

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

Departamento de Química



**CICLORREVERSIÓN DE IONES
RADICALES DE OXETANOS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Raúl Pérez Ruiz

Dirigida por:

Miguel A. Miranda Alonso

Valencia 2006

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA

Departamento de Química



**CICLORREVERSIÓN DE IONES
RADICALES DE OXETANOS**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Raúl Pérez Ruiz

Dirigida por:

Miguel A. Miranda Alonso

Valencia 2006

D. MIGUEL ÁNGEL MIRANDA ALONSO, Profesor
Catedrático de Química de la Universidad Politécnica de Valencia,

CERTIFICA: Que la presente tesis doctoral, titulada:
“Ciclorreversión de iones radicales de oxetanos”, ha sido
desarrollada por RAÚL PÉREZ RUIZ, bajo su dirección, en el
Departamento de Química de la Universidad Politécnica de Valencia.

D. Miguel A. Miranda Alonso

*“Que hablen de uno es espantoso. Pero
hay algo peor: que no hablen.”*

Oscar Wilde

AGRADECIMIENTOS

Es mucha la gente que ha estado a mi lado y que me gustaría agradecerles el apoyo que me han dado durante estos cuatro años de tesis doctoral:

En primer lugar agradecer a toda mi familia, en especial a mis padres que los he tenido siempre al lado tanto en lo bueno como en lo malo y apoyarme en todas las decisiones que he tenido que tomar. A mi hermana por aguantar mis malos humores por teléfono. Y a mi abuelita que la pobre me ha tenido que criar y ya es bastante....

A **Ana** por aparecer en mi vida durante este periodo de tesis y con la que quiero compartir este premio el resto de la vida.

A mi director de tesis, no solo por darme la oportunidad de realizar una tesis y trabajar en su grupo, sino también porque ha estado en momentos difíciles y ha sido un buen confidente.

A todos mis compañeros del laboratorio 2.2 y del grupo en general que han compartido conmigo momentos inolvidables:

- a **Marian** porque fue la primera en sufrir todas mis preguntas de principiante y, por supuesto, por ayudarme al máximo en todo lo que pudo. Además de soportar todas mis comidas de cabeza. Gracias.

- a los que compartí el lab. en mi primera época: **Zaideth, Jose Vicente, Edgar, Otman.**

- y a los de la segunda: **Nacho, Juan, Nourdinne, Liliana, Inma, Carlos** (cuantos chistes malos habéis tenido que aguantar, eh?).

- a las profes.....**Rosa, Chelo, Isa....**

- a los del ITQ: **Sergio, Jerome, Cecilia, Virgine, Jana, Marisa, Paco y Uwe.**

A **José Cabeza** por compartir conmigo esas horas de comida en el Galileo. Gracias amigo. También a **Ángel Cantín** por ayudarme en todo lo posible en esa jungla llamada ITQ.

A **Manolo Adelantado** que el pobre hombre lo hemos llevado de cabeza durante este tiempo para que nos arreglase todos y cada uno de los aparatos.

A los compañeros del lab 2.5 y 2.6: **Sergio, Esther, Carmela, Miriam, Belén, M^a Jesús, Ana Belén, Bea, Rosa, María.....**

Por último, agradecer a todos mis amigos, que afortunadamente son muchos, pero en especial quería nombrar a: **Liko, Mario, Dani, Jose, Llargo, Mister, Hueso y Juan Antonio** y sus respectivas. Por todo lo que hemos y vamos a pasar juntos.

De corazón, muchas gracias

ÍNDICE

Capítulo I. Introducción

I.1. Aspectos generales.....	1
I.1.1. Mecanismo de los procesos sensibilizados por TEF.....	8
I.2. Fotosensibilizadores.....	10
I.2.1. Sal de 2,4,6-trifenil(tia)pirilio.....	11
I.2.2. Metoxinaftalenos sustituidos.....	14
I.2.2.1. Reacciones fotosensibilizadas.....	16
I.3. Oxetanos.....	18
I.3.1. Preparación e interés sintético.....	18
I.3.2. Ciclorreversión de oxetanos.....	20
I.3.2.1. Reparación de los fotoproductos (6-4) en el ADN....	22
I.3.2.2. Cálculos teóricos sobre el mecanismo de CR de oxetanos en condiciones de TEF.....	25
I.3.2.3. Antecedentes experimentales de la CR de iones radicales de oxetanos.....	27
I.4. Metátesis de olefinas.....	34
I.5. Referencias bibliográficas.....	36

Capítulo II. Objetivos.....45

Capítulo III. Captura nucleofílica intermolecular del catión radical

1,4 de oxetano por acetonitrilo.....	51
III.1. Resultados y discusión.....	56
III.1.1. Síntesis del <i>trans,trans</i> -2-ciclopropil-3-fenil- 4-metiloxetano.....	56
III.1.2. Irradiaciones en estado estacionario.....	57
III.1.2.1. Seguimiento por CG-EM.....	57

III.1.2.2. Seguimiento por $^1\text{H-RMN}$	58
III.1.3. Aislamiento del aducto A	62
III.1.4. Mecanismo de la reacción.....	62
III.1.5. Generación del aducto A por vía no fotoquímica.....	65
III.2. Conclusiones.....	68
III.3. Parte experimental.....	69
III.3.1. Catalizadores.....	69
III.3.2. Reactivos.....	69
III.3.2.1. Síntesis y caracterización del oxetano 1	69
III.3.3. Productos.....	73
III.3.3.1. Caracterización del aducto A	73
III.3.3.2. Caracterización del aducto A'	77
III.4. Referencias bibliográficas.....	81

Capítulo IV. Ciclorreversión reductiva del	
<i>trans,trans</i>-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano	
por transferencia electrónica fotoinducida.....	83
IV.1. Resultados y discusión.....	87
IV.1.1 Síntesis del oxetano 4	87
IV.1.2. Irradiaciones sensibilizadas en estado estacionario.....	88
IV.1.3. Desactivación de la fluorescencia de 1-MN.....	90
IV.1.4. Principales mecanismos de desactivación del estado excitado singlete del fotosensibilizador.....	93
IV.1.5. Irradiaciones con resolución temporal (FDL).....	95
IV.1.5.1. Detección de especies transitorias de reacción.....	95
IV.1.5.2. Cálculo de la constante de desactivación del triplete de 1-MN.....	101

IV.1.6. Multiplicidad del estado excitado implicado en la transferencia electrónica: singlete frente triplete.....	104
IV.1.7. Estudios en estado estacionario y en tiempo resuelto en presencia de otros desactivadores.....	105
IV.1.7.1. Cálculo de la constante de desactivación del singlete y del triplete de 1-MN.....	105
IV.1.7.2. Contribuciones relativas de los diferentes caminos de desactivación.....	110
IV.2. Conclusiones.....	112
IV.3. Parte experimental.....	114
IV.3.1. Sensibilizadores.....	114
IV.3.2. Reactivos y productos.....	114
IV.3.3. Irradiaciones preparativas en estado estacionario.....	114
IV.3.4. Voltametría cíclica de 4 , 6a y 6b	118
IV.4. Referencias bibliográficas.....	120

Capítulo V. Estereodiferenciación en la ciclorreversión fotoquímica de diadas diastereoméricas metoxinaftaleno-oxetano.....

V.1. Resultados y discusión.....	127
V.1.1. Síntesis y caracterización de los oxetanos 8 y 9	127
V.1.2. Ciclorreversión fotosensibilizada de los oxetanos 8 y 9	136
V.1.3. Interacciones intramoleculares en los estados fundamentales y excitados.....	140
V.1.3.1. Interacciones en el estado fundamental.....	140
V.1.3.2. Interacciones en los estados excitados.....	143
V.1.3.2.1. Acetonitrilo como disolvente.....	144

V.1.3.2.2. Cloroformo como disolvente.....	148
V.1.4. Mecanismo de la reacción.....	151
V.2. Conclusiones.....	153
V.3. Parte experimental.....	154
V.3.1. Reactivos.....	154
V.3.1.1. (S)-Naproxeno.....	154
V.3.1.2. Síntesis y caracterización del oxetano 10	155
V.3.1.3. Síntesis y caracterización de 8 y 9	160
V.3.2. Fotoproductos.....	171
V.3.2.1. Síntesis y caracterización del fotoproducto 11	171
V.3.3. Figuras complementarias correspondientes a los espectros de FDL.....	175
V.4. Referencias bibliográficas.....	179

**Capítulo VI. “Foto-metátesis” de oxetanos bicíclicos por
transferencia electrónica.....181**

VI.1. Resultados y discusión.....	185
VI.1.1. Irradiaciones en estado estacionario.....	185
VI.1.2. Desactivación de los estados excitados.....	187
VI.1.2.1. Singlete.....	187
VI.1.2.1.1. Fotosensibilizador 1-MN.....	187
VI.1.2.1.2. Fotosensibilizador 2,7-DMN.....	191
VI.1.2.1.3. Contribuciones relativas de los diferentes caminos de desactivación del singlete de 1-MN....	194
VI.1.2.2. Triplete.....	195
VI.1.2.2.1. Fotosensibilizador 1-MN.....	195
VI.1.2.2.2. Fotosensibilizador 2,7-DMN.....	197

VI.1.2.3. Recapitulación: desactivación de los estados excitados.....	200
VI.1.3. Cálculo de los potenciales de reducción (Voltametría cíclica).....	201
VI.1.4. Termodinámica de la transferencia electrónica.....	202
VI.1.4.1. Fotosensibilizador 1-MN.....	202
VI.1.4.2. Fotosensibilizador 2,7-DMN.....	203
VI.2. Conclusiones.....	205
VI.3. Parte experimental.....	206
VI.3.1. Sensibilizadores.....	206
VI.3.2. Reactivos y productos.....	206
VI.3.3. Reacción de cicloconversión.....	207
VI.3.4. Tiempo de vida de fluorescencia del 2,7-DMN.....	208
VI.4. Referencias bibliográficas.....	210
Capítulo VII. Instrumentación.....	213
VII.1. Instrumentación general.....	215
VII.2. Instrumentación fotoquímica.....	218
VII.2.1. Irradiaciones con lámpara convencional.....	218
VII.2.2. Irradiaciones con fotorreactor multilámpara.....	219
VII.3. Fotólisis de destello láser.....	221
VII.4. Medidas de fluorescencia.....	225
Capítulo VIII. Conclusiones.....	229

RESÚMENES	235
CONTRIBUCIONES A CONGRESOS	249
PUBLICACIONES	253
ANEXO	257

Abreviaturas / Símbolos

ABREVIATURAS

BAHA = Hexacloroantimoniato de tris-(4-bromofenil)amónico

CI = Conversión interna

CIS = Cruce intersistemas

CDCl₃ = Cloroformo deuterado

CD₃CN = Acetonitrilo deuterado

CG-EM = Cromatografía de gases-espectro de masas

CHD = Ciclohexano

CR = Ciclorreversión

¹³C-RMN = Rasonancia magnética nuclear de carbono

D = Desactivador

1,4-DMN = 1,4-dimetoxinaftaleno

1,5-DMN = 1,5-dimetoxinaftaleno

2,6-DMN = 2,6-dimetoxinaftaleno

2,7-DMN = 2,7-diimetoxinaftaleno

F = Fuorescencia

FDL = Fotólisis de destallo láser

HPLC = Cromatografía Líquida de Alta Resolución

¹H-RMN = Resonancia magnética nuclear de protón

1-MN = 1-metoxinaftaleno

2-MN = 2-metoxinaftaleno

NOE = Nuclear Overhauser Effect

NOESY = Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy

NPX = S-Naproxeno

P = Fosforescencia
RTE = Retrotransferencia electrónica
S = Singlete
T = Triplete
TEF = Transferencia electrónica fotoinducida
TFD = Teoría funcional de la densidad
TTP⁺ = 2,4,6-trifenil(tia)pirilio
UV-Vis = Ultravioleta-visible

SÍMBOLOS

ΔG = Variación de energía libre
 $\Delta G_{ET} (S_1)$ = Variación de energía libre de una reacción de transferencia electrónica en la que está involucrado el estado excitado singlete.
 $\Delta G_{ET} (S_1)$ = Variación de energía libre de una reacción de transferencia electrónica en la que está involucrado el estado excitado triplete.
 Φ_f = Rendimiento cuántico de fluorescencia
 Φ_{CIS} = Rendimiento cuántico de cruce intersistemas
 δ = Desplazamiento químico
 ϵ = Constante dieléctrica
 λ = Longitud de onda
 τ_s = Tiempo de vida de singlete
 E_S = Energía de singlete
 E_T = Energía de triplete
 E^* = Potencial redox en el estado excitado
 $E_{D^{+\bullet}/D}$ = Potencial redox del dador electrónico

$E_{A/A^{\bullet}}$ = Potencial redox del aceptor electrónico

k_d = Constante de desactivación

$k_d(S_1)$ = Constante de desactivación del singlete

$k_d(T_1)$ = Constante de desactivación del triplete

k_F = Constante de fluorescencia

k_{CIS} = Constante de cruce intersistemas

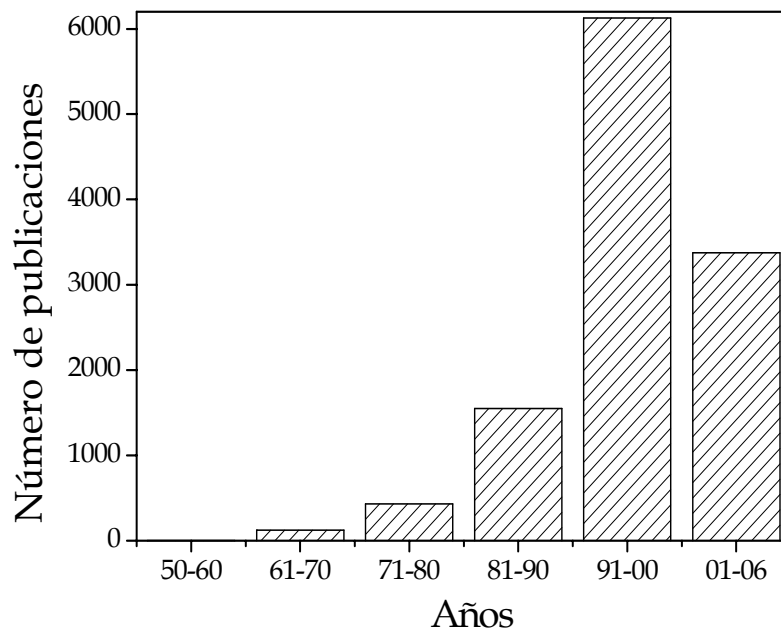
K_{SV} = Constante de Stern-Volmer

CAPÍTULO I: Introducción

I.1. ASPECTOS TEÓRICOS

Un proceso de transferencia electrónica fotoinducida (TEF) es aquel en el que se induce la reacción de un sustrato, que no absorbe la luz, por transferencia electrónica desde (o hacia) un fotosensibilizador excitado. A pesar de que ni se rompen ni se forman enlaces nuevos en el proceso de transferencia electrónica propiamente dicho, el comportamiento y las propiedades de las especies iónicas resultantes pueden ser muy diferentes de las de las moléculas neutras y esto puede conllevar importantes consecuencias sobre la reactividad química.

El interés por los procesos de TEF es relativamente reciente ¹ y empezó hacia la década de los sesenta con los trabajos de Weller, ² Marcus ³ y Hush. ⁴ Sin embargo, no fue hasta los años noventa cuando esta rama de la fotoquímica evolucionó de manera considerable, debido al desarrollo de nuevos métodos experimentales (Gráfica I.1). ⁵ Entre las técnicas más utilizadas cabe destacar la Polarización Nuclear Dinámica Inducida Químicamente (PNDIQ), la Resonancia de Spin Electrónico (RSE), la Espectroscopia Raman y, sobretodo, la Fotólisis de Destello Láser (FDL), la cual permite estudiar la cinética y detectar los intermedios de una reacción en la escala de nanosegundos, picosegundos e incluso femtosegundos.



Gráfica I.1. Histograma sobre el número de publicaciones por años acerca de los procesos de TEF. Búsqueda realizada en Scifinder Scolar escribiendo como tópico: “photoinduced electron transfer”.

Durante este tiempo se han podido estudiar procesos tanto en fase homogénea ⁶ como en fase heterogénea, ⁷ usando fotosensibilizadores anclados en soporte sólido, alcanzándose un alto grado de comprensión sobre los mecanismos de las reacciones. Esto ha permitido desarrollar nuevas rutas sintéticas para la obtención de nuevos compuestos orgánicos, ⁸ así como modelos teóricos para racionalizar los procesos observados. ^{1b}

Entre las aplicaciones más importantes donde las reacciones de TEF juegan un papel clave cabe destacar la química supramolecular de complejos organometálicos orientada al estudio de la fotosíntesis, ⁹ la

reparación enzimática del ADN, ¹⁰ el estudio de la conversión / almacenamiento de energía solar, ¹¹ y las aplicaciones en síntesis orgánica. ¹² Como ejemplo, la Figura I.1 muestra la aplicación de la TEF en procesos fotosintéticos en donde dos absorciones consecutivas de luz transforman la clorofila G1 en un mejor agente reductor, capaz de transferir sucesivamente dos electrones al NADP⁺.

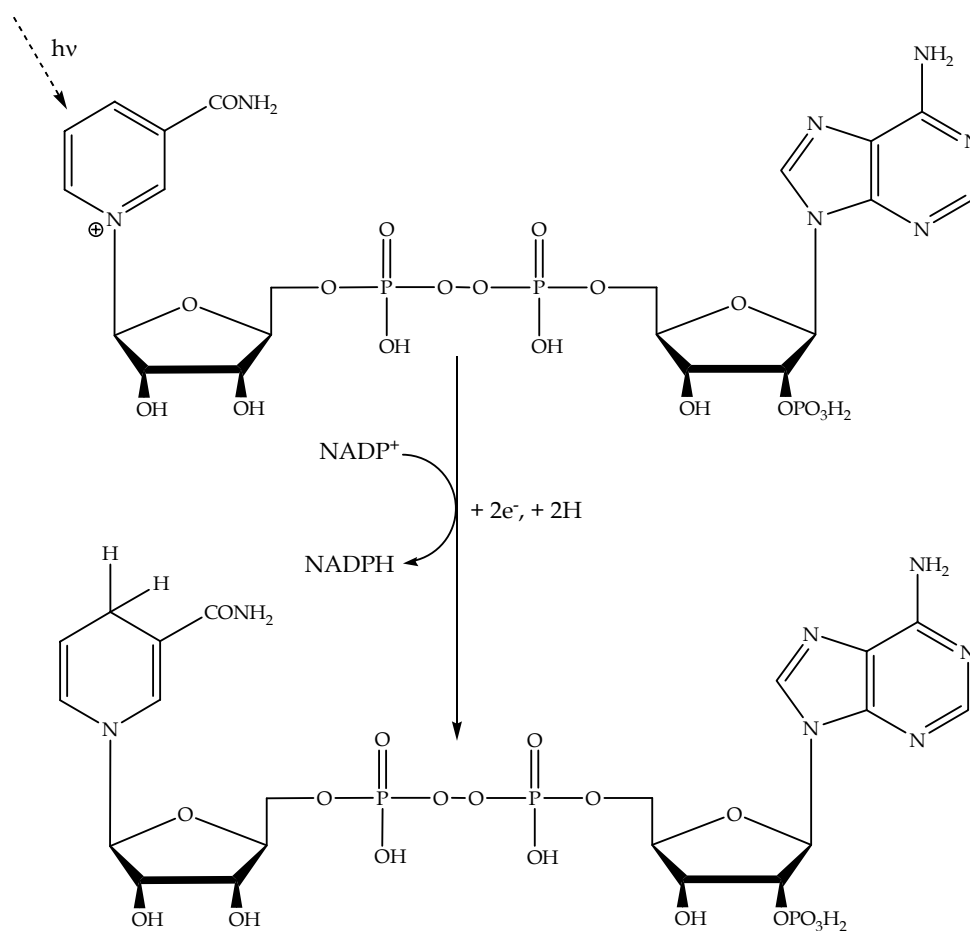


Figura I.1.

Sin embargo, para comprender estos procesos de TEF es necesario realizar el análisis del comportamiento de las moléculas en sus estados excitados y las distintas rutas de desactivación de los mismos. ^{1a} En el diagrama simplificado de Jablonski (figura I.2), se muestran los caminos más importantes que una molécula puede seguir cuando absorbe un fotón de luz, así como el rango de tiempo estimado típicamente para cada uno.

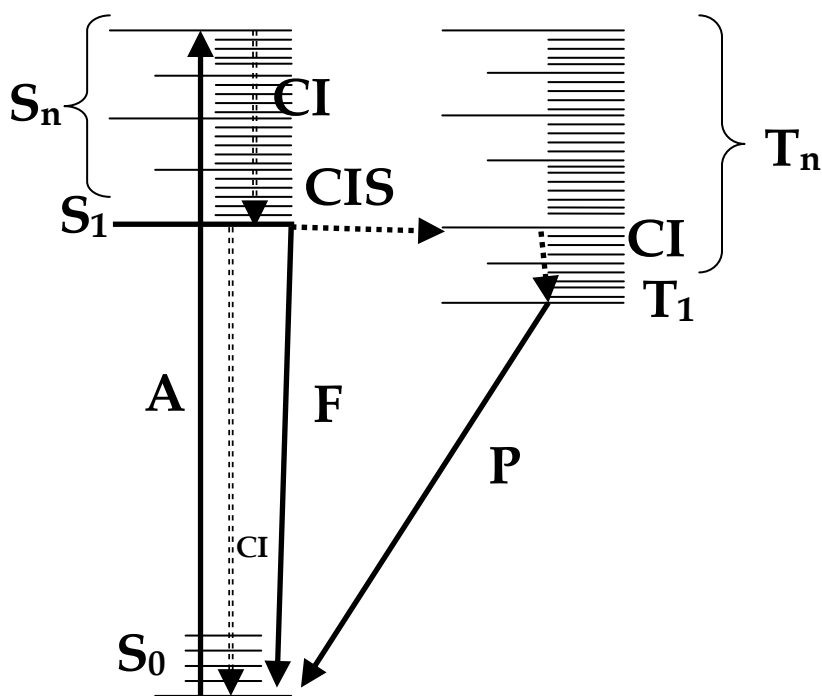


Figura I.2. Diagrama simplificado de Jablonski, donde se representan los diferentes niveles de energía (S = singlete y T = triplete) y los procesos desde los estados excitados de las moléculas que pueden ocurrir a partir de la absorción de la luz (A, 10⁻¹⁵ s); F = fluorescencia, 10⁻⁹-10⁻⁵ s; P = fosforescencia, 10⁻⁵-10⁻³ s; CI = conversión interna, 10⁻¹⁴-10⁻¹³ s; CIS = cruce intersistemas, 10⁻¹¹ s.

Así, por la absorción de luz, la molécula es promovida a un estado excitado singlete (S_n) cuya energía es degradada por relajación vibracional y conversión interna (CI) al primer estado excitado singlete (S_1). La desactivación de S_1 conlleva los siguientes procesos: fluorescencia (F), cruce intersistemas (CIS) a un estado excitado triplete (T_n) o CI al estado fundamental. Finalmente, moléculas que hayan llegado al T_1 , tras CI desde un estado excitado triplete superior (T_n), pueden relajarse al estado fundamental, por ejemplo mediante emisión de luz (fosforescencia, P).

Referente a las **especies involucradas en el proceso de TEF en disolución**, se tienen que analizar los movimientos de los reactivos (dadores (D) y aceptores (A) electrónicos) así como sus posiciones relativas en un determinado entorno molecular. Sus interacciones pueden dar lugar a complejos de encuentro, complejos de colisión, exciplexos, pares de iones en contacto y separados por el disolvente e iones libres.^{13, 14}

Los procesos de desactivación tienen lugar a partir del *complejo de encuentro*, cuyos componentes pueden interactuar entre si para dar *complejos de colisión*. Si la transferencia electrónica transcurre durante el tiempo de vida del complejo de colisión, éste puede evolucionar hacia un par de *iones en contacto* (IC) donde la transferencia ya se ha hecho efectiva. Dicho par está en equilibrio con un par de *iones separados por el disolvente*

(ISD). Dependiendo de la naturaleza del disolvente, el equilibrio estará desplazado hacia IC o hacia ISD. En disolventes polares los iones estarán solvatados, por lo que podrán ser completamente separados por el propio disolvente y dar *iones libres*. Asimismo, el complejo de colisión puede dar un *exciplejo*, que no es sino un complejo entre una molécula excitada y otra en estado fundamental que presenta una cierta separación de carga y un marcado momento dipolar. Los exciplejos suelen darse entre moléculas planas, que son capaces de adoptar una disposición espacial de tipo sándwich y viven lo suficiente como para emitir luz.

La **termodinámica** de una reacción viene dada por la medida de su fuerza motriz y está determinada por la variación de energía libre, ΔG .^{2, 15} Al tratarse de reacciones de TEF, la termodinámica está controlada por los potenciales de oxidación y reducción de las especies que intervienen en la reacción, así como por las energías de los estados excitados de las moléculas que absorben la luz. Así, por simplicidad y teniendo en cuenta que la TEF tiene lugar en disolución, la variación de energía libre viene dada mediante la ecuación de Rehm-Weller.²

Ecuación I.1.

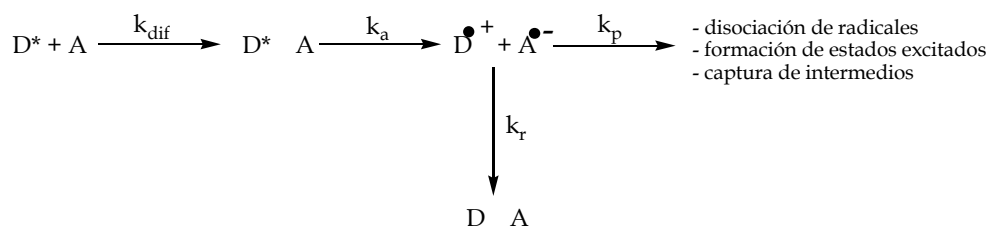
$$\Delta G_{TE} (\text{kcal/mol}) = 23.06 \times [E_{D^{+*}/D} - E_{A/A^{*}} + (2.6/\epsilon) - 0.13] -$$

$$E^* (S_1 \text{ o } T_1)$$

donde $E_{D^{+•}/D}$ y $E_{A/A^{•-}}$ son los potenciales redox del dador y del aceptor, respectivamente, y se miden en voltios (V), E^* (S_1 o T_1) es la energía del estado excitado (singlete o triplete) del sensibilizador, en kcal/mol, ϵ es la constante dieléctrica del disolvente. Por último, el término 23.06 es necesario para transformar las unidades y a fin de expresar el resultado final en kcal/mol.

Esta ecuación informa sobre la espontaneidad de una reacción de TEF en disolución. Por tanto, se podrá estimar, con una cierta aproximación, si el proceso va a ser favorable ($\Delta G < 0$, exergónico) o, por el contrario, desfavorable ($\Delta G > 0$, endergónico).

En cuanto a la **cinética** de la TEF, la velocidad de reacción es la resultante de varias contribuciones entre las que cabe destacar: ^{1b} la constante de velocidad de difusión de los reactivos para dar el complejo de colisión (k_{dif}), la constante de velocidad de transferencia electrónica controlada por la energía de activación en dicho complejo de colisión (k_a), la constante de velocidad para la retrotransferencia de un electrón (k_r) y, por último, la constante de velocidad controlada por la disociación de radicales, formación de estados excitados o captura de intermedios (k_p). ^{2, 16} En el esquema I.1 se muestran las especies que se tienen en disolución y las constantes asociadas al proceso de transferencia electrónica.



Esquema I.1

Para procesos en los que la TEF es claramente exergónica, si k_p y k_r no pueden competir la constante de desactivación del estado excitado del fotosensibilizador sólo depende de k_{dif} y k_a (ecuación I.2).

Ecuación I.2.

$$1/k_d = 1/k_a + 1/k_{dif}$$

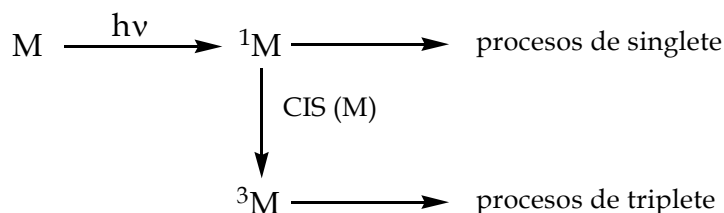
Si la TEF es muy rápida, $k_{dif} \ll k_a$ por lo que la velocidad del proceso de desactivación está controlada por difusión: $k_d \sim k_{dif}$. Si la TEF no es tan rápida ($k_a \ll k_{dif}$) ésta se convierte en la etapa limitante del proceso y entonces $k_d \sim k_a$.

I.1.1 Mecanismo de los procesos sensibilizados por TEF.

En términos generales, está ampliamente aceptado que los procesos de sensibilización pueden clasificarse en dos tipos: de transferencia electrónica y transferencia de energía. En los primeros, existe un intercambio electrónico neto entre el estado excitado del sensibilizador (singlete o triplete) y el estado fundamental del sustrato sensibilizado. En los procesos de transferencia de energía, el sensibilizador, en su estado

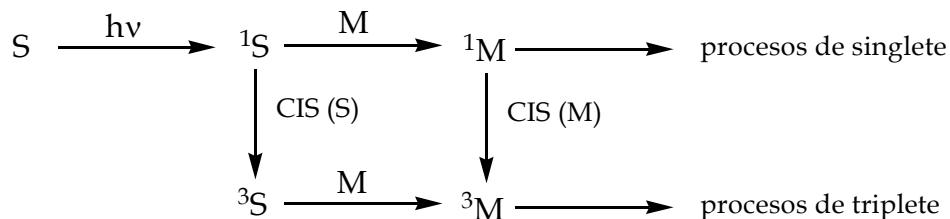
excitado singlete o triplete, actúa como dador de la energía adquirida fotoquímicamente, para dar lugar a los estados excitados singlete o triplete de la molécula fotosensibilizada. En el esquema I.2 se resumen los procesos mencionados, donde S es el sensibilizador y M el sustrato sensibilizado.

Irradiación directa

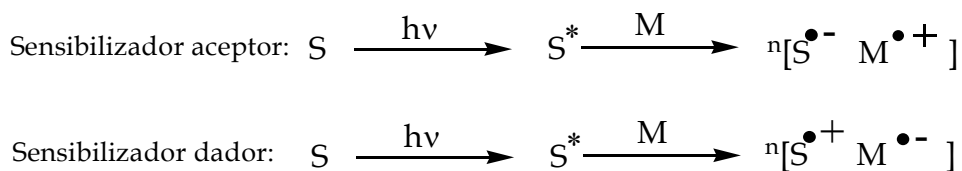


Irradiación sensibilizada

a) *Transferencia de energía*



b) *Transferencia electrónica*



Esquema I.2. Procesos básicos de sensibilización fotoquímica.

En los procesos sensibilizados por TEF el electrón puede ir desde M hasta S^* o desde S^* hasta M dependiendo de la naturaleza oxidante (aceptor) o reductora (dador) del sensibilizador en el estado excitado. En ambos casos se genera un par de iones radicales (catión radical y anión radical), cuya evolución puede variar dependiendo de la presencia de otras sustancias, de la polaridad del disolvente, etc.

I.2. FOTSENSIBILIZADORES

Una de las premisas más importante que se debe de tener en cuenta a la hora de diseñar un experimento de TEF es la elección del fotosensibilizador. Entre las propiedades que hay que tener en cuenta cabe destacar: capacidad oxidante o reductora de su estado excitado (singlete o triplete), absorción de la luz en una región del espectro en la que el sustrato no absorba (normalmente en el visible), solubilidad en disolventes orgánicos, baja toxicidad y peligrosidad.^{1b, 17}

Entre los sensibilizadores más utilizados tradicionalmente se encuentran los derivados cianoaromáticos, el cloranilo, las sales de (tia)pirilio, algunos complejos organometálicos, diversas tetrafenilporfirinas y derivados de los metoxinaftalenos.^{1b, 17-23} A continuación se describen algunas propiedades fotofísicas y fotoquímicas

de la sal del 2,4,6-trifenil(tia)pirilio como sensibilizador aceptor de electrones, así como de derivados del metoxinaftaleno como sensibilizadores dadores de electrones.

I.2.1. Sal de 2,4,6-trifenil(tia)pirilio

Las sales de pirilio y sus derivados se han utilizado ampliamente para desarrollar interesantes aplicaciones sintéticas y fotoquímicas.²⁴ Sin embargo, actualmente sus derivados son más utilizados como fotosensibilizadores en procesos de TEF debido a unas propiedades fotofísicas, fotoquímicas y redox idóneas para este fin.¹⁷

Así, las sales de pirilio se han utilizado para llevar a cabo variadas reacciones fotoquímicas entre las cuales destacan: dimerizaciones,²⁵ cicloadiciones,²⁶ ciclorreversiones,²⁷ isomerizaciones Z/E,²⁸ transposiciones sigmatrópicas,²⁹ oxigenaciones,^{30,31} deshidrogenaciones³² y fragmentaciones.³³⁻³⁵

Análogamente, la sustitución del oxígeno en los cationes pirilio por un azufre origina los correspondientes cationes tiapirilio (figura I.3), los cuales se comportan incluso como más energéticos aceptores de electrones desde sus estados excitados.³⁶

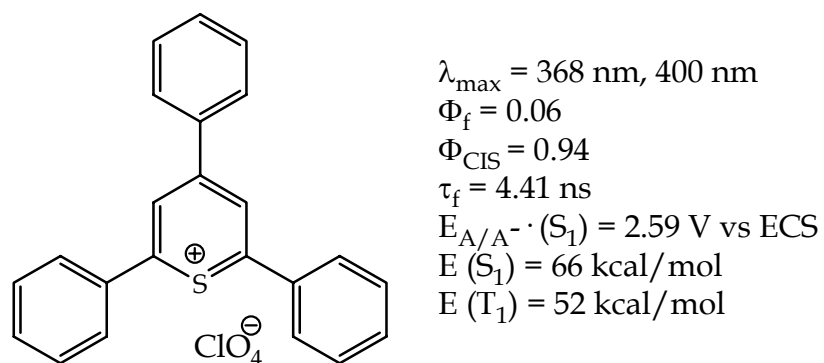
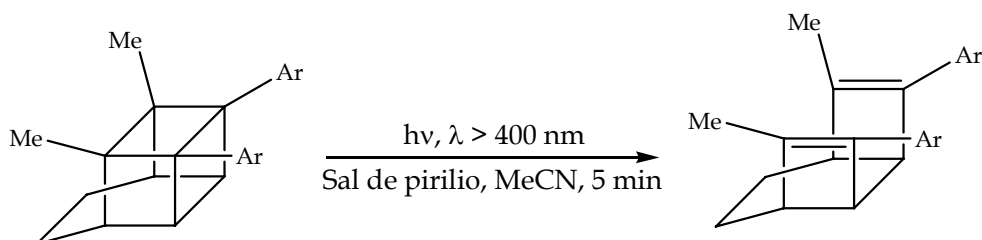


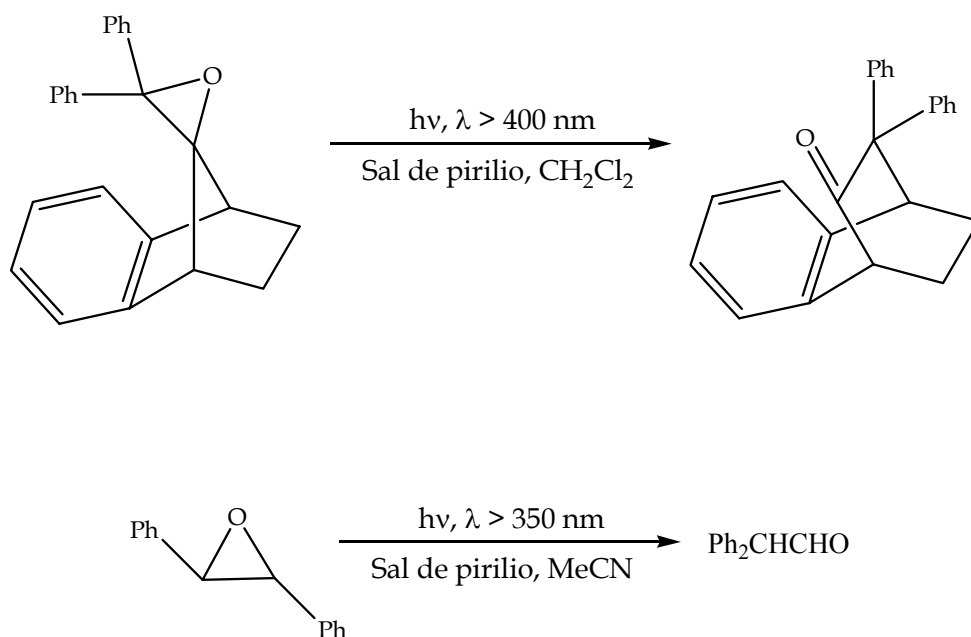
Figura I.3. Estructura del catión 2,4,6-trifenil(tia)pirilio (TTP⁺)

Muy pocos son los casos en los que las sales de (tia)pirilio han sido utilizadas como fotosensibilizadores para la ruptura de anillos pequeños. Solo se conocen algunos ejemplos relacionados con reacciones de TEF de ciclobutanos²⁷ y oxiranos.³³⁻³⁵

En los esquemas I.3 y I.4 se muestran los ejemplos de la ciclorreversión del compuesto caja del bishomocubano bifenil sustituido para dar olefinas,²⁷ así como la apertura de oxiranos por TEF.³³⁻³⁵

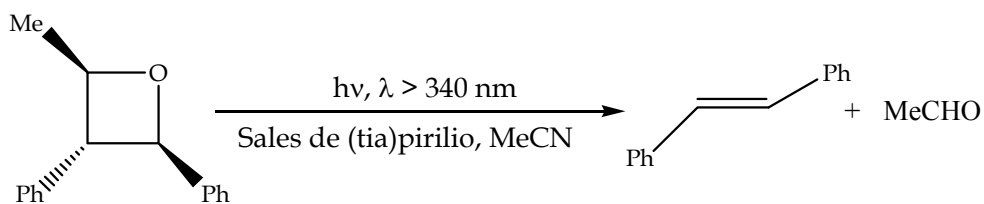


Esquema I.3. Ciclorreversión de un bishomocubano bifenil sustituido para dar olefinas.



Esquema I.4. Apertura de oxiranos por transposición sigmatrópica y fotoproducto resultante de la irradiación de óxidos de estilbeno.

Más recientemente, se ha estudiado en nuestro grupo con cierta profundidad la ciclorreversión de oxetanos por TEF usando las sales de (tia)pirilio como fotosensibilizadores (esquema I.5).³⁷⁻³⁹



Esquema I.5. Ciclorreversión del *trans,trans*-2,3-difenil-4-metiloxetano.

De estos estudios se llegó a la conclusión de que los procesos tenían lugar desde el estado excitado triplete de las sales de (tia)pirilio. Además, se observó que el TTP⁺ era el fotosensibilizador más eficiente, dando un rendimiento químico de la reacción cercano al 100 %.

I.2.2. Metoxinaftalenos sustituidos

Pocos ejemplos se conocen acerca del comportamiento de los derivados del metoxinaftaleno como fotosensibilizadores, a pesar de sus buenas propiedades como dadores de electrones.^{19, 20-23, 40} En la figura I.4 se muestran las estructuras de algunos de ellos.

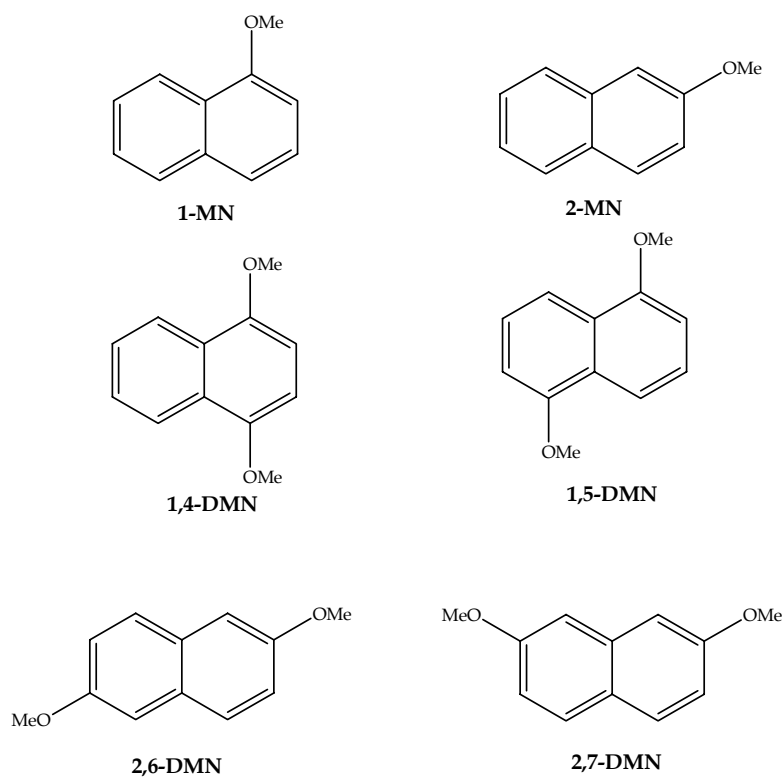


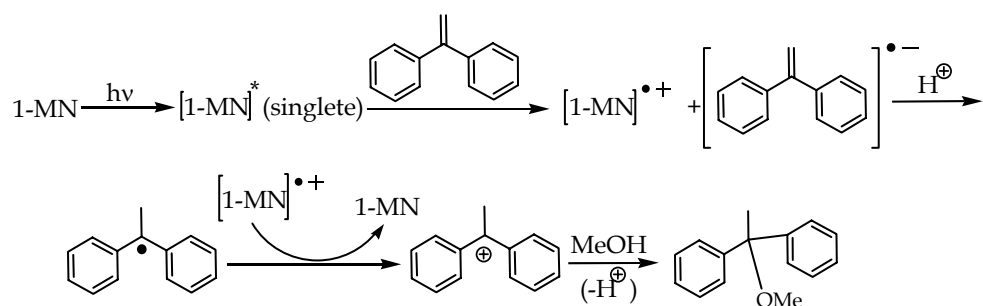
Figura I.4. Estructura de algunos derivados de los metoxinaftalenos.

	Φ_f^a	Φ_{CIS}^b	τ_f^c	$E_{ox}^*^d$	$E(S_1)^e$	$E(T_1)^f$
1-MN	0.36	0.64	13.6	1.4	89	59.8
2-MN	0.45	0.55	14.4	1.52	87	62.0
1,4-DMN	0.5	0.5	7.8	1.10	83.9	60.3
1,5-DMN	-	-	12.6	1.28	87.8	-
2,6-DMN	0.44	0.51	12	1.13	81.2	62.2
2,7-DMN	-	-	-	1.34	88.5	58.5

^a Φ_f = Rendimiento cuántico de fluorescencia; ^b Φ_{CIS} = Rendimiento cuántico de cruce-intersistemas; ^c τ_f = tiempo de vida de fluorescencia (ns); ^d E_{ox}^* = Potencial de oxidación (V vs ECS); ^e $E(S_1)$ = Energía de singlete (kcal/mol); ^f $E(T_1)$ = Energía de triplete (kcal/mol).

I.2.2.1. Reacciones fotosensibilizadas

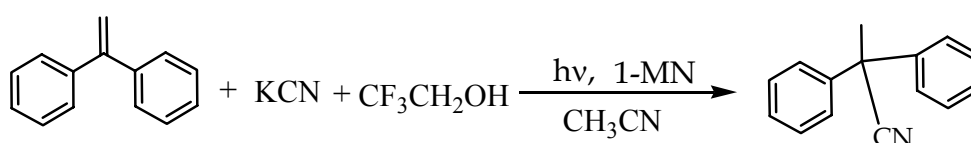
Arnold y colaboradores estudiaron la formación del anión radical del 1,1-difeniletileno mediante fotosensibilización por compuestos dadores de electrones, entre los que se encontraba el 1-metoxinaftaleno (1-MN).^{19b} Los fotoproductos revelaron una reacción de adición Markownikoff, cuyo mecanismo se muestra en el esquema I.6. Como se observa, la reacción tiene lugar desde el estado excitado singlete del 1-MN que tras una transferencia electrónica se obtiene el par de iones radicales. Bajo condiciones suaves de acidez, se obtenían productos provenientes de una adición de metanol de tipo Markownikoff a olefinas para obtener los correspondientes éteres.



Esquema I.6. Reacción del 1,1.difeniletileno fotosensibilizada por 1-MN en acetonitrilo/metanol.

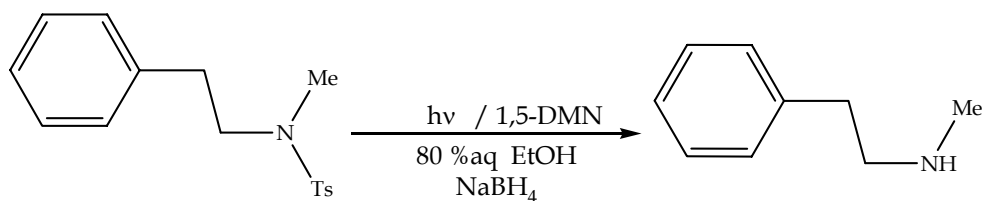
Otras reacciones se llevaron a cabo irradiando los mismos reactivos en presencia de cianuro potásico (KCN) y 2,2,2-trifluoroetanol

obteniéndose nitrilos. El hecho de que el 2,2,2-trifluoroetanol sea una fuente de protón no nucleofílica tuvo como resultado la formación de sólo una pequeña cantidad de trifluoroéter, en comparación con la de nitrilo, cuando el 1,1-difeniletileno era irradiado en presencia del sensibilizador 1-MN (esquema I.7).



Esquema I.7. Reacción del 1,1-difeniletileno en presencia de cianuro potásico y 2,2,2-trifluoroetanol fotosensibilizada por 1-MN.

En relación con los metoxinaftalenos di-sustituídos, un ejemplo claro lo encontramos en estudios de fotólisis cuando *N*-tosilaminas eran irradiadas en etanol acuoso en presencia de compuestos aromáticos dadores de electrones como el 1,5-dimetoxinaftaleno (1,5-DMN) y un agente reductor como el borohidruro sódico.²¹ Se obtuvo una destosilación fotoquímica bastante fácil dando las correspondientes aminas en unos buenos rendimientos (84%). Además, estudios basados en la desactivación de fluorescencia, medidas de rendimiento cuántico y cálculos de variación de energía libre mostraron que el proceso implicaba una TEF (esquema I.8).

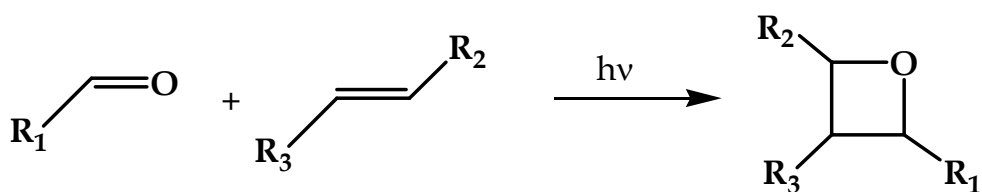


Esquema I.8.

I.3. OXETANOS

I.3.1. Preparación e interés sintético

La primera fotocicloaddición entre un compuesto carbonílico aromático (benzaldehído) y un alqueno (2-metil-2-buteno) fue publicada por Paternò y Chieffi en 1909.⁴¹ Ya en los cincuenta, Büchi y colaboradores confirmaron la estructura del oxetano como producto mayoritario.⁴² De ahí la denominación de la reacción que se conoce como la fotocicloaddición de Paterno-Büchi e implica un compuesto carbonílico y una olefina (esquema I. 9).

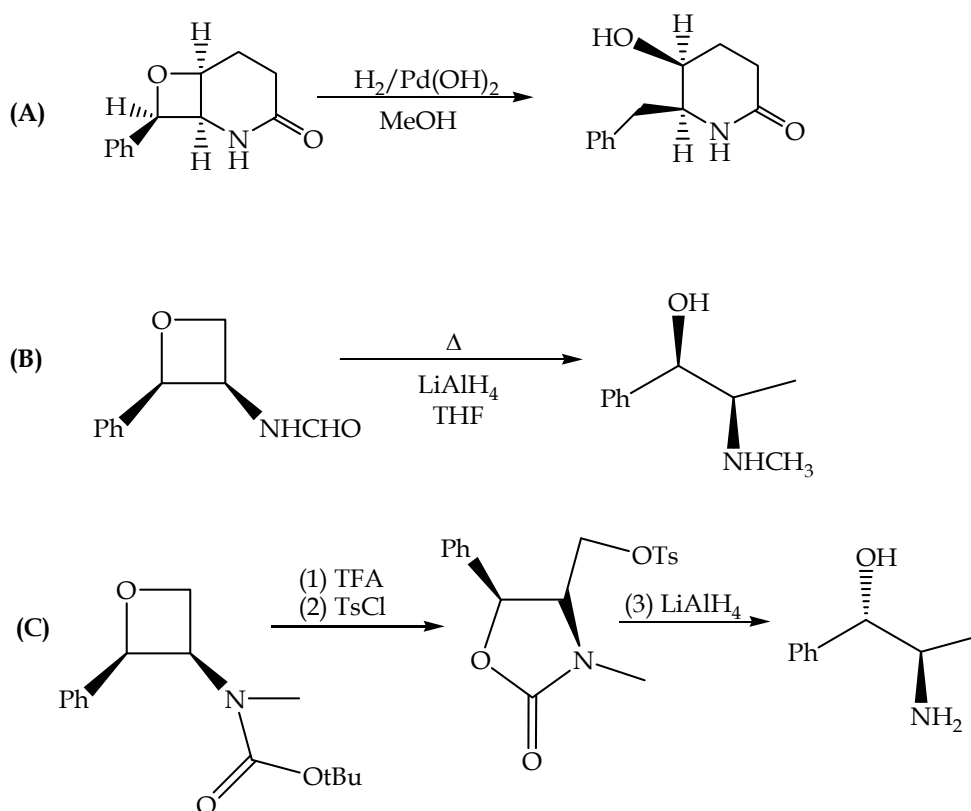


Esquema I.9. Fotocicloaddición de Paternò-Büchi.

A pesar de que esta reacción ha sido ampliamente estudiada desde el punto de vista sintético⁴³ y mecanístico,⁴⁴ recientemente ha despertado

gran interés en el campo de la química asimétrica, donde en determinadas condiciones es posible la obtención de productos diastereoméricamente puros que se pueden utilizar como fármacos.^{45, 46a} Asimismo, los oxetanos pueden actuar como reactivos para obtener mediante vía química (hidrogenólisis, ataque nucleofílico, termólisis)⁴⁵⁻⁴⁸ o fotoquímica nuevos sustratos de interés. En el esquema I.10 se muestran algunos ejemplos de apertura de oxetanos mediante estos métodos.^{46a, b, c}

La reactividad química de los oxetanos, así como sus aplicaciones sintéticas, han sido ampliamente revisadas recientemente por *T. Bach*.^{45, 46a}

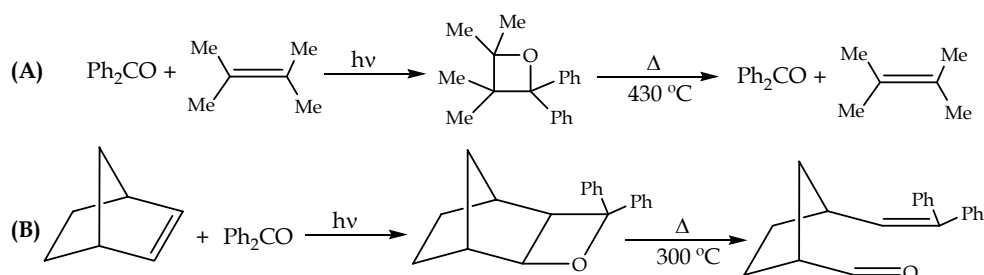


Esquema I.10. (A) Síntesis de 6-arilmetil-5-hidroxipiperidin-2-onas mediante hidrogenólisis.^{46b} (B) Síntesis de *cis*-1,2-aminoalcoholes por ataque nucleofílico intermolecular de hidruro.^{46c} (C) Síntesis de *trans*-1,2-aminoalcoholes a partir de *cis* aminooxetanos por ataque nucleofílico intramolecular.^{46a}

I.3.2. Ciclorreversión de oxetanos

La ciclorreversión (CR) de oxetanos en condiciones de termólisis tiene una gran utilidad sintética, ya que puede dar lugar a productos formales de metátesis carbonilo-olefina.^{47, 48} Jones y colaboradores fueron de los primeros en estudiar este tipo de reacciones pirolizando varios

compuestos modelo bajo corriente de aire caliente. De esta manera se estudió la regioselectividad de la ruptura térmica de oxetanos (esquema I.11).⁴⁷



Esquema I.11. Termólisis de oxetanos

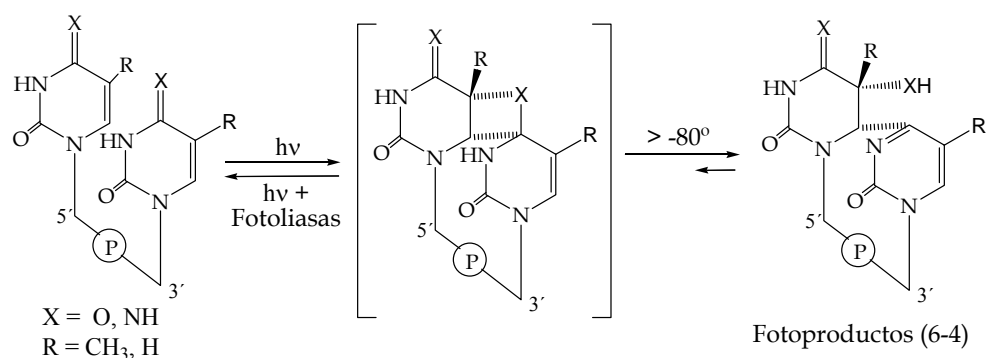
Como se aprecia en el esquema I.11, la fragmentación de oxetanos dio lugar bien a la formación de los productos de partida empleados para la síntesis de los oxetanos (A), o bien a los productos de metátesis carbonilo-olefina con regioselectividad contraria (B).

Sin embargo, a pesar del potencial sintético de estas reacciones de termólisis para obtener productos de ciclorreversión/metátesis existen algunos inconvenientes en cuanto a su aplicación. A primera vista es claro que las condiciones de reacción son muy drásticas, poco selectivas y difíciles de controlar. Además, no se pueden aplicar en aquellos casos donde los fotoproductos se descompongan o reaccionen a temperatura tan elevada.

I.3.2.1. Reparación de los fotoproductos (6-4) en el ADN.

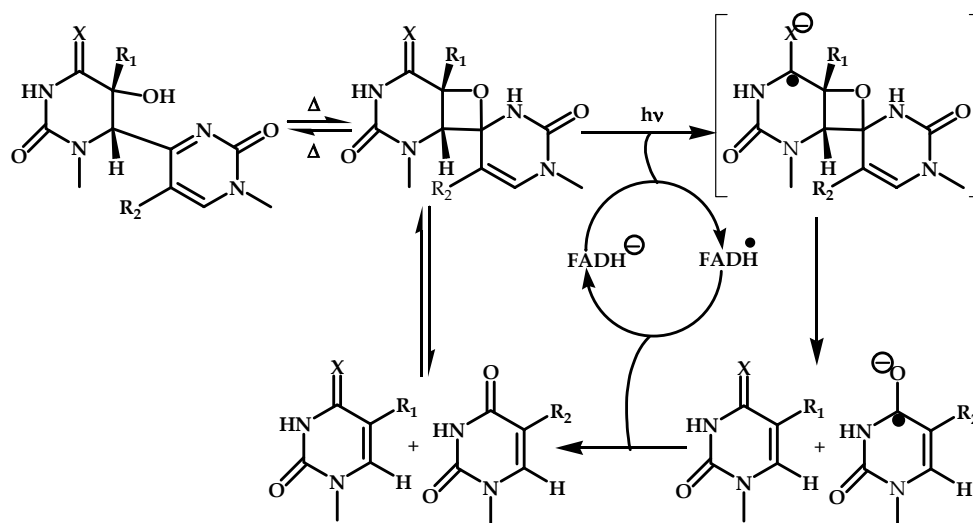
La ciclorreversión de oxetanos en condiciones de TEF ha despertado un gran interés durante esta última década debido a su implicación en la reparación fotoenzimática del daño al ADN. ^{37-39, 49-56}

La exposición de las células a la radiación ultravioleta puede formar una variedad de lesiones en el ADN con efectos mutagénicos, cancerígenos e incluso letales. ⁵⁷ Uno de estos efectos incluye la formación de los fotoproductos (6-4) (esquema I.12). ⁵⁸ Éstos implican la formación de un enlace covalente entre dos pirimidinas adyacentes en la misma hebra y la transferencia limpia de un átomo de oxígeno o de nitrógeno desde la base 3' a la base 5'. Los aductos de este tipo se forman a través de una reacción inicial de Paterno-Büchi, que involucra el doble enlace C₅-C₆ de la pirimidina en 5' con el carbonilo en la posición 4 de la pirimidina en 3'. El oxetano (ó azetidina) intermedio sufre una apertura del anillo, proporcionando los fotoproductos observados.



Esquema I.12. Formación de los fotoproductos (6-4).

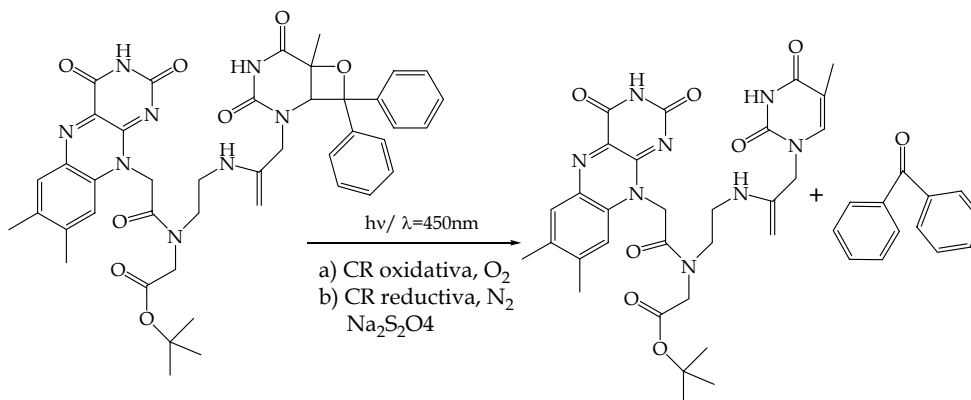
La reparación de estas lesiones en los sistemas biológicos sigue un mecanismo análogo a una transferencia electrónica reductiva, establecida para los dímeros de tipo ciclobutano de bases pirimidina del ADN.⁵⁴ Este proceso tiene lugar gracias a la acción de la enzima fotoliasa^{52a, 53} cuyo “*modus operandi*” implica una transferencia fotoquímica de un electrón desde una flavina desprotonada y reducida al oxetano (esquema I.13).^{59, 60}



Esquema I.13. Mecanismo propuesto para la reparación del daño al ADN por fotoliasas: regeneración de los monómeros iniciales a partir de los dímeros (6-4), a través de un intermedio de tipo oxetano.

Kim y colaboradores ⁵⁴ propusieron por primera vez este mecanismo de reparación que consiste en la formación de un oxetano en el centro activo de la enzima. Este oxetano fragmentaría rápidamente en condiciones de transferencia electrónica, puesto que la reorganización no es posible energéticamente si el oxetano está en forma neutra. Posteriormente, Carell y colaboradores ^{52a} sintetizaron un oxetano estable unido covalentemente a una flavina y comprobaron que sólo la flavina reducida y desprotonada era capaz de transferir un electrón escindiendo el oxetano.

Más recientemente, Diederichsen y colaboradores ^{52c} usaron modelos similares a los de Carell y estudiaron la CR de oxetanos en condiciones tanto oxidativas como reductivas (Esquema I.14).

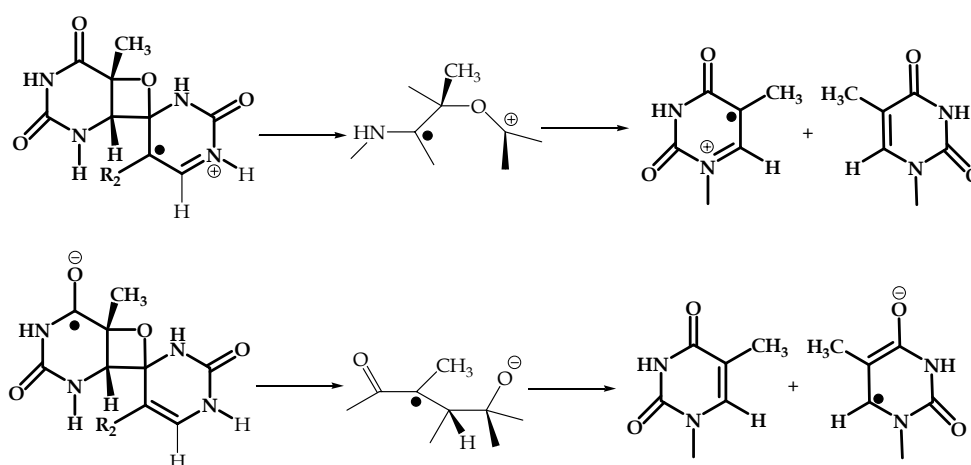


Esquema I.14.. Ciclorreversión de un oxetano modelo que incorpora una flavina para el estudio de la reparación de los fotoproductos (6-4) del ADN.

I.3.2.2. Cálculos teóricos sobre el mecanismo de CR de oxetanos en condiciones de TEF.

Cálculos teóricos semiempíricos han mostrado que los oxetanos intermedios hipotéticos fragmentan de una manera espontánea después de su oxidación o reducción. ⁵¹ Estos cálculos (AM1 y PM3) han permitido estimar la variación de energía libre de la reacción por la ruta oxidativa, reductiva o neutra, así como el camino de reacción más probable en cada caso. En fase gas, la rotura de los aniones radicales es más exergónica que la de los cationes radicales, y ambas más que la fragmentación neutra.

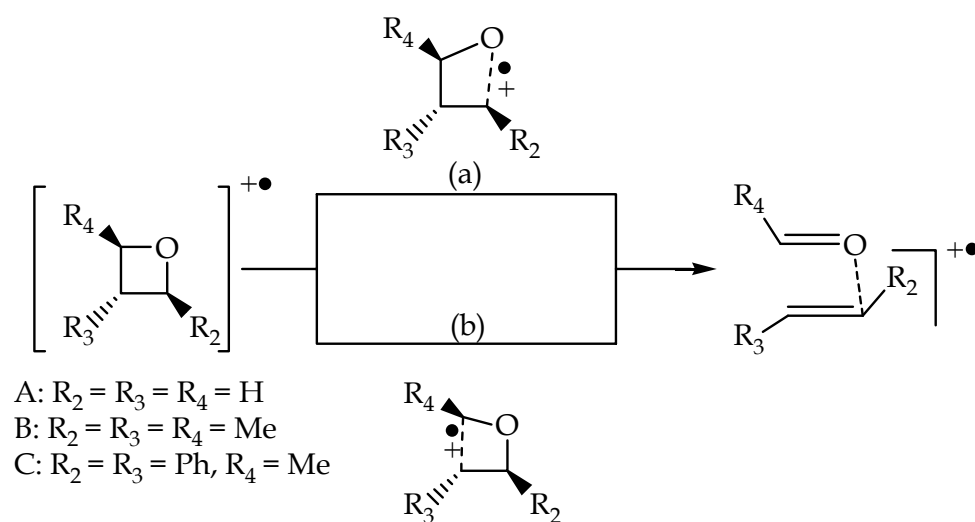
Se ha propuesto un mecanismo por pasos para ambos caminos de reacción, donde la CR oxidativa por transferencia electrónica transcurriría con ruptura inicial del enlace C-C; por el contrario, la CR reductiva lo haría con ruptura C-O (esquema I.15).



Esquema I.15. Rutas propuestas para la CR de oxetanos según cálculos teóricos: ruta oxidativa (superior) y ruta reductiva (inferior).

Más recientemente,⁶¹ se han realizado estudios teóricos TFD (teoría funcional de la densidad, nivel UBP3LYP/6-31G*) a un nivel más elevado que los anteriormente mencionados, usando cationes radicales de oxetanos modelo. En el esquema I.16 se muestran los diferentes fragmentos asociados a la CR. Los resultados respaldan que el mecanismo de CR de cationes radicales de oxetanos, en fase gas, es un proceso concertado pero

asincrónico, donde la rotura del enlace C₃-C₄ es más avanzada que la rotura del enlace O-C₂. Esto permitiría una reordenación favorable de la densidad de spin desde el oxetano catión radical (con la densidad de spin localizada principalmente en el oxígeno) al catión radical del alqueno el cual era uno de los fotoproductos finales.



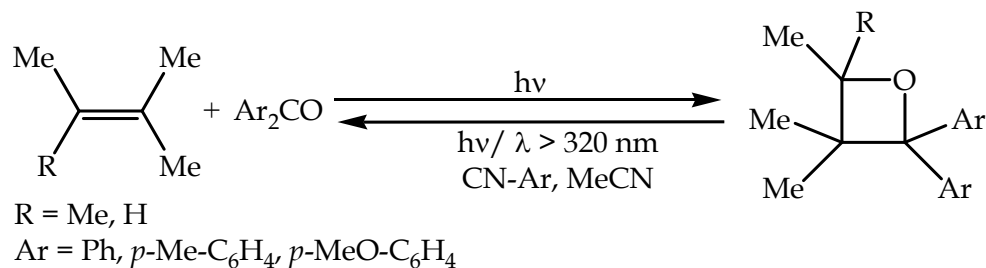
Esquema I. 16. Distintos fragmentos formados en la CR de cationes radicales de oxetanos.

I.3.2.3. Antecedentes experimentales de la CR de iones radicales de oxetanos.

CR de cationes radicales de oxetanos:

Hay pocos trabajos relacionados con la CR de cationes radicales de oxetanos generados por TEF. Así, Nakabayashi y colaboradores ⁴⁹ estudiaron la CR de varios 2,2-diariloxetanos usando cianoaromáticos (CN-

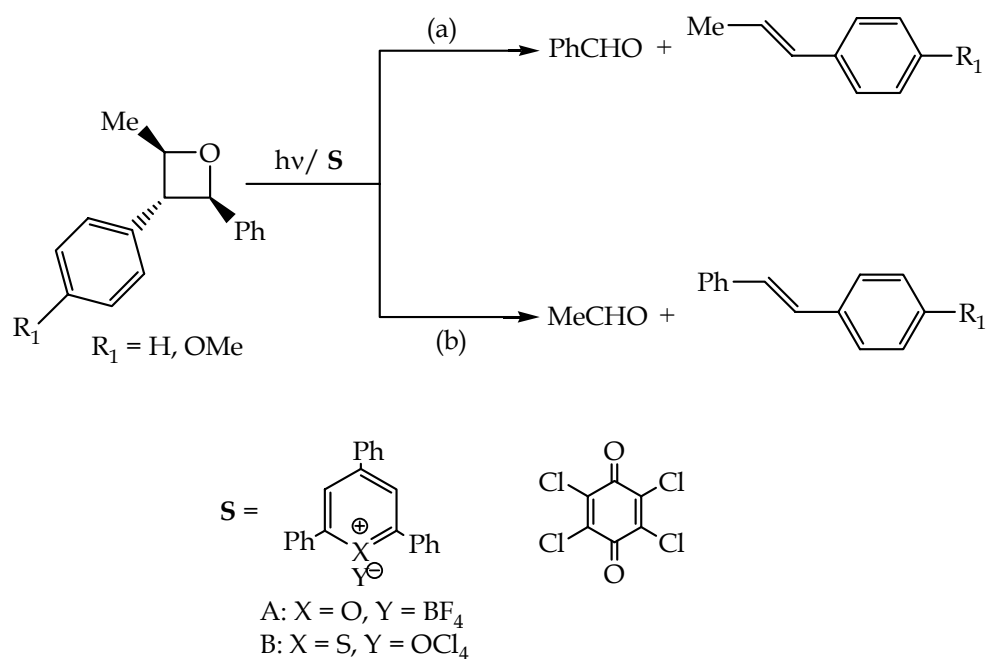
Ar) como fotosensibilizadores, observando la formación de los mismos productos que se habían utilizado para la síntesis de los oxetanos (esquema I.17)



Esquema I.17. CR de 2,2-diariloxetanos en condiciones de TEF.

Se propuso un mecanismo por pasos para la CR, donde habría una rotura inicial del enlace C₂-C₃, lo cual estaría de acuerdo con los cálculos teóricos de la variación de energía libre para la fase gas.⁵¹ Sin embargo, no se detectaron experimentalmente intermedios de reacción para justificar este mecanismo.

Por otro lado, el estudio de este tipo de procesos ha sido estudiado con más profundidad en nuestro grupo.^{37-39, 61-65} Para ello se han utilizado como modelos los 2,3-diariloxetanos y como fotosensibilizadores las sales de (tia)pirilio y el cloranilo (esquema I.18).

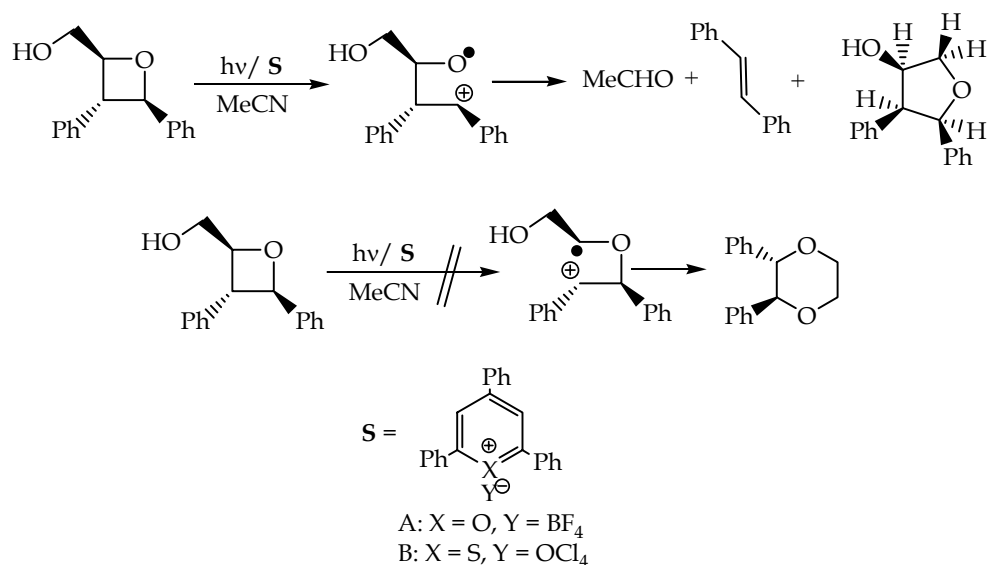


Esquema I.18. CR de 2,3-diariloxetanos en condiciones de TEF.

La regioselectividad del proceso de CR oxidativa por TEF pudo ser controlada mediante la elección del fotosensibilizador. Asimismo, se encontró que dependía de los sustituyentes en los grupos fenilo. En presencia de sustituyentes dadores de electrones (-OMe) en el grupo fenilo de C₃ o usando cloranilo, la reacción ocurría por fragmentación de los enlaces C₂-C₃ y C₄-O (esquema I.18, camino a). Por el contrario, se observó la regioselectividad inversa en ausencia de sustituyentes empleando las sales de (tia)pirilio (esquema I.18, camino b).^{63, 64}

En cuanto al mecanismo de la reacción, el proceso fue estudiado usando como modelo el *trans,trans*-2,3-difenil-4-hidroximetiloxetano en presencia de sales de (tia)pirilio.³⁹

Además de obtener los fotoproductos resultantes de la fragmentación C₂-O y C₃-C₄, la introducción de un grupo hidroxilo permitió la captura del centro carbocatiónico formado en la oxidación del oxetano, lo cual constituía el primer ejemplo de captura de cationes radicales derivados de oxetanos mediante ataque nucleofílico intramolecular (esquema I.19, parte superior) dando soporte a un mecanismo por pasos. Sin embargo, la CR catión radical de oxetano también podría haber ocurrido por fragmentación inicial del enlace C₃-C₄ para dar un fotoproducto (esquema I.19, parte inferior), el hecho de que este producto no fue detectado en el crudo de reacción permitió descartar este mecanismo.



Esquema I.19. Distintas rutas de reacción para la CR oxidativa del *trans, trans*-2,3-difenil-4-hidroximetiloxetano.

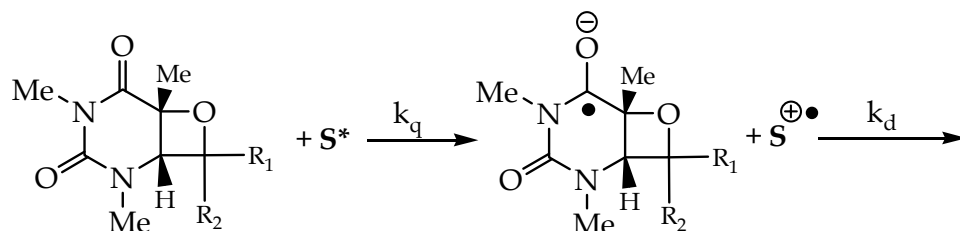
Por tanto, a la vista de los resultados tanto teóricos como experimentales, es claro que no hay una correlación clara entre ambos y que algunos aspectos puntuales acerca del mecanismo de la CR oxidativa deberían de ser abordados para poder clarificar este problema.

CR de aniones radicales de oxetanos:

Como se ha comentado en el apartado I.3.2.1, la reparación fotoenzimática de los fotoproductos (6-4) sigue un mecanismo análogo a una transferencia electrónica reductiva, donde se genera un oxetano anión radical. Posteriormente, éste se fragmenta para restablecer los substratos en

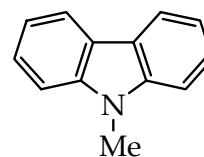
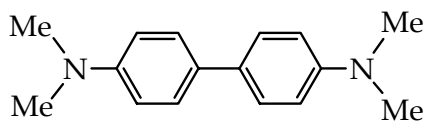
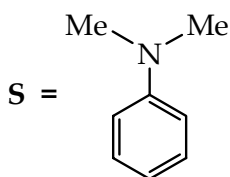
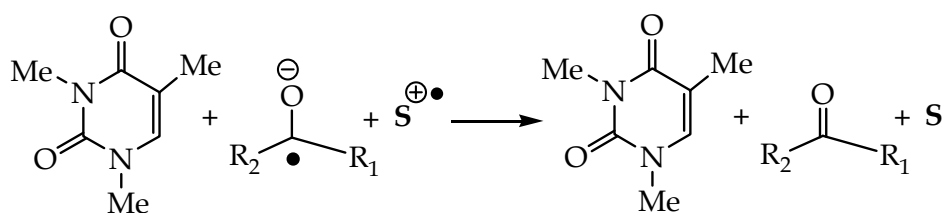
su forma neutra. A pesar de su elevado interés biológico, son escasos los ejemplos existentes sobre la CR de aniones radicales de oxetanos.⁵⁰

Por ello, Falvey y colaboradores diseñaron unos oxetanos modelos preparados por reacción entre la 1,3-dimetiltimina y una serie de compuestos carbonílicos, para estudiar la CR en condiciones de TEF usando una variedad de fotosensibilizadores dadores de electrones. Experimentos sobre la desactivación de la fluorescencia de los sensibilizadores condujeron a sugerir que la reacción tiene lugar desde el estado excitado singlete de los fotosensibilizadores.^{50a} Posteriormente, estudios basados en fotólisis de destello láser permitieron la detección del anión radical del fragmento carbonílico, apoyando un mecanismo por TEF (esquema I.20).^{50b} Además, los fotoproductos obtenidos resultaron ser los mismos que se habían utilizado para la síntesis de los oxetanos.



$R_1 = \text{H, Ph}$

$R_2 = \text{Ph, } p\text{-Me-C}_6\text{H}_4, p\text{-OMe-C}_6\text{H}_4$



Esquema I.20. CR de aniones radicales de oxetanos bajo condiciones de TEF.

Finalmente, se sintetizaron otros oxetanos irradiando benzofenona en presencia de 1,3-dimetiluracilo y la trimetilcitosina, que también fueron objeto de estudio para la CR en condiciones de TEF (figura I.5), conduciendo a resultados similares.^{50d,e}

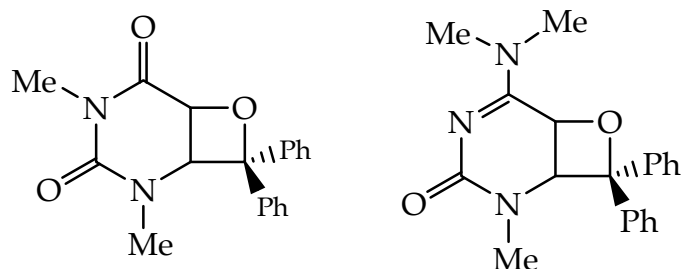
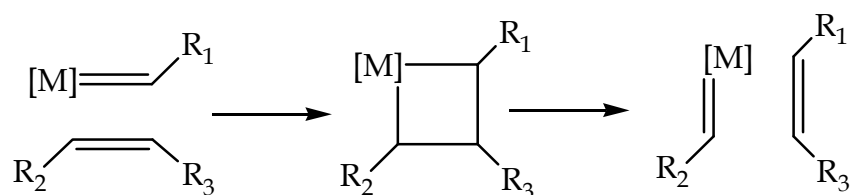


Figura I.5. Modelos de oxetanos del 1,3-dimetiluracilo (izquierda) y de la trimetilcitosina (derecha) con benzofenona.

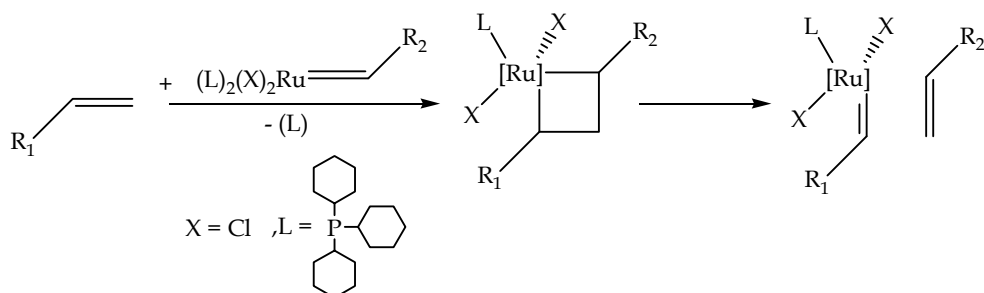
I.4. METÁTESIS DE OLEFINAS

La palabra metátesis significa “cambio de lugar”. En las reacciones de metátesis, se interconvierten olefinas y metalalquilidenos a través de intermedios de tipo metalaciclobutanos. En 2005, Yves Chauvin, Richard Schrock y Robert Grubbs recibieron el Premio Nobel de Química por hacer de la metátesis una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica. En el esquema I.21 se muestra el mecanismo que se conoce como mecanismo de Chauvin, propuesto en 1971.⁶⁶



Esquema I.21. Mecanismo de Chauvin.

Debido a la carencia de catalizadores adecuados, no fue hasta 1990 cuando Schrock y colaboradores ⁶⁷ encontraron un catalizador basado en molibdeno que resultó ser muy eficaz para la metátesis. Posteriormente, Grubbs y colaboradores ⁶⁸ desarrollaron catalizadores de rutenio más convenientes y que además eran estables en contacto de aire (esquema I.22).



Esquema I.22. Metátesis de olefinas usando complejos metalalquilidenos de rutenio.

Alternativamente a estos métodos, la metátesis de oxetanos bajo condiciones suaves de TEF es una herramienta atractiva para la síntesis de nuevos pares carbonilo-alquenos.

I.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) a) Julliard, M; Chanon, M. *Chem. Rev.* **1983**, 83, 425. b) Kavarnos, G. J.; Turro, N. J. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 401. c) Mattay, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 825. e) Schmittel, M.; Burghart, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2551.
- (2) Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, 8, 259.
- (3) Marcus, R. A. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **1964**, 15, 155.
- (4) Hush, N. S. *Trans, Faraday Soc.* **1961**, 57, 557.
- (5) a) Roth, H. D. In *Chemically Induced Magnetic Polarisation*; Muus, L. T. et al., Eds.; D. Reidel: Dordrecht, Holland **1997**; p. 39. b) Yeh, A. T.; Shank, C. V.; McCusker, J. K. *Science*. **2000**, 289, 935. c) Piotrowiak, P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 143. d) Cossy, J.; Pete, J.-P. *Adv. In Electron Transfer Chem.* **1996**, 5, 141. e) Mueller, F.; Mattay, J. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 99. f) Sancar, A. *Adv. In Electron Transfer Chem.* **1992**, 2, 215.
- (6) a) Mulliken, R. S.; Person, W. B. *Molecular Complexes: A Lecture and Reprint Volume*; Wiley: New York, **1969**. b) Davidson, R. S. *Adv. Phys. Org. Chem.* **1983**, 19, 1. c) Kochi, J. K. *Acta. Chem. Scand.* **1990**, 44, 409.
- (7) a) Kalyansundaram, K. *Photochemistry in Microheterogeneous Systems*; Plenum Press: New York, **1987**. b) Ramamurthy, V. Ed. *Photochemistry in Organized and Constrained Media*; VCH: New York, **1991**.

- (8) a) Ebersson, L. *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*; Springer: Berlin, **1987**. b) Mariano, P. S. In *Synthetic Organic Photochemistry*; Horspool, W. M. Ed.; Plenum: New York, **1984**, p. 145.
- (9) Wasielewski, M. R. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 435.
- (10) Diederichsen, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 2317.
- (11) Cox, A. *Photochemistry* **1997**, 28, 455.
- (12) Cossy, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, 131, 344.
- (13) Turro, N. J. *Molecular Photochemistry*, Benjamin/Cummings: Menlo Park, **1978**.
- (14) a) Weller, A. *Z. Phys. Chem. (Munich)* **1982**, 130, 29. b) Weller, A. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 1885.
- (15) Weller, A. *Pure Appl. Chem.* **1968**, 16, 115.
- (16) Marcus, R. A. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **1960**, 29, 21.
- (17) Miranda, M. A.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 1063.
- (18) Fox, M. A.; Chanon, M. Eds. *Photoinduced Electron Transfer, Part A, Conceptual Basis*; Elsevier: New York, **1988**; p. 467.
- (19) a) Maroulis, A. J.; Arnold E. R. *Synthesis* **1979**, 10, 819. b) Maroulis, A. J.; Arnold E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 7355.

- (20) a) El-Khouly, M.; Fujitsuka, M.; Ito, O.; El-Kemarg, M. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **2001**, *141*, 1. b) Okamura, K.; Takahashi, Y.; Miyashi, T. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 16925.
- (21) Hamada, T.; Nishida, A.; Yonemitsu, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 140.
- (22) a) Pandey, G.; Hajra, S.; Ghorai, M. K.; Kumar, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8777. b) Pandey, G.; Sesha Poleswara Rao, K. S.; Nageshwar Rao, K. V. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6799.
- (23) Armesto, D.; Ortiz, M. J.; Agarrabeitia, A. R.; Martin-Fontecha, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2261.
- (24) a) Staunton, J. *Comprehensive Organic Chemistry. The Synthesis and Reactions of Organic Compounds, In Pyrylium Salts*; Barton & Ollis Eds.; Pergamon, **1979**; p.607. b) Schwarzenbach, G.; Lutz, K. *Helv. Chim. Acta* **1940**, *23*, 1147. c) Degani, I; Fochi, R.; Vincenzi, C. *Gazzetta* **1964**, *94*, 203. d) Dimroth, K.; Kinzbach, W.; Soyka, M. *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 2351.
- (25) a) Akaba, R.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *174*, 80. b) Farid, S.; Shealer, S. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 677. c) Mattes, S. L.; Farid, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7356. d) Galindo, F.; Miranda, M. A. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.* **1998**, *113*, 155.

- (26) a) Mattay, J.; Trampe, G.; Runsing, J. *Chem. Ber.* **1989**, 122, 951. b) Micoch, J.; Steckhan, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 412.
- (27) a) Mukai, T.; Satō, K.; Yamashita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 670. b) Yamashita, Y.; Ikeda, H.; Mukai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6682. c) Okada, K.; Hisamitsu, K.; Mukai, T. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1251.
- (28) a) Kuriyama, Y.; Arai, T.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. *Chem. Lett.* **1988**, 1193. b) Corma, A.; Fornés, V.; Garcia, H.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Sabater, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2276.
- (29) Wiest, O.; Steckhan, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 901.
- (30) Manoj, N.; Gopidas, K. P. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1995**, 85, 53.
- (31) Akaba, R.; Niimura, Y.; Fukushima, T.; Hawaii, Y.; Tarima, T.; Kuragami, T.; Neghisi, A.; Kamata, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 4460.
- (32) a) Climent, M. J.; Corma, A.; Garcia, H.; Miranda, M. A.; Primo, J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 9289. b) Climent, M. J.; Garcia, H.; Iborra, S.; Miranda, M. A.; Primo, J. *Heterocycles* **1989**, 29, 115.
- (33) Hasegawa, E.; Ishiyama, K.; Kashiwazaki, H.; Horaguchi, T.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4045.

- (34) Okada, K.; Hasegawa, E.; Mukai, T. *Chem. Lett.* **1983**, 305.
- (35) Garcia, H.; Miranda, M. A.; Sabater, M. J.; Mojarrad, F. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 8773.
- (36) Jayanthi, S. S.; Ramamurthy, P. J. *Phys Cem.* **1998**, 102, 511.
- (37) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1965.
- (38) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 4135.
- (39) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 24, 6532.
- (40) a) Sakamoto, M.; Cai, X.; Hara, M.; Fujitsuka, M.; Majima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9709. b) Smith, T. A.; Lokan, N.; Cabral, N.; Davies, S. R.; Paddon-Row, M. N.; Ghiggino, K. P. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **2002**, 149, 55. c) Yokoi, H.; Moriizumi, S.; Ishihuro, K.; Sawaki, Y. *J. Photochem. Photobiol. A Chem.* **1999**, 125, 39. d) Seischab, M.; Lodenkemper, T.; Stockmann, A.; Schneider, S.; Koeberg, M.; Roest, M. R.; Verhoeven, J. W.; Lawson, J. M.; Paddon-Row, M. N. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2000**, 2, 1889.
- (41) Paternó, E.; Chieffi, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1909**, 341.
- (42) Büchi, G.; Inman, C. G.; Lipinsky, E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4327.

- (43) a) Griesbeck, A. G. *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, 2nd Ed., In *Oxetane Formation: intermolecular additions*; Horspool, W.; Lenci, F. Eds; Boca Raton: CRC Press, **2004**, cap. 60. b) Jones II, In *Organic Photochemistry*; Padwa, A. Ed.; Dekker: New York, **1981**; Vol. 5.
- (44) a) Caldwell, R. A.; Hrcir, D. C.; Muñoz, T; Unett, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8741. b) Shore, N. E.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2482. c) Hu, S.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6820. d) Griesbeck, A. G.; Mauder, H.; Stadtmüller, S. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 70.
- (45) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683.
- (46) a) Bach, T. *Liebigs Ann. /Recueil* **1997**, 1627. b) Bach, T.; Bergmann, H.; Brummerhop, H.; Lewis, W.; Harms, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4512. c) Bach, T.; Schröder, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3707.
- (47) a) Jones II, G.; Schwartz, S. B.; Marton, M. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1973**, 374. b) Jones II, G.; Kleinman, H. H. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2106.
- (48) Jones II, G.; Aquadro, M. A.; Carmody, M. A. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1975**, 206.

- (49) Nakabayashi, K.; Kojima, J. I.; Tanabe, K.; Yasuda, M.; Shima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 96.
- (50) a) Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11375. b) Joseph, A.; Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11219. c) Joseph, A.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3145. d) Joseph, A.; Falvey, D. E. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 632. e) Song, Q. H.; Hei, X.; Xu, Z.; Zhang, X.; Guo, Q. *Bioorg. Chem.* **2003**, *31*, 357.
- (51) a) Wang, Y.; Gaspar, P. P.; Taylor, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5510.
- (52) a) Cichon, M. K.; Arnold, S.; Carell, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 767. b) Carell, T.; Burgdorf, L. T.; Butenandt, J.; Epple, R.; Schwogler, A. *Bioorg. Chem.* **1999**, *242*. c) Stafforst, T.; Diederichsen, U. *Chem. Comm.* **2005**, 3430.
- (53) Sancar, A. *Chem. Rev.* **2003**, *42*, 6747.
- (54) a) Kim, S.-T.; Malhorta, K.; Smith, C. A.; Taylor, J. S.; Sancar, A. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 8535. b) Kim, S.-T.; Malhorta, K.; Smith, C. A.; Taylor, J. S.; Sancar, A. *Photochem. Photobiol.* **1996**, *63*, 292. c) Hitomi, K.; Nakamura, H.; Kim, S.-T.; Mizukoshi, T.; Ishikawa, T.; Iwai, S.; Todo, T. *J. Biol. Chem.* **2001**, *276*, 10103.
- (55) Clivio, P.; Fourrey, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 275.

- (56) Heelis, P. F.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2936.
- (57) a) Taylor, J.-S. *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 835. b) Taylor, J.-S. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 76.
- (58) Heelis, P. F.; Hartman, R. F.; Rose, S. D. *Chem. Soc. Rev.* **1995**, 289.
- (59) Epple, R.; Wallenborn, E.-U.; Carell, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7440.
- (60) Hartman, R. F.; Rose, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3559.
- (61) Izquierdo, M. A.; Domingo, L. R.; Miranda, M. A. *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109*, 2602.
- (62) Izquierdo, M. A. "Ciclorreversión de oxetanos mediante procesos de transferencia electrónica fotoquímica", Tesis Doctoral, Departamento de Química, UPV, Valencia, **2003**.
- (63) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, *2*, 848.
- (64) Izquierdo, M. A.; Miranda, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1424.
- (65) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Pérez-Ruiz, R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 2478.
- (66) Hérisson, J.-L.; Chauvin, Y. *Makromol. Chem.* **1970**, *141*, 161.
- (67) Schrock, R. R.; Murdzek, J. S.; Bazan, G. C.; Robbins, J.; DiMare, O'Regan, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3875.

- (68) a) Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*,
100. b) Trnka, T. M.; Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 18.

CAPÍTULO II: Objetivos

Como ya se ha indicado en la introducción, no hay un gran número de antecedentes respecto a la CR oxidativa ó reductiva de oxetanos por TEF, a pesar de que este proceso ha despertado un gran interés en la última década en relación con la exploración de nuevas rutas sintéticas y con la reparación fotoquímica del ADN.

Así, respecto a la via fotooxidativa, cálculos teóricos semiempíricos AM1 y PM3 y cálculos sobre la teoría funcional de la densidad (nivel más elevado) mostraron que la ruptura del enlace C-C del catión radical de oxetano era el camino más favorable cinéticamente. Además, los primeros estudios proponían un mecanismo de reacción no concertado, por pasos, mientras que los segundos se inclinaron por un mecanismo concertado pero asincrónico. Contrariamente a estos estudios teóricos, se observó experimentalmente que la apertura del catión radical de oxetano se producía por ruptura inicial del enlace O-C₂, localizándose la carga en C₂ y el spin en el oxígeno. Ello se verificó gracias a la captura nucleofílica intramolecular del catión radical distónico.

Por tanto, teniendo en cuenta todos estos datos, pareció conveniente estudiar con más profundidad la CR oxidativa de oxetanos por TEF. Así, el objetivo para este apartado era:

1.- Diseño y síntesis de un modelo de oxetano con un sustituyente tipo ciclopropilo en la posición 2 que permita dar una mayor información sobre los aspectos mecanísticos de la CR oxidativa de oxetanos. Irradiación en estado estacionario, con el objeto de identificar productos de transposición y/o captura de los intermedios.

Respecto a la vía fotorreductiva, y teniendo en cuenta las publicaciones previas sobre los aspectos mecanísticos, todavía están abiertas algunas preguntas que requieren una investigación más profunda en lo que respecta a: a) la multiplicidad del estado excitado del fotosensibilizador involucrado en el proceso de TEF y la posible correlación entre la desactivación de la fluorescencia y la reacción de ciclorreversión; b) la localización de la carga y del spin en los intermedios; c) la posible detección del anión radical del fragmento olefínico; d) la regioselectividad del proceso de CR, con una especial atención a la posibilidad de ruptura dando lugar a productos diferentes de los reactivos usados para la síntesis de oxetanos (metátesis); e) la posible estereodiferenciación en el proceso de CR intramolecular de oxetanos por TEF, tanto en la desactivación del estado excitado implicado como en la cinética en la desaparición-aparición de los diferentes intermedios y productos finales.

Por tanto, para aclarar todos estos aspectos de la ciclorreversión reductiva de oxetanos, se diseñó un plan de trabajo que consta de las siguientes etapas:

2.- Estudio de la reactividad del compuesto modelo *trans,trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano, usando el 1-metoxinaftaleno como fotosensibilizador. Irradiaciones en estado estacionario y mediante técnicas de resolución temporal (fotólisis de destello láser, FDL). Identificación de los fotoproductos y detección de las especies transitorias generadas mediante FDL.

3.- Estudio de la CR intramolecular de oxetanos. Síntesis de diadas diastereoméricas metoxinaftaleno-oxetano. Irradiaciones preparativas y estudios de fluorescencia (estado estacionario y resolución temporal) en acetonitrilo y en cloroformo para comparar sus propiedades fotoquímicas y fotofísicas.

4.- Estudio del comportamiento de oxetanos bicíclicos resultantes de la fotocicloaddición de Paterno-Büchi entre el dihidrofurano y el benzaldehído bajo condiciones de TEF, usando metoxinaftalenos como sensibilizadores. Medidas de desactivación de la fluorescencia de los fotosensibilizadores por oxetanos bicíclicos. Estudio de los fotoproductos para establecer la posibilidad de una "foto-foto metátesis" donde ambas

Capítulo II. Objetivos

reacciones, cicloadición y ciclorreversión, habían sido inducidas por procesos fotoquímicos.

**CAPÍTULO III: Captura nucleofílica intermolecular del
catión radical 1,4 de oxetano por acetonitrilo**

Los oxetanos se pueden sintetizar fácilmente mediante la fotocicloadición de compuestos carbonílicos a alquenos (fotorreacción de Paterno-Büchi).¹ Si su ciclorreversión (CR) no ocurre con ruptura de los dos enlaces nuevos formados en la fotocicloadición, ello podría dar lugar a los productos formales de metátesis.² Además, este proceso puede ser promovido bajo condiciones de TEF.

Para incrementar el valor sintético de la CR de oxetanos, se debería de lograr un control razonable de la regioselectividad. En este contexto, la ruptura del enlace C-O que formaba parte del grupo carbonílico sería un requisito para la metátesis. Recientemente, se ha mostrado en nuestro grupo de investigación que este requisito se cumple en la CR de 2,3-diariloxetanos fotosensibilizada por sales de (tia)pirilio;³ sin embargo, en otros estudios con combinaciones diferentes de substratos y fotosensibilizadores se ha llegado a conclusiones divergentes.⁴

Por tanto, entender satisfactoriamente el mecanismo de reacción es esencial para conseguir un alto grado de control sobre la regioselectividad de la CR de oxetanos bajo condiciones de TEF. En este contexto, se han realizado cálculos teóricos semiempíricos AM1 y PM3 en el marco de la reparación fotoenzimática de los fotoproductos (6-4) por fotoliasas.⁵ Estos cálculos han propuesto un mecanismo no concertado, por pasos, donde la

CR oxidativa por transferencia electrónica transcurriría con ruptura inicial del enlace C-C. Más recientemente,⁶ se han realizado estudios teóricos TFD (teoría funcional de la densidad, nivel UB3LYP/6-31G*) a un nivel más elevado donde el mecanismo propuesto para la CR de cationes radicales de oxetanos, en fase gas, es un proceso concertado pero asincrónico, donde la rotura del enlace C₃-C₄ es más avanzada que la del enlace O-C₂.

Contrariamente a estos cálculos teóricos, donde la ruptura inicial del enlace C-C parece estar favorecida, estudios experimentales sobre la CR de 2,3-diariloxetanos fotosensibilizada por sales de (tia)pirilio apuntan a una ruptura inicial del enlace O-C. En el catión radical 1,4 resultante, el spin estaría localizado en el oxígeno, mientras que la carga estaría en el C₂, como sugiere la captura de este catión radical distónico por ataque nucleofílico intramolecular al carbocatión en el intermedio.⁷

Teniendo en cuenta la divergencia todavía existente entre los cálculos teóricos y los hechos experimentales sobre la naturaleza de la CR oxidativa de oxetanos, parece aconsejable realizar un estudio experimental más profundo acerca de aspectos mecanísticos. En particular, a efectos de una posible captura resultaría adecuado diseñar un oxetano que, bajo condiciones de TEF, pudiera dar lugar a un catión radical con la carga localizada en el carbono de la posición 2 del anillo. Una elegante estrategia

podría basarse en la captura intermolecular de esta especie carbocatiónica, o bien en su transposición irreversible.

En este contexto, se sabe que la incorporación de un grupo ciclopropilo a un catión metílico no disminuye la densidad de la carga sobre el átomo central.⁸ La reactividad de este tipo de carbocationes también ha sido establecida mediante estudios de oxidación electroquímica del ioduro de ciclopropilo; el catión metílico formado es atacado por acetonitrilo (Reacción de Ritter)⁹ dando el ión nitrilio que, tras hidrólisis, forma la *N*-(ciclopropilmetil)acetamida.¹⁰

Por tanto, en el presente trabajo se ha seguido una estrategia similar con el fin de capturar los intermedios de reacción y obtener nuevos datos experimentales que permitan aclarar el mecanismo de la CR oxidativa de oxetanos.

Para ello, se eligió como sustrato el oxetano ciclopropil sustituido **1** (figura III.1), que se irradió en acetonitrilo utilizando la sal de 2,4,6-trifenil(tia)pirilio TTP⁺ como fotosensibilizador (ver capítulo I, figura I.3), ya que esta sal había sido el sensibilizador más eficaz para procesos análogos, dando unos rendimientos químicos de reacción elevados.³

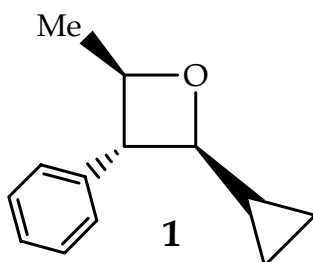


Figura III.1. Estructura del *trans,trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxetano **1**.

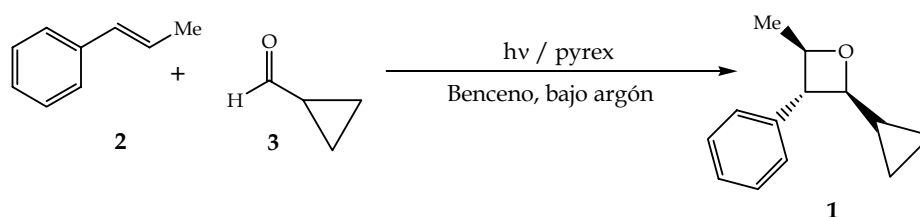
Por tanto, cabe esperar que el catión radical del oxetano **1**, formado por oxidación en condiciones de TEF en acetonitrilo, de lugar a una ruptura inicial (C₂-C₃ ó O-C₂) del anillo. La carga debería quedar localizada en el C₂, que podría sufrir un ataque nucleofílico intermolecular por acetonitrilo o sufrir una transposición a derivados del ciclobutilo. Además, este tipo de reacción podría aplicarse para rutas sintéticas de nuevos aductos.

III.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

III.1.1. Síntesis del *trans,trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxetano

1.

El oxetano **1** fue preparado mediante la fotocicloaddición de Paterno-Büchi entre el *trans*- β -metilestireno **2** y el ciclopropanocarbaldhido **3**. Se siguió un procedimiento experimental similar al utilizado por Maria Ángeles Izquierdo en su tesis doctoral.¹¹



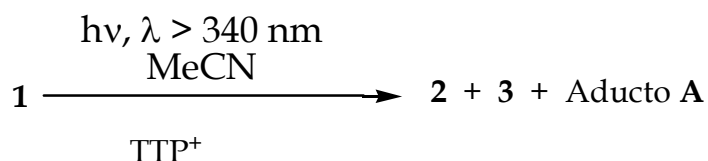
Esquema III.1. Fotocicloaddición de Paterno-Büchi para la síntesis de **1**.

III.1.2. Irradiaciones en estado estacionario

Una vez aislado y purificado el oxetano **1**, su disolución en acetonitrilo se irradió en el fotorreactor multilámpara ($\lambda_{\max} = 350 \text{ nm}$; $\lambda > 340 \text{ nm}$) en presencia de cantidades catalíticas de TTP⁺. La reacción se siguió por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM) y por resonancia magnética nuclear de protón (¹H-RMN).

III.1.2.1. Seguimiento por CG-EM

Tras 180 minutos de irradiación, el rendimiento de la CR del oxetano **1** fue prácticamente cuantitativo (esquema III.2). En el crudo de la reacción se detectaron **2** y **3** (35%), junto con un nuevo fotoproducto (aducto **A**, 60%). Se formaron también otros fotoproductos pero, eran muy minoritarios (5%) y no fueron objeto de estudio.



Esquema III.2. Ciclorreversión de **1** sensibilizada por TTP⁺ en acetonitrilo bajo nitrógeno.

El ión molecular correspondiente al aducto **A** presentaba una relación m/z de 229, lo cual sugería que el acetonitrilo ($m/z = 41$) se había adicionado al oxetano **1** ($m/z = 188$). Para confirmar este hecho, se utilizaron otros nitrilos como disolventes. Así, se llevó la reacción en acetonitrilo deuterado ($m/z = 44$) en las mismas condiciones, obteniéndose un aducto **B** cuyo ión molecular resultó ser $m/z = 232$. Por último, se utilizó el benzonitrilo ($m/z = 103$) como disolvente, detectándose un aducto **C** con un ión molecular de $m/z = 291$.

Por tanto, cabría pensar que se produce un ataque nucleofílico intermolecular del acetonitrilo al catión radical del oxetano **1**, acoplándose a éste y obteniéndose un nuevo fotoproducto.

III.1.2.2. Seguimiento por ¹H-RMN

Junto con las señales correspondientes a **2**, que se identificó por los protones olefínicos a $\delta = 6.3\text{-}6.5$ ppm, se observaron nuevas señales en el crudo de reacción que se asignaron tentativamente al aducto **A** (figura III.2)

debido a la adición de acetonitrilo al oxetano **1**. En la figura III.3 se muestra una ampliación de los espectros antes y después de la irradiación.

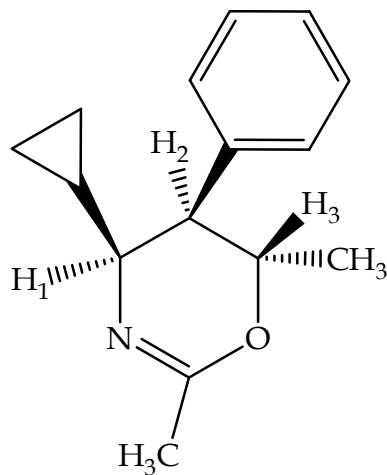


Figura III.2. Estructura del aducto **A**, *cis,trans*-4-ciclopropil-2,6-dimetil-5-fenil-4*H*-5,6-dihidro-1,3-oxazina

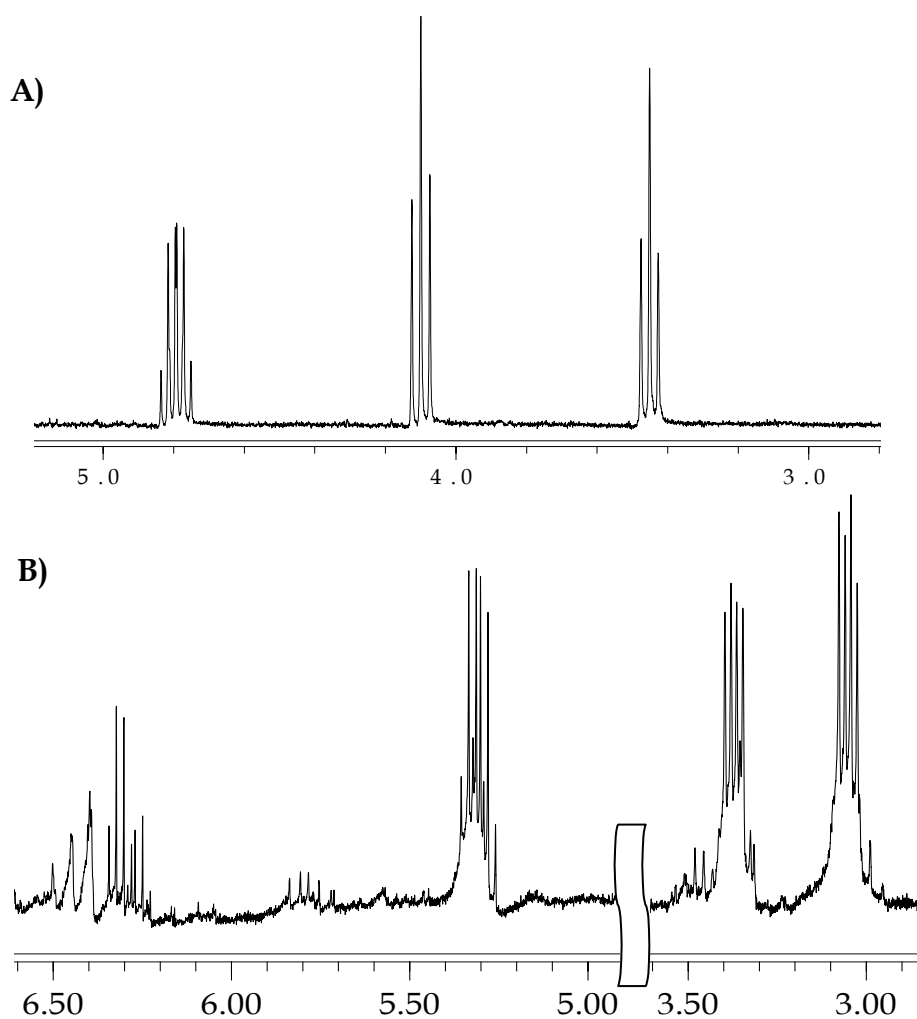


Figura III.3. Ampliación de los espectros de ^1H -RMN correspondientes al seguimiento de la irradiación de TPP^+ (10^{-3} M) en presencia de **1** (10^{-2} M), en CD_3CN , bajo nitrógeno: A) $t = 0$ min y B) $t = 180$ min.

Del crudo de reacción se pudieron obtener las constantes de acoplamiento de los protones más relevantes (tabla III.1). De estos datos se deduce que H₁ y H₂ adoptan entre si una disposición *cis*, mientras que ocurre lo contrario con los protones H₂ y H₃ (*trans*). Además, H₃ acoplaba con un grupo metilo (no mostrado en el espectro).

Tabla III.1. Valores de las constantes de acoplamiento

H	δ (ppm)	m	J (Hz)
H ₁	3.05	q	J _{1,2} = 5.3
H ₂	3.35	q	J _{2,1} = 5.3; J _{2,3} = 10.0
H ₃	5.31	dq	J _{3,2} = 10.0; J _{3-Me} = 6.2
CH ₃	1.4	d	J _{Me-3} = 6.2

Para poder confirmar la estructura del aducto **A**, se realizaron experimentos NOE. Se observó que había una clara interacción de H₂ con H₁ y con el grupo metilo. También había una clara interacción entre H₃ y el protón en *orto* del grupo fenilo. Por tanto, los protones H₁ y H₂, así como el grupo metilo, estaban localizados en el mismo lado del anillo (figura III.2).

III.1.3. Aislamiento del aducto A

Debido a la descomposición del aducto **A** cuando era tratado por diversos métodos de purificación, se procedió al aislamiento de éste mediante extracción líquido-líquido. Se acidificó el crudo de reacción, protonando el aducto **A** que se extraía con agua; tras neutralización, se volvía a extraer con diclorometano obteniéndose un isómero del aducto **A**, el aducto **A'** (figura III.4).

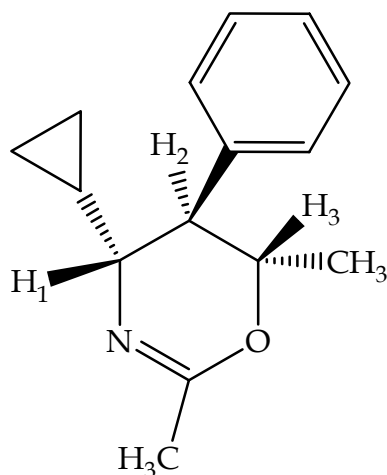
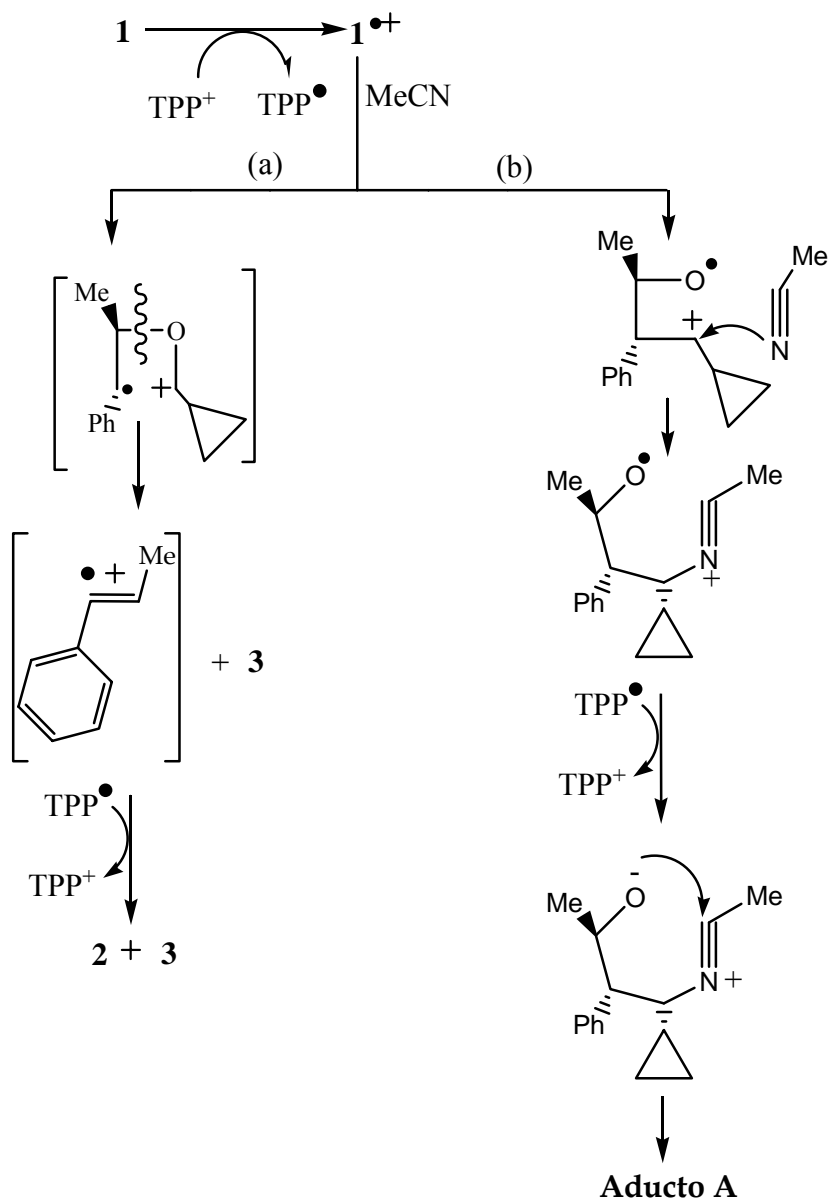


Figura III.4. Estructura del isómero aducto **A'**, *trans,trans*-4-ciclopropil-2,6-dimetil-5-fenil-4*H*-5,6-dihidro-1,3-oxazina

III.1.4. Mecanismo de la reacción

Un mecanismo de la reacción de CR de **1** que explicaría la formación de **2**, **3** y el aducto **A** se detalla en el esquema III.3.



Esquema III.3. Posibles rutas de reacción para la CR oxidativa de **1**

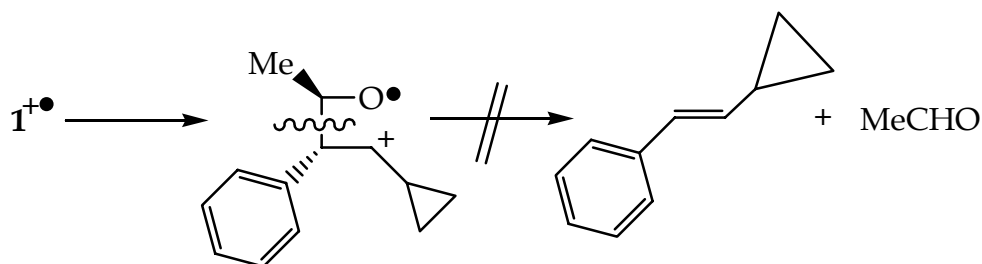
La fragmentación inicial del enlace C₂-C₃ según la ruta a, daría lugar a la formación de un catión radical 1,4, en el que el spin y la carga estarían localizados en el C₃ y en el C₂, respectivamente. Debido a que la posición carbocatiónica tiene un oxígeno en *alfa*, ésta podría estar deslocalizada (ión oxonio) permitiendo la posterior rotura del enlace O-C₄, para formar el catión radical de **2** y el compuesto neutro **3**. Finalmente, por retrotransferencia electrónica (RTE), se obtendría el sustrato neutro **2**.

Por otro lado, la ruptura inicial del enlace O-C₂ según la ruta b dejaría la carga otra vez localizada en la posición 2. Sin embargo, en este caso el carbocación estaría más localizado. Por ello, el intermedio sufriría el ataque nucleofílico intermolecular del acetonitrilo formando un ión nitrilio. Tras RTE se formaría un intermedio zwitteriónico, donde el anión alcóxido atacaría para cerrar el ciclo y formar el producto final, que en este caso es el aducto **A**.

Un aspecto importante que cabe destacar de la estructura del aducto **A** es que la disposición inicial de los grupos fenilo y ciclopropilo en *trans* no está presente en el fotoproducto. Por tanto, es claro que se produce la isomerización por rotación del enlace C₂-C₃ en el catión radical 1,4 y que el acetonitrilo ataca a la posición carbocatiónica con el menor impedimento estérico posible, ya que este proceso sería cinéticamente más favorable. Sin

embargo, como se ha indicado anteriormente, en condiciones ácidas ocurriría epimerización para formar el isómero, aducto A', que sería el compuesto más estable termodinámicamente.

Por último, merece la pena mencionar que la captura del catión radical 1,4 del oxetano **1** ocurriría mucho más rápidamente que la ruptura del enlace C₃-C₄, ya que ninguno de los fotoproductos correspondientes a esta ruta ha sido detectado en el crudo de reacción (esquema III.4).



Esquema III.4. Ruta no observada en la CR oxidativa del oxetano **1**

III.1.5. Generación del aducto A por vía no fotoquímica

A pesar de que el aislamiento del aducto A' es una clara indicación de que se ha formado el catión radical 1,4 por ruptura del enlace O-C₂, el hecho de que el modo de activación de la reacción sea fotoquímica no permite descartar por completo que existan otras rutas mecánicas diferentes que hayan intervenido a través de los estados excitados.

Por ello, se ha intentado la generación del mismo catión radical del oxetano **1** por vía no fotoquímica, utilizando un catalizador oxidante adecuado. Así, se ha encontrado en la bibliografía que el hexacloroantimoniato de tris-(4-bromofenil)amonio (BAHA) (figura III.5) es un buen agente oxidante que cataliza la cicloadición [3+2] entre epóxidos ricos en electrones e iminas aromáticas (esquema III.5).¹²

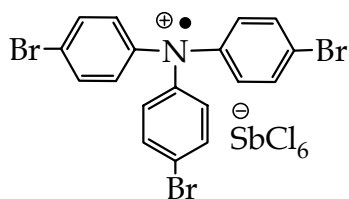
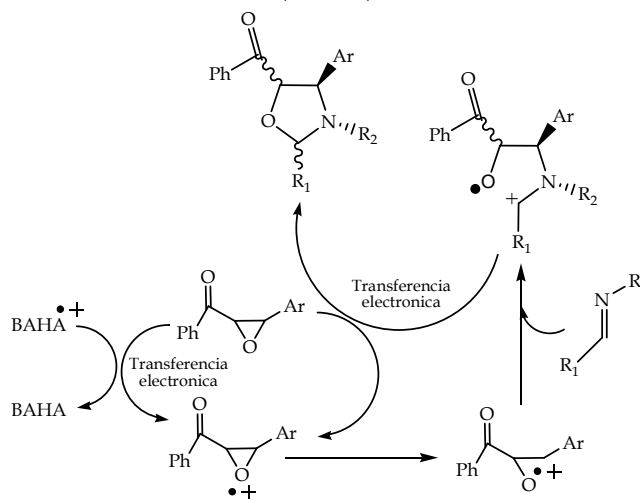


Figura III.5. Estructura del hexacloroantimoniato de tris-(4-brmfenil)amónico (BAHA).



Esquema III.5. Cicloadición [3+2] entre epóxidos e iminas aromáticas catalizadas por BAHA.

Para la ciclorreversión del oxetano **1** se añadió gota a gota una cantidad apropiada de BAHA disuelto en diclorometano a una disolución de **1** con acetonitrilo (1:1) en diclorometano. La reacción fue seguida por CG-EM. Tras 24 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvo en cantidades prácticamente cuantitativas el aducto **A**.

Por tanto, la transferencia electrónica entre **1** y BAHA formaría el mismo intermedio que reaccionaría con el acetonitrilo presente en el medio dando el ión nitrilio. A partir de aquí, el mecanismo sería similar al que opera en condiciones de transferencia electrónica fotoquímica.

III.2. CONCLUSIONES

El diseño y la síntesis del *trans,trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxetano **1** ha permitido aclarar aspectos mecanísticos de la CR oxidativa de oxetanos. Así, los hechos experimentales presentados en este trabajo son consistentes con que la CR del catión radical de **1** ocurriría a través de una fragmentación por pasos. La escisión de **1** por ruptura inicial del enlace C₂-C₃ da lugar a los compuestos utilizados en la fotocicloadición de Paterno-Büchi para la síntesis de **1**. Por el contrario, la ruptura del enlace O-C₂ daría lugar a un catión radical 1,4 (con el spin localizado en el oxígeno y la carga en el carbono) que se atraparía por acetonitrilo en una reacción nucleofílica intermolecular, para dar aductos de tipo oxazina.

III.3. PARTE EXPERIMENTAL.

III.3.1. Catalizadores.

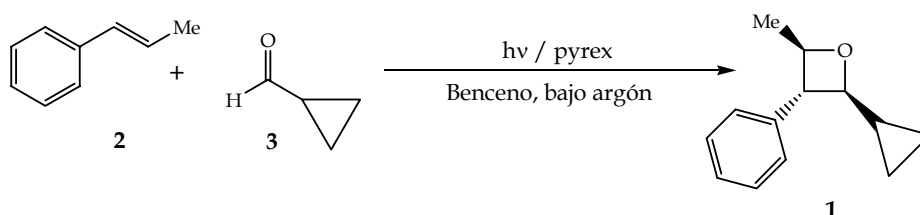
Perclorato de 2,4,6-trifeniltiapirolio TPP⁺: síntesis detallada previamente en la tesis doctoral de María Ángeles Izquierdo.

Hexafluoroantimoniato de tris-(4-bromofenil)amónico (BAHA): producto comercial (Aldrich, 23,022-7)

III.3.2. Reactivos.

III.3.2.1. Síntesis y caracterización del *trans, trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxetano 1.

El oxetano 1 fue preparado por fotocicloaddición de Paterno-Büchi del ciclopropanocarbaldehído con *trans*- β -metilestireno. En el esquema III.6 se muestra la reacción para la síntesis.



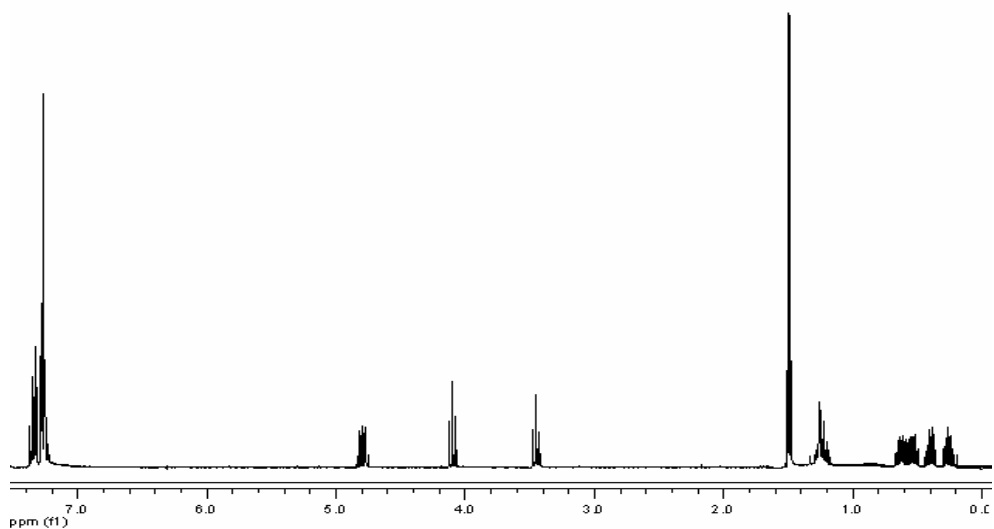
Esquema III.6. Fotocicloaddición de Paterno-Büchi para la síntesis de 9.

Síntesis: una disolución de la olefina (5.5 g, 0.75 M) y del aldehído (2 g, 0.40 M) en benceno fue distribuida en tubos de pyrex. Las muestras se

purgaron con argón durante 30 minutos y se irradiaron durante 72 horas con lámpara de mercurio de alta presión (400 W, $\lambda > 300$ nm). Tras la irradiación, el disolvente se evaporó y el crudo de reacción se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano:acetato de etilo, siguiendo un gradiente de 99:1 a 92:8 v/v. Se obtuvieron 30 mg de producto puro **1**. Su aspecto físico resultó ser el de un líquido muy viscoso y se caracterizó por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y masas.

Caracterización: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 0.20-0.60 (m, 4H, ciclopropilo), 1.25 (m, 1H, ciclopropilo), 1.49 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 3.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_3), 4.09 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_2), 4.79 (dq, $J_1 = 7.2$ Hz, $J_2 = 6.0$ Hz, 1H, H_4), 7.20-7.40 (m, 5H, Ph). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 1.2 (CH_2 , ciclopropilo), 2.7 (CH_2 , ciclopropilo), 16.6 (CH, ciclopropilo), 23.4 (CH_3), 54.2 (CH), 80.2 (CH), 87.9 (CH), 126.7 (CH, Ph), 127.0 (CH, Ph), 128.6 (CH, Ph), 139.7 (C, Ph). **EM** (m/z (%)): 188 (< 1), 144 (15), 129 (29), 118 (100), 117 (40), 91 (11). **Masa exacta** (obtenida mediante impacto electrónico): requerida para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}$: 188.1201 (M^+); encontrada: 188.1181.

Espectro de ^1H -RMN



Espectro de ^{13}C -RMN

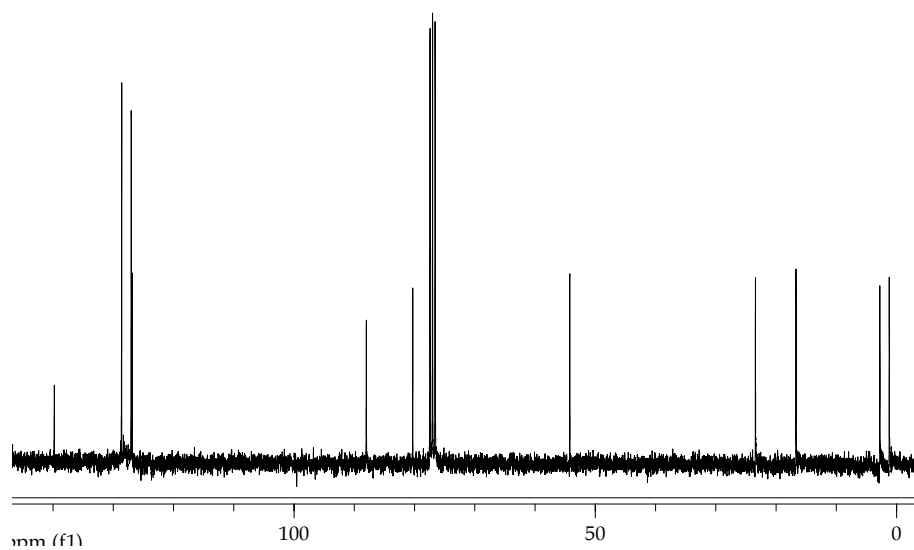


Figura III.6. Caracterización de **1**: espectro de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Espectro de masas

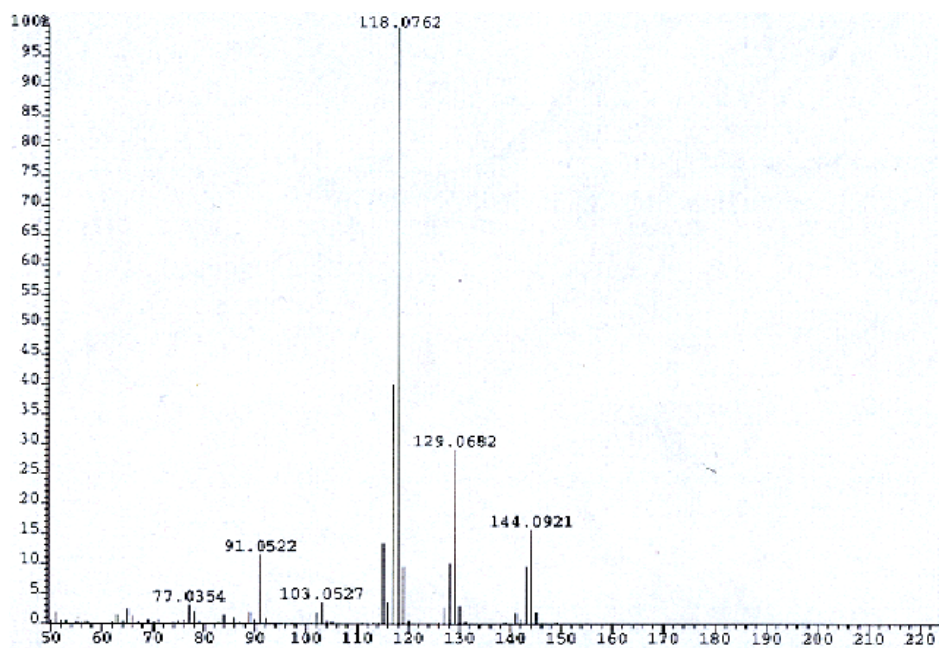


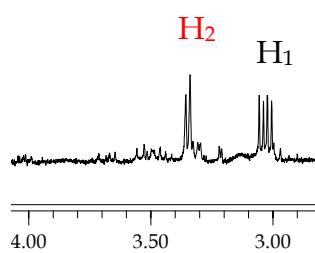
Figura III.7. Caracterización de **1**: espectro de masas (impacto electrónico).

III.3.3. Productos

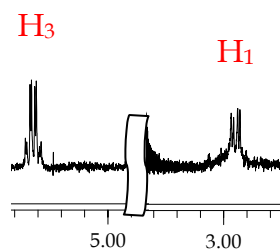
III.3.3.1. Caracterización del *cis,trans*-4-ciclopropil-2,6-dimetil-5-fenil-4*H*-5,6-dihidro-1,3-oxazina, aducto A: espectros de ^1H -RMN (doble resonancia y efectos NOE)

Espectro de ^1H -RMN (doble resonancia)

A



B



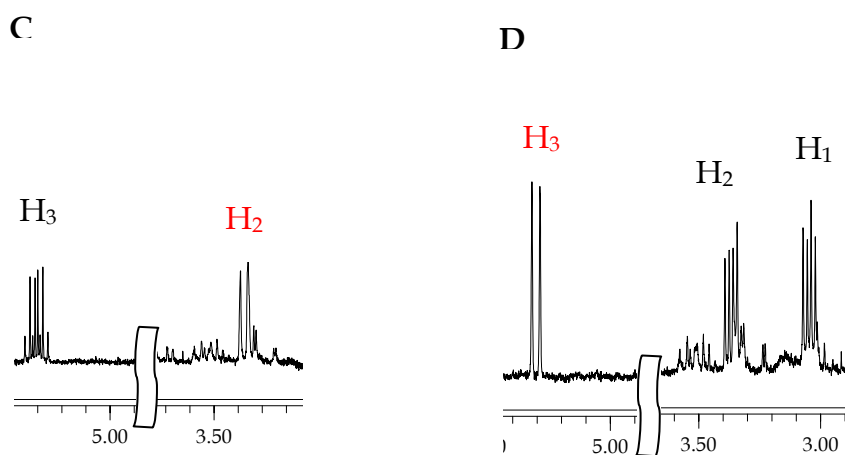
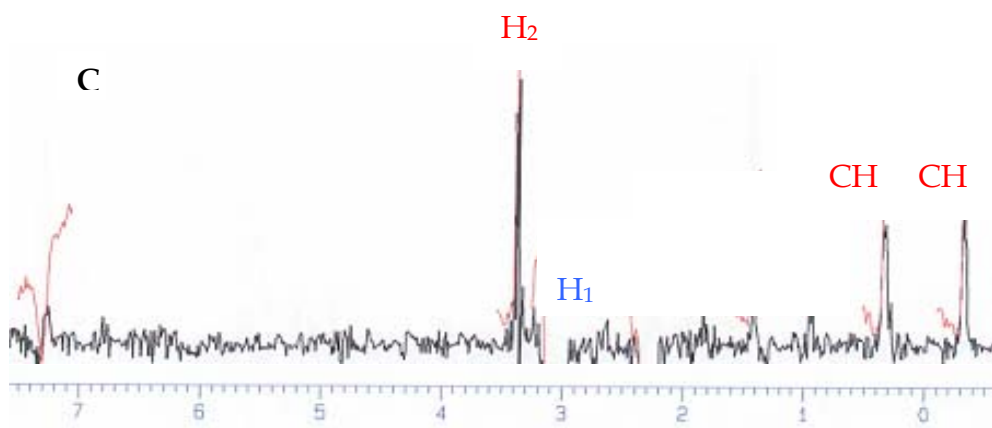
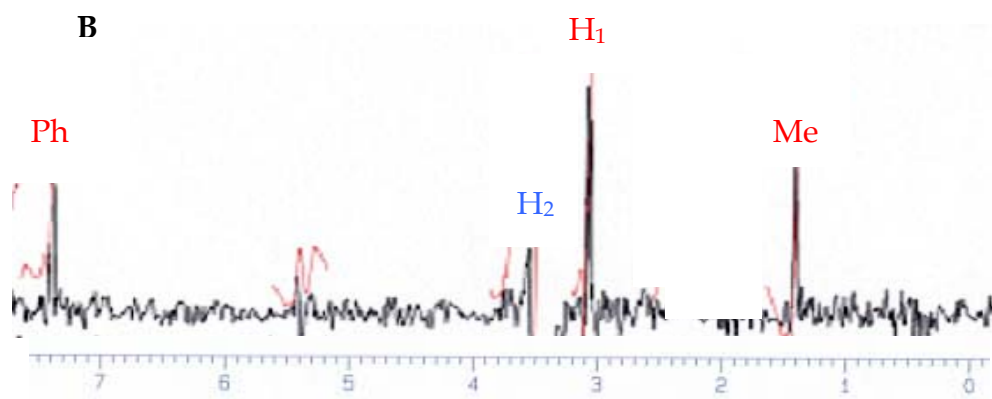
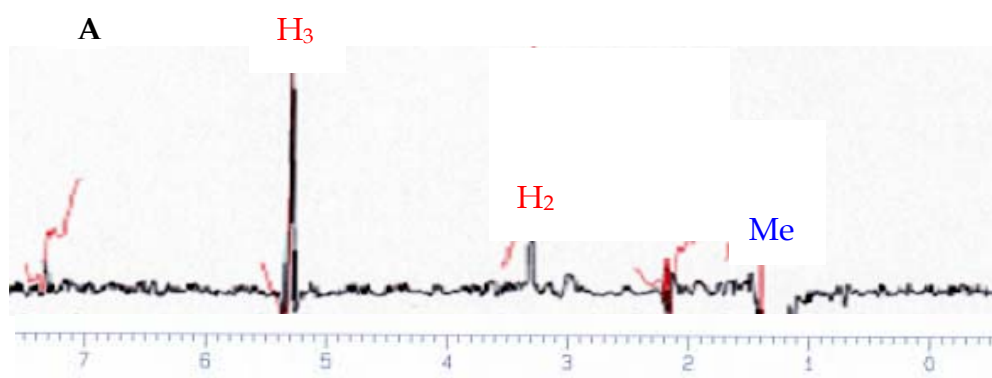


Figura III.8. Caracterización del aducto A: espectro de ^1H -RMN obtenidos desacoplando las señales mediante experimentos de doble resonancia: A: H_3 ; B: H_2 ; C: H_1 ; D: Me. Rojo: señal que se desacopla.



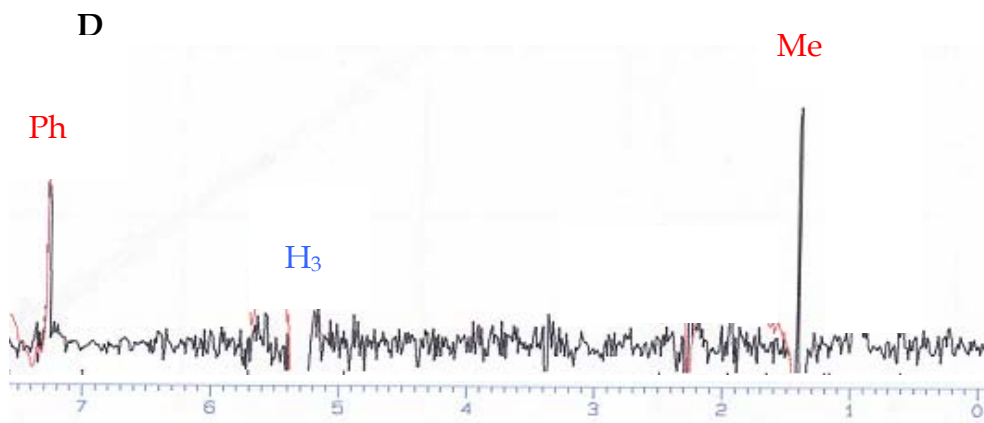


Figura III.9. Caracterización del aducto **A**: espectro de ¹H-RMN (efecto NOE): **A**: Me; **B**: H₂; **C**: H₁; **D**: H₃.

III.3.3.2. Caracterización del *trans,trans*-4-ciclopropil-2,6-dimetil-5-fenil-4*H*-5,6-dihidro-1,3-oxazina, aducto A':

Como ya se ha descrito en el apartado de resultados y discusión, el aducto A' se consiguió aislar mediante una extracción líquido-líquido. Brevemente, se disolvió el crudo de la reacción en diclorometano y se añadieron unos 5 mL de una disolución acuosa al 5% de HCl, extrayéndose la fase acuosa. Esta acción se repitió tres veces. Tras recolectar todas las fases acuosas, fueron neutralizadas con una disolución acuosa al 20% de NH₄OH. El aducto A' se extrajo con diclorometano (tres veces) y, aunque no se pudo conseguir una pureza total, se consiguió caracterizar por las técnicas convencionales.

Caracterización: ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): -0.3-0.65 (m, 5H, ciclopropilo), 1.27 (d, J = 6.2 Hz, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 2.86 (dd, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 7.8 Hz 2H, H₂ + H₃), 4.73 (dq, J₁ = 11.2 Hz, J₂ = 6.2 Hz 1H, H₂), 7.16-7.31 (m, 5H, Ph). ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 2.85 (CH₂, ciclopropilo), 3.03 (CH₂, ciclopropilo), 13.2 (CH, ciclopropilo), 20.7 (CH₃), 21.7 (CH₃), 48.2 (CH), 59.3 (CH), 71.5 (CH), 126.6 (CH, Ph), 128.2 (CH, Ph), 128.8 (CH, Ph), 139.5 (C, Ph), 157.5 (C, C=N). EM (m/z (%)): 229 (3), 144 (12), 129 (7), 118 (100), 117 (30), 112 (40), 91 (9), 70 (45).

Masa exacta (obtenida mediante impacto electrónico): requerida para $C_{15}H_{19}NO$: 229.1466 (M^+); encontrada: 229.1462.

Espectro de 1H -RMN

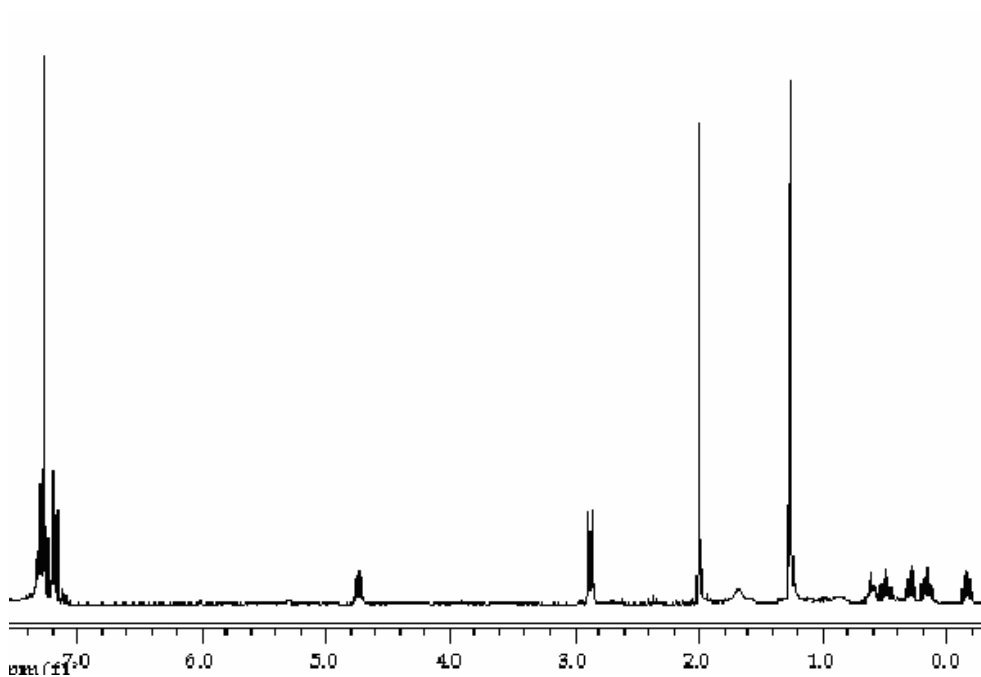
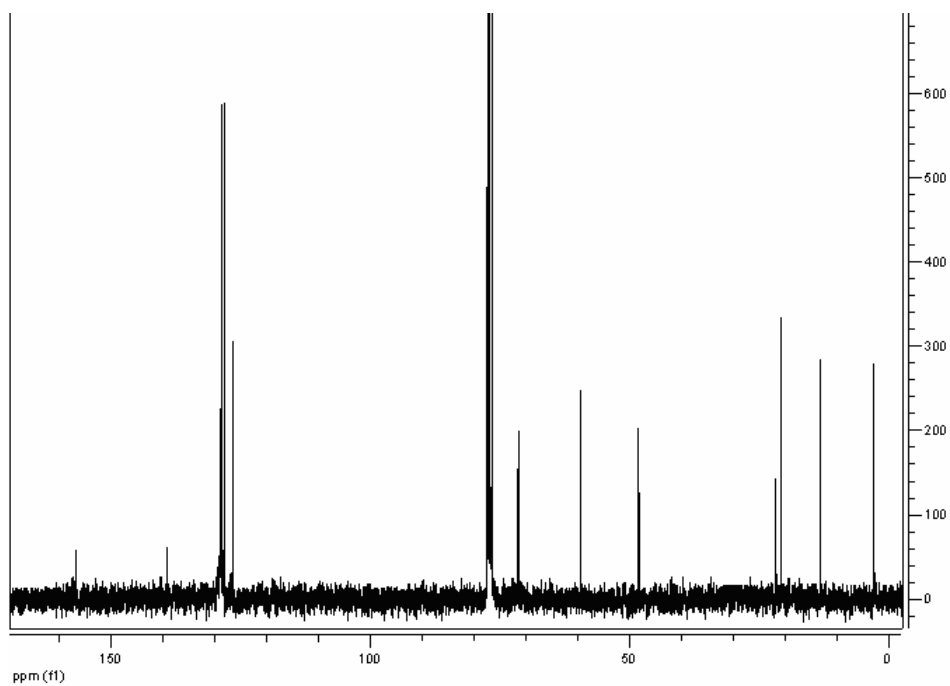


Figura III.10. Caracterización del aducto A': espectro de 1H -RMN.

Espectro de ^{13}C -RMN



Espectro de masas

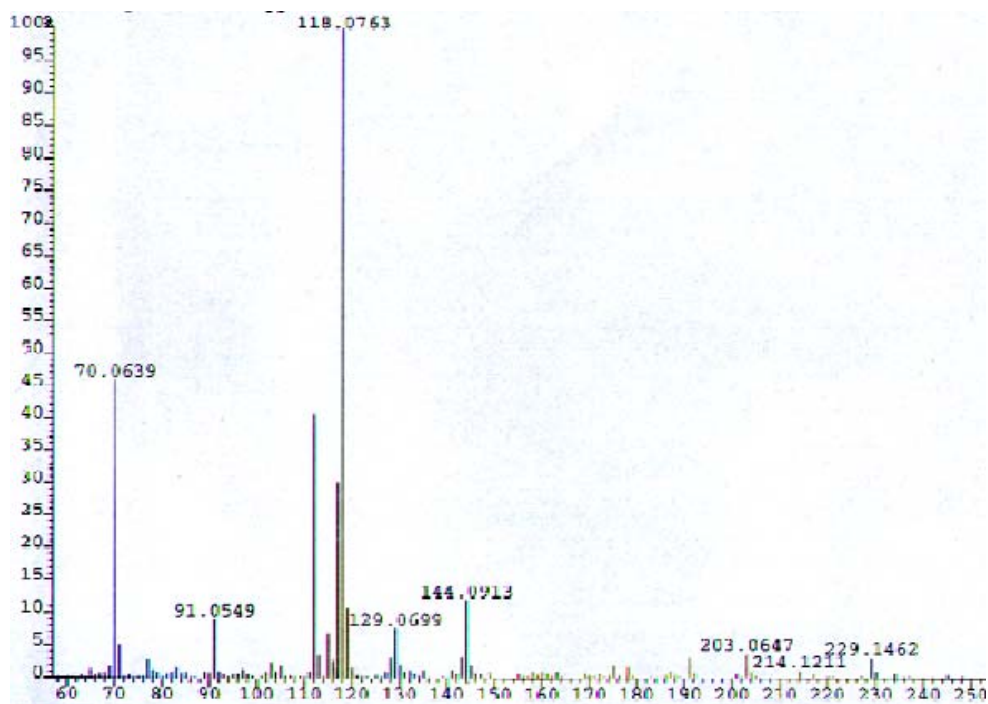


Figura III.11. Caracterización del aducto A': espectro de ^{13}C -RMN y espectro de masas (impacto electrónico).

III.4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Griesbeck, A. G. In *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Eds. W. M. Horspool and P.-S. Song; Boca Raton, FL, **1995**; pp. 522.
- (2) (a) Bach, T. *Synthesis* **1998**, 683-703. (b) Bach, T. *Liebigs Ann./ Recueil* **1997**, 1627. (c) Jones II, G.; Aquadro, M. A.; Carmody, M. A. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1975**, 206.
- (3) (a) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4138. (b) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2003**, 2, 848.
- (4) (a) Nakabayashi, K.; Kojima, J. I.; Tanabe, K.; Yasuda, M.; Shima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 96-101. (b) Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11375.
- (5) Wang, Y.; Gaspar, P. P.; Taylor, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5510.
- (6) Izquierdo, M. A.; Domingo, L. R.; Miranda, M. A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 2602.
- (7) Izquierdo, M. A.; Miranda, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6532.
- (8) Tremper, H. S.; Shillady, D. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 6341.

- (9) (a) Bishop, R. in *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**, vol. 6, ch. 1.9. (b) Krimen, L. I.; Coto, N. J. *Org. React. (N. Y.)* **1975**, 17, 213.
- (10) (a) Laurent, E.; Mison, P.; Thomalla, M. *Comptes Rendus des Seances de l'Academie des Sciences, Serie C: Sciences Chimiques* **1976**, 283, 601. (b) Laurent, E.; Tardivel, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 32, 2779.
- (11) Izquierdo, M. A. “Ciclorreversión de oxetanos mediante procesos de transferencia electrónica fotoquímica”, Tesis Doctoral, Departamento de Química, UPV, Valencia, **2003**.
- (12) Huo, C.; Wei, R.; Zhang, W.; Yang, L.; Liu, Z.-L. *Synlett* **2005**, 1, 161.

**CAPÍTULO IV: Ciclorreversión reductiva del *trans,trans*-
2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano por transferencia
electrónica fotoinducida**

Como se ha indicado en el apartado de los objetivos y siguiendo el plan de trabajo establecido, se utilizó el *trans, trans* 2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano **4** (figura IV.1) para el estudio de la ciclorreversión (CR) reductiva usando el 1-metoxinaftaleno (1-MN) como fotosensibilizador de transferencia electrónica.

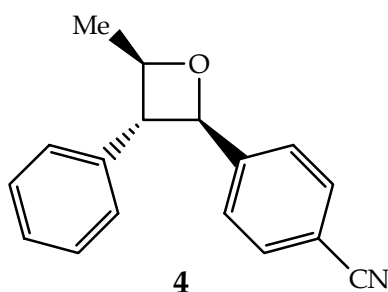


Figura IV.1. Estructura del *trans, trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano **4**.

Este sustrato sencillo fue elegido como modelo ya que, al contrario de lo que ocurre con los sistemas 2-fenil y 2,2-difenil sustituidos, ¹ la sustitución 2,3-difenil podría dar lugar a la formación de estilbenos (en este caso en concreto, *cis*-4-cianoestilbeno), como ya había sido observado en la CR oxidativa de oxetanos. ²⁻⁵ Por otro lado, el sustituyente aceptor que se encuentra en el grupo 2-fenilo (ciano) podría estabilizar el anión radical de la olefina respecto a las especies análogas derivadas del carbonilo.

El estudio de la CR de **4** se llevó a cabo usando el 1-MN (figura IV.2) como fotosensibilizador, el cual fue escogido en vista de sus buenas propiedades como dador de electrones ($E_{D^{*+}/D}^* = - 2.49$ V). El proceso de TEF entre **4** y 1-MN se estudió en profundidad para obtener una mayor información acerca de aspectos mecanísticos de la CR reductiva de oxetanos. Para ello, se realizó la irradiación en estado estacionario de una disolución de 1-MN en presencia de **4** y también usando técnicas de resolución temporal con el fin de detectar las especies transitorias implicadas mediante fotólisis de destello láser (FDL).

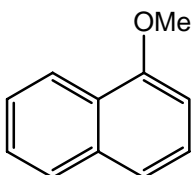


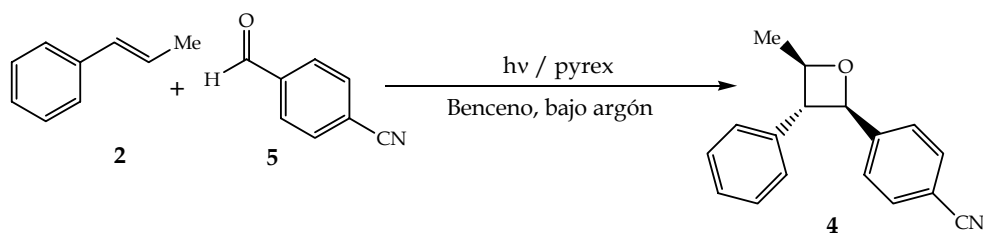
Figura IV.2. Estructura del 1-metoxinaftaleno (1-MN).

IV.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

IV.1.1. Síntesis del *trans,trans*-2-cianofenil-3-fenil-4-metiloxetano

4.

El oxetano **4** fue preparado mediante la fotocicloaddición de Paterno-Büchi entre el *trans*- β -metilestireno **2** y el 4-cianobenzaldehído **5**. Se siguió un procedimiento experimental similar al utilizado por María Ángeles Izquierdo en su tesis doctoral.⁶



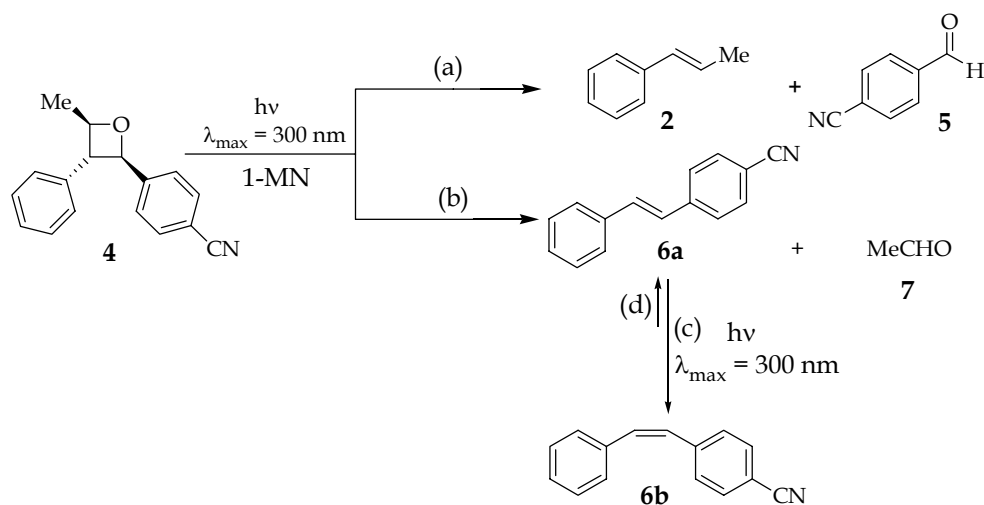
Esquema IV.1. Fotocicloaddición de Paterno-Büchi para la síntesis de **4**.

También se obtuvieron pequeñas cantidades de otros estereoisómeros del oxetano **4** (no mostrados), el isómero *cis* del β -metilestireno y algunos fotoproductos minoritarios adicionales (cetonas y benzopinacoles) que no fueron objeto de estudio. En el esquema IV.1 se muestra exclusivamente la reacción de cicloaddición y la estructura del estereoisómero mayoritario **4**.

IV.1.2. Irradiaciones sensibilizadas en estado estacionario.

Se irradió ($\lambda_{\text{max}} = 300 \text{ nm}$) una disolución de **4** (10^{-2} M) en acetonitrilo en presencia de cantidades catalíticas de 1-MN (10^{-3} M), bajo atmósfera de argón. La reacción se siguió tanto por resonancia magnética nuclear de protón ($^1\text{H-RMN}$) como por cromatografía de gases-espectrometría de masas (CG-EM). Los espectros se registraron antes y después de la irradiación, observándose la desaparición progresiva del oxetano, junto con la aparición de nuevas señales con distintas propiedades espectroscópicas.

En base a estas nuevas señales se pudieron establecer los fotoproductos resultantes de la CR de **4**: el fotoproducto mayoritario fue el *cis*-4-cianoestilbeno (**6b**), que se identificó por el doble doblete de los protones olefínicos a $\delta = 6.56$ y 6.76 ppm. Asimismo, se obtuvieron pequeñas cantidades del *trans*-4-cianoestilbeno, que también se pudo identificar por sus protones olefínicos ($\delta = 7.09$ y 7.21 ppm). El acetaldehído (**7**) también fue detectado. La asignación realizada en esta primera etapa a partir del espectro del crudo de reacción se confirmó tras obtener los espectros de los productos aislados sintéticamente **6a** y **6b**.⁷



Esquema IV.2. Ciclorreversión de **4** sensibilizada por 1-MN en acetonitrilo bajo argón.

La relación **6b**/**6a** después de 30 minutos de irradiación fue aproximadamente de 4/1. Para comprobar si **6b** provenía de **6a** por una rápida isomerización *trans-cis*, disoluciones de ambos isómeros fueron irradiadas por separado en presencia de 1-MN, en las mismas condiciones de irradiación. En los dos casos, se llegó a un fotoequilibrio fuertemente desplazado hacia el isómero **6b**. Por tanto, parece claro que la reacción reductiva por TEF del oxetano **4** sigue el camino b + c del esquema IV.2.

Estos resultados contrastan con las de publicaciones previas,^{1,8} donde la CR del anión radical de oxetano con diferentes sustituyentes mostró una regioselectividad contraria, dando lugar a los reactivos

precursores de la fotocicloaddición de Paterno-Büchi (esquema IV.2, camino a).

IV.1.3. Desactivación de la fluorescencia de 1-MN.

Para revelar la naturaleza del estado excitado involucrado en el proceso de TEF, se estudió la fluorescencia del 1-MN ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$) en presencia de cantidades variables de oxetano **4**. Para ello, se aplicó la relación de Stern-Volmer ⁹ cuya expresión cinética se muestra en la ecuación IV.1. Esta ecuación solo se puede aplicar cuando la desactivación del estado excitado singlete ocurre mediante una única reacción. En ella, Φ_0 y Φ son los rendimientos cuánticos de fluorescencia en ausencia y en presencia del desactivador y **D** es la concentración del desactivador (**4** en este caso). La pendiente de la recta es la constante de Stern-Volmer (K_{SV}) y, además, es el producto de la constante de desactivación real (k_d) por el tiempo de vida del estado excitado singlete (τ_s), como se indica en la ecuación IV.2.

Ecuación IV.1.

$$\Phi_0/\Phi = 1 + K_{\text{SV}} \cdot [\text{D}]$$

Ecuación IV.2.

$$K_{\text{SV}} = k_d \cdot \tau_s$$

Medidas de fluorescencia en estado estacionario revelaron que la intensidad de la emisión de 1-MN decrecía gradualmente en presencia de cantidades crecientes del oxetano **4** indicando una significativa desactivación (Figura IV.3). A partir de este experimento, se pudieron medir las áreas de los espectros de emisión en ausencia (S_0) y en presencia (S) de **4**. Los cocientes S_0/S son iguales a los Φ_0/Φ de la ecuación de Stern-Volmer. Las disoluciones se prepararon de forma que la absorbancia del sensibilizador fuera la misma en todos los casos y de esta forma se encontró que la representación de los cocientes S_0/S frente a la concentración de **4** se ajusta a una recta. En la figura IV.4 se muestra la correspondiente gráfica de tipo Stern-Volmer. Como se observa, la relación obtenida es claramente lineal.

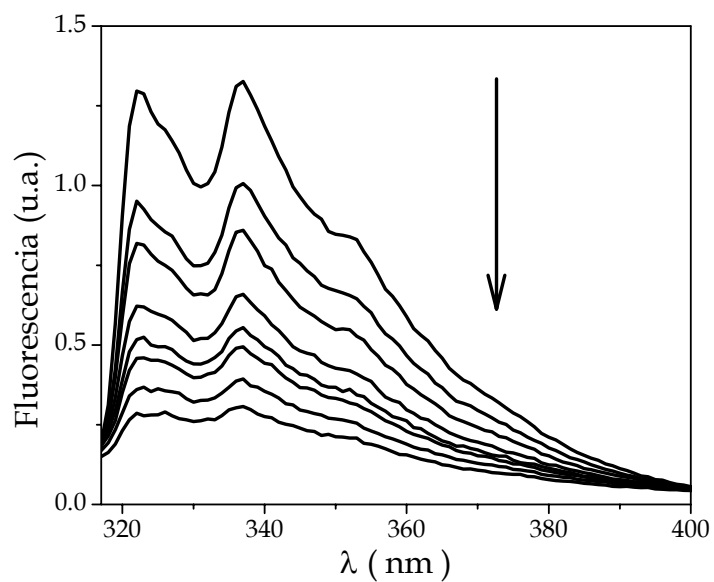


Figura IV.3. Desactivación de la fluorescencia de 1-MN en presencia de cantidades crecientes de **4**.

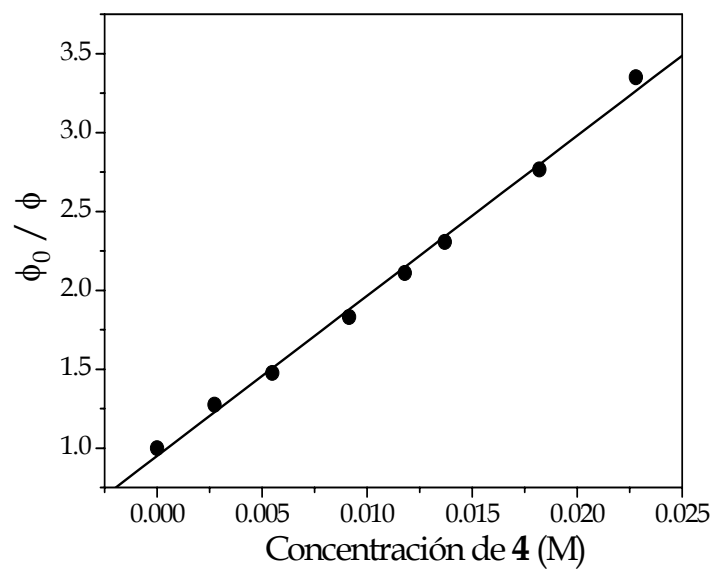
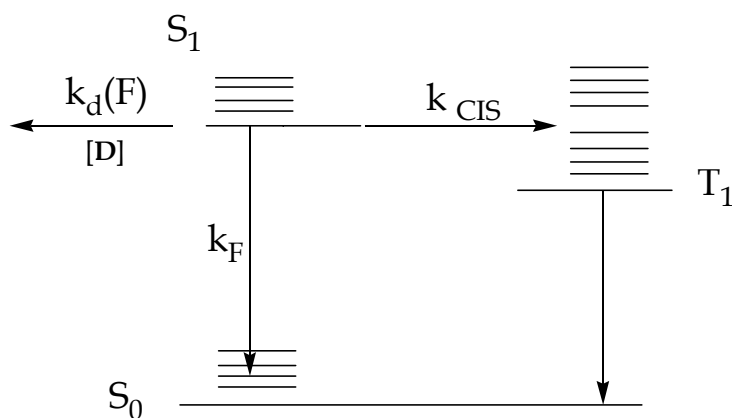


Figura IV.4. Representación de Stern-Volmer para obtener k_d .

La pendiente de la recta ajustada permitió obtener el valor de K_{SV} , que resultó ser 101 M^{-1} . Teniendo en cuenta que el tiempo de vida del estado excitado singlete τ_s para 1-MN en acetonitrilo es, según la literatura, 13.6 ns ,¹⁰ la aplicación en la ecuación IV.4 condujo al valor de la constante de desactivación real de la fluorescencia, $k_d(F)$, estimada como $7.4 \times 10^{-9} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. De estos datos se pudo extraer la conclusión de que el oxetano **4** desactiva la fluorescencia de 1-MN a una velocidad cercana a la de difusión en el disolvente empleado.

IV.1.4. Principales mecanismos de desactivación del estado excitado singlete del fotosensibilizador.

A partir del valor de $k_d(F)$, se determinaron las contribuciones relativas de los diferentes caminos de desactivación del estado excitado singlete de 1-MN en presencia de diferentes concentraciones de **4**: emisión de fluorescencia, desactivación de la fluorescencia y cruce intersistemas (ver esquema IV.3). La competencia entre ellos debería estar gobernada por las respectivas constantes de velocidad y, en el caso de la desactivación, por la concentración de oxetano (esquema IV.3).



Esquema IV.3. Principales caminos de desactivación del estado excitado singlete del fotosensibilizador.

Ecuación IV.3.

$$k_d(S_1) = k_F + k_{CIS} + k_d(F) \cdot [D]$$

Los valores de las constantes de velocidad de fluorescencia (k_F) y de cruce intersistemas (k_{CIS}) son propiedades intrínsecas del fotosensibilizador y fueron calculados teniendo en cuenta las ecuaciones IV.4 y IV.5, donde los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_F) y de cruce intersistemas (Φ_{CIS}) fueron tomados como 0.36 y 0.64, respectivamente.¹¹ De esta manera, los valores resultantes de las constantes de velocidad fueron $k_F = 2.6 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ y $k_{CIS} = 4.7 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$.

Ecuación IV.4.

$$\tau_s \cdot k_F = \Phi_F$$

Ecuación IV.5.

$$\tau_s \cdot k_F = \Phi_F$$

Así, bajo las condiciones de irradiación en estado estacionario donde la concentración de **4** era de 10^{-2} M, la desactivación del estado excitado singlete de 1-MN por **4** fue el camino con mayor contribución relativa (50 %). Sin embargo, en estas condiciones todavía quedaba algo de fluorescencia residual (18 %) y tenía lugar la formación de una cantidad significativa de triplete (32 %). Teniendo en cuenta estos datos, no se pudo descartar aún la posibilidad de que la CR reductiva de **4** por TEF podría ocurrir desde el estado excitado triplete del sensibilizador.

IV.1.5. Irradiaciones con resolución temporal (Fotólisis de destello láser).

IV.1.5.1. Detección de especies transitorias de reacción.

La posible implicación del estado excitado triplete del sensibilizador depende tanto del rendimiento cuántico como de la constante de velocidad de desactivación del triplete. Como se ha podido demostrar, el triplete de 1-MN está lo suficientemente poblado, incluso en presencia de **4** y, en principio, podría ser reactivo en estas condiciones. La viabilidad de esta

hipótesis fue comprobada por estudios de fotólisis de destello láser (FDL) utilizando un láser de excímero pulsado de XeCl ($\lambda_{\text{exc}} = 308 \text{ nm}$).

En primer lugar se preparó una disolución de 1-MN en acetonitrilo y se excitó con pulsos de luz de 17 ns, dando como resultando una intensa banda a 435 nm que fue asignada a la absorción característica triplete-triplete.¹¹ A continuación se realizó el mismo experimento en presencia de concentraciones crecientes de **4**, para identificar las posibles especies transitorias implicadas en la reacción y calcular la constante de velocidad de desactivación del estado excitado triplete.

En presencia de **4**, se observó una clara disminución de la absorción a 435 nm, junto con la aparición de una nueva e intensa señal alrededor de 500 nm, que fue asignada con tentativamente al anión radical del *trans*-4-cianoestilbeno (**6a \cdot**) (figura IV.5).

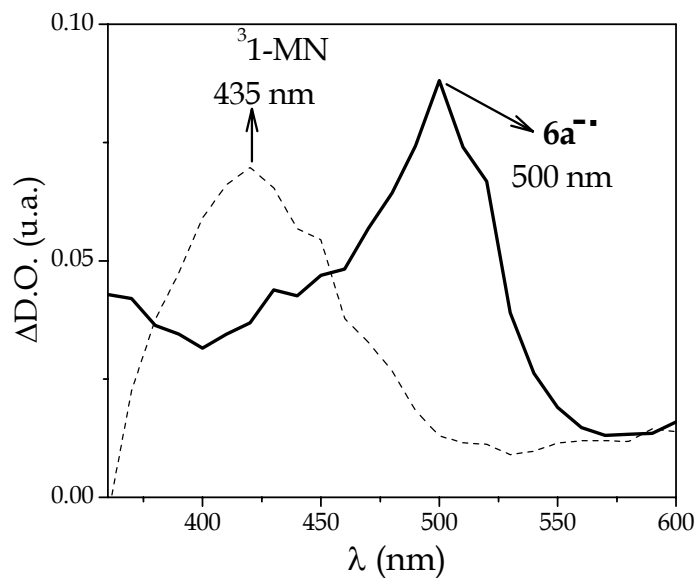


Figura IV.5. Espectros de absorción de las especies transitorias generadas al irradiar mediante FDL ($\lambda_{exc} = 308 \text{ nm}$) una disolución de 1-MN (10^{-4} M), en acetonitrilo bajo argón: en ausencia de desactivador (- - -) y en presencia de $1.43 \times 10^{-3} \text{ M}$ de **4** (—). Espectros registrados $1 \mu\text{s}$ después del pulso de láser.

Para confirmar la asignación del $6a^{\bullet\bullet}$, esta especie fue generada independientemente a partir de su precursor neutro (**6a**). Para este propósito, el 1-MN no era el fotosensibilizador apropiado debido a que el compuesto **6a** exhibía una intensa banda de absorción a la longitud de onda de excitación de 308 nm (Figura IV.6).

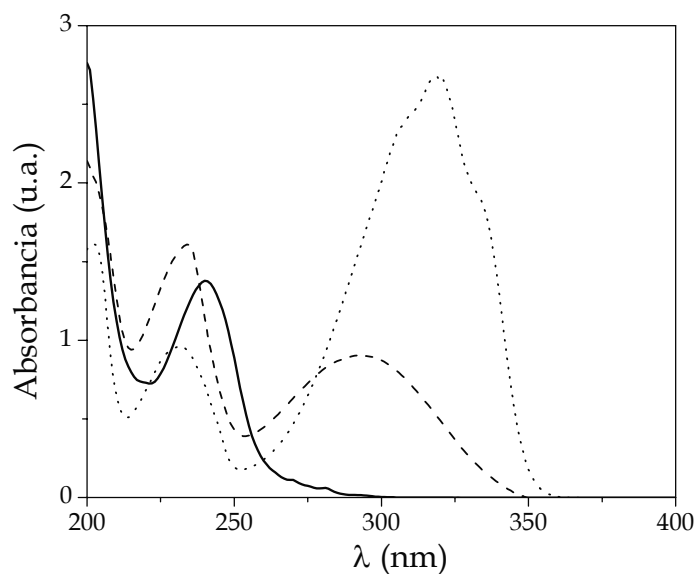


Figura IV.6. Espectros de absorción ultravioleta-visible de **4** (—), **6a** (····) y **6b** (- - -) en acetonitrilo a una concentración de 7.14×10^{-5} M.

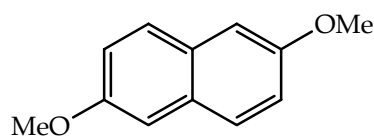


Figura IV.7. Estructura del 2,6-dimetoxinaftaleno (2,6-DMN).

Por tanto, el 2,6-dimetoxinaftaleno (2,6-DMN) fue elegido como fotosensibilizador alternativo, ya que absorbe la luz a longitudes de onda significativamente más largas y puede ser excitado selectivamente a 355 nm. De esta manera se hicieron estudios de FDL utilizando el tercer armónico de un láser Nd:YAG ($\lambda_{\text{exc}} = 355$ nm). Se preparó una disolución en acetonitrilo de DMN en presencia del **6a** y se excitó con pulsos de luz de 10 ns de duración. La especie transitoria obtenida fue similar al intermedio

formado por la CR fotoinducida por TE del oxetano **4** (Figura IV.8a). Ambas especies presentaban unas bandas de absorción similares con máximo alrededor de 500 nm y una desaparición de la banda con cinéticas comparables (Figura IV.8b).

Por el contrario, cuando **6b** fue sometido a FDL en presencia del 2,6-DMN, en idénticas condiciones, se observó una banda mas ancha con una mayor absorción por encima de 540 nm, atribuída al correspondiente anión radical **6b**[•] (figura IV.8a); además, la desaparición de su banda era más lenta que la del **6a**[•] (figura IV.8b). Por tanto, viendo la evolución espectral de **6a**[•] y **6b**[•] con el tiempo, es claro que no ocurría una interconversión apreciable y no era probable la isomerización *trans-cis* a nivel anión radical.

Estos resultados permiten concluir que el primer proceso que ocurre en la CR de **4** fotosensibilizada por 1-MN es la formación del fotoproducto **6a** por medio de su anión radical. La transformación en el isómero *cis* **6b** no es una reacción de TEF. Simplemente se refleja el hecho de que, a la longitud de onda empleada en las irradiaciones preparativas (300 nm), el coeficiente de absorción molar de **6a** es mucho mayor que el de **6b** (figura IV.6). Como consecuencia, el fotoequilibrio entre ambos isómeros conduce a una mezcla que está enriquecida claramente en el *cis*-4-cianoestilbeno (**6b**).

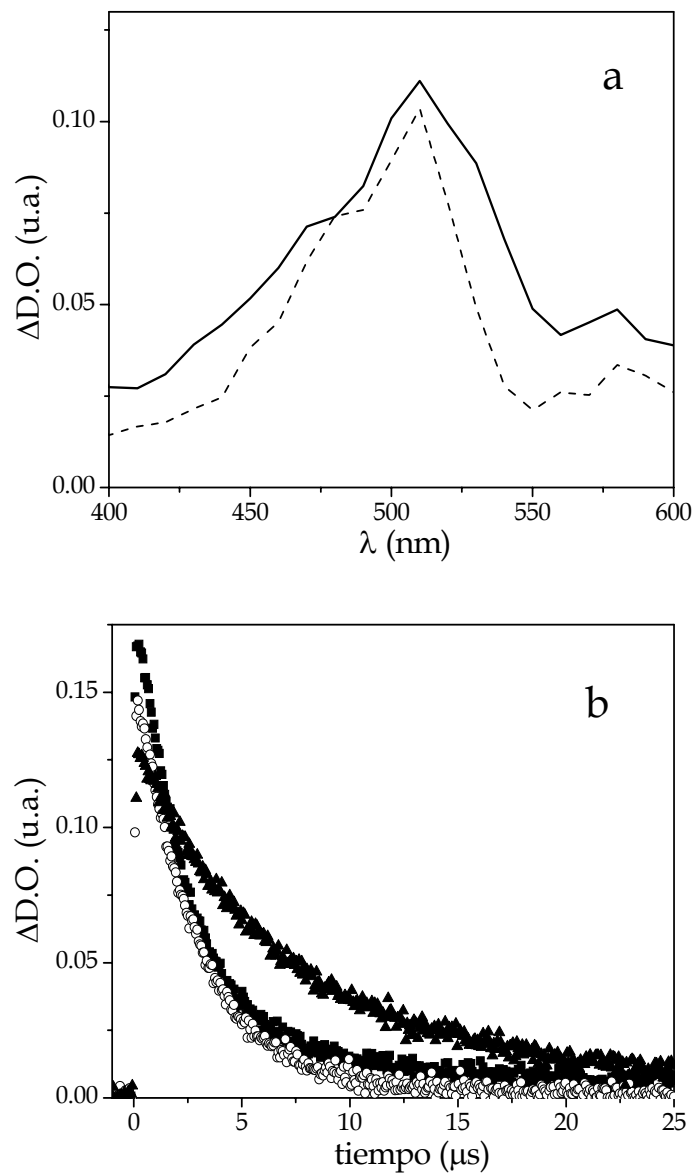


Figura IV.8. (a) Espectros de absorción de las especies transitorias generadas al irradiar mediante FDL ($\lambda_{\text{exc}} = 355 \text{ nm}$) una disolución de 2,6-DMN ($8 \times 10^{-4} \text{ M}$), en acetonitrilo bajo argón en presencia de $1.43 \times 10^{-3} \text{ M}$ **6a** (---) y **6b** (—). Espectros registrados $0.4 \mu\text{s}$ después del pulso de láser. (b) Desaparición de la banda a 510 nm en presencia de $1.43 \times 10^{-3} \text{ M}$ de **4** (■), **6a** (○) y **6b** (▲).

IV.1.5.2. Cálculo de la constante de desactivación del triplete de 1-MN.

Como se ha indicado anteriormente, se forma una cantidad significativa de estado excitado triplete de 1-MN, incluso en presencia de altas concentraciones de oxetano **4**, a pesar de la eficiente desactivación de la fluorescencia del fotosensibilizador. Por tanto, se planteaba la cuestión sobre si el triplete podría estar involucrado en el proceso de transferencia electrónica, lo cual implicaría la existencia de una desactivación del estado excitado triplete de 1-MN por **4**.

La constante de desactivación del triplete del sensibilizador 1-MN $k_d(T_1)$ se midió monitorizando la desaparición de la banda de transición T-T; la longitud de onda seleccionada para hacer las medidas fue de 435 nm, ya que no presentaba ninguna interferencia debida a otras especies transitorias.

Para el cálculo de la constante $k_d(T_1)$, se determinó la velocidad de desaparición de la banda T-T de 1-MN, que es la inversa de su tiempo de vida (τ), en presencia de concentraciones crecientes de oxetano. En la figura IV.9 se observa como, a medida que se aumenta la concentración de **4**, el triplete de 1-MN desaparece a mayor velocidad (o su tiempo de vida es más corto).

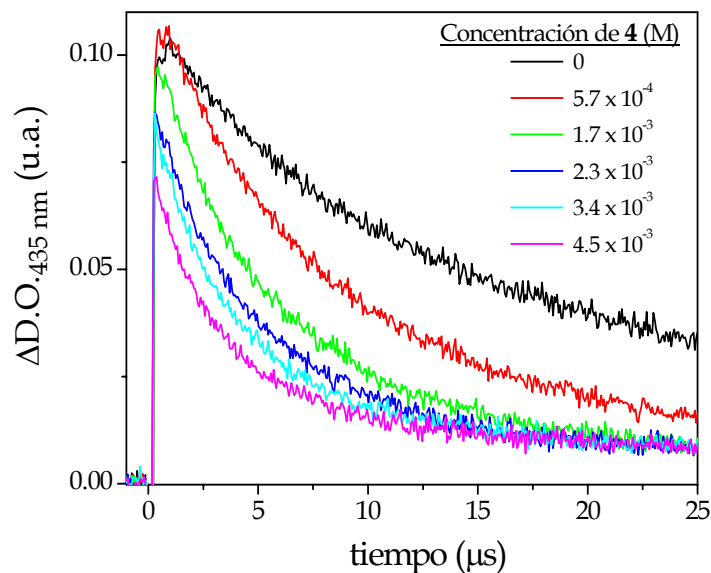


Figura IV.9. Perfiles temporales de la absorción T-T de 1-MN (10^{-4} M), en acetronitrilo, bajo argón, medida a 435 nm para cantidades crecientes de oxetano **4**.

Representando la velocidad de desaparición ($1/\tau$) de 1-MN frente a la concentración de oxetano se obtiene una relación lineal,⁹ similar a la anteriormente descrita para la desactivación de la fluorescencia. En este caso, la pendiente de la recta se corresponde con la constante de desactivación del triplete $k_d(T_1)$, tal y como se deduce de la ecuación IV.6, donde k_0 es la inversa del tiempo de vida del triplete de 1-MN en ausencia de desactivador.

Ecuación IV.6.

$$1/\tau = k_0 + k_d(T_1) \cdot [D]$$

En la figura IV.10, se observa que la representación es completamente lineal, como lo demuestra el coeficiente de correlación, $R = 0.999$. Operando de esta manera, el valor obtenido para la constante de desactivación del triplete de 1-MN $k_d(T_1)$ por **1** fue de $4.9 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

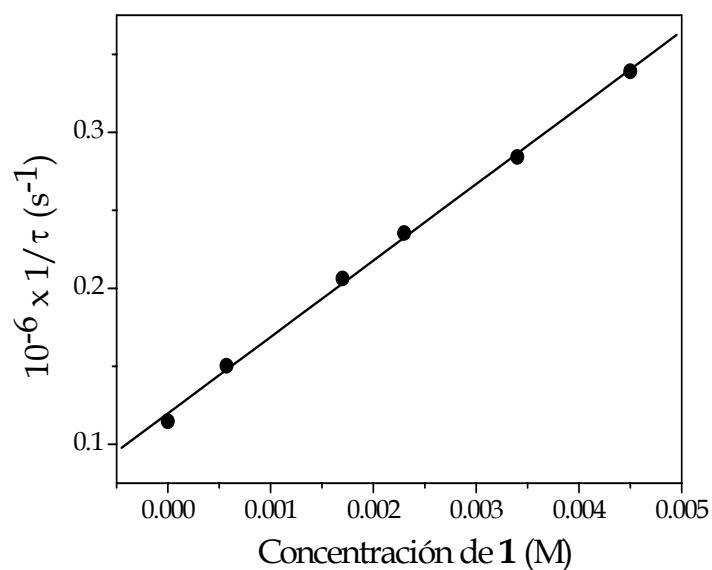


Figura IV.10. Representación en la que se muestra la velocidad de desactivación del triplete de 1-MN para cantidades crecientes de **4**, referida a la figura IV.9.

IV.1.6. Multiplicidad del estado excitado implicado en la transferencia electrónica: singlete frente a triplete.

El cambio de energía libre asociado al proceso de transferencia electrónica (ΔG_{TE}) entre un sustrato dador y otro aceptor viene dado por la ecuación de Weller (ecuación IV.7),¹² la cual no incluye el término coulombico.

Ecuación IV.7.

$$\Delta G_{TE} (\text{kcal/mol}) = 23.06 \times [E_{D^{+\bullet}/D} - E_{A/A^{\bullet-}}] - E^* (S_1 \text{ o } T_1)$$

Dados los resultados obtenidos anteriormente, el proceso de TEF entre 1-MN y **4** podría ocurrir tanto desde el estado excitado singlete como desde el triplete. Para valorar la posible intervención de los dos mecanismos se calculó la variación de energía libre ΔG_{TE} entre **4** y 1-MN desde ambos estados excitados.

El potencial de reducción de **4**, $E_{A/A^{\bullet-}}$, se midió por voltametría cíclica en acetonitrilo, bajo argón. Su valor experimental después del primer barrido fue de -1.52 V *vs* ECS. El potencial de oxidación, $E_{D^{+\bullet}/D}$, de 1-MN así como la energía de singlete y de triplete, $E^* (S_1 \text{ o } T_1)$, fueron medidos

previamente, ^{13,14} y sus valores son 1.4 V vs ECS, 89 y 59.8 kcal/mol, respectivamente.

Así, se estimó tanto $\Delta G_{TE}(S_1)$ como $\Delta G_{TE}(T_1)$ tras haber sustituido los valores anteriores en la ecuación IV.7. Los resultados fueron -22.4 kcal/mol y +7 kcal/mol, respectivamente. A la vista de los resultados, la transferencia electrónica desde el estado excitado singlete sería un proceso exergónico, mientras que el mecanismo desde el estado triplete no parece ser termodinámicamente posible.

IV.1.7. Estudios en estado estacionario y en tiempo resuelto en presencia de otros desactivadores.

IV.1.7.1. Cálculo de las constantes de desactivación del singlete y del triplete de 1-MN.

Para establecer de una manera inequívoca la naturaleza del estado excitado involucrado en la CR de **4**, se realizaron experimentos adicionales en presencia de desactivadores competidores, como el oxígeno (O₂) y el 1,3-ciclohexadieno (CHD).

En primer lugar, se realizaron medidas de fluorescencia de 1-MN en estado estacionario en presencia de concentraciones variables de O₂ y de CHD por separado. En ambos casos la fluorescencia de 1-MN resultó

desactivada, aunque las constantes de velocidad fueron diferentes. En la figura IV.11 se muestran las dos representaciones de Stern-Volmer para 1-MN en presencia de cantidades crecientes de O₂ y CHD. Como se observa, la relación en los dos casos es claramente lineal. De las pendientes se pudo extraer el valor de K_{SV} que resultó ser 446 M⁻¹ (O₂) y 11.9 M⁻¹ (CHD). En consecuencia, los correspondientes valores de k_d(F) fueron 3.3 × 10¹⁰ M⁻¹ s⁻¹ para el O₂ y 8.2 × 10⁸ M⁻¹ s⁻¹ para el CHD.

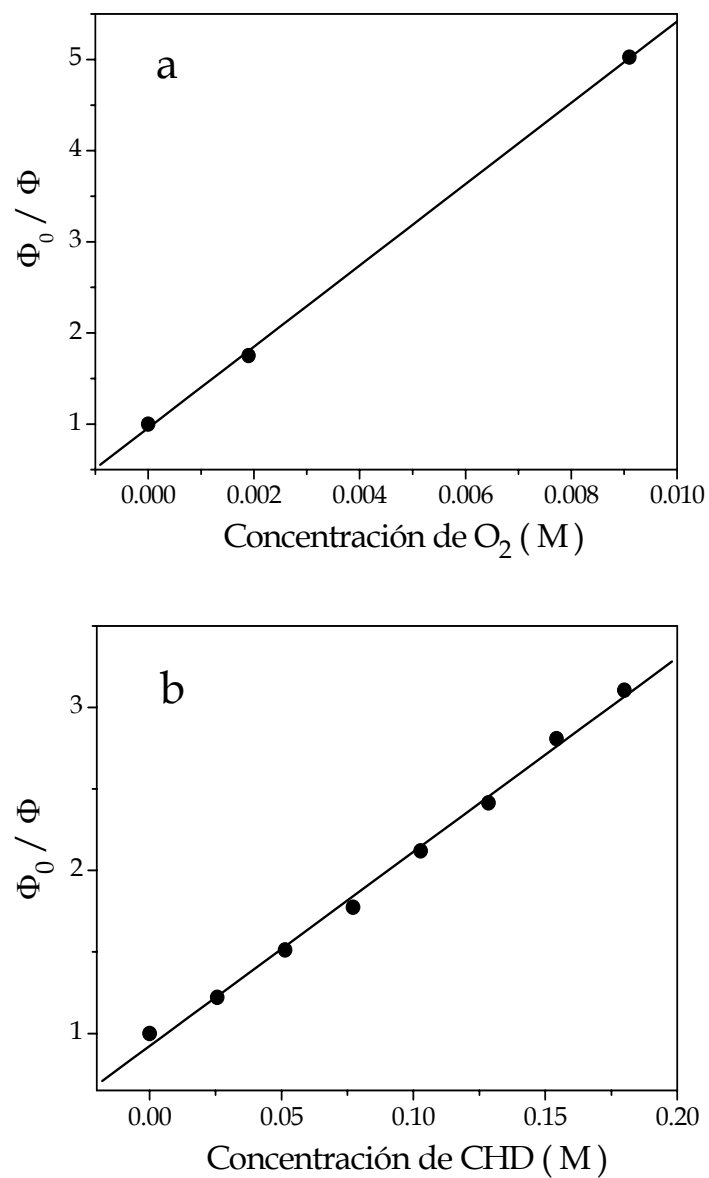


Figura IV.11. Representación de Stern-Volmer en la que se muestra la desactivación de la fluorescencia de 1-MN en presencia de cantidades crecientes de: (a) O_2 y (b) CHD.

Por otro lado, se monitorizó la desaparición de la banda de transición T-T de 1-MN (435 nm) a diferentes concentraciones de O₂ y CHD, también por separado. En ambos casos se obtuvo una constante de desactivación del estado excitado triplete cercana a la velocidad de difusión aproximadamente $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Como ejemplo, en la figura IV.12a se muestran los perfiles temporales de la absorción T-T en presencia de concentraciones crecientes de CHD, mientras que la relación lineal entre la velocidad de desaparición ($1/\tau$) de 1-MN y la concentración de CHD se muestra en la figura IV.12b.

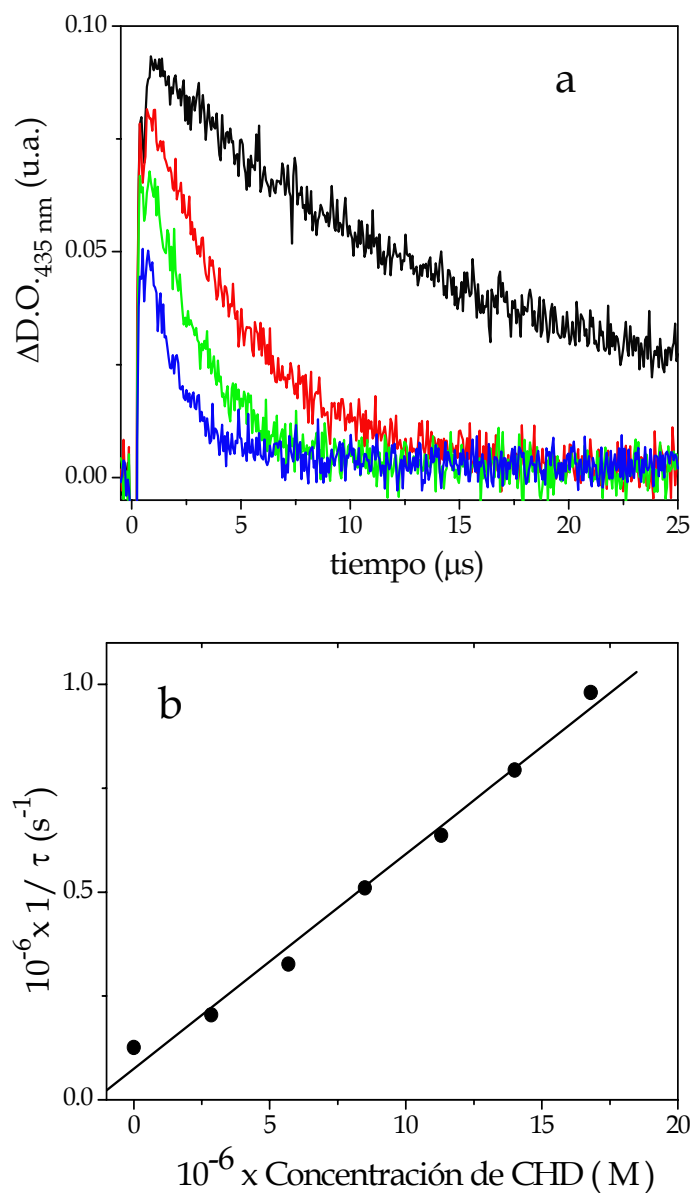


Figura IV.12. (a) Perfiles temporales de la absorción T-T de 1-MN (10^{-4} M) en acetonitrilo, bajo argón, medida a 435 nm para cantidades crecientes de CHD. (b) Relación lineal para obtener $k_d(T_1)$. También se incluyen resultados obtenidos para concentraciones de CHD cuyo perfil temporal no se muestra en la figura IV.9a.

IV.1.7.2. Contribuciones relativas de los diferentes caminos de desactivación.

En este apartado se incluye la tabla IV.1, en la que se recogen las contribuciones relativas de los diferentes caminos que intervienen en la desactivación de los estados excitados singlete y triplete de 1-MN en presencia de **4**, O₂ y CHD. Para ello, se tuvieron en cuenta los valores obtenidos anteriormente para k_F , k_{CIS} , $k_d(F)$ y $k_d(T_1)$, así como la concentración del desactivador.

Tabla IV.1. Contribuciones relativas de los caminos que intervienen en la desactivación de los estados excitados singlete y triplete de 1-MN por **4**, O₂ y CHD, junto con el rendimiento de CR^a

		Desactivación Singlete				Desactivación Triplete			
F ^b		F(1) ^c	F(O ₂) ^c	F(CHD) ^c	CIS ^d	T(1) ^e	T(O ₂) ^e	T(CHD) ^e	CR ^f
4	18	50	-	-	32	28	-	-	100
4+CHD	17	48	-	5	30	-	-	30	90
4 + O₂	6	17	67	-	10	-	10	-	33

^a Condiciones experimentales. **4** y CHD: 10⁻² M; O₂: 9.1 × 10⁻³ M; 1-MN: 10⁻³ M; disolvente: acetonitrilo. ^b Fluorescencia, ^c Desactivación de la fluorescencia, ^d Cruce intersistemas, ^e Desactivación del triplete, ^f Rendimiento de CR. Todos los valores están dados en %.

Basándonos en estos resultados, la adición de CHD 10^{-2} M no produce una desactivación significativa de la fluorescencia de 1-MN. Bajo estas condiciones, la reacción desde el estado excitado singlete sigue siendo el camino mayoritario de desactivación de la emisión. Por el contrario, la desactivación del triplete de 1-MN (el cual se forma prácticamente en las mismas cantidades) por el CHD compite favorablemente con la desactivación por **4**, proporcionando la contribución mayoritaria en la desactivación del triplete de 1-MN. Así, la inhibición de la CR de **4** por la adición de CHD sería una prueba excelente de que el estado excitado triplete del fotosensibilizador está involucrado en la reacción.

Por otro lado, el O₂ disuelto parece ser un desactivador idóneo para los dos estados excitados, singlete y triplete de 1-MN. Esto es claro basándonos en los datos de la tabla IV.1, siguiendo el mismo razonamiento anterior. Por tanto, combinando experimentos preparativos usando tanto el CHD como el O₂ como desactivadores se debería poder extraer una conclusión clara acerca de la multiplicidad del estado excitado involucrado en la CR de **4** por TEF.

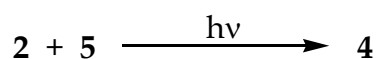
De esta forma, se prepararon disoluciones de **4** (10^{-2} M) y 1-MN (10^{-3} M) en acetonitrilo, bajo argón, en presencia tanto de CHD (10^{-2} M) como de O₂ (9.1×10^{-3} M) y fueron irradiadas en las mismas condiciones. Los

resultados también se reflejan en la tabla IV.1. El pequeño efecto producido por la presencia de CHD, junto con la clara inhibición producida por el O₂, permite concluir que la reacción tiene lugar desde el estado excitado singlete de 1-MN.

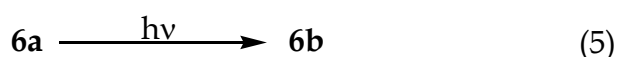
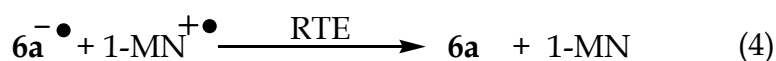
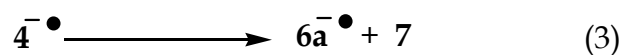
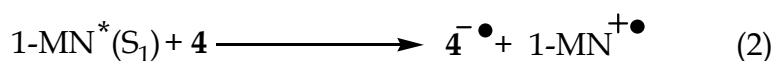
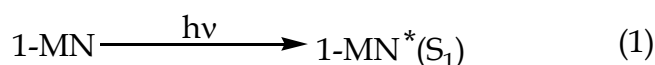
IV.2. CONCLUSIONES.

En base a todos los resultados obtenidos, la CR del oxetano **4** tiene lugar por fotosensibilización mediante 1-MN. Gracias a cálculos termodinámicos y a la presencia de inhibidores alternativos, se ha podido demostrar que la reacción de CR tiene lugar desde el estado excitado singlete del fotosensibilizador. Además, se ha observado que la fragmentación del oxetano **4** ocurre con rotura de los enlaces O-C₂ y C₃-C₄ dando lugar a fotoproductos diferentes a los reactivos que se usaron para la fotocicloaddición de Paterno-Büchi. Esto contrasta con la regioselectividad observada anteriormente para la reacción análoga de oxetanos derivados de timina. En el esquema IV.4 se propone un mecanismo para la CR de **4** fotosensibilizada por 1-MN que estaría de acuerdo con los resultados obtenidos.

Fotocicloaddición de Paterno-Büchi:



CR de **1** por TEF:



Esquema IV.4

Finalmente, se han detectado especies transitorias involucradas en la CR reductiva de oxetanos diferentes al anión radical del carbonilo. Como se indica en el esquema IV.4, la CR de **4** transcurre a través del anión radical del *trans*-4-cianoestilbeno **6a^{·-}**, que tiene una banda de absorción centrada a 500 nm en los espectros de fotólisis de destello láser. La evolución espectral con el tiempo ha desvelado que no ocurre una isomerización *trans-cis* a nivel anión radical, por lo que la retrotransferencia electrónica (RTE) tiene lugar en el penúltimo paso de la reacción. Por último, se obtiene como fotoproducto mayoritario el *cis*-4-cianoestilbeno **6b** dadas las condiciones de reacción.

IV.3. PARTE EXPERIMENTAL.

IV.3.1. Sensibilizadores.

1-Metoxinaftaleno (1-MN): producto comercial (*Aldrich*, 15,457-1).

2,6-Dimetoxinaftaleno (2,6-DMN): producto comercial (*Aldrich*, 13,485-6).

IV.3.2. Reactivos y productos.

El oxetano **4** fue preparado mediante la fotocicloadición de Paterno-Büchi del *trans*- β -metilestireno **2** al 4-cianobenzaldehído **5**. La síntesis, purificación y caracterización de **4** fue realizada previamente por la doctora María Ángeles Izquierdo y está detallada en su tesis doctoral.⁶

Los productos *trans*-4-cianoestilbeno **6a** y *cis*-4-cianoestilbeno **6b** fueron sintetizados siguiendo el método modificado de Wittig-Horner, previamente descrito.⁷

IV.3.3. Irradiaciones preparativas en estado estacionario.

Se preparó una solución de oxetano **4** (10^{-2} M) con el fotosensibilizador 1-MN (10^{-3} M) en acetonitrilo (2 mL) en un tubo de cuarzo y se burbujeó en argón a través de ella durante 20 minutos. La solución fue irradiada durante 30 minutos en un fotorreactor multilámpara con una emisión máxima a 300 nm. En la figura IV.13 se muestran los espectros de las muestras antes y después de la irradiación.

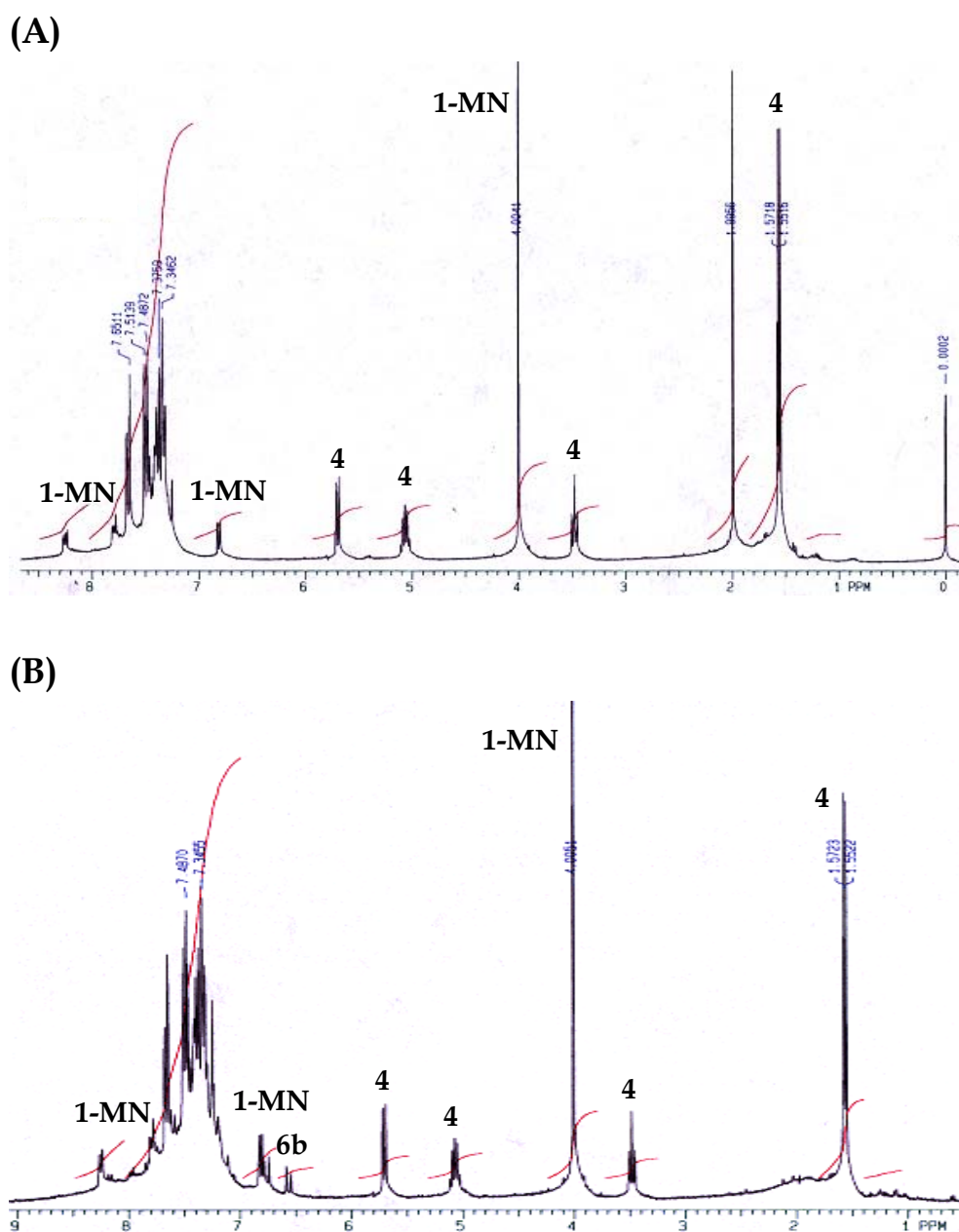
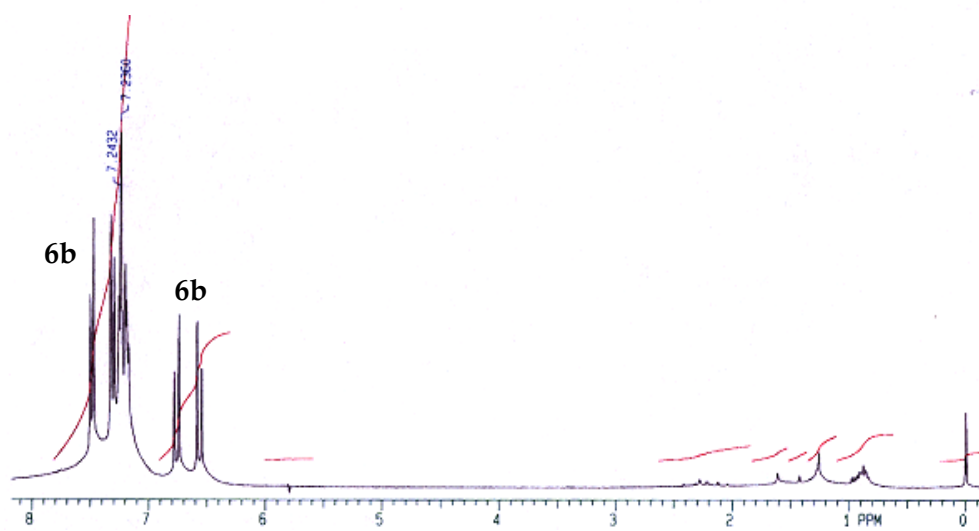


Figura IV.13. Espectros de ^1H RMN correspondiente a una disolución de **4** y 1-MN en acetonitrilo deuterado bajo argón: (A) $t = 0$ minutos y (B) $t = 30$ minutos.

Como se muestra en la figura IV.13A, se distinguen claramente las señales correspondientes a **4** y, también a 1-MN. Tras la irradiación (figura IV.13B), se observan nuevas señales las cuales corresponden al *cis*-4-cianoestilbena **6b** y se identifican por el doble doblete de los protones olefínicos a $\delta = 6.56; 6.76$ ppm.

Para verificar la asignación de las señales de los fotoproductos, se sintetizaron tanto **6a** como **6b** como se describe en el apartado IV.3.2. Tras su caracterización por $^1\text{H-RMN}$ (figura IV.14), se confirmó que las nuevas señales que aparecen en los crudos de reacción corresponden al fotoproducto **6b**. Las correspondientes al fotoproducto **6a** no pueden ser visualizadas debido al solapamiento producido en la zona aromática.

(A)



(B)

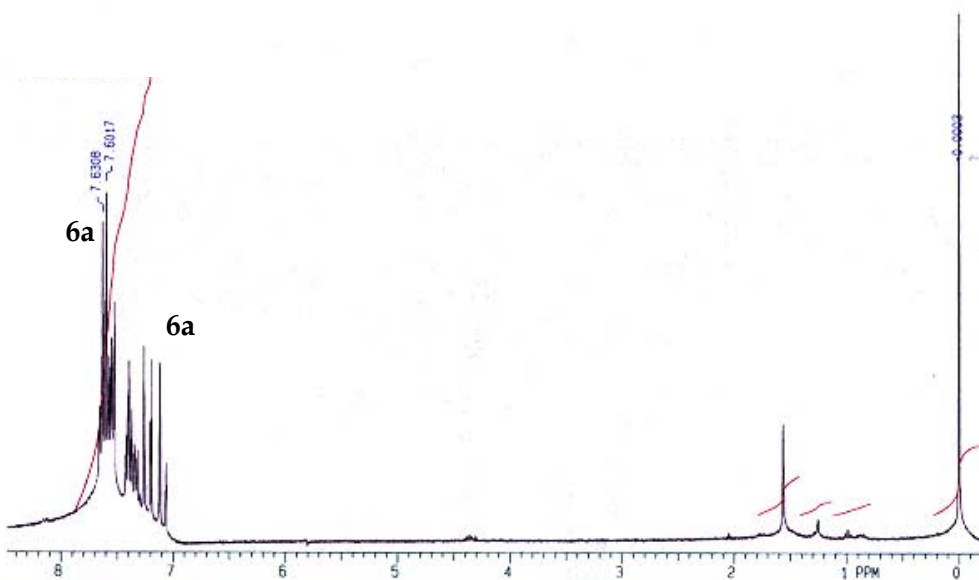


Figura IV.14. Espectros de ¹H-RMN correspondientes a: (A) 6b y (B) 6a.

IV.3.4. Voltametría cíclica de **4**, **6a** y **6b**.

El potencial de reducción de **4** se determinó por voltametría cíclica siguiendo la metodología que se describe en el procedimiento experimental (capítulo VII). La medida se realizó bajo atmósfera de argón porque en aire podría interferir la señal correspondiente a la reducción del oxígeno. El voltograma se muestra en la figura IV.15.

En el registro tras un primer barrido se observó un mínimo a -1.52 V y a continuación aparecía otro mínimo a -1.68 V. Esto podría ser indicativo de que el oxetano **4** se está descomponiendo bajo estas condiciones. Por tanto, se registraron los voltogramas tanto del isómero **6a** como del **6b**, para comprobar si el segundo mínimo pertenecía a alguno de ellos (figura IV.12). Efectivamente, tras un primer barrido, el potencial de reducción de **6a** se registró a -1.68 V coincidiendo con el detectado anteriormente, mientras que para **6b** presentaba un mínimo a -1.77 V.

En base a estas observaciones, se pudo concluir que el potencial de reducción del oxetano **4** es de -1.52 V.

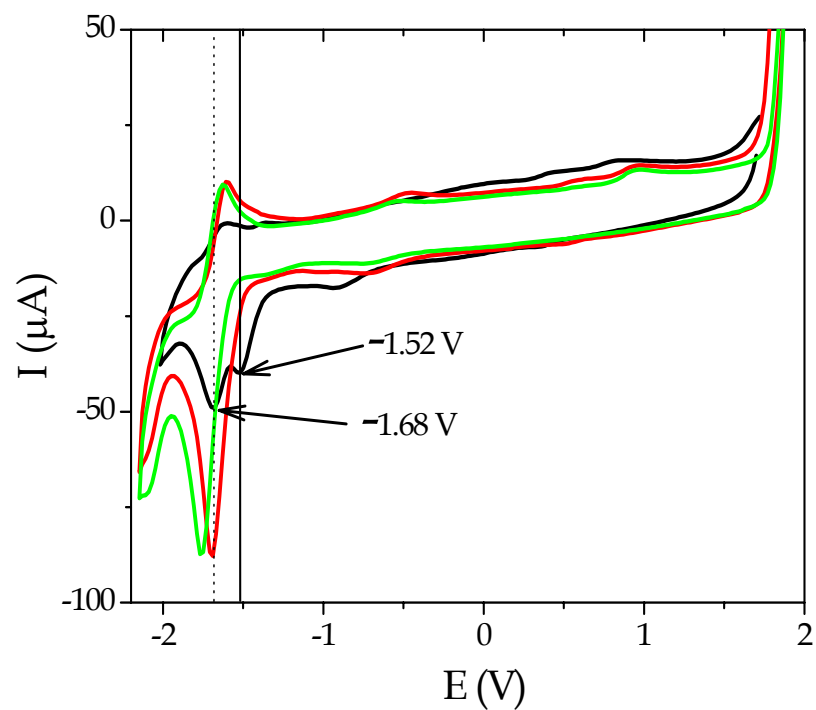


Figura IV.15. Voltagramas cíclicos: oxetano **4** (—), **6a** (—) y **6b** (—), en acetonitrilo bajo argón tras un primer barrido.

IV.4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

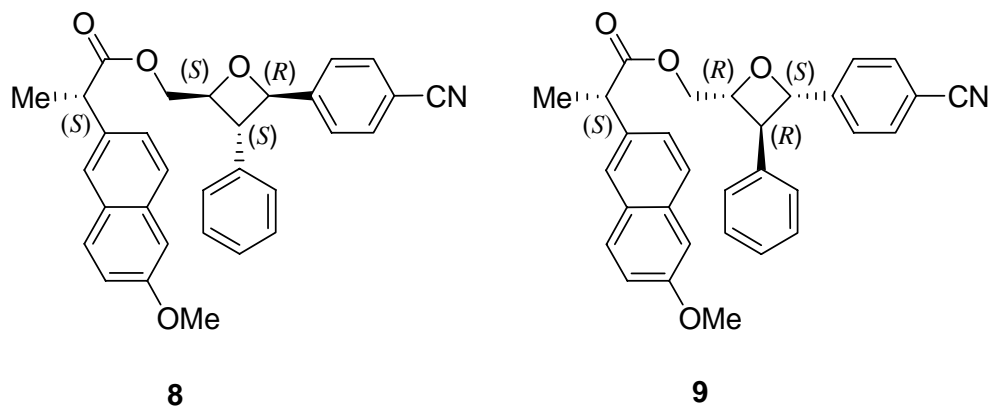
- (1) a) Joseph, A.; Prakash, G.; Falvey, D.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11219-11225. b) Joseph, A.; Falvey, D.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 3145-3146. c) Joseph, A.; Falvey, D.E., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2002**, *1*, 632-635.
- (2) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F., *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1965-1967.
- (3) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4138-4142.
- (4) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6532-6533.
- (5) Izquierdo, M. A.; Domingo, L. R.; Miranda, M. A. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 2602.
- (6) Izquierdo, M. A.; "Ciclorreversión de oxetanos mediante procesos de transferencia electrónica fotoquímica", Tesis Doctoral, Departamento de Química, UPV, Valencia, **2003**.
- (7) a) Singh, A. K.; Kanvah, S., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 395-401.
b) Seus, E. J.; Wilson, C. V., *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 5243.
- (8) Prakash, G.; Falvey, D. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11375-11376.

- (9) Wayne, C. E.; Wayne, R. P. In *Photochemistry*; Compton, R. G. Ed.; Oxford Chemistry Press, **1996**.
- (10) a) Maroulis, A. J.; Arnold, D. R., *Synthesis*, **1979**, *10*, 819-820. b) Maroulis, A. J.; Arnold, D. R., *J. AM. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7355-7356.
- (11) Yamaji, M.; Sekiguchi, T.; Hocino, M.; Shizuka, H., *J. Phys. Chem.*, **1992**, *96*, 9353-9359.
- (12) Weller, A., *Z. Phys. Chem. (Wiesbaden)*, **1982**, *133*, 93-98.
- (13) Zweig, A.; Maurer, A. H.; Roberts, B. G., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1322-1329.
- (14) Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*, 2nd ed.; Marcel Dekker: New York, **1993**; pp 33 y 115.

**CAPÍTULO V: Estereodiferenciación en la ciclorreversión
fotoquímica de diadas diastereoméricas metoxinaftaleno-
oxetano**

Como se ha indicado en el capítulo anterior, se han aclarado algunos aspectos mecanísticos acerca de la ciclorreversión (CR) intermolecular reductiva del modelo *trans, trans* 2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano **4** usando el 1-metoxinaftaleno (1-MN) como fotosensibilizador dador de electrones. Se han obtenido evidencias claras que confirman que la CR del oxetano tiene lugar desde el estado excitado singlete del sensibilizador. Además, la apertura del anillo del anión radical del oxetano ocurre por la rotura de los enlaces O-C₂ y C₃-C₄, dando productos diferentes a los reactivos usados en la fotocicloación de Paterno-Büchi. Por último, el radical anión del *trans*-4-cianoestilbeno generado en el proceso de CR ha sido detectado por FDL.

En vista de las buenas propiedades de 1-MN como dador de electrones, parecía interesante estudiar el proceso de CR de oxetanos a nivel intramolecular. Para este estudio, se han escogido como modelos los oxetanos (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*R*,3*S*,4*S*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il] metilo **8** y (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*S*,3*R*,4*R*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il] metilo **9**, los cuales son diastereoisómeros que contienen un metoxinaftaleno quiral unido covalentemente a un anillo de oxetano (Esquema V.1).



Esquema V.1. Estructura de los oxetanos **8** y **9**.

En este caso, se ha estudiado en profundidad el proceso de CR intramolecular por TEF para detectar una posible estereodiferenciación entre ambos isómeros (**8** y **9**) tanto en la desactivación del estado excitado singlete reactivo como en las cinéticas de desaparición de los oxetanos con la formación de los diferentes fotoproductos de la CR.

Para ello, los isómeros **8** y **9** fueron sometidos a irradiación preparativa y estudios de fluorescencia (tanto en estado estacionario como en condiciones de resolución temporal) usando acetonitrilo y cloroformo como disolventes.

V.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

V.1.1. Síntesis y asignación estructural de los oxetanos 8 y 9.

Los diastereoisómeros 8 y 9 fueron preparados por esterificación del (S)-naproxeno (NPX) con la mezcla racémica del *trans*, *trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-hidroximetiloxetano (10) que fue sintetizado a su vez por la fotocicloaddición de Paterno-Büchi del 4-cianobenzaldehído (5) y el *trans*-cinamil alcohol. La mezcla resultante fue separada por cromatografía líquida de alta presión dando los dos productos puros.

La asignación estructural fue hecha en base a estudios de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C), utilizando los datos de NOE para clarificar la zona aromática. Esta información fue contrastada frente a cálculos teóricos MOPAC (AM1), los cuales nos permitieron obtener unas geometrías optimizadas tanto plegada como extendida para ambos isómeros (Figuras V.1-4).

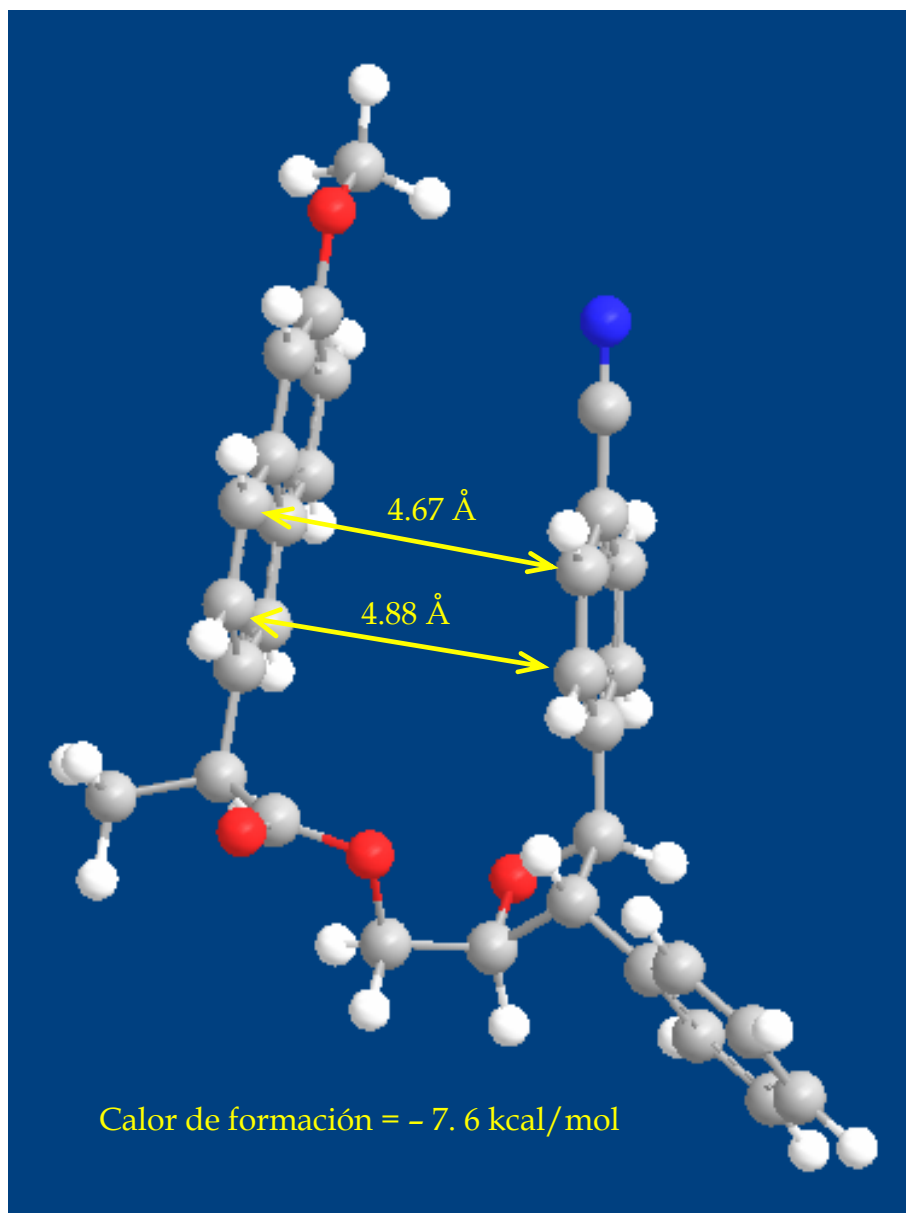


Figura V.1. Geometría optimizada por MOPAC (AM1) para el oxetano 8 plegada.

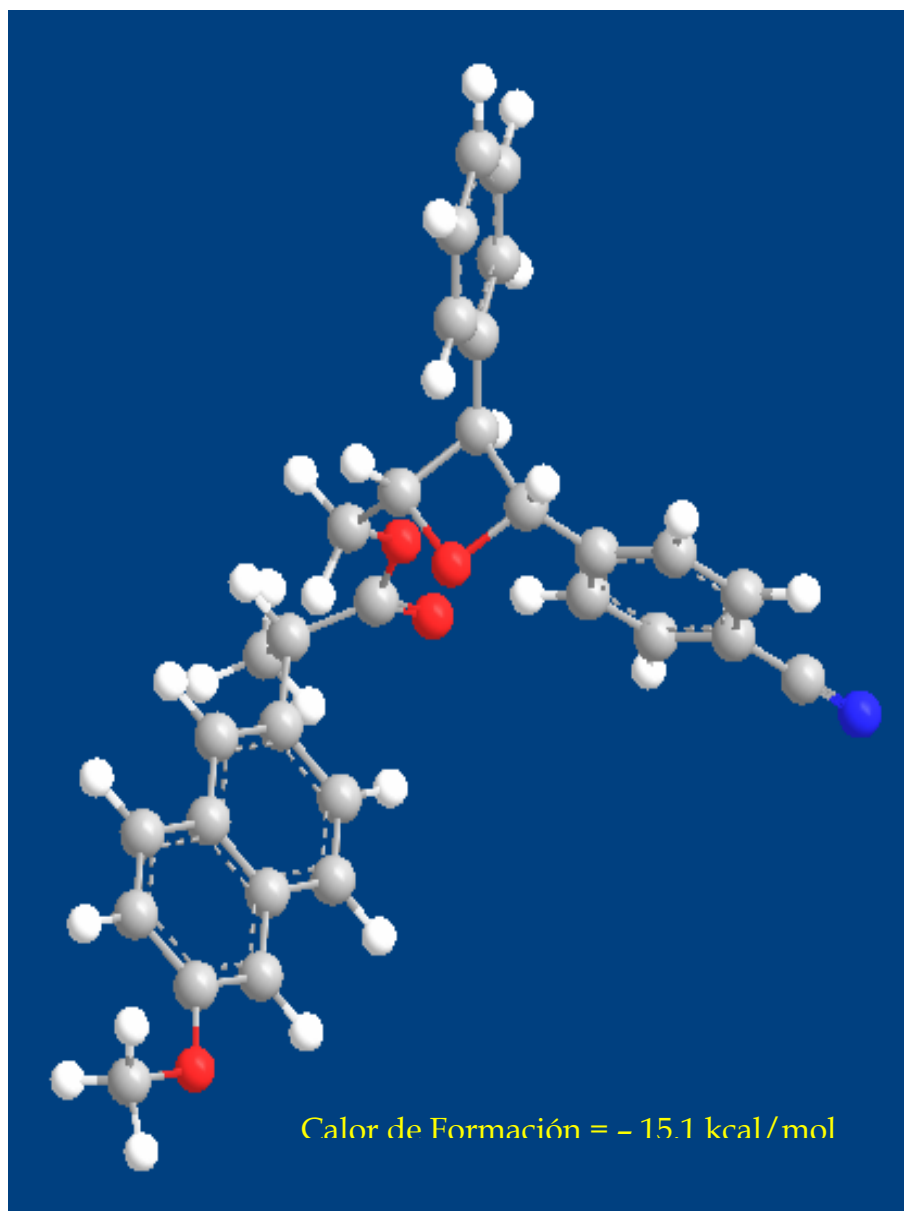


Figura V.2. Geometría optimizada por MOPAC (AM1) para el oxetano 8 extendido.

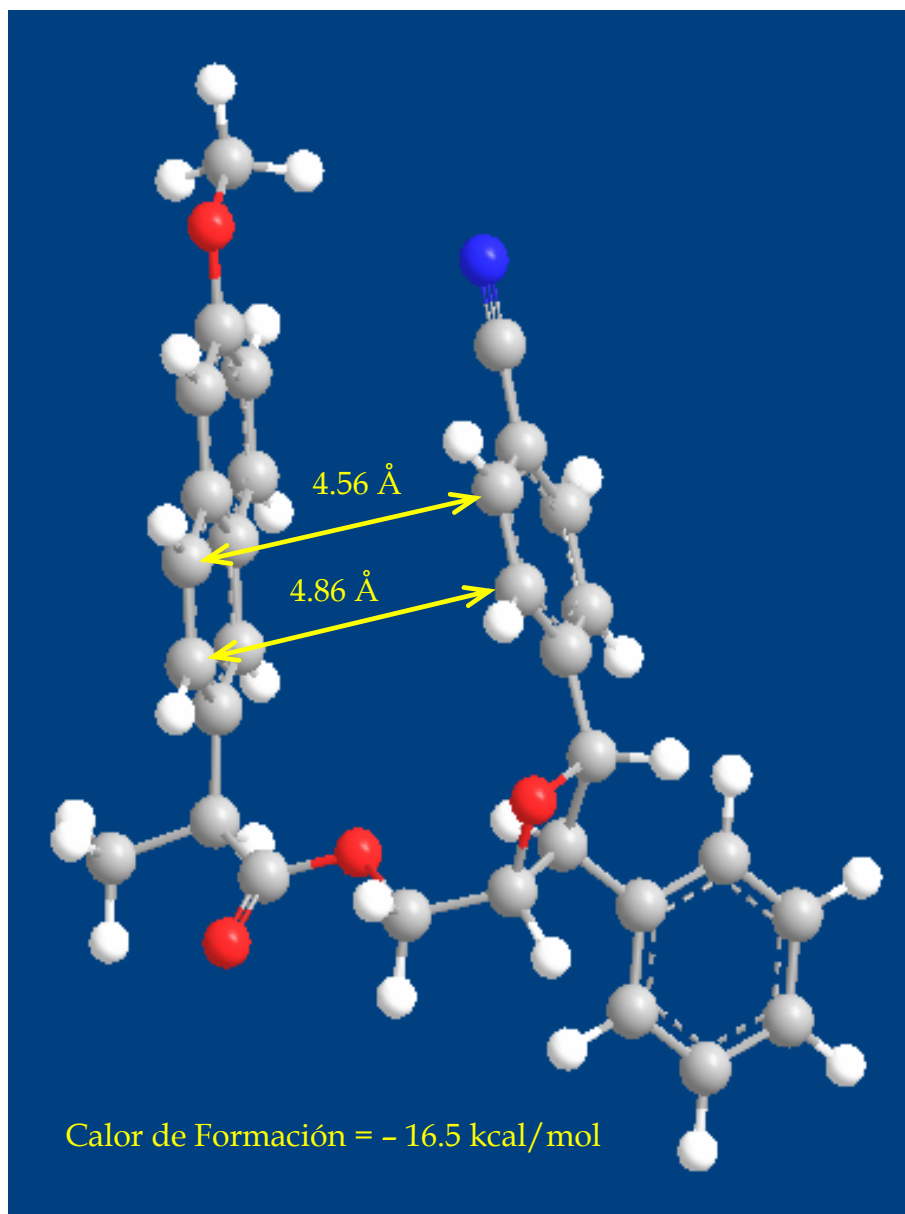


Figura V.3. Geometría optimizada por MOPAC (AM1) para el oxetano 9 plegada.

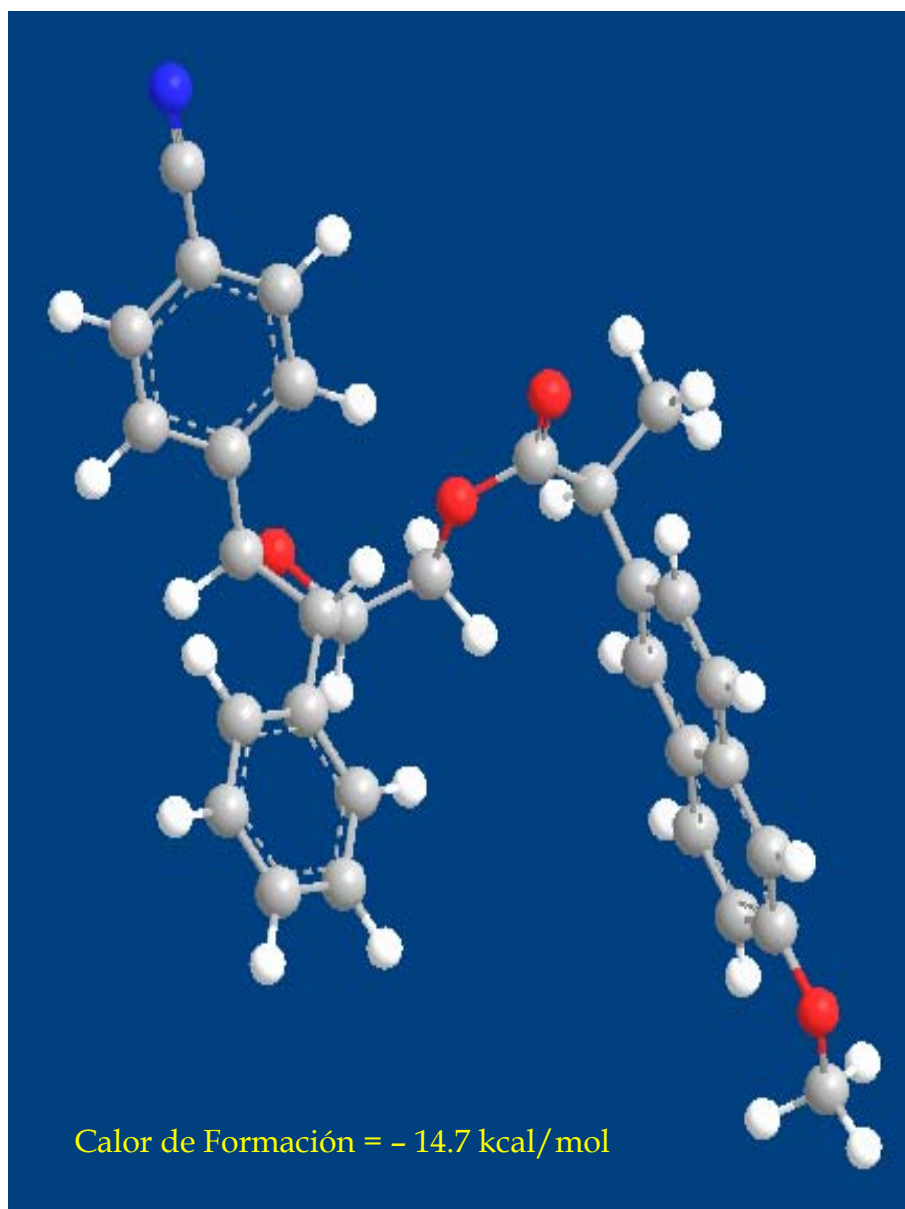


Figura V.4. Geometría optimizada por MOPAC (AM1) para el oxetano **9** extendido.

Se realizaron experimentos de NOESY (Figuras V.5a y V.6a) para establecer la estereoquímica de los centros quirales; los resultados fueron consistentes con una configuración 2*R*, 3*S*, 4*S* para el isómero **8** y la contraria para **9** (2*S*, 3*R*, 4*R*). Algunas conclusiones se pueden extraer de estos datos de NOESY: en el compuesto **8**, se observa una clara interacción entre el grupo metilo ($\delta = 1.58$ ppm) y el protón H₃ ($\delta = 3.58$ ppm). Tal interacción está ausente para el compuesto **9**, donde, sin embargo, el grupo metilo interacciona con el grupo metileno ($\delta = 4.39$ ppm) y con los protones en *orto* del fenilo sustituido en el C₃. Además, el grupo metoxi de **9** presenta una pequeña pero clara interacción con los protones del 4-cianofenilo, que no puede ser observada para **8**.

Una inspección más detallada de la zona aromática (Figuras V.5b y V.6b) reveló una clara correlación entre los protones aromáticos del NPX y los correspondientes al grupo *para*-cianofenilo en el isómero **9**. Una situación mucho menos clara resultó para el oxetano **8**, donde los desplazamientos químicos de los protones relevantes estaban muy cerca como para observar un hipotético efecto NOE.

Para asegurar que los efectos NOE habían sido comparados con una misma intensidad tanto para **8** como para **9**, se preparó una mezcla 50:50 de ambos diastereoisómeros en cloroformo deuterado. De sus espectros de

NOESY se obtuvieron esencialmente las mismas conclusiones (cuando fue posible). Esto nos permitió validar los efectos NOE observados y concluir que éstos eran de naturaleza intramoleculares.

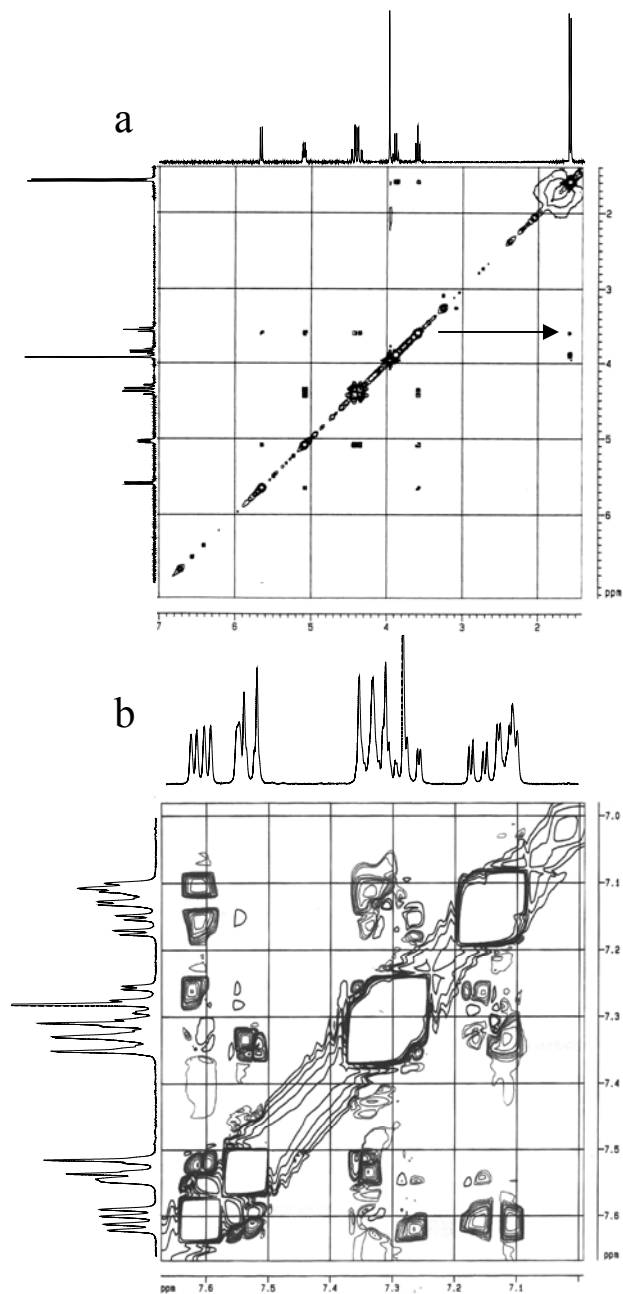


Figura V.5. Espectro de NOESY en doble dimensión de la parte alifática (a) y aromática (b) del isómero **8** realizado en cloroformo deuterado.

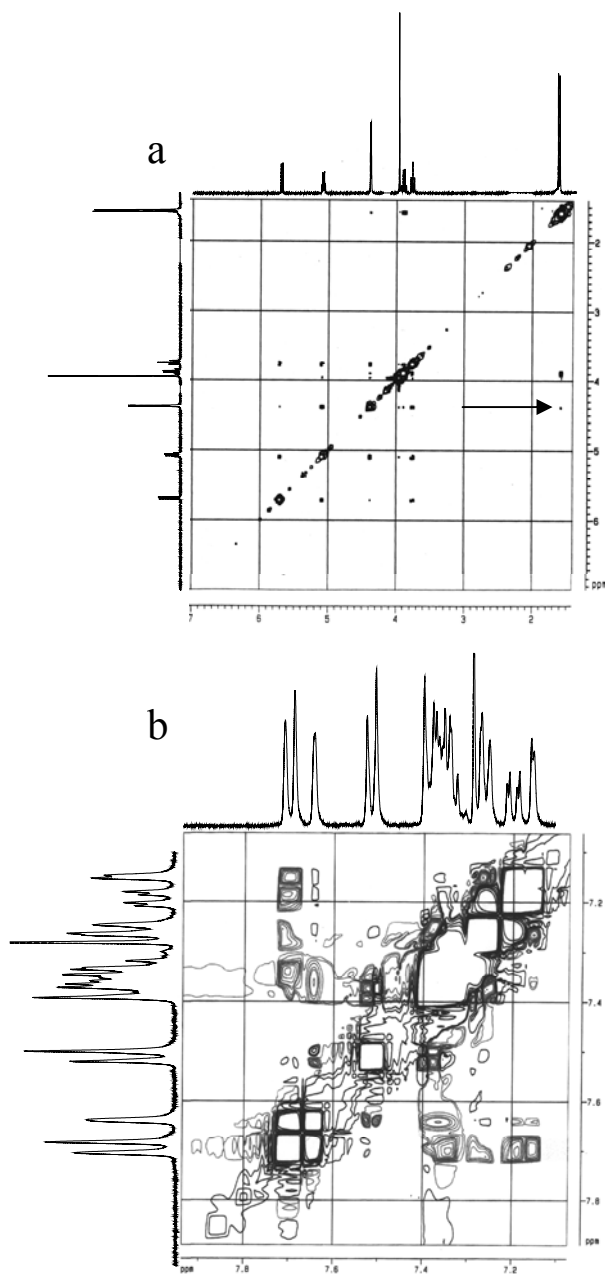
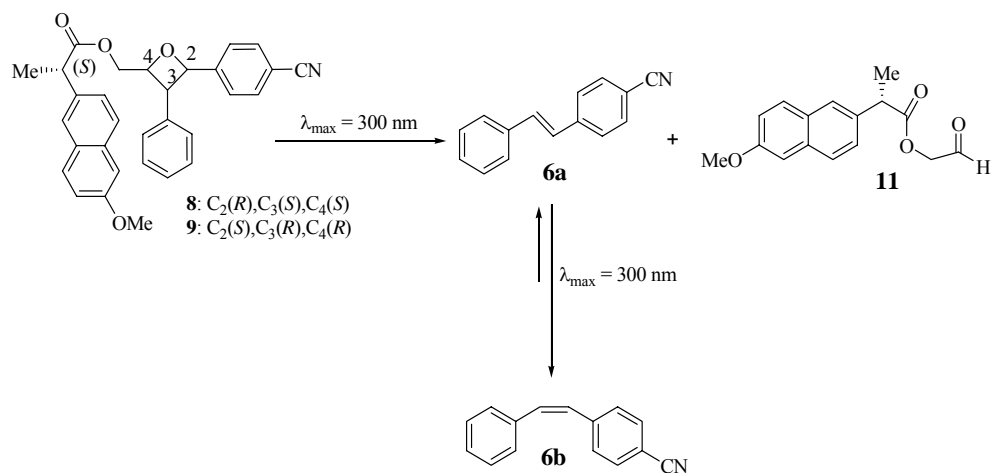


Figura V.6. Espectro de NOESY en doble dimensión de la parte alifática (a) y aromática (b) del isómero **9** realizado en cloroformo deuterado.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos tanto de los espectros de NOE como de las geometrías optimizadas según cálculos teóricos de MOPAC (AM1), se llegó a la conclusión de que en el diastereoisómero **9** predominaba una conformación plegada, es decir, el anillo de naftaleno estaba dirigido hacia la región del oxetano. Por el contrario, para el diastereoisómero **8** parece favorecida una conformación extendida con el anillo de naftaleno señalando hacia una región exterior. Esto está de acuerdo con el número y fuerza de interacciones encontradas entre los protones aromáticos del anillo de naftaleno y los del grupo 4-cianoestilbino, las cuales eran más importantes para **9** (ver comentarios anteriores).

V.1.2. Ciclorreversión fotosensibilizada de los oxetanos **8** y **9**.

Se irradiaron por separado los dos isómeros **8** y **9** a una longitud de onda máxima de 300 nm, en acetonitrilo y bajo atmósfera de nitrógeno. Como se puede observar en el esquema V.2, los fotoproductos mayoritarios obtenidos fueron el *cis*-4-cianoestilbino (**6b**) y el (2*S*)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de formilmetilo (**11**). Por tanto, este resultado es análogo al que se producía en el proceso intermolecular (capítulo IV), donde también se observaba la rotura de los enlaces O-C₂ y C₃-C₄.



Esquema V.2. Ciclorreversión fotosensibilizada intramolecularmente de **8** y **9** en acetonitrilo bajo argón.

Para comparar la fotorreactividad de **8** y **9** bajo unas condiciones idénticas y poder seguir la reacción por resonancia magnética nuclear de ^1H , y se llevo a cabo la irradiación directa de una mezcla diastereomérica 1:1 usando cloroformo y acetonitrilo deuterados como disolventes. Al principio de la reacción, los dos dobletes en la región $\delta = 5.60\text{-}5.80 \text{ ppm}$, correspondientes al protón H_2 del anillo de oxetano de **8** y **9**, eran de la misma intensidad. A medida que se incrementaba el tiempo de irradiación, estas señales decrecían mientras que crecía un nuevo sistema AB centrado en $\delta = 6.65 \text{ ppm}$ (cloroformo) y $\delta = 6.80 \text{ ppm}$ (acetonitrilo), los cuales correspondían a los protones olefínicos del *cis*-4-cianoestilbeno (**6b**).

En la figura V.7 se muestra la parte relevante de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H . En ella se observa la significativa

estereodiferenciación encontrada en cloroformo, donde el oxetano **9** reacciona más rápido que su isómero **8**. Por otro lado, se observaron mayores conversiones después de tiempos de irradiación cortos cuando el disolvente utilizado era acetonitrilo; sin embargo, se detectó mucha menor estereodiferenciación en este disolvente. Ello está en concordancia con el hecho de que, normalmente, se observan mejor las diferencias de reactividad cuando la reacción no es muy rápida.

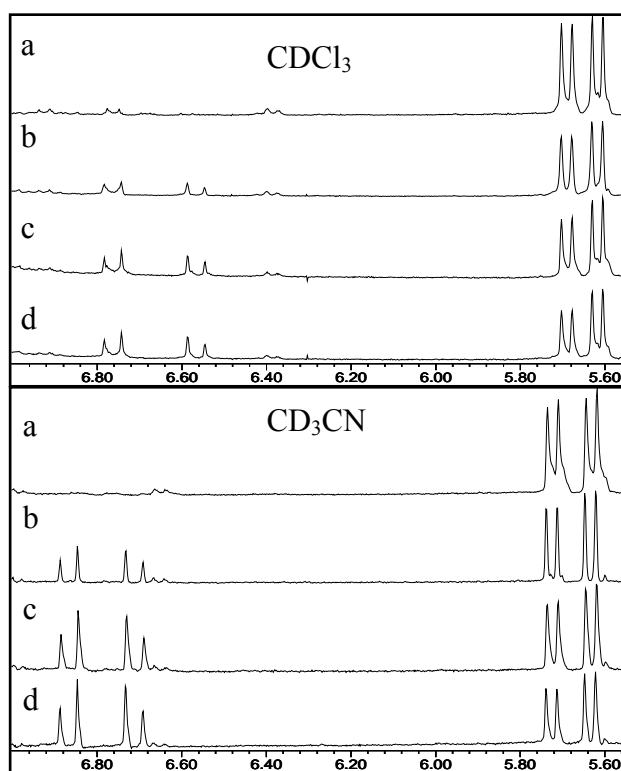


Figura V.7. Seguimiento de la irradiación de una mezcla diastereomérica de **8:9** (proporción 1:1) por resonancia magnética nuclear de ¹H en CDCl₃ (arriba) y CD₃CN (abajo), bajo atmósfera de nitrógeno. a) Espectros antes de irradiar; b) después de 60 minutos; c) después de 120 minutos; d) después de 180 minutos.

V.1.3. Interacciones intramoleculares en los estados fundamentales y excitados.

Para conseguir más información acerca del mecanismo de la reacción, se llevaron a cabo estudios experimentales para buscar interacciones intramoleculares tanto en el estado fundamental como en los estados excitados.

V.1.3.1. Interacciones en el estado fundamental.

Los espectros de absorción de ultravioleta-visible de **8**, **9**, NPX y *trans,trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-hidroximetiloxetano (**10**) fueron registrados en acetonitrilo y cloroformo (ver anexo). Seguidamente, se obtuvieron los espectros diferencia [8-(NPX+10)] y [9-(NPX+10)] que se muestran en las figuras V.8 y V.9. Como se observa claramente, aparece una nueva banda a 336-337 nm en ambos compuestos, tanto en acetonitrilo como en cloroformo, la cual puede ser atribuida a un complejo de transferencia de carga en el estado fundamental.

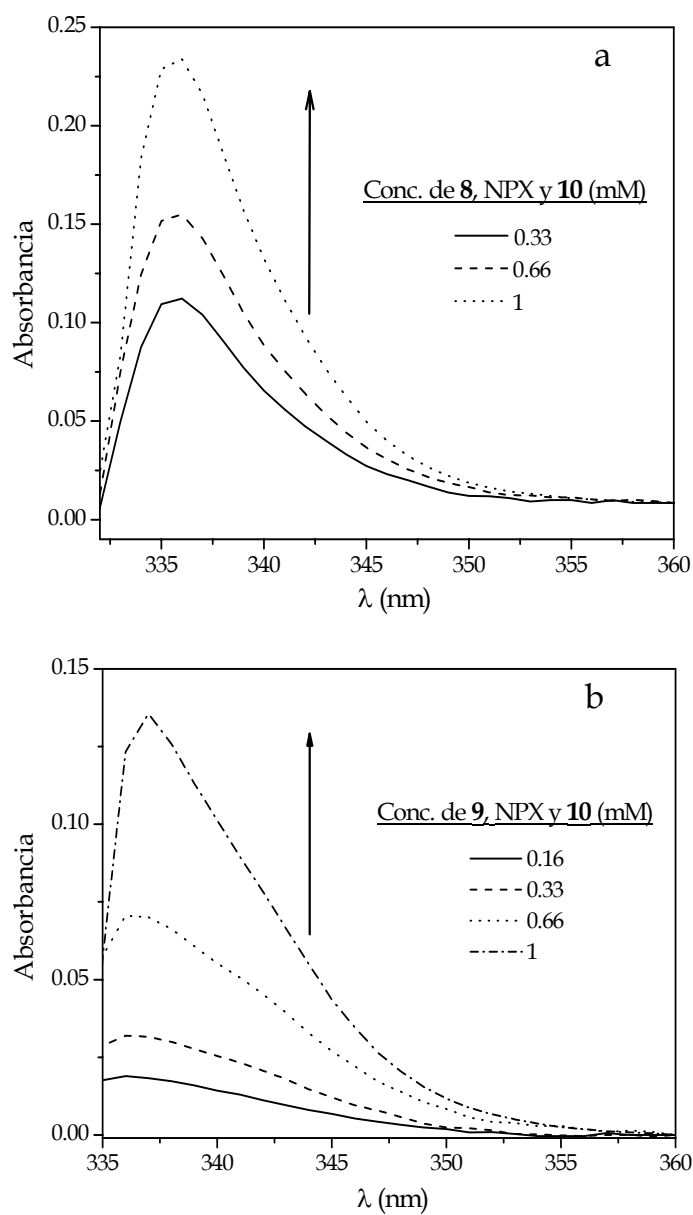


Figura V.8. Espectros diferencia ultravioleta-visible en acetonitrilo: (a) [8-(NPX+10)] y (b) [9-(NPX+10)], en la región de longitud de onda larga.

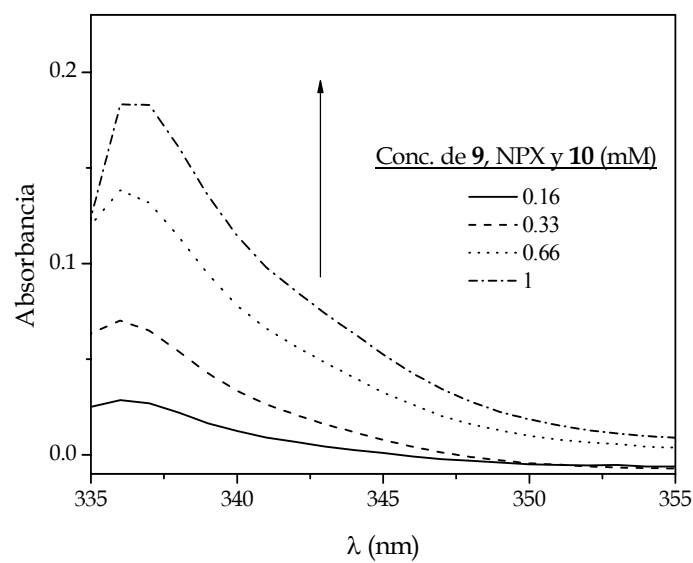
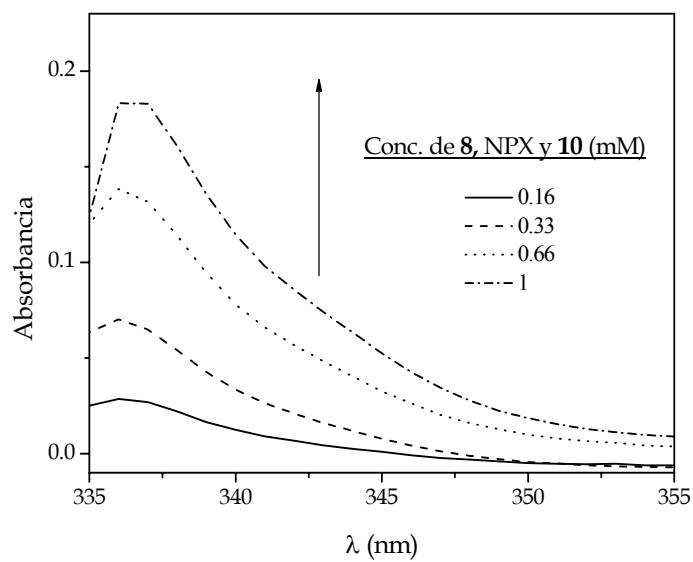


Figura V.9. Espectros diferencia ultravioleta-visible en cloroformo: (a) [8-(NPX+10)] y (b) [9-(NPX+10)], en la región de longitud de onda larga.

V.1.3.2. Interacciones en los estados excitados.

Como se ha indicado en el capítulo anterior, tanto la fluorescencia como la transición triplete-triplete del 1-MN han sido estudiadas en presencia del oxetano **4**, para establecer la naturaleza del estado excitado involucrado en el proceso intermolecular de TEF. Aunque se observan ambas desactivaciones (singlete y triplete), un estudio de los productos en presencia de inhibidores de triplete, junto con cálculos de variación de energía libre, proporcionó evidencias claras sobre el hecho de que la reacción tiene lugar desde el estado excitado singlete del sensibilizador 1-MN.

Las propiedades redox del 2-metoxinaftaleno (2-MN) (Figura V.10) son muy similares a las de 1-MN. Estas solo dependen de las energías de singlete (89 kcal/mol para 1-MN *vs* 86 kcal/mol para 2-MN) y de los potenciales de oxidación (1.4 V *vs* ECS para 1-MN frente a 1.5 V *vs* ESC para 2-MN). Sobre estas bases, y teniendo en cuenta la presencia de un 2-MN quiral como dador de electrones en los compuestos **8** y **9**, también se esperaba la implicación del estado excitado singlete en la reacción intramolecular.

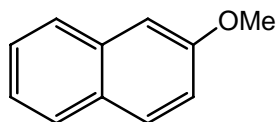


Figura V.10. Estructura del 2-metoxinaftaleno (2-MN).

La información requerida sobre la desactivación intramolecular en el estado excitado fue obtenida por estudios de fluorescencia (estado estacionario y tiempo resuelto) y de fotólisis de destello láser de **8** y **9**, tanto en acetonitrilo como en cloroformo. Estos resultados fueron comparados con los obtenidos para el NPX, el correspondiente cromóforo aislado.

V.1.3.2.1. Acetonitrilo como disolvente.

Los máximos de emisión de **8** y **9** aparecían a ~ 350 nm, como en el caso del NPX. Sin embargo, las intensidades de la fluorescencia se habían reducido fuertemente en los dos diastereoisómeros (Figura V.11), indicando una significativa desactivación atribuida a la transferencia electrónica desde la porción del naftaleno excitado al grupo 4-cianofenilo. Las constantes de velocidad de desactivación, k_d (S_1), fueron calculadas por la ecuación V.1 usando los tiempos de vida de fluorescencia (τ_s) de **8** y **9** (2.6 y 2.2 ns, respectivamente).

Ecuación V.1.

$$1/\tau_s - 1/\tau_{s,0} = k_d(S_1)$$

Como el tiempo de vida de fluorescencia del NPX es conocido ($\tau_{s,0} = 10.8$ ns),¹ los valores de $k_d(S_1)$ para la desactivación del singlete pueden ser estimados como 2.9×10^8 s⁻¹ (para **8**) y 3.6×10^8 s⁻¹ (para **9**).

Los rendimientos cuánticos de fluorescencia (Φ_f) de los dos oxetanos diastereoméricos fueron obtenidos por integración de los espectros de emisión, usando como rendimiento cuántico de fluorescencia de referencia el de NPX ($\Phi_f = 0.47$).¹ Así, estos valores fueron $\Phi_f = 0.075$ (**8**) y 0.055 (**9**). Por tanto, la disminución de los valores de Φ_f en comparación con el de NPX y las diferencias encontradas entre los dos isómeros están en un buen acuerdo cualitativo con la tendencia observada en las medidas de los tiempos de vida. Esto confirma que (aparte de la TE) las transiciones radiativas y no radiativas en el NPX y en los compuestos **8** y **9** son similares.

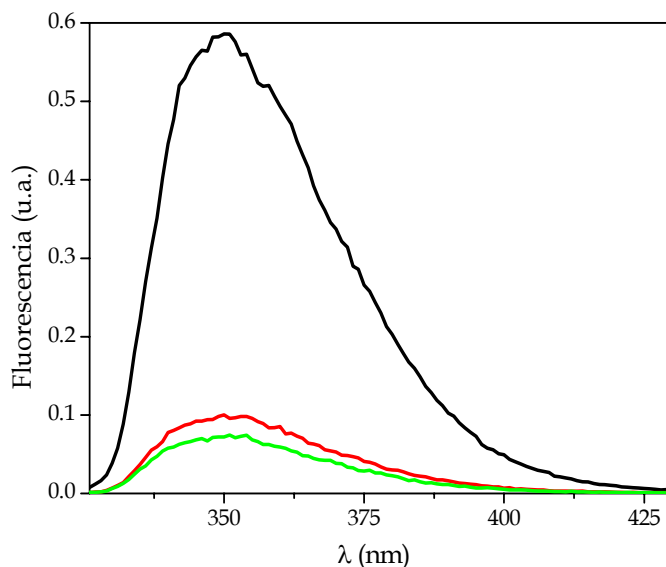


Figura V.11. Espectros de emisión de fluorescencia de NPX (—), 8 (—) y 9 (—) en acetonitrilo, registrados tras excitar a 320 nm bajo atmósfera de nitrógeno. Todas las concentraciones fueron fijadas, ajustando la absorbancia de las soluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

Respecto a los experimentos de FDL, la absorción triplete-triplete del NPX a 440 nm también fue detectada para 8 y 9. La reducida intensidad de esta señal observada para los dos diastereoisómeros justo después del pulso de láser (Figura V.12), simplemente refleja lo anteriormente mencionado sobre la desactivación del estado excitado singlete. Además, hay una reducción significativa de los tiempos de vida de triplete, τ_t , para 8 y 9 (560 ns y 550 ns, respectivamente) en comparación con el de NPX ($\tau_{t,0} \sim 1 \mu\text{s}$ bajo las mismas condiciones). Así pues, las constantes de velocidad de

desactivación de triplete fueron calculadas usando la ecuación V.2, siendo sus valores $7.8 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ (para 8) y $8.1 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ (para 9).

Ecuación V.2.

$$1/\tau_t - 1/\tau_{t,0} = k_d (T_1)$$

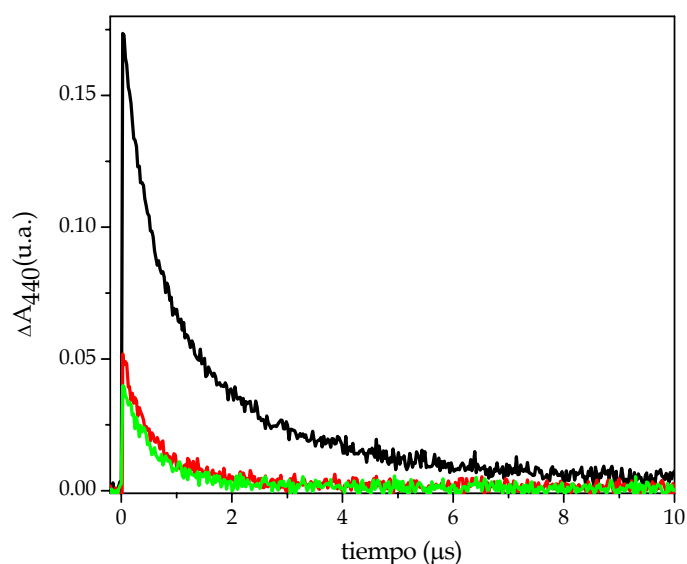


Figura V.12. Desaparición de las bandas a 440 nm de NPX (—), 8 (—) y 9 (—) en acetonitrilo, bajo atmósfera de nitrógeno después de FDL a 308 nm. Todas las concentraciones fueron fijadas ajustando la absorbancia de las soluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

Finalmente, las variaciones de energía libre asociadas a la transferencia electrónica de ambos estados excitados, singlete y triplete, fueron estimados usando la ecuación de Weller ² en la que se incluye el

término de la constante dieléctrica ya que estamos usando dos disolventes diferentes:

Ecuación V.3.

$$\Delta G_{TE} (\text{kcal/mol}) = 23.06 \times [E_{D^{+\bullet}/D} - E_{A/A^{\bullet}} + (2.6/\epsilon) - 0.13] - E^* (S_1 \text{ o } T_1)$$

El potencial de reducción ($E_{A/A^{\bullet}}$) fue tomado como -1.52 V vs ESC , como el modelo de oxetano usado previamente en el capítulo anterior. El potencial de oxidación del NPX ($E_{D^{+\bullet}/D} = 1.45 \text{ V vs ESC}$) así como las energías de singlete y triplete ($E^*(S_1) = 85 \text{ kcal/mol}$, $E^*(T_1) = 62 \text{ kcal/mol}$) han sido ya publicadas.³ Por último, el valor de la constante dieléctrica de acetonitrilo es 35.9.⁴ Por tanto, ajustando todos los datos en la ecuación V.3, los valores de las variaciones de energía libre resultaron ser $\Delta G_{TE}(S_1) = -17.8 \text{ kcal/mol}$ y $\Delta G_{TE}(T_1) = +5.1 \text{ kcal/mol}$. Como era de esperar, la reacción de CR intramolecular desde el estado excitado singlete sería un proceso exergónico, mientras que la implicación del triplete no parece ser termodinámicamente posible.

V.1.3.2.2. Cloroformo como disolvente.

Por el contrario, se observó una tendencia diferente en cloroformo en los estudios de fluorescencia (estado estacionario y tiempo resuelto en el tiempo) y de FDL. Aunque los máximos de emisión de **8**, **9** y NPX

aparecían a ~ 352 nm, la desactivación de la fluorescencia fue claramente detectada en el caso de **9**, mientras que la intensidad de la emisión de **8** era muy similar a la de NPX (Figura V.13).

De hecho, los tiempos de vida de fluorescencia de NPX y **8** estaban dentro del mismo rango (~ 3.5 ns), mientras que, en el caso de **9**, el τ_s fue determinado como 2.5 ns. De estos datos la constante de velocidad de desactivación de la fluorescencia fue calculada sólo para **9**, y su valor fue estimado como $k_d(S_1) = 1.1 \times 10^8$ s⁻¹.

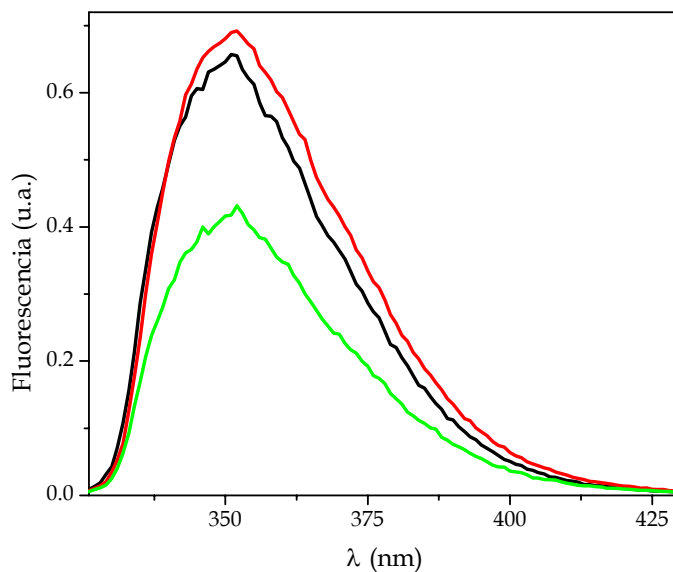


Figura V.13. Espectros de emisión de fluorescencia de NPX (—), **8** (—) y **9** (—) en cloroformo, registrados tras excitar a 320 nm bajo atmósfera de nitrógeno. Todas las concentraciones fueron fijadas ajustando la absorbancia de las soluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

Por otro lado, la absorción triplete-triplete de NPX y de los dos oxetanos también fue observada a 440 nm por FDL. Nuevamente, la reducida intensidad de la señal detectada para el compuesto **9**, justo después del pulso de láser (Figura V.14), es simplemente una consecuencia de la desactivación de la fluorescencia. Los tiempos de vida de triplete fueron determinados como 1.1 μs (**8**), 0.7 μs (**9**) y 0.7 μs (NPX). Así, la desactivación intramolecular del estado excitado triplete no parece que ocurra para los diastereómeros **8** y **9**.

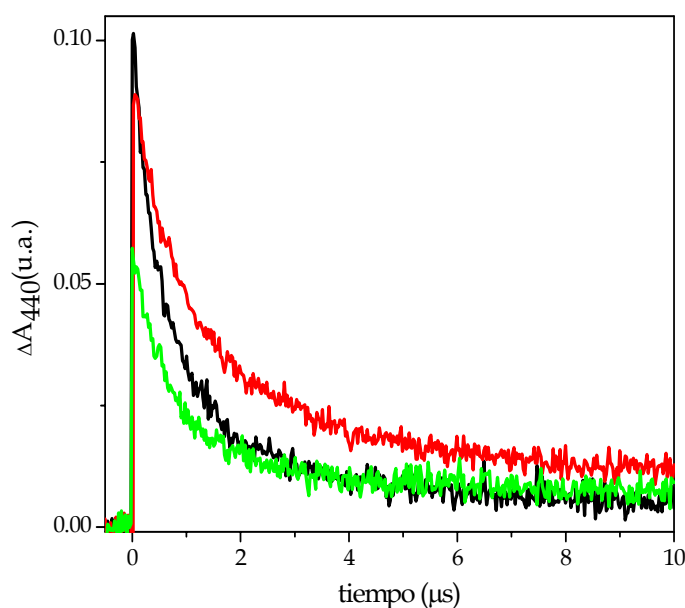


Figura V.14. Desaparición de las bandas a 440 nm de NPX (—), **8** (—) y **9** (—) en cloroformo, bajo atmósfera de nitrógeno después de FDL a 308 nm. Todas las concentraciones fueron fijadas ajustando la absorbancia de las soluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

Las variaciones de energía libre asociadas al proceso de transferencia electrónica intramolecular en cloroformo fueron determinadas con la ecuación V.3, teniendo en cuenta que la constante dieléctrica del disolvente es 4.8. ⁴ Los valores obtenidos fueron $\Delta G_{TE}(S_1) = -7$ kcal/mol y $\Delta G_{TE}(T_1) = +16$ kcal/mol. Por tanto, el proceso sería termodinámicamente posible desde el estado excitado singlete y, por consiguiente, desfavorable desde el triplete.

V.1.4. Mecanismo de la reacción.

Un posible mecanismo de la reacción que está de acuerdo con los datos obtenidos anteriormente se muestra en el esquema V.3. En él se incluyen el par de iones radicales $6a^{\bullet-}/11^{\bullet+}$ y el birradical resultante de la RTE. El primer camino sería análogo al proceso intermolecular (ver Capítulo IV). Sin embargo, el anión radical del 4-cianoestilbeno ($\lambda_{max} = 500$ nm) no fue detectado como un intermedio de reacción. Aunque la formación de esta especie no puede ser descartada completamente (podría estar tapada por la intensa banda de la absorción T-T del NPX entre 350 y 550 nm; ver anexos), parece más probable que ocurra una rápida RTE intramolecular para dar un intermedio zwitteriónico birradical, y posteriormente birradical neutro como precursor de los productos finales.

V.2. CONCLUSIONES.

En vista de todos los resultados obtenidos, la CR por TEF de **8** y **9** ocurre desde el estado excitado singlete del cromóforo naftaleno. La eficiencia de la fotorreacción es más alta en acetonitrilo, lo cual es consistente con los altos valores encontrados en las constantes de velocidad de la desactivación de fluorescencia en este disolvente, donde además, las variaciones de energía libre asociadas con el proceso son más negativas. Hay que destacar que, la estereodiferenciación observada en la fotólisis preparativa (donde **9** reacciona significativamente más rápido) está de acuerdo con los valores relacionados con $k_d(S_1)$ obtenidos de las medidas de fluorescencia.

Es interesante notar que la estereodiferenciación es más alta en cloroformo, lo cual puede ser bien explicado en términos referidos al principio de reactividad/selectividad. Finalmente, merece la pena mencionar que la mayor reactividad del oxetano **9** debe de estar relacionada con la mayor contribución de una conformación plegada, con una interacción significativa entre el cromóforo electrón-dador metoxinaftaleno y el grupo electrón-aceptor 4-cianofenilo; esto está de acuerdo con los datos obtenidos de NOESY.

V.3. PARTE EXPERIMENTAL.

V.3.1. Reactivos.

V.3.1.1. (S)-Naproxeno NPX.

Producto comercial: (Aldrich, 28,478-5).

En las figuras V.15 y V.16 se muestran los espectros de UV-visible del NPX tanto en acetonitrilo como en cloroformo:

Espectro de UV-vis

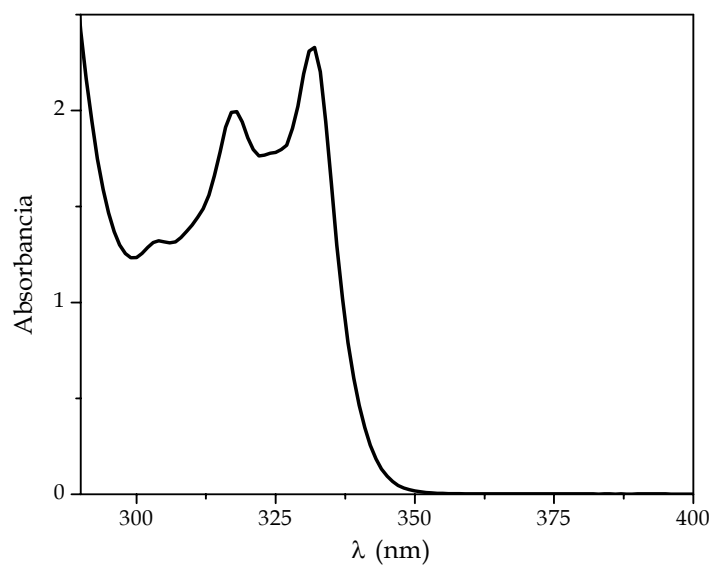


Figura V.15. Espectro de UV-Vis del NPX (10^{-3} M) en acetonitrilo.

Espectro de UV-vis

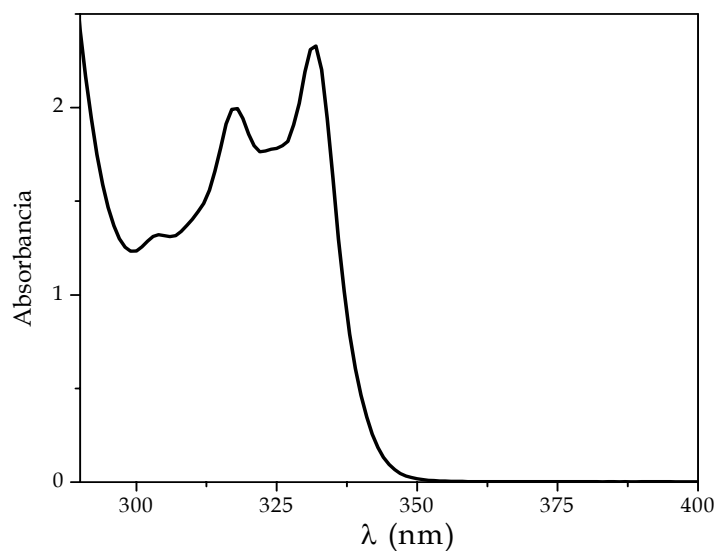
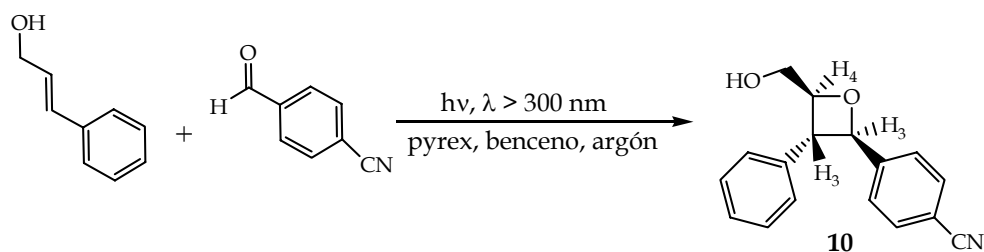


Figura V.16. Espectro de UV-Vis del NPX (10^{-3} M) en cloroformo.

V.3.1.2. Síntesis y caracterización del *trans, trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-hidroximetiloxetano **10**.

El oxetano **10** fue preparado por fotocicloaddición de Paterno-Büchi del 4-cianobenzaldehído y el *trans*-cinamil alcohol. En el esquema V.4 se muestra la reacción para la síntesis.



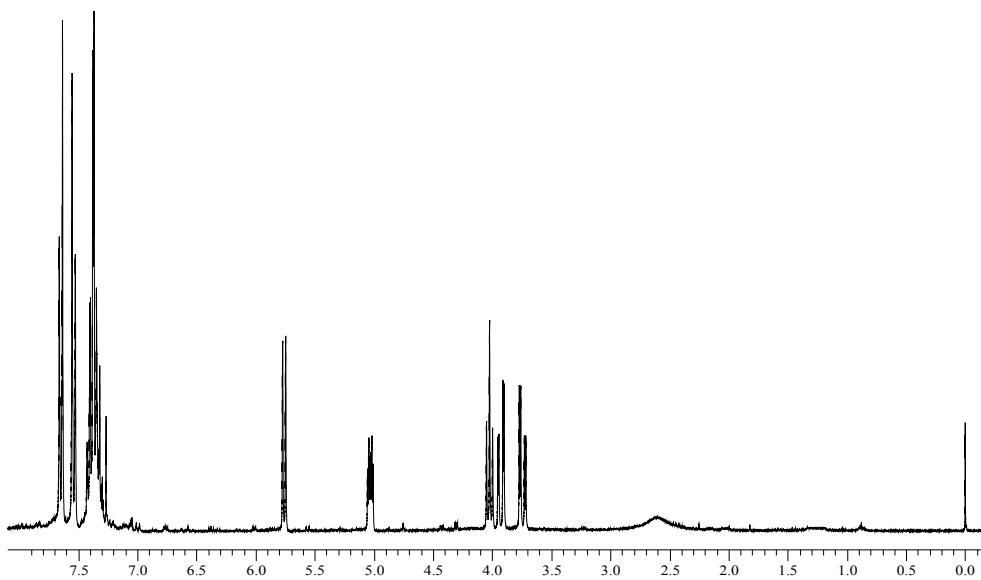
Esquema V.4. Fotocicloaddición de Paterno-Büchi para la síntesis de **10**.

Síntesis: una disolución de la olefina (9.4 g, 70 mmol) y del aldehído (4.6 g, 35 mmol) en benceno fue distribuida en tubos de pyrex. Las muestras se purgaron con argón durante 30 minutos y se irradió durante 72 horas con lámpara de mercurio de alta presión (400 W, $\lambda > 300$ nm). Tras la irradiación, el disolvente se evaporó y el crudo de reacción se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano:acetato de etilo, siguiendo un gradiente de 94:6 a 50:50 v/v. El proceso de purificación cromatográfica se repitió varias veces, para separar **10** de otros fotoproductos minoritarios (oxetanos estereoisómeros de **10**, cetonas y cianobenzopinacoles) formados a partir del 4-cianobenzaldehído, tras lo que se obtuvieron 412 mg de producto puro **10**. Su aspecto físico resultó ser el de un líquido muy viscoso y se caracterizó por $^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$ y masas.

Caracterización: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 3.74 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.92 (dd, $J_1 = 12.9$ Hz, $J_2 = 2.7$ Hz, 1H, CH_2), 4.02 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_3), 5.03 (ddd, $J_1 = 7.7$ Hz, $J_2 = 3.6$ Hz, $J_3 = 2.7$ Hz, 1H, H_4), 5.76 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_2), 7.30-7.40 (m, 5H, Ph), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_2\text{-PhCN}$), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{H}_3\text{-PhCN}$). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) (δ , ppm): 49.6 (C_3H), 64.0 (CH_2), 84.4 (C_4H), 84.8 (C_1H), 111.6 (C_4 , PhCN), 118.6 (CN), 125.7 (C_3H , Ph), 127.2 (C_2H , Ph), 127.6 (C_4H , Ph), 128.9 (C_2H ,

PhCN), 132.3 (C_3H , PhCN), 137.8 (C_1 , Ph), 146.9 (C_1 , PhCN). **EM** (m/z (%)): 265 (1), 205 (34), 204 (26), 190 (13), 134 (48), 115 (19), 105 (30), 92 (44), 91 (38), 86 (68), 84 (100), 77 (38). **Masa exacta** (obtenida mediante impacto electrónico): requerida para $C_{17}H_{15}NO_2$: 265.1102 (M^+); encontrada: 265.1095.

Espectro de ^1H -RMN



Espectro de ^{13}C -RMN

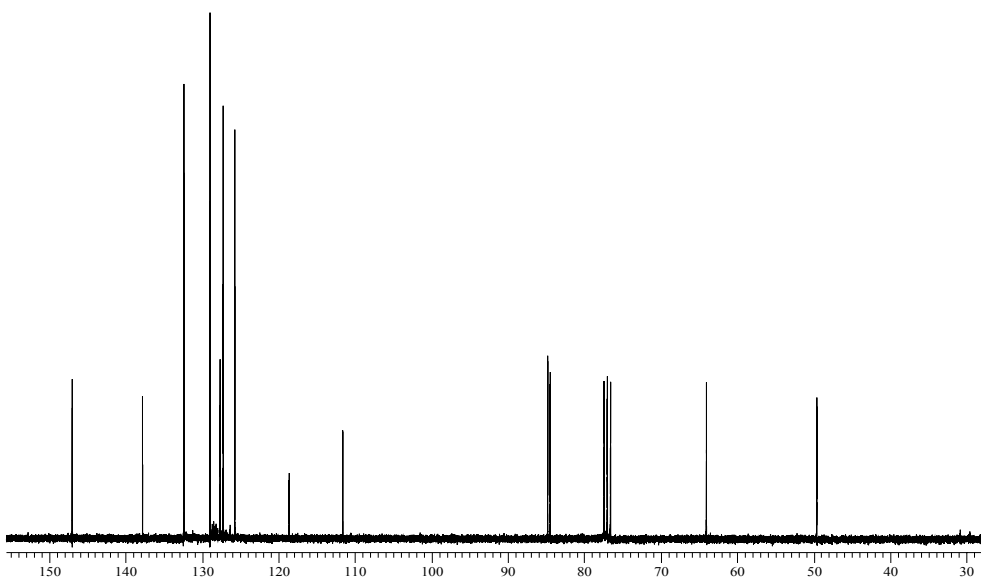
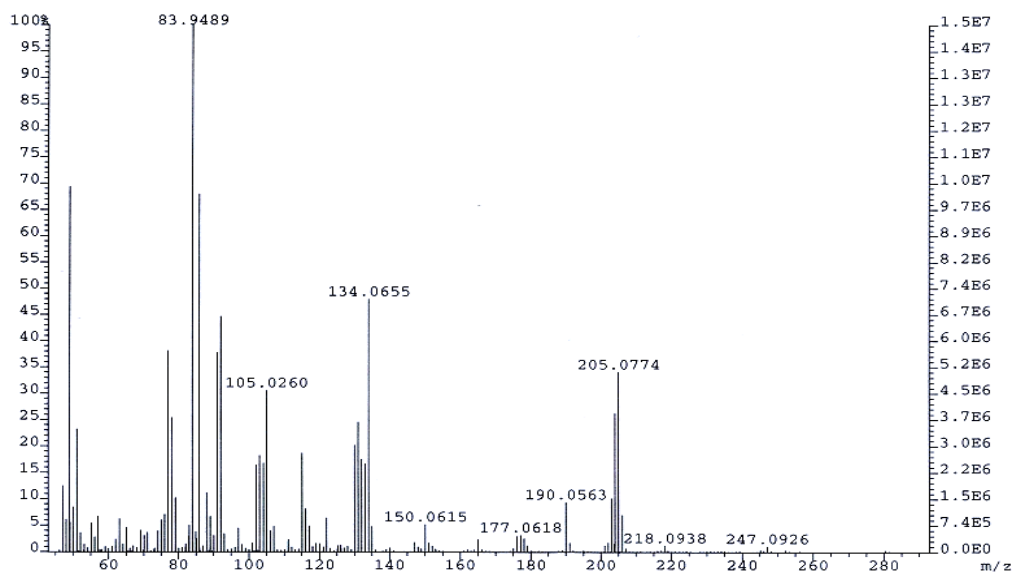


Figura V.17. Caracterización de 10: espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Espectro de masas



Espectro de UV-vis

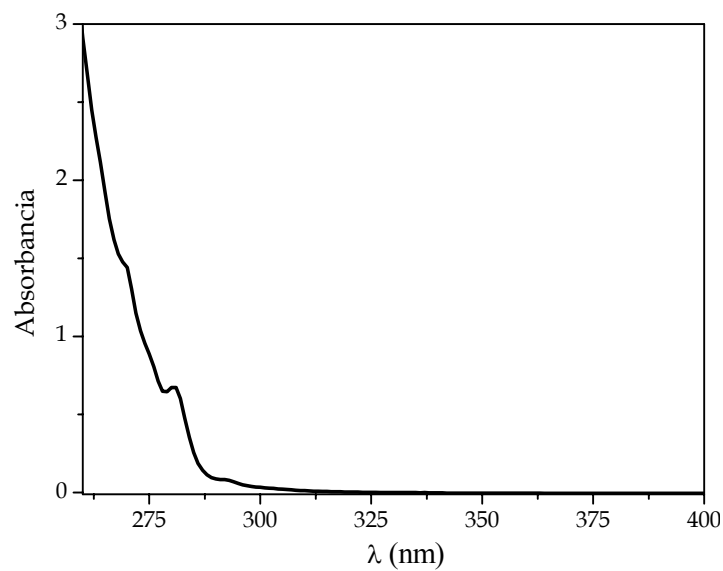


Figura V.18. Caracterización de **10**: espectro de masas (impacto electrónico) y UV-vis de **10** (10^{-3} M) en acetonitrilo.

Espectro de UV-vis

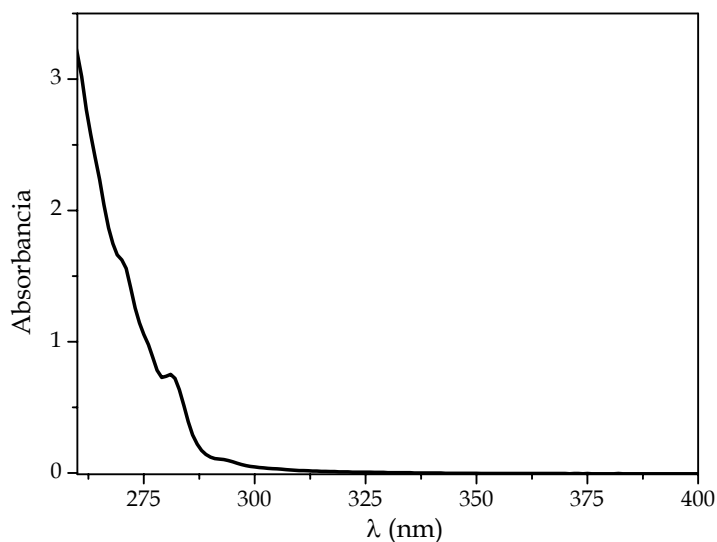
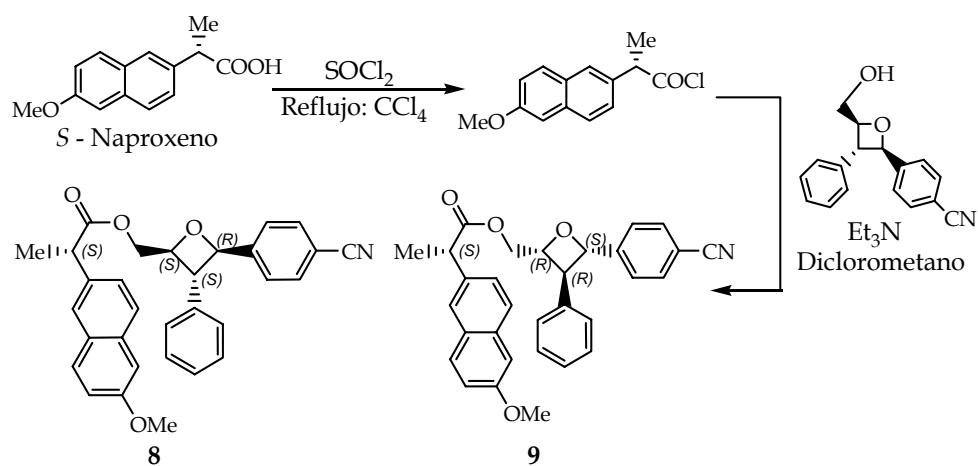


Figura V.19. Caracterización de 10: espectro de UV-vis de 10 (10^{-3} M) cloroformo.

V.3.1.3. Síntesis y caracterización del (2S)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de [2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il] metilo 8 y 9.

Los diastereoisómeros 6 y 7 fueron sintetizados siguiendo la estrategia indicada en el esquema V.5:



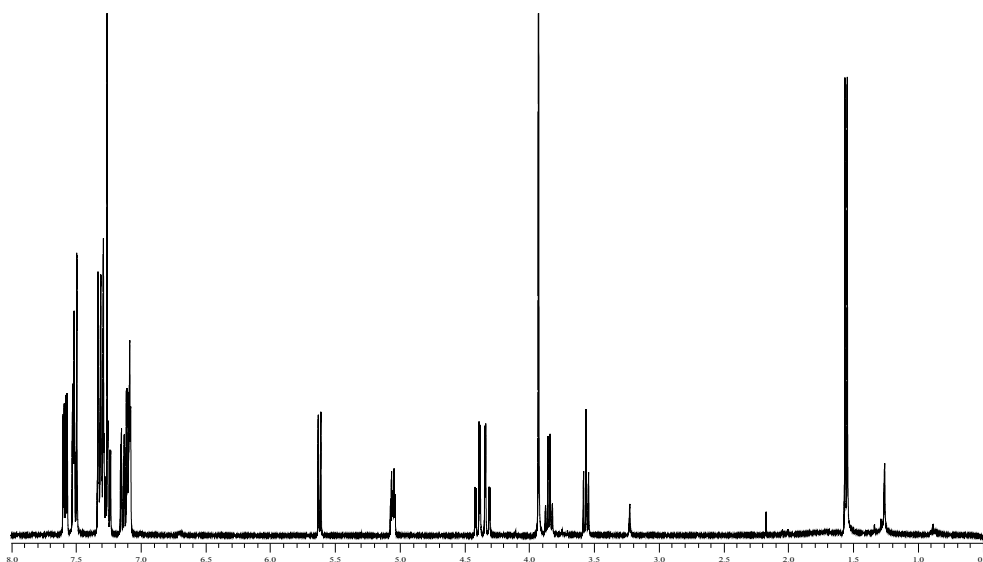
Esquema IV.5. Diferentes pasos para la síntesis de 8 y 9.

Síntesis: El cloruro de ácido del (S)-naproxeno (50 mg, 0.2 mmol) fue añadido a una solución de diclorometano (40 mL) la cual contenía oxetano **10** (30 mg, 0.1 mmol) y un pequeño exceso de trietilamina (20 mg, 0.2 mmol). La mezcla de reacción fue agitada a 50° durante toda la noche. Tras dejar enfriar, la disolución fue lavada con agua (3 × 25 mL) y la fase orgánica fue evaporada completamente. El crudo de reacción fue purificado en una primera etapa por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano:acetato de etilo, siguiendo un gradiente de 80:20 a 50:50 v/v. Finalmente, la total purificación de la mezcla isomérica obtenida fue llevada a cabo por cromatografía líquida de alta presión en fase reversa, usando como eluyente acetonitrilo:agua (65:35 v/v).

Caracterización de **8**. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 3.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 3.87 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH-CH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 4.35 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 2.8 Hz, 1H, CH₂), 4.41 (dd, J₁ = 13.0 Hz, J₂ = 3.6 Hz, 1H, CH₂), 5.07 (ddd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 3.6 Hz, J₃ = 2.8 Hz, 1H, H₄), 5.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₂), 7.11 (d, J = 2 Hz, 1H, H₅, Np), 7.13 (dd, J₁ = 7.9 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 2H, H₂, Ph), 7.17 (dd, J₁ = 8.9 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H, H₇, Np), 7.27 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 1.8 Hz, 1H, H₃, Np), 7.30-7.33 (m, 3H, H_{3'+4'}, Ph), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₂, PhCN), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H₃,

PhCN), 7.55 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{1'}, Np), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H_{8'}, Np). 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H_{4'}, Np), ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 18.6 (CH₃), 45.3 (CH-CH₃), 50.2 (HC₃), 55.1 (OCH₃), 64.9 (CH₂), 81.8 (C₄H), 84.1 (C₂H), 105.4 (C₅H, Np), 111.3 (C_{4'}, PhCN), 118.5 (CN), 119.0 (C₇H, Np), 125.2 (C₂H, PhCN), 125.6 (C_{8'a}, Np) 125.8 (C₁H, Np), 127.0 (C₂H, Ph), 127.1 (C₃H, Np), 127.6 (C₄H, Ph), 128.6 (C₄H, Np), 128.8 (C₈H, Np), 128.9 (C₃H, Ph), 132.0 (C₃H, PhCN), 133.5 (C_{4'a}, Np), 135.2 (C_{1'}, Np), 137.1 (C₂, Ph), 146.5 (C_{1'}, PhCN), 157.6 (C_{6'}, Np), 174.2 (CO). **EM** (m/z (%)): 477 (33), 346 (5), 272 (23), 205(30), 204 (22), 185 (100), 141 (10), 117 (10). **Masa exacta** (obtenida mediante impacto electrónico): requerida para C₃₁H₂₇NO₄: 477.1940 (M⁺); encontrada: 477.2036.

Espectro de ^1H -RMN



Espectro de ^{13}C -RMN

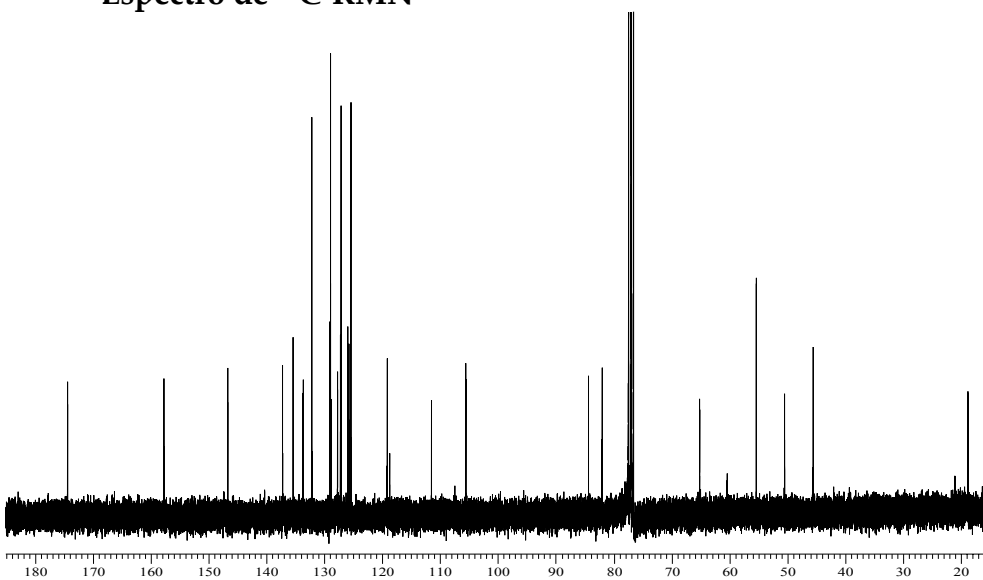
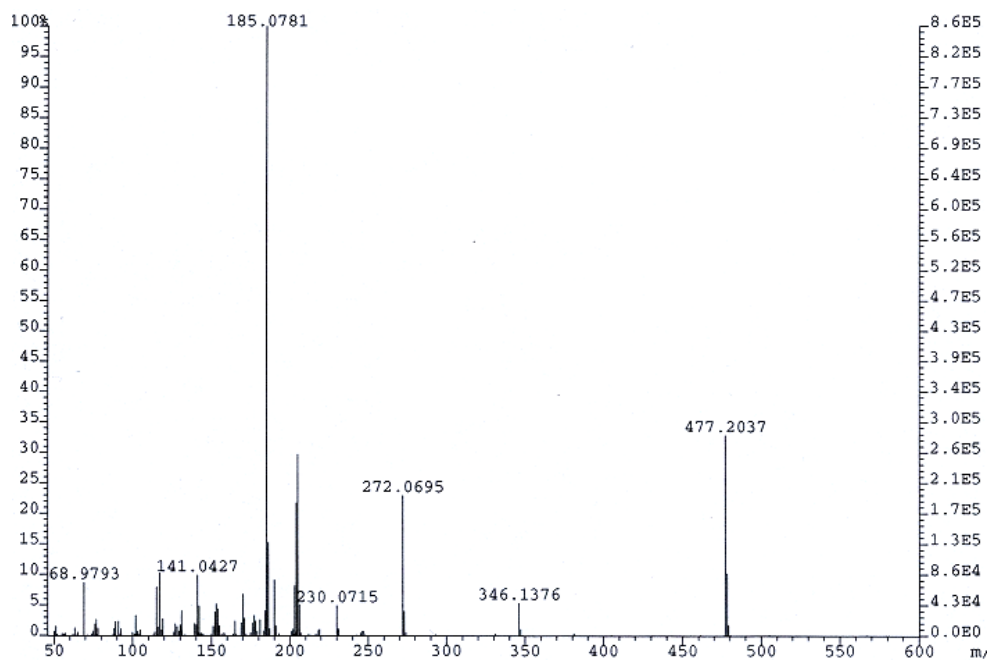


Figura V.20. Caracterización de **8**: espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Espectro de masas



Espectro de RMN-HETCOR

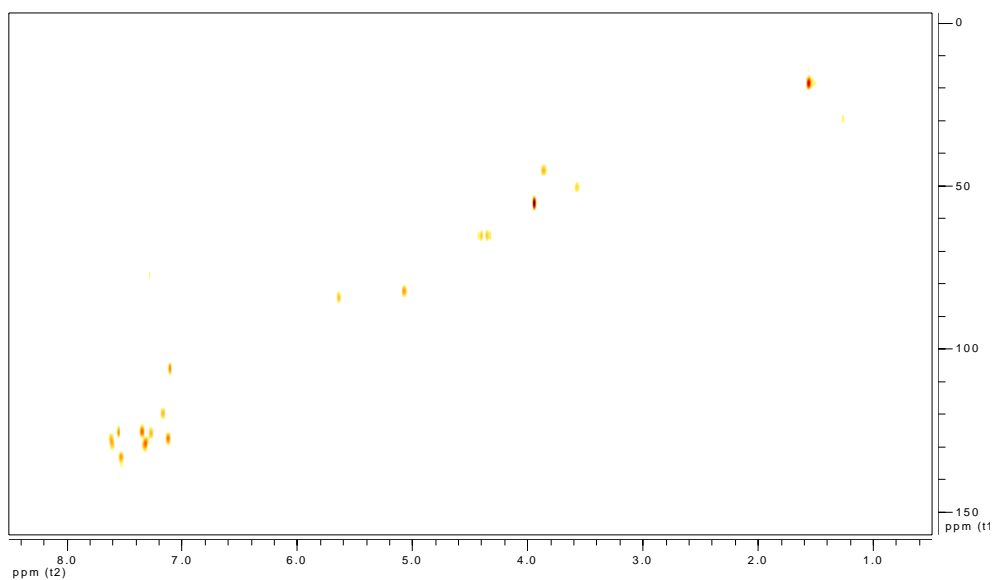


Figura V.21. Caracterización de **8**: espectros de masas (impacto electrónico) y de RMN-HETCOR.

Espectros de UV-vis

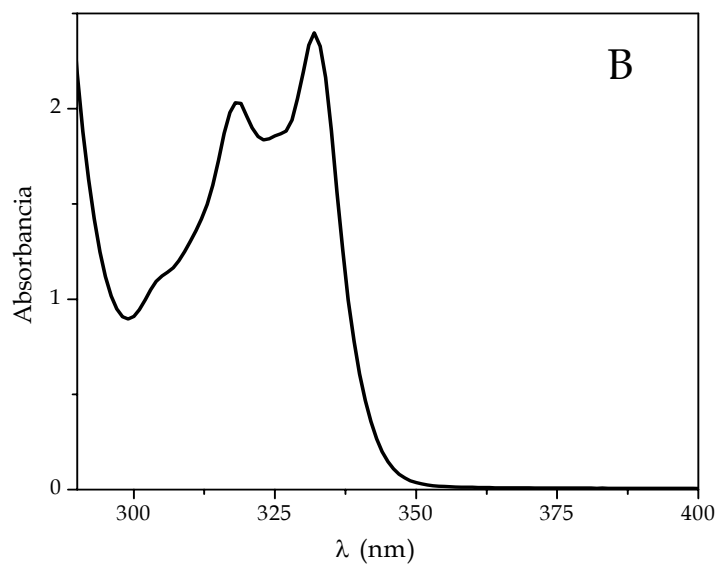
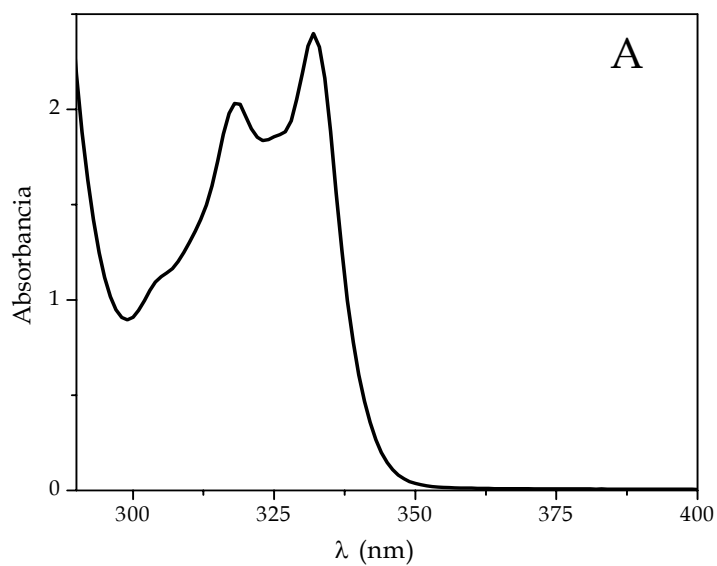


Figura V.22. Caracterización de **8**: espectros de UV-vis de **8** (10^{-3} M) en: (A) acetonitrilo; (B) cloroformo.

Caracterización de **9**. **¹H-RMN** (500 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 1.58 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.76 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H₃), 3.89 (q, J = 7.1 Hz, 1H, CH-CH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 4.39 (d, J = 3.8 Hz, 2H, CH₂), 5.09 (dt, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 3.8 Hz, 1H, H₄), 5.72 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H₂), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H, H₅, Np), 7.2 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H, H₇, Np), 7.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H₂, Ph), 7.35-7.37 (m, 4H, H_{3'} + Np ; H_{3'+4'}, Ph), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H₂, PhCN), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{3'}, PhCN), 7.64 (br s, 1H, H_{1'}, Np), 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H_{8'+4'}, Np). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 18.6 (CH₃), 45.2 (CH-CH₃), 51.2 (C₃H), 55.1 (OCH₃), 65.6 (CH₂), 81.5 (C₄H), 84.3 (C₂H), 105.4 (C₅H, Np), 111.4 (C_{4'}, PhCN), 118.5 (CN), 119.0 (C₇H, Np), 125.2 (C₃H, Ph), 125.7 (C_{8'a}, Np), 125.8 (C₁H, Np), 127.0 (C₂H, Ph), 127.1 (HC₃-Np), 127.6 (C₄H, Ph), 128.7 (C₄HNp), 128.8 (C₈H, Np), 128.9 (C₂H, PhCN), 132.0 (C₃H, PhCN), 133.5 (C_{4'a}, Np), 135.2 (C_{2'}, Np), 137.1 (C_{1'}, Ph), 146.5 (C_{1'}, PhCN), 157.6 (C₆, Np), 174.2 (CO). **EM (m/z (%))**: 477 (19), 346 (6), 272 (23), 205(26), 204 (19), 185 (100), 141 (10), 117 (10). **Masa exacta** (obtenida mediante impacto electrónico): requerida para C₃₁H₂₇NO₄: 477.1940 (M⁺); encontrada 477.1946.

Espectro de ^1H -RMN

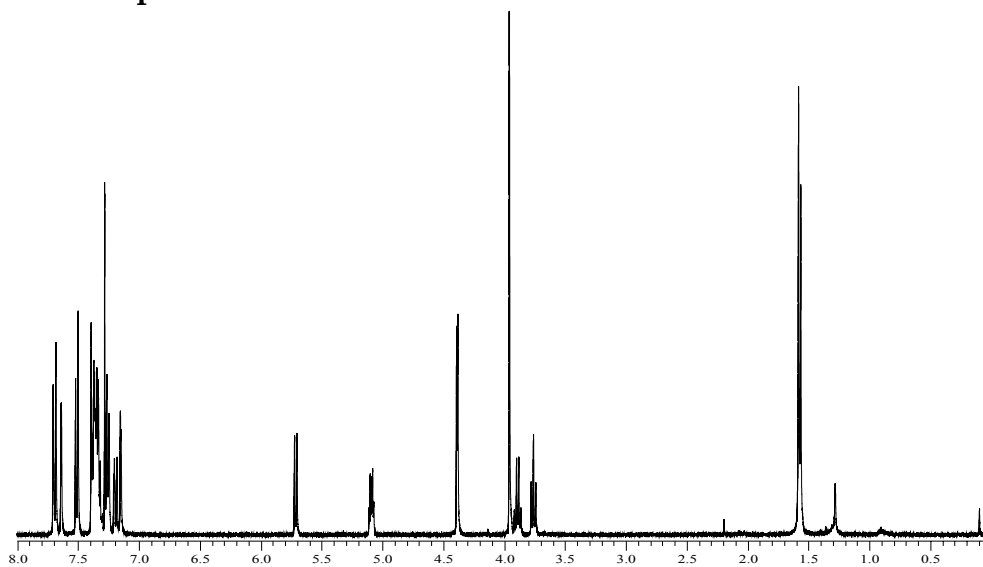
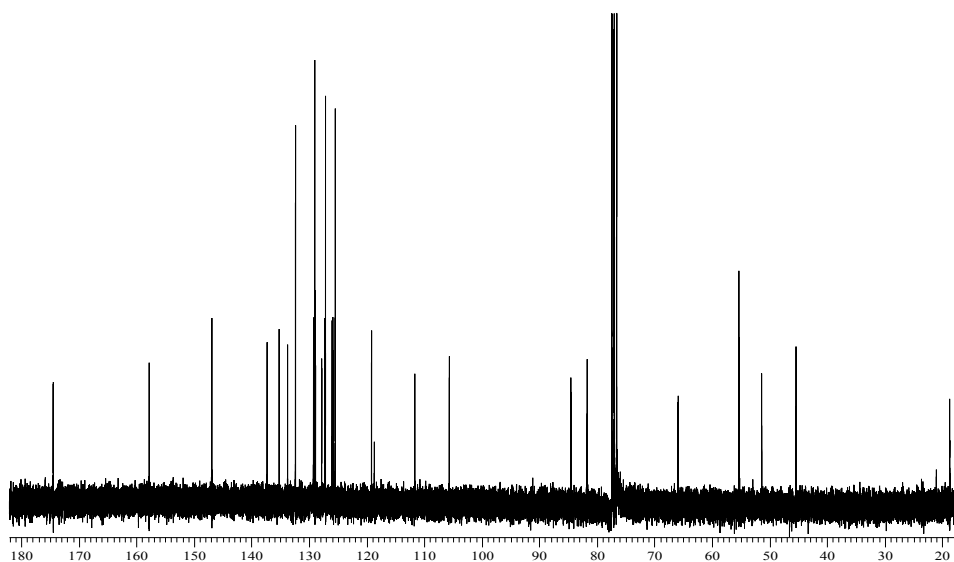


Figura V.23. Caracterización de **9**: espectro de ^1H -RMN.

Espectro de ^{13}C -RMN



Espectro de masas

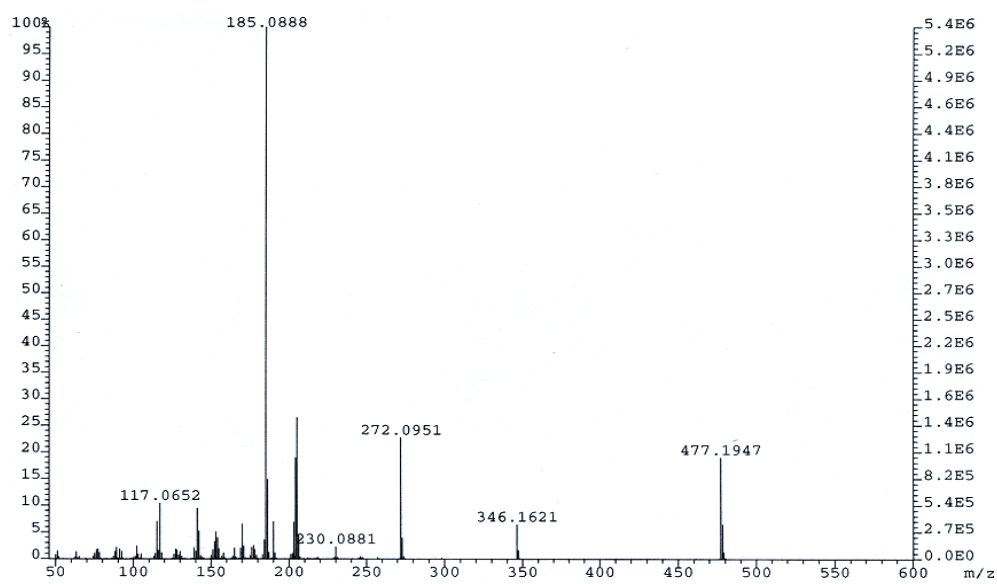
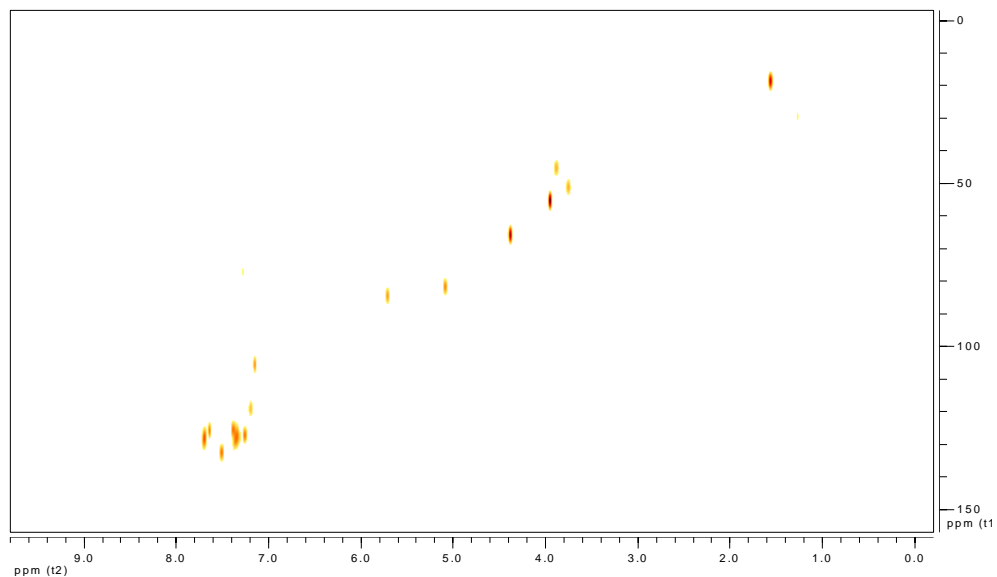


Figura V.24. Caracterización de **9**: espectros de ^{13}C -RMN y masas (impacto electrónico).

Espectro de RMN-HETCOR



Espectro de UV-vis

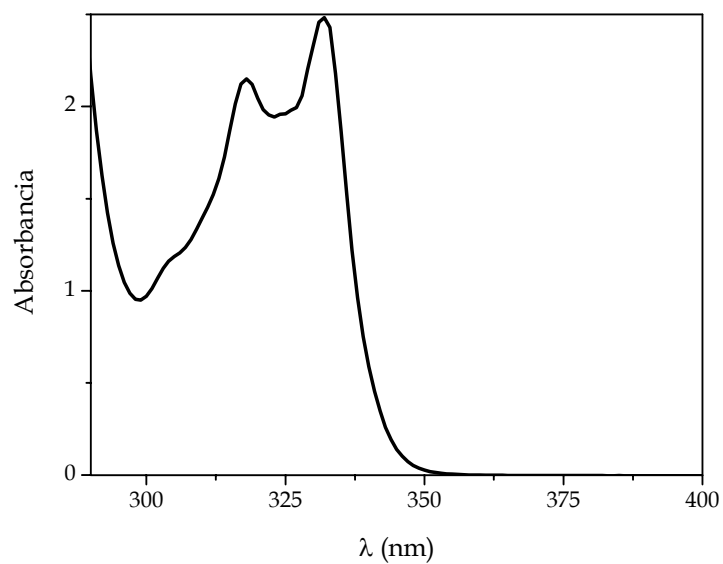


Figura V.25. Caracterización de **9**: espectros de RMN-HETCOR y de UV-vis en acetonitrilo (10^{-3} M).

Espectro de UV-vis

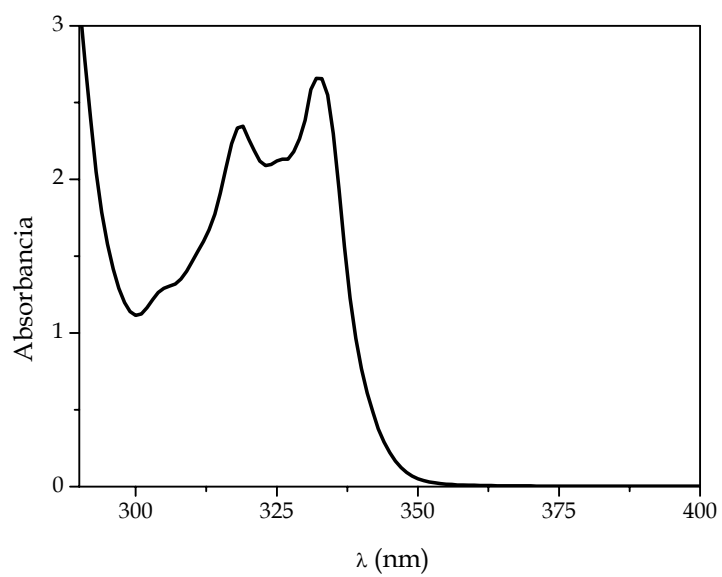


Figura V.26. Caracterización de **9**: espectro de UV-vis de **9** (10^{-3} M) en cloroformo.

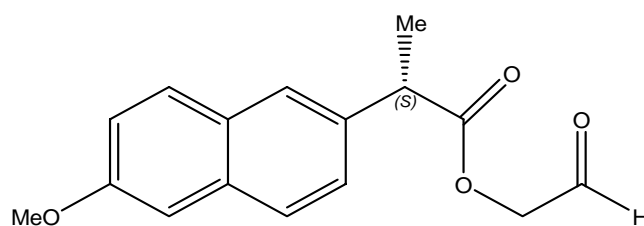
V.3.2. Fotoproductos.

Los productos *trans*-4-cianoestilbeno **6a** y *cis*-4-cianoestilbeno **6b** fueron sintetizados siguiendo el método modificado de Wittig-Horner, como fue descrito previamente.

V.3.2.1. Síntesis y caracterización del (2*S*)-2-(6-metoxinaftalen-2-il)propanoato de formilmetilo **11**.

Síntesis: se preparó una disolución de la mezcla isomérica **8 + 9** en acetonitrilo. Se purgó con argón y se irradió durante 90 minutos en el motorreactor multilámpara, $\lambda_{\max} = 300$ nm. Tras la irradiación, se concentró y el fotoproducto **9** fue purificado mediante cromatografía de capa preparativa, usando como eluyente hexano:acetato de etilo (85:15 v/v).

Caracterización:



Esquema V.6. Estructura del fotoproducto **11**.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 1.63 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 3.91 (s, 3H, OCH₃), 4.01 (q, J = 7.1 Hz, 1H, CH-CH₃), 4.62 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 4.65 (d, J = 17.4 Hz, 1H, CH₂), 7.16 (m, 2H, H₅₊₇, Np), 7.42 (dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H, H₃, Np), 7.72 (m, 3H, H₁₊₄₊₈, Np), 9.51 (s, 1H, CHO). **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) (δ, ppm): 18.5 (CH₃), 45 (CH-CH₃), 55.2 (OCH₃), 68.7 (CH₂), 105.5 (C₅H, Np), 119.1 (C₇H, Np), 126.0 (C₁H, Np), 126.1 (C₃H, Np), 127.3 (C₄H, Np), 128.8 (C_{8a}, Np), 129.2 (C₈H, Np), 133.7 (C_{4a}, Np), 134.9 (C₂, Np), 157.3 (C₆, Np), 174.1 (CO), 195.7 (CHO). **EM** (m/z (%)): 272 (47), 186 (13), 185 (100), 170 (6), 141 (11). **Masa exacta** (obtenida mediante impacto electrónico): requerida C₁₆H₁₆O₄: 272.1048 (M⁺); encontrada 272.0999.

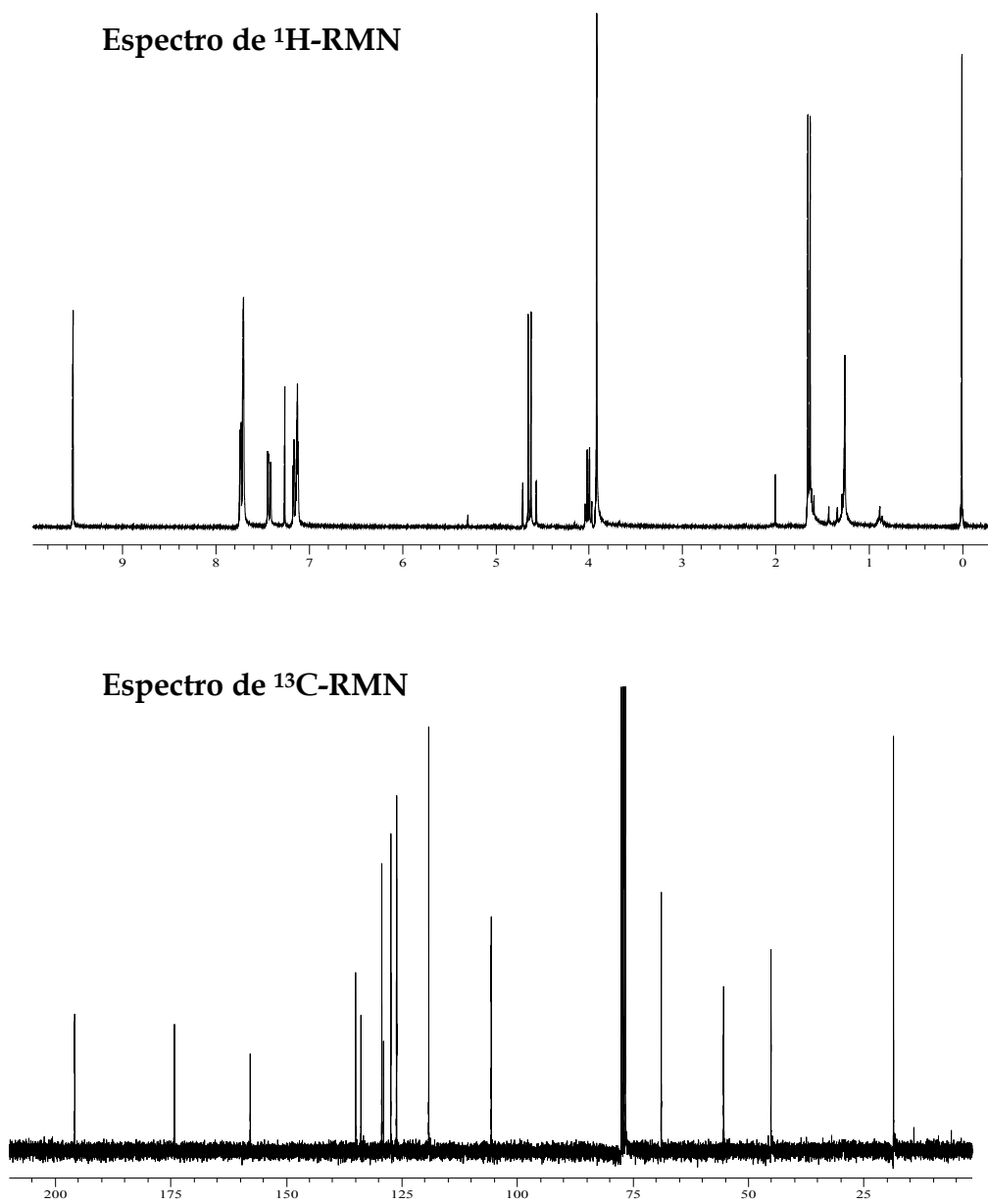


Figura V.27. Caracterización de **11**: espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

Espectro de masas

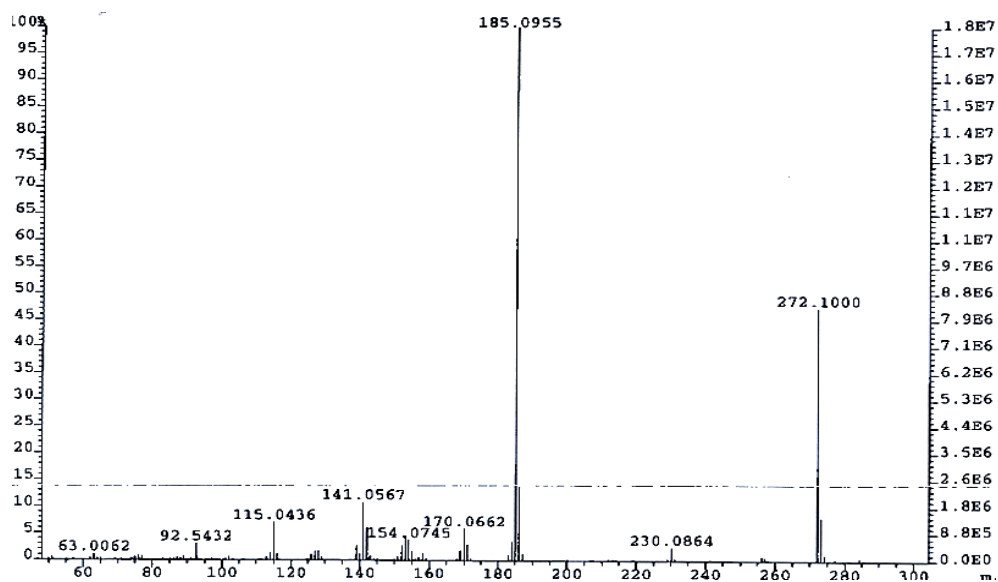


Figura V.28. Caracterización de 11: espectro de masas (impacto electrónico).

V.3.3. Figuras complementarias correspondientes a los experimentos de FDL.

En este apartado se muestran los espectros correspondientes a la fotólisis de destello láser ($\lambda_{\text{exc}} = 308 \text{ nm}$) de disoluciones de NPX, **8** y **9** tanto en acetonitrilo como en cloroformo (figuras V.29-31).

Como se ha indicado anteriormente, cuando el NPX fue sometido a estudios de FDL, se detectó una banda ancha de absorción T-T a 440 nm en los dos disolventes, acetonitrilo y cloroformo. Lo mismo ocurrió cuando **8** y **9** fueron sometidos a las mismas condiciones y en los mismos solventes. Cabe destacar que no se observó ninguna señal adicional que pudiera corresponder a algún intermedio de reacción.

Esto pudo haberse debido a que la banda ancha pudiera enmascarar a alguna de estas especies o a que los tiempos de vida de cualquiera de los intermedios que se proponen en el mecanismo del apartado V.1.4 sean inferiores a la escala de tiempo utilizada (nanosegundos).

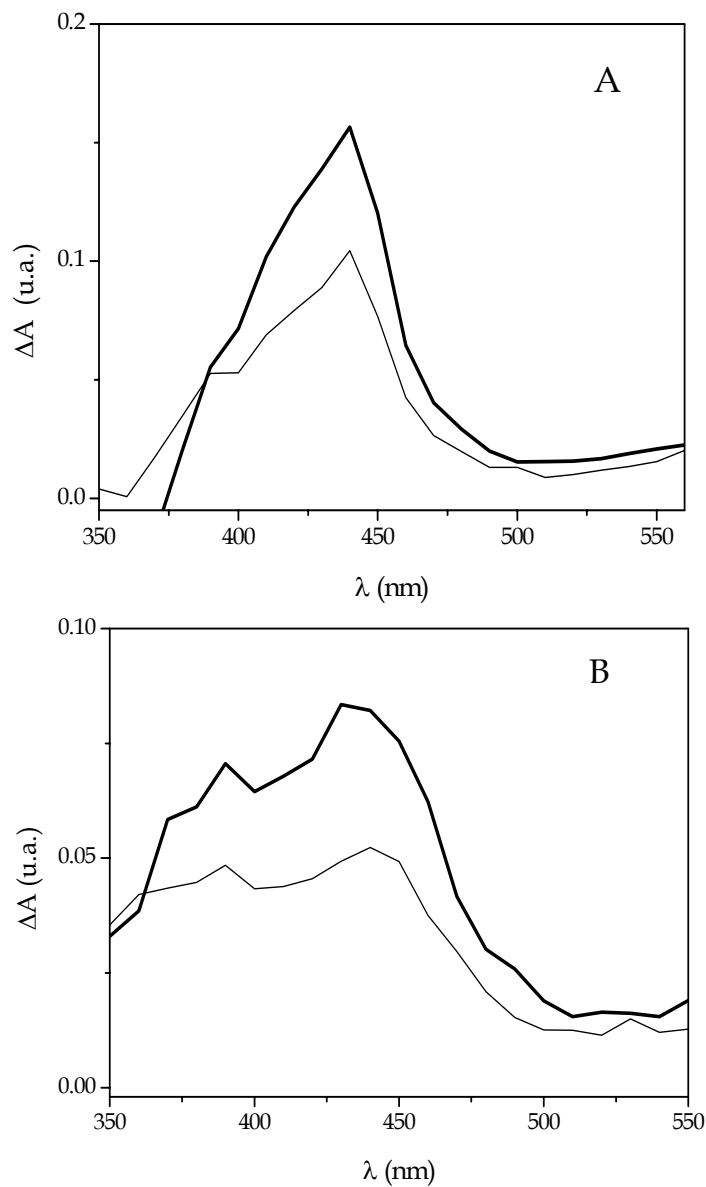


Figura V.29. Espectros de absorción de especies transitorias generados al irradiar mediante FDL ($\lambda_{\text{exc}} = 308 \text{ nm}$) una disolución de NPX en: (A) acetonitrilo y (B) cloroformo, bajo argón. Espectros registrados 0.5 μ s (—) y 3 μ s (---) después del pulso de láser. La concentración fue fijada ajustando la absorbancia de las disoluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

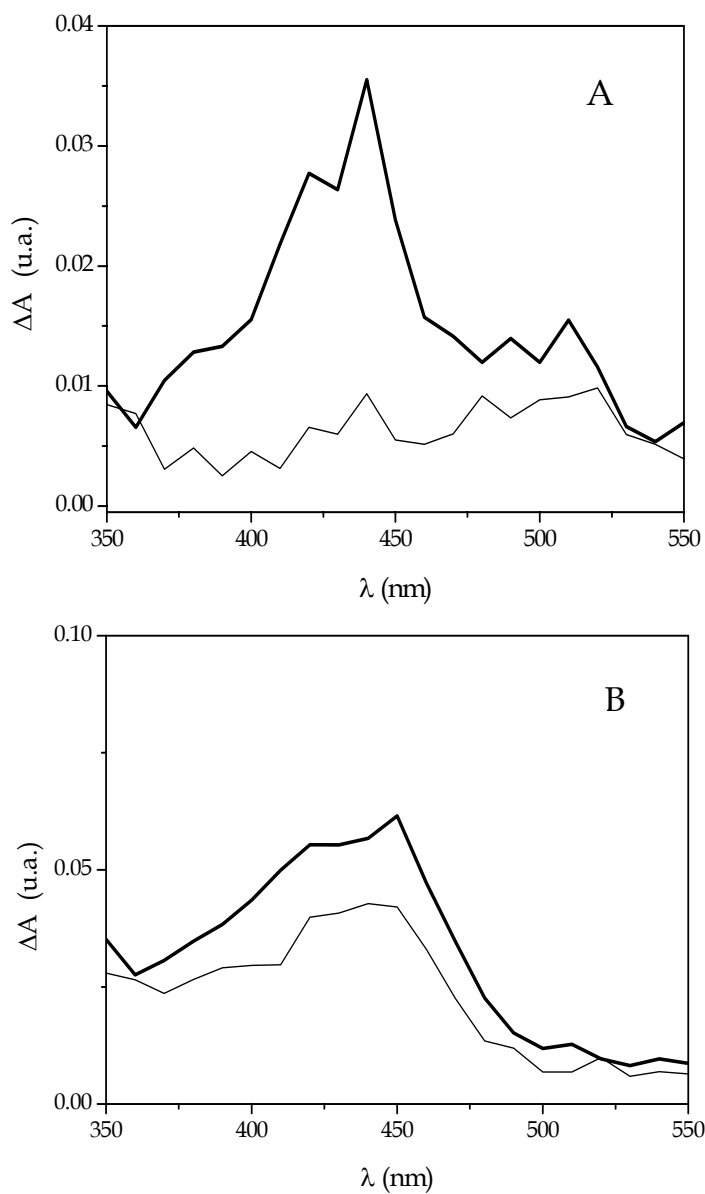


Figura V.30. Espectros de absorción de especies transitorias generados al irradiar mediante FDL ($\lambda_{\text{exc}} = 308$ nm) una disolución de **8** en: (A) acetonitrilo y (B) cloroformo, bajo argón. Espectros registrados 0.5 μ s (—) y 3 μ s (—) después del pulso de láser. La concentración fue fijada ajustando la absorbancia de las disoluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

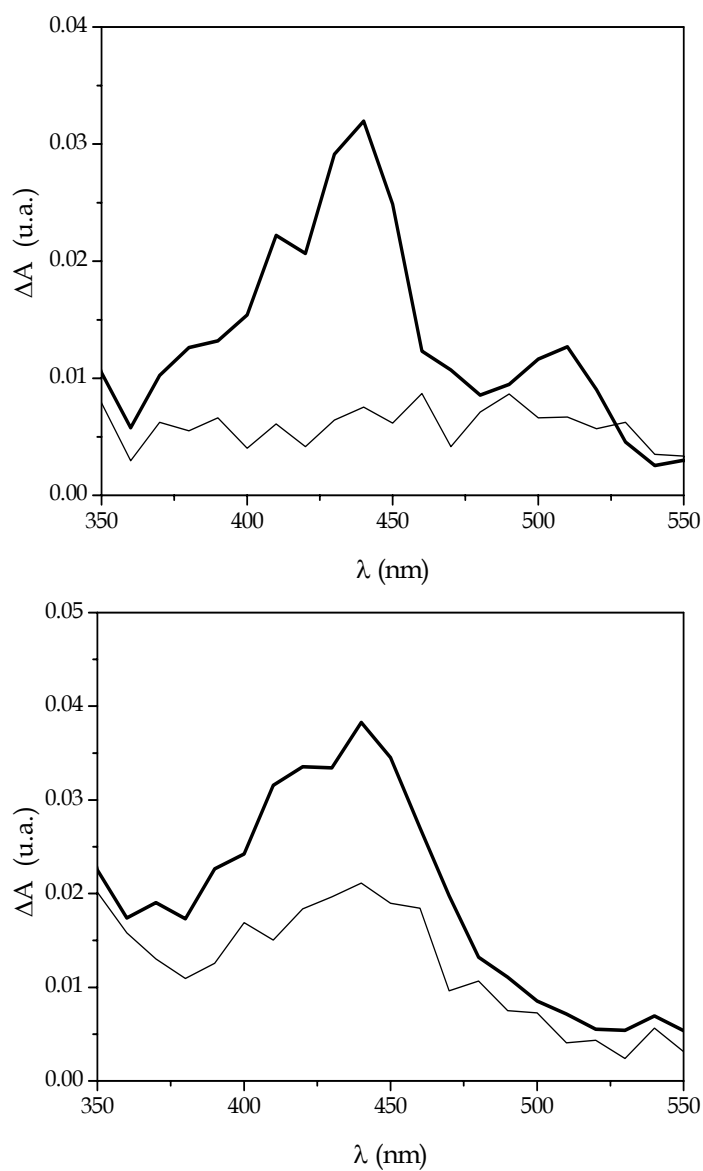


Figura V.31. Espectros de absorción de especies transitorias generados al irradiar mediante FDL ($\lambda_{\text{exc}} = 308 \text{ nm}$) una disolución de **9** en: (A) acetonitrilo y (B) cloroformo, bajo argón. Espectros registrados 0.5 μs (—) y 3 μs (---) después del pulso de láser. La concentración fue fijada ajustando la absorbancia de las disoluciones a un valor arbitrario entre 0.3 y 0.32 a la longitud de onda de excitación.

V.4. REFERENCIAS.

- (1) a) Martínez, L. J.; Scaiano, J. C. *Photochem. Photobiol.* **1998**, 68, 646. b) Moore, D. E.; Chappuis, P. P. *Photochem. Photobiol.* **1988**, 47, 173.
- (2) Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, 8, 259.
- (3) a) Boscá, F.; Martínez-Mañez, R.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Soto, J.; Vañó, L. *J.Pharm. Sci.* **1992**, 81, 479. b) Boscá, F.; Marín, M. L.; Miranda, M. A. *Photochem. Photobiol.* **2001**, 74, 637.
- (4) Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*, 2nd ed.; Marcel Dekker: New York, **1993**; p. 284.

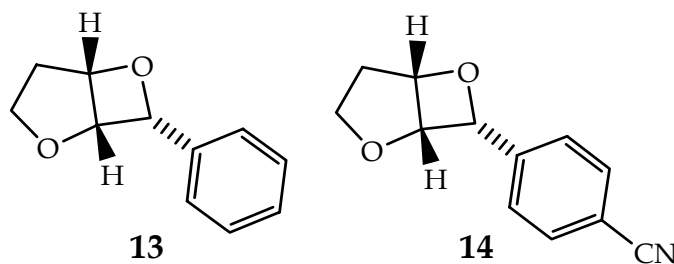
**CAPÍTULO VI: “Foto-metátesis” de oxetanos bicíclicos
por transferencia electrónica**

La fotocicloaddición [2+2] de compuestos carbonílicos electrónicamente excitados a alquenos, denominada reacción de Paterno-Büchi, es una ruta versátil y sintéticamente valiosa de síntesis de oxetanos y/ó productos secundarios derivados de modificaciones químicas de estos heterociclos tensionados.¹⁻³ Entre los numerosos métodos térmicos de apertura de anillos, por sustitución nucleofílica ó por adición electrofílica, la metátesis de oxetanos es una herramienta atractiva para la síntesis de nuevos pares carbonilo-alquenos.⁴

Recientemente, la activación mediante TEF también ha estado enfocada a la química de oxetanos. Es sabido que un importante antecedente biológico de estas investigaciones es el hecho de que las lesiones del ADN fotoinducidas pueden ser iniciadas por una fotocicloaddición de Paterno-Büchi entre dos bases pirimidínicas adyacentes en la hebra, seguida de una reorganización para dar los fotoproductos (6-4).⁵ Se ha postulado que el mecanismo de reparación de estos defectos es iniciado por la TE reductiva generando el anión radical del oxetano, que se rompe para restablecer los sustratos en su forma neutra.⁶ En los capítulos IV y V se ha elucidado el mecanismo de reacción de la CR por TEF usando 2,3-diariloxetanos como modelos y metoxinaftalenos substituidos como sensibilizadores dadores de electrones.

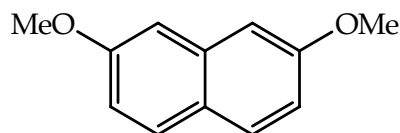
En numerosas publicaciones se ha descrito la cicloadición fotoquímica de éteres de enol cíclicos con aldehídos aromáticos. ⁷ Esta reacción de triplete conduce a oxetanos bicíclicos con una alta selectividad *endo*(arilo). Los oxetanos obtenidos, portando solo un sustituyente arilo en el C₂ del anillo de cuatro miembros, pueden partirse de dos maneras: por una parte reformando los sustratos de la Paterno-Büchi, o por otra mediante apertura del anillo por metátesis, dando pares éteres de enol-aldehídos. La segunda es una ruta térmica asociada a la síntesis de alquenos ricos en electrones. ⁸

Por tanto, como se ha indicado en el apartado de los objetivos y según el plan de trabajo propuesto, estábamos interesados en comprobar si la apertura de anillos tipo oxetano por una ruta TEF también era factible para unos modelos de oxetano estructuralmente más simples. ⁹



Esquema VI.1. Estructura del 2,6-dioxa-3-fenil-biciclo [3.2.0] heptano **13** y del 3-(4-cianofenil)-2,6-dioxabiciclo [3.2.0] heptano **14**.

Así, el comportamiento del 2,6-dioxa-3-fenilbicyclo [3.2.0] heptano **13** y el 3-(4-cianofenil)-2,6-dioxabicyclo [3.2.0] heptano **14** (esquema VI.1), obtenidos con una alta diastereodiferenciación mediante la fotocicloaddición del 2,3-dihidrofurano con el benzaldehído y el 4-cianobenzaldehído, respectivamente, fue examinada bajo condiciones de TEF usando como fotosensibilizadores el 1-MN y el 2,7-dimetoxinaftaleno (2,7-DMN) (esquema VI.2).



Esquema VI.2. Estructura del 2,7-dimetoxinaftaleno (2,7-DMN).

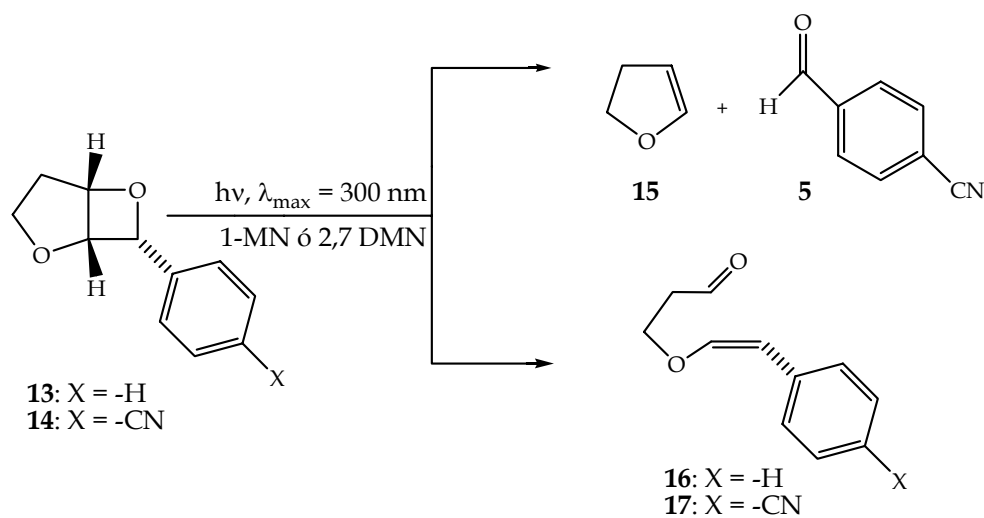
VI.1. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

VI.1.1. Irradiaciones en estado estacionario.

Los espectros de absorción de los oxetanos **13** y **14** en acetonitrilo eran bastante débiles a $\lambda > 300$ nm y, por tanto, no interferían en la excitación de los sensibilizadores de TEF, 1-MN y el 2,7 DMN. Como se indicó en el capítulo IV, el tiempo de vida de singlete (τ_s) de 1-MN era de 13.6 ns (según la literatura),¹⁰ mientras que el τ_s del 2,7 DMN no estaba descrito y tuvo que ser determinado experimentalmente. El valor encontrado fue de 14.8 ns en acetonitrilo. Así, bajo las condiciones de

reacción aplicadas a la rotura reductiva de oxetanos por TEF, los tiempos de vida de fluorescencia de ambos fotosensibilizadores eran de magnitud comparable.

Por tanto, los oxetanos fueron irradiados ($\lambda_{\max} = 300 \text{ nm}$) en acetonitrilo, bajo atmósfera de argón, en presencia de cantidades catalíticas de 1-MN y de 2,7-DMN. La reacción fue seguida por ^1H -RMN y por CG-EM. La reacción dio lugar a la formación de dos éteres de enol **16** y **17** como mezcla de las formas *cis/trans* diastereoméricas (esquema VI.3).



Esquema VI.3. Ciclorreversiones de **13** y **14** sensibilizadas por 1-MN ó 2,7 DMN en acetonitrilo bajo atmósfera de argón.

El oxetano **14** reaccionó con unos rendimientos más altos que **13**, debido a la presencia del grupo atrayente en la posición *para* del fenilo. La determinación estructural de los fotoproductos pudo ser llevada a cabo por los análisis de ¹H-RMN: por ejemplo, en el caso del compuesto **17**, eran indicativas las señales de protón del hidrógeno vinílico del éter de enol; para *cis*: 5.37 y 6.55 ppm ($J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz); para *trans*: 5.98 y 7.34 ppm ($J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz). La relación *cis/trans* después de una conversión total fue de 1:1.

VI.1.2. Desactivación de los estados excitados.

V.1.2.1. Singlete.

Para evaluar la naturaleza del estado excitado involucrado en el proceso de TEF, fueron estudiados los cambios en la fluorescencia tanto de 1-MN como de 2,7 DMN en presencia de cantidades variables de **13** y **14**.

VI.1.2.1.1. Fotosensibilizador 1-MN.

En los estudios de fluorescencia en estado estacionario, se observó un gradual descenso de la fluorescencia de 1-MN en presencia tanto de **13** como de **14** (Figura VI.1). El cálculo de la constante de Stern-Volmer fue realizado siguiendo el mismo procedimiento del Capítulo IV (ecuaciones IV.1 y IV.2), obteniéndose en un valor de 76 M⁻¹ para **13** y de 121 M⁻¹ para **14** (Figura VI.2). De aquí, se pudieron obtener los valores de las constantes

de velocidad de desactivación de la fluorescencia, $k_d(F)$, los cuales fueron de $5.6 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $8.9 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, respectivamente ($\tau_s = 13.6 \text{ ns}$).¹⁰

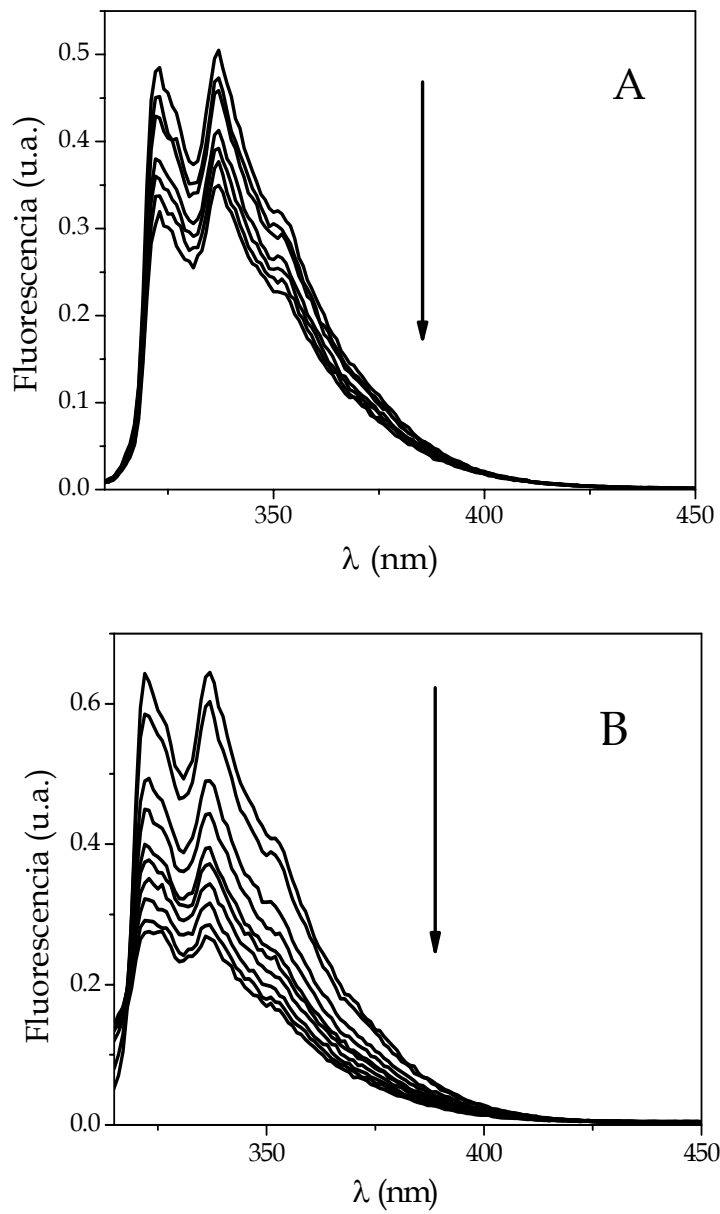


Figura VI.1. Desactivación de la fluorescencia de 1-MN en presencia de cantidades crecientes de **13** (A) y **14** (B).

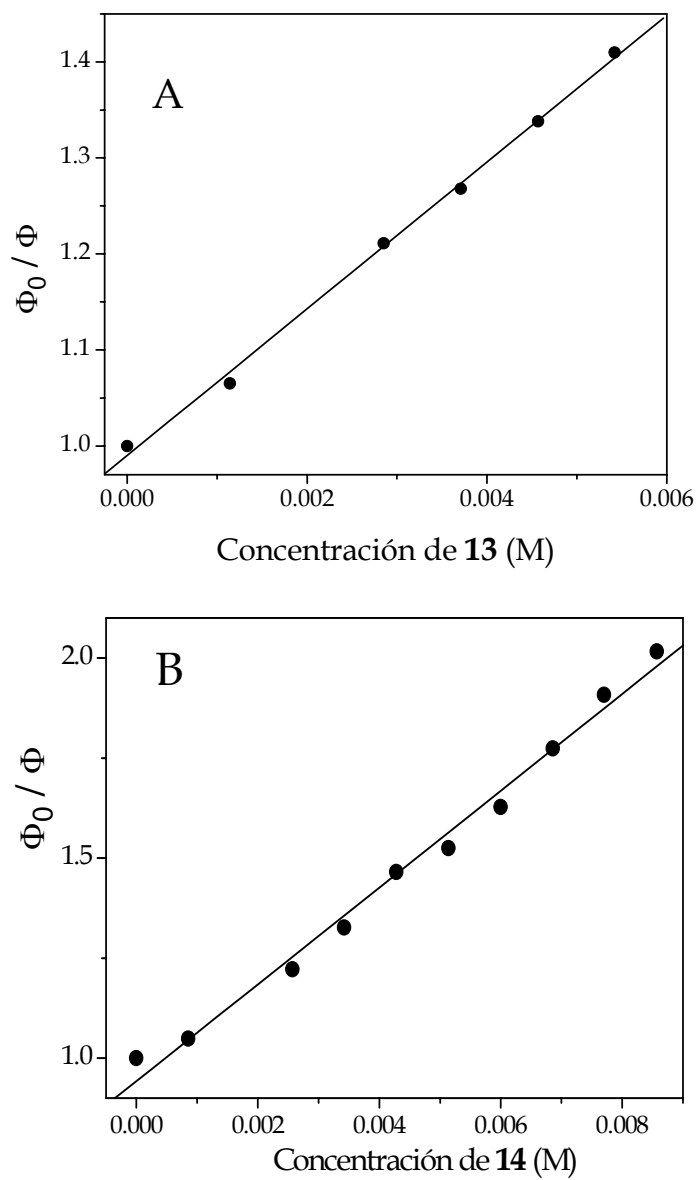


Figura VI.2. . Representaciones de Stern-Volmer para obtener las $k_d(F)$ de 1-MN por **13** (A) y **14** (B).

VI.1.2.1.2. Fotosensibilizador 2,7-DMN.

Experimentos análogos se realizaron para observar la desactivación de la emisión de 2,7-DMN en presencia de **13** y **14**, siendo el valor de las $k_d(F)$ de $4.4 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ y $3.1 \times 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, respectivamente ($\tau_s = 14.8 \text{ ns}$). En las figuras VI.3 se muestran los espectros de emisión de 2,7-DMN en presencia de cantidades crecientes de **13** y **14** y en la figura VI.4 se muestran las representaciones de Stern-Volmer.

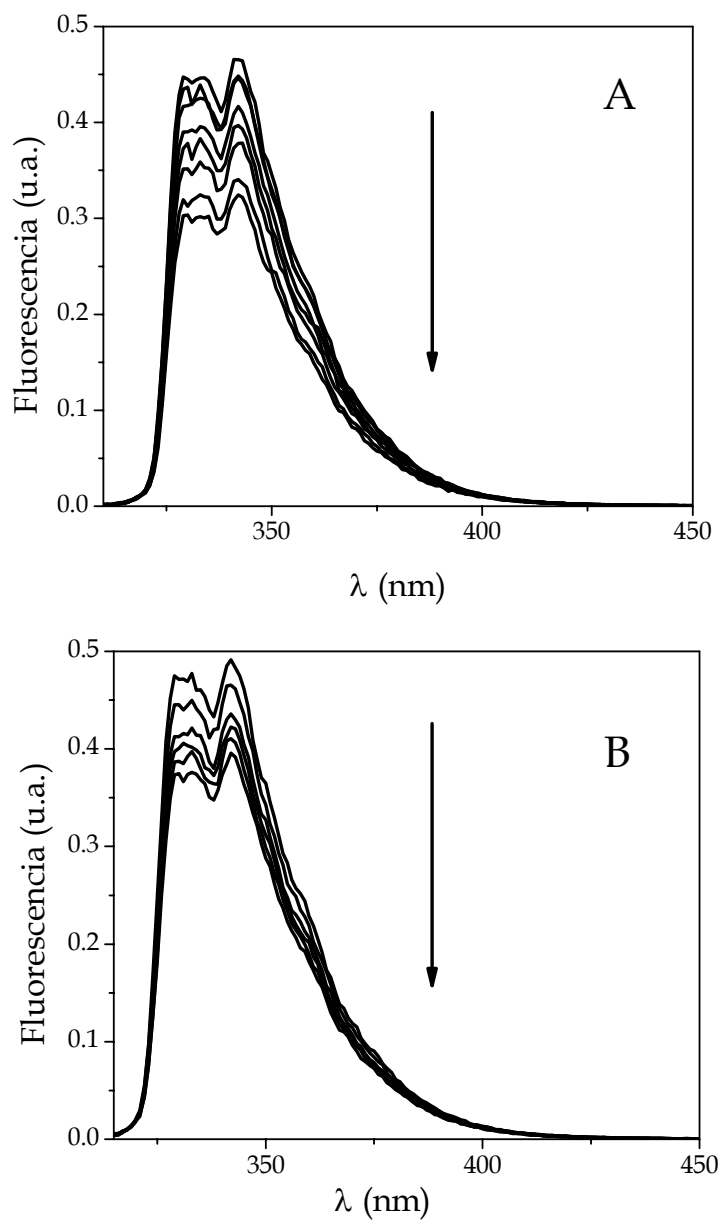


Figura VI.3. Desactivación de la fluorescencia de 2,7-DMN en presencia de cantidades crecientes de **13** (A) y **14** (B).

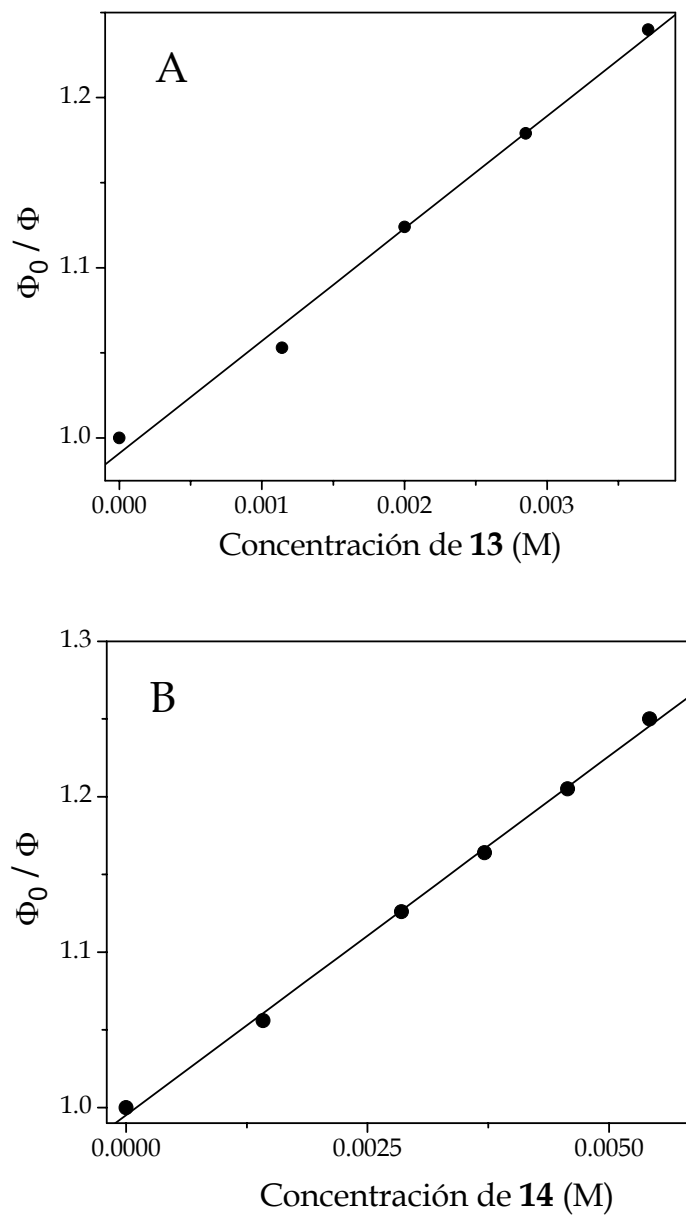


Figura VI.4. Representaciones de Stern-Volmer para obtener las $k_d(F)$ de 2,7-DMN en presencia de **13**(A) y **14** (B).

De estos datos, se confirma que el oxetano **13** desactiva la fluorescencia de 1-MN y 2,7-DMN con velocidades idénticas. Debido al grupo 4-ciano, el oxetano **14** debería ser un mejor aceptor de electrones y, por tanto, desactivar la fluorescencia con más eficacia. De hecho, esto ocurrió en el caso de 1-MN con una velocidad cercana a la de difusión y de una manera algo más lenta para el caso del 2,7-DMN.

VI.1.2.1.3. Contribuciones relativas de los diferentes caminos de desactivación del singlete de 1-MN.

Las contribuciones relativas de los diferentes caminos para la desactivación del estado singlete de 1-MN por **13** y **14**, fueron calculadas siguiendo el mismo procedimiento que en el capítulo IV. Teniendo en cuenta las condiciones de reacción para la irradiación preparativa ($[13]$ ó $[14] = 10^{-2}$ M), la desactivación del estado excitado singlete era el camino mayoritario (44 % para **13** y 55 % para **14**). Sin embargo, bajo estas condiciones, aún quedaba algo de fluorescencia residual (20 % y 16 %) y una cantidad significativa de moléculas excitadas (36 % y 29 %) realizaban cruce intersistemas al estado triplete.

Por tanto, la sola desactivación de la fluorescencia no nos permite descartar la posibilidad de que la apertura del anillo de oxetanos iniciada

por TEF podría tener lugar desde el estado excitado triplete del fotosensibilizador.

VI.1.2.2. Triplete.

Por tanto, viendo que el estado excitado triplete está lo suficientemente poblado como para poder ser reactivo, se llevaron a cabo experimentos de FDL para comprobar la reactividad de este estado. Los espectros de absorción triplete-triplete de 1-MN y 2,7 DMN eran similares, con un máximo de absorción a 435 nm y 430 nm, respectivamente.

VI.1.2.2.1. Fotosensibilizador 1-MN.

La desaparición de esta banda a 435 nm fue registrada en presencia de cantidades crecientes de los oxetanos **13** y **14**, observándose una gradual desaparición de las mismas. En la figura VI.5 se muestra la desactivación del estado excitado triplete de 1-MN por los dos oxetanos. De aquí, y como ocurría en el capítulo IV, las constantes de velocidad de desactivación del estado excitado triplete, $k_d(T_1)$, podrían ser determinadas por la correlación tiempo de vida / concentración del desactivador (figura V.6). Los valores encontrados fueron de $k_d(T_1) = 5.2 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para **13** y de $k_d(T_1) = 8.3 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ para **14**.

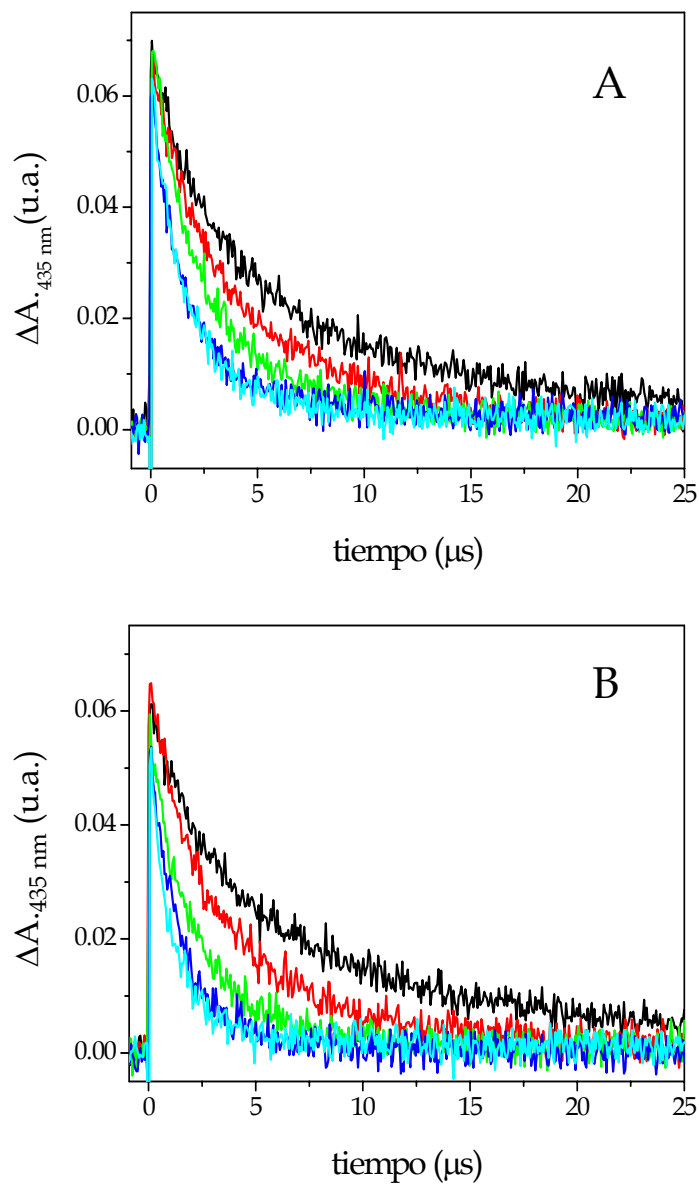


Figura VI.5. Perfiles temporales de la absorción T-T de 1-MN (10^{-4} M), en acetonitrilo, bajo argón, medidos a 435 nm para cantidades crecientes de oxetano **13** (A) y oxetano **14** (B). Concentraciones de **13** y **14**: 0 M (—), 2.8×10^{-4} M (—), 9×10^{-4} M (—), 2×10^{-3} M (—), 2.5×10^{-3} M (—).

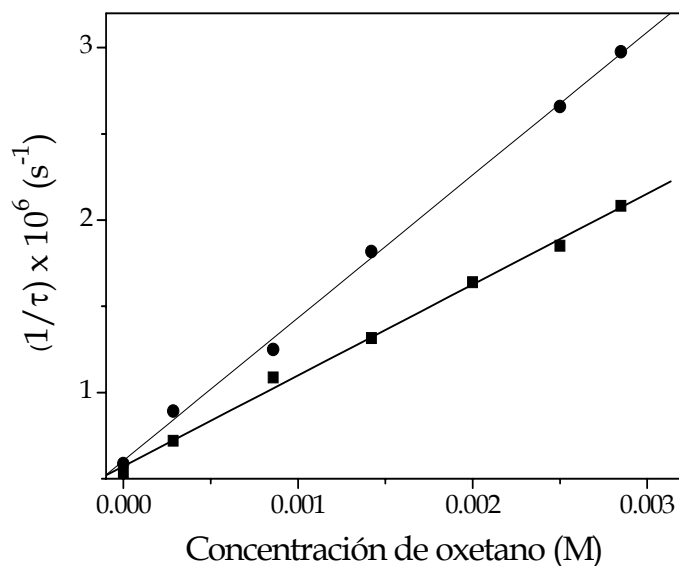


Figura VI.6. Representaciones en las que se muestra la velocidad de desactivación del triplete de 1-MN para cantidades crecientes de **13** (■) y de **14** (●), referidas a la figura VI.5.

VI.1.2.2.2. Fotosensibilizador 2,7-DMN.

Para el caso del 2,7-DMN, se registró la desaparición de la banda a 430 nm (absorción del estado triplete) en presencia de cantidades crecientes de **13** y **14** (Figura VI.7). Asimismo, se representaron las correlaciones tiempo de vida/concentración de desactivador para los dos oxetanos, que se muestra en la figura VI.8. Los valores obtenidos para la constante de velocidad de desactivación de triplete del 2,7-DMN por ambos oxetanos fueron de $k_d(T_1) = 4.0 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (**13**) y de $k_d(T_1) = 6.4 \times 10^8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (**14**).

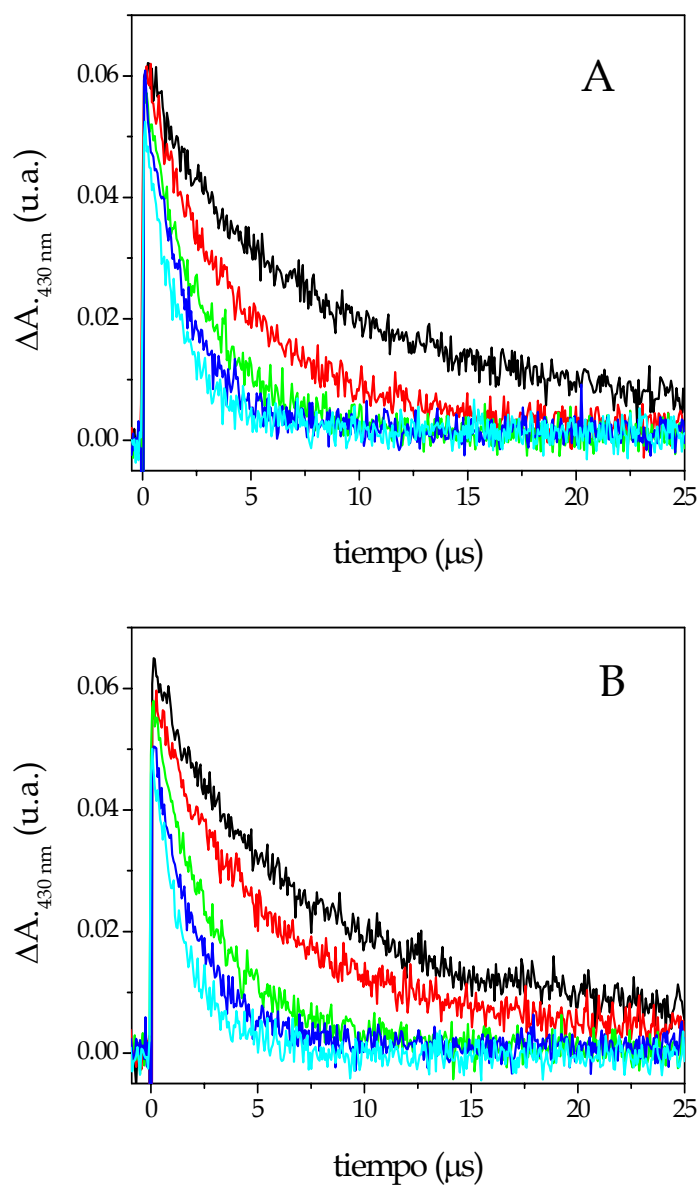


Figura VI.7. Perfiles temporales de la absorción T-T de 2,7-DMN (1.42×10^{-4} M) en acetonitrilo, bajo argón, medidos a 430 nm para cantidades crecientes de **13** (A) y **14** (B). Concentraciones de **13** y **14**: 0 M (—), 2.8×10^{-4} M (—), 9×10^{-4} M (—), 2×10^{-3} M (—), 2.5×10^{-3} M (—).

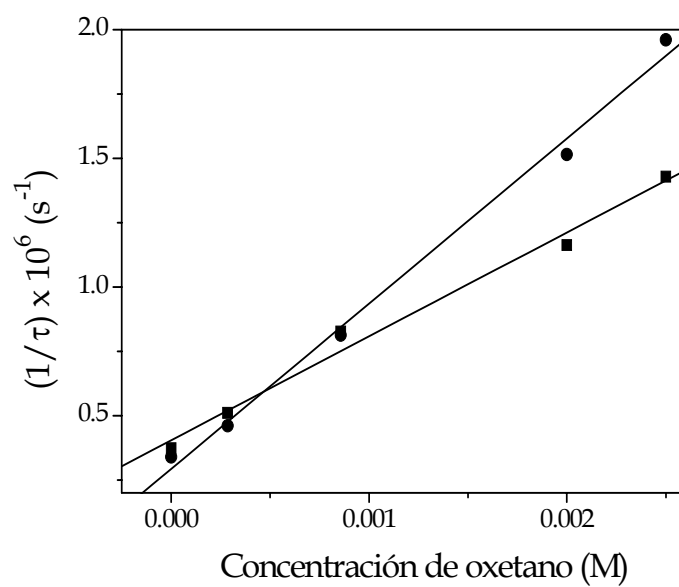


Figura VI.8. Representaciones en las que se muestra la velocidad de desactivación del triplete de 2,7-DMN para cantidades crecientes de 13 (■) y de 14 (●), referidas a la figura VI.7.

VI.1.2.3. Recapitulación: desactivación de los estados excitados.

En la tabla VI.1 se muestran todos los valores obtenidos para las constantes de desactivación tanto de singlete como de triplete de los dos fotosensibilizadores. Como se observa, los valores de las constantes de triplete son de un orden de magnitud inferiores a las correspondientes del singlete.

Tabla VI.1. Constantes de velocidad de la desactivación de los estados excitados singlete y triplete de los fotosensibilizadores 1-MN y 2,7-DMN por los oxetanos **13** y **14**.

	13	14
K_{SV} 1-MN (M^{-1})	76	121
$k_d(F)$ -1-MN ($M^{-1}s^{-1}$) ^a	5.6×10^9	8.9×10^9
$k_d(T_1)$ -1-MN ($M^{-1}s^{-1}$)	5.2×10^8	8.3×10^8
K_{SV} 2,7-DMN (M^{-1})	66	46
$k_d(F)$ -2,7-DMN ($M^{-1}s^{-1}$) ^b	4.4×10^9	3.1×10^9
$k_d(T_1)$ -2,7-DMN ($M^{-1}s^{-1}$)	4.0×10^8	6.4×10^8

^a $\tau_s = 13.6$ ns; ^b $\tau_s = 14.8$ ns.

VI.1.3. Cálculo de los potenciales de reducción (Voltametría cíclica).

Los potenciales de reducción de los oxetanos **13** y **14** fueron medidos por voltametría cíclica. Estos experimentos se llevaron a cabo en acetonitrilo, usando hilo de Ag como electrodo de referencia y el hexafluorofosfato de tetrabutilamonio (0.1 M) como electrolito soporte (Figura VI.9).

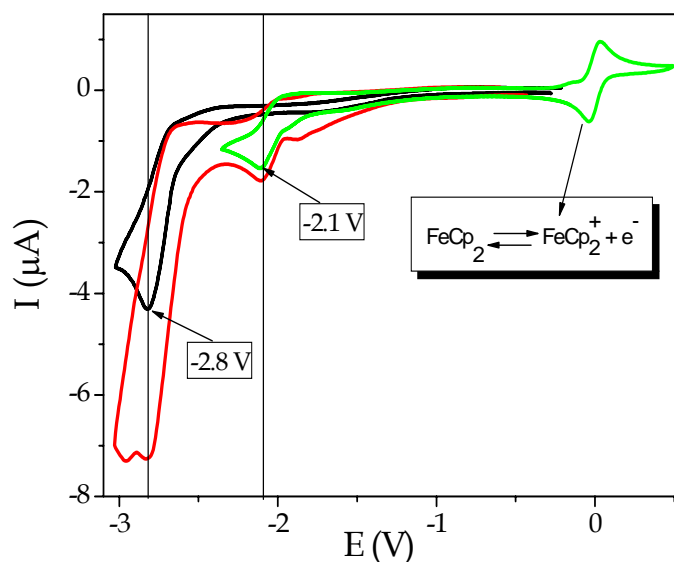


Figura VI.9. Voltagramas cíclicos: oxetano **13** (—), oxetano **14** (—) y mezcla de los dos oxetanos (—) en acetonitrilo bajo argón tras un primer barrido.

Debido a la irreversibilidad que se produce en la reducción de los oxetanos **13** y **14**, se determinaron los valores de los potenciales de reducción tras un primer barrido, que fueron -2.8 V y -2.1 V vs E^0 (Fc/Fc^+).

La conversión de estos valores a los correspondientes si se hubiera usado electrodo de calomelanos como referencia dio como resultados -2.4 V para **13** y -1.7 V para **14**.¹¹ Por tanto, estos potenciales de reducción de oxetanos tenían un valor de 0.2 V y 0.9 V más negativos que el oxetano **4** investigado en el capítulo IV.

VI.1.4. Termodinámica de la transferencia electrónica.

Como se ya se ha indicado en el apartado IV.1.6, las variaciones de energía libre asociadas al proceso de transferencia electrónica (ΔG_{TE}) entre un sustrato dador y otro aceptor vienen dadas por la ecuación de Weller (ecuación III.7).¹²

VI.1.4.1. Fotosensibilizador 1-MN.

El potencial de oxidación, $E_{D^{+*}/D}$, de 1-MN así como las energías de singlete y de triplete, E^* (S_1 o T_1), fueron medidos previamente,^{13, 14} y sus valores son 1.4 V *vs* ECS, 89 y 59.8 kcal/mol, respectivamente. Por tanto, teniendo en cuenta el valor de los potenciales de reducción de los oxetanos **13** y **14** obtenidos experimentalmente (-2.4 V *vs* ESC y -1.7 V *vs* ESC, respectivamente), los valores de ΔG_{TE} (S_1) y ΔG_{TE} (T_1) fueron calculados siguiendo el procedimiento anteriormente mencionado (ver Tabla VI.2).

Tabla VI.2. Valores de la variación de energía libre asociada al proceso de transferencia electrónica entre 1-MN y los oxetanos **13** y **14**.

	E (V) <i>vs</i> ECS	ΔG_{TE} (S ₁) (kcal/mol)	ΔG_{TE} (T ₁) (kcal/mol)
Oxetano 13	-2.4	-2.1	+27.4
Oxetano 14	-1.7	-18.3	+11.2

Por tanto, observando los valores obtenidos se puede llegar a la conclusión que el proceso de CR de los oxetanos **13** y **14** tiene lugar desde el estado excitado singlete de 1-MN (proceso exergónico), mientras que el mecanismo desde el estado triplete sería termodinámicamente desfavorable. Además, también se aprecia la dependencia en el sustituyente del grupo fenilo, donde el proceso es mucho más favorable cuando el grupo ciano (aceptor de electrones) está presente.

VI.1.4.2. Fotosensibilizador 2,7-DMN.

Se realizaron los mismos cálculos para el caso de 2,7-DMN como fotosensibilizador. El potencial de oxidación, $E_{D^{+•}/D}$, de 2,7-DMN así como la energía de singlete y de triplete, E^* (S₁ o T₁), fueron medidos previamente,^{15, 16} y sus valores son 1.34 V *vs* ECS, 88.5 y 58.5 kcal/mol, respectivamente. Teniendo en cuenta el valor de los potenciales de reducción de los oxetanos **13** y **14** obtenidos experimentalmente (-2.4 V *vs* ECS y -1.7 V *vs* ECS, respectivamente), los valores de ΔG_{TE} (S₁) y ΔG_{TE} (T₁)

fueron calculados siguiendo el procedimiento anteriormente mencionado (ver Tabla VI.3).

Tabla VI.3. Valores de la variación de energía libre asociado al proceso de transferencia electrónica entre 2,7-DMN y los oxetanos **13** y **14**.

	E (V) <i>vs</i> ECS	ΔG_{TE} (S ₁) (kcal/mol)	ΔG_{TE} (T ₁) (kcal/mol)
Oxetano 13	-2.4	-2.3	+27.7
Oxetano 14	-1.7	-18.4	+11.6

Por tanto, las mismas conclusiones se podrían sacar para el caso en el que 2,7-DMN actúa como fotosensibilizador no sólo en lo que respecta a la multiplicidad del estado excitado implicado (singlete), sino también en cuanto a la influencia del sustituyente aceptor de electrones.

VI.2. CONCLUSIONES.

El comportamiento de los oxetanos bicíclicos **13** y **14**, obtenidos por la fotocicloaddición entre aldehídos aromáticos y el 2,3-dihidrofurano, ha sido estudiado bajo condiciones de TEF usando naftalenos metoxi-sustituídos como sensibilizadores dadores de electrones. El análisis de los fotoproductos ha revelado una “foto-metátesis”, obteniéndose los correspondientes pares carbonil-alqueno. Las constantes de velocidad de desactivación tanto de singlete como de triplete han sido determinadas, mostrando una marcada dependencia en la sustitución del grupo fenilo.

Finalmente, se han calculado las variaciones de energía libre ΔG_{TE} (S_1) y ΔG_{TE} (T_1), obteniéndose que la reacción desde el estado excitado singlete es un proceso claramente exergónico en el caso del oxetano **14** y, en menos medida en el caso de **13**.

VI.3. PARTE EXPERIMENTAL.

VI.3.1. Sensibilizadores.

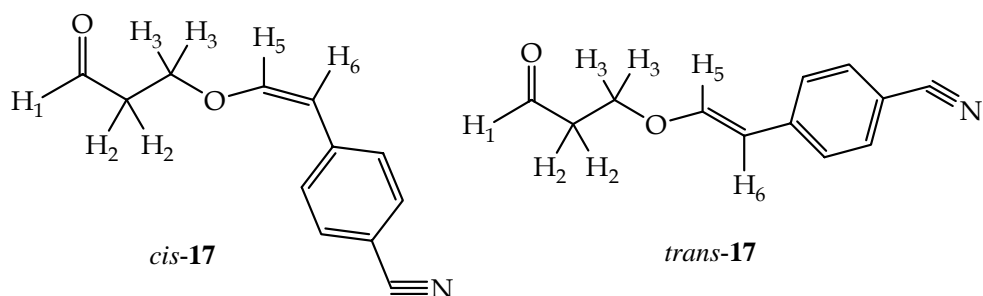
1-Metoxinaftaleno (1-MN): producto comercial (*Aldrich*, 15,457-1).

2,7-Dimetoxinaftaleno (2,7-DMN): producto comercial (*Aldrich*, 21,315-2).

VI.3.2. Reactivos y productos.

Los oxetanos bicíclicos **13** y **14** fueron preparados mediante una fotocicloaddición de Paterno-Büchi del 2,3-dihidrofurano **15** al aldehído aromático (benzaldehído para **13** y 4-cianobenzaldehído para **14**), como se ha descrito previamente.⁹ La purificación se llevó a cabo por cromatografía en columna de gel de sílice, usando como eluyente hexano:acetato de etilo, siguiendo un gradiente de 99:1 a 60:40 v/v.

El análisis espectroscópico de los productos **16** y **17** (esquema VI.3) estuvo basado en la comparación de espectros de ¹H RMN de productos análogos.¹⁷ En la tabla VI.4 se muestran los datos de ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) del producto **17** tanto para el isómero *cis* como para el *trans*:



Esquema VI.3. Estructura del fotoproducto 17

Tabla VI.4. Datos de ^1H -RMN para el compuesto 17.

H	δ (ppm)	m	J (Hz)
H ₁ (<i>cis</i>)	9.82	t	J _{2,1} = 1.5
H ₁ (<i>trans</i>)	9.78	t	J _{2,1} = 1.5
H ₂ (<i>cis, trans</i>)	2.85-2.93	m	-
H ₃ (<i>cis</i>)	4.36	t	J _{2,3} = 5.7
H ₃ (<i>trans</i>)	4.26	t	J _{2,3} = 6.0
H ₅ (<i>cis</i>)	6.55	d	J _{6,5} = 6.9
H ₆ (<i>cis</i>)	5.37	d	J _{5,6} = 6.9
H ₅ (<i>trans</i>)	7.34	d	J _{6,5} = 13.0
H ₆ (<i>trans</i>)	5.98	d	J _{5,6} = 13.0

VI.3.3. Reacción de ciclorreversión.

Disoluciones del oxetano **13** (10^{-2} M) con el fotosensibilizador 1-MN (10^{-3} M) y 2,7-DMN (10^{-3} M), separadamente, en acetonitrilo (2 mL) fueron preparadas en un tubo de cuarzo y burbujeadas con argón durante 20 minutos. Las disoluciones fueron irradiadas durante 90 minutos en un

fotorreactor multilámpara con una emisión máxima de 300 nm. Las reacciones fueron seguidas por ^1H -RMN y por CG-EM.

El análisis de las mezclas reveló que la CR para dar **16** y **17** era el camino predominante (minoritariamente, un 15% de los aldehídos aromáticos fueron también detectados, correspondiente a un camino de no metátesis).

VI.3.4. Tiempo de vida de fluorescencia para el 2,7-DMN.

Como ya se ha indicado, el tiempo de vida de fluorescencia para el fotosensibilizador 1-MN ya había sido medido experimentalmente.¹⁰ Sin embargo, para el caso del 2,7-DMN no se encontró ninguna referencia había sido encontrada al respecto y, por tanto, el tiempo de vida de fluorescencia (τ_s) del 2,7-DMN fue medido experimentalmente. La concentración de 2,7-DMN fue fijada ajustando la absorbancia de la disolución a la $\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm a un valor arbitrario entre 0.2 y 0.3. Así, el τ_s fue determinado tanto en acetonitrilo como en ciclohexano y bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas (figuras VI.10 y VI.11).

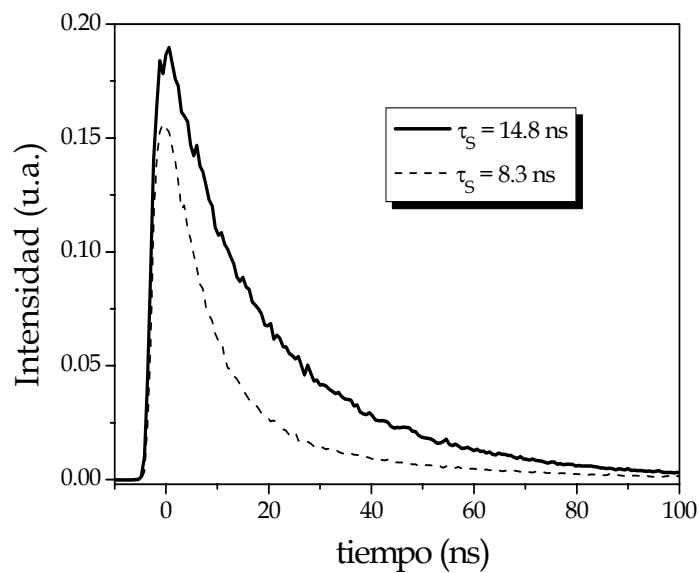


Figura VI.10. Desaparición de las bandas de fluorescencia del 2,7-DMN ($\lambda_{exc} = 300$ nm, $\lambda_{em} = 342$ nm) en acetonitrilo bajo atmósfera de nitrógeno (—) y de aire (- - -).

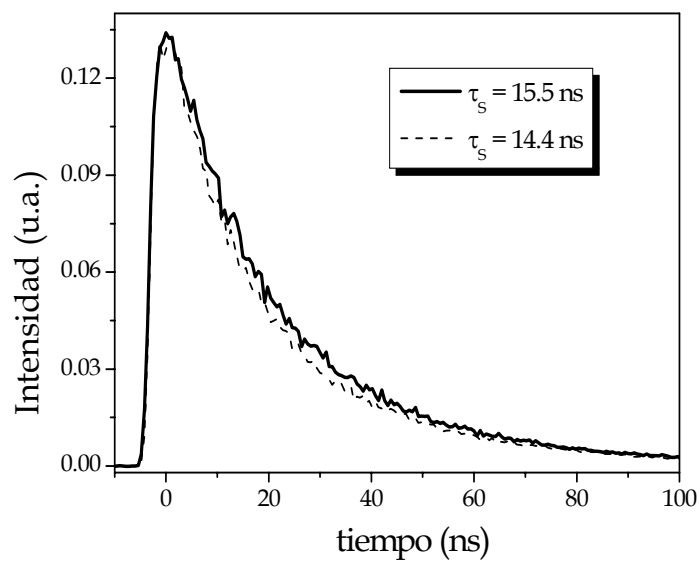


Figura VI.11. Desaparición de las bandas de fluorescencia del 2,7-DMN ($\lambda_{exc} = 300$ nm, $\lambda_{em} = 342$ nm) en ciclohexano bajo atmósfera de nitrógeno (—) y de aire (- - -).

VI.4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Griesbeck, A. G. In *Molecular and Supromolecular Photochemistry*, Griesbeck, A. G. y Mattay, J. Ed.; Marcel Dekker, New York, **2005**, vol. 12; p. 89.
- (2) Porco, J. A., Jr; Schreiber, S. L. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost, B. M.; Fleming, I; Paquette, L. A. Ed.; Pergamon Press, Oxford, New York, **1991**, vol. 5; p. 151.
- (3) Griesbeck, A. G.; Fiege, M. In *Molecular and Supromolecular Photochemistry*, Ramamurthy, V.; Schanze, K. S. Ed.; Marcel Dekker, New York, **2000**, vol. 6; p. 33.
- (4) Jones II, G. In *Organic Photochemistry*, Padwa, A. Ed.; Marcel Dekker, New York, **1981**, vol. 5; p. 1.
- (5) Taylor, J.-S.; Nadji, S. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 47, 2579.
- (6) Song, Q. H.; Hei, X.; Xu, Z.; Zhang, X.; Guo, Q. *Bioorg. Chem.* **2003**, 31, 357.
- (7) Griesbeck, A. G.; Abe, M.; Bondock, S. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 919.
- (8) Jones II, G.; Schwartz, S. B.; Marton, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 374.
- (9) Griesbeck, A. G.; Stadtmüller, S. *Chem. Ber.* **1990**, 123, 357.

- (10) a) Maroulis, A. J.; Arnold, D. R., *Synthesis*, **1979**, *10*, 819-820. b)
Maroulis, A. J.; Arnold, D. R., *J. AM. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7355-7356.
- (11) Connelly, N. G.; Geiger, W. E. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877.
- (12) Weller, A., *Z. Phys. Chem. (Wiesbaden)*, **1982**, *133*, 93-98.
- (13) Zweig, A.; Maurer, A. H.; Roberts, B. G., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*,
1322-1329.
- (14) Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L., *Handbook of Photochemistry*,
2nd ed.; Marcel Dekker: New York, **1993**; pp 33 y 115.
- (15) Abdel-Shafi, A. A.; Wilkinson, F. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2002**, *4*,
248.
- (16) Schweitzer, C.; Mehrdad, Z.; Shafii, F.; Schmidt, R. *J. Phys. Chem. A.*
2001, *105*, 5309.
- (17) Kadota, I.; Kawada, M.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*
1997, *62*, 7439.

CAPÍTULO VII: Instrumentación

VII.1. Instrumentación general

Los espectros de **resonancia magnética nuclear** de protón (RMN- ^1H) se registraron mediante un espectrómetro Varian Gemini 300 MHz. Se usó cloroformo deuterado (CDCl_3 , Merck) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia para el cálculo del desplazamiento químico (δ) de protón, en partes por millón (ppm). Los valores de las constantes de acoplamiento (J) se indican en Hz. Los espectros de RMN- ^{13}C se hicieron tomando como referencia la señal del cloroformo a 77 ppm.

En las irradiaciones fotosensibilizadas que se siguieron por ^1H RMN se usaron CDCl_3 o CD_3CN como disolventes. La señal del CD_3CN se ajustó en el quintuplete que aparece a $\delta = 1.94$ ppm.

Los espectros de **NOESY** y **HETCOR** (combinación de correlaciones C-H) se realizaron con unos espectrómetros Varian Unity 400/500 equipados con generador de gradientes y sonda de banda ancha de detección inversa y gradientes según el eje z. Se llevaron a cabo en el Servicio Central de Soporte a la investigación experimental de la Universidad de Valencia, gracias a la colaboración del Dr. Salvador Gil.

Los análisis de **cromatografía de gases-espectrometría de masas** se hicieron con un espectrómetro Hewlett Packard HP 6869.

Los espectros de **masas de alta resolución** se realizaron con un espectrómetro V.G Autoespec, TRIO 1000 (Fisons), en el Servicio Central de Soporte a la investigación experimental de la Universidad de Valencia, gracias a la colaboración de la Dra. Maria Sales Galletero.

Los espectros de **absorción de ultravioleta-visible (UV-vis)** se registraron en un espectrofotómetro Shimadzu (Barcelona, España) UV-VIS (2101PC) con una apertura de ventana de 5 nm.

Para la **cromatografía líquida en columna abierta** se usaron columnas de diferente tamaño y, según el caso, sílica gel 60 (0.063 - 0.2 mm, ref: 1.07734) o bien óxido de aluminio 90 estandarizado para análisis por adsorción según Brockman (ref: 1.01097. 1000), ambas de la marca Merck.

Para la **cromatografía en capa fina** se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F₂₅₄, marca Merck (ref: 1.05735).

Para la **cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC)** se usó un equipo isocrático Waters modelo 6000A con detector de ultravioleta (UV/Vis), provisto de una columna semipreparativa de fase reversa. Se utilizó como eluyente acetonitrilo (de grado HPLC) y agua, la cual fue purificada con filtros de nylon de membrana (ref: A LBET-NY-045-47-BL) ALBET.

Para la **liofilización** del agua se utilizó un liofilizador modelo CRYODOS -80, marca Telstar.

Los **potenciales redox** se determinaron por voltametría cíclica. Para el Capítulo IV se utilizó un electrodo de trabajo de grafito vitrificado y un contraelectrodo, ambos conectados a un voltámetro de forma que se estableciera una diferencia de potencial entre ellos. Los valores se han medido usando como electrodo de referencia el de calomelanos. El aparato se calibró con ferroceno en acetonitrilo (5 mg en 30 mL) y se obtuvieron como potenciales de pico anódico y catódico $E_{pa} = 423 \text{ mV}$ y $E_{pc} = 345 \text{ mV}$, respectivamente. Las muestras se han preparado en acetonitrilo, como electrodo soporte se ha utilizado el perclorato de tetrabutilamonio (0.1 M) en atmósfera de argón, ya que en aire aparece un pico a potenciales reducidos que podía interferir en la señal. Todas las medidas fueron en el sentido catódico a una velocidad de barrido de 400 mV/s. Los experimentos se llevaron a cabo gracias a la orientación del Dr. Juan Soto.

Para el Capítulo VI, las medidas electroquímicas se llevaron a cabo en una celda bajo atmósfera de argón en acetonitrilo anhidro con un potencióstato EG & G modelo 283. Los electrodos usados fueron tres: un simple alambre de Ag, directamente sumergido en la disolución de acetonitrilo de la sustancia de interés y usando como electrodo soporte el

hexafluorofosfato de tetrabutilamonio. Como potencial de referencia se utilizó el del potencial redox ferroceno/ferrocinio (Fc/Fc^+) el cual fue estimado bajo las mismas condiciones. Esto está en concordancia con la IUPAC que recomienda dar como potencial redox de referencia E^0 para disoluciones no acuosas, el $E^0_{(\text{Fc})}$. Cuando se usó acetonitrilo como disolvente éste último es + 0.4 V relacionado con el potencial de referencia usado para el electrodo de calomelanos en disoluciones acuosas saturadas a 298 K.

Un alambre de Pt fue encerrado herméticamente en tubo de cristal blando para conseguir un electrodo de trabajo. Otro alambre de Pt enrollado en el hueco de este electrodo de trabajo fue utilizado como contra-electrodo.

Todas las medidas fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente y la velocidad de barrido de cada medida fue de 100 mV/s.

VII.2. Instrumentación fotoquímica

VII.2.1. Irradiaciones con lámpara convencional

Las irradiaciones para la síntesis de oxetanos se llevaron a cabo con lámparas de vapor de mercurio de alta presión de 400 W de potencia, marca Mazda (Figura VII.1), con envolvente filtrante. Su espectro de emisión tiene máximos a 254, 313, 366, 408, 435, 546 y 579 nm.



Figura VII.1. Dispositivo empleado en las irradiaciones con lámpara de vapor de mercurio de 400 W.

Estas lámparas se calientan a tiempos de irradiación superiores a quince minutos, por lo que las irradiaciones se llevaron a cabo en vitrina con el sistema de extracción de aire conectado. Esta ventilación resultó adecuada para controlar la temperatura y poder irradiar durante varias horas seguidas.

VII.2.2. Irradiaciones en fotorreactor multilámpara

Las irradiaciones en presencia de fotosensibilizadores se realizaron en un fotorreactor multilámpara marca Luzchem, consistente en un reactor

metálico dotado de un ventilador, con distintas posiciones para colocar las lámparas (figura VII.2).

Este modelo permite colocar cuatro lámparas en cada uno de los laterales y seis más en la parte superior, que se pueden encender de manera independiente dependiendo de los interruptores seleccionados. Además, al poder cambiar con relativa facilidad las lámparas, se pueden seleccionar aquellas que sean las más adecuadas para cada sustrato que se vaya a irradiar. Para excitar a los fotosensibilizadores se usaron lámparas de 8 W provistas de un envoltente filtrante de forma que la longitud de onda de emisión máxima fuera de 300 nm o de 350 nm, dependiendo del caso.



Figura VII.2. Motorreactor multilamparas. Las lámparas tienen un envoltente filtrante que permite irradiar a $\lambda_{\max} = 254, 300$ y 350 nm.

VII.3. Fotólisis de destello láser

El sistema utilizado consiste en un láser pulsado de excímero de XeCl (Spectron Láser Systems, Warwick, RI) excitando a 308 nm. Los pulsos simples fueron aproximadamente de 17 ns de duración y la energía fue entre 100 mJ/pulso. Se empleó una lámpara de Xenón Oriel Lo255 (Stratford, CT) como fuente de luz para el análisis de las especies transitorias. El aparato de fotólisis de destello láser consiste en un láser pulsado, lámpara de Xe, un monocromador Oriel 77200, un sistema fotomultiplicador Oriel (PMT) formado por un tubo lateral 77348 PMT, una carcasa 70680 PMT, una fuente de potencia 70705 PMT y un osciloscopio Tektronix TDS-640A, (Köln, Germany). Se transfería la señal del osciloscopio a un ordenador personal para tratar los datos.

Las muestras en disolución se introducían en cubetas de cuarzo de 3 x 1 x 1 cm³, que se situaban entre la lámpara pulsada y el sistema de detección. La lámpara de xenón tiene una potencia entre 75 y 250 W. Para evitar que la radiación de la lámpara dañe la muestra se utilizan filtros adecuados para cada longitud de onda a la que se registran los espectros. La apertura y cierre de los filtros está sincronizada con el pulso de láser.

El sistema de detección consta de un monocromador y un fotomultiplicador, está en la misma dirección del haz de la lámpara y capta

la luz que atraviesa la muestra. La luz recogida es reflejada por un sistema de lentes y conducida hasta el monocromador mediante una fibra óptica que permite el paso de todas las longitudes de onda. El monocromador selecciona la longitud de onda a la que se está registrando el espectro y que comprende un rango de 200 a 800 nm.

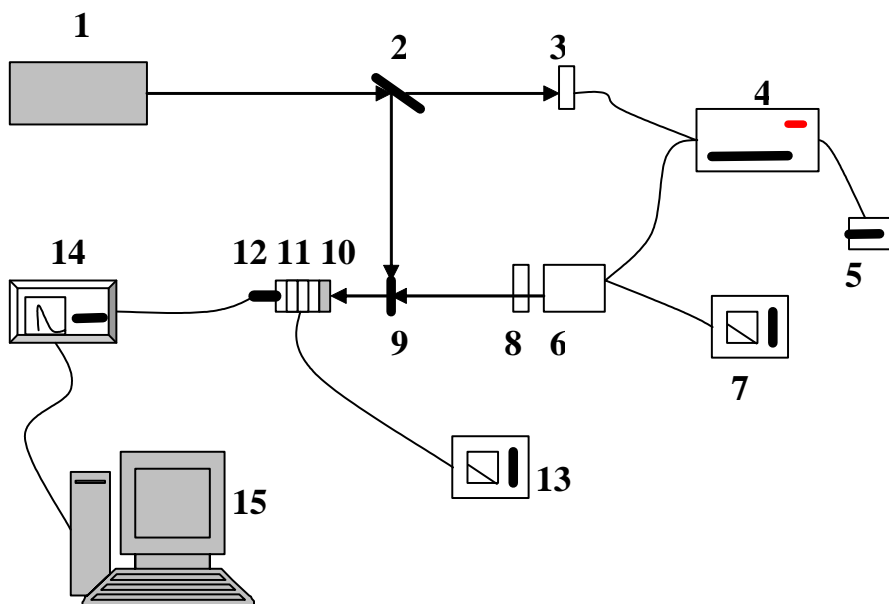
El fotomultiplicador se sitúa a la salida del monocromador y recibe la luz seleccionada por éste. Dicha luz produce una señal eléctrica proporcional a la intensidad de la luz detectada por el cátodo y se transforma en un potencial fluctuante en el tiempo.

El osciloscopio digital convierte los valores del potencial de analógicos a digitales y los transfiere a un programa de procesamiento de datos adecuados en un ordenador personal compatible.

El resultado final es la obtención de un perfil cinético de la intensidad relativa (la inicial menos la que corresponde con un tiempo t). Los valores de variación de densidad óptica ($\Delta D. O.$) se obtienen a partir de los valores de potencial registrados por el osciloscopio y se representan en función del tiempo, proporcionando el tiempo de desaparición de la especie para una determinada longitud de onda. Los espectros de absorción se construyen adquiriendo los diferentes trazos cinéticos para una serie de

longitudes de onda y representado el valor de $\Delta D. O.$ a un determinado tiempo en función de la longitud de onda.

Antes de la realización de cada experimento se comprueba el funcionamiento correcto del sistema mediante patrones cuyo espectro de absorción y perfil temporal son conocidos. Normalmente para las longitudes de onda seleccionadas se usa la xantona.



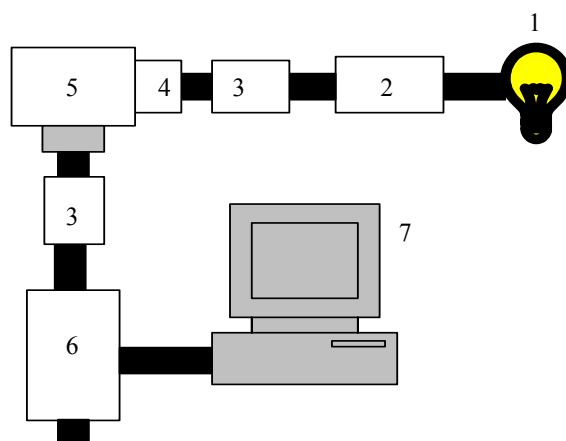
- | | |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1. láser | 9. Muestra |
| 2. Lente | 10. Diafragma |
| 3. "Trigger" | 11. Monocromador |
| 4. Pulsador | 12. Tubo fotomultiplicador |
| 5. Pulsador de control digital | 13. Fuente de alimentación del fotomultiplicador |
| 6. Lámpara | 14. Osciloscopio digital |
| 7. Fuente de alimentación de lámpara | 15. Ordenador |
| 8. "Shutter" | |

Figura VII.3. Dispositivo simplificado del sistema de fotólisis de destello láser.

VII.4. Medidas de fluorescencia.

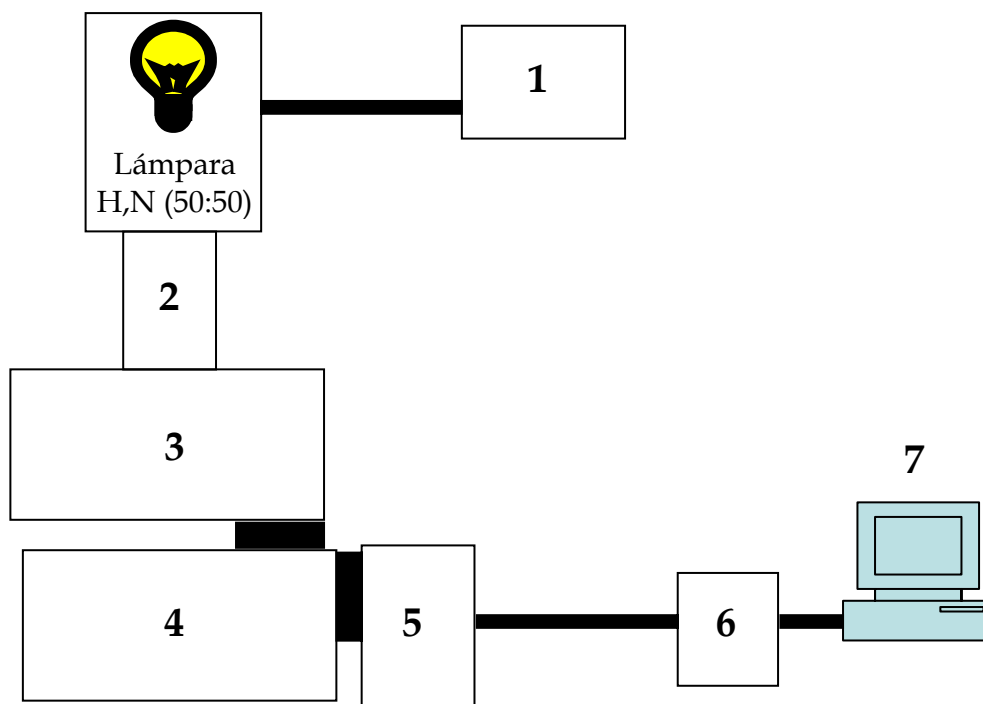
Los espectros de emisión de fluorescencia de los metoxinaftalenos se obtuvieron con un espectrofluorímetro *Edinburgh Analytical Instruments* modelo *FS900*, equipado con una lámpara de Xenon de 450 W, detectores de conteo de fotones en el rango 200-900 nm.

La determinación del tiempo de vida de la fluorescencia se realizó con un aparato *FL900* *Edinburgh Analytical Instruments* equipado con una lámpara de hidrógeno (la duración de cada pulso fue de 1.0 ns) como una fuente de excitación. Las muestras se pusieron en las cubetas de cuarzo de 1 x 1 x 4 cm³, y las disoluciones se burbujearon con argón. Las concentraciones de las distintas especies se fijaron ajustando la absorbancia de las disoluciones a la longitud de onda de excitación entre 0.2-0.4. En la figura VII.4 se muestran los componentes del fluorímetro.



- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Lámpara de xenón | 5. Cámara para la muestra |
| 2. Monocromador de excitación | 6. Monocromador de emisión |
| 3. Polarizador | 7. Detector |
| 4. Contador de fotones | |

Figura VII.4. Dispositivo simplificado del sistema de fluorímetro que trabaja en condiciones de estado estacionario.



- | | |
|-------------------------------|----------------------------|
| 1. Generador de pulsos | 5. Monocromador de emisión |
| 2. Apertura de la lámpara | 6. Digitalizador |
| 3. Monocromador de excitación | 7. Detector |
| 4. Cámara para la muestra | |

Figura VII.5. Dispositivo simplificado del sistema de fluorímetro que trabaja en condiciones de tiempo resuelto.

CAPÍTULO VIII: Conclusiones

Del presente trabajo sobre la CR de iones radicales de oxetanos se extraen las siguientes conclusiones:

1).- El diseño y la síntesis del *trans,trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxetano **1** ha permitido aclarar aspectos mecanísticos de la CR oxidativa de oxetanos. Así, hechos experimentales presentados en este trabajo son consistentes con que la CR del catión radical de **1** sufriría una fragmentación por pasos. La escisión de **1** por ruptura inicial del enlace C₂-C₃ da lugar a los compuestos utilizados en la fotocicloación de Paterno-Büchi para la síntesis de **1**. Por el contrario, la formación de un fotoproducto nuevo debido a la captura nucleofílica intermolecular del catión radical 1,4 de **1** (localizándose el spin en el oxígeno y la carga en el C₂) por acetonitrilo confirmaría que el mecanismo de la CR oxidativa de **1** es por pasos.

2).- Los resultados experimentales obtenidos sobre la CR reductiva del *trans,trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano por TEF indican que la reacción tiene lugar desde el estado excitado singlete del fotosensibilizador. La fragmentación de los enlaces O-C₂ y C₃-C₄ del anillo da lugar a la formación de productos diferentes a los empleados para la síntesis del oxetano; esta regioselectividad es contraria a la que se había observado

previamente para oxetanos derivados de pares de pirimidínicas. En lugar de observarse el anión radical del fragmento carbonílico, la CR de *trans,trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano transcurre a través del anión radical del *trans*-4-cianoestilbeno, que se detecta por una banda centrada a 500 nm en los espectros de FDL. La evolución espectral de esta especie transitoria en la escala de tiempo de nanosegundos ha desvelado que la isomerización *trans-cis* no ocurre a nivel anión radical.

3).- La eficiencia de la CR por TEF intramolecular en diadas diastereoméricas naproxeno-oxetano más alta en acetonitrilo que en cloroformo, lo cual es consistente con los valores relativos de las constantes de velocidad de la desactivación de fluorescencia en estos disolventes. Además, la estereodiferenciación observada en la fotólisis preparativa [donde la diada (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*S*,3*R*,4*R*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il]metilo **9** reacciona de manera significativamente más rápida que la diada (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*R*,3*S*,4*S*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il]metilo **8**] está de acuerdo con los valores de las constantes de desactivación, k_d (S_1) obtenidos de las medidas de fluorescencia. Sin embargo, la estereodiferenciación es más alta en cloroformo, lo cual puede ser explicado en términos referidos al principio de reactividad/selectividad. La mayor

reactividad de la diada (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*S*,3*R*,4*R*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il]metilo **9** debe de estar relacionada con la mayor contribución de una conformación plegada, en la que existe una interacción significativa entre el cromóforo electrón-dador metoxinaftaleno y el grupo electrón-aceptor 4-cianofenilo. Ello está de acuerdo con los datos obtenidos de NOESY.

4).- Los oxetanos bicíclicos obtenidos por la fotocicloaddición entre aldehídos aromáticos y el 2,3-dihidrofurano fragmentan eficientemente bajo condiciones de TEF usando naftalenos metoxi-sustituídos como sensibilizadores dadores de electrones. El análisis de los fotoproductos ha puesto de manifiesto un proceso de “foto-metátesis”, obteniéndose los correspondientes sistemas carbonil-alqueno. Las constantes de velocidad de desactivación tanto de singlete como de triplete muestran una marcada dependencia respecto a la sustitución del grupo fenilo. Finalmente, se han calculado las variaciones de energía libre $\Delta G_{TE}(S_1)$ y $\Delta G_{TE}(T_1)$, que indican que la reacción desde el estado excitado singlete es un proceso claramente exergónico cuando el oxetano tiene sustituyentes electrón-aceptores en el grupo fenilo de la posición 2. Por el contrario, el proceso desde el estado excitado triplete es siempre endergónico.

RESÚMENES

Resumen.

La ciclorreversión (CR) oxidativa ó reductiva de oxetanos por transferencia electrónica fotoinducida (TEF), no ha sido estudiada en profundidad, a pesar de que este proceso ha despertado un gran interés en la última década en relación con la exploración de nuevas rutas sintéticas y con la reparación fotoquímica del ADN.

Respecto a la via fotooxidativa, teniendo en cuenta los cálculos teóricos y los datos experimentales ya publicados sobre su naturaleza se ha considerado interesante realizar un estudio experimental que aporte nuevos conocimientos acerca del mecanismo de reacción. En este contexto, se ha elegido como sustrato modelo el *trans,trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxetano (**1**) que ha permitido aclarar aspectos mecanísticos de la CR oxidativa de oxetanos. La escisión de **1** por ruptura inicial del enlace C₂-C₃ da lugar a los compuestos utilizados en la fotocicloaddición de Paterno-Büchi para la síntesis de **1**. Por el contrario, la formación de un fotoproducto nuevo debido a la captura nucleofílica intermolecular del intermedio resultante de la fragmentación al enlace O-C₂ por acetonitrilo está de acuerdo con un mecanismo por pasos.

Respecto a la via fotorreductiva, se ha estudiado la CR del sustrato modelo *trans,trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano (**4**) usando el 1-

metoxinaftaleno como fotosensibilizador. Los datos experimentales son consistentes con que la reacción tiene lugar desde el estado singlete del sensibilizador. La fragmentación del anión radical de **4** ocurre por ruptura de los enlaces O-C₂ y C₃-C₄ dando lugar a productos (acetaldehído y 4-cianoestilbeno) diferentes a los usados para la síntesis de **4** por medio de la fotociloadición de Paterno-Büchi. El proceso transcurre a través del anión radical del *trans*-4-cianoestilbeno, que se ha detectado mediante FDL ($\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$).

Además, se ha estudiado la CR reductiva intramolecular utilizando como sustratos el (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*R*,3*S*,4*S*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il] metilo (**8**) y el (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoato de (2*S*,3*R*,4*R*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il] metilo (**9**) tanto en acetonitrilo como en cloroformo. Se ha observado que la fotorreactividad de ambas diadas es más alta en acetonitrilo, mientras que se ha encontrado una estereodiferenciación significativa en cloroformo. Esta estereodiferenciación puede ser atribuida a una conformación plegada predominante para el caso de la diada **9**, donde el anillo naftaleno está dirigido hacia la región del oxetano, permitiendo la transferencia electrónica intramolecular. Esto está de acuerdo con la desactivación de la fluorescencia intramolecular, que es más eficiente en acetonitrilo, mientras

que presenta una mayor esterodiferenciación en cloroformo. Por tanto, se ha podido establecer una buena correlación entre los resultados de las irradiaciones en estado estacionario y las medidas de fluorescencia.

También se ha estudiado la CR reductiva de los oxetanos 2,6-dioxa-3-fenilbiciclo [3.2.0] heptano y el 3-(4-cianofenil)-2,6-dioxabicyclo [3.2.0] heptano resultantes de la fotocicloadición de aldehidos aromáticos con el 2,3-dihidrofurano. En este caso, se ha observado una eficiente fragmentación por transferencia electrónica, usando el 1-metoxinaftaleno y el 2,7-dimetoxinaftaleno como sensibilizadores. Se han determinado las constantes de desactivación tanto de fluorescencia como de triplete del 1-metoxinaftaleno y del 2,7-dimetoxinaftaleno por ambos oxetanos, observándose una marcada dependencia respecto a la sustitución del grupo fenilo. Finalmente, el análisis de los productos ha revelado una "foto-foto-metátesis" donde ambas reacciones, cicloadición y ciclorreversión, han sido inducidas por procesos fotoquímicos.

Resum.

La cicloversió (CR) oxidativa o reductiva d'oxetans per transferència electrònica fotoinducida (TEF), no ha sigut estudiada en profunditat, malgrat que aquest procés ha despertat un gran interès en l'última dècada en relació amb l'exploració de noves rutes sintètiques i amb la reparació fotoquímica de l'ADN.

Respecte a la via fotooxidativa, tenint en compte els càlculs teòrics i les dades experimentals ja publicats sobre la seua naturalesa, s'ha considerat interessant realitzar un estudi experimental que aporte nous coneixements respecte al mecanisme de reacció. En aquest context, s'ha triat com a substrat model el *trans,trans*-2-ciclopropil-3-fenil-4-metiloxet (**1**) que ha permés aclarir aspectes mecanístics de la CR oxidativa d'oxetans. L'escissió del compost **1** per trencament inicial de l'enllaç C₂-C₃ dóna lloc als compostos utilitzats en la fotocicloaddició de Paterno-Büchi per a la síntesi d'**1**. Al contrari, la formació d'un fotoproducte nou coma conseqüència de la captura nucleofílica intermolecular de l'intermedi resultant de la fragmentació a l'enllaç O-C₂ per acetonitril està d'acord amb un mecanisme per passos.

Respecte a la via fotoreductiva, s'ha estudiat la CR del substrat model *trans,trans*-2-(4-cianofenil)-3-fenil-4-metiloxetano (**4**) utilitzant el 1-

metoxinaftalé com fotosensibilitzador. Les dades experimentals són consistents en que la reacció té lloc des de l'estat *single't* del sensibilitzador. La fragmentació de l'anió radical de **4** ocorre per trencament dels enllaços O-C₂ i C₂-C₃ donant lloc a productes (acetaldehid i 4-cianoestilbé) diferents dels usats per a la síntesi de **4** mitjançant la fotociloadició de Paterno-Büchi. El procés transcorre a través de l'anió radical del *trans*-4-cianoestilé, que ha sigut detectat per mitjà de fotólisis de destello láser ($\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$).

A més, s'ha estudiat la CR reductiva intramolecular utilitzant com a substrats el (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoat de (2*R*,3*S*,4*S*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il]metil (**8**) i el (2*S*)-2-(6-metoxinaft-2-il)propanoat de (2*S*,3*R*,4*R*)-[2-(4-cianofenil)-3-feniloxetano-4-il]metil (**9**) tant en acetonitril com en cloroform. S'ha observat que la fotoreactivitat d'ambdós adiadés és més alta en acetonitril, mentre que s'ha trobat una esterodiferenciació significativa en cloroform. Esta estereodiferenciació pot ser atribuïda a una conformació plegada predominant per al cas de l'adiada **9**, on l'anell naftalé està dirigit cap a la regió de l'oxetà, permetent la transferència electrònica intramolecular. Açò està d'acord amb la desactivació de la fluorescència intramolecular, la qual és més eficient en acetonitril, mentre que presenta una major esterodiferenciació en cloroform. Per tant, s'ha pogut establir una bona correlació entre els

resultats de les irradiacions en estat estacionari i les mesures de fluorescència.

També s'ha estudiat la CR reductiva dels oxetans 2,6-dioxa-3-fenilbiciclo [3.2.0] heptà i el 3-(4-cianofenil)-2,6-dioxabiciclo [3.2.0] heptà resultants de la fotocicloadició d'aldehids aromàtics amb el 2,3-dihidrofurà. En aquest cas, s'ha observat una eficient fragmentació per transferència electrònica, utilitzant el 1-metoxinaftalé i el 2,7-dimetoxinaftalé com sensibilitzadors. S'han determinat les constants de desactivació tant de fluorescència com de triplet del 1-metoxinaftalé i del 2,7-dimetoxinaftalé per ambdós oxetans, observant-se una marcada dependència respecte a la substitució del grup fenil. Finalment, l'anàlisi dels productes ha revelat una "foto-foto-metàtesi" on ambdós reaccions, cicloadició i ciclorreversió, han sigut induïdes per processos fotoquímics.

Summary.

The oxidative and/or reductive cycloreversion (CR) of oxetanes has not been systematically investigated, in spite of its considerable biological and synthetical interest.

As regards the photooxidative pathway, taking into account the already published theoretical calculations and experimental results on its mechanistic nature, it appeared interesting to perform additional experimental studies in order to gain further insight into the problem. In this context, *trans,trans*-2-cyclopropyl-3-phenyl-4-methyloxetane (**1**) has been chosen to clarify some mechanistic aspects of the oxidative CR of oxetanes. Splitting of **1** with initial cleavage of C₂-C₃ bond leads back to the substrates employed in the Paterno-Büchi photocycloaddition to synthesize the oxetane. By contrast, initial cleavage of the O-C₂ bond leads to an intermediate which is trapped by acetonitrile in an intermolecular nucleophilic reaction, to give oxazine-like adducts. This is in better agreement with a stepwise mechanism for the oxidative CR of oxetanes.

Concerning the photoreductive pathway, cycloreversion of 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane (**4**) has been achieved using 1-methoxynaphthalene as electron transfer photosensitizer. The experimental results are consistent with the reaction taking place from the singlet excited

state of the sensitizer. Ring splitting of the radical anion $4^{\bullet-}$ occurs with cleavage of O-C₂ and C₃-C₄ bonds, leading to products (acetaldehyde and *p*-cyanostilbene) different from the reagents used in Paterno-Büchi synthesis of **4**. The olefin radical anion involved in the electron-transfer process has been detected by means of laser flash photolysis ($\lambda_{\text{max}} = 500 \text{ nm}$).

Moreover, intramolecular photoinduced electron transfer (PET) cycloreversion of (2*R*,3*S*,4*S*)-[2-(4-cyanophenyl)-3-phenyloxetan-4-yl]methyl (2*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (**8**) and (2*S*,3*R*,4*R*)-[2-(4-cyanophenyl)-3-phenyloxetan-4-yl]methyl (2*S*)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (**9**) has been achieved in acetonitrile and chloroform as solvents. Interestingly, a higher photoreactivity has been found in acetonitrile, while a significant stereodifferentiation has been found in chloroform. This stereodifferentiation can be attributed to the folded conformation which predominates in **9**, with the naphthalene ring directed towards the oxetane region, allowing for the intramolecular electron transfer. Accordingly, intramolecular fluorescence quenching is also more efficient in acetonitrile, whereas stereodifferentiation is markedly higher in chloroform. Thus, a good correlation can be established between the results from steady-state irradiations and fluorescence measurements.

The oxetanes 2,6-dioxa-3-phenylbicyclico [3,2,0] heptane and 3-(4-cyanophenyl)-2,6-dioxabicyclico [3,2,0] heptane, resulting from photocycloaddition of aromatic aldehydes to 2,3-dihydrofuran, have been efficiently cleaved by means of electron-transfer reduction, photoinduced by the electronically excited reductants 1-methoxynaphthalene and 2,7-dimethoxynaphthalene in acetonitrile. Fluorescence, as well as triplet, quenching rates of 1-methoxynaphthalene and 2,7-dimethoxynaphthalene by both oxetanes have been determined, showing a marked dependence on the substitution at the phenyl group. The product analysis has been allowed us to establish a "photo-photo metathesis", where both cycloaddition and cycloreversion processes are induced by photochemical processes.

CONTRIBUCIONES A CONGRESOS

- (1) M. A. Izquierdo, M. A. Miranda y Raúl Pérez, "CICLORREVERSION DE CATIONES RADICALES DE 2,3-DIFENILOXETANOS: INFLUENCIA DE LA SUSTITUCION Y DEL FOTOSENSIBILIZADOR", 1º REUNIÓN QUIMICO-ORGÁNICA DEL MEDITERRANEO, Septiembre **2002**, Alicante (España), poster.
- (2) Izquierdo, M. A.; Miranda, M. A.; Pérez-Ruiz, R., "DIRECT PHOTOPHYSICAL EVIDENCE FOR QUENCHING OF THE TRIPLET STATE OF 2,4,6-TRIPHENYL(THIA)PYRYLIUM SALTS BY 2,3-DIARYLOXETANES", 11th SYMPOSIUM ON UNCONVENTIONAL PHOTACTIVE SYSTEMS, Septiembre **2003**, Lovaina (Bélgica), póster.
- (3) Pérez-Ruiz, R.; Izquierdo, M. A.; Miranda, M. A., "REDUCTIVE PHOTOINDUCED ELECTRON TRANSFER CYCLOREVERSION OF OXETANES CONTAINING A CHIRAL 1-METHOXYNAPHTHALENE AS DONOR", XXth IUPAC SYMPOSIUM ON PHOTOCHEMISTRY, Julio **2004**, Granada (España), póster.
- (4) Pérez-Ruiz, R.; Pancratov, R.; Miranda, M. A., "CHARGE-TRANSFER COMPLEX: CHARACTERIZATION OF A TRIPLET EXCITED STATE", VII CONGRESO DE FOTOQUÍMICA, Junio **2005**, Logroño (España), póster.

- (5) Argüello, J. E., Pérez, R., Miranda, M. A., "CICLORREVERSIÓN DE TRANS-2,2,3-TRIFENIL-4-METILTETANO MEDIANTE TRANSFERENCIA ELECTRÓNICA FOTOINDUCIDA POR SALES DE (TIA)PIRILIO", VII CONGRESO DE FOTOQUÍMICA, Junio 2005, Logroño (España), póster.
- (6) Argüello, J. E., Pérez, R., Miranda, M. A., "NOVEL [4+2] CYCLOADDITION BETWEEN THIOBENZOPHENONE AND ARYL-SUBSTITUTED ALKENES VIA PHOTOINDUCED ELECTRON TRANSFER" XXith IUPAC SYMPOSIUM ON PHOTOCHEMISTRY, Abril, 2006, Kyoto (Japón), comunicación oral.
- (7) Pérez-Ruiz, R.; Miranda, M. A. "MECANISMO DE LA FOTOCICLORREVERSIÓN DE OXETANOS: INFLUENCIA DEL DISOLVENTE EN LA REGIOSELECTIVIDAD" XIV JORNADAS HISPANO-FRANCESAS DE QUÍMICA ORGÁNICA, Junio, 2006, La Manga del Mar Menor, Murcia (España), comunicación oral.

PUBLICACIONES

- 1) M. A. Miranda, M. A. Izquierdo, Raúl Pérez-Ruiz, "Direct Photophysical Evidence for Quenching of the Triplet Excited State of 2,4,6-Triphenyl(thia)pyrylium Salts By 2,3-Diaryloxetanes", *Journal of Physical Chemistry A*, **2003**, *107*, 2478.

- 2) Raúl Pérez-Ruiz, M. A. Izquierdo, M. A. Miranda, "Reductive PET Cycloreversion of Oxetanes: Singlet Multiplicity, Regioselectivity, and Detection of Olefin Radical Anion", *Journal of Organic Chemistry*, **2003**, *68*, 10103.

- 3) Raúl Pérez-Ruiz, S. Gil, M. A. Miranda, "Stereodifferentiation in the Photochemical Cycloreversion of Diastereomeric Methoxynaphthalene-Oxetane Dyads", *Journal of Organic Chemistry*, **2005**, *70*, 1376.

- 4) Raúl Pérez-Ruiz, M. A. Miranda, R. Alle, A. G. Griesbeck "An efficient Carbonyl-Alkene Metathesis of Bicyclic Oxetanes: Photoinduced Electron Transfer Reduction of the Paterno-Büchi Adducts from 2,3-Dihydrofuran and Aromatic Aldehydes", *Photochemistry and Photobiological Sciences*, **2006**, *5*, 51-55.

- 5) Raúl Pérez-Ruiz, Michiel Groeneveld, Ivo H.M. van Stokkum, Rosa Tormos, René M. Williams, Miguel A. Miranda “Fast transient absorption spectroscopy of the early events in photoexcited chiral benzophenone-naphthalene dyads”, *Chemical Physics Letters* , **2006**, en prensa.

ANEXO

Reductive PET Cycloreversion of Oxetanes: Singlet Multiplicity, Regioselectivity, and Detection of Olefin Radical Anion

Raúl Pérez-Ruiz, M. Angeles Izquierdo, and Miguel A. Miranda*

Departamento de Química/Instituto de Tecnología Química UPV-CSIC, Universidad Politécnica de Valencia, Camino de Vera s/n, Apdo. 22012, 46022 Valencia, Spain

mmiranda@qim.upv.es

Received June 24, 2003

Cycloreversion of 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane (**1**) is achieved using 1-methoxy-naphthalene (**2**) as electron-transfer photosensitizer. The experimental results are consistent with the reaction taking place from the singlet excited state of the sensitizer. Ring splitting of the radical anion $1^{\cdot-}$ occurs with cleavage of O–C₂ and C₃–C₄ bonds, leading to products (acetaldehyde and *p*-cyanostilbene) different from the reagents used in the Paterno–Büchi synthesis of **1**. The olefin radical anion involved in the electron-transfer process has been detected by means of laser flash photolysis.

Introduction

During the past few decades, photoinduced electron transfer (PET) processes have attracted considerable interest.¹ They have been intensively studied as fundamental steps in mechanistic and synthetic organic photochemistry and appear to be involved in key biological processes.

Cycloreversion (CR) of oxetanes by PET is important for the photoenzymatic repair of the (6–4) photoproducts of the DNA dipyrimidine sites by photolyase.^{2–5} The oxidative version of this reaction has been achieved using cyanoaromatics, chloranil or (thia)pyrylium salts as electron-transfer photosensitizers.^{6–11} In the case of the (thia)pyrylium salts, CR takes place from the triplet excited state of the photosensitizer and may lead to products different from the reagents employed in the Paterno–Büchi photocycloaddition to synthesize the ox-

etanes. In addition, radical cation intermediates have been detected by laser flash photolysis (LFP).

Only a few reports have appeared on the CR of oxetane radical anions despite their higher biological interest.² Kim et al.^{12–14} have pointed out that the repair of the (6–4) photoproducts of DNA follows a mechanism analogous to the reductive electron-transfer established for cyclobutane pyrimidine DNA dimers. Falvey et al.^{2,15–17} have proposed that reversal of the (6–4) photoproduct to the oxetane intermediate is followed by the photochemical step involving transfer of one electron from a FADH[•] cofactor to the resulting oxetane. The oxetane radical anion then cleaves to provide two pyrimidine units (one of them as radical anion).

To evaluate the proposed mechanism, cycloadducts of 1,3-dimethylthymine with benzaldehyde and benzophenone have been used as model systems and reacted with a variety of electron-donor photosensitizers. This has led to LFP detection of the radical anion of the carbonyl fragment, a clear proof in support of a PET mechanism. On the basis of the fact that fluorescence of the photosensitizer is quenched by the oxetanes, it has been proposed that the reaction takes place from the singlet excited state of the former.

In connection with the mechanistic aspects of the reductive PET CR of oxetanes, the following questions remain still open and deserve further investigations: (i) the multiplicity of the involved excited state, as the

* To whom correspondence should be addressed. Phone: 963877340. Fax: 963879349.

(1) (a) Schmittel, M.; Burghart, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1997, 36, 2550–2589. (b) Müller, F.; Mattay, J. *Chem. Rev.* 1993, 93, 99–117. (c) Kavarnos, C. J.; Turro, N. J. *Chem. Rev.* 1986, 86, 401–449. (d) Mattay, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1987, 26, 825–845.

(2) Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 11375–11376.

(3) Wang, Y.; Caspar, P. P.; Taylor, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 5510–5519.

(4) Sancar, A. *Chem. Rev.* 2003, 42, 6747–6753.

(5) Cichon, M. K.; Arnold, S.; Caroll, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2002, 41, 767–770.

(6) Nakabayashi, K.; Kojima, J. I.; Tanabe, K.; Yasuda, M.; Shima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1989, 62, 96–101.

(7) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *Org. Lett.* 2001, 3, 1965–1967.

(8) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *J. Org. Chem.* 2002, 67, 4138–4142.

(9) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 6532–6533.

(10) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A. *Chem. Commun.* 2003, 3, 364–365.

(11) Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Pérez-Ruiz R. *J. Phys. Chem. A* 2003, 107, 2478–2482.

(12) Kim, S.-T.; Malhotra, K.; Smith, C. A.; Taylor, J. S.; Sancar, A. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 8535–8540.

(13) Kim, S.-T.; Malhotra, K.; C. A.; Taylor, J. S.; Sancar, A. *Photochem. Photobiol.* 1996, 63, 292–295.

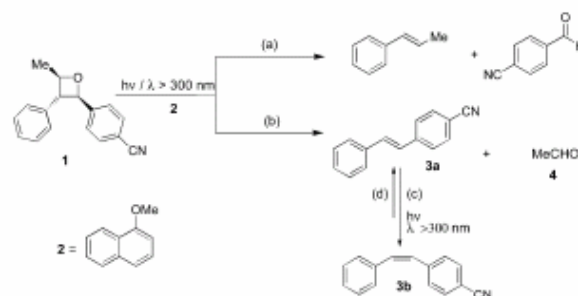
(14) Hitomi, K.; Nakamura, H.; Kim, S.-T.; Mizukoshi, T.; Ishikawa, T.; Iwai, S.; Todo, T. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 10103–10109.

(15) Joseph, A.; Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 11219–11225.

(16) Joseph, A.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3145–3146.

(17) Joseph, A.; Falvey, D. E. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2002, 1, 632–635.

SCHEME 1



occurrence of fluorescence quenching may or may not be associated with the actual ring splitting reaction, (ii) the location of spin and charge in the intermediates, as in principle the radical anion of the olefin fragment could also be formed, and (iii) the regioselectivity of CR, with special attention to the possibility of cleavage leading to products different from the reagents used for the Paterno–Büchi synthesis of oxetanes.

Therefore, in the present work, the behavior of 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane (**1**) under electron-transfer conditions has been examined. By contrast with previous results on 2-phenyl and 2,2-diphenyl systems,^{15–17} the 2,3-diphenyl substitution could result in the formation of stilbenes, as it has been observed for the oxidative CR of oxetanes.^{7–9} On the other hand, the electron-withdrawing substituent at the 2-phenyl group could stabilize the olefin radical anion relative to the carbonyl-derived species. 1-Methoxynaphthalene (**2**) has been chosen as photosensitizer in view of its good electron-donor properties¹⁸ ($E^*_{D^+D} = -2.49$ V).

The PET process between **1** and **2** has been studied in detail in order to gain further insight into the mechanistic aspects of the reductive CR of oxetanes. Although both singlet and triplet quenching have been observed, the calculated free energy changes, together with product studies in the presence of triplet quenchers, clearly support involvement of the singlet excited state in the electron-transfer reaction. These studies have provided clear evidence for the involvement of olefin radical anion intermediates.

Finally, instead of leading to the retro-Paterno–Büchi process (Scheme 1, pathway a), the reaction proceeds with the opposite regioselectivity with cleavage of the O–C₂ and C₃–C₄ bonds (Scheme 1, pathway b).

Results and Discussion

Steady-State Irradiations. Oxetane **1** was prepared by Paterno–Büchi photocycloaddition of β -methylstyrene to *p*-cyanobenzaldehyde.¹¹ It was irradiated ($\lambda = 300$ nm) in acetonitrile, under argon, in the presence of catalytic amounts of 1-methoxynaphthalene (**2**). The reaction was followed by ¹H NMR and GC–MS and resulted in the production of *cis-p*-cyanostilbene (**3b**) as main photopro-

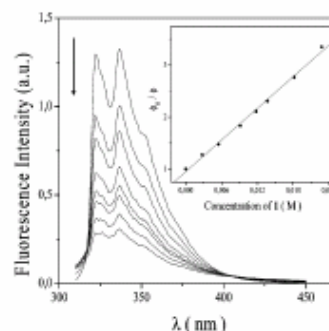


FIGURE 1. Quenching of the fluorescence of **2** in the presence of increasing amounts of **1**. Inset: Stern–Volmer plot to obtain $k_q(S_1)$.

duct, together with small amounts of *trans-p*-cyanostilbene (**3a**). The **3b/3a** ratio after 30 min of irradiation was found to be ca. 4/1. Acetaldehyde (**4**) was also detected. To check whether **3b** could be formed from **3a** by a rapid *trans*–*cis* isomeration, solutions of both isomers were separately irradiated in the presence of **2** under the same conditions. In the two cases, photoequilibrium mixtures strongly shifted toward **3b** were obtained. Thus, the reductive PET reaction of oxetane **1** follows pathways b + c of Scheme 1. These results contrast with previous reports,^{2,15–17} where CR of oxetane radical anions with different substitution exhibits the opposite regioselectivity, leading to the Paterno–Büchi precursors (Scheme 1, pathway a).

Fluorescence Quenching. To disclose the nature of the excited state involved in the PET process, the fluorescence of 1-methoxynaphthalene (**2**) was studied in the presence of increasing amounts of **1**.

The fluorescence intensity gradually decreased (see Figure 1), indicating significant quenching by the oxetane. The quenching rate constant $k_q(S_1)$ was obtained from the Stern–Volmer analysis (eqs 1 and 2, inset of Figure 1):

$$\Phi_0/\Phi = 1 + K_{SV}[\text{oxetane}] \quad (1)$$

$$K_{SV} = \tau_s k_q(S_1) \quad (2)$$

(18) (a) Marouli, A. J.; Arnold, D. R. *Synthesis* 1979, 10, 819–820. (b) Marouli, A. J.; Arnold, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 7355–7356.

The value of the Stern–Volmer constant (K_{SV}) was found to be 101 M^{-1} . Taking into account the fluorescence lifetime (τ_f) reported for **2** in acetonitrile (13.6 ns),^{18a} the rate constant for singlet quenching can be estimated as $k_q(S_1) = 7.4 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. From these data, oxetane **1** quenches the fluorescence of **2** at a nearly diffusion controlled rate.

Based on the $k_q(S_1)$ value, the relative contributions of the competing pathways resulting in the deactivation of the singlet excited state of **2** in the presence of different concentrations of **1** were determined: fluorescence emission, fluorescence quenching, and intersystem crossing. Competition between them should be governed by the respective rate constants and by the quencher concentration.

The rate constant of fluorescence (k_f) and intersystem crossing (k_{isc}) are intrinsic properties of the photosensitizer. The values for **2** were calculated from eqs 3 and 4, where the quantum yields of fluorescence (Φ_f) and intersystem crossing (Φ_{isc}) have been taken as 0.36 and 0.64, respectively.¹⁹ The resulting values for the rate constants were $k_f = 2.6 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$ and $k_{isc} = 4.7 \times 10^7 \text{ s}^{-1}$, respectively.

$$\tau_s k_f = \Phi_f \quad (3)$$

$$\tau_s k_{isc} = \Phi_{isc} \quad (4)$$

Hence, under the preparative irradiation conditions ($[I] = 10^{-2} \text{ M}$), quenching of the excited singlet of **2** by **1** is the major deactivation pathway (50%). However, under these conditions there is still some residual fluorescence (18%), and a significant amount of excited molecules (32%) intersystem cross to the excited triplet state. Therefore, the observation of fluorescence quenching alone does not allow to rule out the possibility that the PET CR of oxetane **1** could take place from the excited triplet state of the photosensitizer.

Time-Resolved Studies. The possible involvement of the sensitizer triplet state in the electron-transfer reaction depends on both the triplet yield and the rate constant of triplet quenching. As the triplet of **2** is significantly populated even in the presence of **1**, it could in principle be reactive excited state. The feasibility of this hypothesis was checked by means of LFP. Excitation of **2** at 308 nm resulted in an intense peak at 435 nm, which was assigned to the characteristic triplet–triplet absorption of **2**.¹⁹ This experiment was also performed upon addition of increasing amounts of **1** to identify the possible transient reaction intermediates and to determine the triplet quenching rate constant. In the presence of **1**, a diminished absorption at 435 nm was observed and a new intense signal appeared around 500 nm which was tentatively assigned to the *trans-p*-cyanostilbene radical anion ($3a^{\cdot-}$) (Figure 2).

To confirm the assignment, this species was independently generated from its neutral precursor. For this purpose, 1-methoxynaphthalene (**2**) was not a suitable photosensitizer, due to the intense absorption band exhibited by *trans-p*-cyanostilbene at the excitation wavelength of 308 nm (Figure 3).

(19) Yamaji, M.; Sekiguchi, T.; Hocino, M.; Shizuka, H. *J. Phys. Chem.* 1992, 96, 9353–9359.

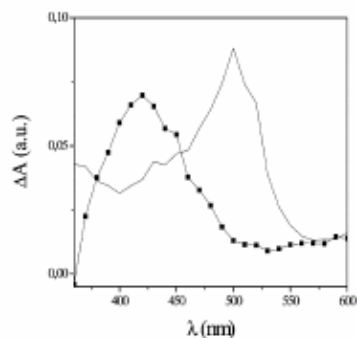


FIGURE 2. Transient absorption spectra obtained upon LFP ($\lambda = 308 \text{ nm}$) of **2** (10^{-4} M), in acetonitrile, under argon: in the absence of quencher (■) and in the presence of $1.43 \times 10^{-3} \text{ M}$ of **1** (●). Spectra recorded $1 \mu\text{s}$ after the laser pulse.

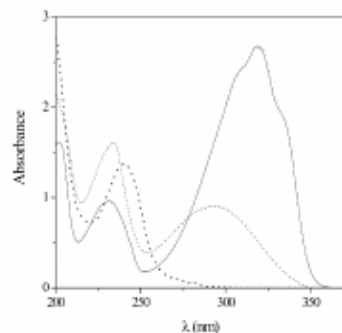


FIGURE 3. UV-vis absorption spectra of **1** (⋯), **3a** (—), and **3b** (---) in acetonitrile at $7.14 \times 10^{-5} \text{ M}$.

Hence, 2,6-dimethoxynaphthalene (DMN) was chosen as an alternative photosensitizer, as it absorbs at significantly longer wavelengths and can be selectively excited at 355 nm. As a matter of fact, the transient species obtained upon 355 nm LFP of DMN in the presence of **3a** (Figure 4A) was similar to the intermediate formed upon the PET CR of oxetane **1**. Both species presented similar absorption bands with maxima around 500 nm and decayed with comparable kinetics (Figure 4B). By contrast, when *cis-p*-cyanostilbene (**3b**) was submitted to LFP in the presence of DMN, under identical conditions, a broader band with a higher absorption beyond 540 nm was obtained, attributable to the corresponding radical anion $3b^{\cdot-}$ (Figure 4A); its decay was slower than that of $3a^{\cdot-}$ (Figure 4B). From the spectral evolution of $3a^{\cdot-}$ and $3b^{\cdot-}$ with time, it is clear that no appreciable interconversion occurs; thus, *trans-cis* isomerization does not appear to take place at the radical anion stage.

These results allow to conclude that the primary process in the CR of **1** photosensitized by **2** is formation of **3a** via its radical anion. The extensive isomerization to the *cis* isomer **3b** is not a PET reaction; it simply

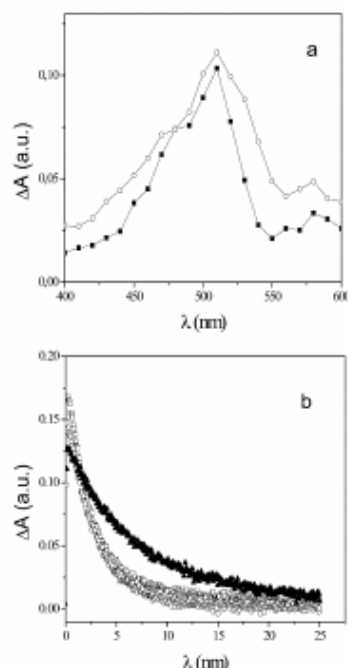


FIGURE 4. (a) Transient absorption spectra obtained upon LFP ($\lambda = 355$ nm) of DMN (8.5×10^{-4} M), in acetonitrile, under argon, in the presence of 1.43×10^{-3} M 3a (●) and 3b (○). Spectra recorded at $0.4 \mu\text{s}$ after the laser pulse. (b) Decay traces of the transient absorption at 510 nm in the presence of 1.43×10^{-3} M 1 (□), 3a (○), and 3b (▲).

reflects the fact that, at the wavelength employed for the preparative irradiations (300 nm), the molar absorption coefficient of 3a is much higher than that of 3b (see Figure 3). As a consequence, photoequilibrium mixtures overwhelmingly enriched in *cis-p*-cyanostilbene (3b) are obtained.

As stated above, significant amounts of triplet 2 are formed in the presence of concentrated oxetane, despite the efficient fluorescence quenching. Then, the question arises whether the triplet could be involved in the electron-transfer process, what would require as a first condition the existence of observable quenching of triplet 2 by 1. Indeed, such triplet quenching did actually occur. The corresponding rate constant $k_q(T_1)$ was determined from the decay traces obtained for the T–T absorption of 2 in the presence of increasing amounts of 1 (Figure 5). By plotting the reciprocal lifetimes ($1/\tau$) against the concentration of oxetane, a linear relationship was obtained (see insert of Figure 5). The slopes of the straight lines correspond to $k_q(T_1)$ according to eq 5.

$$1/\tau = k_0 + k_q(T_1)[\text{oxetane}] \quad (5)$$

Operating in this way, the value obtained for the triplet quenching rate constant was $k_q(T_1) = 4.9 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

10106 *J. Org. Chem.*, Vol. 68, No. 26, 2003

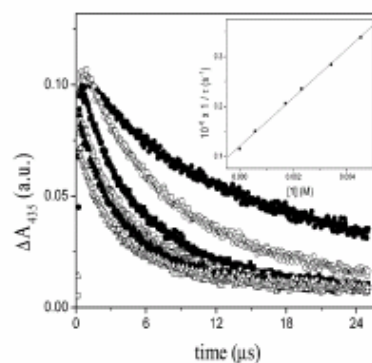


FIGURE 5. Decay traces of the T–T absorption of 2 (10^{-4} M) measured at 435 nm in the presence of increasing amounts of 1: 0 M (●), 5.7×10^{-4} M (○), 1.7×10^{-3} M (■), 2.3×10^{-3} M (□), 3.4×10^{-3} M (▲), 4.5×10^{-3} M (△). Inset: Plot of $1/\tau$ against concentration of 1 to obtain $k_q(T_1)$.

Singlet vs Triplet Electron Transfer. The free energy changes associated with electron transfer from both the singlet and the triplet excited state were estimated using the Weller²⁰ equation (eq 6):

$$\Delta G_{ET} (\text{kcal/mol}) = 23.06 [E_D^{++} - E_{A/A^{\bullet-}}] - E^*(S_1 \text{ or } T_1) \quad (6)$$

The reduction potential, $E_{A/A^{\bullet-}}$, of 1 was measured by cyclic voltammetry in acetonitrile, under argon. Its experimental value after the first scan was -1.52 V vs SCE. The oxidation potential (E_D^{++}) of 2 as well as its singlet and triplet energies E^* (S_1 or T_1) have been previously measured.^{21,22} Their corresponding values are 1.38 V vs SCE, 89.3 and 59.8 kcal/mol. Therefore, the $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ values were estimated by fitting the above data into eq 6; they were found to be -22.4 kcal/mol and $+7$ kcal/mol, respectively. Hence, PET from the singlet excited state would be an exergonic process, while the mechanism from the triplet excited state does not appear to be thermodynamically feasible.

Steady-State and Time-Resolved Studies in the Presence of Competing Quenchers. To establish in an unambiguous way the nature of the excited state of 2 involved in the CR of 1, additional experiments were performed in the presence of competing quenchers such as oxygen and 1,3-cyclohexadiene (CHD). Both O_2 and CHD were found to quench the fluorescence of 2, though with different rate constants. Figure 6 shows the two Stern–Volmer plots; from the linear relationships K_{SV} were found to be 446 M^{-1} (O_2) and 11.9 M^{-1} (CHD). Then, the corresponding $k_q(S_1)$ values were $3.3 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ and $8.2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, respectively.

On the other hand, the triplet excited state of 2 was also quenched by O_2 and CHD with nearly diffusion-

(20) Weller, A. *Z. Phys. Chem. (Weinheim)* 1982, 133, 93–98.

(21) Zweig, A.; Maurer, A. H.; Roberts, B. C. *J. Org. Chem.* 1967, 32, 1322–1329.

(22) Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, C. L. *Handbook of Photochemistry*, 2nd ed.; Marcel Dekker: New York, 1993; pp 33 and 115.

TABLE 1. Relative Contribution of the Different Pathways Resulting in Deactivation of Both the Singlet and Triplet Excited State of 2 by 1, O₂ and CHD, Together with the Relative CR Efficiencies^a

	F ^b	singlet quenching			ISC ^d	triplet quenching			CR ^f
		Q(1) ^c	Q(O ₂) ^c	Q(CHD) ^c		T(1) ^e	T(O ₂) ^e	T(CHD) ^e	
1	18	50			32	28			100
1 + CHD	17	48		5	30		30		90
1 + O ₂	6	17	67		10	10			33

^a Experimental conditions: 1 and CHD, 10⁻² M; O₂, 9.1 × 10⁻³ M; 2, 10⁻³ M; solvent, acetonitrile. ^b Fluorescence. ^c Fluorescence quenching. ^d Intersystem crossing. ^e Triplet quenching. ^f Relative CR efficiency. All values are given in percent.

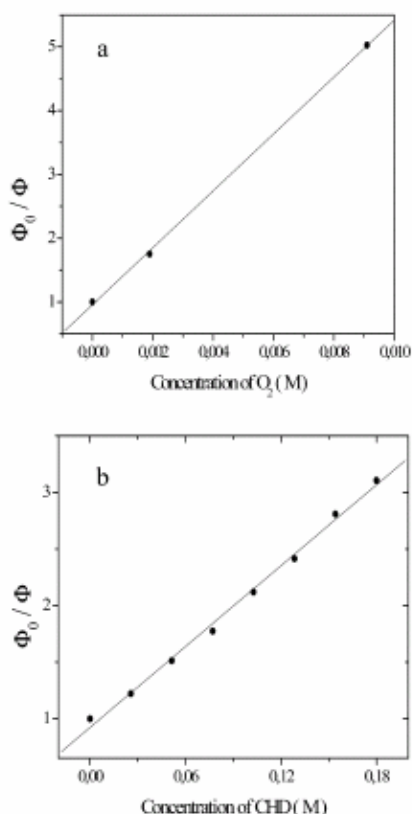


FIGURE 6. Stern-Volmer plot for the quenching of fluorescence of 2 in the presence of increasing amounts of (a) O₂ and (b) CHD to obtain the $k_q(S_1)$ values.

controlled rate ($k_q(T_1)$) ca. $5 \times 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ in the two cases). For example, the decay traces for the T-T absorption in the presence of increasing amounts of CHD are shown in Figure 7A, while the linear relationships between the reciprocal triplet lifetimes and the CHD concentrations are given in Figure 7B.

Therefore, the relative contributions of the different pathways resulting in the deactivation of the singlet and triplet excited state of 2 in the presence of 1, O₂, and CHD were determined. This was done taking into account the

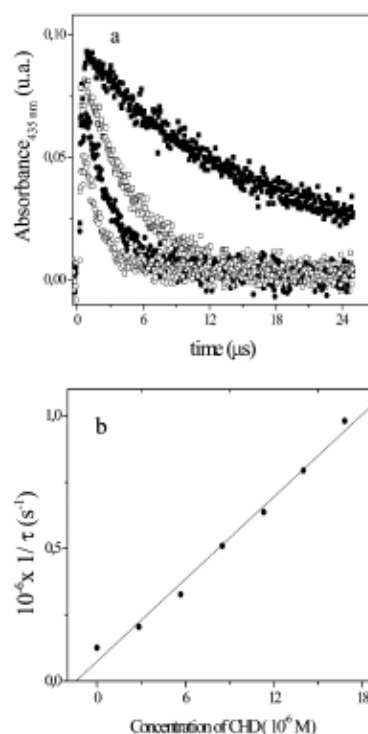


FIGURE 7. (a) Decay traces of the T-T absorption of 2 (10⁻⁴ M) measured at 435 nm, under argon, in the presence of increasing amounts of CHD: 0 M (■), 2.85 × 10⁻⁶ M (□), 5.68 × 10⁻⁶ M (●), 1.4 × 10⁻⁵ M (○). (b) Linear relationship to obtain $k_q(T_1)$.

above values of k_T , k_{isc} , $k_q(S_1)$, and $k_q(T_1)$, as well as the quencher concentration. As shown in Table 1, addition of 10⁻² M CHD does not produce significant quenching of the fluorescence of 2.

Under these conditions, reaction of the singlet excited state of 2 with oxetane 1 still continues to be the major singlet deactivation pathway. By contrast, quenching of triplet 2 (which is formed in nearly the same amounts) by CHD competes favorably with that by 1, providing the major triplet deactivation pathway. Thus, inhibition of the CR of 1 by addition of CHD would be an excellent

probe for the involvement of the triplet excited state of the photosensitizer in the process.

On the other hand, dissolved O₂ appears to be a suitable quencher of both the singlet and triplet excited states of 2. This is clear from the data of Table 1, following the same reasoning as above. Thus, combined preparative experiments using both CHD and O₂ as quenchers should allow to draw clear conclusions concerning the multiplicity of the photosensitizer excited-state involved in the PET CR of oxetane 1.

Accordingly, mixtures of 1 (10⁻² M) and 2 (10⁻³ M) were irradiated in the presence of either CHD (10⁻² M) or O₂ (9.1 × 10⁻³ M) at the same concentrations used for the quenching experiments. The results are also given in Table 1. The small effect produced by CHD, together with the clear inhibition produced by O₂, allows to conclude that the reaction takes place from the singlet excited state of 2.

Conclusions

Unambiguous experimental evidence has been obtained supporting that the reductive PET cycloreversion of oxetane 1 mediated by 1-methoxynaphthalene takes place from the singlet excited state of the photosensitizer. By contrast with the regioselectivity previously observed for the analogous reaction of thymine-derived oxetanes, splitting of 1 occurs with cleavage of the O–C₂ and C₃–C₄ bonds, leading to products different from the reagents used in the Paterno–Büchi synthesis. Finally, the radical anion of *p*-cyanostilbene is observed, instead of the radical anion of the carbonyl fragment.

Experimental Section

Chemicals. 1-Methoxynaphthalene (2) and 2,6-dimethoxynaphthalene (DMN) were commercially available. Oxetane 1 was prepared via Paterno–Büchi photocycloaddition of 4-cy-

anobenzaldehyde and *trans*-β-methylstyrene.¹¹ Compounds 3a and 3b were synthesized as previously described, by following the modified Wittig–Hörner reaction.²³

Cycloreversion Reaction. A solution of oxetane 1 (10⁻² M) with photosensitizer 2 (10⁻³ M) in CH₃CN (2 mL) was placed in a quartz tube and bubbled with argon. Then, the solution was irradiated during 30 min in a multilamp photoreactor, using 8 W lamps (4×) with emission maximum at λ_{max} = 300 nm. The reaction was followed by GC–MS and ¹H NMR spectroscopy. Control experiments showed that CR does not take place in the dark or in the absence of photosensitizer.

Cyclic Voltammetry. The redox potentials were measured by cyclic voltammetry. All measurements were made in acetonitrile containing tetrabutylammonium perchlorate (0.1 M) as supporting electrolyte, using a glassy carbon working electrode and ferrocene in acetonitrile (5 mg in 30 mL) as standard, E_{pa} = 423 mV and E_{pc} = 345 mV. The scan rate was 400 mV/s. Potentials are reported with respect to the saturated calomel electrode (SCE) as reference.

Fluorescence Spectroscopy. The steady-state fluorescence spectra were obtained with a FS 900 spectrofluorimeter equipped with a 450 W xenon lamp. The samples were placed into quartz cells of 1 cm path length. 1-Methoxynaphthalene concentration was fixed adjusting the absorbance of the solution at an arbitrary value between 0.2 and 0.3.

Time-Resolved Absorption Spectroscopy. The laser flash photolysis system was based on a pulsed XeCl Excimer Laser, using 308 nm as excitation wavelength. The single pulses were ca. 17 ns duration and the energy was ca. 100 mJ/pulse. A Lo255 Oriol xenon lamp was employed as detecting light source. The laser flash photolysis apparatus consisted of the pulsed laser, the Xe lamp, a monochromator, a photomultiplier (PMT) system, and an oscilloscope. The output signal from the oscilloscope was transferred to a personal computer for study.

Acknowledgment. Financial support by the MCYT (Grant No. BQU2001-2725) is gratefully acknowledged. JO034890N

(23) (a) Singh, A. K.; Karvoh, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2001, 395–401. (b) Šaus, E. J.; Wilson, C. V. *J. Org. Chem.* 1961, 26, 5243.

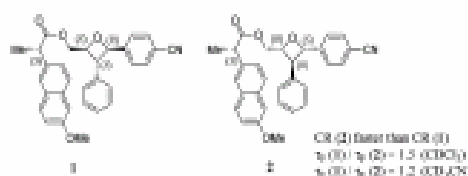
Stereodifferentiation in the Photochemical Cycloreversion of Diastereomeric Methoxynaphthalene-Oxetane Dyads

Raúl Pérez-Ruiz,[†] Salvador Gil,[‡] and Miguel A. Miranda^{*†}

Departamento de Química/Instituto de Tecnología Química UPV-CSIC, Universidad Politécnica de Valencia, Camino de Vera s/n, Apartado 22012, 46102 Valencia, Spain, and Departamento de Química Orgánica, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

miranda@iqo.upv.es

Received July 27, 2004



Intramolecular PET cycloreversion of oxetanes **1** and **2** has been achieved in acetonitrile and chloroform as solvents. Interestingly, a higher photoreactivity has been found in acetonitrile, while a significant stereodifferentiation has been found in chloroform. This stereodifferentiation can be attributed to the folded conformation which predominates in **2**, with the naphthalene ring directed toward the oxetane region, allowing for the intramolecular electron transfer. Accordingly, intramolecular fluorescence quenching is also more efficient in acetonitrile, whereas stereodifferentiation is markedly higher in chloroform. Thus, a good correlation can be established between the results from steady-state irradiations and fluorescence measurements.

Introduction

A variety of DNA lesions with known mutagenic, carcinogenic, and lethal effects can be formed by the exposure of cells to UV-radiation.^{1,2} They include cyclobutane pyrimidine dimers and (3-4) photoproducts.^{3,4} The latter (with higher mutagenic potential) are formed through a Paterno-Büchi photoaddition between two adjacent pyrimidines in the DNA duplex; the resulting oxetane rearrange to the final (3-4) photoproducts.⁵

Repair of the (3-4) photoproducts in DNA follows a mechanism analogous to the reductive electron transfer established for cyclobutane pyrimidine DNA dimers.⁶⁻⁸

This process is enzymatically achieved by photolyase,⁹ whose mode of action involves photochemical transfer of one electron from a reduced and deprotonated flavin (FADH⁻)^{10,11} to an oxetane. Subsequently, the oxetane radical anion cleaves to provide one neutral pyrimidine plus one pyrimidine radical anion.

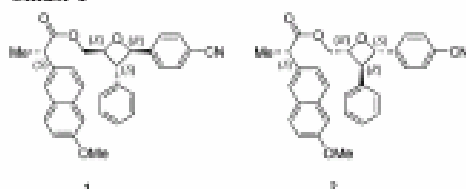
Despite its biological interest, only a few reports have appeared on the cycloreversion (CR) of oxetane radical anions generated by photoinduced electron transfer (PET).¹² Cycloadducts of 1,3-dimethylhydrazine with benzaldehyde and benzophenone have been used as model systems to study their PET reactions with a variety of electron-donor photosensitizers.¹³⁻¹⁵ The radical anion of

* Phone: 963877940. Fax: 963879349.

[†] Universidad Politécnica de Valencia.[‡] Universidad de Valencia.(1) Taylor, J. B. *J. Chem. Educ.* 1980, 57, 835-841.(2) Taylor, J. B. *Acc. Chem. Res.* 1984, 17, 75-82.(3) Hecht, P. F.; Hartman, R. F.; Ross, S. D. *Chem. Soc. Rev.* 1995, 24, 289-297.(4) Smith, C. A.; Wang, M.; Jiang, H.; Cho, L.; Bao, X.; Taylor, J. B. *Biochemistry* 1998, 37, 4145-4154.(5) Taylor, J. B.; Wang, S. *Tetrahedron* 1981, 37, 2879-2890.(6) Kim, E.-T.; Malhotra, K.; Smith, C. A.; Taylor, J. B.; Baner, A. *J. Biol. Chem.* 1994, 269, 8235-8240.(7) Kim, E.-T.; Malhotra, K.; Smith, C. A.; Taylor, J. B.; Baner, A. *Photochem. Photobiol.* 1996, 63, 289-295.(8) Hiron, K.; Nakamura, H.; Kim, S.-T.; Srinivasan, T.; Iwai, E.; Tada, T. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 10102-10109.(9) Clein, M. K.; Arnold, R.; Cundl, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 2002, 41, 767-770. Baner, A. *Chem. Rev.* 2000, 100, 2263-2287.(10) Epps, R.; Wilkerson, R.-U.; Cundl, T. *J. Am. Chem. Soc.* 1997, 119, 7440-7451.(11) Hartman, R. F.; Ross, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1991, 113, 2629-2630.(12) Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 1172-1176.(13) Joseph, A.; Prakash, G.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 1129-1135.(14) Joseph, A.; Falvey, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 2142-2145.

Photochemical Cycloreversion of *MM*-Oxetane Dyes

Chart 1



the carbonyl fragment has been detected by means of laser flash photolysis (LFP), which supports an electron-transfer mechanism. Taking into account that the photosensitizer fluorescence is quenched by oxetanes, it has been proposed that the reaction occurs from the singlet excited state.

More recently, the mechanistic aspects of the reductive intermolecular CR of the model compound 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane using 1-methoxynaphthalene (1-MN) as the electron-donor photosensitizer have been studied.²⁴ Clear evidence has been obtained confirming that CR of the oxetane takes place from the singlet excited state of the sensitizer. Ring splitting of the oxetane radical anion occurs with cleavage of the O–C₂ and C₃–C₄ bonds, leading to products (acetaldehyde and *p*-cyanostilbene) different from the reagents used in the Paterno–Büchi synthesis of the oxetane. Moreover, the radical anion of *p*-cyanostilbene involved in the PET process has been detected by LFP.

As 1-MN has been shown to be a good electron-donor photosensitizer for the CR of *p*-cyanophenyl-substituted oxetanes, it appeared interesting to study the analogous intramolecular processes in oxetanes 1 and 2, which contain a chiral methoxynaphthalene covalently linked to the oxetane ring (Chart 1).

The main goal of this work was to detect a possible stereodifferentiation in the intramolecular PET process, either in the quenching of the reactive singlet excited state or in the kinetics of oxetane disappearance with formation of CR photoproducts.

For this purpose, compounds 1 and 2 have been submitted to preparative photolysis and fluorescence (steady-state as well as time-resolved) studies, in both acetonitrile and chloroform, to compare their photophysical and photochemical behavior.

Cycloreversion has been found to occur with cleavage of the O–C₂ and C₃–C₄ bonds. Interestingly, there is a significant stereodifferentiation in chloroform, while a higher photoreactivity is observed in acetonitrile. Accordingly, intramolecular fluorescence quenching is also more efficient in acetonitrile, whereas stereodifferentiation is markedly higher in chloroform. Thus, a good correlation can be established between the results from steady-state irradiations and fluorescence measurements.

Results and Discussion

Synthesis of Oxetanes 1 and 2. The target compounds 1 and 2 were prepared by esterification of (S)-

naprozen (NPK) with racemic 2-(*p*-cyanophenyl)-4-hydroxymethyl-3-phenyloxetane, synthesized in turn by Paterno–Büchi photocycloaddition of *p*-cyanobenzaldehyde and *trans*-cinnamyl alcohol. The resulting mixture was separated by high performance liquid chromatography (HPLC) leading to the pure diastereomers 1 and 2.

The structural assignment was made on the basis of ¹H and ¹³C NMR spectroscopy, using NOE data to clarify the unnumbered aromatic region. This information was checked against the MOPAC (AM1) calculations, which allowed us to obtain the optimized folded and extended geometries for the two compounds, 1 and 2 (see Supporting Information, pages S18 and S19). NOESY experiments (Figures 1 and 2) were performed to establish the relative stereochemistry of the chiral centers; their results were consistent with a 2*R*, 3*S*, 4*S* configuration for isomer 1 and the opposite one (2*S*, 3*R*, 4*R*) for 2. Some conclusions were drawn from NOESY data: In compound 1, a clear interaction was observed between the methyl group ($\delta = 1.28$ ppm) and H₁ ($\delta = 3.28$ ppm). This was absent in compound 2, where the methyl protons interacted instead with the methylene group ($\delta = 4.39$ ppm) and with the ortho protons of the phenyl substituent at C₂. Besides, the methoxy group of 2 presented a small but clear interaction with the *p*-cyanophenyl protons that could not be observed for 1.

A closer inspection of the aromatic region (see Figures 1b and 2b) showed a clear correlation between the naproxen protons and the *p*-cyanophenyl group in isomer 2. A less clear situation resulted for 1, where the chemical shifts of the relevant protons were too close to observe a hypothetical NOE effect.

To ensure that similar intensity NOE effects were being compared for 1 and 2, a 50:50 mixture of both diastereomers in CDCl₃ was prepared. From its NOESY spectra, essentially the same conclusions were drawn (whenever possible). This allowed us to validate the observed NOE effects and to conclude that they were intramolecular in nature.

Taking into account the whole ensemble of NOE data and the optimized geometries according to MOPAC (AM1) calculations, it was concluded that a folded conformation predominates in 2, with the naphthalene ring directed toward the oxetane region; by contrast, an extended conformation with the naphthalene ring pointing to the external region appears to be preferred in the case of 1. This is in good agreement with the number and strength of the interactions found between the aromatic protons of the naphthalene ring and those of the *p*-cyanostilbene group, which were more important for 2 (see above).

Photosensitized Cycloreversion of 1 and 2. The two diastereomeric oxetanes 1 and 2 were separately irradiated at $\lambda_{exc} = 300$ nm in acetonitrile, under nitrogen. As outlined in Scheme 1, the main photoproducts were *cis*-*p*-cyanostilbene (2b) and the naproxen ester of 2-hydroxycinnaldehyde (4). This result is analogous to that of the previously reported intermolecular process,²⁴ where cleavage of the O–C₂ and C₃–C₄ bonds was also observed.

To compare the photoreactivity of 1 and 2 under identical conditions and to follow the reaction by ¹H NMR, direct irradiation of a 1:1 diastereomeric mixture

(15) Joseph, A.; Fitvey, D. E. *Photochem. Photobiol. Sci.* 2003, 1, 622–625.

(16) Pérez-Buñ, R.; Izquierdo, M. A.; Mirón, M. A. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 10123–10126.

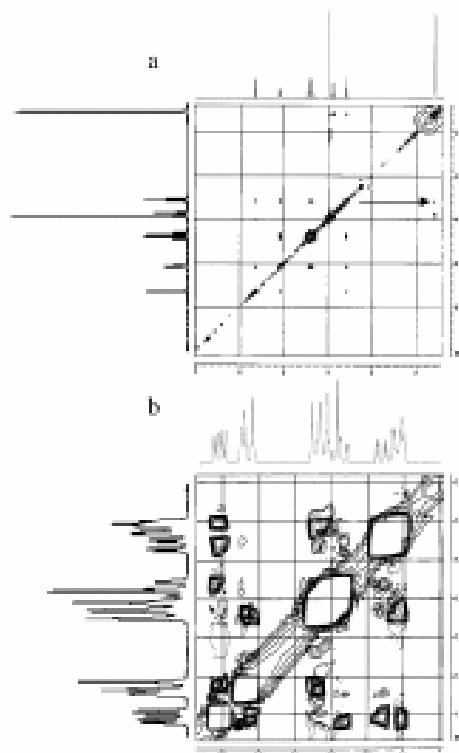


FIGURE 1. (a) Aliphatic and (b) aromatic part of the phase-sensitive 2D NOESY spectrum of **1** recorded in CDCl_3 .

was performed using deuterated chloroform and acetonitrile as solvents. At the beginning of the reaction, the two doublets in the region $\delta = 6.80\text{--}6.80$ ppm, corresponding to the H_2 protons of the oxetane rings of **1** and **2**, were of the same intensity. These signals decreased with increasing irradiation time, giving rise to a new AB system centered at $\delta = 6.88$ ppm in chloroform and $\delta = 6.80$ ppm in acetonitrile, corresponding to the olefinic protons of *cis-p*-cyanostilbene.

The relevant part of the ^1H NMR spectra is shown in the Supporting Information, page S25. It is remarkable that a significant stereodifferentiation was found in chloroform, where compound **2** (monitored through its more deshielded doublet) reacted faster than its diastereomer **1**. On the other hand, higher conversions were achieved in acetonitrile after shorter irradiation times; however, a lower stereodifferentiation was observed in this solvent. This is in agreement with the fact that reactivity differences are usually better observable when the reaction is not too fast.

Intramolecular Interactions in the Ground and Excited States. To gain some insight into the mechanistic aspects of the reaction, experimental studies were

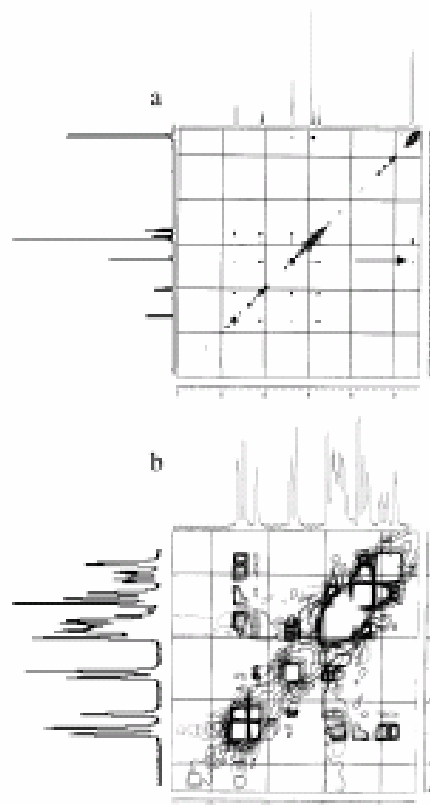


FIGURE 2. (a) Aliphatic and (b) aromatic part of the phase-sensitive 2D NOESY spectrum of **2** recorded in CDCl_3 .

carried out looking for intramolecular interactions in the ground and the excited states. Thus, the ultraviolet absorption spectra of **1**, **2**, NPX, and 2-(*p*-cyanophenyl)-4-hydroxymethyl-3-phenyloxetane were recorded in acetonitrile and chloroform, and then difference spectra [**1** - (NPX + oxetane)] and [**2** - (NPX + oxetane)] were obtained. Figure 3 shows the results in acetonitrile. Further material can be found in the Supporting Information, pages S30–S34. Interestingly, a new band was clearly observed at 336–337 nm in both compounds that can be attributed to a CT ground-state complex.

Previously, the fluorescence emission as well as the triplet-triplet (T-T) absorption of 1-methoxynaphthalene (1-MN) has been studied in the presence of increasing amounts of 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane, to establish the nature of the excited state involved in the intermolecular PET process.²¹ Although both singlet and triplet quenching were observed, product studies in the presence of triplet quenchers, together with the calculated free energy changes, provided a clear

SCHEME 1

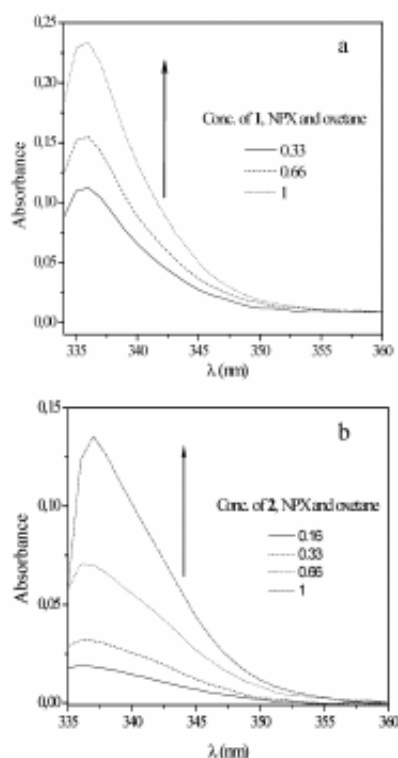
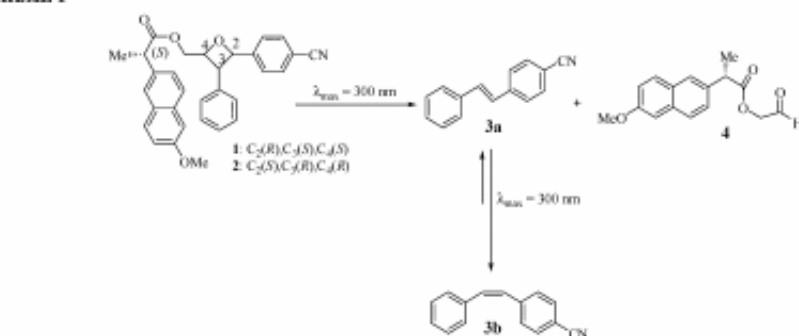


FIGURE 3. Difference UV-spectra in acetonitrile: (a) **1** – [(NPX + 2-*p*-cyanophenyl)-4-hydroxymethyl-3-phenyloxetane] and (b) **2** – [(NPX + 2-*p*-cyanophenyl)-4-hydroxymethyl-3-phenyloxetane], in the long wavelength region.

support for the reaction taking place from the singlet excited state of the sensitizer 1-MN. The redox properties of 2-methoxynaphthalene (2-MN) in the excited states are expected to be very similar to those of 1-MN. They only

depend on the singlet energies (89 kcal/mol for 1-MN vs 86 kcal/mol for 2-MN) and on the oxidation potentials (1.4 V vs SCE for 1-MN vs 1.5 V vs SCE for 2-MN). On this basis, taking into account the presence of a chiral 2-methoxynaphthalene as donor in compounds **1** and **2**, singlet excited-state involvement in the intramolecular reaction was also expected.

The required information on intramolecular excited-state quenching was obtained by fluorescence (steady-state and time-resolved) and LFP of **1** and **2**, in both acetonitrile and chloroform. The results were compared with those obtained for NPX, the corresponding isolated chromophore.

In acetonitrile, the emission maxima of **1** and **2** appeared at ~350 nm, as in the case of NPX. However, the fluorescence intensity became strongly reduced in the two diastereomers (Figure 4a), indicating significant quenching attributable to electron transfer from the excited naphthalene moiety to the *p*-cyanophenyl group. The quenching rate constants $k_q(S_1)$ were calculated from eq 1 using the experimental fluorescence lifetimes (τ_s) of

$$1/\tau_s - 1/\tau_{s,0} = k_q(S_1) \quad (1)$$

1 and **2** (2.6 and 2.2 ns, respectively). As the lifetime of NPX is known ($\tau_{s,0} = 10.8$ ns),¹⁷ the values of $k_q(S_1)$ for singlet quenching can be estimated as 2.9×10^8 s⁻¹ (for **1**) and 3.6×10^8 s⁻¹ (for **2**).

The fluorescence quantum yields (Φ_f) of the diastereomeric oxetanes were obtained from the integrated emission spectra, using NPX as the reference ($\Phi_f = 0.47$).¹⁷ They were found to be $\Phi_f = 0.075$ (**1**) and 0.055 (**2**). The decrease of the Φ_f values as compared with those of NPX and the differences found between the two isomers are in good qualitative agreement with the trends observed in the lifetime measurements. This confirms that (apart from ET) the radiative and radiationless transitions in NPX and compounds **1** and **2** are similar.

As regards the LFP experiments, the expected T–T absorption of NPX at 440 nm was detected for **1** and **2**. The reduced intensity of this signal observed for the two diastereomers right after the laser pulse (Figure 4b)

(17) (a) Martínez, L. J.; Solano, J. C. *Photochem. Photobiol.* 1998, 68, 646–651. (b) Moore, D. E.; Chappuis, P. P. *Photochem. Photobiol.* 1988, 47, 173–180.

(18) Weller, A. *Z. Phys. Chem. (Munich)* 1982, 155, 93–98.

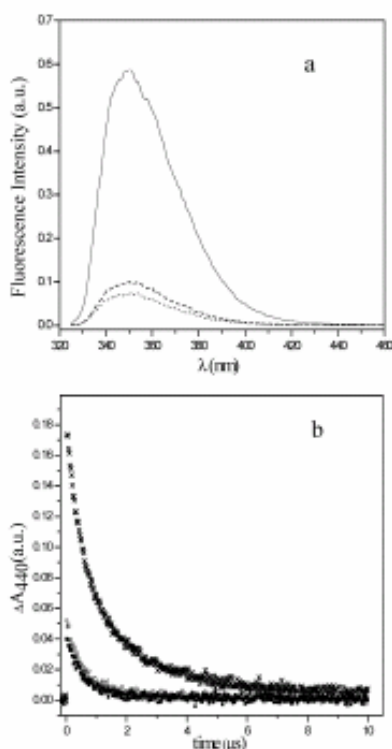


FIGURE 4. (a) Emission spectra of NPX (—), 1 (---), and 2 (···) in acetonitrile, recorded after excitation at 320 nm under nitrogen. (b) Decay traces of the T–T absorption of NPX (×), 1 (○), and 2 (□) measured at 440 nm in acetonitrile after LFP at 308 nm. All concentrations were fixed, adjusting the absorbance of the solution at an arbitrary value between 0.3 and 0.32 at the excitation wavelength, under nitrogen.

simply reflects the above-mentioned singlet excited-state quenching. Besides, there was a significant shortening of the triplet lifetimes τ_1 of 1 and 2 (560 and 550 ns, respectively) as compared with those of NPX ($\tau_{1,0} \sim 1 \mu\text{s}$ under the same conditions). Hence, the triplet quenching rate constants $k_q(T_1)$ were estimated using eq 2 and found to be $7.8 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ (for 1) and $8.1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ (for 2).

$$1/\tau_1 - 1/\tau_{1,0} = k_q(T_1) \quad (2)$$

Free energy changes associated with electron transfer from both the singlet and triplet excited states were estimated using the Weller¹⁸ equation (eq 3):

$$\Delta G_{ET} \text{ (kcal/mol)} = 23.06[E_D^{+*} - E_{AA}^{*-} + (2.6/e) - 0.13] - E^*(S_1 \text{ or } T_1) \quad (3)$$

1380 *J. Org. Chem.*, Vol. 70, No. 4, 2005

The reduction potential (E_{AA}^{*-}) was taken to be -1.52 V versus SCE, as in the model oxetane previously used.¹⁶ The oxidation potential of NPX ($E_D^{+*} = 1.45 \text{ V}$ vs SCE) and its singlet and triplet energies [$E^*(S_1) = 85 \text{ kcal/mol}$, $E^*(T_1) = 62 \text{ kcal/mol}$] have already been reported.¹³ Finally, the value of the dielectric constant in acetonitrile is 35.9.²⁰ By fitting the above data in eq 3, the following free energy changes resulted: $\Delta G_{ET}(S_1) = -17.8 \text{ kcal/mol}$ and $\Delta G_{ET}(T_1) = +5.1 \text{ kcal/mol}$. As expected, the intramolecular CR from the singlet excited state would be an exergonic process, whereas triplet involvement does not appear to be thermodynamically possible.

In chloroform, a different tendency was observed when fluorescence (steady-state as well as time-resolved) and LFP studies were performed. Although the emission maxima of 1, 2, and NPX appeared at $\sim 352 \text{ nm}$, fluorescence quenching was clearly detected in the case of 2, while the emission intensity of 1 was very similar to that of NPX (Figure 5a). As a matter of fact, the fluorescence lifetimes of NPX and 1 were in the same range ($\sim 3.5 \text{ ns}$), whereas, in the case of 2, τ_f was found to be 2.5 ns. From these data the quenching rate constant was only calculated for 2, and its value was estimated as $k_q(S_1) = 1.1 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$.

On the other hand, the transient T–T absorption of NPX and the two oxetanes was also observed in chloroform at 440 nm by means of LFP. Again, the reduced intensity of the signal observed for compound 2 right after the laser pulse (Figure 5b) is simply a consequence of fluorescence quenching. The triplet lifetimes were determined and found to be 1.1 μs (1), 0.7 μs (2), and 0.7 μs (NPX). Hence, intramolecular triplet quenching does not appear to occur in oxetanes 1 and 2.

The free energy changes associated with intramolecular PET in chloroform were estimated with eq 3, taking into account that the dielectric constant in this solvent is 4.8.²⁰ The obtained values were $\Delta G_{ET}(S_1) = -7 \text{ kcal/mol}$ and $\Delta G_{ET}(T_1) = +16 \text{ kcal/mol}$. Thus, the process would be thermodynamically possible from the singlet excited state, but it would be disfavored from the triplet.

A possible reaction mechanism that is in agreement with the above data is shown in Scheme 2. It includes both the radical ion pair $3a^{\cdot-}/4^{+\cdot}$ and the biradical resulting from back electron transfer. The former pathway would be analogous to the known intermolecular process;¹⁶ however, the radical anion of *p*-cyanostilbene ($\lambda_{max} = 500 \text{ nm}$)¹⁶ was not detected as a transient intermediate. Although formation of this species cannot be completely ruled out (it could be masked by the intense naphthalene T–T absorption between 350 and 550 nm; see Supporting Information, pages S12–S17), it appears more likely that fast intramolecular BET occurs in the biradical zwitterionic intermediate, to give a biradical as immediate precursor of the final products.

Conclusions

Overall, the above results support the view that the PET CR of 1 and 2 occurs from the singlet excited state

(19) (a) Bosci, F.; Martínez-Máñez, R.; Miranda, M. A.; Primo, J.; Solo, J.; Vafió, L. *J. Pharm. Sci.* 1992, 81, 479–482. (b) Bosci, F.; Marin, M. L.; Miranda, M. A. *Photochem. Photobiol.* 2001, 74, 637–655.

(20) Murov, S. L.; Carmichael, I.; Hug, G. L. *Handbook of Photochemistry*, 2nd ed.; Marcel Dekker: New York, 1993; p 284.

Photochemical Cycloreversion of MN-Oxetane Dyads

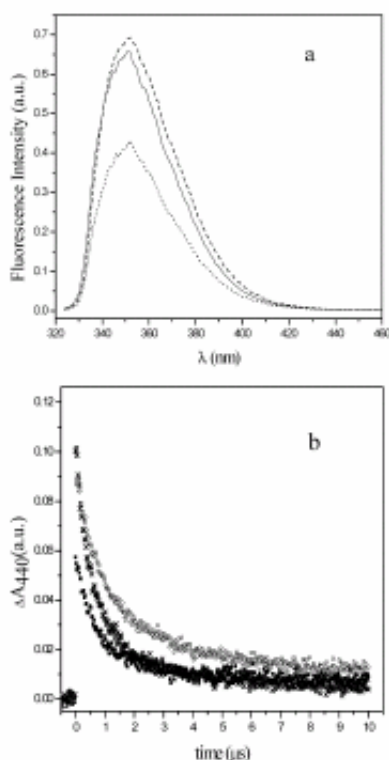
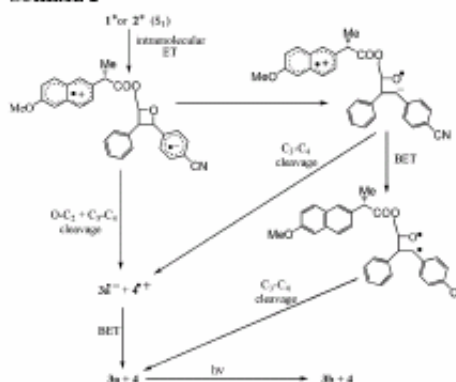


FIGURE 5. (a) Emission spectra of NPX (—), 1 (---), and 2 (···) in chloroform, recorded after excitation at 320 nm under nitrogen. (b) Decay traces of the T–T absorption of NPX (x), 1 (o), and 2 (●) measured at 440 nm in chloroform, after LPP at 308 nm. All concentrations were fixed, adjusting the absorbance of the solution at an arbitrary value between 0.3 and 0.32 at the excitation wavelength, under nitrogen.

of the naphthalene-like chromophore. The efficiency of the photoreaction was higher in acetonitrile, which is consistent with the higher values of the fluorescence quenching rate constants found in this solvent, where the free energy changes associated with the process are more negative. Remarkably, the stereodifferentiation observed in the preparative photolysis (with oxetane 2 reacting significantly faster) agrees well with the relative $k_f(S_1)$ values obtained from fluorescence measurements.

It is interesting to note that stereodifferentiation is higher in chloroform, which can be explained in terms of the well-known reactivity/selectivity principle. Finally, it is also worth mentioning that the higher reactivity of oxetane 2 must be related to the contribution of folded conformations, with a significant interaction between the electron-donating methoxynaphthalene chromophore and the electron-accepting *p*-cyanophenyl group; this is in good agreement with the NOESY data.

SCHEME 2



Experimental Section

Cycloreversion Reaction. A solution of the isomer mixture (10^{-3} M) in CD_3CN and $CDCl_3$ (0.75 mL) was placed in NMR tubes and bubbled with nitrogen. Then, the solution was irradiated for 60 min in a multilamp photoreactor, using 8 W lamps ($4\times$) with emission maxima at $\lambda = 300$ nm. The reaction was followed by 1H NMR, which was recorded before and after the irradiation. A control experiment showed that the photocycloreversion does not take place in the dark.

Fluorescence Spectroscopy. The steady-state fluorescence spectra were obtained with a conventional fluorimeter, equipped with a 450 W xenon lamp. The time-resolved fluorescence determinations were performed using a hydrogen-nitrogen flash lamp (2 ns pulse width). The samples were placed into quartz cells of 1 cm path length. The concentrations of substrates 1 and 2, as well as that of NPX, were fixed by adjusting the absorbance of the solution at an arbitrary value between 0.3 and 0.4, and deoxygenation was performed by bubbling nitrogen.

Time-Resolved Absorption Spectroscopy. The laser flash photolysis system has been described elsewhere.¹⁶ Briefly, it was based on a pulsed XeCl Excimer laser, using 308 nm as the excitation wavelength. The single pulses were ~ 17 ns duration, and the energy was ~ 100 mJ/pulse. A xenon lamp was employed as the detecting light source. The laser flash photolysis apparatus consisted of the pulsed laser, the Xe lamp, a monochromator, a photomultiplier (PMT) system, and an oscilloscope. The output signal from the oscilloscope was transferred to a personal computer for study.

Acknowledgment. Financial support by the MCYT (Grant No. BQU2001-2725) and by Generalitat Valenciana (Grups 03/082) is gratefully acknowledged.

Supporting Information Available: Additional experimental details; 1H , ^{13}C NMR of compounds 1, 2, and 4 and 2-(*p*-cyanophenyl)-4-hydroxymethyl-3-phenyloxetane; 1H , ^{13}C correlation spectra of compounds 1 and 2; transient absorption spectra of NPX, 1, and 2; MOPAC (AM1) optimized geometries for 1 and 2; absorption spectra of NPX, 2-(*p*-cyanophenyl)-4-hydroxymethyl-3-phenyloxetane, 1, and 2, as well as difference spectra; 1H NMR monitoring of the 1:2 mixtures (28 pages). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO048708+

An efficient carbonyl-alkene metathesis of bicyclic oxetanes: photoinduced electron transfer reduction of the Paternò–Büchi adducts from 2,3-dihydrofuran and aromatic aldehydes

Raúl Pérez-Ruiz,^a Miguel A. Miranda,^{a,c} Ronald Alle,^b Klaus Meerholz^b and Axel G. Griesbeck^{a,c}

Received 30th September 2005, Accepted 16th November 2005

First published as an Advance Article on the web 2nd December 2005

DOI: 10.1039/b513875b

The bicyclic oxetanes **1** and **2** resulting from photocycloaddition of aromatic aldehydes to 2,3-dihydrofuran, were efficiently cleaved by means of electron-transfer reduction, photoinduced by the electronically excited reductants 1-methoxynaphthalene (MN) and 2,7-dimethoxynaphthalene (DMN) in acetonitrile. The fluorescence quenching rates of DMN/MN by **1** and **2** were determined by static methods, the triplet quenching rates were determined by means of laser flash photolysis (LFP). The product analysis established a “photo-photo metathesis” where both cycloaddition and cycloreversion processes are induced by photochemical processes.

Introduction

The [2 + 2] photocycloaddition of electronically excited carbonyl components to alkenes, termed Paternò–Büchi reaction, is a versatile and synthetically valuable synthetic route to oxetanes and secondary products derived from chemical modifications of these strained heterocycles.^{1–3} Among numerous methods for thermal ring-opening, by nucleophilic substitution or by electrophilic addition, the *metathesis* of oxetanes is an attractive tool for the synthesis of new carbonyl-ene pairs. The thermal ring cleavage has been described as carbonyl-olefin metathesis by G. Jones.⁴

In the recent years, photoinduced electron transfer (PET) activation has come in the focus also of oxetane chemistry. One important biological background of these investigations is the fact that photoinduced DNA lesions can be initiated by Paternò–Büchi photocycloaddition between two adjacent pyrimidine bases followed by rearrangement to 6-4 photoproducts.⁵ The repair mechanism of these defects is postulated to be initiated by a reductive electron transfer thus generating oxetane radical anions. Subsequently, the oxetane radical anions are cleaved to restore the substrates in neutral and reduced form, respectively.⁶

Reports on the donor-facilitated PET of 1,3-dimethylthymine with benzaldehyde and benzophenone as model oxetanes have been studied in order to elucidate a possible mechanism.⁷ More recently, 2,3-diarylated oxetanes have been reported resulting in intermolecular⁸ and intramolecular versions (donor–acceptor dyads)⁹ using methoxy-substituted naphthalenes as electron-donor photosensitizers.

We have described in numerous publications, the photochemical cycloaddition of cyclic enolethers to aromatic aldehydes.¹⁰ This triplet reaction leads to bicyclic oxetanes with high *endo*(aryl)-

selectivity. These oxetanes, bearing only one aryl substituent at C-2 of the four-membered ring, can be cleaved in two ways: either by way of reforming the Paternò–Büchi substrates or by metathetical ring opening to give enolether aldehydes. The latter way is a synthetically appealing thermal route to electron-rich alkenes.¹¹

Therefore, we were interested if the mild PET-route for ring-opening of oxetanes, that has been successfully demonstrated for diaryl-substituted compounds,⁹ is also feasible for structurally more simple oxetanes. Hence, the behaviour of the two substrates (Fig. 1) 6-phenyl-4,7-dioxabicyclo[3.2.0]heptane (**1**) and 6-(*p*-cyano phenyl)-4,7-dioxabicyclo[3.2.0]heptane (**2**), available in high diastereoselectivity from the photocycloaddition of 2,3-dihydrofuran with benzaldehyde and 4-cyanobenzaldehyde, respectively, has been examined under electron transfer conditions using 1-methoxynaphthalene (MN) and 2,7-dimethoxynaphthalene (DMN) as photosensitizers.

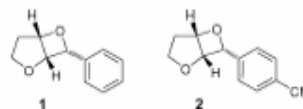


Fig. 1 Substrates **1** and **2** used for the PET study.

Results and discussion

Steady-state irradiations

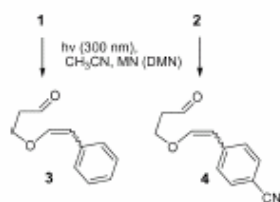
The UV absorption of the oxetanes **1** and **2** in acetonitrile was weak at $\lambda > 300$ nm and did not interfere with the excitation of the PET-sensitizers MN and DMN. The singlet lifetime (τ_1) of MN was well-known in acetonitrile (13.6 ns),¹² while the τ_1 of DMN was not available in the literature and it was to be determined experimentally. The value was found to be 14.8 ns in acetonitrile. Thus, under the reaction conditions applied for reductive PET-cleavage of the oxetanes, the fluorescence lifetimes of both sensitizers were of comparable magnitude.

^aDepartamento de Química/Instituto de Tecnología Química UPV-CSIC, Universidad Politécnica de Valencia, Camino de Vera s/n, Apdo. 22012, 46022, Valencia, Spain. E-mail: mmiranda@qm.upv.es

^bInstitute of Physical Chemistry, University of Cologne, Luxemburgerstr. 116, 50939, Köln, Germany

^cInstitute of Organic Chemistry, University of Cologne, Greinstr. 4, 50939, Köln, Germany. E-mail: griesbeck@uni-koeln.de

Therefore, the oxetanes were irradiated ($\lambda_{\text{exc}} = 300 \text{ nm}$) in acetonitrile, under argon, in the presence of catalytic amounts of MN or DMN. The reaction was followed by ^1H NMR and GC-MS and resulted in the formation of the two *cis/trans*-diastereoisomeric enolethers 3-(styryloxy)propanal (3) and 4-(2-(2-formylethoxy)-vinyl)benzotrile (4). In principle, oxetane 2 reacted in higher yields than 1 due to the substituted withdrawing group present in the *para* position of the phenyl group. The photoproduct structure determination was based on a thorough NMR analysis: for instance, in the case of compound 4, indicative were the ^1H NMR shifts of the vinylic enolether hydrogen; for *cis*: 5.37 and 6.55 ppm ($^2J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$); for *trans*: 5.98 and 7.34 ppm ($^2J_{\text{HH}} = 13.0 \text{ Hz}$). The *cis/trans*-ratios after complete conversions were found to be 1:1 (Scheme 1).



Scheme 1 PET-reductive oxidative cleavage of 1 and 2.

Excited state quenching

To evaluate the nature of the excited state involved in the PET process, the changes in fluorescence of MN and DMN, respectively, were studied in the presence of increasing amounts of 1 and 2. Fig. 2 shows the gradual decrease of the MN fluorescence in the presence of 2. The Stern–Volmer correlation (inset of Fig. 2) gave a value of 121 M^{-1} resulting in a fluorescence quenching constant of $8.9 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ($\tau_{\text{r}} = 13.6 \text{ ns}$). The correlation for the fluorescence quenching of DMN by 2 (Fig. 3) gave a value of 46 M^{-1} resulting in a fluorescence quenching constant of $3.1 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ($\tau_{\text{r}} = 14.8 \text{ ns}$). The analogous experiments (not shown here) with the phenyl-substituted oxetane 1 resulted in similar quenching properties: $5.6 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for MN and $4.4 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ for DMN. From these data, oxetane 1 quenches

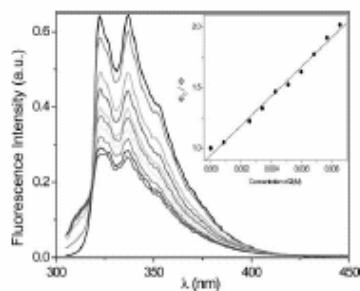


Fig. 2 Fluorescence decay of MN ($1.4 \times 10^{-4} \text{ M}$) in acetonitrile in the presence of increasing amounts of 2. Inset: Stern–Volmer plot to obtain $k_{\text{q}}(\text{S}_1)$.

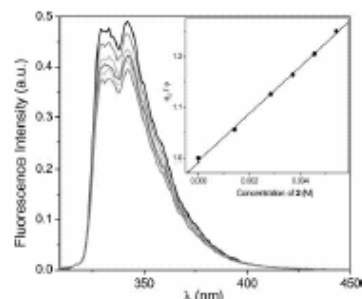


Fig. 3 Fluorescence decay of DMN ($1.4 \times 10^{-4} \text{ M}$) in acetonitrile in the presence of increasing amounts of 2. Inset: Stern–Volmer plot to obtain $k_{\text{q}}(\text{S}_1)$.

the fluorescence of MN and DMN with nearly identical rates. Due to the 4-cyano-substituent, oxetane 2 was expected to behave as a better electron-acceptor and quench the photosensitizer fluorescences more efficiently. Actually, 2 was found to quench the fluorescence of MN near diffusion controlled conditions and that of DMN in a less efficient manner.

Hence, the relative contributions of the different pathways for the deactivation of the singlet excited state of MN were calculated from eqn (1):

$$k_{\text{d}}(\text{S}_1) = k_{\text{q}}(\text{S}_1) [\text{oxetane}] + k_{\text{r}} + k_{\text{isc}} \quad (1)$$

The values of the rate constants of fluorescence (k_{f}) and intersystem crossing (k_{isc}) for MN were calculated taking into account the quantum yields of fluorescence (Φ_{f}) and intersystem crossing (Φ_{isc}) which were taken as 0.36 and 0.64, respectively.¹⁴ Under the preparative irradiation conditions ($[\text{I}]$ or $[\text{2}] = 10^{-2} \text{ M}$), quenching of the excited singlet of MN by the oxetanes is the major deactivation pathway (44% for 1 and 55% for 2). However, under these conditions there is still some residual fluorescence (20% and 16%), and a significant amount of excited molecules (36% and 29%) undergo intersystem crossing to the excited triplet state. Therefore, as already demonstrated for 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane,⁷ fluorescence quenching alone does not allow to rule out the possibility that the ring-opening of oxetanes initiated by photoinduced electron transfer could take place from the excited triplet state of the photosensitizer.

Therefore, laser flash photolysis (LFP) experiments were carried out in order to check the reactivity of the triplet excited state. The T–T absorption spectra of MN and DMN were similar with absorption maxima at 435 and 430 nm, respectively. When the transient spectra were recorded with increasing amounts of oxetanes (e.g. in Fig. 4: MN and oxetane 2, excitation at 308 nm), the transient decays became faster and the triplet quenching rate constant could be determined from the lifetime/quencher concentration correlation (inset in Fig. 4). Thus, the corresponding triplet quenching rate constants $k_{\text{q}}(\text{T}_1)$ were determined (Table 1). For all four combinations of quenchers and sensitizers, quenching rate constants were estimated and found to be about one order of magnitude lower than the singlet quenching rates. Under all

Table 1 Quenching rate constants of singlet and triplet excited photosensitizers MN and DMN by the oxetanes 1 and 2

	Oxetane 1	Oxetane 2
K_{sp}/M^{-1} MN	76	121
$k_q/M^{-1}s^{-1}$ MN(S ₁) ^a	5.6×10^9	8.9×10^9
$k_q/M^{-1}s^{-1}$ MN(T ₁)	5.2×10^9	8.3×10^9
K_{sp}/M^{-1} DMN	66	46
$k_q/M^{-1}s^{-1}$ DMN(S ₁) ^b	4.4×10^9	3.1×10^9
$k_q/M^{-1}s^{-1}$ DMN(T ₁)	4.0×10^9	6.4×10^9

^a $\tau_0 = 13.6$ ns. ^b $\tau_0 = 14.8$ ns.

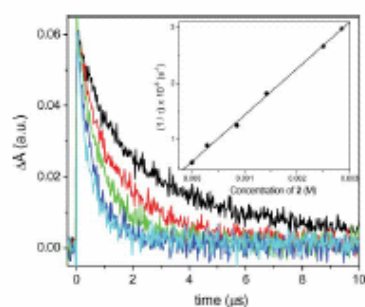


Fig. 4 Decay traces of the T-T absorption of MN (10^{-4} M) measured at 435 nm in the presence of increasing amounts of 2: 0 M (black), 2.8×10^{-4} M (red), 9×10^{-4} M (green), 2×10^{-3} M (dark blue), 2.5×10^{-3} M (light blue). Inset: Plot of $1/\tau$ against concentration of 2 to obtain $k_q(T_1)$.

conditions, however, the sensitizer radical cations could not be detected, probably due to their short lifetimes.

Cyclic voltammetry

The redox potentials were measured by cyclic voltammetry (Fig. 5). The measurements were made in acetonitrile containing tetrabutylammonium hexafluorophosphate (0.1 M) as supporting electrolyte.

Because of the irreversibility of the reduction of the oxetanes 1 and 2 only peak potentials (-2.8 and -2.1 V [vs. E°(Fc/Fc⁺)] could be determined. Conversion into SCE-based potentials gave

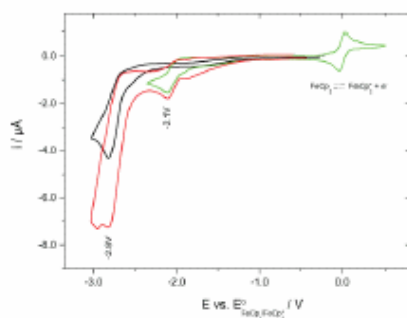


Fig. 5 Cyclic voltammograms: 1 (black), 2 (green), 1 + 2-mixture (red).

-2.4 and -1.7 V (vs. SCE).¹⁵ Thus, the redox potentials (in fact the reduction potentials) of the oxetanes investigated herein are 0.2 and 0.9 V more negative than that of the 2-(*p*-cyanophenyl)-4-methyl-3-phenyloxetane originally investigated in the reductive PET ring opening.⁸

Electron transfer thermodynamics

Application of the Weller equation (eqn (2))¹⁶ was used for the estimation of the free energy changes (in kcal mol⁻¹) associated with electron transfer processes:

$$\Delta G_{ET} = 23.06 [E^{\circ}_{(D^{+•}/D_0)} - E^{\circ}_{(A/A^{•-})}] - E^*(S_1 \text{ or } T_1) \quad (2)$$

The oxidation potential $E^{\circ}_{(D^{+•}/D_0)}$ of MN as well as its singlet and triplet energies $E^*(S_1 \text{ or } T_1)$ were previously measured.^{17,18} Their corresponding values are 1.38 V vs. SCE, 89.3 and 59.8 kcal mol⁻¹. Therefore, taking into account the reduction potential of 1 (-2.4 V), the $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ values were estimated by fitting the above data into eqn (2); they were found to be -2.1 kcal mol⁻¹ and $+27.4$ kcal mol⁻¹, respectively. Hence, PET from the singlet excited state would be a slightly exergonic process, while the mechanism from the triplet excited state is not thermodynamically feasible. The situation changes only gradually for the somewhat better electron donor DMN; the oxidation potential of DMN as well as its singlet and triplet energies $E^*(S_1 \text{ or } T_1)$ have been reported.^{19,20} Their corresponding values are 1.34 V vs. SCE, 88.5 and 58.5 kcal mol⁻¹. Therefore, the $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ values were found to be -2.3 kcal mol⁻¹ and $+27.7$ kcal mol⁻¹, respectively.

Due to the additional cyano-substituent in the oxetane 2, the reduction potential (-1.70 V) is strongly shifted to less negative values and this changes the thermodynamic situation for a possible PET process. The $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ values resulting from eqn (2) are -18.3 and $+11.2$ kcal mol⁻¹ for MN and -18.4 and $+11.6$ kcal mol⁻¹ for DMN. Hence, PET from the singlet excited state would be a strongly exergonic process, while the mechanism from the triplet excited state is still not thermodynamically feasible.

Conclusions

The behaviour of bicyclic oxetanes 1 and 2, resulting from photocycloaddition of aromatic aldehydes to 2,3-dihydrofuran, has been described under PET conditions using methoxy-substituted naphthalenes as electron-donor photosensitizers. Product analysis revealed a "photo-metathesis", obtaining the corresponding carbonyl-ene pairs. The rate constants for the quenching of fluorescence and triplet of photosensitizers have been determined. They showed a marked dependence on the substitution at the phenyl group. Further, free energy changes $\Delta G_{ET}(S_1)$ and $\Delta G_{ET}(T_1)$ have been calculated, and the reaction taking place from the singlet excited state was found to be exergonic in the case of 2.

Experimental

Materials

1-Methoxynaphthalene (MN) and 2,7-dimethoxynaphthalene (DMN) were commercially available. Oxetanes 1 and 2 were obtained by literature methods¹² and purified by silica gel column chromatography using hexane-ethyl acetate as eluent (gradient

from 99 : 1 to 60 : 40). Acetonitrile was of HPLC grade and used without further purification.

Cycloreversion reaction (CR)

Solutions of oxetane 1 (10^{-2} M) with photosensitizer MN (10^{-3} M) and DMN (10^{-3} M), separately, in acetonitrile, were placed in quartz tubes and bubbled with argon. Then, solutions were irradiated during 90 min in a multilamp photoreactor, using four 8W lamps with emission maximum at $\lambda_{\text{max}} = 300$ nm. The reactions were followed by GC-MS and ^1H NMR spectroscopy. Control experiments showed that CR does not take place in the dark or in the absence of photosensitizer. The same conditions for oxetane 2 were performed. Spectral analysis of products 3 and 4 was based on NMR comparison with analogous compounds.²¹ Compound 4: ^1H NMR data for the *cis*-isomer: δ (ppm, 300 MHz, CDCl_3) 2.85–2.93 (m, 2H), 4.36 (t, 2H, J 5.7, 11.7 Hz), 5.37 (d, 1H, J 6.9 Hz), 6.55 (d, 1H, J 6.9 Hz), 9.82 (t, 1H, J 1.5 Hz); for the *trans*-isomer: δ (ppm, 300 MHz, CDCl_3) 2.85–2.93 (m, 2H), 4.26 (t, 2H, J 6.0 Hz), 5.98 (d, 1H, J 13.0 Hz), 7.34 (d, 1H, J 13.0 Hz), 9.78 (t, 1H, J 1.5 Hz). GC-MS analyses revealed that cycloreversion to give 3, 4 was the dominant pathway (ca. 15% of the corresponding aromatic aldehydes were detected corresponding to the non-metathesis pathway). On a preparative scale, complete CR was observed (>90% product balance).

Absorption and fluorescence spectroscopy

Absorption spectra were recorded using a Beckman Coulter UV-DU800 and a Perkin-Elmer Lambda 7 spectrophotometer. The steady-state fluorescence spectra were obtained with a FS 900 spectrofluorimeter equipped with a 450 W xenon lamp. The time-resolved fluorescence determinations were performed using a hydrogen–nitrogen flash lamp (2 ns pulse width). The samples were placed into quartz cells of 1 cm path length. Concentrations of 1-methoxynaphthalene and 2,7-dimethoxy-naphthalene were fixed adjusting the absorbance of the solution at an arbitrary value between 0.2 and 0.3. The fluorescence lifetime of DMN in acetonitrile was determined under nitrogen and under air (Fig. 6).

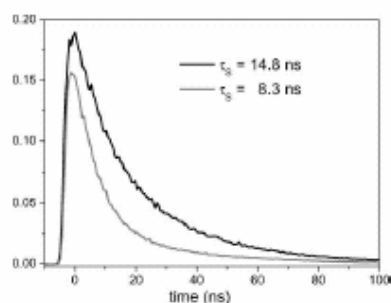


Fig. 6 Fluorescence decay traces of DMN ($\lambda_{\text{exc}} = 300$ nm; $\lambda_{\text{em}} = 342$ nm) in acetonitrile under nitrogen (black) and air (grey).

Cyclic voltammography

The electrochemical measurements of oxetanes 1 and 2 were performed in an air-tight cell under an argon atmosphere in anhydrous acetonitrile with an EG & G potentiostat model 283. It was used a three electrode arrangement. A simple Ag-wire, directly immersed in the acetonitrile solution of the substance of interest and tetrabutylammonium hexafluorophosphate as supporting electrolyte, acted as reference electrode. Because of the undefined potential of such an electrode the potentials are referenced to the formal potential of the redox couple ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc^+) $E^{\circ}_{\text{Fc}/\text{Fc}^+}$ which was estimated under the same conditions as chosen for the actual measurements. This is in accordance with the IUPAC who recommends to give the formal potentials E° for non-aqueous solutions as $E^{\circ}_{\text{Fc}/\text{Fc}^+}$. If acetonitrile is used as solvent the last one is +0.40 V relative to the formal potential of the aqueous saturated calomel electrode (SCE) at 298 K.¹⁵

A Pt-wire was sealed in a tube of soft glass to get a disc-shaped working electrode. A second Pt-wire wound around the shaft of this working electrode was used as counter electrode. All measurements were carried out at room temperature at a scan rate of 100 mV s^{-1} .

Time-resolved absorption spectroscopy

The laser flash photolysis system was based on a pulsed XeCl Excimer laser, using 308 nm as excitation wavelength. The single pulses were ca. 17 ns duration and the energy was ca. $100 \text{ mJ pulse}^{-1}$. A Lo255 Oriel xenon lamp was employed as detecting light source. The laser flash photolysis apparatus consisted of the pulsed laser, the Xe lamp, a monochromator, a photomultiplier (PMT) system, and an oscilloscope. The output signal from the oscilloscope was transferred to a personal computer for study.

Acknowledgements

Financial support from the MCYT (Grant CTQ2004-03811 and FPI fellowship to Raúl Pérez-Ruiz) and the Deutsche Forschungsgemeinschaft is acknowledged.

References

- 1 A. G. Griesbeck, Photocycloaddition of alkenes to excited carbonyls, *Synthetic Organic Photochemistry*, in *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, ed. A. G. Griesbeck and J. Matyjaszewski, Marcel Dekker, New York, 2005, vol. 12, p. 89.
- 2 J. A. Porco, Jr. and S. L. Schreiber, The Paternò-Büchi reaction, in *Comprehensive Organic Synthesis*, ed. B. M. Trost, I. Fleming and L. A. Paquette, Pergamon Press, Oxford, New York, 1991, vol. 5, p. 151.
- 3 A. G. Griesbeck, M. Fiege, Stereochemistry of Photocyclizations and Photocycloadditions in *Molecular and Supramolecular Photochemistry*, ed. V. Ramamurthy and K. S. Schanze, Marcel Dekker, New York, 2000, vol. 6, p. 33.
- 4 G. Jones II, Synthetic applications of the Paternò-Büchi reaction, in *Organic Photochemistry*, ed. A. Padwa, Marcel Dekker, New York, 1981, vol. 5, p. 1.
- 5 J.-S. Taylor and S. Nadji, Unraveling the origin of the major mutation induced by ultraviolet-light, the C \rightarrow T transition at DTPDC sites: a DNA-synthesis building block for this *cis-syn* cyclobutane dimer of DTPDU, *Tetrahedron Lett.*, 1991, **47**, 2579.
- 6 Q. H. Song, X. Hei, Z. Xu, X. Zhang and Q. Guo, Model studies of the (6,4) photoproduct photoactivation: synthesis and photosensitized splitting of uracil oxetane adducts, *Bioorg. Chem.*, 2003, **31**, 357.

- 7 (a) G. Prakash and D. E. Falvey, Model studies of the (6-4) photoproduct DNA photolyase: Synthesis and photosensitized splitting of a thymine-5,6-oxetane, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 11375; (b) A. Joseph, G. Prakash and D. E. Falvey, Model Studies of the (6-4) Photoproduct Photolyase Enzyme: Laser Flash Photolysis Experiments Confirm Radical Ion Intermediates in the Sensitized Repair of Thymine Oxetane Adducts, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, 122, 11219; (c) M. K. Cichon, S. Arnold and T. Carell, A (6-4) photolyase model: repair of DNA (6-4) lesions requires a reduced and deprotonated flavin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, 41, 767.
- 8 R. Pérez-Ruiz, M. A. Izquierdo and M. A. Miranda, Reductive PET cyclereversion of oxetanes: singlet multiplicity, regioselectivity, and detection of olefin radical anion, *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 10103.
- 9 R. Pérez-Ruiz, S. Gil and M. A. Miranda, Stereodifferentiation in the photochemical cyclereversion of diastereomeric methoxy-naphthalene-oxetane dyads, *J. Org. Chem.*, 2005, 70, 1376.
- 10 A. G. Griesbeck, M. Abe and S. Bondock, Selectivity Control in Electron Spin Inversion Processes: Regio- and Stereochemistry of Paternò-Büchi Photocycloadditions as a Powerful Tool for Mapping Intersystem Crossing Processes, *Acc. Chem. Res.*, 2004, 37, 919.
- 11 G. Jones, II, S. B. Schwartz and M. T. Marton, Regiospecific thermal cleavage of oxetane photoadducts. Carbonyl-olefin metathesis in sequential photochemical and thermal steps, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 374.
- 12 A. G. Griesbeck and S. Stadtmüller, Regioselective and stereoselective photocycloaddition reactions of aromatic aldehydes to furan and 2,3-dihydrofuran, *Chem. Ber.*, 1990, 123, 357.
- 13 A. J. Maroulis and D. R. Arnold, Radical ions in photochemistry. II. Photosensitized (electron-transfer) preparation of some 2,2,2-trifluoromethyl ethers, *Synthese*, 1979, 819.
- 14 M. Yamaji, T. Sekiguchi, M. Hocino and H. Shizuka, Proton-induced electron-transfer reaction from triplet methoxynaphthalenes to benzophenone via triplet exciplex, *J. Phys. Chem.*, 1992, 96, 9353.
- 15 N. G. Connelly and W. E. Geiger, Chemical redox agents for organometallic chemistry, *Chem. Rev.*, 1996, 96, 877.
- 16 A. Weller, Photoinduced electron transfer in solution: exciplex and radical ion pair formation free enthalpies and their solvent dependence, *Z. Phys. Chem.*, 1982, 133, 93.
- 17 A. Zweig, A. H. Maurer and B. G. Roberts, Oxidation, reduction and electrochemiluminescence of donor-substituted polycyclic aromatic hydrocarbons, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 1322.
- 18 S. L. Murov, I. Carmichael and G. L. Hug, *Handbook of Photochemistry*, Marcel Dekker, New York, 1993, 2nd edn, pp. 33 and 115.
- 19 A. A. Abdel-Shafi and F. Wilkinson, Electronic to vibrational energy conversion and charge transfer contributions during quenching of molecular oxygen of electronically excited triplet states, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2002, 4, 248.
- 20 C. Schweitzer, Z. Mehrdad, F. Shafii and R. Schmidt, Common Marcus type dependence of the charge transfer induced processes in the sensitization and quenching of singlet oxygen by naphthalene derivatives, *J. Phys. Chem. A*, 2001, 105, 5309.
- 21 I. Kadota, M. Kawada, V. Gevorgyan and Y. Yamamoto, Intramolecular reaction of (*γ*-alkoxyalkyl)stannane with aldehyde: origin of the stereoselectivities, *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7439.