.6).

---

<sup>138</sup> (a) Furlani, T. R.; King, H. F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 5577. (b) King, H. F.; Furlani, T. R. *J. Comput. Chem.* **1988**, *9*, 771.

<sup>139</sup> Schmidt, M. W.; Baldrige, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. J.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S.; Windus, T. L.; Dupuis, M.; Montgomery, J. A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347.

<sup>140</sup> Koseki, S.; Schmidt, M. W.; Gordon, M. S. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 10768.

## 7.2. Consideraciones generales sobre los procedimientos experimentales.

### Espectroscopia y espectrometría.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) han sido registrados en el Servei de Resonància Magnètica Nuclear de la UAB. Se ha utilizado un aparato Bruker, Modelo AC250 para registrar los espectros de  $^1\text{H}$  de 250 MHz y de  $^{13}\text{C}$  de 62.5 MHz. Los desplazamientos químicos se dan en ppm, utilizando el propio disolvente como referencia interna:

$\text{CDCl}_3$  ( $\delta=7.24$  y  $77$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente).

$\text{CD}_2\text{Cl}_2$  ( $\delta=5.33$  y  $54$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente).

Acetona- $\text{d}_6$  ( $\delta=2.04$  y  $29.80$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente).

Metanol- $\text{d}_4$  ( $\delta=3.39$  y  $48.90$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente).

$\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta=2.49$  y  $39.70$  ppm para  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  respectivamente).

Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad de las señales han sido:

**s** (singlete)

**s.a.** (singlete ancho).

**d** (doblete)

**dd** (doble doblete)

**ddd** (doble doble doblete)

**dt** (doble triplete)

**t** (triplete)

**m** (multiplete)

**a.c.** (absorción compleja)

Los espectros de infrarrojo (IR), tanto en KBr como en film, han sido registrados con un espectrofotómetro IR, modelo NICOLET 5ZDX, con transformada de Fourier. Se ha utilizado la abreviatura b.a. para designar una banda ancha en el espectro. Las bandas observadas se dan en unidades de  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de ultravioleta-visible (UV) se han registrado con un espectrofotómetro Hewlett-Packard 8252A con detector de diodos, conectados a un ordenador Hewlett-Packard modelo Vectra.

Los análisis de difracción de rayos X han sido realizados en el Servei de Difracció de Raigs X de la UAB. Se ha utilizado un difractor del modelo Enraf Nonius CAD4 con una radiación MoK $\alpha$  ( $\lambda=0.71069$ ).

### **Cromatografía.**

Las cromatografías de capa fina (CCF) se han realizado sobre cromatofolios Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de grosor o bien sobre cromatofolios de gel de sílice Baker® IB2-F. Los reveladores utilizados han sido:

- irradiación con lámpara de UV con una longitud de onda de 254 nm.
- pulverizando el cromatofolio con una solución de KMnO<sub>4</sub>, KOH y H<sub>2</sub>O.

Las cromatografías en columna a presión se han realizado utilizando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria, o sílice Baker® 240-400 mesh (granulometría 30-60  $\mu\text{m}$ , pH= 6.7-7.3), utilizando nitrógeno como gas impelente y con el disolvente o mezcla de disolventes indicados para cada caso.

Cromatografía de gases (CG). Se ha utilizado un cromatógrafo Hewlett-Packard modelo serie 6890A, acoplado a un integrador Hewlett-Packard serie 6890 con columna capilar “cross linked” de dimetil silicona de 12m x 0.2m x 0.22  $\mu\text{m}$ .

### **Análisis elementales.**

Los análisis elementales de los productos caracterizados han sido efectuados en el Instituto de Química Bio-Orgánica de Barcelona (C.S.I.C.) y en el Servei d'Anàlisi Química de la U.A.B.

### **Utillaje general de laboratorio.**

Las rotaciones ópticas específicas  $[\alpha]_D$  se han determinado en un polarímetro Propol Automates, modelo Dr. Kermchen, utilizándose una cubeta de 0.05 cm de longitud para realizar las medidas.

Los puntos de fusión han estado determinados en un bloque Kofler de la marca Reicher y no han sido corregidos.

Hidrogenaciones. Las reacciones de hidrogenación fueron efectuadas en un hidrogenador de la marca Parr modelo Parr 3916 EF con motor General Electric.

Ozonólisis. La reacción de ozonólisis se efectuó en un ozonizador de la marca Fischer modelo 500.

Las balanzas empleadas fueron: balanza de precisión (hasta diezmilésimas de gramo) de la marca Mettler modelo Toledo AB54 y balanza granatario (hasta la centésima de gramo) de la marca Chyo modelo MK-200B.

Las microdestilaciones han sido realizadas en un microdestilador de bolas giratorias Buchi, modelo KRV65/30. Se indicará la temperatura del horno en cada caso.

### **Materiales.**

Reactivos comerciales

Los disolventes han sido utilizados directamente o bien se han purificado por metodologías estándar.

### **Reacciones fotoquímicas.**

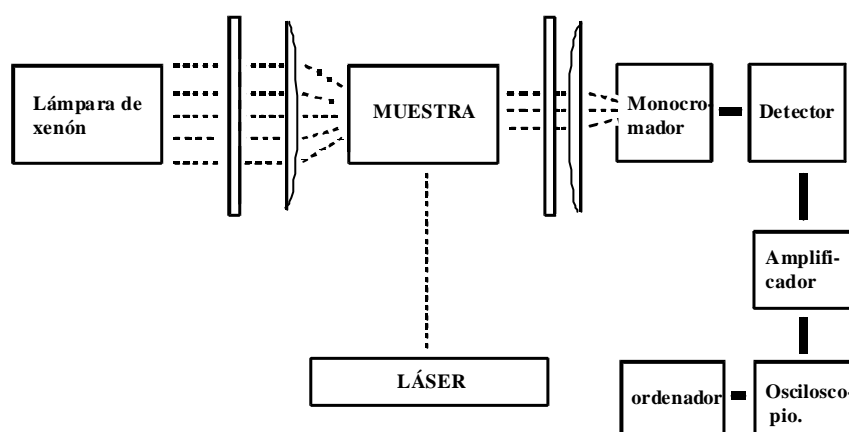
Las reacciones fotoquímicas se han llevado a cabo en un reactor fotoquímico con camisa de refrigeración de vidrio de Pyrex o de cuarzo. La irradiación se ha realizado en todos los casos con una lámpara de Hg de 125 W de media presión de la marca Philips. Por la camisa de refrigeración se ha hecho circular agua o bien metanol a

-25 °C, y se ha refrigerado todo el sistema con un baño externo a -73 °C, -40 °C o +3 °C mediante una sonda.

### Fotólisis de destello.

Los experimentos de fotólisis de destello se han realizado con un equipo de Applied Photophysics basado en un láser Nd:YAG a 355 o 266 nm Spectron Laser Systems SL404G, de potencia máxima 155 mJ a 532 nm, con una duración de pulso de 9 ns; un controlador de arco de xenón 04-122 de Applied Photophysics de 150 W; pulsador de arco 03-102, y monocromador 05-109 de Applied Photophysics. Los datos se recogieron en un osciloscopio HP 5450A a 250 MHz, transferidos a una estación Accorn A5000 y analizados con los programas LASER y Glint de Applied Photophysics.

En la **Figura 76** se muestra de forma esquemática la estructura de un aparato de fotólisis de destello. Para que se detecte la absorción, el haz analizador, proveniente de la lámpara de xenón, pasa a través de una ranura y se solapa con el haz de excitación, proveniente del láser, en los primeros milímetros de la cubeta (ya que de esta manera la cantidad de especies excitadas será máxima). La luz transmitida se enfoca hacia la ranura de entrada de un monocromador y de esta forma llega al detector y es amplificada por un fotomultiplicador. La señal es captada por un osciloscopio digital y transferida a un ordenador para ser analizada.



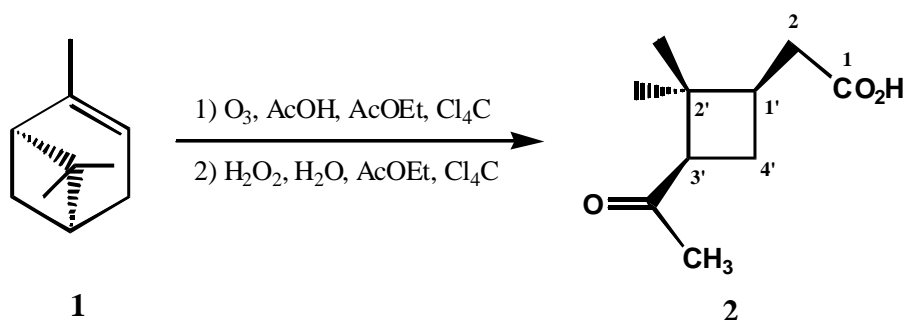
**Figura 76:** Esquema del aparato de fotólisis de destello.

La técnica permite, entre otras posibilidades, medir la evolución de la concentración de las especies excitadas en el tiempo, a una longitud de onda determinada. Si se repite la medida a diferentes longitudes de onda y se recoge el valor de la absorción en un tiempo determinado se puede representar el espectro de absorción del estado excitado.

### 7.3. Síntesis de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutano-carbaldehído, 11.

#### 7.3.1. Síntesis del ácido (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético, 2.

##### 7.3.1.1. Método A: Ozonólisis del (1*S*,5*S*)-(-)- $\alpha$ -pineno.



En un ozonizador de 250 ml, equipado con un trampa de KI, se añaden 8 ml (50 mmoles, 1 eq) de (-)- $\alpha$ -pineno, **1**, en 47 ml de AcOEt, 47 ml de CCl<sub>4</sub> y 3 ml de AcOH. Una vez la solución ha sido enfriada a 0 °C se burbujea ozono a través de la mezcla de reacción. Al cabo de 3-4 horas la trampa de KI adquiere un color azul-violáceo indicativo del final del proceso.

Se coloca la mezcla resultante en un balón de 1000 ml provisto de agitación magnética y sobre ésta se añaden 400 ml de H<sub>2</sub>O y 34 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 33%. Se deja el sistema a reflujo durante 8 horas. Pasado este tiempo se elimina el disolvente a presión reducida para luego, añadir una solución de NaOH al 10% hasta conseguir el pH=13. Se extrae con éter etílico (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados, se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentran al vacío para dar el (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de etilo.<sup>141</sup>

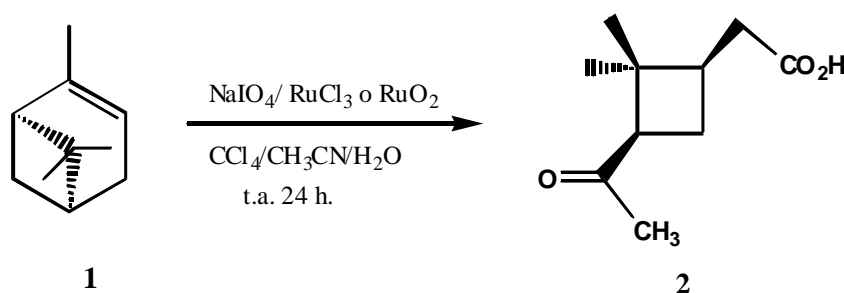
La fase acuosa alcalina se acidifica inmediatamente con HCl 2N hasta pH=2 y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6×25 ml). La fase orgánica se lava con una solución saturada de

<sup>141</sup> L.R. Subramanian y G. S. Krishna Rao, *Tetrahedron*, 25, 1749, **1969**; 23,4167, **1967**.



NaCl, se seca con MgSO<sub>4</sub> y, finalmente, se concentra a presión reducida para dar 7.1 g (39 mmoles, 77% de Rdto) de un aceite amarillo. El espectro de <sup>1</sup>H RMN muestra un pequeño porcentaje del ácido *trans*-pinónico pero, mediante repetidas recristalizaciones de éter, se acaban obteniendo 1.3 g de un sólido blanco correspondiente al ácido (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético, **2** (7.3 mmoles, 14.5% de rdto).

**7.3.1.2. Método B:** Oxidación del (1*S*,5*S*)-(-)-**α**-pineno con RuO<sub>2</sub> (o RuCl<sub>3</sub>) y NaIO<sub>4</sub>.



En un balón de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 2.5 ml de (-)-**α**-pineno, **1** (16 mmoles, 1 eq) en 130 ml de una mezcla de los siguientes disolventes CCl<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O en proporciones 4:4:6. Seguidamente se adicionan 13.4 g de NaIO<sub>4</sub> (63 mmoles, 4 eq) y una cantidad catalítica de RuO<sub>2</sub> (0.12 g). El sistema se mantiene con agitación durante 24 horas a temperatura ambiente.

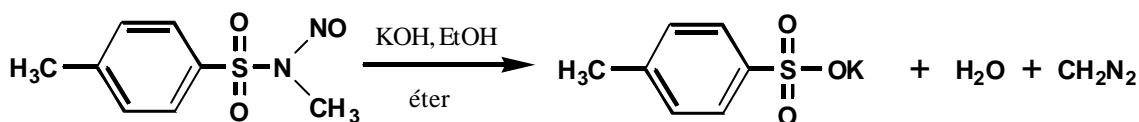
Pasado este tiempo se agregan a la mezcla 100 ml de éter y se agita durante 5 minutos. Se coloca la mezcla en un embudo de separación, se separa la fase orgánica y, a continuación, se hacen varias extracciones con éter, se juntan las fases orgánicas, se secan con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentra el disolvente a presión reducida. El residuo se diluye con unos 50 ml de éter, se filtra sobre Celite® y, finalmente, se vuelve a concentrar. El crudo de reacción posee un mayor peso al que debería obtenerse teóricamente, debido a derivados del rutenio que lo impurifican. No se ha podido encontrar un método eficaz para separar dicho metal y el crudo de reacción se utiliza directamente en el paso siguiente.

Por cromatografía de gases se ha podido seguir la evolución de la reacción tal y como se ha indicado en la parte de discusión y resultados.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos del producto 2:

- **Punto de fusión** =65-68 °C (éter) (Lit. <sup>142,143</sup> mp=68-70 °C).
- **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub>** = -77.8 (c=2.03, MeOH) (Lit. <sup>144</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -77.1 (c=5.0, CHCl<sub>3</sub>)).
- **<sup>1</sup>H RMN**<sup>144</sup>(acetona-d<sub>6</sub>): 0.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.87 (m, 2H, H<sub>4'a</sub> y H<sub>4'b</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>cetona</sub>), 2,10-2,40 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2a</sub> y H<sub>2b</sub>), 2.94 (dd, J<sub>3',4'b</sub>=7.7 Hz, J<sub>3',4'a</sub>=9.9 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 2.88 (s.a., 1H, H<sub>ácido</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN**<sup>144</sup> (acetona-d<sub>6</sub>): 17.36 (CH<sub>3</sub>), 23.71(C<sub>4'</sub>), 30.09, 30.33 (2C, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub><sub>cetona</sub>), 35.15 (C<sub>2</sub>), 38.68 (C<sub>1'</sub>), 43.39 (C<sub>2'</sub>), 54.42 (C<sub>3'</sub>), 174.38 (CO<sub>2</sub>H), 207.05 (COCH<sub>3</sub>).
- **IR** (film): 3300-2800 (b.a., ácido), 2969, 2930, 2873,1731 (C=O<sub>ácido</sub>), 1702 (C=O<sub>cetona</sub>), 1384, 1367, 1251, 1227, 1184, 1156.

### 7.3.2. Preparación de diazometano.



En un erlenmeyer de 250 ml de capacidad se disuelven 10 g (47 mmoles) de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida en 140 ml de éter. Se enfría hasta 0 °C y se añaden 1.9 g (33 mmoles) de KOH disueltos en 47 ml de etanol 96%. Se deja el sistema reposando durante 5-10 minutos a 0 °C, procediendo luego, a la destilación de la

<sup>142</sup> Muscio, O. J.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3288-3291.

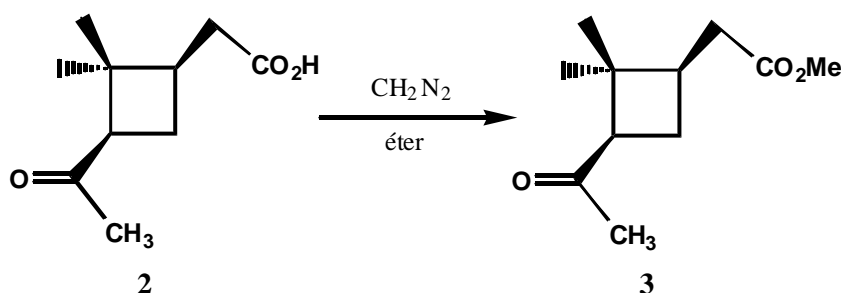
<sup>143</sup> Delpine, M. *Bull Soc. Chim. Fr.* **1936**, 1369-1382.

<sup>144</sup> Los datos coinciden con los descritos en: F. Fernández, C. López y col., *Tetrahedron*, **1995**, 51, 37, 10317-10322.

solución etérea de diazometano en un baño de agua a 60 °C, en ausencia de esmerilados y de superficies rugosas, para evitar, la descomposición del diazometano.

Para valorar la concentración en diazometano de la solución resultante, se disuelven 200 mg (1.6 mmoles) de ácido benzoico en 10 ml de éter anhidro y se añaden 2 ml de la solución preparada de diazometano. A continuación se valora el exceso de ácido benzoico con NaOH 0.1 N utilizando fenolftaleína como indicador.

### 7.3.3. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, **3**.



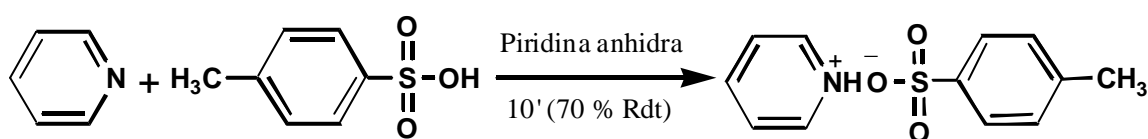
Se disuelven 1.4 g del ácido (1'R,3'R)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético, **2**, (7.9 mmoles, 1eq) en 50 ml de éter y se colocan en un erlenmeyer de 250 ml de capacidad. Se adiciona la solución etérea anterior de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, recientemente destilada, manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez se ha añadido todo el diazometano (en gran exceso) se tapa el erlenmeyer y la solución se agita durante media hora a temperatura ambiente.

Pasado este tiempo se elimina el exceso de diazometano añadiendo una espátula de CaCl<sub>2</sub> y dejando agitar el sistema hasta que desaparezca el color amarillo. Se filtra y se evapora el disolvente al vacío obteniéndose 1.5 g de un aceite amarillo pálido que corresponde a (1'R,3'R)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, **3** (7.8 mmoles, 99% de rdto).

### Constantes físicas y datos espectrocópicos del producto 3:

- **Punto de ebullición** = 50-52 °C (0.01 mmHg)
- $[\alpha]_{\text{D}} = -74$  (c=2.43, MeOH) (Lit<sup>145</sup>:  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -79.8$  (C=5.30, CHCl<sub>3</sub>))
- **<sup>1</sup>H RMN** (acetona-d<sub>6</sub>): 0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.84 (m, 2H, H<sub>4'a</sub> y H<sub>4'b</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub><sub>cetona</sub>), 2.15-2.38 (m, 3H, H<sub>1</sub>, H<sub>2a</sub> y H<sub>2b</sub>), 2.94 (dd, J<sub>3',4'b</sub>=9.5 Hz, J<sub>3',4'a</sub>=7.3 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 3.59 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN** (acetona-d<sub>6</sub>): 17.72 (CH<sub>3</sub>), 24.10 (C<sub>4'</sub>), 30.09, 30.30 (2C, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub><sub>cetona</sub>), 35.63 (C<sub>2</sub>), 39.16 (C<sub>1'</sub>), 43.83 (C<sub>2'</sub>), 51.83, 54.75 (2C, CH<sub>3</sub><sub>éster</sub>, C<sub>3'</sub>), 173.65 (CO<sub>2</sub>Me), 207.12 (COCH<sub>3</sub>).
- **IR** (film): 2952, 2875, 1736 (C=O<sub>éster</sub>), 1701 (C=O<sub>cetona</sub>), 1434, 1370, 1166.

#### 7.3.4. Síntesis de *p*-toluensulfonato de piridinio.



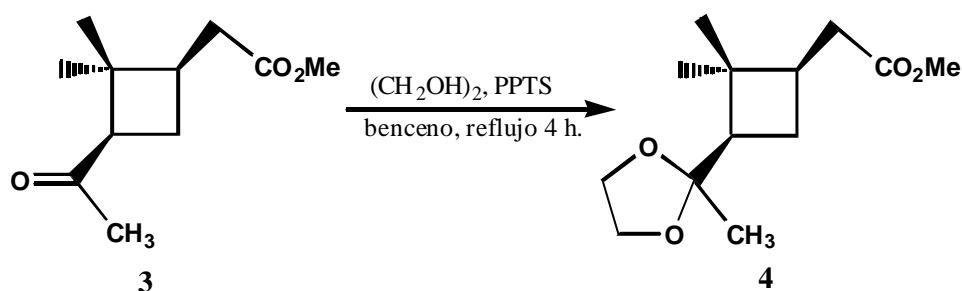
En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética, se colocan 7.0 g de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (37 mmoles, 1 eq). A continuación se añaden 15 ml de piridina anhidra (186 mmoles, 5 eq) y se deja el sistema con agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se elimina el exceso de piridina a presión reducida. Se obtienen cristales de un producto higroscópico. Éstos se recrystalizan de acetona para dar 6.4 g de un sólido blanco correspondiente a PPTS (25 mmoles, 70% de rdto).

<sup>145</sup> O.J. Muscio, Jr., y C. D. Poulter. *J. Org. Chem.*, 39, 22, 1974.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos del PPTS:

- **Punto de fusión:** 118 °C (acetona)
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.17 (d, J<sub>3',2'</sub>=J<sub>5',6'</sub>=8.0 Hz, 2H, H<sub>5'</sub> y H<sub>3'</sub>), 7.82 (d, J<sub>2',3'</sub>=J<sub>5',6'</sub>=8.0 Hz, 2H, H<sub>2'</sub> y H<sub>6'</sub>), 7.94 (dd, J<sub>3,4</sub>=J<sub>5,4</sub>=8.0 Hz, J<sub>3,2</sub>=J<sub>5,6</sub>=6.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub> y H<sub>5</sub>), 8.41 (t, J<sub>4,3</sub>=J<sub>4,5</sub>=8.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.99 (d, J<sub>2,3</sub>=J<sub>6,5</sub>=6.6 Hz, 2H, H<sub>2</sub> y H<sub>6</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 21.24 (CH<sub>3</sub>), 125.91 (2C, C<sub>2'</sub> y C<sub>6'</sub>), 127.14, 128.85 (2C+2C, C<sub>3'</sub> y C<sub>5'</sub>; C<sub>3</sub> y C<sub>5</sub>), 140.23, 141.97, 142.11 (4C, C<sub>1'</sub>, C<sub>4'</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>6</sub>), 145.64 (C<sub>4</sub>).
- **IR** (film): 3200-2400 (N-H<sub>ácido</sub>), 3065, 2875 (ArC-H<sub>st</sub>), 1631, 1602, 1539, 1483 (ArC-C), 1230, 1202, 1173(ArSO<sub>3</sub><sup>-</sup>), 1124, 1040, 1012, 815, 739, 681, 562.

#### 7.3.5. Síntesis de (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, 4.



En un balón de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.5 g de (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo, **3** (7.6 mmoles, 1.0 eq) en 170 ml de benceno anhidro. A continuación se añaden 3 ml de etilenglicol (3.5 g, 57.4 mmoles, 7.7 eq) y 0.3 g de *p*-toluensulfonato de piridinio (1.2 mmoles, 0.2 eq). La mezcla se calienta a temperatura de reflujo, con separación azeotrópica de agua por medio de una trampa de Dean-Stark, hasta que la cetona de partida se ha consumido de manera cuantitativa (4 horas). El exceso de disolvente se elimina a presión reducida. Luego se añade al residuo 240 ml de éter. La fase orgánica

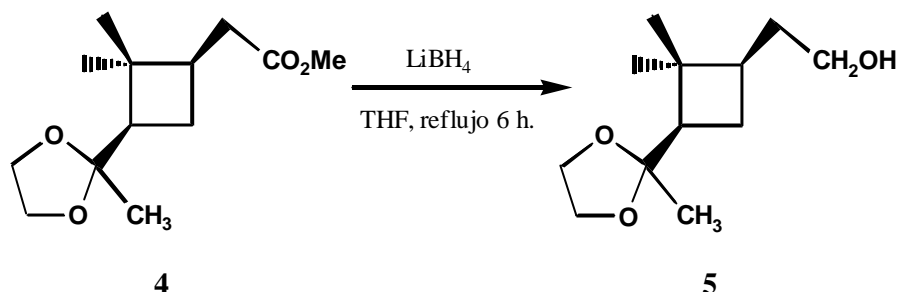
se lava con una solución saturada de bicarbonato de sodio ( $\text{NaHCO}_3$ ) y, finalmente, con una solución saturada de cloruro de sodio.

La fase orgánica se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el disolvente se evapora al vacío para dar un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión eluyendo con una mezcla AcOEt/Hexano 1:5. De esta manera se obtienen 1.5 g de un líquido amarillo pálido correspondiente a (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, **4** (6.1 mmoles, 81% de rdto).

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **4**:

- **Punto de ebullición**=130-134 °C (0.05 mmHg)
- $[\alpha]_D = -6.5$  (c=2.14, MeOH).
- **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.00 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.09 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.21 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.57 (dd, J=10.2, J=20.4, 1H), 1.92 (m, 1H), 2.07-2.36 (a.c., 4H) ( $\text{H}_{4b'}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{2a}$ ,  $\text{H}_{2b}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{4a'}$ ), 3.62 ( $\text{CH}_3$ éster), 3.80, 3.93 (m., 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ).
- **$^{13}\text{C}$  RMN** (acetona- $\text{d}_6$ ): 17.49 ( $\text{CH}_3$ ), 23.95 ( $\text{C}_{4'}$ ), 25.53 ( $\text{CH}_3$ cetal), 31.35 ( $\text{CH}_3$ ), 35.40 ( $\text{C}_2$ ), 39.42 ( $\text{C}_{1'}$ ), 41.47 ( $\text{C}_{2'}$ ), 50.87, 51.09 (2C,  $\text{CH}_3$ éster,  $\text{C}_{3'}$ ), 64.18, 65.95 (2C,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 110.17 ( $\text{C}_{\text{cetal}}$ ), 173.52 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ).
- **IR** (film): 2952, 2882, 1736 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ ), 1441, 1377, 1265, 1230, 1173, 1068, 1040.

### 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**.



En un balón de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.4 g de (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]acetato de metilo, **4**, (5.8 mmoles, 1eq) en 20 ml de THF (seco y recientemente destilado) y se agregan 7 ml de una solución 2M de LiBH<sub>4</sub> en THF (13 mmoles, 2.3 eq). Se deja el sistema a reflujo durante 6 horas con atmósfera de nitrógeno.

Pasado este tiempo, se deja enfriar la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agrega lentamente MeOH hasta que todo el exceso del reductor se ha consumido. Después se añade agua y, finalmente, se hacen extracciones con AcOEt (4×30 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra el disolvente a presión reducida obteniéndose 1.1 g (4.9 mmoles, 85% de rdto) de un aceite que corresponde a (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **5**.

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **5**:

- **Punto de ebullición** = 125 °C (0.01 mmHg)
- **[α]<sub>D</sub>** = -1.9 (c=2.06, MeOH).

- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.12 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.26-1.89 (a.c., 5H,  $\text{H}_{2a}$ ,  $\text{H}_{2b}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4b'}$ ,  $\text{H}_{4a'}$ ), 2.00 (dd,  $J_{3,4'a}=7.3$  Hz,  $J_{3,4'b}=10.9$  Hz, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 2.45 (s.a. del OH), 3.42 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{1a}$  y  $\text{H}_{1b}$ ), 3.83, 3.72 (m, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ).

- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 16.98 ( $\text{CH}_3$ ), 23.55, 24.63 (2C,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{CH}_{3\text{cetal}}$ ), 31.12 ( $\text{CH}_3$ ), 33.09 ( $\text{C}_2$ ), 38.99 ( $\text{C}_{1'}$ ), 40.65 ( $\text{C}_{2'}$ ), 49.94 ( $\text{C}_{3'}$ ), 61.06 ( $\text{C}_1$ ), 63.47, 65.27 (2C,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 109.82 ( $\text{C}_{\text{cetal}}$ ).

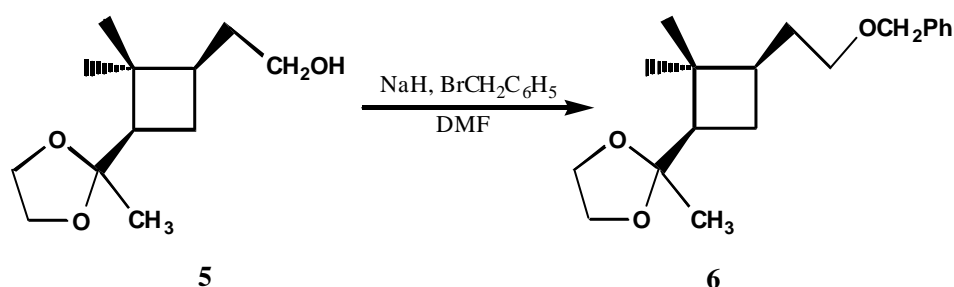
- **IR** (film): 3431 (b.a. del OH), 2945, 2889, 1602, 1462, 1370, 1258, 1047.

- **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$ : C: 67.26% H: 10.35%

Experimental: C: 67.02% H: 10.15%

### 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.



En un balón de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se prepara una solución de 2.0 g de (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **5** (9.4 mmoles, 1 eq) en 21 ml de DMF seca y destilada. Se añaden 1.6 g de NaH (65 mmoles, 7 eq), recientemente lavado con hexano a partir del reactivo comercial en aceite mineral (60%). Se agita el sistema 90 minutos en atmósfera de nitrógeno y, a continuación, se agregan 6 ml de bromuro de bencilo (9.0 g, 53 mmoles, 6 eq) gota a gota. Se deja agitar, en atmósfera de nitrógeno, durante 72 horas a temperatura ambiente.

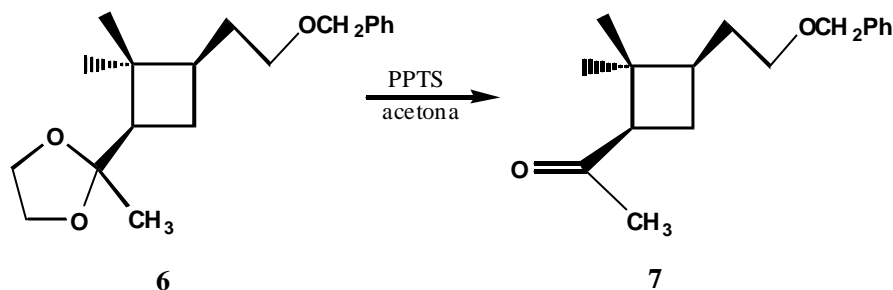


Pasado este tiempo, se elimina el exceso de disolvente a presión reducida y se diluye el crudo de reacción en 110 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se lava la fase orgánica con tres porciones de agua de 40 ml cada una. Luego se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se elimina el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con la ayuda de un rotavapor obteniéndose un aceite que se purifica por columna de sílice gel con diferentes mezclas de disolventes:  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /Hexano 1:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y, finalmente, AcOEt/Hexano 1:1. De esta manera se consiguen 2.6 g de un aceite amarillo pálido (8.4 mmoles, 90% de rdto) correspondientes al éter bencílico del alcohol (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **6**.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **6**:

- **Punto de ebullición** = 145-150 °C (0.01-0.05 mmHg)
- $[\alpha]_{\text{D}} = +4.1$  (c=3.4, MeOH).
- **$^1\text{H}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.97 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.17 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.38-1.80 (a.c., 5H) y 1.98 (m, 1H) ( $\text{H}_{2\text{a}}$ ,  $\text{H}_{2\text{b}}$ ,  $\text{H}_{4\text{a}'}$ ,  $\text{H}_{4\text{b}'}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ), 3.34 (t,  $J_{1,2}=6.9$  Hz, 2H,  $\text{H}_{1\text{a}}$  y  $\text{H}_{1\text{b}}$ ), 3.76, 3.88 (m, 4H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 4.43 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.27 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- **$^{13}\text{C}$  RMN** ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.07 ( $\text{CH}_3$ ), 23.69, 24.80 (2C,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{CH}_{3\text{cetal}}$ ), 30.21, 31.21 (2C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_2$ ), 39.42 ( $\text{C}_{1'}$ ), 40.77 ( $\text{C}_{2'}$ ), 50.03 ( $\text{C}_{3'}$ ), 63.62, 65.38 ( $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ ), 69.00 ( $\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 72.85 ( $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 109.01 ( $\text{C}_{\text{cetal}}$ ), 127.37, 127.52, 128.26 (5C,  $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 138.58 (1C,  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ).
- **IR** (film): 2952, 2882, 1455, 1370, 1251, 1173, 1096, 1068, 1040, 948, 864, 801, 737, 695.
- **Análisis elemental:**  
Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$ : C: 74.96% H: 9.27%  
Experimental: C: 75.20% H: 9.37%

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



En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética, se disuelven 2.5 g del éter bencilico del alcohol (1'*R*,3'*R*)-2-[2',2'-dimetil-3'-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ciclobutil]-1-etanol, **6** (8.3 mmoles, 1 eq) en 21 ml de acetona y 1.1 g de *p*-toluensulfonato de piridinio (4.3 mmoles, 0.5 eq). La mezcla se calienta a reflujo durante 8 horas.

Pasado ese tiempo, se elimina el exceso de disolvente a presión reducida y el producto resultante se diluye con 100 ml de éter etílico. Se lava la fase orgánica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y, luego, ésta se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. Se concentra la solución con ayuda de un rotavapor y se obtienen 2.1 g de la cetona (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetílica, **7** suficientemente pura como para ser usada en el paso siguiente (líquido amarillo pálido; 8.1 mmoles, 98% de rdto).

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de 7:

- **Punto de ebullición** = 95-100 °C (0.01-0.05 mmHg)
- $[\alpha]_D = -30.6$  (c=3.1, MeOH).
- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39-2.19 (a.c., 5H, H<sub>1'a</sub>, H<sub>1'b</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4a</sub> y H<sub>4b</sub>), 2.78 (dd, J<sub>1,4a</sub>= 7.7 Hz, J<sub>1,4b</sub>=9.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.36 (t, J<sub>2',1'</sub>=6.6 Hz, 2H, H<sub>2'a</sub> y H<sub>2'b</sub>), 4.45 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 7.29 (m, 5H, H<sub>aromáticos</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.71( $\text{CH}_3$ ), 23.00 ( $\text{C}_4$ ), 30.06, 30.36, 30.83 (3C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ <sub>cetona</sub>,  $\text{C}_{1'}$ ), 38.91 ( $\text{C}_3$ ), 43.21 ( $\text{C}_2$ ), 54.27 ( $\text{C}_1$ ), 68.53 ( $\text{R-CH}_2\text{-O-}$ ), 72.88 ( $-\text{O-CH}_2\text{Ph}$ ), 127.44, 127.56, 128.29 (5C,  $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 138.47 (1C,  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 207.93 ( $\text{C=O}_{\text{cetona}}$ ).

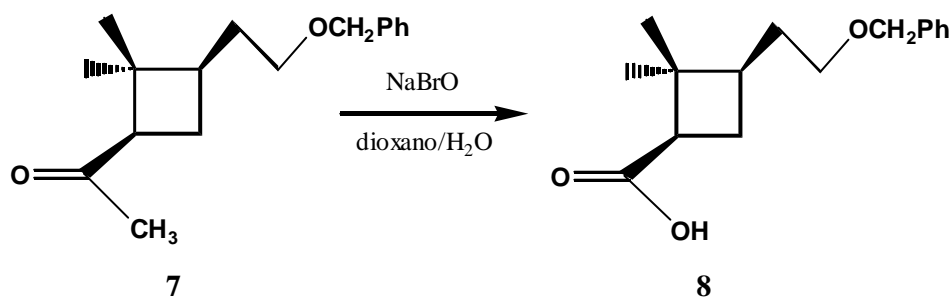
- IR (film): 2952, 2968, 1715 ( $\text{C=O}_{\text{cetona}}$ ), 1497, 1455, 1356, 1265, 1181, 1103, 1026, 801, 737, 695.

- **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : C: 78.42% H: 9,21%

Experimental: C: 77.93% H: 9.31%

### 7.3.9. Síntesis del ácido (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico, 8.



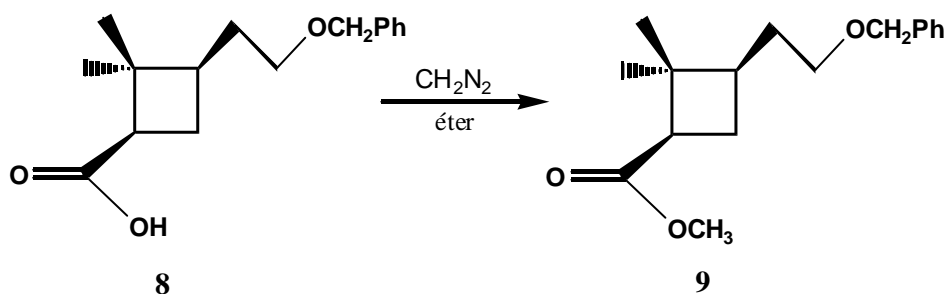
En un balón de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 2.0 g de la cetona (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetílica, **7** (7.7 mmoles, 1 eq) en 25 ml de 1,4-dioxano y se enfría sobre un baño de hielo/sal. A continuación, manteniendo la agitación, se agrega una solución de NaBrO, enfriada a 0 °C. Esta solución se ha preparado previamente colocando 1.2 ml de Br<sub>2</sub> (3.8 g, 24 mmoles, 3.0 eq) en una solución de NaOH 1N formada por 4.1 g de NaOH (102 mmoles, 13 eq) y 98 ml de agua. Se deja que el sistema llegue a temperatura ambiente después de haberlo mantenido a 0 °C durante 2 horas. Después de ocho horas totales de agitación se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 ml). Se añade NaHSO<sub>3</sub> al 40% a la solución básica y luego se lleva a pH ácido con HCl concentrado. A continuación la solución acuosa se extrae con éter etílico (5×40 ml). Los

extractos se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 0.9 g del ácido (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico, **8** suficientemente puro para ser usado en la siguiente etapa sin purificación adicional (3,5 mmoles, 41% de rdto).

### Datos espectroscópicos de **8**:

- $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.53 (m, 1H), 1.67 (m, 1H) y 1.94 (m, 3H) ( $\text{H}_{1'a}$ ,  $\text{H}_{1'b}$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{4a}$  y  $\text{H}_{4b}$ ), 2.70 (dd,  $J_{1,4a}=8.0$  Hz,  $J_{1,4b}=10.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.42 (t,  $J_{2',1'}=6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2'a}$  y  $\text{H}_{2'b}$ ), 4.47 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.80 ( $\text{CH}_3$ ), 25.39 ( $\text{C}_4$ ), 30.42, 31.30 (2C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{1'}$ ), 40.21, 42.80 ( $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_2$ ), 46.56 ( $\text{C}_1$ ), 69.39 ( $\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 73.24 ( $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.06, 128.24, 129.00 (5C,  $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 140.00 (1C,  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 174.05 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$ ).

### 7.3.10. Síntesis de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutano-carboxilato de metilo, **9**.



Se disuelven 0.8 g del ácido (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxílico, **8** (3.1 mmoles, 1 eq) en 40 ml de éter en un erlenmeyer de 100 ml de capacidad y se va adicionando una solución etérea de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  recientemente destilada obtenida a partir de 3.4 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (16 mmoles, 5.0 eq) en 38 ml de éter y 0.8 g de KOH (15 mmoles, 4.7 eq) en 12 ml de EtOH y, manteniendo la temperatura a 0 °C. Se ha de evitar la existencia de bordes rugosos y esmerilados para prevenir la descomposición del

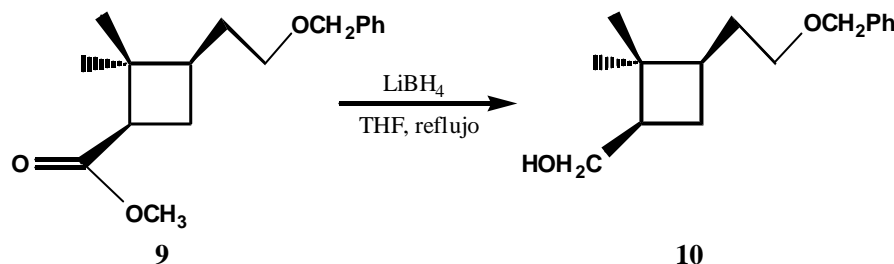
diazometano y explosiones. Una vez se ha añadido el diazometano se deja agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora.

Transcurrido este tiempo se elimina el exceso de diazometano añadiendo una espátula de  $\text{CaCl}_2$  y dejando agitar el sistema hasta que desaparezca el color amarillo. Se filtra y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que a continuación se columna a presión sobre sílice Baker® y eluyendo con una mezcla AcOEt/Pentano 1:5. Finalmente se obtienen 0.8 g (2.9 mmoles, 92% de rdto) de un aceite que corresponde a (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo, **9**.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **9**:

- $[\alpha]_D = -2.15$  ( $c=0.9$ , MeOH).
- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.89 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.16 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.54 (m, 1H), 1.65 (m, 1H) y 1.97 (m, 3H) ( $\text{H}_{1'a}$ ,  $\text{H}_{1'b}$ ,  $\text{H}_3$ ,  $\text{H}_{4a}$  y  $\text{H}_{4b}$ ), 2.70 (dd,  $J_{1,4a} = 7.3$  Hz,  $J_{1,4b} = 10.2$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ), 3.40 (t,  $J_{2',1'} = 6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2'a}$  y  $\text{H}_{2'b}$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ éster), 4.47 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 7.32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.80 ( $\text{CH}_3$ ), 25.30, 29.48, 31.24 (3C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_4$  y  $\text{C}_{1'}$ ), 40.24, 43.03 (2C,  $\text{C}_3$  y  $\text{C}_2$ ), 46.56 ( $\text{C}_1$ ), 51.06 ( $\text{CH}_3$ éster), 69.33 ( $\text{R-CH}_2\text{-O-}$ ), 73.21 ( $-\text{O-CH}_2\text{Ph}$ ), 128.03, 128.20, 128.97 (5C,  $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 139.97 (1C,  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 173.35 ( $\text{C=O}_{\text{éster}}$ ).
- **IR** (film): 2954, 2862, 1730 ( $\text{C=O}_{\text{éster}}$ ), 1452, 1432, 1366, 1339, 1234, 1194, 1168, 1101, 1028, 737, 697.
- **Análisis elemental:**  
Calc. para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_3$ : C:73.88% H: 8.75%  
Experimental: C: 73.81% H: 8.66%

### 7.3.11. Síntesis de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **10**.



En un balón de 50 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se disuelven 0.8 g de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarboxilato de metilo, **9** (3.0 mmoles, 1eq) en 20 ml de THF (seco y recientemente destilado) y se agregan 7 ml de una solución 2M de LiBH<sub>4</sub> en THF (14 mmoles, 0.3 g, 4.4 eq). Se deja el sistema a reflujo durante 8 horas en atmósfera de nitrógeno.

Pasado este tiempo, se deja enfriar la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agrega MeOH cuidadosamente hasta que todo el exceso del reductor se ha consumido. Después se añade agua y, finalmente, se hacen extracciones con AcOEt (4×30 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra el disolvente a presión reducida obteniéndose 0.5g (2.1 mmoles, 68% de rdto) de un aceite que corresponde a (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **10**.

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **10**:

- **Punto de ebullición** = 115-120 °C (0.01-0.05 mmHg)
- $[\alpha]_{\text{D}} = +17.2$  (c=0.5, MeOH).
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.93 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.50 (m, 2H), 1.66 (m, 2H) y 1.97 (m, 3H) (H<sub>1'a</sub>, H<sub>1'b</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4a</sub> y H<sub>4b</sub>, H<sub>1</sub>, OH), 3.37 (t, J<sub>2',1'</sub>=6.6 Hz, 2H, H<sub>2'a</sub> y H<sub>2'b</sub>), 3.54 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 4.46 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 7.31 (m, 5H, H<sub>aromáticos</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 16.54 ( $\text{CH}_3$ ), 26.39 ( $\text{C}_4$ ), 30.51, 30.95 (2C,  $\text{CH}_3$  y  $\text{C}_{1'}$ ), 39.30, 39.51, 44.56 ( $\text{C}_1$ ,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ), 63.86 ( $-\text{CH}_2\text{OH}$ ), 68.97 ( $\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 72.94 ( $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.49, 127.61, 128.34 (5C,  $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 138.61 (1C,  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ).

- IR (film): 3510-3259 (b.a., OH), 2948, 1862, 1452, 1366, 1101, 1075, 1022, 1009, 737, 704.

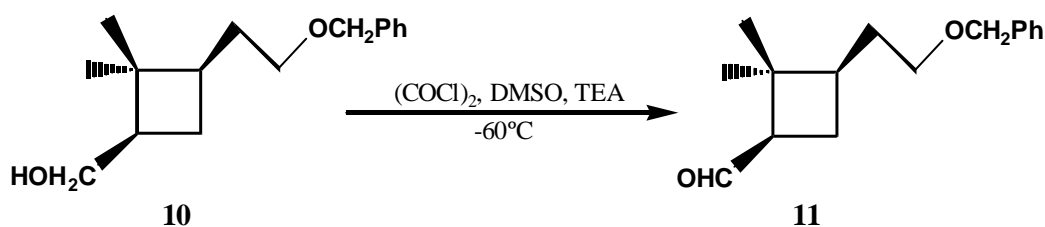
- **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2$ : C:77.38% H: 9.74%

Experimental: C: 77.58% H: 9.71%

### 7.3.12. Síntesis de (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutano-carbaldehído, 11.

#### 7.3.12.1. Método A: Oxidación de Swern.



En un balón de tres bocas de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se colocan 0.15 ml de cloruro de oxalilo (0.2 g, 1.7 mmoles, 2.8 eq) en 3 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , seco y recientemente destilado, y se enfría el sistema a  $-60\text{ }^\circ\text{C}$  (baño  $\text{Cl}_3\text{CH}/\text{CO}_2$ ). En una de las bocas del balón se había colocado previamente un termómetro para controlar la temperatura interna del sistema. Mediante un embudo de presión compensada, se agrega una solución de 0.2 ml de dimetil sulfóxido (DMSO) (0.2 g, 2.8 mmoles, 4.6 eq), seco y destilado, en 1 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco. Esta solución se gotea lentamente procurando que la temperatura interna no supere los  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . Acabada la adición se mantiene la agitación durante 2 minutos y, a continuación, se agregan muy lentamente, y desde otro embudo, 0.15 g (1R,3R)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-

dimetilciclobutilmetanol, **10** (0.6 mmoles, 1 eq) disueltos en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El sistema se deja con agitación 15 minutos más para luego agregar 1.8 ml de trietilamina recientemente destilada (0.3 g, 3.2 mmoles, 5.3 eq). Una vez acabada la adición se deja que la temperatura del sistema iguale la ambiental para, finalmente, añadir 15 ml de agua.

Se extrae con 3 porciones de 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Una vez se ha eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite correspondiente al crudo de reacción que sin más purificación se utiliza en el paso siguiente.

### 7.3.12.2. Método B: Oxidación con PDC.

En un balón de 25 ml provisto de agitación magnética se prepara una solución de 0.3 g de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutilmetanol, **10** (1.2 mmoles, 1eq) en 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y destilado. Se añaden 0.5 g de dicromato de piridinio (PDC) (1.3 mmoles, 1.1 eq) y la solución resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 4 horas.

Pasado este tiempo, se agregan tres puntas de espátula de *Florisil*  $\text{\textcircled{O}}$  y se deja agitar durante media hora. Después se filtra el crudo de reacción sobre Celite® para dar 0.27 g de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído, **11** suficientemente puro (1.1 mmoles, 91% de rdto).

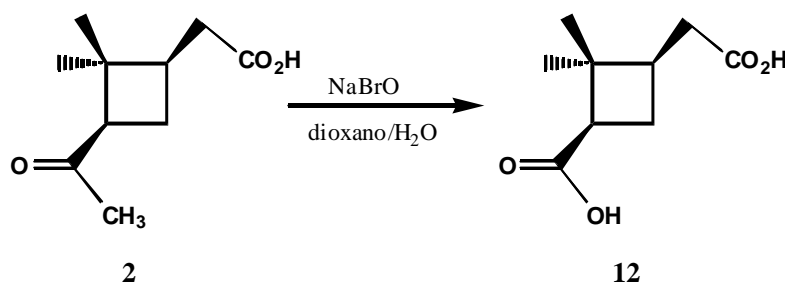
#### Datos espectroscópicos de **11**:

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.99 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31-2.49 (a.c., 5H, H<sub>1'a</sub>, H<sub>1'b</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>4a</sub> y H<sub>4b</sub>), 2.73 (dt, J<sub>1,Hald</sub>=2.2 Hz, J<sub>1,4</sub>= 8.78 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.38 (t, J<sub>1',2'</sub>=7.3 Hz, 2H, H<sub>2'a</sub> y H<sub>2'b</sub>), 4.46 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 7.31 (m, 5H, H<sub>aromáticos</sub>), 9.66 (d, J=2.2, H<sub>aldehído</sub>).
- IR (film): 2954, 2931 (C-H<sub>aldehído</sub>), 2862, 1714 (C=O<sub>aldehído</sub>), 1453, 1110, 1028, 616.



## 7.4. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(3'-formil-2',2'-dimetilciclobutil)acetaldehído, 15.

### 7.4.1. Síntesis del ácido (1'R,3'R)-2-(3'-carboxi-2',2'-dimetilciclobutil)acético, 12.



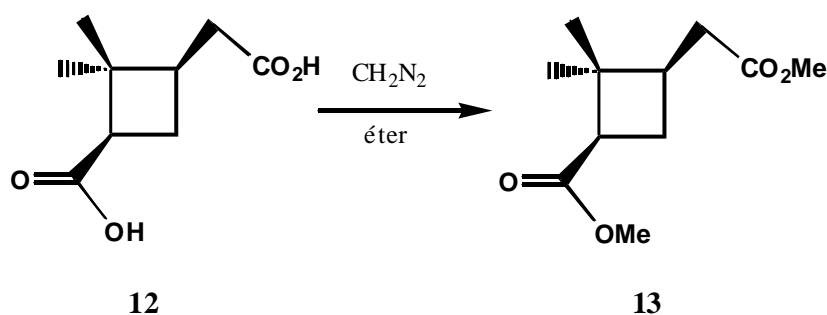
En un balón de 250 ml de capacidad provisto de agitación magnética se prepara una disolución de 1.47 g del ácido pinónico, **2** (8.0 mmoles, 1 eq) en 20 ml de 1,4-dioxano y se enfría utilizando un baño de hielo/sal. A continuación, y manteniendo la agitación, se agrega una solución de NaOBr enfriada a 0 °C, previamente preparada a partir de 1.2 ml de Br<sub>2</sub> (3.7 g, 23 mmoles, 3 eq) añadidos a una solución de NaOH 1N (3.96 g de NaOH (99 mmoles, 12 eq) en 96 ml de agua). Se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente después de haberlo mantenido a 0 °C durante 2 horas. Al cabo de 6 horas de agitación a temperatura ambiente se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 ml). Se añaden unos 30 ml de NaHSO<sub>3</sub> al 40% y, posteriormente, se añade HCl concentrado hasta pH ácido. A continuación la solución acuosa ácida se extrae con éter etílico (5×40 ml). Este extracto se seca sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 1.04 g del ácido (1'R,3'R)-2-(3'-carboxi-2',2'-dimetilciclobutil)acético, **12** suficientemente puro (5.6 mmoles, 70% de rdt).

#### Datos espectroscópicos de 12:

- <sup>1</sup>H RMN (acetona-d<sub>6</sub>): 0.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.81-2.39 (a.c., 5H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>4'a</sub> y H<sub>4'b</sub>), 2.76 (dd, J<sub>3',4'a</sub>= 7.3, J<sub>3',4'b</sub>=10.2, 1H, H<sub>3'</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN (acetona- $d_6$ ): 17.83 ( $\text{CH}_3$ ), 25.30, 30.24 (2C,  $\text{C}_4'$ ,  $\text{CH}_3$ ), 35.42, 39.03, 42.80, 46.53 (4C,  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_1'$ ,  $\text{C}_2'$ ,  $\text{C}_3'$ ), 173.91 (2C,  $\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$ ).
- IR (film): 3093, 3079 (b.a., ácido), 3041, 2960, 2737, 2656, 1705 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{ácido}}$ ), 1420, 1287, 1245, 1212, 1165, 936.

#### 7.4.2. Síntesis de (1'*R*,3'*R*)-2-(2',2'-dimetil-3'-metiloxicarbonilciclobutil)acetato de metilo, **13**.



Se disuelven 0.99 g del ácido (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-carboxi-2',2'-dimetilciclobutil)acético, **12** (10.6 mmoles de función ácido, 1 eq) en 25 ml de éter dentro de un erlenmeyer de 250 ml de capacidad y se va adicionando una solución etérea de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  recientemente destilada (9.19 g de *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (42.9 mmoles, 4.0 eq) en 129 ml de éter y 1.72 g de KOH (30.6 mmoles, 2.9 eq) en 38 ml de EtOH 96%) manteniendo la temperatura a 0 °C. Una vez se ha añadido todo el diazometano se deja agitar la solución a temperatura ambiente durante 1 hora.

Transcurrido este tiempo, se deja el erlenmeyer destapado y, mediante agitación vigorosa, se elimina el exceso de diazometano. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose 1.09 g de un aceite suficientemente puro que corresponde al (1'*R*,3'*R*)-2-(2',2'-dimetil-3'-metiloxicarbonilciclobutil)acetato de metilo, **13** (5.1 mmoles, 96% de Rdt).

**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 13:**

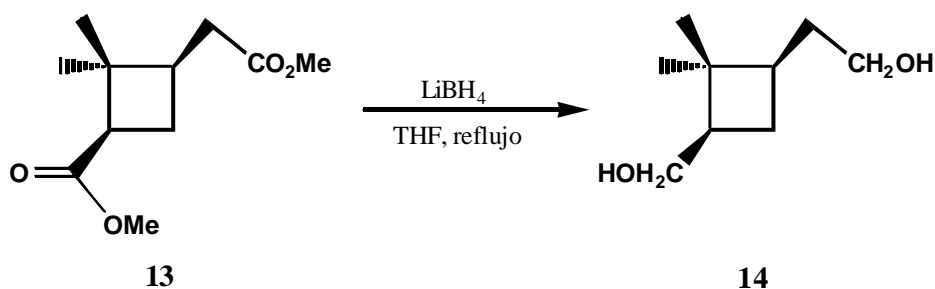
- $[\alpha]_D = +16.17$  ( $c=2.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ )
- $^1\text{H RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 0.88 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.94 (m, 2H) y 2.32 (m, 3H) ( $\text{H}_{2a}$ ,  $\text{H}_{2b}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4'a}$  y  $\text{H}_{4'b}$ ), 2.76 (dd,  $J_{3',4'a} = 7.3$ ,  $J_{3',4'b} = 10.2$ , 1H,  $\text{H}_{3'}$ ), 3.59 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.60 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 17.80 ( $\text{CH}_3$ ), 25.18, 29.80 ( $2\text{C}$ ,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 35.48, 39.06, 43.06, 46.62 ( $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{3'}$ ), 51.18, 51.48 ( $2\text{C}$ ,  $\text{CH}_3$ éster), 173.26 ( $2\text{C}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ).
- **IR** (film): 2955, 1737 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ ), 1437, 1234, 1195, 1171.

• **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : C: 61.66% H: 8.47%

Experimental: C: 61.61% H: 8.49%

**7.4.3. Síntesis de (1'R,3'R)-2-(3'-hidroximetil-2',2'-dimetilciclobutil)-1-etanol, 14.**



En un balón de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 1.29 g de **13** (12 mmols de función éster, 1 eq.) en 35 ml de THF (seco y recientemente destilado) y se agregan 14 ml de una solución 2M de  $\text{LiBH}_4$  en THF (28 mmols, 2.3 eq.). Se deja el sistema a reflujo durante 8 horas con atmósfera de nitrógeno.

Pasado este tiempo, se deja enfriar la solución hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agrega lentamente MeOH hasta que todo el exceso del reductor se ha consumido. Después se añade agua y, finalmente, se hacen extracciones con AcOEt (4×30 ml). Se seca la fase orgánica sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentra el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite que se purifica por cromatografía en columna a presión reducida eluyendo con AcOEt. De esta manera se obtienen 0.81 g (5.1 mmoles, 85% de rdto) de un aceite correspondiente a **14**.

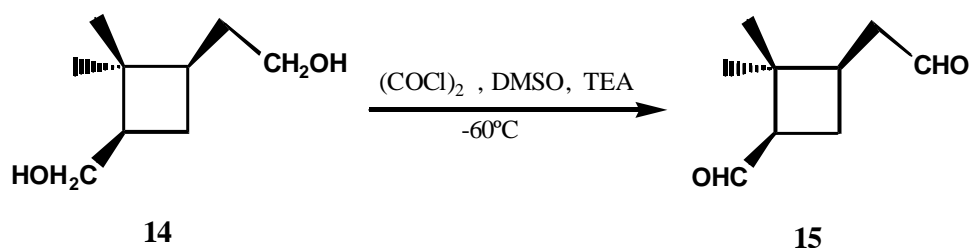
#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **14**:

- $[\alpha]_D = +26.13$  (c=1.11, MeOH).
- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.10-2.15 (a.c., 6H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>4'a</sub>, H<sub>4'b</sub>, H<sub>3'</sub>), 3.54 (m, 6H, 2×CH<sub>2</sub>OH).
- <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): 16.53 (CH<sub>3</sub>), 26.36, 30.89 (2C, C<sub>4'</sub>, CH<sub>3</sub>), 33.47, 38.97, 39.53, 44.56 (4C, C<sub>2</sub>, C<sub>1'</sub>, C<sub>2'</sub>, C<sub>3'</sub>), 61.53, 63.77 (C<sub>1</sub>, CH<sub>2</sub>OH).
- IR (film): 3333 (b.a. del OH), 2953, 2932, 2857, 1461, 1366, 1050, 1013.
- **Análisis elemental:**

Calc. para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: C: 68.31% H: 11.47%

Experimental: C: 68.31% H: 11.65%

#### 7.4.4. Síntesis de (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-formil-2',2'-dimetilciclobutil)acetaldehído, **15**.



En un balón de tres bocas de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se colocan 0.2 ml de cloruro de oxalilo (0.3 g, 2.3 mmoles, 1.9 eq) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, seco y recientemente destilado, y se enfría el sistema a -60°. Mediante un embudo de presión compensada, se agrega una solución de 0.3 ml de dimetil sulfóxido (DMSO) (0.3 g, 4.2 mmoles, 3.5 eq), seco y destilado, en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco. Esta solución se gotea lentamente procurando que la temperatura interna no supere los -50 °C. Acabada la adición se mantiene la agitación durante 2 minutos y, a continuación, se agregan muy lentamente, y desde otro embudo, 95 mg del (1'*R*,3'*R*)-2-(3'-hidroximetil-2',2'-dimetilciclobutil)-1-etanol, **14** (1.20 mmoles de la función alcohol, 1 eq) disueltos en 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. El sistema se deja con agitación 15 minutos más para luego agregar 2.7 ml de trietilamina recientemente destilada (0.45 g, 4.8 mmoles, 4 eq). Una vez acabada la adición se deja que la temperatura del sistema iguale la ambiental para, finalmente, añadir 15 ml de agua.

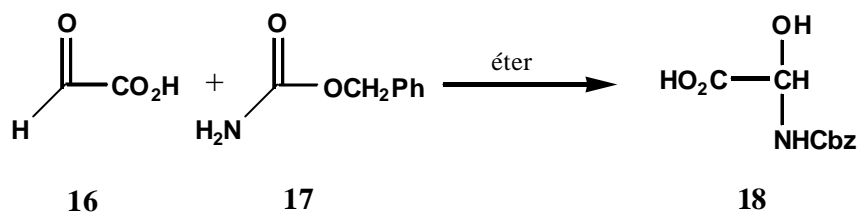
Se extrae con 3 porciones de 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre MgSO<sub>4</sub>. Una vez se ha eliminado el disolvente a presión reducida, se obtiene un aceite correspondiente al crudo de reacción que sin más purificación se utiliza en el paso siguiente.

#### **Datos espectroscópicos de 15:**

- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 0.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.90-2.85 (a.c., 6H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, H<sub>1'</sub>, H<sub>4'a</sub>, H<sub>4'b</sub>, H<sub>3'</sub>), 9.70 (d, J=2.2 Hz, 1H, H<sub>aldehído</sub>), 9.72 (t, J'= 1.47 Hz, 1H, H<sub>aldehído(1)</sub>).
- **IR** (film): 2726, 1718.

## 7.5. Síntesis de los fosfonatos.

### 7.5.1. Síntesis de 2-hidroxi-*N*-benciloxycarbonilglicina, **18**.



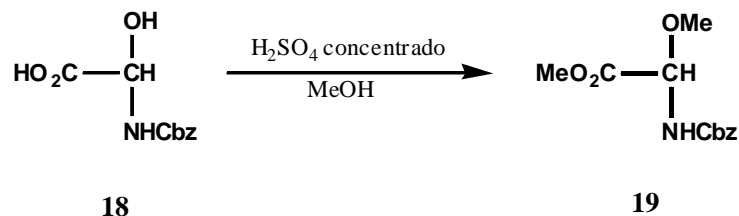
En un balón de 500 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 32.5 g (215 mmoles, 1eq) de carbamato de bencilo **17** en 275 ml de éter seco. Seguidamente se añaden 17.8 g (240 mmoles, 1.1 eq) de ácido glioxílico monohidratado, **16**. Se deja el sistema con agitación durante 20 horas.

Se forma un abundante precipitado blanco que se filtra al vacío. Se concentran las aguas madres y se evapora el disolvente a presión reducida, precipitando más sólido blanco que se junta con el anterior y finalmente se recristaliza de MeOH/hexano para dar 46.4 g (206 mmoles, 96% de rdt) de un sólido blanco correspondiente a 2-hidroxi-*N*-benciloxycarbonilglicina, **18**.

#### Datos espectroscópicos de **18**:

- <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): 4.96 (s.a. NH, OH, CO<sub>2</sub>H), 5.03 (s, 1H, H<sub>2</sub>), 5.10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 7.30 (a.c., 5H, H<sub>aromáticos</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD): 68.57, 75.28, 129.62 (2C), 129.81, 130.20, 138.52, 158.62, 173.45.

### 7.5.2. Síntesis del éster metílico de la *N*-benciloxycarbonil-2-metoxiglicina, **19**.



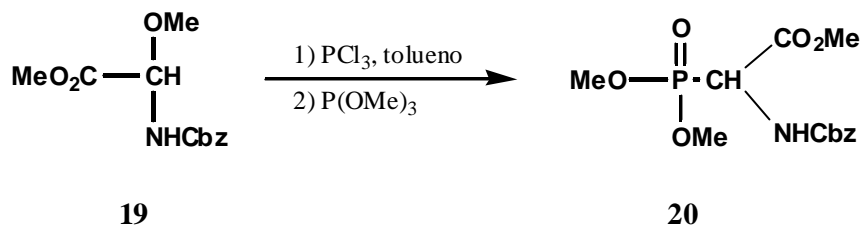
En un balón de 500 ml provisto de agitación magnética se disuelven 45 g (200 mmoles) de 2-hidroxi-*N*-benciloxycarbonilglicina, **18**, en 275 ml de MeOH. Se enfría la solución a 0 °C (baño de agua y hielo) y se añaden lentamente 26 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. Posteriormente se deja el sistema con agitación a temperatura ambiente durante 70 horas.

Se añade, lentamente, la solución resultante sobre 500 ml de una solución de H<sub>2</sub>O-hielo saturada con NaHCO<sub>3</sub>. A continuación se evapora el MeOH a presión reducida y el residuo se extrae con AcOEt (4×100 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose 34.9 g (150 mmoles, 75% de rdto) de un sólido blanco correspondiente al éster metílico de la *N*-benciloxycarbonil-2-metoxiglicina, **19**.

#### Datos espectroscópicos de **19**:

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3.44 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5.13 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 5.34 (d, J=9.5 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.89 (d, J=9.5 Hz, 1H, NH), 7.34 (s, 5H, H<sub>aromáticos</sub>).
- <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): 52.86, 56.21, 67.37, 80.60, 128.14 (2C), 128.32, 128.54 (2C), 135.70, 155.55 (NHCO), 167.95 (CO<sub>2</sub>Me).

### 7.5.3. Síntesis de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **20**.



En un balón de 500 ml provisto de agitación magnética se disuelven 23.4 g (0.09 moles, 1 eq) del éster metílico de la *N*-benciloxycarbonil-2-metoxiglicina, **19**, en 200 ml de tolueno y se calienta hasta 40 °C para conseguir la disolución completa del reactivo. Posteriormente se adicionan 8.5 ml de PCl<sub>3</sub> (0.09 moles, 1 eq) y se deja el sistema con agitación a una temperatura de 70 °C durante 20 horas.

Pasado este tiempo, se deja que el sistema alcance la temperatura ambiente para luego añadir lentamente 12 ml de P(OMe)<sub>3</sub> (0.10 moles, 1.1 eq) y, posteriormente dejarlo 3 horas más agitándose a 70 °C.

Finalmente, se evapora a presión reducida el disolvente y el exceso de reactivos. Se disuelve el residuo obtenido en 150 ml de AcOEt y se hacen lavados repetidos con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4×25 ml). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida para obtener así un sólido blanco que, después de recrystalizar de AcOEt/Pentano, proporciona 21.8 g (0.07 moles, 69% de rdto) de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **20**.

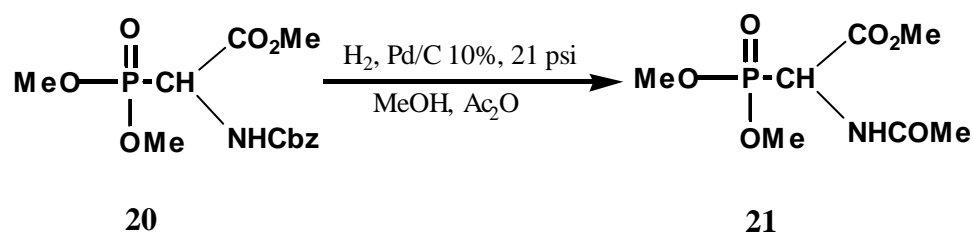
El rendimiento global en la obtención de este fosfonato desde el carbamato de bencilo **17**, es del 50%.



**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 20:**

- **Punto de fusión:** 80 °C (AcOEt/Pentano) (lit.<sup>146</sup>: 80 °C).
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 3.72 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 3.77 (d, J<sub>H-P</sub>=2.2 Hz, 3H, O=P-OCH<sub>3</sub>), 3.80 (d, J<sub>H-P</sub>=2.9 Hz, 3H, O=P-OCH<sub>3</sub>), 4.91 (dd, J<sub>H-P</sub>=22.5 Hz, J=9.3 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5.09 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 5.69 (d, J=9.3 Hz, 1H, N-H), 7.30 (m, 5H, H<sub>aromáticos</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 51.91 (C<sub>2</sub>, J<sub>C-P</sub>=150 Hz), 53.32, 54.04 (O=P-OCH<sub>3</sub>, J<sub>C-P</sub>=9.4 Hz), 54.16 (O=P-OCH<sub>3</sub>, J<sub>C-P</sub>=5.8 Hz), 128.05 (2C), 128.23, 128.46 (2C), 135.74, 155.65 (HN-C=O), 167.04 (C=O).
- **IR** (KBr): 3500-3100 (b.a., N-H), 3036, 2959, 1758 (HNC=O), 1722(C=O), 1532, 1462, 1335.

**7.5.4. Síntesis de 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, 21.**



En un reactor de hidrogenación a presión de 200 ml de capacidad se disuelven 2.6 g (7.9 mmoles, 1 eq) de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **20**, en 100 ml de MeOH. Se añaden 2.2 ml (24 mmoles, 3 eq) de anhídrido acético y 0.3 g de Pd/C 10%. Se deja el sistema con agitación magnética a una presión de 21 psi (aproximadamente 2 atm) durante 10 horas.

<sup>146</sup> U. Schmidt, A. Lieberknecht, J. Wild, *Synthesis*, **1984**,53.

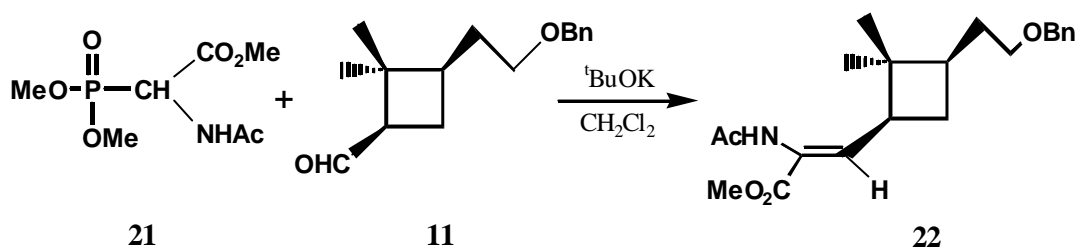
Pasado este tiempo, se filtra el catalizador sobre Celite® y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite de color amarillo que cristaliza de AcOEt/Pentano para dar 1.6 g de un sólido blanco cristalino correspondiente a 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **21** (86% rdt).

**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 21:**

- **Punto de fusión:** 89-90 °C (AcOEt/Pentano), (Lit:<sup>146</sup> 88-89 °C)
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 3.78 (d, J<sub>H-P</sub>=5.8 Hz, 3H, O=P-OCH<sub>3</sub>), 3.82 (d, J<sub>H-P</sub>=5.1 Hz, 3H, O=P-OCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5.20 (dd, J<sub>H-P</sub>=21.9 Hz, J=8.8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6.36 (d, J=6.58 Hz, 1H, NH).
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 22.74 (NHCO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 49.84 (C<sub>2</sub>, J<sub>C-P</sub>=147 Hz), 53.30 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.96 (O=P-OCH<sub>3</sub>, J<sub>C-P</sub>=5.84 Hz), 54.17 (O=P-OCH<sub>3</sub>, J<sub>C-P</sub>=7.0 Hz), 167.09 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 169.74 (NHCO).
- **IR** (KBr): 3500-3100 (b.a., NH), 3043, 2964, 2861, 1745 (C=O), 1680 (HNC=O), 1544, 1455, 1439, 1377, 1333, 1283, 1236, 1213, 1192, 1138, 1053, 1024.

## 7.6. Síntesis de las olefinas **22** y **23**.

### 7.6.1. Síntesis de (1'S,3'R)-2-acetilamino-3-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-(Z)-2-propenoato de metilo, **22**.



En un balón de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética se colocan 0.2 g de <sup>t</sup>BuOK (2.1 mmoles, 1.7 eq) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/CO<sub>2</sub>) y se hace circular corriente de N<sub>2</sub>. A continuación se agrega lentamente una solución de 0.5 g de 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **21** (2.2 mmoles, 1.8 eq) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se agita la solución 30 minutos a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Finalmente se añade, poco a poco, 0.3 g (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído, **11** (1.2 mmoles, 1 eq) disuelto en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y recientemente destilado. Acabada la adición, dejar subir la temperatura hasta la ambiental y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 48 horas.

Pasado este tiempo se añaden 10 ml de agua y se separa la fase acuosa de la orgánica. Esta última se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×25 ml). Las fases orgánicas se juntan y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se columna a presión eluyendo con AcOEt/Hexano 1:1. De esta manera se obtienen 0.13 gramos de un aceite correspondiente a (1'*S*,3'*R*)-2-acetilamino-3-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-(*Z*)-2-propenoato de metilo, **22** (0.4 mmoles, 30% de rdto respecto al alcohol **10**).

**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 22:**

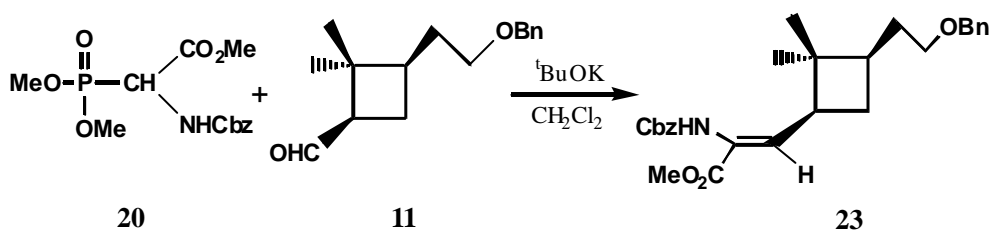
- $[\alpha]_D = -2.4$  ( $c=2.1$ , MeOH).
- $^1\text{H RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 0.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.42-2.19 (a.c., 5H), 2.78 (m, 1H) ( $\text{H}_{1a}$ ,  $\text{H}_{1b}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{4'a}$ ,  $\text{H}_{4'b}$ , y  $\text{H}_{1'}$ ), 1.96 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{amida}}$ ), 3.40 (t,  $J_{2,1}=6.6$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2a}$  y  $\text{H}_{2b}$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{éster}}$ ), 4.46 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.48 (d,  $J_{\beta,1'}=8.8$  Hz,  $\text{H}_\beta$ ), 7.30 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ), 8.21 (s.a., 1H, NH).
- $^{13}\text{C RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 16.92 ( $\text{CH}_3$ ), 22.74 ( $\text{CH}_{3\text{amida}}$ ), 24.39, 25.98, 31.24 ( $3\text{C}$ ,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_1$ ), 41.06, 41.68, 43.77 ( $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{3'}$ ), 52.06 ( $\text{CH}_{3\text{éster}}$ ), 69.50 ( $\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 73.24 ( $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.06, 128.23, 129.00 ( $6\text{C}$ ,  $\text{C}_\alpha$  y 5  $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ), 138.32, 140.06 ( $2\text{C}$ ,  $\text{C}_\beta$ , 1  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 165.73, 169.11 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ ,  $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ ).
- **IR** (film): 3353 (b.a., NH), 2959, 2861, 1729 ( $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ ), 1673, 1510, 1441, 1370, 1256, 1103, 1033, 745, 702.

• **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ : C: 70.17% H= 8.13% N= 3.90%

Experimental: C: 69.93% H= 8.17% N= 3.94%

**7.6.2. Síntesis de (1'S,3'R)-2-benciloxycarbonilamino-3-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-(Z)-2-propenoato de metilo, 23.**



En un balón de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética, se colocan 0.12 g de  $t$ BuOK (1.1 mmoles, 1.8 eq) en 2.5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (baño de acetona/ $\text{CO}_2$ ) y se hace circular corriente de  $\text{N}_2$ . A continuación se agrega lentamente una solución de 0.4 g de 2-benciloxycarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **20** (1.1 mmoles, 1.8 eq) en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se agita durante 30 minutos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Finalmente se añade, poco a poco, 0.15 g de (1*R*,3*R*)-3-(2'-benciloxietil)-2,2-dimetilciclobutanocarbaldehído, **11** (0.6 mmoles, 1 eq) disuelto en 2 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y recientemente destilado. Acabada la adición, se deja subir la temperatura hasta la ambiente y se mantiene la agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 54 horas.

Pasado este tiempo se añaden 8 ml de agua, se separa la fase acuosa y se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×20 ml). Se juntan las fases orgánicas y se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Se elimina el disolvente a presión reducida y el aceite obtenido se columna a presión eluyendo con AcOEt/Hexano 1:3. De esta manera se consiguen 0.14 gramos de un aceite correspondiente a (1'*S*,3'*R*)-2-benciloxycarbonilamino-3-[3'-(2'-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-(*Z*)-2-propenoato de metilo, **23** (0.3 mmoles, 52% de rdtto respecto al alcohol **10**).

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **23**:

- $[\alpha]_D = +9.9$  ( $c=0.91$ ,  $\text{CHCl}_3$ )
- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.94 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.02 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 2.10 (m, 1H) ( $\text{H}_{1a}$ ,  $\text{H}_{1b}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{4'a}$  y  $\text{H}_{4'b}$ ), 2.80 (m, 1H,  $\text{H}_{1'}$ ), 3.39 (t,  $J_{2,1}=11.7$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2a}$  y  $\text{H}_{2b}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ éster), 4.46 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.13 (s, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 5.98 (s.a., 1H, NH), 6.60 (d,  $J_{\beta,1'}=8.0$ ,  $\text{H}_{\text{olefínico}}$ ), 7.32 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 17.95 ( $\text{CH}_3$ ), 29.51, 30.34, 30.45 (3C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{4'}$  y  $\text{C}_1$ ), 39.96, 41.40, 43.15 ( $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{3'}$ ), 52.53 ( $\text{CH}_3$ éster), 67.32, 68.82 ( $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ), 72.98 ( $-\text{O}-\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 125.10 ( $\text{C}_\alpha$ ), 127.51, 127.59, 128.18, 128.23, 128.35, 128.51 (10C,

C<sub>aromáticos</sub>), 136,08, 138,52, 138,74 (3C, C<sub>β</sub>, 2 C<sub>aromático</sub>), 154.24 (C=O<sub>carbamato</sub>), 165.11(C=O<sub>éster</sub>).

• **IR** (film): 3395(b.a., NH), 2952, 2933, 2860, 1729 (C=O<sub>éster</sub>), 1644, 1497, 1440, 1384, 1264, 1229, 1103, 1054.

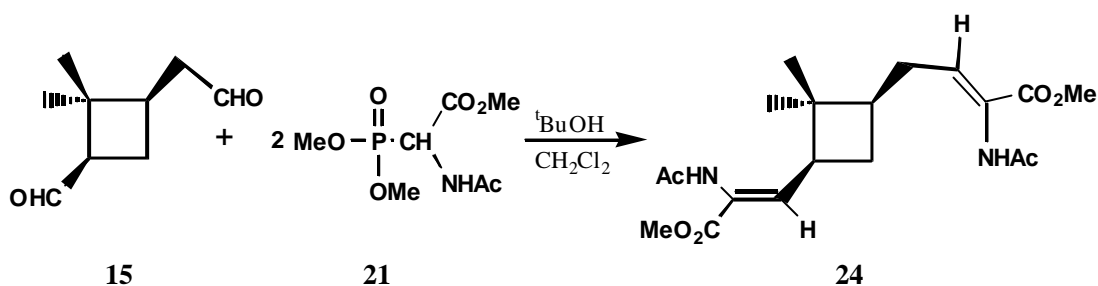
• **Análisis elemental:**

Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>: C: 71.82% H= 7.37% N= 3.10%

Experimental: C: 71.79% H= 7.40% N= 3.10%

## 7.7. Síntesis de las diolefinas **24** y **25**.

### 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-butenolato de metilo, **24**.



En un balón provisto de agitación magnética se coloca 0.23 g de <sup>t</sup>BuOK (2.1 mmoles, 1.8 eq.) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y recientemente destilado. Se enfría la solución a -78 °C (baño de acetona/ CO<sub>2</sub>) y el sistema se provee de corriente de N<sub>2</sub>. A continuación se agrega lentamente una solución de 0.5 g de 2-acetilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **21** (2.1 mmoles, 1.8 eq) en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se agita la mezcla durante 30 minutos a -78° C en atmósfera de nitrógeno. Finalmente se añade, lentamente 90 mg (1.16 mmoles de la función aldehído, 1 eq) de **15**, disueltos en 4 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y recientemente destilado. Acabada la adición, se deja subir la temperatura hasta la ambiental y se mantiene el sistema con agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 23 horas.

Se añaden 16 ml de agua y se separa la fase acuosa. Esta última se lava con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se juntan todas las fases orgánicas y se secan sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se columna sobre sílice Baker® a presión eluyendo con AcOEt/MeOH. De esta manera se consiguen 73 mg de **24** (0.2 mmoles, 33% de rdto respecto al dialcohol **14**).

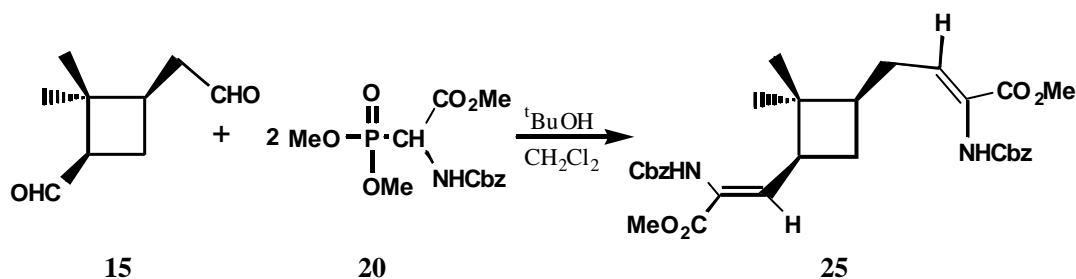
**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 24:**

- $[\alpha]_D = +5.80$  ( $c = 1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )
- $^1\text{H RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 0.96 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.97 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{amida}}$ ), 1.99 (s, 3H,  $\text{CH}_{3\text{amida}}$ ), 1.60 (m, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.80 (m, 1H) ( $\text{H}_{4b'}$ ,  $\text{H}_{4a'}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4a}$ ,  $\text{H}_{4b}$ ), 3.66 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 6.37 (t,  $J_{\beta,4a} = J_{\beta,4b} = 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 6.46 (d,  $J_{\beta,3} = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_\beta$ ), 8.23 (s. a., 1H, NH), 8.32 (s. a., 1H, NH).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 14.1, 17.9, 23.4, 29.2, 30.3, 30.4 (6C,  $2 \times \text{CH}_3$ ,  $2 \times \text{CH}_{3\text{amida}}$ ,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_{4'}$ ) 40.8, 41.6, 43.1 (3C,  $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{3'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ) 52.3, 52.4 (2C,  $2 \times \text{CH}_3\text{éster}$ ), 124.7, 124.9 ( $2 \times \text{C}_\alpha$ ), 136.7, 138.8 ( $2 \times \text{C}_\beta$ ), 165.1, 168.3, 168.5, 171.1 (4C,  $2 \times \text{NHCO-}$ ,  $2 \times \text{CO}_2\text{Me}$ ).
- **IR** (film): 3275 (b. a., NH), 1728, 1665.
- **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$ : C: 59.99% H: 7.42% N: 7.36%

Experimental: C: 59.49% H: 7.34% N: 7.01%

**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.**



En un balón provisto de agitación magnética se colocan 0.24 g de  $^t\text{BuOK}$  (2.2 mmoles, 1.8 eq.) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y recientemente destilado. Se enfría la



solución a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (baño de acetona/  $\text{CO}_2$ ) y el sistema se provee de corriente de  $\text{N}_2$ . A continuación se agrega lentamente una solución de 0.74 g de 2-benciloxicarbonilamino-2-dimetoxifosfinilacetato de metilo, **20** (2.2 mmoles, 1.8 eq) en 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. Se agita la mezcla durante 30 minutos a  $-78^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno. Finalmente se añade, lentamente 92 mg (1.2 mmoles de función aldehído, 1 eq) de **15**, disueltos en 4 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco y recientemente destilado. Acabada la adición, se deja subir la temperatura hasta la ambiental y se mantiene el sistema con agitación, bajo atmósfera de nitrógeno, durante 32 horas.

Se añaden 16 ml de agua y se separa la fase acuosa. Esta última se lava con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Se juntan todas las fases orgánicas y se secan sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El disolvente se elimina a presión reducida y el aceite obtenido se columna sobre sílice Baker® a presión eluyendo con AcOEt/Pentano 2:1. De esta manera se consiguen 135 mg de **25** (0.24 mmoles, 40% de rdto respecto al dialcohol **14**).

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **25**:

- $[\alpha]_{\text{D}} = +16.42$  ( $c=0.67$ , MeOH)
- $^1\text{H RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 0.95 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.04 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.59 (m, 1H), 2.12 (m, 4H), 2.90 (m, 1H) ( $\text{H}_{4\text{b}'}$ ,  $\text{H}_{4\text{a}'}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4\text{a}}$ ,  $\text{H}_{4\text{b}}$ ), 3.67 (s, 6H,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 5.15 (m, 4H,  $2\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$ ), 6.43 (t,  $J_{\beta,4\text{a}}=J_{\beta,4\text{b}}=7.3\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\beta}$ ), 6.52 (d,  $J_{\beta,3'}=9.5\text{ Hz}$ , 1H,  $\text{H}_{\beta}$ ), 7.36 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ), 7.57 (s.a., 1H, NH), 7.70 (s.a., 1H, NH).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 20.26 ( $\text{CH}_3$ ), 31.7, 32.1, 32.9, 43.6, 44.8, 46.3 (6C,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{3'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ) 54.5 (2C,  $2\times\text{CH}_3$ éster), 69.1, 69.3 (2C,  $2\times\text{-OCH}_2\text{Ph}$ ), 130.0, 130.4, 130.9, 131.1, 138.3, 140.2, 140.4, 141.1 (16C,  $12\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ,  $2\text{C}_{\beta}$ ,  $2\text{C}_{\alpha}$ ), 157.4, 157.5 ( $2\times\text{NHCO-}$ ) 167.8 ( $2\times\text{CO}_2\text{Me}$ ).
- **IR** (film): 3325 (b.a., NH), 2956, 1712, 1654, 1502, 1439, 1385, 1262, 1229, 1156, 1108, 1050.

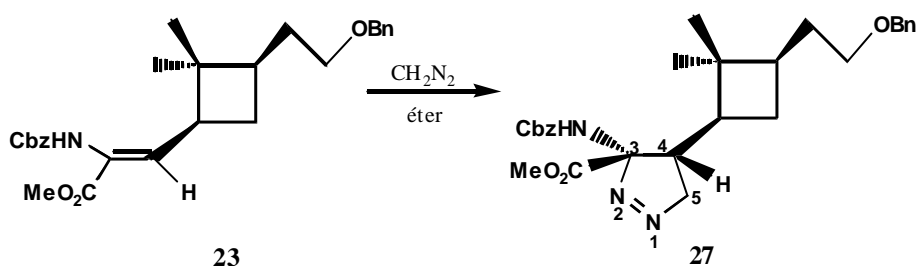
- **Análisis elemental:**

Calc. para  $C_{31}H_{36}N_2O_8$ : C: 65.94% H: 6.43% N: 4.96%

Experimental: C: 65.91% H: 6.55% N: 4.95%

## 7.8. Síntesis de la pirazolina **27** y el ciclopropano **28**.

### 7.8.1. Síntesis de (3*R*,4*R*,1'*S*,3'*R*)-3-*N*-benciloxycarbonilamino-4-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, **27**.



En un erlenmeyer de 50 ml provisto de agitación magnética se disuelven 0.11 g de olefina **23** (0.24 mmoles, 1eq.) en 10 ml de éter y, sobre la solución resultante, se destila  $\text{CH}_2\text{N}_2$  manteniendo la temperatura de la solución a 0 °C mientras dura la adición y evitando la existencia de juntas rugosas y de esmerilados para evitar la descomposición del diazometano. Una vez se ha añadido un gran exceso de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  se deja el erlenmeyer tapado, protegido de la luz, con agitación y a temperatura ambiente durante 17 horas.

Transcurrido este tiempo, se deja la solución destapada y con agitación vigorosa para eliminar el exceso de diazometano. Se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite amarillento que se columna con sílice gel eluyendo con AcOEt/Hexano 1:2. Finalmente se obtienen 0.10 g (0.20 mmoles, 83% de rdto) de un aceite que corresponde a (3*R*,4*R*,1'*S*,3'*R*)-3-*N*-benciloxycarbonilamino-4-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]-3-metoxicarbonil-1-pirazolina, **27**.

#### Datos espectroscópicos de **27**:

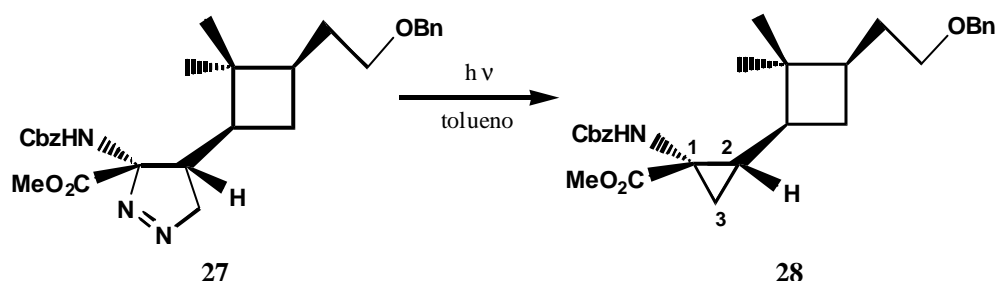
- $^1\text{H}$  RMN (acetona- $d_6$ ): 0.77 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.93 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.05-2.05 (a.c., 6H, R- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}_1$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4'a}$ ,  $\text{H}_{4'b}$  y  $\text{H}_{3'}$ ), 2.45 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 3.36 (t,  $J_{1,2}=6.6$  Hz, 2H, R-

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}_1$ ), 3.83 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ éster), 4.45 (m, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{H}_{5a}$ ), 4.83 (dd,  $J = 8.8$  Hz,  $J_{\text{geminal}} = 17.5$  Hz, 1H,  $\text{H}_{5b}$ ), 4.98, 5.11 (2d,  $J_{\text{geminal}} = 12.1$  Hz, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6.95 (s.a., 1H, NH), 7.35 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).

- $^{13}\text{C}$  RMN (acetona- $d_6$ ): 17.38 ( $\text{CH}_3$ ), 28.89, 30.74, 31.05 (3C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{4'}$  y  $\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}_1$ ), 40.00, 40.44, 40.69, 41.39 (4C,  $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{3'}$  y  $\text{C}_4$ ), 54.11 ( $\text{CH}_3$ éster), 67.19, 69.36 (2C,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$ ), 73.19 ( $-\text{O-CH}_2\text{Ph}$ ), 83.64 ( $\text{C}_5$ ), 100.10 ( $\text{C}_3$ ), 128.02, 128.19, 128.96, 129.21 (10C,  $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ), 134.73, 139.97 (2C,  $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ), 154.47 ( $\text{C=O}_{\text{carbamato}}$ ), 169.99 ( $\text{C=O}_{\text{éster}}$ ).

- IR (film): 3406 (b.a., NH), 2954, 2929, 2859, 1731 ( $\text{C=O}_{\text{éster}}$ ), 1498, 1454, 1266, 1213, 1099, 1027.

### 7.8.2. Síntesis de (1*S*,2*S*,1'*S*,3'*R*)-1-*N*-benciloxycarbonilamino-2-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]ciclopropanocarboxilato de metilo, **28**.



En un reactor de Pyrex provisto de corriente de Argón, agitación magnética, refrigerante con circulación de agua y lámpara de vapor de mercurio de 125 W de media presión, se introduce una solución de 0.10 g (0.20 mmoles, 1eq) de la pirazolina **27**, en 30 ml de tolueno. Se introduce el reactor en un baño de acetona/ $\text{CO}_2$  ( $-78$  °C), y se deja el sistema bajo irradiación y con agitación a dicha temperatura. Se hace el seguimiento de la reacción mediante espectros de UV.

Al cabo de 1 hora y media se observa la desaparición de la señal debida a la pirazolina en el UV (334 nm). Se evapora el tolueno a presión reducida y el producto se

columna a presión con una mezcla Hexano/Acetato de etilo 4:1. De esta manera se recupera una fracción de 0.05 g (0.11 mmoles, 54% de rdto) correspondiente a (1*S*,2*S*,1'*S*,3'*R*)-1-*N*-benciloxicarbonilamino-2-[3'-(2-benciloxietil)-2',2'-dimetilciclobutil]ciclopropanocarboxilato de metilo, **28**.

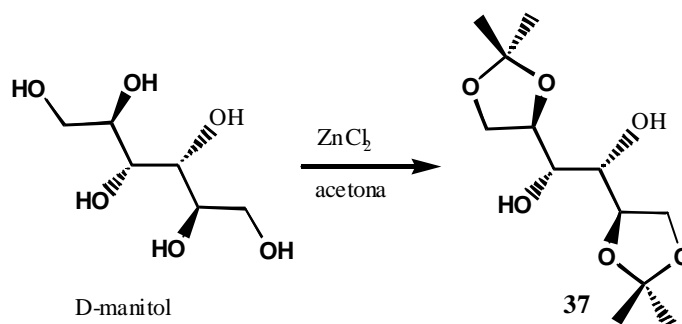
#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **28**:

- $[\alpha]_D = -164.8$  ( $c=0.09$ , MeOH)
- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 0.92(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99-2.10 (a.c., 9H,  $\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}_1$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{4'a}$ ,  $\text{H}_{4'b}$ ,  $\text{H}_{3'}$ ,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{3b}$ ), 3.35 (t,  $J_{1,2} = 6.58$  Hz, 2H,  $\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}_1$ ), 3.66 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ éster), 4.45 (s, 2H,  $-\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.97 (s.a., 1H, NH), 5.12 (m, 2H,  $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 7.30 (m, 10H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 16.86 ( $\text{CH}_3$ ), 20.21 ( $\text{C}_3$ ), 27.65, 30.30, 29.41 (4C,  $\text{CH}_3$ ,  $\text{C}_{4'}$ ,  $\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{O-R}_1$ ,  $\text{C}_2$ ), 37.51, 39.42, 40.18, 40.45 (4C,  $\text{C}_{1'}$ ,  $\text{C}_{2'}$ ,  $\text{C}_{3'}$  y  $\text{C}_1$ ), 51.65 ( $\text{CH}_3$ éster), 65.89, 68.71 (2C,  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R-CH}_2\text{CH}_2\text{-O-}$ ), 72.45 ( $-\text{O-CH}_2\text{Ph}$ ), 127.12, 127.26, 127.65, 127.85, 128.03, 128.18, 128.50 (10C,  $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ), 136.97, 138.85 (2C,  $\text{C}_{\text{aromático}}$ ), 156.47 ( $\text{C=O}_{\text{carbamato}}$ ), 172.91 ( $\text{C=O}_{\text{éster}}$ ).
- **IR** (film): 3339 (b.a., NH), 2952, 2859, 1728 ( $\text{C=O}_{\text{éster}}$ ), 1498, 1454, 1270, 1236, 1197, 1163, 1093, 738, 698.
- **Análisis elemental:**  
Calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{NO}_5$ : C: 72.23% H: 7.58% N: 3.01%  
Experimental: C: 72.35% H: 7.61% N: 3.09%

## 7.9. Síntesis de los compuestos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados utilizados en los experimentos de cicloadición fotoquímica [2+2].

### 7.9.1. Síntesis del éster $\alpha,\beta$ -insaturado 34.

#### 7.9.1.1. Síntesis de 1,2:5,6-bis-*O*-isopropiliden-*D*-manitol, 37.



En un balón de 1 litro provisto de agitación mecánica, se depositan 200 ml de acetona. Seguidamente se añaden 45.5 g (0.3 mols, 2.7 eq) de  $\text{ZnCl}_2$  y se deja agitar durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo, se añaden 22.7 g (0.1 mols, 1 eq) de *D*-manitol y se deja el sistema bajo agitación a temperatura ambiente durante 14 horas.

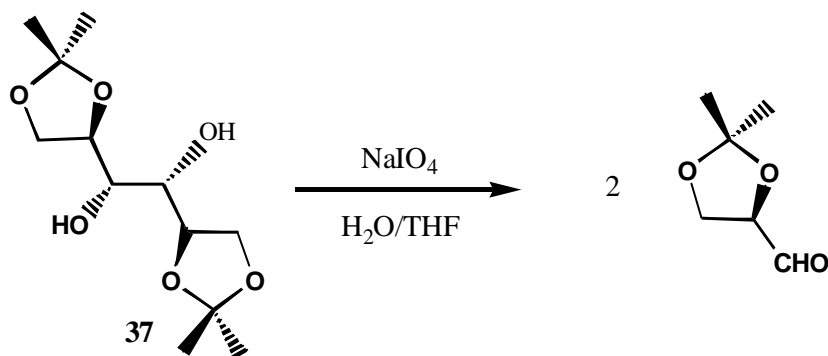
Transcurrido este tiempo se añaden, poco a poco, 115 g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se deja agitar el sistema durante 1 hora. Posteriormente se adicionan 22 ml de agua en dos porciones separadas por 15 minutos y se deja agitando a temperatura ambiente durante 1 hora más.

Finalmente, se filtra el sólido que se ha formado y se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco que se recristaliza en MeOH / Tolueno. Así, se obtienen 24.3 g (92.6 mmol, Rdto. 74%) de un sólido blanco que se identifica por sus datos espectroscópicos como 1,2:5,6-bis-*O*-isopropiliden-*D*-manitol, 37.

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de 37:

- $[\alpha]_D = +2.2^\circ$  ( $c=2.0$ , en  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).
- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 1.81 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 1.84 (s, 6H,  $2\times\text{CH}_3$ ), 2.55 (dd,  $J=13.9$  Hz,  $J'=7.3$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}_{1a}$ ), 2.66 (dd,  $J=7.2$  Hz,  $J'=4.5$  Hz, 2H,  $2\times\text{H}_{1b}$ ), 3.08 (m,  $2\times\text{H}_2$ ), 3.19 (s.a.,  $2\times\text{OH}$ ), 5.24 (d,  $J_{3-2} = 9.5$  Hz,  $2\times\text{H}_3$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 25.4, 26.9, 66.6, 70.2, 74.8, 108.1.

### 7.9.1.2. Síntesis de 2,3-*O*-isopropiliden-*D*-gliceraldehído.



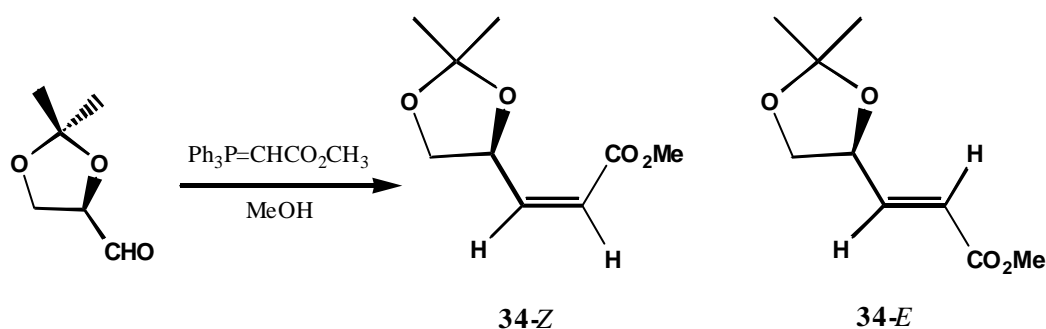
En un balón de 500 ml de capacidad provisto con agitación magnética, se disuelven 10 g (38.1 mmoles, 1 eq) de 1,2:5,6-bis-*O*-isopropiliden-*D*-manitol, **37**, en 100 ml de THF y se va adicionando lentamente una emulsión preparada con 13.5 g de  $\text{NaIO}_4$  (39.7 mmoles, 1.0 eq) en 14 ml de agua y 21 ml de THF. Se deja evolucionar la reacción durante 3 horas a temperatura ambiente. A continuación se añaden 200 ml de éter etílico y se deja agitando el sistema durante 15 minutos más.

Transcurrido este tiempo, se filtra la solución resultante y el disolvente orgánico se evapora a presión reducida. Se hacen extracciones del residuo obtenido con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $4 \times 20$  ml), se separa la fase orgánica y se seca con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y, finalmente, se evapora el disolvente a presión reducida en un rotavapor (con mucho cuidado ya que el aldehído resultante es bastante volátil) obteniéndose de este manera 9.4 g (71.3 mmoles, 93% rendimiento) de un aceite correspondiente a 2,3-isopropiliden-*D*-gliceraldehído.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos del D-gliceraldehído:

- $[\alpha]_D = -68.0$  ( $c=1.5$ , benceno)
- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.43 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4.08 (m, 2H,  $\text{H}_{3a}$ ,  $\text{H}_{3b}$ ), 4.33 (m, 1H,  $\text{H}_2$ ), 9.66 (d,  $J=1.82$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ).
- **IR** (film): 3400 (OH), 2990, 2845, 1740 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1380, 1225, 1220, 1070, 850.

#### 7.9.1.3. Preparación de (S)-(Z)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoato de metilo, 34.



En un balón de 100 ml de capacidad con agitación magnética se disuelven 9.2 g (70.1 mmoles, 1eq) de 2,3-isopropiliden-D-gliceraldehído en 65 ml de metanol anhidro a 0 °C. A continuación se adicionan en pequeñas proporciones 24 g (71.8 mmoles, 1.02 eq) de metoxycarbonilmetilen(trifenil)fosforano y se deja agitando durante 3 horas a esta temperatura.

Se evapora el disolvente a presión reducida y de residuo sólido se hacen extracciones con hexano caliente. A continuación se deja enfriar y el sólido obtenido (correspondiente al óxido de trifenilfosfina) se filtra. El filtrado se evapora obteniéndose un aceite muy denso correspondiente a la mezcla de las olefinas 34-Z y 34-E. Se cromatografía en columna con un soporte de gel de sílice y como eluyente una mezcla de éter/hexano (3:7) donde se obtienen:



-7.2 g (38.8 mmoles, 59% rendimiento) de (*S*)-(*Z*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoato de metilo, **34-Z**.

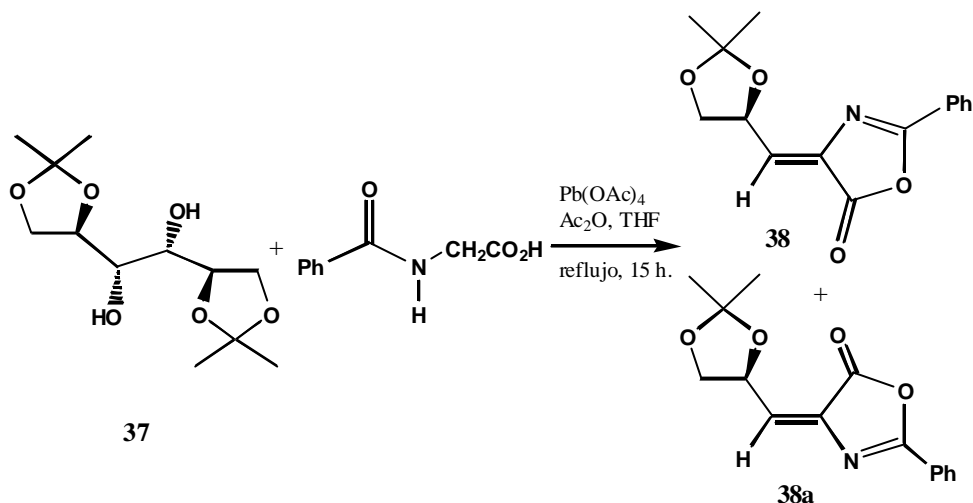
-0.9 g (4.8 mmoles, 7% rendimiento) de (*S*)-(*E*)-3-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2-propenoato de metilo, **34-E**.

**Datos espectroscópicos de 34-Z:**

- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.39, 1.44 (s, 6H, 2×CH<sub>3</sub>), 3.5 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=8.2 Hz, J<sub>5a,4</sub>= 7.1 Hz, H<sub>5a</sub>), 3.7 (s, 3H, OMe), 4.3 (dd, 1H, J<sub>gem</sub>=8.2 Hz, J<sub>5b,4</sub>=6.9 Hz, H<sub>5b</sub>), 5.4 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.75 (dd, 1H, J<sub>2,3</sub>= 10.6 Hz, J<sub>2,4</sub>= 1.8 Hz, H<sub>2</sub>), 6.3 (dd, 1H, J<sub>3,2</sub>= 10.6 Hz, J<sub>3,4</sub>= 7.1 Hz, H<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 25.21, 26.44, 51.25, 69.23, 73.39, 109.55, 120.16, 149.40, 165.82.
- **IR** (film): 3400 (OH), 2990, 2845, 1740 (C=O), 1380, 1225, 1220, 1070, 850.

## 7.9.2. Síntesis de las cetonas $\alpha$ , $\beta$ -insaturadas **43** y **44**.

### 7.9.2.1. Síntesis de *Z*-2-fenil-4-[(*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolo]-5-(4*H*)-oxazolona, **38**.



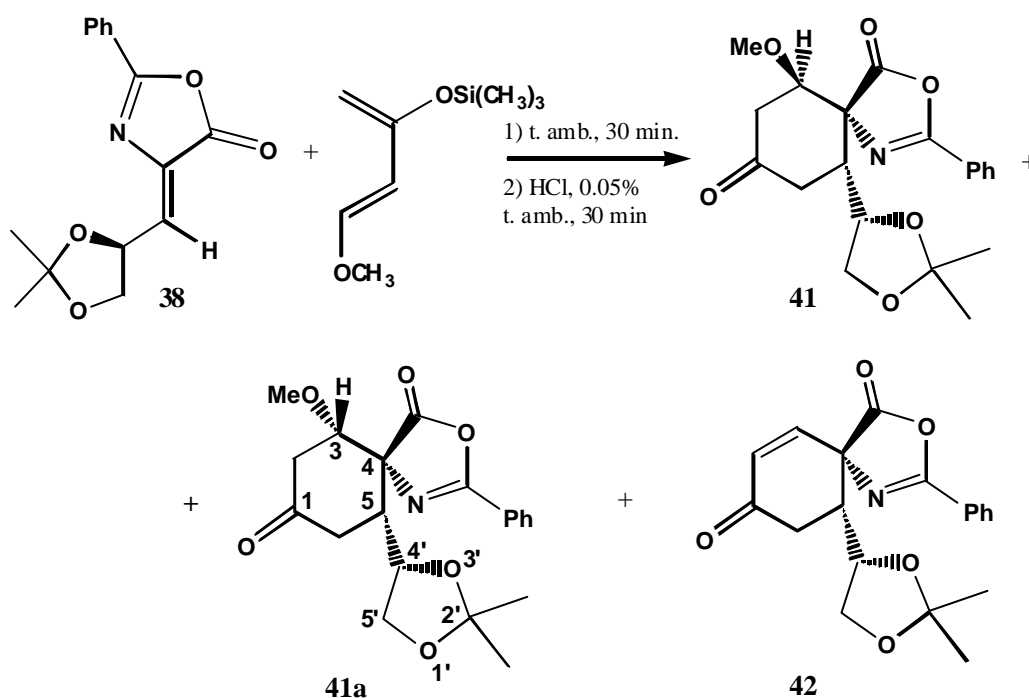
En un balón de 100 ml de capacidad provisto de agitación magnética, corriente de argón y refrigerante a reflujo se adicionan, a 0 °C, 3.3 g (7.56 mmol, 1.1 eq) de acetato de plomo(IV) sobre una disolución de D-manitol-bis-acetónido, **37**, (1.80 g, 6.87 mmol, 1.0 eq) en 60 ml de THF anhidro. Tras dejar agitar durante 10 minutos a 0 °C, se añaden 1.60 g (8.94 mmol, 1.3 eq) de ácido hipúrico y 2.8 ml (29.5 mmol, gran exceso) de anhídrido acético. Se eleva la temperatura del baño hasta 85 °C, agitándose la mezcla resultante durante 20 horas. La mezcla de reacción se evapora a sequedad extrayéndose el residuo resultante con cloroformo. Se añade solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, filtrándose el sólido formado a través de un embudo de tipo Buchner. Se separan, entonces, las fases lavándose la orgánica con agua. Tras secar con sulfato de magnesio anhidro, la evaporación del disolvente a presión reducida permite obtener una mezcla de los productos **38** y **38a** en proporción 5:1 (1.33 g totales, 70% de rendimiento). La cromatografía a presión a través de sílice gel, eluyendo con hexano/acetato de etilo 85/15, permite aislar 1.17 g de **38** puro junto a mezclas de **38** y **38a**<sup>147</sup>.

<sup>147</sup> Combs, A.P.; Armstrong, R.W.; *Tetrahedron Lett.*; **1992**, 33, 6419.

**Datos espectroscópicos de 38:**

- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.80 (dd,  $J=8.3$  Hz,  $J'=6.7$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J=8.3$  Hz,  $J'=6.7$  Hz, 1H), 5.36 (ddd,  $J=7.5$  Hz,  $J'=6.7$ ,  $J''=6.7$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J=7.5$  Hz, 1H), 7.42-8.08 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 25.5, 26.5, 68.9, 72.2, 110.3, 125.0, 128.4, 128.9, 133.6, 133.9, 136.9, 163.9, 165.4.

**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).**



En un balón de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética y tubo de cloruro cálcico se disuelven 0.5 g (1.80 mmoles, 1.0 eq.) de **38** en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro. A continuación se añade, sobre dicha solución, 1.6 g (9.10 mmoles, 5.0 eq) de 1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno, dejándose agitar el sistema durante 30

minutos a temperatura ambiente hasta observar la desaparición total del producto de partida **38**. Tras evaporar a sequedad, el residuo resultante se disuelve en una solución 0.05% HCl-THF (20 ml) agitándose a temperatura ambiente durante unos 30 minutos. Se elimina el disolvente y, sobre el crudo resultante, se añaden 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Entonces se extrae con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (2×20 ml) y se seca con sulfato de magnesio anhidro. Tras evaporar el disolvente a sequedad se obtiene un denso aceite que se cromatografía a presión a través de sílice gel eluyendo con hexano/acetato de etilo 3/1. De esta forma se consiguen aislar tres fracciones: (a) 140 mg, (0.38 mmoles, 21% rendimiento, dos pasos) de un producto identificado como el aducto de estereoquímica *syn-endo* (3*R*,4*R*,5*R*)-5-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-4-espiro{4'-[2'-fenil-5'-(4H)-oxazolona]}3-metoxiciclohexan-1-ona, **41**, (b) 70 mg de un producto identificado como el aducto de estereoquímica *syn-exo*, (3*S*,4*R*,5*R*)-5-[(4'*S*)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-4-espiro{4'-[2'-fenil-5'-(4H)-oxazolona]}3-metoxiciclohexan-1-ona, **41a** y (c) 170 mg de una mezcla de dos productos identificados como **41a** y **42** cuya relación es 2:1 según se desprende del análisis por resonancia magnética nuclear de protón. El compuesto **41a** se obtiene con un 28% de rendimiento (187 mg, 0.5 mmoles, 2 pasos). El compuesto **42** no se consigue aislar de forma pura pero es identificado a través de algunas absorciones características en el espectro de protón como por ejemplo el sistema olefínico:  $\delta = 6.87$  y  $7.89$  ( $J = 7.9$  Hz).

#### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **41**:

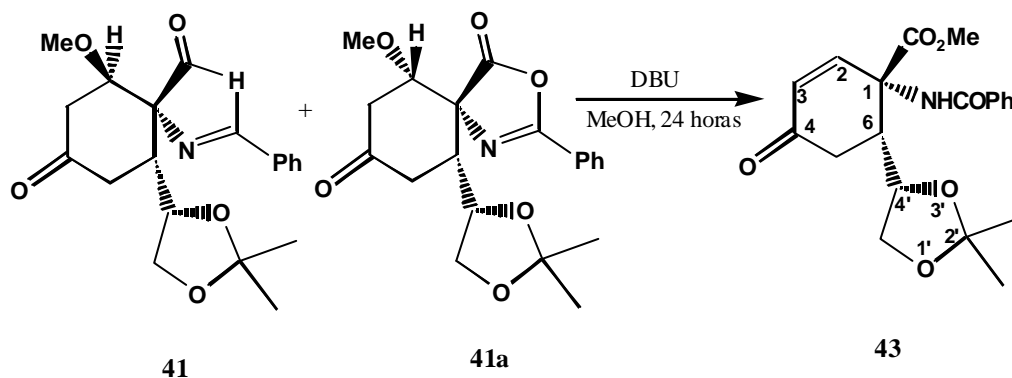
- **Punto de ebullición** = 210 °C (0.5 mbar)
- $[\alpha]_D = -46.6^\circ$  ( $c=3.97$ , CHCl<sub>3</sub>).
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.32 (m., 1H, H<sub>6a</sub>), 2.53 (m., 1H, H<sub>6b</sub>), 2.74-3.00 (m, 2H, H<sub>2a</sub> y H<sub>2b</sub>), 3.31 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.60 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 4.07 (m, 3H, H<sub>4</sub>, H<sub>5'a</sub>, H<sub>5'b</sub>), 4.72 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 7.45-8.06 (m, 5H, H<sub>aromáticos</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.9, 25.0, 35.7, 41.8, 42.0, 58.2, 67.6, 73.8, 76.4, 78.3, 110.5, 125.5, 128.1 (2C), 128.8, 133.0 (2C), 161.6, 205.3.
- IR (film): 2987, 2938, 2832, 1813, 1722, 1658, 1208, 1103, 1061, 1011, 927, 786.

**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 41a:**

- **Punto de fusión** = 148-150 °C (AcOEt/Pentano)
- $[\alpha]_D^{25} = +78.5^\circ$  ( $c=0.56$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).
- $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.24 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.51-2.73 (m, 3H,  $\text{H}_{6a}$ ,  $\text{H}_{6b}$ ,  $\text{H}_{4'}$ ), 2.85 (d,  $J=8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}_{2a}$  y  $\text{H}_{2b}$ ), 3.26 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.76 (m, 3H,  $\text{H}_{4'}$ ,  $\text{H}_{5'a}$ ,  $\text{H}_{5'b}$ ), 3.96 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.45-8.05 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{aromáticos}}$ ).
- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 24.7, 25.5, 39.4, 40.9, 42.9, 57.7, 66.5, 74.3, 74.8, 81.3, 109.3, 125.7, 128.2 (2C), 128.7 (2C), 132.9, 178.7, 205.2.
- IR (KBr): 2987, 2945, 2896, 2846, 1827, 1722, 1658, 1209, 1103, 1054, 970, 709.

**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.**

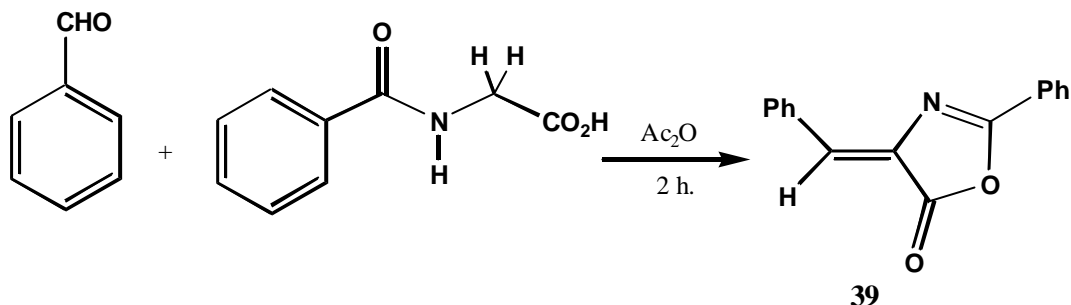


En un balón de 25 ml de capacidad provisto de agitación magnética se disuelven 300 mg (0.8 mmoles, 1.0 eq) de una mezcla formada por **41** y **41a** en 20 ml de metanol. Sobre esta disolución se añaden, a 0 °C, 123 mg (0.8 mmoles, 1.0 eq) de DBU y la mezcla resultante se agita a esta temperatura durante 24 horas hasta observarse la desaparición total de los productos de partida. Tras evaporar a sequedad el disolvente, el crudo resultante se cromatografía a presión a través de sílice gel, eluyendo con mezclas de hexano/acetato. Se obtienen de esta forma 235 mg (0.63 mmoles, 78% rendimiento) de un producto identificado como **43**.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **43**:

- **Punto de fusión**= 168-170 °C (AcOEt/Pentano)
- $[\alpha]_D = +74.4^\circ$  (c=0.86, CHCl<sub>3</sub>).
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.53 (m, 2H, H<sub>5a</sub>-H<sub>5b</sub>), 2.73 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 3.73 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>=8.8Hz, J<sub>5'a,4'</sub>=5.8 Hz, 1H, H<sub>5'a</sub>), 3.80 (s, 3H, OMe), 4.09 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>= 8.8 Hz, J<sub>5'b,4'</sub>=7.3 Hz, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.52 (m, 1H, H<sub>4'</sub>), 6.05 (d, J<sub>3,2</sub>=10.2, Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.46 (m, 3H, Ph), 7.69 (d, J<sub>2,3</sub>=10.2 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 7.76 (m, 2H, Ph), 8.40 (s.a., 1H, NH).
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 24.7, 25.8, 32.5, 42.8, 53.3, 61.0, 68.8, 73.8, 110.7, 127.0, 127.8, 128.6, 131.9, 133.2, 147.5, 167.6, 171.6, 197.3.
- **IR** (KBr): 3332, 2994, 2966, 2931, 2889, 1729, 1686, 1665, 1525, 1384, 1258, 1054, 794, 716.

## 7.9.2.4. Síntesis de (Z)-2-fenil-4-benciliden-5-(4H)-oxazolona, 39



En un balón de 50 ml de capacidad provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y refrigerante de reflujo se añaden, a 25 °C, 2.3 g (21.8 mmol, 1.5 eq.) de benzaldehído, 3.4 g (14.5 mmol, 1.0 eq.) de ácido hipúrico 0.8 g (10.2 mmol, 0.7 eq.) de acetato sódico y 4.3 g (31.9 mmol, 2.2 eq.) de anhídrido acético. Se agita la mezcla durante 30 minutos y a continuación se calienta a 110 °C durante 1h y 30 min. Se forma un precipitado de color amarillo que será recristalizado en etanol<sup>148,149</sup>.

Se filtra en un embudo Buckner y se lava el sólido, primero con dos porciones de 5 ml de etanol frío y después con dos porciones de 5 ml de agua caliente. De esta manera se obtienen 3.6 g (14.4 mmol, Rdt. 99%) de un sólido de color amarillo que se identifica por sus datos espectroscópicos como (Z)-2-fenil-benciliden-5(4H)-oxazolona, 39.

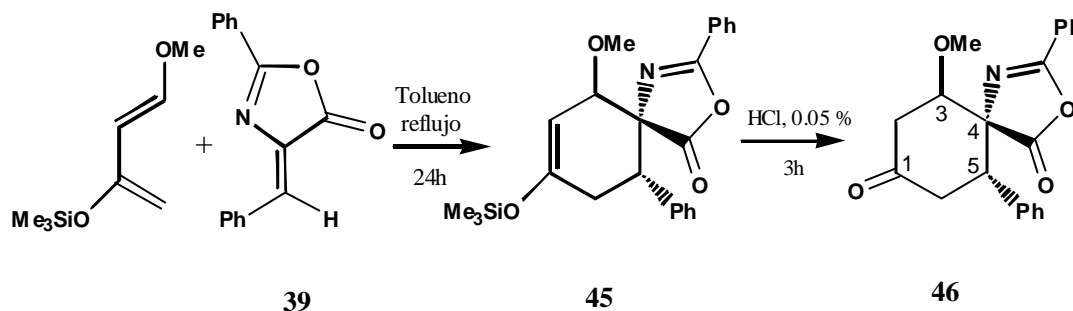
#### Datos espectroscópicos de 39.

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 7.19 (s, 1 H<sub>olefinico</sub>), 7.4-8.2 (m, 10 H, H<sub>aromáticos</sub>).

<sup>148</sup> Plöchl, J.; *J. Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; **1883**, 16, 2815.

<sup>149</sup> Erlenmeyer, E.; *Annalen.*; **1893**, 1, 275.

**7.9.2.5. Síntesis de (3*RS*,4*SR*,5*RS*)-5-fenil-4-espiro{4'-[2'-fenil-5'-(4'*H*)-oxazolona]}-3-metoxiciclohexan-1-ona y (3*RS*,4*RS*, 5*SR*)-5-fenil-4-espiro{4'-[2'-fenil-5'-(4*H*)-oxazolona]}-3-metoxi-ciclohexan-1-ona, **46**.**



En un balón de 100 ml provisto de agitación magnética, atmósfera inerte y refrigerante de reflujo se introducen 1.0 g (4.0 mmol, 1 eq.) de **39**, 0.7 g (4.0 mmol, 1 eq.) de dieno de Danishefsky y 50 ml de tolueno anhidro. Se deja la mezcla refluir durante 24 horas y a continuación se evapora el solvente. Se añaden 20 ml de una solución de HCl 0.05% / THF en proporción 1:4 y se agita durante 3 h.

Seguidamente, se elimina el solvente y se diluye con 20 ml de cloruro de metileno. Se lava la solución primeramente con una disolución saturada de cloruro sódico (2 x 20 ml) y posteriormente con otra disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se seca con sulfato de magnesio anhidro y se evapora el solvente, obteniéndose 93 mg (2.65 mmol, Rdto. 67% ) de **46**<sup>150</sup>.

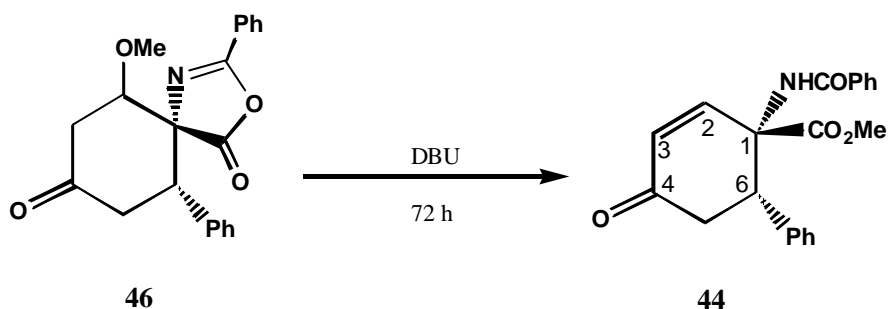
**Datos espectroscópicos de 46.**

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2.60 (m, 2H); 2.86 (ddd, 1H, J= 15.0 Hz, J= 3.3 Hz, J= 1.8 Hz); 3.00 (m, 2H); 3.14 (dd, 1H, J=13.8 Hz, J=3.0 Hz); 3.20–3.42 (m, 6H); 3.47 (s, 3H); 3.76 (m, 1H); 4.06 (m, 2H); 7.10–8.00 (m, 10H).

<sup>150</sup> Avenzoa, A.; Busto, J.H.; Cativiela, C.; Peregrina, J.M.; *Tetrahedrom*, **1994**, *50*, 12989.



**7.9.2.6. Síntesis de (1*RS*,6*RS*)-1-benzoilamino-6-fenil-4-oxo-2-ciclohexen-1-carboxilato de metilo, **44**.**



En un balón de 50 ml provisto de agitación magnética, se introducen 0.7 g (2.0 mmol, 1 eq) de **46**, 0.3 g (2.0 mmol, 1eq.) de DBU, 45 ml de MeOH y se agita durante 72 horas a 0 °C.

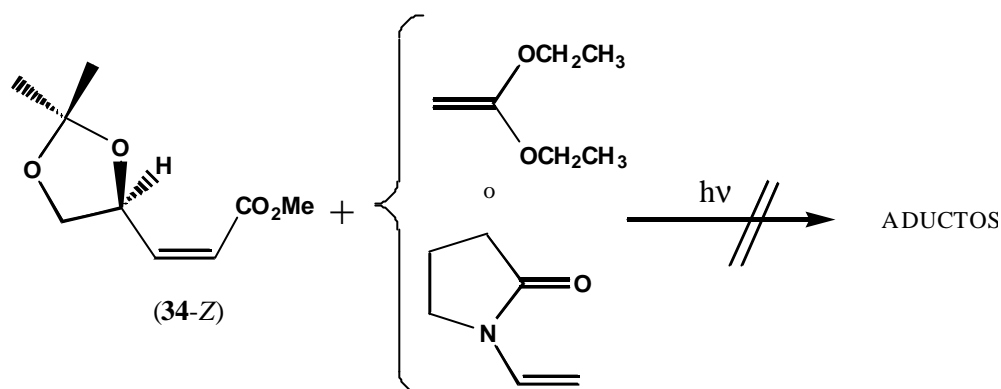
A continuación se elimina el solvente y se cromatografía con gel de sílice, utilizando una mezcla 3:1 de hexano/acetato de etilo. Se recristaliza en AcOEt/Pentano y se obtiene 57 mg (1.6 mmol, Rdt. 79%) de un sólido blanco que corresponde a **44**.<sup>150</sup>

**Constantes físicas y datos espectroscópicos de **44**.**

- **Punto de fusión:** 155 ± 1 °C (AcOEt/Pentano).
- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 2.78 (dd, 1 H,  $J_{5e-5a} = 16.8$ ,  $J_{5e-6a} = 4.8$  Hz, H<sub>5e</sub>); 3.22 (dd, 1H,  $J_{5a-5e} = 16.8$  Hz,  $J_{5a-6a} = 10.8$  Hz, H<sub>5a</sub>); 3.78 (s, 3H, COOMe); 4.02 (dd, 1 H,  $J_{6a-5a} = 10.8$  Hz,  $J_{6a-5e} = 4.8$  Hz, H<sub>6a</sub>); 6.29 (d, 1 H,  $J_{2-3} = 10.2$  Hz, H<sub>2</sub>); 6.57 (sa, 1 H, NH), 7.10–7.60 (m, 11 H, H<sub>3</sub> + H<sub>aromáticos</sub>),
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 39.4 (C<sub>5</sub>), 47.2 (C<sub>6</sub>), 53.3 (OMe), 61.6 (C<sub>1</sub>), 126.9, 128.2, 128.6, 128.7, 128.8, 129.3, 129.8, 132.1, 137.1 (arom, C<sub>2</sub>), 145.7 (C<sub>3</sub>), 167.7 (CONH), 171.5 (COOMe), 197.4 (CO).
- **IR** (KBr): 3404, 3062, 3008, 2955, 2358, 1761, 1687, 1660, 1506, 1480, 1506, 1257, 1217, 1063, 795, 709.

## 7.10. Reacciones de cicloadición [2+2].

### 7.10.1. Intentos de cicloadición fotoquímica [2+2] del éster $\alpha,\beta$ -insaturado, **34-Z**, con olefinas ricas en electrones.



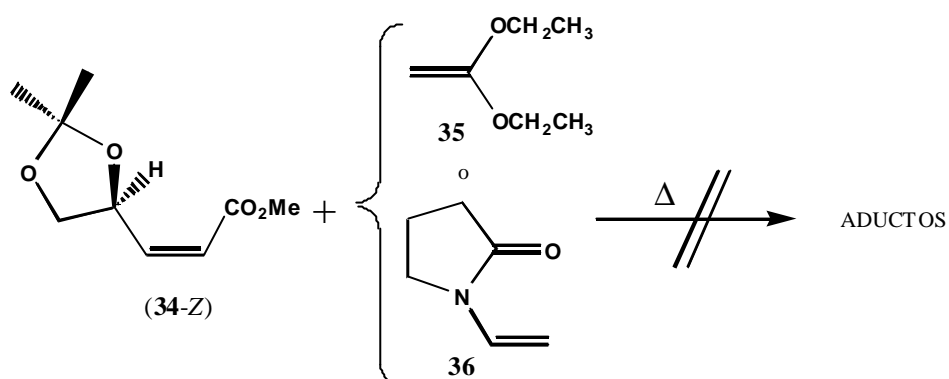
En general, el protocolo usado en los experimentos de cicloadición fotoquímica [2+2] entre el éster  $\alpha,\beta$ -insaturados **34-Z** y las olefinas ricas en electrones 1,1-dietoxietileno y 1-vinil-2-pirrolidinona es siempre el mismo. Por lo tanto, para describirlo me basaré en un ejemplo concreto y unas condiciones de reacción particulares. Las características concretas de cada una de las pruebas que se realizan quedan recogidas en la **Tabla 4** de la página 64.

En un reactor fotoquímico de 100 ml de capacidad, con un filtro de pyrex, y provisto de agitación magnética se disuelven 111 mg del éster **34-Z** (0.6 mmoles, 1 eq) en 60 ml de éter etílico. A continuación se añaden 12.6 mg de benzofenona (0.07 mmoles, 1.1 eq) y se hace pasar argón por el sistema durante 30 minutos. Una vez pasado este tiempo se quita la corriente de argón y se añaden 1.2 ml (9 mmoles, 15 eq) de 1,1-dietoxietileno. A continuación se inicia la irradiación con una lámpara de mercurio de media presión de 125 W de potencia a una temperatura de baño de 5 °C y refrigeración interna de agua.

La reacción se controla por cromatografía de gases hasta que no se observa ningún cambio significativo en el cromatograma. El crudo de la reacción se analiza

mediante  $^1\text{H}$  RMN y, en la mayoría de los casos, lo que se observa es la aparición de los dos pentenoatos: **34-Z** y **34-E**. En ninguna de las pruebas realizadas se ha detectado la aparición del cicloadducto resultante de la reacción [2+2] entre el éster **34-Z** y las olefinas ricas en electrones.

### 7.10.2. Intentos de cicloadición térmica [2+2] del éster $\alpha, \beta$ -insaturado, **34-Z**, con olefinas ricas en electrones.



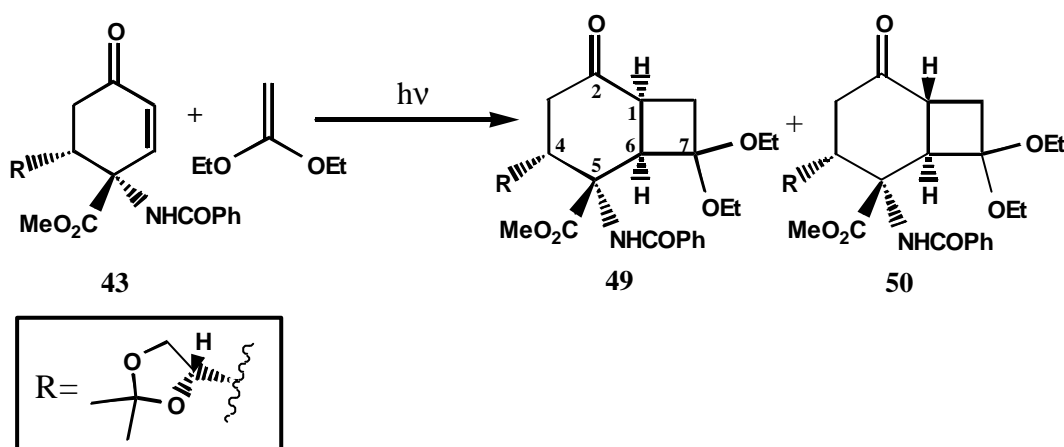
A continuación se describe el protocolo usado en los experimentos de cicloadición térmica [2+2] entre el éster **34-Z** y los nucleófilos 1,1-dietoxietileno, **35** o 1-vinil-2-pirrolidinona, **36**, basándonos en un ejemplo concreto y unas condiciones de reacción particulares. Remarcar que la base del protocolo es idéntica en todos los casos con variaciones relativas en la utilización del nucleófilo (**35** o **36**), la cantidad relativa de éstos respecto al éster **34-Z**, el disolvente utilizado, la temperatura y el tiempo de reacción.

En un reactor a presión de 25 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, se disuelven 0.15 mg del éster **34-Z** (0.8 mmoles, 1 eq) en 3 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  y, a continuación se añaden 0.2 ml de 1,1-dietoxietileno, **35** (1.6 mmoles, 2 eq). El reactor se cierra herméticamente y se sumerge en un baño. Se deja el sistema durante 8 días a reflujo. Pasado este tiempo se deja enfriar el reactor y, éste se abre poco a poco. Se evapora el disolvente a presión reducida y se intentan eliminar, al máximo, los posibles subproductos volátiles derivados del 1,1-dietoxietileno mediante la bomba de vacío, obteniéndose un aceite de color amarillento muy denso.

Se controla la reacción por cromatografía de gases y capa fina. El crudo resultante se analiza mediante  $^1\text{H}$  RMN. En todos los casos se observan las señales correspondientes al éster **34-Z** de partida además de subproductos correspondientes al 1,1-dietoxietileno.

### 7.10.3. Cicloadición fotoquímica [2+2] de las cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas **43** y **44** con el 1,1-dietoxietileno.

**7.10.3.1. Síntesis de los aductos (1S,4R,5R,6R)-5-benzamido-4-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo [4.2.0]-2-octanona, **49** y (1R,4R,5R,6R)-5-benzamido-4-[(4'S)-4'-(2',2'-dimetil-1',3'-dioxolo)]-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo [4.2.0]-2-octanona, **50**.**



En general, el protocolo usado en los experimentos de cicloadición fotoquímica [2+2] entre la cetona **43** y 1,1-dietoxietileno es siempre el mismo. Para describirlo me basaré en un ejemplo concreto y unas condiciones de reacción particulares. Las condiciones de reacción de cada una de las pruebas que se realizan quedan recogidas en la **Tabla 7** de la página 77.

En un reactor fotoquímico de 100 ml de capacidad, con un filtro de pyrex, y provisto de agitación magnética se disuelven 230 mg de la cetona **43** (0.62 mmoles, 1

eq) en 60 ml de acetona. A continuación se hace pasar argón por el sistema durante 30 minutos. Pasado este tiempo se quita la corriente de argón y se añaden 1.3 ml (9.8 mmoles, 16 eq) de 1,1-dietoxietileno. A continuación se inicia la irradiación con una lámpara de mercurio de media presión de 125 W de potencia a una temperatura de baño de 3 °C y refrigeración interna de agua.

La reacción se controla por cromatografía de capa fina hasta que no se observa prácticamente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada de partida. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se seca en la bomba de vacío para eliminar posibles productos volátiles. A continuación se procede a la purificación del mismo mediante una columna cromatográfica eluyendo con una mezcla hexano/acetato de etilo (2/1) que nos permite obtener dos fracciones correspondientes a compuestos ciclobutánicos: 56.3 mg (0.12 mmoles, 19% de rdto) del aducto (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, **50**, y 69.2 mg (0.14 mmoles, 23% rdto) del aducto (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, **49**.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos de 50.

- **Punto de fusión:** 200-202 °C (AcOEt/Hexano)
- $[\alpha]_D = -39.8$  (c=0.96, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)
- **<sup>1</sup>H RMN** (acetona-d<sub>6</sub>): 0.91 (t, J=7.2 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>dioxolano) 1.16 (t, J=7.1 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>dioxolano), 1.80 (dd, J<sub>8a,8b</sub>=11.5 Hz, J<sub>8a,1</sub>=9.6 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 2.32 (dd, J<sub>8b,8a</sub>=11.5 Hz, J<sub>8b,1</sub>=8.0 Hz, 1H, H<sub>8b</sub>), 2.58 (d, J<sub>3a,3b</sub>=14.7 Hz, 1H, H<sub>3a</sub>), 3.04-3.50 (a.c., 8H, 2×-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>1</sub>, H<sub>4</sub>, H<sub>3b</sub>, H<sub>5'a</sub>), 3.62 (d, J<sub>6,1</sub>= 14.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>éster), 3.97 (dd, J= 6.1 Hz, J' = 8.05 Hz, 1H, H<sub>5'b</sub>), 4.11 (m, 1 H, H<sub>4'</sub>), 7.45-7.90 (a.c., 6H, H<sub>aromáticos</sub>, NH).

- $^{13}\text{C}$  RMN (acetona- $d_6$ ): 15.31, 15.72 (2C, 2 $\times$ -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.57, 26.80 (2C, 2 $\times$ CH<sub>3</sub>dioxolano), 31.87 (C<sub>8</sub>), 38.29 (C<sub>1</sub>), 40.47 (C<sub>3</sub>), 45.93 (C<sub>4</sub>), 51.51 (C<sub>6</sub>), 53.68 (CH<sub>3</sub>éster), 58.37, 59.37 (2C, 2 $\times$ -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.66 (C<sub>5</sub>), 68.23 (C<sub>5'</sub>), 76.27 (C<sub>4'</sub>), 104.04, 108.96 (2C, C<sub>2'</sub>, C<sub>7</sub>), 127.75, 129.47, 132.52, 135.66 (6C, 5 $\times$ CH<sub>aromáticos</sub>, C<sub>aromático</sub>), 167.50, 173.09 (2C, CO<sub>2</sub>Me, C=O<sub>amida</sub>), 208.56(C<sub>2</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN (CD<sub>3</sub>OD): 16.57, 17.03 (2C, 2 $\times$ -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.40, 27.86 (2C, 2 $\times$ CH<sub>3</sub>dioxolano), 33.25 (C<sub>8</sub>), 40.22, 40.41 (2C, C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>), 47.24 (C<sub>4</sub>), 54.75 (2C, C<sub>6</sub>, CH<sub>3</sub>éster), 60.22, 61.39 (2C, 2 $\times$ -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.66 (C<sub>5</sub>), 69.86(C<sub>5'</sub>), 77.23 (C<sub>4'</sub>), 105.85, 111.26 (2C, C<sub>2'</sub>, C<sub>7</sub>), 129.40, 130.94, 134.17 (5C, 5 $\times$ CH<sub>aromáticos</sub>), 137.24 (C<sub>aromático</sub>), 171.35, 174.08 (2C, CO<sub>2</sub>Me, C=O<sub>amida</sub>), 213.21 (C<sub>2</sub>).

- IR (KBr): 3434, 2979, 2932, 2889, 1724, 1662, 1581, 1450, 1408, 1372, 1272, 1244, 1220, 1190, 1158, 1055, 859, 713.

- **Análisis elemental:**

Calc. para C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>8</sub>: C: 63.79% H: 7.21% N: 2.86%.

Experimental: C: 63.86% H: 7.37% N: 2.66%.

**Constantes físicas y datos espectroscópicos de 49.**

**Punto de fusión:** 133-136 °C (MeOH)

- $[\alpha]_D = -42.3$  (c=1.1, MeOH).

- $^1\text{H}$  RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): 1.12 (t, J= 7.1Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (t, J= 7.0Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>dioxolano), 1.46 (s, 3H, CH<sub>3</sub>dioxolano), 2.22 (dd, J<sub>8a,8b</sub>= 12.0 Hz, J<sub>8a,1</sub>= 9.6 Hz, 1H, H<sub>8a</sub>), 2.44-2.64 (m, 3H, H<sub>8b</sub>, H<sub>3a</sub>, H<sub>3b</sub>), 2.71 (dt, J= 9.6 Hz, J'= 3.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 3.33-3.62 (m, 5H, 2 $\times$ -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, H<sub>4</sub>), 3.73 (s, 3H, CH<sub>3</sub>éster), 3.67 (dd, J<sub>5'a,5'b</sub>= 8.6 Hz, J<sub>5'a,4'</sub>= 6.3 Hz, 1H, H<sub>5'a</sub>), 4.11 (dd, J<sub>5'b,5'a</sub>= 8.6 Hz, J<sub>5'b,4'</sub>= 7.1 Hz, 1H, H<sub>5'b</sub>),

4.50 (dt,  $J=6.3$  Hz,  $J'=7.1$  Hz, 1 H,  $H_{4'}$ ), 4.52 (d, 1H,  $H_6$ ), 7.40-7.80 (a.c., 6H,  $5H_{\text{aromáticos}}$ , NH).

- $^1\text{H RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.17 (t,  $J=7.1$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{dioxolano}}$ ), 1.35 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{dioxolano}}$ ), 2.35 (dd,  $J_{8a,8b}=12.2$  Hz,  $J_{8a,1}=9.5$  Hz, 1H,  $H_{8a}$ ), 2.43 (dd,  $J_{3a,3b}=15.6$  Hz,  $J_{3a,4}=4.3$  Hz, 1H,  $H_{3a}$ ), 2.61 (dd,  $J_{8b,8a}=12.2$  Hz,  $J_{8b,1}=3.0$  Hz, 1H,  $H_{8b}$ ), 2.87 (dd,  $J_{3b,3a}=15.6$  Hz,  $J_{3b,4}=12.9$  Hz, 1H,  $H_{3b}$ ), 3.08 (dt,  $J_{1,8b}=3.0$  Hz,  $J_{1,8a}=J_{1,6}=9.5$  Hz,  $H_1$ ), 3.37-3.66 (a.c., 7H,  $2\times-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $H_4$ ,  $H_{5'a}$ ,  $H_6$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CH}_3_{\text{éster}}$ ), 4.15 (dd,  $J=7.1$  Hz,  $J'=8.0$  Hz, 1H,  $H_{5'b}$ ), 5.02 (m, 1 H,  $H_{4'}$ ), 7.49-7.88 (a.c., 6H,  $H_{\text{aromáticos}}$ , NH).

- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ): 15.42, 15.71 (2C,  $2\times-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 25.10, 26.31 (2C,  $2\times\text{CH}_3_{\text{dioxolano}}$ ), 34.43, 35.06 (2C,  $C_8$ ,  $C_3$ ), 37.29 ( $C_1$ ), 41.26 ( $C_4$ ), 50.15 ( $C_6$ ), 52.74 ( $\text{CH}_3_{\text{éster}}$ ), 57.62, 58.65 (2C,  $2\times-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 64.46 ( $C_5$ ), 68.14 ( $C_{5'}$ ), 75.51 ( $C_{4'}$ ), 104.48, 110.65 (2C,  $C_{2'}$ ,  $C_7$ ), 127.40, 129.06, 132.08 (5C,  $5\times\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 136.25 ( $C_{\text{aromático}}$ ), 168.26, 172.03 (2C,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ ), 210.92 ( $C_2$ ).

- $^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ): 16.40, 16.89 (2C,  $2\times-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 26.30, 27.66 (2C,  $2\times\text{CH}_3_{\text{dioxolano}}$ ), 34.75 ( $C_8$ ), 37.30 ( $C_3$ ), 39.87 ( $C_1$ ), 45.03 ( $C_4$ ), 53.88 ( $\text{CH}_3_{\text{éster}}$ ), 56.20 ( $C_6$ ), 59.53, 60.77 (2C,  $2\times-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.82 ( $C_5$ ), 70.03 ( $C_{5'}$ ), 76.76 ( $C_{4'}$ ), 106.05, 111.55 (2C,  $C_{2'}$ ,  $C_7$ ), 129.72, 130.53, 133.63 (5C,  $5\times\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 137.78 ( $C_{\text{aromático}}$ ), 172.15, 173.49 (2C,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ ), 215.31 ( $C_2$ ).

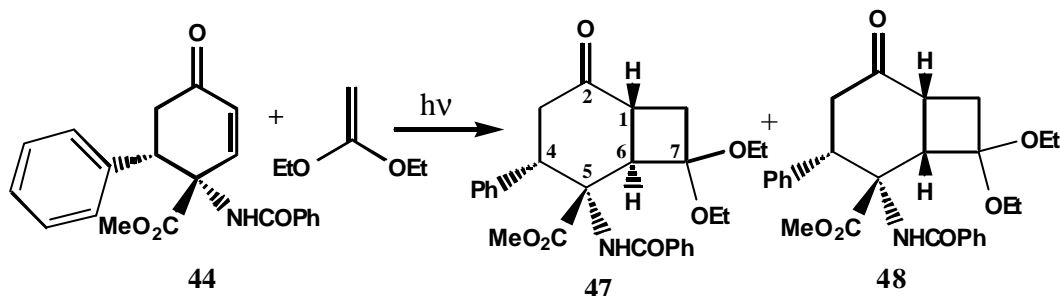
- **IR** (KBr): 3344 (b.a), 2978, 2950, 2886, 1738, 1718, 1628, 1579, 1527, 1489, 1450, 1434, 1414, 1321, 1245, 1160, 1112, 1055, 860, 717, 507.

- **Análisis elemental:**

Calc. para  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_8$ : C: 63.79% H: 7.21% N: 2.86%

Experimental: C: 63.77% H: 7.46% N: 2.73%

**7.10.3.2. Síntesis del aducto (1RS,4SR,5RS,6RS)-5-benzamido-4-fenil-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona, 47.**



En general, el protocolo usado en los experimentos de cicloadición fotoquímica [2+2] entre la cetona **44** y 1,1-dietoxietileno es siempre el mismo. Por lo tanto, para describirlo me basaré en un ejemplo concreto y unas condiciones de reacción particulares. Las características concretas de cada una de las pruebas que se realizan quedan recogidas en la **Tabla 6** de la página 72.

En un reactor fotoquímico de 100 ml de capacidad, con un filtro de pyrex, y provisto de agitación magnética se disuelven 213 mg de la cetona **44** (0.6 mmoles, 1 eq) en 60 ml de CH<sub>3</sub>CN. A continuación se hace pasar argón por el sistema durante 30 minutos. Una vez pasado este tiempo se quita la corriente de argón y se añaden 1.1 ml (8.4 mmoles, 14 eq) de 1,1-dietoxietileno. A continuación se inicia la irradiación con una lámpara de mercurio de media presión de 125 W de potencia a una temperatura de baño de 3 °C y refrigeración interna de agua durante 3h y media.

La reacción se controla por cromatografía de capa fina hasta que no se observa prácticamente cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada de partida. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se seca en la bomba de vacío para eliminar posibles productos volátiles. A continuación se procede a la purificación del mismo mediante una columna cromatográfica eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (5/1) que nos permite obtener dos fracciones correspondientes a compuestos ciclobutánicos: 65.1 mg (0.14 mmoles, 23% rdto) del aducto (1RS,4SR,5RS,6RS)-5-benzamido-4-fenil-7,7-dietoxi-5-metoxicarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona, **47** y 141.7 mg (0.30 mmoles, 50%



de rdto) de una mezcla de 3 aductos en proporciones 10:1.3:0.8 donde el aducto mayoritario, **48**, corresponde a (1*RS*,4*SR*,5*RS*,6*SR*)-5-benzamido-4-fenil-7,7-dietoxi-5-metoxycarbonilbiciclo[4.2.0]-2-octanona. Todos los intentos que se realizaron para separar el aducto **48** de la mezcla de los otros dos fueron negativos.

### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **47**.

**Punto de sublimación:** 165-175 °C (MeOH)

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0.99 (t, J= 7.1 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (t, J= 7.2 Hz, 3H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.10 (dd, J<sub>8,8'</sub>= 11.7 Hz, J<sub>8,1</sub>= 9.6 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 2.42 (dd, J<sub>8',8</sub>= 11.7 Hz, J<sub>8',1</sub>= 8.2 Hz, 1H, H<sub>8'</sub>), 2.63 (dd, J<sub>3,3'</sub>= 18.1 Hz, J<sub>3,4</sub>= 3.4 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3.13-3.55 (a.c., 5H, H<sub>1</sub>, 2×-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>éster), 4.23 (dd, J<sub>3',3</sub>= 18.1 Hz, J<sub>3',4</sub>= 14.3 Hz, 1H, H<sub>3'</sub>), 4.26 (d, J<sub>6,1</sub>=14.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4.53 (d.ancho, 1H, H<sub>4</sub>), 7.06-7.47 (a.c., 11H, 5H<sub>aromáticos</sub>, NH).

- <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): 14.91, 15.52 (2C, 2×-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 31.89 (C<sub>8</sub>), 37.82 (C<sub>1</sub>), 43.15 (C<sub>3</sub>), 47.47 (C<sub>4</sub>), 48.09 (C<sub>6</sub>), 53.47 (CH<sub>3</sub>éster), 57.78, 58.78 (2C, 2×-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 64.19 (C<sub>5</sub>), 103.11 (C<sub>7</sub>), 126.27, 127.25, 127.67, 128.51, 131.34 (10C, CH<sub>aromáticos</sub>), 135.49, 137.89 (2C, C<sub>aromáticos</sub>), 167.82 (2C, CO<sub>2</sub>Me, C=O<sub>amida</sub>), 209.78 (C<sub>2</sub>).

- IR (KBr): 3397, 2961, 2929, 2873, 1727, 1661, 1602, 1510, 1488, 1375 1351, 1293, 1258, 1218, 1192, 1149, 1099, 1052, 960, 724, 588.

- **Análisis elemental:**

Calc. para C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>6</sub> (con media molécula de H<sub>2</sub>O): C: 68.34% H: 6.80% N: 2.95%

Experimental:

C: 68.51% H: 6.92% N: 2.82%

### Datos espectroscópicos de **48**.

•  $^1\text{H RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 1.16 (t,  $J = 3.5$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J = 3.5$  Hz, 3H,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.27 (dd,  $J_{8,8'} = 6.0$  Hz,  $J_{8,1} = 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_8$ ), 2.37 (dd,  $J_{3,3'} = 7.6$  Hz,  $J_{3,4} = 2.1$  Hz, 1H,  $\text{H}_3$ ), 2.62 (dd,  $J_{8',8} = 6.0$  Hz,  $J_{8',1} = 1.6$  Hz, 1H,  $\text{H}_{8'}$ ), 3.18 (dt,  $J_{1,8'} = 1.6$  Hz,  $J_{1,8} = J_{1,6} = 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}_1$ ) 3.35 (m, 1H,  $\text{H}_{3'}$ ) 3.42-3.65 (a.c., 4H,  $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ éster) 3.77 (d,  $J_{6,1} = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_6$ ), 4.71 (m, 1H,  $\text{H}_4$ ), 7.10-7.75 (a.c., 11H,  $10\text{H}_{\text{aromáticos}}$ , NH).

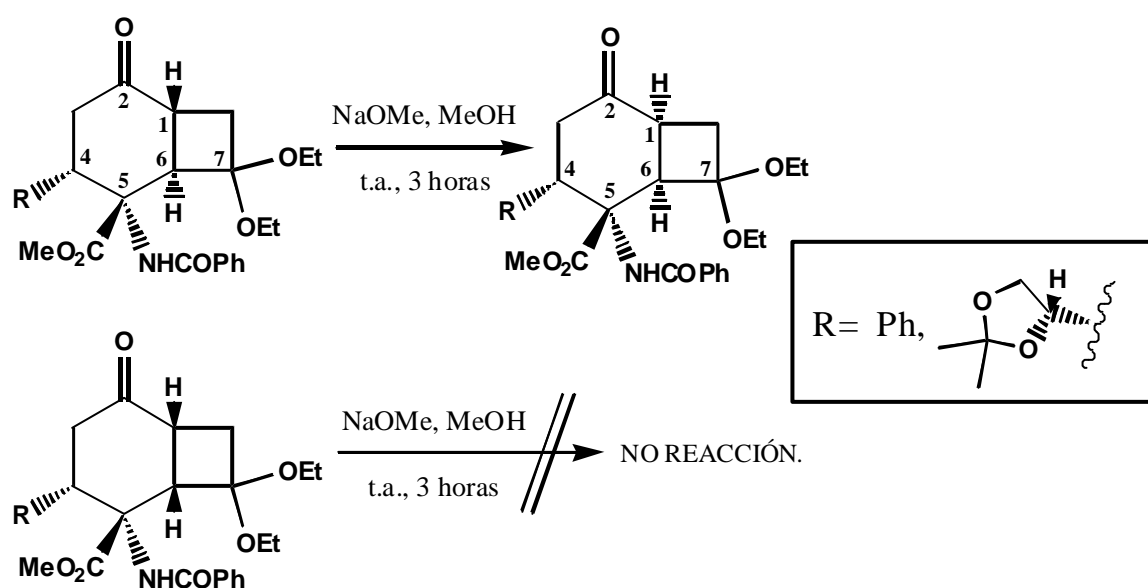
•  $^{13}\text{C RMN}$  (acetona- $d_6$ ): 16.05, 16.53 (2C,  $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 34.35 ( $\text{C}_8$ ), 39.24 ( $\text{C}_1$ ), 44.26 ( $\text{C}_3$ ), 47.36, 52.56, 56.04 (3C,  $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ,  $\text{CH}_3$ éster), 58.40, 59.58 (2C,  $2 \times -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.87 ( $\text{C}_5$ ), 105.49 ( $\text{C}_7$ ), 128.17, 128.98, 129.07, 129.83, 131.35, 132.73 (10C,  $\text{CH}_{\text{aromáticos}}$ ), 137.11, 142.61 (2C,  $\text{C}_{\text{aromáticos}}$ ), 168.24, 171.43 (2C,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ ), 210.57 ( $\text{C}_2$ ).

• **Análisis elemental (de la mezcla):**

Calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$ : C: 69.66% H: 6.71% N: 3.01%

Experimental: C: 69.42% H: 6.81% N: 2.94%

**7.10.3.3. Reacciones de los aductos 47, 48 y 50 con base.**

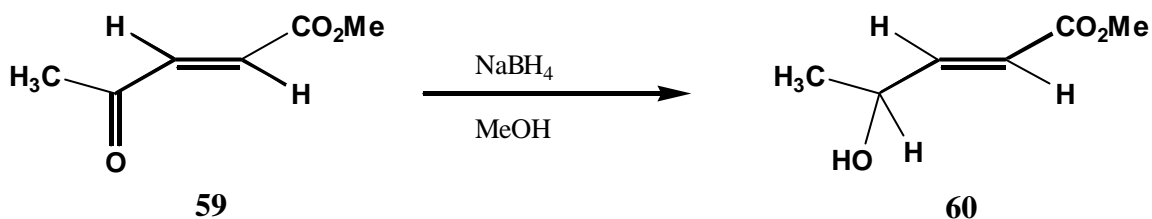


En un balón de 25 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y corriente de nitrógeno se añade Na (0.7 eq) a 2 ml de MeOH anhidro y se deja disolver el metal a 0 °C. A continuación se adiciona una muy pequeña cantidad de **47**, **48** o **50** (17.2, 19.6 o 32.5 mg respectivamente, 1 equivalente) disuelta en 1ml de MeOH anhidro y se deja el sistema en agitación, a temperatura ambiente y atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. Transcurrido este tiempo se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se disuelve con unos 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se adiciona, lentamente, HCl diluido hasta que la solución se neutraliza. Con un embudo de decantación se separa la fase orgánica de la acuosa y, la primera, se lava con H<sub>2</sub>O. Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida.

La reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Cuando la reacción se realiza con **47** o **50** se deja que ésta evolucione hasta que no se detecta producto de partida. Al final de la reacción, se hace un espectro de <sup>1</sup>H RMN del crudo que nos da información precisa de que le ha sucedido al aducto de partida.

## 7.11. Ésteres $\alpha,\beta$ -insaturados utilizados en los experimentos de irradiación en continuo y fotólisis de destello.

### 7.11.1. Síntesis de (*E*)-4-hidroxi-2-pentenoato de metilo, **60**.



En un balón de 3 bocas de 250 ml de capacidad, provisto de agitación magnética, refrigerante a reflujo, tubo de cloruro de calcio y atmósfera de nitrógeno, se disuelven 2.67 g (20.8 mmoles) de (*E*)-4-oxo-2-pentenoato de metilo, **59**, en 75 ml de metanol. Se enfría la solución a 0 °C. A continuación se añaden, muy lentamente y con puntas de espátula, 0.26 g (6.8 mmoles) de NaBH<sub>4</sub>. Se sigue la reacción por capa fina para detectar la desaparición del producto de partida.

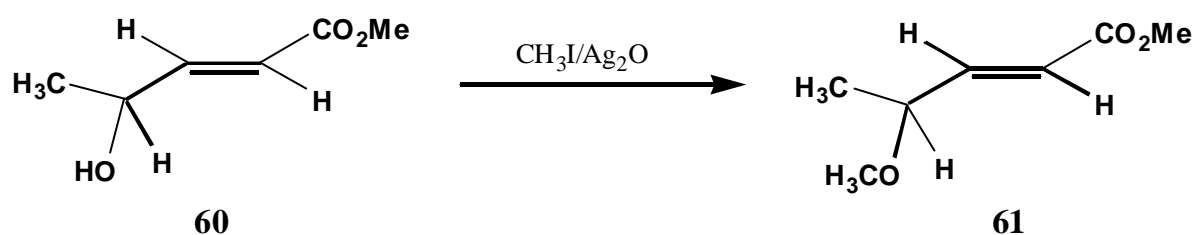
Al cabo de 50 minutos después de acabada la adición ya no se ve producto de partida. Se evapora el disolvente a presión reducida y, a continuación, se añaden 25 ml de cloroformo y 20 ml de una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1M. Se separan las dos fases y la fase acuosa se lava con cloroformo (3×20 ml). Las fracciones orgánicas se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtran y se evapora el disolvente a presión reducida hasta sequedad. La cromatografía de columna a presión a través de sílice gel del crudo obtenido, utilizando como eluyente una mezcla hexano-acetato de etilo (1/1), nos permite obtener 2.49 g (19.2 mmoles, 92% de rendimiento) de un aceite incoloro que se identifica como (*E*)-4-hidroxi-2-pentenoato de metilo, **60**.

#### Datos espectroscópicos de **60**:

- <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (d, J<sub>Me,4</sub>= 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.94 (s.a., 1H, OH), 3.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>éster), 4.40 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.95 (dd, J<sub>2,3</sub>=15.6 Hz, J<sub>2,4</sub>=1.6 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6.90 (dd, J<sub>3,2</sub>=15.6 Hz, J<sub>3,4</sub>=4.7 Hz, 1H, H<sub>3</sub>).

- $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 22.48 ( $\text{CH}_3$ ), 51.53 ( $\text{CH}_3$ éster), 66.85 ( $\text{C}_4$ ), 118.91 ( $\text{C}_2$ ), 151.57 ( $\text{C}_3$ ), 167.16 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ).
- IR (film): 3440 (b.a., OH), 2976, 2881, 1717 ( $\text{C}=\text{O}$ éster), 1657, 1445, 1303, 1274, 1197.

### 7.11.2. Síntesis de (*E*)-4-metoxi-2-pentenoato de metilo, **61**.



En un balón de 25 ml de capacidad, provisto de agitación magnética y atmósfera inerte, se disuelven 450 mg (3.5 mmoles) de (*E*)-4-hidroxi-2-pentenoato de metilo, **60** en 8 ml de yoduro de metilo (129 mmoles). A continuación se añaden 2.94 g de óxido de plata (12.7 mmoles) y el balón se protege de la luz con papel de aluminio. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante 7 días. El control de la reacción se hace por cromatografía de gases, y se observa la desaparición del producto de partida.

Transcurrido este tiempo, se deja evaporar el CH<sub>3</sub>I, se diluye el contenido del balón con 100 ml de cloruro de metileno y se deja en agitación durante 15 minutos. El exceso de óxido de plata se filtra pasando la solución a través de celite y el filtrado se evapora a presión reducida obteniéndose 0.46 g (92% de rdto) de un aceite incoloro correspondiente a (*E*)-4-metoxi-2-pentenoato de metilo, **61**.

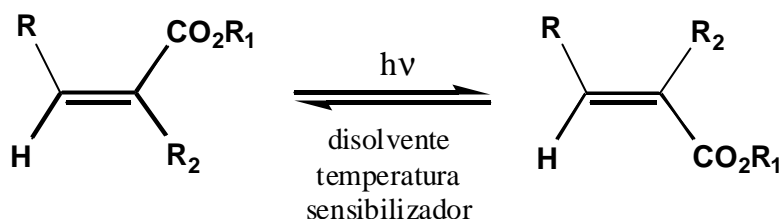
### Constantes físicas y datos espectroscópicos de **61**:

- **Punto de ebullición** = temperatura ambiente 20 °C/0.5 mmHg

- **<sup>1</sup>H RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 1.23 (d,  $J_{Me,4} = 6.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.26 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) 3.70 (s, 3H, CH<sub>3</sub>éster), 3.86 (m, 1H, H<sub>4</sub>), 5.93 (dd,  $J_{2,3} = 15.7$  Hz,  $J_{2,4} = 1.2$  Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 6.79 (dd,  $J_{3,2} = 15.7$  Hz,  $J_{3,4} = 6.3$  Hz, 1H, H<sub>3</sub>).
- **<sup>13</sup>C RMN** (CDCl<sub>3</sub>): 20.30 (CH<sub>3</sub>), 51.54 (CH<sub>3</sub>éster), 56.59 (-OCH<sub>3</sub>), 76.10 (C<sub>4</sub>), 120.76 (C<sub>2</sub>), 149.28 (C<sub>3</sub>), 166.68 (CO<sub>2</sub>Me).

## 7.12. Estudio de la isomerización *Z-E* de los ésteres $\alpha, \beta$ -insaturados.

### 7.12.1. Irradiaciones en continuo.



A continuación se describe el protocolo usado en los experimentos de irradiación en continuo de los ésteres  $\alpha, \beta$ -insaturados **53**, **54**, **55**, **56**, **60** y **61**, basándonos en un ejemplo concreto y unas condiciones de reacción particulares. Cabe destacar que la base del protocolo es idéntica en todos los casos con variaciones relativas en el tipo de disolvente usado (acetona o acetonitrilo), la presencia o no de fotosensibilizador (benzofenona o acetona), y el éster presente inicialmente en la reacción, ya que en algunos casos puede ser el *Z* o el *E*. La concentración de los ésteres en la muestra es del orden de  $10^{-3}$ M. Cuando se utiliza benzofenona como fotosensibilizador se adicionan 0.1 eq respecto al éster.

En un reactor fotoquímico de 50 ml de capacidad, con un filtro de pyrex y provisto de agitación magnética se disuelven 24.7 mg (0.09 mmoles, 1 eq) del éster **54**, en 45 ml de acetonitrilo. A continuación se adicionan 2.6 mg (0.01 mmoles, 0.16 eq) de benzofenona y se deja el sistema con corriente de nitrógeno durante 30 minutos. Una vez acabado el tiempo se quita la corriente de nitrógeno y se inicia la irradiación con una lámpara de mercurio de media presión de 125 W de potencia a una temperatura del baño de  $-73$  °C y refrigeración interna de agua.

Se controla la reacción por cromatografía de gases y se observa la evolución hasta que se consigue el estado fotoestacionario, hecho que permite parar la reacción y analizar los productos obtenidos durante la isomerización. El crudo resultante se analiza comprobando la existencia de dos isómeros correspondientes a los pentenoatos *Z* y *E*, con una pérdida inapreciable del peso de los mismos durante la irradiación.

### 7.12.2. Fotólisis de destello.

Las muestras se irradian en cubetas de fluorimetría de cuarzo, cerradas herméticamente y eliminando oxígeno de la solución burbujeando nitrógeno saturado con el disolvente ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) con el fin de no modificar la concentración.

Para registrar el UV de las especies excitadas correspondientes a las olefinas **53**, **54**, **55**, **56**, **60**, **61** y, también, al crotonato de metilo y el acrilato de metilo se utiliza una longitud de onda del láser de 266 nm con una pulsación de pulso de 9 nanosegundos y energía de 15-20 mJ. Los espectros de absorción son recogidos por el osciloscopio con una precisión de 5000 puntos.

Para obtener el tiempo de vida de los transitorios asociados a los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados se preparan disoluciones de éstos tal que la absorción de UV a 266 nm esté entre 0.4-0.6. Una vez preparadas, parte de la disolución se introduce en una cubeta de fluorimetría y, después de eliminar el oxígeno tal como se indica en el párrafo anterior, se procede al estudio de la muestra por fotólisis de destello.

El procedimiento para realizar los diagramas de Stern-Volmer consiste en preparar una solución de la benzofenona tal que su absorción a 266 nm esté entre 0.4-0.6. A continuación se preparan soluciones madres de los diferentes ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados, de concentración perfectamente conocida, tales que la suma de las diferentes alíquotas que se irán añadiendo a la solución de benzofenona anterior presenten una absorción a 266 nm menor del 5% de la asociada a la solución inicial de benzofenona. Por lo tanto, para hacer los experimentos se coge una cantidad determinada y conocida de la solución de benzofenona anterior y se van añadiendo alíquotas, de volumen igual entre ellas y perfectamente conocido, de la solución madre del éster. Cada vez que se añade una alíquota del éster se registra el espectro de UV del triplete correspondiente a la benzofenona ( $\lambda_{\text{exc}}=266$  nm y  $\lambda_{\text{observada espectro UV}}=510$  nm) y se anota el tiempo de vida del triplete del fotosensibilizador que dependerá de la concentración del éster que se encuentre en la muestra. La representación gráfica del inverso del tiempo de vida del triplete del fotosensibilizador en función de la concentración del éster da una recta, la pendiente de la cual es la constante de desactivación  $k_q$ .