

Redescubriendo la química de los alenos: Aplicación en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular

Cristina Aragoncillo

*Este artículo está basado en una revisión publicada recientemente en la revista *Chemical Society Reviews*.^[1]

Resumen: En las últimas décadas la agrupación alénica se ha convertido en una funcionalidad sintética muy versátil en Química Orgánica. Esto es debido al gran número de transformaciones que puede experimentar, pudiendo comportarse como una especie nucleófila, electrófila, así como un excelente sustrato en reacciones de cicloadición. De hecho existen numerosos ejemplos en la literatura que demuestran su interesante reactividad y selectividad permitiendo obtener estructuras complejas en pocos pasos de reacción. La revisión que se presenta está enfocada en los avances más recientes de la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos.

Palabras clave: alenos, cicloadición [2+2], ciclobutano, ciclobuteno, regioselectividad.

Abstract: In the last few decades, the allene moiety became a very useful synthetic functionality in Organic Chemistry due to the high number of transformations it can suffer. The allene moiety can react as a nucleophile, electrophile as well as an excellent partner in cycloaddition reactions. In fact, there are a lot of examples in the literature showing its interesting reactivity and selectivity affording complex structures in a few number of steps. This review is focused in the most recent advances of the intramolecular [2+2] cycloaddition reaction in allenes.

Keywords: allenes, [2+2] cycloaddition, cyclobutane, cyclobutene, regioselectivity.

Introducción

Los alenos han sido considerados durante mucho tiempo como compuestos muy inestables o simples curiosidades. La primera síntesis data del año 1887, a cargo de Burton y von Pechmann,^[2] aunque las técnicas analíticas disponibles en aquella época no permitían distinguir entre alenos y alquinos. Fue posteriormente, con la introducción de técnicas espectroscópicas como IR y Raman, cuando se pudo confirmar su estructura al identificar una banda de absorción característica alrededor de los 1950 cm⁻¹.^[3] Afortunadamente, gracias al desarrollo de las técnicas espectroscópicas, ha sido posible llevar a cabo la asignación estructural de muchos compuestos alénicos aislados de fuentes naturales. Actualmente se han identificado alrededor de 150 productos naturales que poseen el esqueleto de aleno o cumuleno en su estructura.^[4] Entre ellos, la familia de los carotenoides y los terpenoides alénicos destaca por ser la más

numerosa,^[4a,5] caracterizándose por la presencia del anillo de ciclohexilideno en su estructura (Figura 1).

El producto natural más conocido de la familia de los carotenoides y terpenoides alénicos es la cetona **1**,^[6] compuesto aislado de la secreción del saltamontes *Romalea microptera*, original del sur de Estados Unidos. A esta familia también pertenece el terpenoide icariside B₁ **2**, aislado de una gran variedad de plantas^[7] y que además de poseer el anillo de ciclohexilideno característico también presenta un anillo de piranosa en su estructura. Por otro lado, se ha descubierto recientemente la familia de los bromoalenos, productos naturales que presentan un esqueleto dioxabicclico fusionado de 15 átomos de carbono con la funcionalidad de bromoaleno en posición exocíclica.^[4] En la Figura 1 se encuentran recogidos el obtusaleno II **3**^[8] y el isolauraleno **4**,^[9] a modo de ejemplo de este grupo de compuestos.



C. Aragoncillo

Grupo de Lactamas y Heterociclos Bioactivos,
Departamento de Química Orgánica I,
Unidad Asociada al CSIC, Facultad de Química,
Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid.
C-e: caragoncillo@quim.ucm.es

Recibido: 20/04/2010. Aceptado: 09/06/2010

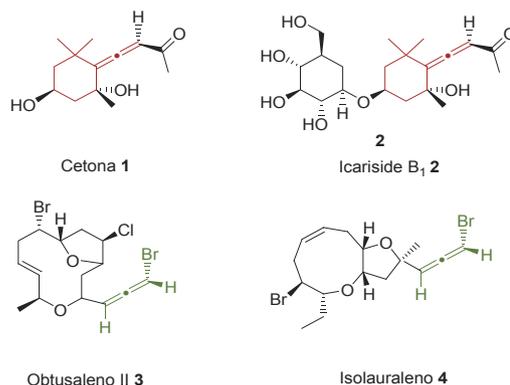


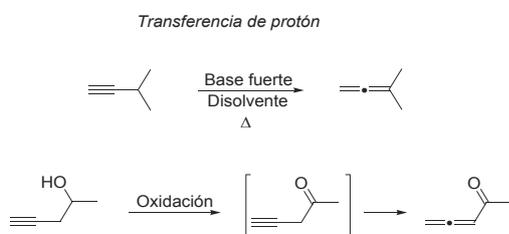
Figura 1. Ejemplos de compuestos alénicos aislados de fuentes naturales. En color rojo se observa el anillo de ciclohexilideno característico de la familia de los carotenoides y terpenoides alénicos y en color verde se observa el esqueleto de la familia de los bromoalenos.

Síntesis de alenos

Durante los últimos años la química de los alenos ha suscitado un creciente interés en Síntesis Orgánica. Esto es debido a su alta reactividad y selectividad, permitiendo obtener un gran número de estructuras en un número limitado de pasos sintéticos. La reactividad de los alenos engloba todo tipo de reacciones de Síntesis Orgánica, como reacciones de cicloadición, sustitución o reacciones de adición de tipo radicalario.^[5b,10] Por esta razón, se han desarrollado diversos métodos de síntesis, describiéndose a continuación los más generales:

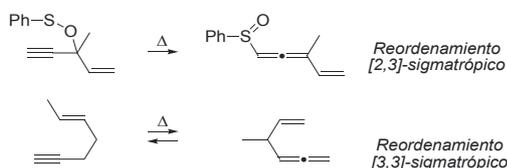
a) Reacciones de isomerización de alquinos

- Reordenamiento por transferencia de protón. Se trata del método de isomerización de alquinos más importante, en el que se establece un equilibrio entre la especie alquínica y la especie alénica. Generalmente, esta reacción se lleva a cabo en condiciones térmicas utilizando una base fuerte, dependiendo su rendimiento de la naturaleza del sustituyente presente en el alquino (Esquema 1).^[11] Un caso particular se presenta cuando el alquino está sustituido en la posición β por un grupo hidroxilo. En este caso, la formación de la correspondiente alenona está muy favorecida, siendo innecesaria la utilización de bases fuertes.^[12]



Esquema 1. Reacciones de isomerización de alquinos. Esquema general de un proceso de reordenamiento de alquinos que implica la transferencia de protón.

- Reordenamiento sigmatrópico. Incluye los reordenamientos [2,3]-sigmatrópicos utilizando derivados de azufre,^[13] de fósforo^[14] y los reordenamientos [3,3]-sigmatrópicos (de tipo Cope^[15] y Claisen^[16]) (Esquema 2). Este tipo de reordenamiento permite obtener alenos con buenas selectividades.

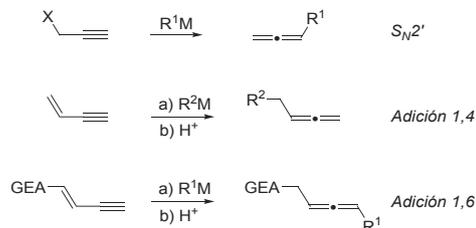


Esquema 2. Reacciones de isomerización de alquinos. Esquema general de los procesos de reordenamiento [2,3] y [3,3]-sigmatrópicos.

b) Utilización estequiométrica de organometálicos

Este método de síntesis utiliza cantidades estequiométricas de reactivos organometálicos no alénicos. Los mecanismos fundamentales por los que tiene lugar este tipo de reacción se pueden englobar en: b.1) reacciones de sustitución nucleófila S_N2' de organocupratos a electrófilos propargílicos (que estén

sustituidos por buenos grupos salientes);^[17] b.2) adiciones 1,4 de especies organolíticas a eninos no funcionalizados;^[18] b.3) adiciones 1,6 de organocupratos a eninos con sustituyentes electroaceptores^[19] (Esquema 3). Por lo general, este tipo de transformaciones se caracteriza por la elevada regioselectividad con la que se obtienen los productos alénicos.

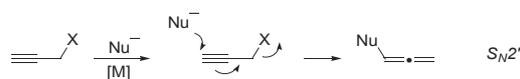


Esquema 3. Síntesis de alenos utilizando reactivos organometálicos no alénicos. R^1M = organocuprato; R^2M = derivado organolítico; X = grupo saliente; GEA = grupo electrotractor.

c) Catálisis por metales de transición

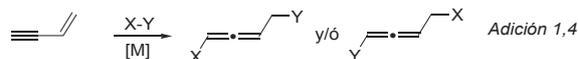
Existen diferentes estrategias para la síntesis de alenos en presencia de cantidades catalíticas de metales de transición, entre las que destacan las siguientes:

- Reacciones de sustitución nucleófila S_N2' en compuestos propargílicos.^[20] Este proceso implica la salida de un buen grupo saliente en la posición propargílica, seguido de la entrada de un nucleófilo que genera la correspondiente especie alénica (Esquema 4). Generalmente, los ejemplos descritos en la literatura utilizan catalizadores de paladio o de cobre.



Esquema 4. Síntesis de alenos utilizando cantidades catalíticas de metales de transición. X = grupo saliente; Nu = nucleófilo; GEA = grupo electrotractor; [M] = catalizador metálico.

- Reacciones de adición 1,4 de hidrosilanos^[21] o hidroboranos^[22] a eninos conjugados, utilizando catalizadores de platino, rutenio o paladio (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis de alenos mediante adición 1,4 a eninos conjugados. X-Y = hidrosilano o hidroborano.

La reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos

La reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos es una estrategia sintética muy útil para acceder a compuestos policíclicos que incorporan el anillo de ciclobutano o de ciclobuteno. El proceso tiene lugar en un único paso de reacción, exhibiendo una alta economía atómica y una gran selectividad.^[1] La importancia del esqueleto de ciclobutano en moléculas complejas está bien documentada,^[23] y la

tensión anular inherente permite observar tanto reacciones de fragmentación como de reordenamiento para obtener estructuras acíclicas.^[24]

Aunque la reacción de cicloadición [2+2] en condiciones térmicas es un proceso que no está permitido según las reglas de Woodward-Hoffmann^[25] y la teoría de los orbitales frontera de Fukui,^[26] su variante en alenos se ha descrito en condiciones tanto térmicas como fotoquímicas y en los últimos años se han descrito ejemplos de reacciones catalizadas por metales de transición.

Una de las mayores preocupaciones que ha suscitado el estudio de la reacción de cicloadición [2+2] en alenos ha sido el control de la regioselectividad. En concreto, en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de alenos y aleninos, se pueden obtener dos posibles regioisómeros. Por un lado, el aducto próximo se obtendría por reacción del doble enlace interno 2π de la agrupación alénica con el alqueno o alquino. Por otro lado, el aducto distante se formaría por reacción del doble enlace externo 2π de la agrupación alénica con el alqueno o alquino. Por lo general, la regioselectividad de la reacción está condicionada por la posición y la naturaleza de los sustituyentes unidos a la agrupación alénica y/o al alqueno o alquino (Esquema 6).



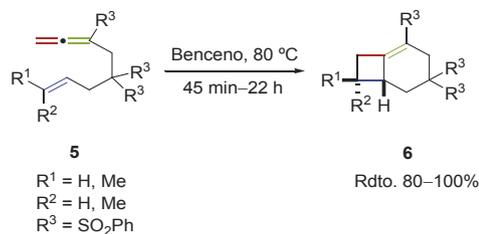
Esquema 6. Posibles regioisómeros que se pueden formar en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de alenos y aleninos.

Esta revisión pretende dar una visión general de la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular, enfocándola por un lado en los trabajos que a juicio personal se han considerado más destacados, y por otro en los resultados más recientes, mostrando así las perspectivas de futuro que nos ofrece esta utilidad sintética.

La reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en condiciones térmicas

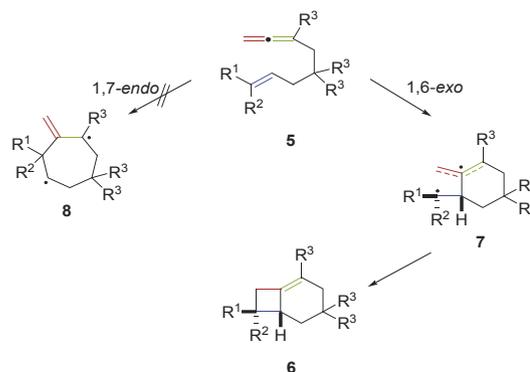
Como se ha comentado anteriormente, la reacción de cicloadición [2+2] en condiciones térmicas es un proceso que no está permitido según las reglas de Woodward-Hoffmann,^[25] ni por la teoría de los orbitales frontera de Fukui.^[26] Por esta razón, se han realizado numerosos estudios enfocados hacia el análisis del mecanismo de la reacción. Por un lado, algunos autores han apostado por explicar la reacción de cicloadición [2+2] mediante un proceso de tipo concertado $[(\pi_{2s} + \pi_{2s})_{aleno} + \pi_{2s} alqueno]$,^[27] sin embargo la mayor parte de los ejemplos apunta hacia un mecanismo por pasos involucrando la formación de especies de tipo diradicalario.

El grupo de Padwa ha sido pionero en el estudio de la versión intramolecular de la reacción de cicloadición [2+2] en alenos. En concreto, ha estudiado la regioselectividad de la reacción dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes presentes en el sustrato alénico de partida.^[28] Este autor ha observado que el tratamiento térmico de las alenilsulfonas **5**, sustituidas en la posición terminal del alqueno, ha proporcionado los correspondientes cicloaductos distantes **6** con rendimientos de buenos a excelentes y con completa estereoespecificidad (Esquema 7).



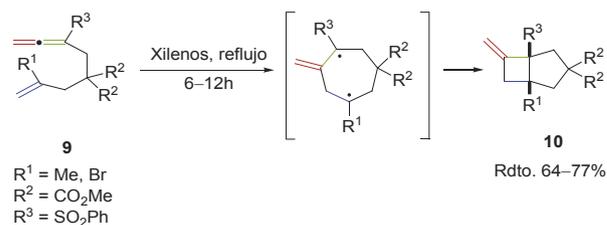
Esquema 7. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de las alenilsulfonas **5**.

En el Esquema 8 se propone el curso de reacción que explica la formación de los aductos **6**. Según este mecanismo, el paso limitante de la reacción sería la formación del enlace C-C entre el carbono central de la agrupación alénica y el carbono próximo del alqueno. Debido a que la ciclación 1,6-*exo* (a través del biradical **7**) está más favorecida que la ciclación 1,7-*endo* (a través del biradical **8**), los aductos **6** se obtienen como únicos regioisómeros (Esquema 8).



Esquema 8. Estereoespecificidad de la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de las alenilsulfonas **5**.

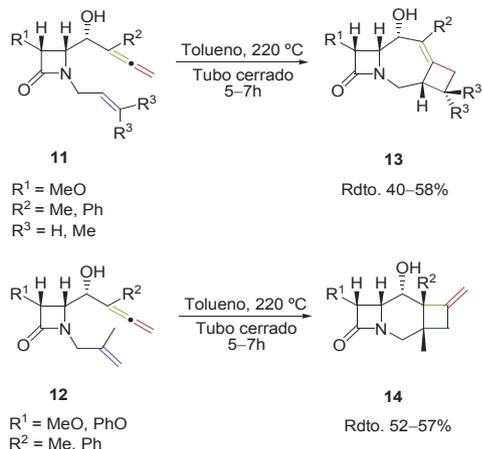
Por otro lado, cuando los mismos autores llevaron a cabo la reacción de cicloadición [2+2] en los alenos **9**, sustituidos en la posición interna del alqueno, se obtuvieron los regioisómeros próximos **10** con buenos rendimientos (Esquema 9).



Esquema 9. Cambio de la regioselectividad en la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de las alenilsulfonas **13** con alquenos sustituidos en la posición interna.

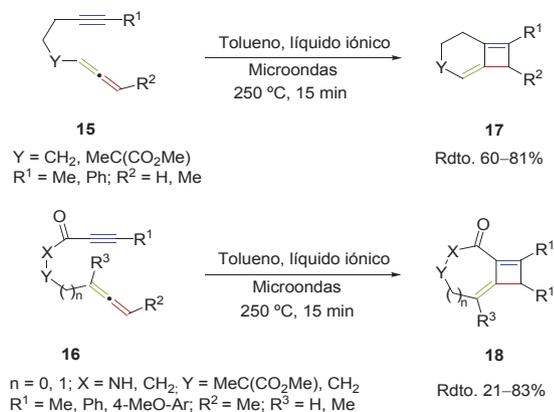
Un comportamiento regioquímico similar se ha observado en los sistemas β -lactámicos **11** y **12**.^[29] Así, el tratamiento de los alcoholes α -alénicos β -lactámicos **11** en condiciones térmicas proporcionó los regioisómeros distantes **13**. Los aductos **13** se deben formar por reacción del doble enlace

externo de la agrupación alénica con el alqueno. Sin embargo, la sustitución por un grupo metilo en la posición interna del alqueno en los alcoholes α -alenos β -lactámicos **12** proporcionó los regioisómeros próximos **14**, productos de la reacción de cicloadición [2+2] entre el componente 2π interno de la agrupación alénica y el alqueno (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de las β -lactamas tricíclicas **13** y **14** via reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de los alcoholes α -alénicos β -lactámicos **11** y **12**.

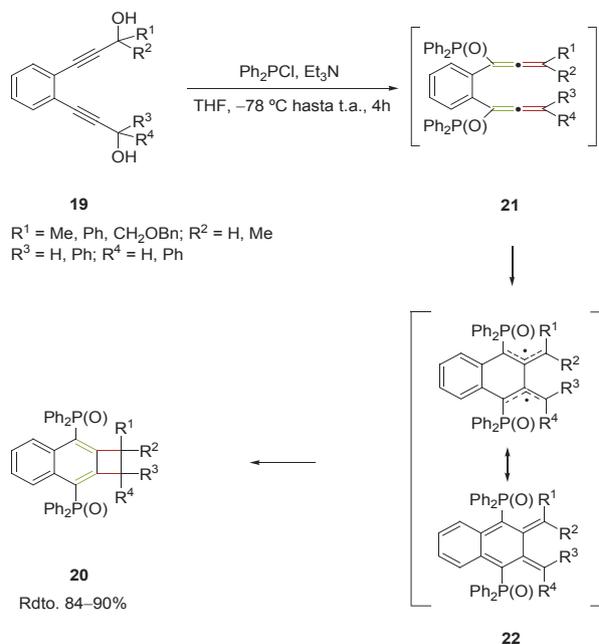
Por otro lado, se ha observado que la sustitución en la posición terminal del alquino en los aleninos de partida es un requisito fundamental para que la reacción de cicloadición [2+2] tenga lugar. Generalmente, en estos casos los aductos distantes se aíslan como únicos regioisómeros. En este contexto, Brummond y colaboradores han descrito que el tratamiento con microondas de los alquinilalenos **15** y **16** en el seno de un líquido iónico permite obtener los ciclobutenos bicíclicos **17** y **18**, respectivamente (Esquema 11).^[30] Los autores han observado que la reacción tiene lugar con completa regioselectividad involucrando el doble enlace externo del aleno.



Esquema 11. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en los aleninos **15** y **16** promovida por microondas.

Como ya se ha comentado anteriormente, los alcoholes propargílicos son excelentes precursores de las correspondientes especies alénicas. A modo de ejemplo, Kitagaki y Mukai han

descrito que el tratamiento de los alcoholes bis-propargílicos **19** con cloroalquilfosfinas permite obtener de manera exclusiva los ciclobutanos **20**, con buenos rendimientos en la mayor parte de los casos estudiados.^[31] Los autores explicaron los resultados obtenidos a través de un reordenamiento [2,3]-sigmatrópico de los compuestos **19**, los cuales evolucionarían a los bisalenos **21**. A continuación, los intermedios **21** experimentarían espontáneamente la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular involucrando la formación de especies intermedias de tipo biradicalario **22** (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de cicloadición [2+2] de los alcoholes bis-propargílicos **19** a través de los bisalenos **21**.

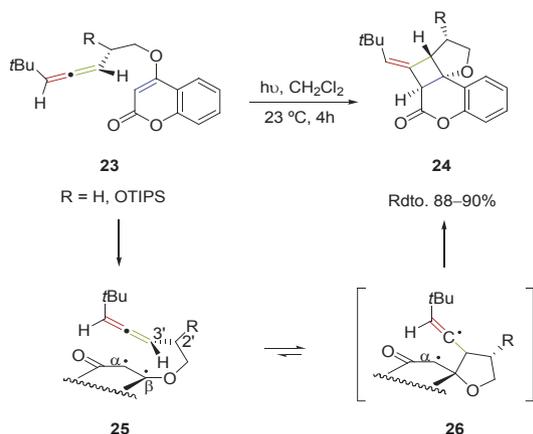
La reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en condiciones fotoquímicas

La reacción de fotocicloadición [2+2] destaca por ser una de las transformaciones fotoquímicas más utilizadas.^[32] En particular, esta metodología se ha utilizado con éxito en la preparación de productos naturales.^[33] De hecho, la reacción fotoquímica de cicloadición [2+2] de alenos monosustituídos con enonas quirales es una estrategia sintética muy útil para la preparación de estructuras policíclicas.^[34] En este contexto, es importante destacar las aportaciones de Weisner en la preparación de productos naturales.^[35]

El mecanismo y la regioselectividad de la reacción de fotocicloadición de alenos con enonas cíclicas se ha debatido intensamente.^[36] En concreto, Kice y colaboradores han contribuido al estudio de la regioselectividad de la reacción de cicloadición [2+2] de enonas conjugadas a alenos mediante la adición de radicales a alenos.^[37]

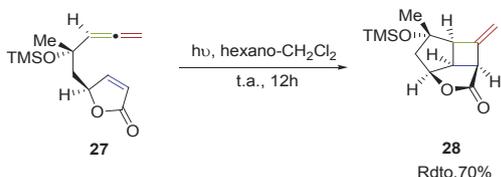
El grupo de Carreira ha descrito la reacción de fotocicloadición [2+2] intramolecular de los alenos **23** para obtener los aductos **24** con rendimientos buenos o muy buenos en muchos casos (Esquema 13).^[38] Para explicar la inducción asimétrica observada los autores se basaron en el modelo propuesto por Becker.^[39] De acuerdo con este modelo, el carbono en posición

β del estado triplete de la enona **25** ataca al carbono menos impedido del aleno C3' para dar un intermedio biradicalario 1,4 **26**. Dicho intermedio sufriría inversión de espín y evolucionaría para dar los metilenciclobutenos **24** (Esquema 13). La formación del enlace C β -C3' en los biradicales **26** está cinéticamente favorecida y explicaría la elevada inducción asimétrica observada en los fotocicloadductos **24** obtenidos.



Esquema 13. Fotocicloaddición [2+2] intramolecular de los alenos **23**.

Recientemente, se ha descrito una aplicación sintética de la fotocicloaddición [2+2] para preparar el esqueleto del producto natural bielschowskyisin. Los autores han descrito el tratamiento fotoquímico de la butenolida **27** para dar el triciclo[3.3.0]oxaheptano **28** como un único diastereoisómero y con buen rendimiento (Esquema 14).^[40]



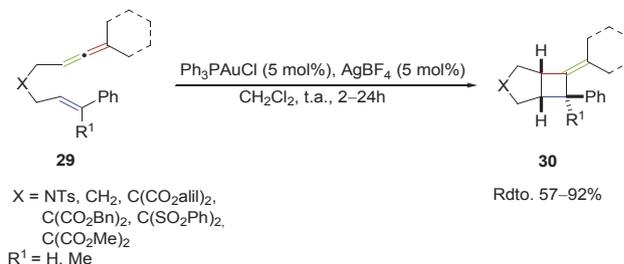
Esquema 14. Síntesis del triciclo [3.3.0]oxaheptano **28**, esqueleto del producto natural bielschowskyisin, vía reacción de fotocicloaddición [2+2] de la butenolida **27**.

La reacción de cicloaddición [2+2] intramolecular catalizada por metales

Las reacciones catalizadas por metales son una herramienta sintética muy útil en Síntesis Orgánica. En concreto, la reacción de cicloaddición [2+2] catalizada por metales es una reacción altamente selectiva, debido a que la complejación del metal al aleno modifica su reactividad.^[41] En general, el paso clave en esta aproximación sintética implica una reacción de eliminación reductora de los metalaciclopentanos o metalaciclopentenos intermedios que evolucionan para dar el anillo de cuatro miembros. Un aspecto interesante que nos ofrece esta aproximación es la oportunidad de llevar a cabo síntesis enantioselectivas utilizando ligandos quirales.

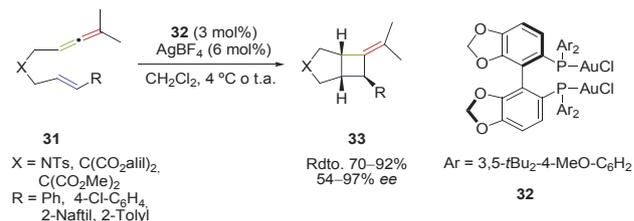
Uno de los catalizadores más eficaces tanto en catálisis heterogénea como homogénea es el oro, mostrando una extensa química de coordinación y una química organometálica muy

rica.^[42] En este contexto, Toste y colaboradores han descrito la reacción de cicloisomerización de los alenos **29** en presencia de cantidades catalíticas de Ph₃PAuCl/AgBF₄ para obtener los correspondientes aductos próximos **30** con buenos o muy buenos rendimientos en muchos casos (Esquema 15).^[43]



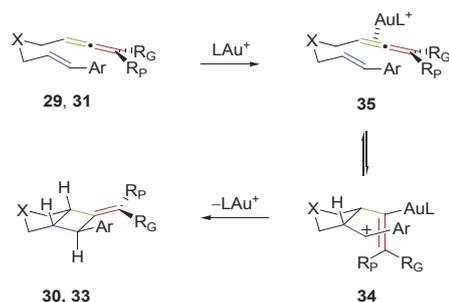
Esquema 15. Reacción de cicloaddición [2+2] intramolecular en los alenos **29** catalizada por oro (I).

Los autores han aplicado con éxito esta metodología a la síntesis enantioselectiva de ciclobutanos fusionados, utilizando cantidades catalíticas de un complejo quiral de oro (I). La reacción de los alenos **31** en presencia del catalizador generado in situ a partir de (*R*)-DTBM-SEGPHOS(AuCl)₂ **32** (3 mol%) y AgBF₄ (6 mol%) dio lugar a los correspondientes ciclobutanos **33** con rendimientos y enantioselectividades buenas o muy buenas en muchos casos (Esquema 16).



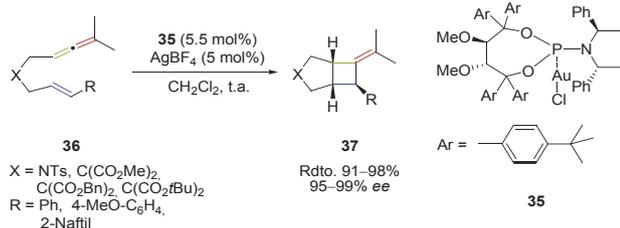
Esquema 16. Reacción de cicloaddición [2+2] intramolecular enantioselectiva en los alenos **31** en presencia del catalizador quiral **32**.

La formación de los ciclobutenos **30** y **33** se podría explicar a través de un mecanismo por pasos e involucraría intermedios de tipo carbocatiónico (Esquema 17). La reacción de adición nucleófila del alqueno a la agrupación alénica activada por el oro (I) daría lugar al intermedio carbocatiónico **34** *cis*-disustituido, el cual evolucionaría hacia los correspondientes ciclobutenos **30** y **33**.



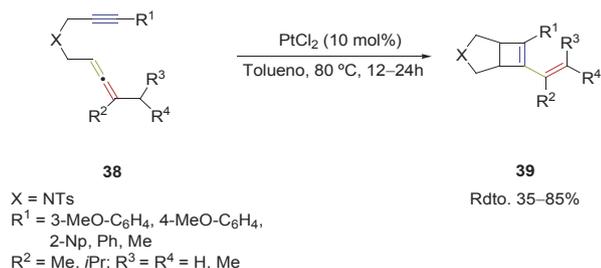
Esquema 17. Curso de reacción propuesto para explicar la reacción de cicloaddición [2+2] intramolecular de los alenos **29** y **31** catalizada por oro (I). R_G = sustituyente grande; R_P = sustituyente pequeño; L = ligando.

En un trabajo reciente, el grupo de Fürstner ha diseñado el catalizador de oro quiral **35** derivado del TADDOL, que supera los valores de selectividad descritos por Toste en sustratos relacionados.^[44] Así, la reacción de cicloadición [2+2] de los alenos **36** en presencia de dicho catalizador ha permitido obtener los ciclobutanos fusionados **37** con rendimientos y enantioselectividades excelentes (Esquema 18).



Esquema 18. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular enantioselectiva en los alenos **36** en presencia del catalizador quiral **35**.

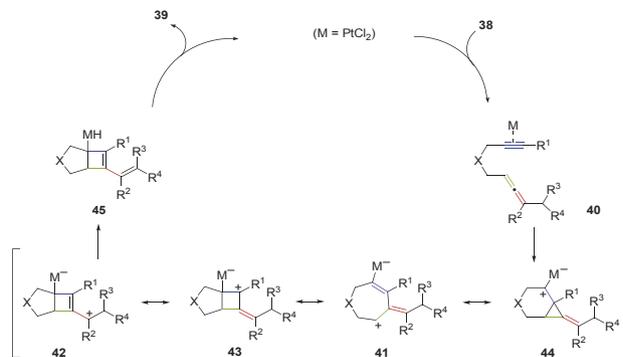
Por otro lado, se ha estudiado la utilización de complejos de platino en reacciones de cicloisomerización de eninos para obtener una gran variedad estructural de productos.^[45] En este contexto, Murakami y colaboradores han descrito que el tratamiento de los aleninos **38** en presencia de cantidades catalíticas de PtCl₂, permite obtener los correspondientes ciclobutenos bicíclicos **39** con rendimientos variables (Esquema 19).^[46]



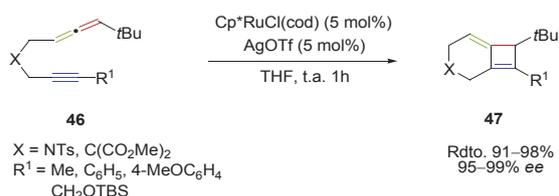
Esquema 19. Reacción de cicloisomerización de los aleninos **38** catalizada por PtCl₂.

El mecanismo que se propone para la formación de los ciclobutenos **39** se representa en el Esquema 20. Los autores han propuesto la coordinación del alquino al PtCl₂ para formar el complejo de platino (II) **40**, el cual sufriría una reacción de ciclación de tipo endo con el doble enlace interno de la agrupación alénica para dar el anillo de siete miembros. El carbocatión resultante **41** estaría en resonancia con los carbocationes **42**, **43** y **44**. Así, el carbocatión relativamente más estable **42** abstraería un protón del grupo metilo, y finalmente la especie **45** sufriría una reacción de eliminación reductora para dar los compuestos **39**.

En otra serie de estudios, se han descrito las reacciones de cicloisomerización catalizadas por complejos de rutenio como una herramienta sintética muy útil para la construcción de diferentes heterociclos carbonados.^[47] Saito y Sato estudiaron el comportamiento de los aleninos **46** en presencia de cantidades catalíticas de Cp^{*}RuCl(cod) a temperatura ambiente, obteniendo los cicloaductos **47** con rendimientos de buenos a excelentes en todos los casos (Esquema 21).^[48]

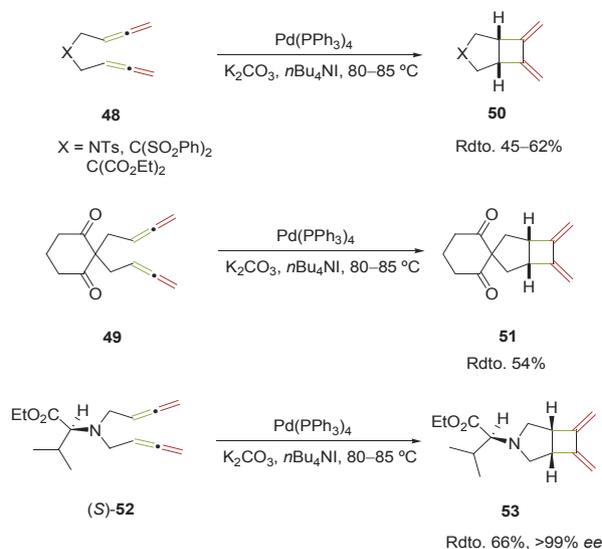


Esquema 20. Mecanismo propuesto para la reacción de cicloisomerización de los aleninos **38** catalizada por PtCl₂.



Esquema 21. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en los aleninos **46**.

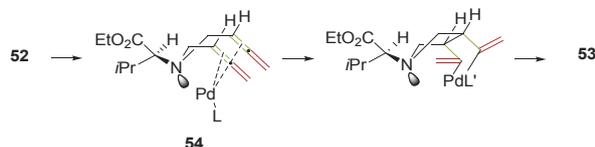
Finalmente, se recogen a continuación algunos ejemplos significativos de la química de bis-alenos. Se trata de un área hoy en día emergente donde se pueden encontrar varios ejemplos de reacciones catalizadas por metales.^[49] En este contexto, el grupo de Ma ha descrito la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en los bisalenos **48** y **49** utilizando Pd(0) como promotor metálico, en presencia de *n*Bu₄NI y K₂CO₃. Los productos finales, los biciclos [3.2.0] **50** y **51**, se obtuvieron como únicos regioisómeros con buenos rendimientos (54–66%) (Esquema 22).^[50] Adicionalmente, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando el bisaleno **52**,



Esquema 22. Reacción de cicloadición [2+2] intramolecular de los bisalenos **48**, **49** y (*S*)-**52** catalizada por Pd(0).

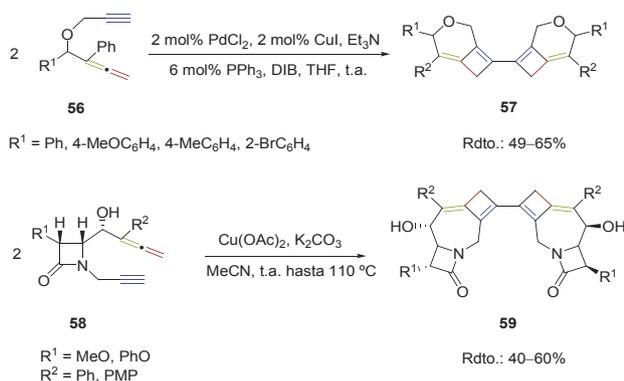
que contenía un resto de *L*-valina, se obtuvo el compuesto bicíclico **53** con un exceso enantiomérico superior al 99%, indicando que la reacción tenía lugar sin racemización del resto de α -aminoéster.

Los autores han justificado la elevada diastereoselectividad en la reacción de cicloadición [2+2] del 1,5-bisaleno (*S*)-**52** de acuerdo al mecanismo recogido en el Esquema 23. En primer lugar, se produciría la coordinación entre el átomo de paladio con el par de electrones libre del átomo de nitrógeno para dar el intermedio **54**. La formación exclusiva del aducto [2+2] **53** se podría justificar teniendo en cuenta que el átomo de paladio debe estar alejado del grupo ester.



Esquema 23. Modelo propuesto que explicaría la elevada diastereoselectividad de la reacción de cicloadición [2+2] del bisaleno **54**.

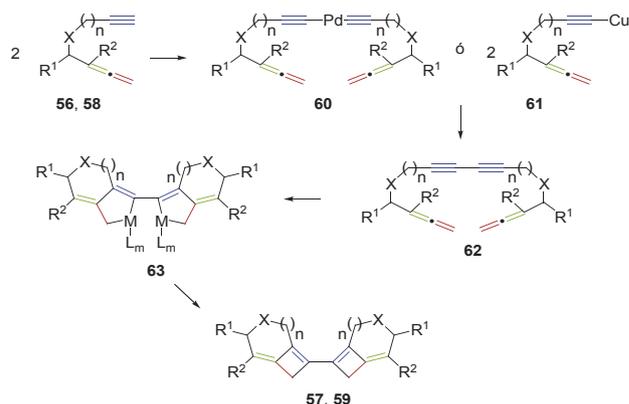
Recientemente, se ha descrito un nuevo proceso dominado en aleninos catalizado por paladio o promovido por cobre, que implica una reacción de homoacoplamiento de alquinos seguida de una doble reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos.^[51] Así, el tratamiento de los aleninos **56** en presencia de cantidades catalíticas de PdCl₂ y CuI ha permitido obtener los dímeros [2+2] **57** (Esquema 24). Sin embargo, cuando el proceso se estudió en los aleninos β -lactámicos **58** utilizando el sistema catalítico Pd–Cu, no se observó la formación de los correspondientes aductos [2+2]. Los dímeros **59** se obtuvieron con rendimientos de moderados a buenos cuando los compuestos **58** se trataron con cantidades estequiométricas de acetato de cobre y carbonato potásico como base.



Esquema 24. Reacción tandem de homoacoplamiento de alquinos seguida de una doble reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en los alenos **56** y **58**.

El curso de reacción que se ha propuesto para la formación de los compuestos **57** y **59** se ha justificado mediante un proceso tandem de homoacoplamiento de alquinos seguido de una doble reacción de cicloadición [2+2] de los bisaleninos formados. El mecanismo involucra la formación de comple-

jos de dialquilpaladio del tipo **60** o de acetiluros de cobre del tipo **61**, los cuales evolucionarían hacia los correspondientes bisaleninos **62** (Esquema 25). La doble reacción de cicloadición [2+2] en los compuestos **62** tendría lugar mediante complejación regioselectiva de la especie metálica al alquino, para dar el complejo de tipo π **63**. A continuación, la reacción de acoplamiento seguida de eliminación reductora en los metalacíclopentenos intermedios **63** daría lugar a los dímeros [2+2] **57** y **59**.



Esquema 25. Curso de reacción propuesto para la formación de los compuestos **57** y **59**. M = Pd o Cu.

Conclusiones

En esta revisión se ha pretendido mostrar los ejemplos más recientes y destacados de la versión intramolecular de la reacción de cicloadición [2+2] en alenos. Así, ha quedado reflejado el potencial sintético de los alenos en esta transformación con el fin de obtener compuestos policíclicos, que poseen el anillo de ciclobutano o de ciclobuteno en su estructura, en diferentes condiciones de reacción. Por otro lado, se ha observado que la regioselectividad de los aductos [2+2] obtenidos depende principalmente de la naturaleza de los sustituyentes unidos a la agrupación alénica y/o al alqueno o alquino. Es previsible que la reacción de cicloadición [2+2] intramolecular en alenos sea una herramienta muy útil para la preparación de estructuras complejas, o de productos naturales.

Agradecimientos

C. A. agradece al Ministerio de Ciencia e Innovación (MCINN) su contrato como Investigador Ramón y Cajal (cofinanciado por el Fondo Social Europeo) así como al Profesor Dr Benito Alcaide y al Dr Pedro Almendros por su continuo apoyo.

Bibliografía

1. Para una revisión reciente de la reacción de cicloadición [2+2] en alenos, véase: B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 783–816.
2. B. S. Burton, H. Von. Pechmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 145–149.

3. E. R. H. Jones, G. H. Mansfield, M. C. Whiting *J. Chem. Soc.* **1954**, 3208–3212.
4. Para una revisión general de productos naturales y fármacos que contienen la unidad de aleno en su estructura, véase: a) A. Hoffmann-Röder, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196–1216; para trabajos recientes, véase: b) E. G. Lyakhova, A. I. Kalinovsky, A. S. Dmitrenok, S. A. Kolesnokova, S. N. Fedorov, V. E. Vaskovsky, V. A. Stonik, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6549–6552; c) S. Wang, W. Mao, Z. She, C. Li, D. Yang, Y. Lin, L. Fu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 2785–2788; d) G. Hu, K. Liu, L. J. Williams, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5493–5496.
5. a) “Biological Formation and Reactions”: C. H. Robinson, D. F. Covey en *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Ed.: S. Patai), Wiley, Chichester, 1980, pp. 451–485; b) *The Chemistry of the Allenes* Vol. 1 (Ed.: S. R. Landor), Academic Press, London, 1982.
6. Para su aislamiento y determinación estructural, véase: a) J. Meinwald, K. Erickson, M. Hartshorn, Y. C. Meinwald, T. Eisner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 2959–2962; b) Para su estudio estereoquímico, véase: T. E. DeVille, M. B. Hursthouse, S. W. Russell, B. C. L. Weedon, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1969**, 754–755.
7. a) T. Miyase, A. Ueno, N. Takizawa, H. Kobayashi, H. Karasawa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 1109–1117; b) S. Shimiyu, T. Miyase, A. Ueno, K. Usmanhani, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3399–3402; c) T. Miyase, A. Ueno, N. Takizawa, H. Kobayashi, H. Oguchi, *Phytochemistry* **1989**, *28*, 3483–3485; d) F. Abe, T. Yamauchi, *Phytochemistry* **1993**, *33*, 1499–1501.
8. a) P. J. Cox, S. Imre, S. Islimyeli, R. H. Thomson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 579–580; b) G. Guella, G. Chiasera, I. Mancini, A. Vztunc, F. Pietra, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1223–1231.
9. K. Kurata, A. Furusaki, K. Suehiro, C. Katayama, T. Suzuki, *Chem. Lett.* **1982**, 1031–1034.
10. a) *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds* (Ed.: S. Patai), Wiley, New York, 1980; b) H. F. Schuster, G. M. Coppola, *Allenenes in Organic Synthesis* Wiley, New York, 1984; c) C. J. Elsevier en *Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. E21a (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme, Stuttgart, 1995, pp. 537–566; d) *Modern Allene Chemistry* Vol. 1 y Vol. 2 (Eds.: N. Krause, A. S. K. Hashmi), Wiley-VCH, Weinheim, 2004; e) B. Alcaide, P. Almendros, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *16*, 3377–3383.
11. Para algunos ejemplos seleccionados, véanse: a) T. L. Jacobs, R. Akawie, R. G. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 1273–1287; b) J. W. Wheeler, R. H. Chung, Y. N. Vaishnav, C. C. Shroff, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 545–549; c) M. G. Steinmetz, R. T. Mayes, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2111–2121; d) W. R. Roth, U. Kowalczyk, G. Maier, H. P. Reisenauer, R. Sustmann, W. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1285–1287.
12. Para algunos ejemplos seleccionados, véanse: a) R. Highet, D. F. Covey, C. H. Robinson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3286–3289; b) A. S. K. Hashmi, J. W. Bats, J.-H. Choi, L. Schwarz, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7491–7496; c) N. Chinkov, N. Morlender-Vais, I. Marek, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6009–6010.
13. V. C. Christov, I. K. Ivanov, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2445–2454.
14. V. K. Brel, *Synthesis* **2001**, 1539–1545.
15. S. Dai, R. S. Pappas, G.-F. Chen, Q.-X. Guo, J. T. Wang, F. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8759–8761.
16. D. O. Spry, A. R. Bhala, *Heterocycles* **1986**, *24*, 1653–1661.
17. S. Thorand, F. Vögtle, N. Krause, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3721–3723.
18. a) D. Mesnard, J.-P. Charpentier, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, 15–22; b) D. Mesnard, J.-P. Charpentier, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1981**, *214*, 23–29; c) M. Oestreich, D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1881–1884.
19. a) N. Krause, G. Handke, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7229–7232; b) G. Handke, N. Krause, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6037–6040.
20. Para algunos ejemplos seleccionados, véanse: a) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4733–4734; b) P. Rona, P. Crabbé, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3289–3292; c) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5237–5240.
21. a) Y. Maruyama, K. Yamamura, I. Nakayama, K. Yoshiuchi, F. Ozawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1421–1429; b) J. W. Han, N. Tokunaga, T. Hayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12915–12916.
22. a) M. Satoh, Y. Nomoto, N. Miyaura, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3789–3792; b) Y. Matsumoto, M. Naito, Y. Uozumi, T. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1468–1469.
23. a) J. E. Baldwin, en *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 5 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 63–84; b) M. T. Crimmins, en *Comprehensive Organic Synthesis* Vol. 5 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon Press, Oxford, 1991, pp. 123–150; c) *The Chemistry of Cyclobutanes* (Ed. Z. Rappoport), J. F. Liebman, Wiley, 2005; d) *Stereoselective Synthesis, Methods of Organic Chemistry* (Houben-Weyl), Vol. 5 (Eds.: G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann), Thieme: Stuttgart, Germany, 1996, pp. 3061–3125; e) E. Lee-Ruff, G. Mladenova, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483.
24. Para una revisión reciente, véase: a) J. C. Namyslo, D. Kaufmann, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1485–1538. Para algunos ejemplos seleccionados de fragmentación y expansión del anillo de ciclobutano, véanse: b) M. Murakami, S. Ashida, T. Matsuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6932–6933; c) P. A. Wender, N. M. Deschamps, R. Sun, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3957–3960; d) N. Maulide, I. E. Markó, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3757–3760; e) B. M. Trost, J. Xie, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6231–6242; f) J. M. Um, H. Xu, K. N. Houk, W. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6664–6665.
25. a) R. Hoffmann, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046–2048; b) R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781–853; c) *The Conservation of Orbital Symmetry* (Eds.: R. B. Woodward, R. Hoffmann), Academic Press, New York, 1970.
26. S. Inagaki, H. Fujimoto, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4693–4701.
27. D. J. Pasto, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 37–46.
28. a) A. Padwa, M. A. Filipkowski, M. Meske, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3776–3777; b) A. Padwa, M. Meske, S. S. Murphree, S. H. Watterson, Z. Ni, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7071–7080.
29. B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, M. C. Redondo, M. R. Torres, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1539–1546.
30. K. M. Brummond, D. Chen, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3473–3475.
31. S. Kitagaki, Y. Okumara, C. Mukai, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10311–10320.
32. Para revisiones generales de la reacción de fotocicloadición [2+2], véanse: a) S. A. Fleming en *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry* Vol. 12 (Eds.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Dekker, New York, 2005, pp. 141–160; b) P. Margaretha en *Molecular and Supramolecular Photochemistry: Synthetic Organic Photochemistry* Vol. 12 (Eds.: A. G. Griesbeck, J. Mattay), Dekker, New York, 2005, pp. 211–237.

33. a) S. W. Baldwin en *Organic Photochemistry* Vol. 5 (Ed. A. Padwa), Dekker, New York, 1981, pp. 123–225; b) W. Oppolzer *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 135; c) A. C. Weedon en *Synthetic Organic Photochemistry* (Ed. W. M. Hospool), Plenum, New York, 1984, pp. 61–144; d) M. T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453–1473; e) D. I. Schuster en *Chemistry of enones* (Eds. S. Patai, Z. Rappoport), Wiley, New York, 1989, pp. 623–756; f) D. De Keukeleire, S. -L. He, *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359–380.
34. a) K. Wiesner, *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655–1658; b) S.L. Schreiber, *Science* **1985**, *227*, 857–863; c) M.T. Crimmins, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 1453–1473; d) C. M. Bowen, F. Liotta, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2003–2020.
35. K. Wiesner, V. Musil, K. J. Wiesner, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5643–5646.
36. a) K. Wiesner *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1655–1658; b) J.F. Blount, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4413–4416; c) D. Becker, M. Nagler, Z. Harel, A. Gillon, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2584–2590.
37. a) Y.-H. Kang, J. L. Kice, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5373–5374; b) J. L. Kice, Y.-H. Kang, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4739–4746.
38. E. M. Carreria, C. A. Hastings, M. S. Shepard, L. A. Yerkey, D. B. Millward *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6622–6630.
39. D. Becker, M. Nagler, Y. Sahali, N. Haddad, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4537–4543.
40. R. Miaou, S. G. Gramani, M. J. Lear, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1731–1733.
41. M. Lautens, W. Klute, W. Tam, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 49–92.
42. Para algunos trabajos seleccionados, véanse: a) A. S. K. Hashmi, G. J. Hutchings, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7896–7936; b) R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5382–5391; c) C.-W. Li, G.-Y. Lin, R.-S. Liu, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5803–5811; d) Q. Zhang, M. Cheng, X. Hu, B.-G. Li, J.-X. Ji, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7256–7257; e) C. Komer, P. Starkov, T. D. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5968–5969; f) D. Garayalde, E. Gomez-Bengoia, X. Huang, A. Goeke, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4720–4730.
43. M. R. Luzung, P. Mauleón, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12402–12403.
44. H. Teller, S. Flügge, R. Goddard, A. Füstner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1949–1953.
45. a) C. Bruneau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2328–2334; b) A. M. Echavarren, C. Nevado, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 431–436.
46. T. Matsuda, S. Kadowaki, T. Goya, M. Murakami, *Synlett* **2006**, 575–578.
47. Para revisiones generales, véanse: a) B. M. Trost, F. D. Toste, A. B. Pinkerton *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2067–2096; b) B. M. Trost, M. U. Frederiksen, M. T. Rudd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630–6666.
48. N. Saito, Y. Tanaka, Y. Sato, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4124–4126.
49. a) M. D. Clay, A. G. Fallis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4039–4042; b) S. M. Kim, J. H. Park, Y. K. Kang, Y. K. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4532–4535.
50. X. Jiang, X. Cheng, S. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8009–8013.
51. B. Alcaide, P. Almendros, C. Aragoncillo, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9987–9989.

2011 International Year of Chemistry

An Invitation To

43rd World Chemistry Congress

INTERNATIONAL UNION OF PURE AND APPLIED CHEMISTRY

"CHEMISTRY BRIDGING INNOVATION AMONG THE AMERICAS AND THE WORLD"

and

46th General Assembly International Union of Pure and Applied Chemistry

Jointly with

PRChem 2011
70th Annual Conference and Exhibition

Colegio de Químicos de Puerto Rico

July 30 – August 7, 2011
San Juan, Puerto Rico

For more information visit
www.iupac2011.org
or email to:
info@iupac2011.org

Sponsors:

Agilent Technologies Pfizer ACS Chemistry for Life Waters THE SCIENCE OF WHAT'S POSSIBLE™