

DEPARTAMENTO DE INSTITUTO DE CIENCIA
MOLECULAR

ESTUDIO TEÓRICO DE MECANISMOS DE REACCIONES
ORGÁNICAS

JOSÉ ANTONIO SÁEZ CASES

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2007

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 3 de Maig de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Juan Andrés Bort
- D. Miguel Ángel Miranda Alonso
- D. Santiago Olivella Nello
- D. Estanislao Silla Santos
- D^a. María Teresa Picher Uribes

Va ser dirigida per:

D. Luis Ramón Domingo Asensi

D. Manolo Arnó Giribet

©Copyright: Servei de Publicacions
José Antonio Sáez Cases

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-6795-7

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115



Instituto de Ciencia Molecular

***ESTUDIO TEÓRICO DE MECANISMOS
DE REACCIONES ORGÁNICAS***

Memoria de Tesis Doctoral presentada por:

Jose Antonio Sáez Cases

Valencia, 7 de Marzo de 2007

VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Luis R. Domingo Asensi y **Manuel Arnó Giribet**, Profesores
Titulares del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de
València,

CERTIFICAN QUE:

Jose Antonio Sáez Cases, Licenciado en Ciencias Químicas por la
Universitat de València, presenta la memoria con título ***“Estudio Teórico
de Mecanismos de Reacciones Orgánicas”***, realizada bajo su dirección en
el Instituto de Ciencia Molecular de la Universitat de València, para optar
al grado de Doctor en Química.

Así, AUTORIZAN la presentación de este trabajo a efectos de
seguir los trámites correspondientes en la Universitat de València.

En Burjassot, a 7 de Marzo de 2007.

Dr. Luis R. Domingo Asensi

Dr. Manuel Arnó Giribet

A mis padres, hermanos y amigos.

A Esther.

“Although several methods for the localization of stationary points (minima and saddle points) on a multidimensional hypersurface have been developed, the choices of the conformations and initial geometries of the saddle points are often guided by chemical intuition and qualitative understanding of the mechanism under study”.

K. N. Houk et al. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8378.

AGRADECIMIENTOS

En la actualidad, la ciencia es un trabajo de equipo, por ello, quisiera agradecer en primer lugar los años pasados en el grupo de investigación de Química Orgánica Teórica dirigido por el Dr. Luis R. Domingo, sin cuya dirección hubiera sido absolutamente imposible la realización de este trabajo. Por ello, quiero dar las gracias a mi director por sus ideas, sugerencias, esfuerzo, dedicación y por comunicarme su “*locura*” por la química orgánica teórica.

También quisiera agradecer el apoyo y las valiosas sugerencias aportadas por el Dr. Manuel Arnó. A él pertenece la estructuración de la parte orgánica del trabajo que he desarrollado. Gracias a la Dra. M^a Teresa Picher, no me ha faltado una “*mamá*” que ha convertido la odiosa burocracia y el papeleo en algo sencillo y ha hecho cálido el trabajo diario. También quisiera agradecer a los doctores M^a José Aurell y a Ramón José Zaragoza su apoyo a lo largo de estos años.

Me gustaría dar también las gracias a mi compañero, el Dr. Pau Arroyo, por su humanidad y cercanía y por convertirse en mi hermano mayor durante cuatro años.

Me gustaría expresar también mi agradecimiento a los profesores del Departamento de Química Orgánica del Edificio de Investigación: la Dra. Ana M^a Costero, con quien me inicié en el mundo de la investigación, los doctores Salvador Gil, Margarita Parra, Rosario Andreu, Amparo Tortajada (*d.e.p.*), Vicente Sanz y Ramón Mestres.

¿Qué hubiera sido de mi actividad investigadora sin la “*gente del laboratorio de al lado*” y su paciencia conmigo en los tiempos muertos de cálculo? Gracias a todos ellos, el día a día delante de la consola ha sido mucho más llevadero: Pablo Gaviña (mi director de proyecto de fin de carrera), Ximo Sanchis (mi maestro en orgánica experimental), Eva Brun, M^a José Banyuls, Mercedes Torres, Enrique Sotoca, Gemma M^a Rodríguez, Manuel Colera, Sergio Peransí, Pablo Rodríguez, José Segura, Josep

Vicent, Alicia Gilabert, ... y otros muchos más de los que me seguramente me olvido... mis mejores deseos para ellos.

Un recuerdo especial también para “*la gente de Química-Física*”: Gloria, Dani, Juanjo y Javier, con quienes compartí mi formación básica en algunas escuelas y cursos de Química Teórica, y a Vicente y Jose Miguel, sufridores de mis pedidos de material informático.

Si en el aspecto académico, he recibido mucho apoyo para llevar a cabo mi tarea investigadora a lo largo de estos años, no he recibido menos en el aspecto personal. Mis padres, hermanos y amigos han sabido soportarme diligentemente a lo largo de mi vida y a ellos va dedicado este trabajo.

Si a alguien debo agradecer eternamente quién, cómo y porqué soy así, es a Esther, el ser más bello y dulce que Dios ha puesto en mi camino y con la que espero compartir el resto de mi vida.

Por último, me gustaría agradecer al Ministerio de Ciencia y Tecnología la concesión de la beca predoctoral FPI, que es la que me ha permitido realizar mi formación como investigador en el campo de la Química Orgánica Teórica.

PRÓLOGO

En la presente tesis doctoral se presenta una pequeña parte del trabajo que he desarrollado en el grupo de investigación dirigido por el Dr. Luis R. Domingo. Puede parecer pretencioso, pero raramente se redactan las dificultades o los fracasos que esconde toda investigación.

A lo largo de estos cuatro años de trabajo he tratado de asimilar la base teórica y la metodología asociadas al trabajo en el campo de la química orgánica teórica, pero quizá el aprendizaje más valioso que he adquirido es el de comprender que, para estudiar los sistemas químicos, resulta imprescindible cierta intuición y conocimiento de la parte “*química*” del problema. Los métodos de cálculo y la potencia de computación son importantes, pero no son un fin en sí mismos, sino que constituyen las herramientas que nos permitirán demostrar si nuestra hipótesis inicial era correcta o no. Seguramente, los métodos empleados y la potencia de cálculo utilizada en los trabajos que se presentan, serán sobrepasados en breve gracias al imparable avance de la ciencia, pero, humildemente, confío en que las ideas y las conclusiones que se encuentran en ellos, permanezcan.

Esta tesis doctoral se organiza en torno a cuatro apartados en los que se ha centrado mi actividad investigadora, a saber:

- Reconocimiento molecular en las reacciones de Diels-Alder.
- Reacciones de cicloadición 1,3-dipolares.
- Reacciones de cicloadición [4+3].
- Colaboraciones con grupos de investigación experimental.

Cada uno de los tres primeros apartados cuenta con una introducción, en la que se exponen los aspectos más relevantes del tema tratado. En el último apartado se encuentra una de las colaboraciones realizadas con grupos de investigación experimental: el estudio de las ciclaciones de pirimidil acetamidas a través de adiciones de Michael intramoleculares. Ciertamente, este apartado se encuentra alejado de la

temática general de la presente tesis doctoral, pero es también en esta sección donde se demuestra que la química teórica es capaz de arrojar luz sobre multitud de sistemas químicos.

Para finalizar, espero humildemente que todo el esfuerzo y trabajo invertido en estos últimos años, haya servido para contribuir a la mejor comprensión de la reactividad química.

ÍNDICE DE SIGLAS MÁS UTILIZADAS

AM1	<i>Austin Model 1</i>
Acr	<i>Acroleína</i>
BD	<i>Brueckner Doubles</i>
CASSCF	<i>Complete Active Space Self-Consistent Field</i>
CC	<i>Coupled Cluster</i>
CCD	<i>Coupled Cluster Doubles</i>
CCSD	<i>Coupled Cluster Singles and Doubles</i>
CCSD(T)	<i>Coupled Cluster Singles and Doubles con estimación perturbacional de los efectos de las excitaciones triples.</i>
CM	<i>Complejo Molecular</i>
DAIM	<i>Reacción de Diels-Alder Intramolecular</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
ELF	<i>Electron Localization Function</i>
ET	<i>Estado de Transición</i>
GGA	<i>Generalized Gradient Approximation</i>
GTO	<i>Gaussian Type Orbitals</i>
HF	<i>Hartree-Fock</i>
HOMO	<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>
IMDA	<i>Intramolecular Diels-Alder Reaction</i>
IN	<i>Intermedio</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
MFI	<i>Metilénftalimidas</i>
NBO	<i>Natural Bond Orbital</i>
NOB	<i>N-óxidos de nitrilo</i>
NPA	<i>Natural Population Analysis</i>
PCM	<i>Polar Continuum Model</i>
SCF	<i>Self-Consistent Field</i>
SCRf	<i>Self-Consistent Reaction Field</i>
SiACR	<i>2-sililoxiacroleína</i>
STO	<i>Slater-Type Orbitals</i>

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1.- INTRODUCCIÓN.....	1
1.1.- REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR. RECONOCIMIENTO MOLECULAR.....	3
1.1.1.- LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER.....	3
1.1.2.- LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR (DAIM) ..	7
1.1.2.1.- <i>Efectos electrónicos de la reacción de DAIM.....</i>	8
1.1.2.2.- <i>Efectos estéricos de la reacción de DAIM.....</i>	9
1.1.2.3.- <i>Regio- y estereoselectividad de la reacción de DAIM.....</i>	9
1.1.2.4.- <i>Tipos de conexiones de la reacción de DAIM.....</i>	11
1.1.2.5.- <i>La reacción de DAIM en síntesis total.....</i>	15
1.1.3.- RECONOCIMIENTO MOLECULAR.....	16
1.2.- REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.....	19
1.2.1.- ÉSTERES DEL ÁCIDO BORÓNICO EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.....	26
1.2.2.- ÓXIDOS DE NITRILO EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3- DIPOLAR.....	32
1.2.3.- NITRONAS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR. CATÁLISIS POR RECONOCIMIENTO MOLECULAR.....	39
1.2.3.1.- <i>Catálisis metálica.....</i>	40
1.2.3.2.- <i>Catálisis por enlaces de hidrógeno.....</i>	41
1.3.- REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+3]	44
1.3.1.- CARBOCICLOS DE SIETE MIEMBROS.....	44
1.3.2.- SÍNTESIS DE CARBOCICLOS DE SIETE MIEMBROS. CICLOADICIONES [4+3] DE CATIONES ALÍLICOS.....	46
1.3.3.- SÍNTESIS DE CARBOCICLOS DE SIETE MIEMBROS. CICLOADICIONES [4+3] DE SILILACROLEÍNAS.....	53

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS	63
2.1.- TERMODINÁMICA Y CINÉTICA DE LAS REACCIONES QUÍMICAS	65
2.2.- SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL	75
2.3.- MÉTODOS COMPUTACIONALES	78
2.3.1.- MECÁNICA CUÁNTICA: INTRODUCCIÓN	78
2.3.2.- MÉTODOS DE CÁLCULO	80
2.3.2.1.- <i>Métodos semiempíricos</i>	81
2.3.2.2.- <i>Métodos ab initio</i>	82
2.3.2.3.- <i>Métodos de la Teoría del Funcional de la Densidad</i>	88
2.3.3.- CONJUNTOS DE FUNCIONES DE BASE	92
2.3.4.- CÁLCULO DE FRECUENCIAS	95
2.3.5.- ANÁLISIS Y PARTICIONAMIENTO DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA. NBO, NPA Y FUNCIÓN ELF	96
2.3.6.- EFECTOS DEL SOLVENTE	102
2.3.7.- ÍNDICES DE REACCIÓN GLOBALES Y LOCALES DEFINIDOS DENTRO DE LA DFT	106
3.- MATERIALES	115
3.1.- ESTACIONES DE TRABAJO	117
3.2.- PROGRAMAS UTILIZADOS	118
4.- METODOLOGÍA	121
5.- OBJETIVOS	127

6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	131
6.1.- ESTUDIO I.....	133
6.1.1.- <i>INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>135</i>
6.1.2.- <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</i>	<i>136</i>
6.1.3.- <i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>150</i>
6.2.- ESTUDIO II.....	153
6.2.1.- <i>INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>155</i>
6.2.2.- <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</i>	<i>156</i>
6.2.3.- <i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>162</i>
6.3.- ESTUDIO III.....	163
6.3.1.- <i>INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>165</i>
6.3.2.- <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</i>	<i>167</i>
6.3.3.- <i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>191</i>
6.4.- ESTUDIO IV.....	195
6.4.1.- <i>INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>197</i>
6.4.2.- <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</i>	<i>198</i>
6.4.3.- <i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>216</i>
6.5.- ESTUDIO V.....	219
6.5.1.- <i>INTRODUCCIÓN.....</i>	<i>221</i>
6.5.2.- <i>RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</i>	<i>223</i>
6.5.3.- <i>CONCLUSIONES.....</i>	<i>234</i>

6.6.- ESTUDIO VI	237
6.6.1.- INTRODUCCIÓN	239
6.6.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN	241
6.6.3.- CONCLUSIONES	256
7.- CONCLUSIONES	257
8.- BIBLIOGRAFÍA	263
9.- PUBLICACIONES	281

1.- INTRODUCCIÓN

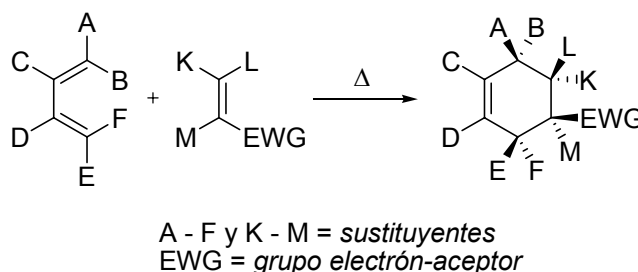
1.1.- LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

INTRAMOLECULAR. RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

1.1.1.- LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER.

Desde su formulación en 1928, la reacción de *Diels-Alder*¹ se ha convertido en uno de los métodos de síntesis más útiles en química orgánica²⁻⁵. Esta reacción, que permite la construcción de sistemas carbocíclicos de seis miembros de forma regio- y estereoselectiva, introduce simultáneamente varios centros estereogénicos con una configuración determinada. Por ello, la reacción de Diels-Alder se emplea especialmente en la síntesis de muchos productos naturales cíclicos.

En la reacción de Diels-Alder, se puede emplear una gran variedad de dienos conjugados junto con alquenos con grupos electrón-aceptores (*dienófilos*), para dar lugar a anillos de ciclohexeno en el que prácticamente las seis posiciones carbonadas pueden estar sustituidas con los grupos requeridos (ver Esquema 1).



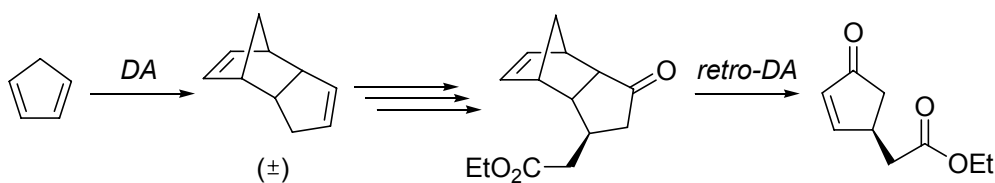
Esquema 1

La reacción, además, tiene lugar bajo condiciones relativamente sencillas: se mezclan los dos componentes, dieno y dienófilo, en un disolvente adecuado, se calienta la mezcla y finalmente se evapora el disolvente, obteniendo un crudo con elevados rendimientos de los productos deseados.

Desde el descubrimiento de la reacción de Diels-Alder, se han incorporado nuevas variantes como son el empleo altas presiones⁶⁻⁹ y de ácidos de Lewis¹⁰⁻¹³ como catalizadores en la reacción, así como el uso de reacciones de Diels-Alder consecutivas¹⁴⁻²³ o formando parte de reacciones dominó²⁴⁻³¹. Incluso recientemente se

1.- INTRODUCCIÓN

ha aprovechado la reacción de Diels-Alder como estrategia sintética de protección de grupos funcionales o para generar un efecto plantilla³²⁻³⁵. En estos casos, la manipulación y transformación de grupos funcionales sensibles sobre un dieno o un dienófilo tiene lugar sobre el aducto y, una vez realizadas, se procede a una reacción retro-Diels-Alder para liberar estos compuestos³⁶ (ver Esquema 2).



Esquema 2

Una de las variantes incorporadas en los últimos años a la reacción de Diels-Alder ha sido su desarrollo en agua³⁷⁻³⁹, a pesar de que no ha sido un solvente muy utilizado en química orgánica⁴⁰⁻⁴². Los químicos orgánicos que emplean agua como solvente, muchas veces se ven frente a problemas prácticos derivados de su uso, como son la solubilidad limitada de los reactivos o la naturaleza “agresiva” del agua respecto a los compuestos orgánicos. Esto se acentúa en el caso de la reacción de Diels-Alder, en la que los reactivos de partida suelen ser especies neutras poco polares con grupos activantes hidrolizables. A pesar de esto, el empleo de agua como solvente en esta reacción se ha convertido en un campo de intenso estudio debido a varias razones:

- El pH del medio de reacción puede ser fácilmente controlado.
- La separación del producto de reacción puede conseguirse a través de una simple filtración de la mezcla de reacción.
- Los procedimientos de síntesis son más benignos con el medio ambiente.
- El coste del proceso a escala industrial disminuye de forma significativa.
- Es capaz de acelerar las reacciones orgánicas y variar la proporción *endo/exo* de los productos que se obtienen, respecto a los solventes orgánicos.

En 1931, Diels y Alder¹ emplearon agua como solvente para su famosa reacción, pero no fue hasta la comunicación de Rideout y Breslow⁴³ en 1980 cuando se suscitó cierto interés por llevar a cabo la reacción de Diels-Alder en medio acuoso, al encontrar que la reacción de la metilvinilcetona con ciclopentadieno era 290 veces más rápida en agua que en acetonitrilo y aumentaba la preferencia por el aducto *endo*. Hasta ese momento, la reacción de Diels-Alder se había descrito como una reacción relativamente insensible a la naturaleza del solvente⁴⁴⁻⁴⁵, pero el incremento de los estudios de esta reacción en distintos solventes⁴⁶⁻⁵⁴ dio lugar a ejemplos en los que se registraban aceleraciones del orden de 10^2 - 10^3 al sustituir el disolvente desde *n*-hexano a agua³⁷.

El origen de esta sorprendente aceleración producida por el medio acuoso ha sido el motivo que ha inspirado numerosos estudios experimentales y teóricos. De hecho, se han propuesto diversas interpretaciones que incluyen desde una asociación hidrofóbica de los reactivos⁴³ hasta una catálisis por puentes de hidrógeno similar a la provocada por los ácidos de Lewis⁵⁵, pasando por una catálisis micelar⁵⁶⁻⁵⁸, solvofobia de los reactivos⁵⁹⁻⁶¹ y presión interna del solvente⁵⁸. En cualquier caso, las hipótesis más plausibles son las relacionadas con el efecto hidrofóbico sobre los reactivos y la catálisis por enlaces de hidrógeno. De este modo, el efecto hidrofóbico actúa acelerando la cicloadición debido a que, a lo largo del proceso se reduce el área molecular de los reactivos expuesta al solvente, y también tiene efecto sobre el aumento de la diastereoselectividad de la reacción, debido a que el estado de transición que conduce al aducto *endo* generalmente posee una menor superficie accesible al solvente.

Del mismo modo, el efecto de los puentes de hidrógeno sobre la velocidad de reacción se debe a la interacción que tiene lugar entre el agua y los grupos electrón-aceptores π (generalmente grupos carbonilo), presentes en los dienófilos^{62,63}. En las reacciones de Diels-Alder de demanda electrónica directa, los grupos π -aceptores conjugados con el sistema π del dienófilo resultan activantes debido al efecto que causan disminuyendo la energía del LUMO, lo que se traduce en una mayor interacción de este orbital frontera del dienófilo con el HOMO del dieno y en una mayor transferencia de carga desde el dieno hacia los grupos π -aceptores. Por tanto, el estado de transición está más polarizado que los reactivos y el heteroátomo del grupo π -aceptor, forma enlaces de hidrógeno más fuertes con las moléculas de agua. Esta

1.- INTRODUCCIÓN

estabilización del estado de transición causa, por tanto, una disminución de la energía de activación de la reacción.

En cualquier caso, la aceleración y aumento de diastereoselectividad de la reacción de Diels-Alder en medio acuoso, depende del tipo y la magnitud de los factores expuestos.

Centrándonos sobre los enlaces de hidrógeno en las reacciones de Diels-Alder, vemos que los efectos de la formación de enlaces de hidrógeno entre moléculas de agua y el estado de transición ha sido estudiado por Blake *et al.*⁶⁴ a nivel HF/6-31G*, quien encontró una estabilización de 1.5-2.0 kcal/mol para el estado de transición en presencia de un enlace de hidrógeno sobre el oxígeno carbonílico del dienófilo. Evanseck *et al.*⁶⁵ estudiaron, a través de cálculos teóricos B3LYP/6-31G*, la reacción de Diels-Alder entre el butadieno y la acroleína y encontraron que, en medio acuoso, esta reacción experimentaba una aceleración y un aumento de la diastereoselectividad *endo/exo*. Esta aceleración sólo podía reproducirse al introducir moléculas discretas de agua en la modelización y al emplear el método del continuo polarizable, ya que únicamente así se lograba una disminución de 11.5 kcal/mol sobre la energía de activación. Del mismo modo, Jorgensen *et al.*⁶⁶ emplearon simulaciones QM/MM (*Quantum Mechanics-Molecular Mechanics*) para estudiar los perfiles de energía libre para distintas reacciones de Diels-Alder en agua, encontrando que la energía libre de activación de la cicloadición entre la metilvinilcetona y el butadieno se reduce en 2.8 kcal/mol al llevarla desde fase gaseosa a un medio acuoso. Recientemente se ha demostrado experimental⁶³ y teóricamente⁶² que, incluso moléculas como el cloroformo, son capaces de catalizar reacciones de Diels-Alder a través de enlaces de hidrógeno.

Por tanto, podemos apreciar que la existencia de enlaces de hidrógeno, debidos bien al solvente o a otro reactivo presente en el medio de reacción, sobre los reactivos y su persistencia en el estado de transición, es un factor determinante de la velocidad de reacción al influir sobre la energía libre de activación ΔG^\ddagger y, más concretamente, sobre su componente entálpica ΔH^\ddagger ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$). En uno de los trabajos presentes en esta tesis, se hará uso de los enlaces de hidrógeno sobre los reactivos para catalizar una reacción de Diels-Alder.

1.1.2.- LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER INTRAMOLECULAR (DAIM).

En un frente completamente distinto, dentro de las nuevas incorporaciones a la reacción de Diels-Alder original, se puede observar que la combinación de dieno y dienófilo a través de una unión química que permita conectarlos en la orientación y distancia adecuadas, puede conducir a la obtención de energías de activación muy bajas y, por tanto, a situaciones en las que se pueden emular las velocidades de reacción de un biocatalizador (*enzima*). Esta unión química entre dieno y dienófilo puede tener lugar de varios modos:

- A través de una cadena alquílica más o menos funcionalizada.
- A través de uno o varios enlaces de hidrógeno.
- Dentro de una cavidad creada a través de la unión temporal de dos sintones.
- Dentro de la cavidad de un complejo tipo criptando.
- Dentro del centro activo de un enzima o biocatalizador.
- ...

Esta estrategia es la variante intramolecular de la reacción de Diels-Alder⁶⁷ (IMDA, *Intramolecular Diels-Alder*) de la que han aparecido en la última década más de 650 publicaciones directamente relacionadas con procesos sintéticos y que puede emplearse de forma efectiva para sintetizar los esqueletos policíclicos que incluyen diversos productos naturales⁶⁸⁻⁷⁰.

Hasta la fecha, se ha estudiado de forma sistemática el comportamiento de la mayoría de dienos y dienófilos en reacciones de DAIM⁷¹⁻⁷⁴. De los diversos sistemas diénicos observados, los más estudiados han sido los dienos acíclicos, los dienos endocíclicos, los estirenos y los *o*-quinodimetanos.

De todos estos estudios surge la pregunta de si la reacción de DAIM posee alguna ventaja sobre su contrapartida intermolecular. La conclusión que se puede extraer es que, hasta la fecha, a pesar de la asistencia entrópica de la reacción de DAIM, se han registrado muy pocos sistemas que reaccionen de forma intramolecular y no lo hagan de modo intermolecular⁷⁵⁻⁷⁷. En este sentido, un buen ejemplo de sistemas diénicos que no reaccionan ni de forma intermolecular ni intramolecularmente, lo

1.- INTRODUCCIÓN

constituye un gran número de derivados del furano. Así, mientras el 2-metilfurano reacciona en mayor o menor medida con dienófilos activados como el anhídrido maleico, otros, como el furfural, no reaccionan a pesar de someterlos a elevadas presiones o a elevadas temperaturas⁷⁸.

Otra de las características de la reactividad de la reacción de DAIM es que, sobre los productos, se puede generar una mayor tensión conformacional que en la reacción intermolecular. Esto es un reflejo del control cinético que opera en la mayoría de reacciones de DAIM. De este modo, sobre algunos de los productos se han podido medir energías de tensión conformacional entre 12 y 55 kcal/mol^{79,80}.

Además, en los últimos años, los estudios acerca de la reacción de DAIM han establecido que estas reacciones deben tener lugar bajo condiciones térmicas en las que no influye el empleo de altas presiones como en su contrapartida intermolecular y en las que se puede obviar el empleo de catalizadores basados en ácidos de Lewis, dado su poco efecto.

Aunque la competitividad entre la reacción de DAIM y la reacción intermolecular no ha sido tratada de forma específica, hecho que sugiere que la reacción de DAIM es cinéticamente mucho más favorable (los productos de reacción intermolecular no se observan en cantidades significativas) hay que tener en cuenta que las síntesis basadas en la reacción de DAIM se realizan en condiciones de concentración relativamente bajas (alrededor de 10^{-2} mol·L⁻¹).

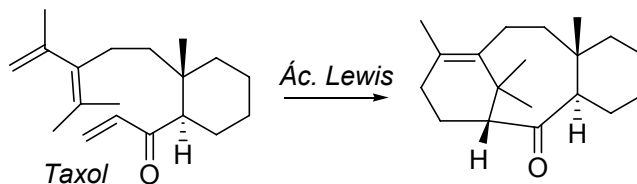
1.1.2.1.- EFECTOS ELECTRÓNICOS DE LA REACCIÓN DE DAIM.

Pese a que los efectos electrónicos y estéricos sobre dieno y dienófilo son realmente importantes en la reacción de Diels-Alder (por ejemplo, la necesidad de grupos electrón-aceptores sobre el dienófilo), en la reacción de DAIM estos requerimientos no son tan exigentes. De hecho, etilenos y etinos con sustituciones alquílicas sencillas que dan lugar a productos Diels-Alder con rendimientos muy bajos en la versión intermolecular a pesar de emplear altas presiones, permiten cicloadiciones con rendimientos muy buenos en la reacción de DAIM. Lo mismo sucede en el caso de dienos con grupos electrón-aceptores donde la reacción intermolecular con otro

dienófilo está desfavorecida, lo que fuerza a una reacción bimolecular en la que la misma especie actúa como dieno y dienófilo. El empleo de la reacción de DAIM en estos casos, también conduce a resultados satisfactorios⁷⁷.

1.1.2.2.- EFECTOS ESTÉRICOS DE LA REACCIÓN DE DAIM.

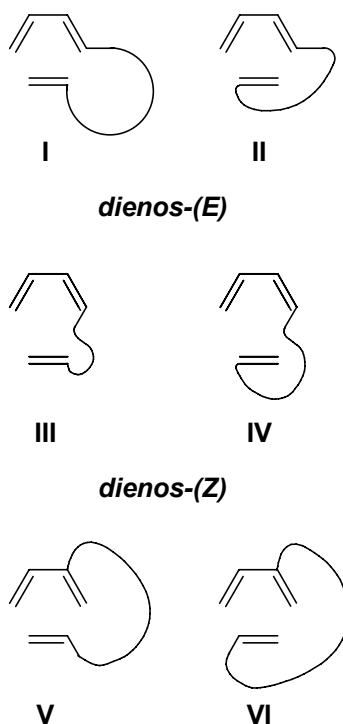
Los efectos estéricos son una fuente de problemas en la versión intermolecular, especialmente cuando hay grupos voluminosos sobre los carbonos terminales del sistema diénico. Cuando la sustitución de los dienos dificulta la adopción de la conformación *s-cis*, se observa una disminución de la reactividad, lo que requiere condiciones especiales como altas presiones o catálisis. El caso extremo lo representan algunos dienos *gem*-disustituídos en posiciones terminales, lo que hace imposible cualquier cicloadición [4+2] intermolecular, prefiriendo una migración 1,5 de hidrógeno y una posterior reacción de Diels-Alder sobre el nuevo dieno. En el caso de la reacción de DAIM, numerosos estudios en la química del taxol (ver Esquema 3), han demostrado que la reacción [4+2] es posible, venciendo el problema estérico^{81,82}.



Esquema 3

1.1.2.3.- REGIO- Y ESTEREOSELECTIVIDAD DE LA REACCIÓN DE DAIM.

De un modo similar, las distintas combinaciones de dieno y dienófilo a través de una cadena, pueden determinar la regioquímica de la cicloadiciones de entre las posibles orientaciones. Estas orientaciones se han tipificado en los modos representados en el siguiente esquema:



Esquema 4

Los modos de aproximación *I* a *IV* se denominan *Tipo I* y en ellos, la cadena está unida al átomo terminal del dieno, mientras que en los modos *V* y *VI*, llamados *Tipo II*, la unión del dieno se produce en un átomo no terminal.

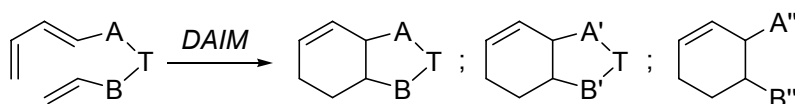
El *Modo I* está mucho más favorecido que el *Modo II*, y lo mismo sucede con los *Modos V* y *VI*, en el que el *V* está mucho más favorecido por razones de tensión conformacional obvias, aunque un alargamiento de la cadena entre dieno y dienófilo podría poner en juego los modos *II* y *VI*. En el caso de los dienos *Z* de los *Modos III* y *IV*, hay una clara preferencia por el *Modo III*, aunque, como en el caso anterior, un alargamiento de la cadena que une dieno y dienófilo pondría el *Modo IV* en juego. Esto conduce a la conclusión de que la regioquímica dominante, definida en la versión intermolecular por los coeficientes de los orbitales atómicos, queda delimitada en la reacción de DAIM por el enlace entre los reactivos, siempre que dicho enlace no sea excesivamente largo.

La disposición relativa del dieno y dienófilo respecto a la cadena de unión es, en el caso de la reacción de DAIM, extremadamente importante para definir la estereoquímica del cicloaducto, sobre todo en el caso de que se trate de una fusión de

anillos. La preferencia cinética por el estado de transición *endo* en la versión intermolecular puede quedar invalidada en el caso de las reacciones de DAIM por las restricciones conformacionales que establezcan una preferencia por el estado de transición *exo*. Por ello, se pueden establecer distintas estereoselectividades en función de una adecuada selección del dieno, del dienófilo y, sobre todo, de la cadena de unión entre ellos⁸³.

1.1.2.4.- TIPOS DE CONEXIONES EN LA REACCIÓN DE DAIM.

A lo largo de la descripción de los distintos aspectos característicos de las reacciones de DAIM se ha hecho repetida referencia a la conectividad entre dieno y dienófilo. Los conocimientos obtenidos en este área han abierto grandes posibilidades para la reacción de DAIM dentro de la síntesis orgánica. La funcionalización que se encuentra en la cadena que une el dieno y el dienófilo, adquiere una gran importancia para lograr el éxito de la reacción de DAIM y para establecer su quimio-, regio- y estereoselectividad, ya que su función es separar, de un modo flexible, dieno y dienófilo manteniéndolos a la distancia correcta y en la orientación adecuada para la formación de los enlaces en el estado de transición que conduce al producto deseado. Además, la posibilidad de funcionalizar esta cadena, incorpora interesantes posibilidades de activación del dieno y dienófilo, a través de la adición de grupos electrón-dadores o electrón-aceptores capaces de modificar la estructura electrónica de los reactivos. Avances en este campo han permitido incorporar, modificar y retirar del producto final esta conexión a través de modificaciones de los grupos funcionales que incorpora (ver Esquema 5).



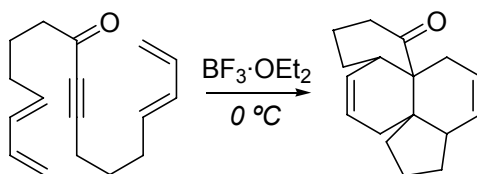
Esquema 5

1.- INTRODUCCIÓN

Podemos distinguir distintos tipos de enlace (*tether*) entre dieno y dienófilo en la reacción de DAIM:

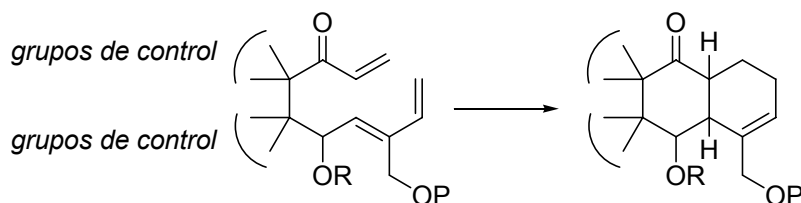
- El enlace puede ser permanente en el sentido de que se emplea en la reacción de cicloadición y se encuentra presente en el producto final, quizá con pequeñas modificaciones de sus grupos funcionales tras la reacción de DAIM.
- El enlace puede ser permanente en el sentido de que usa enlaces covalentes, de tal modo que puede elegirse para que, al menos, una porción del mismo subsista en el producto de cicloadición y presente determinados efectos estéricos como el *efecto de control de la cadena (tether control group effect)* y el *efecto de apoyo (buttressing effect)*, que pueden emplearse para forzar la proximidad de dieno y dienófilo en una determinada conformación.
- El enlace puede eliminarse completamente de forma sencilla una vez formado el cicloadducto, empleando silil éteres.
- El enlace puede crearse *in situ* a lo largo de la reacción para conducir al estado de transición deseado, siendo eliminado una vez formado el cicloadducto.

De este modo, los enlaces permanentes más empleados en la reacción de DAIM son cadenas alquílicas con grupos carbonilo (cetonas, ésteres o amidas) próximos al dienófilo, ya que realizan funciones de activación sobre el alqueno (ver Esquema 6). En cualquier caso, es importante considerar las diferencias entre estos grupos carbonilo debido a las distintas restricciones geométricas que imponen sobre la aproximación dieno-dienófilo. También se han empleado como conexiones permanentes las sulfonas, sulfoniminas y sulfonatos vinílicos, gracias a su capacidad activante electrón-aceptora sobre el dienófilo y a que sus cicloadductos poseen interesantes propiedades^{84,85}.



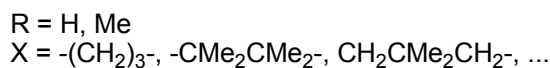
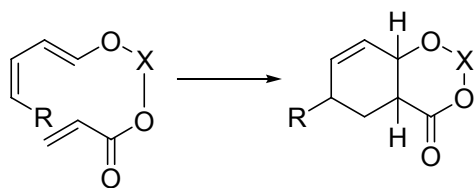
Esquema 6

El segundo tipo de enlaces, desarrollados más recientemente, supone un avance en el control estérico durante la aproximación del dieno y dienófilo y se han originado desde dos estrategias distintas. El desarrollado por el grupo de Fallis (ver Esquema 7), llamado *efecto de control de la cadena*^{81,82}, supone la incorporación de rigidez a la estructura a través de un doble enlace *cis*, dihidroxi-derivados o distintos tipos de anillos aromáticos.



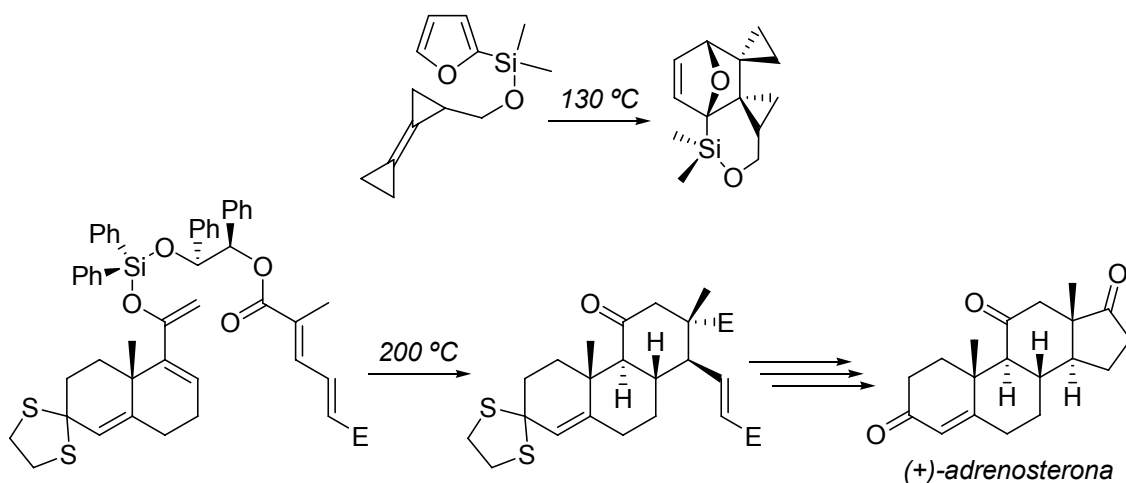
Esquema 7

La otra estrategia, llamada *efecto de apoyo*, consiste en la sustitución de uno o varios carbonos cuaternarios metilénicos de la cadena alquílica por uno o varios heteroátomos para restar libertad conformacional a las dos subcadenas resultantes^{86,87} (ver Esquema 8).

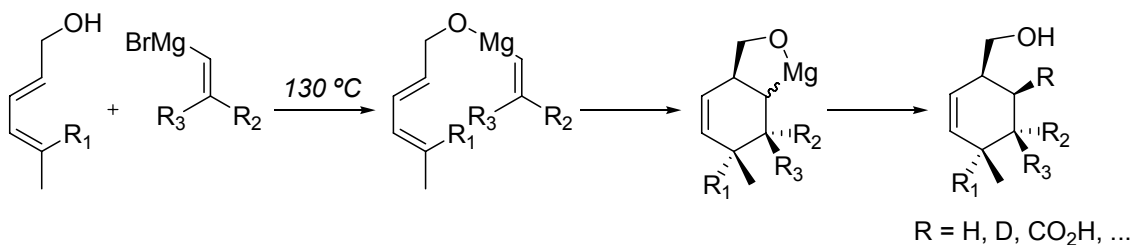


Esquema 8

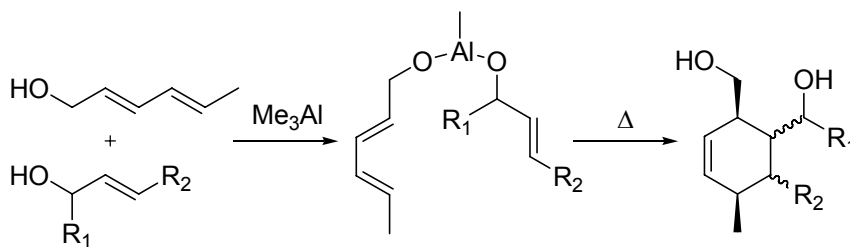
El empleo del tercer tipo de enlaces hace uso intensivo de silil-éteres para la síntesis enantioselectiva de productos naturales complejos⁸⁸, como la (+)-adrenosterona⁸⁹ (ver Esquema 9).



El último tipo de enlaces empleados ha dado lugar a varios desarrollos, entre los que se encuentra la utilización de reactivos organometálicos para dotar *in situ* al dieno y al dienófilo de una cadena de unión que puede ser fácilmente eliminada⁹⁰ (ver Esquema 10).



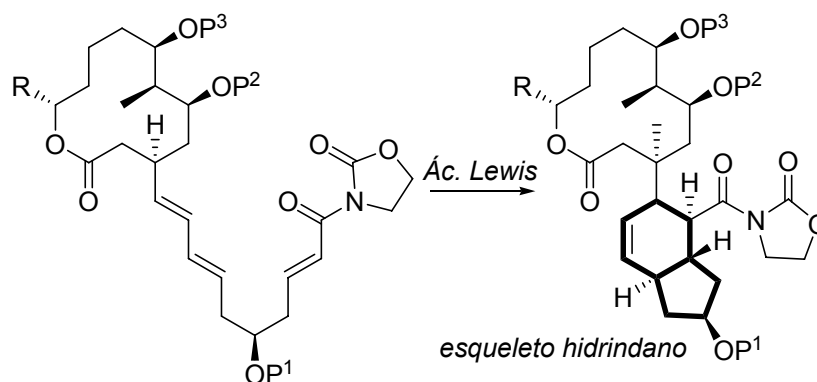
Igualmente, también se puede hacer uso del efecto plantilla proporcionado por un metal, eliminable a través de un sencillo tratamiento ácido del cicloadducto (ver Esquema 11).



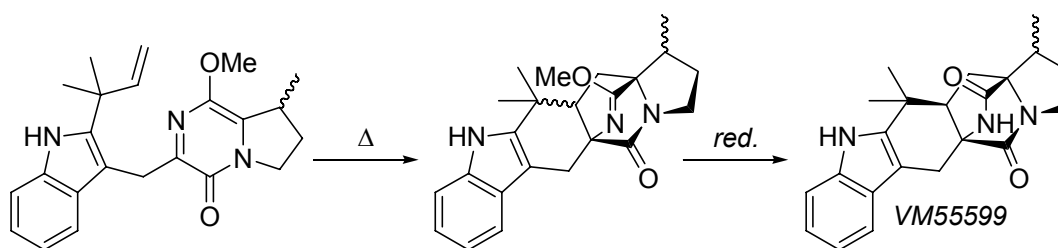
Por último, otro desarrollo dentro de este tipo de enlaces es el empleo de enlaces de hidrógeno entre grupos funcionales presentes en dieno y dienófilo que, además de la unión temporal, puede introducir nuevos elementos de gran interés como son la especificidad en la interacción (*reconocimiento molecular*)⁹¹⁻⁹⁴. De este tipo de unión dieno-dienófilo hace uso uno de los trabajos que se recogen en la presente tesis doctoral.

1.1.2.5.- LA REACCIÓN DE DAIM EN SÍNTESIS TOTAL.

Como podemos ver, se ha descrito una gran cantidad de síntesis totales que incluyen al menos un paso clave en el que se emplea una reacción de DAIM, incluso en tándem, para obtener, en la mayoría de casos, anillos de seis miembros. De este modo, el núcleo de hidrindeno de numerosos productos naturales⁹⁵⁻⁹⁷, el metabolito VM55599^{98,99} y otras muchas estructuras moleculares complejas pueden obtenerse de forma sencilla a través de una reacción de DAIM (ver Esquemas 12 y 13)



Esquema 12



Esquema 13

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.3.- RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

La aceleración de reacciones químicas, así como el control de su regio- y estereoselectividad a través de la intervención de procesos de reconocimiento molecular en disolución, constituye uno de los factores clave en el comportamiento de los sistemas enzimáticos y también es uno de los hechos que ha impulsado a los químicos sintéticos a diseñar diversos sistemas artificiales capaces de llevar a cabo tareas similares sobre distintos sustratos¹⁰⁰⁻¹⁰⁶.

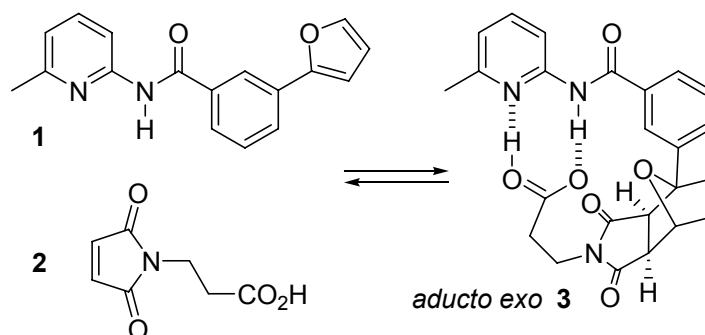
El reconocimiento molecular permite a los reactivos asociarse a través de posiciones complementarias, conduciendo a un complejo reactivo que hace que la reacción química pase a ser intramolecular en lugar de intermolecular. De este modo, el efecto de la formación del complejo reactivo es eliminar parte del coste entrópico asociado a la organización previa de los reactivos (reacción bimolecular a unimolecular), lo que supone el aumento de la velocidad de reacción. Es decir, el complejo reactivo modifica el balance de la energía libre de activación ΔG^\ddagger ($\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$) a través de la disminución del valor absoluto de ΔS^\ddagger , que es de aproximadamente -30 a -40 $\text{cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ para procesos bimoleculares como las reacciones de cicloadición. Además, el uso de un reconocimiento molecular específico para preasociar los reactivos, permite un control de la estereo- y regioselectividad del proceso a través de una orientación adecuada. Estos efectos se manifestarán claramente cuando la reacción tenga lugar bajo control cinético y la estabilización selectiva de un estado de transición respecto a otro sirva para favorecer la formación de un determinado producto. Este tipo de efecto se conoce con el nombre de unión activa (*active binding*)¹⁰⁰.

Además, el reconocimiento molecular, presente en el complejo reactivo, puede persistir en el producto final, con lo que estas interacciones no covalentes útiles para realizar la preasociación de reactivos, pueden influir en la estabilidad de los productos de reacción, disminuyendo el ΔH de la reacción. Este efecto se manifestará claramente cuando la reacción se encuentre bajo control termodinámico y cuando la estabilización selectiva de un producto respecto a otro, sirva para facilitar la obtención de una especie

determinada. Este tipo de efecto se conoce con el nombre de unión pasiva (*passive binding*)¹⁰⁰.

Por tanto, el reconocimiento molecular puede lograr la aceleración y el control del producto de las reacciones que tienen lugar en disolución.

Si nos centramos sobre un sistema dieno-dienófilo como la maleimida **1** y el furano **2** (ver Esquema 14), vemos que son capaces de reaccionar a través de una reacción de Diels-Alder intermolecular para dar dos aductos: el *endo*, preferido en condiciones cinéticas y el *exo*, obtenido bajo condiciones termodinámicas. Cuando se añaden grupos funcionales capaces de formar enlaces de hidrógeno de forma específica, persistentes también en el producto de reacción, transformamos esta reacción bimolecular en una reacción de DAIM unimolecular aumentando su velocidad y estereoselectividad *exo* de una manera sorprendente (ver Esquema 14).



Esquema 14

Éste es el sistema químico sobre el que D. Philp y colaboradores⁹¹⁻⁹⁴ se han centrado para el estudio de la aceleración diastereoselectiva de la reacción de Diels-Alder entre derivados de la maleimida y del furano a través de un reconocimiento molecular mediante enlaces de hidrógeno. De este modo, D. Philp trata de imitar la acción catalítica de las enzimas en el campo de las reacciones de Diels-Alder, ya que, a pesar de que se conocen más de 1500 enzimas distintas, capaces de llevar a cabo una vasta variedad de reacciones químicas con gran velocidad y especificidad, no hay ejemplos naturales de enzimas capaces de llevar a cabo reacciones de cicloadición de Diels-Alder, aunque sí se han desarrollado anticuerpos y otros métodos¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ aptos para realizar esta función: catálisis a través de cavidades en metaloporfirinas¹⁰⁷, en

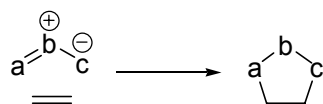
1.- INTRODUCCIÓN

complejos por puentes de hidrógeno que encapsulan reversiblemente los reactivos^{108,109},
etc, ...

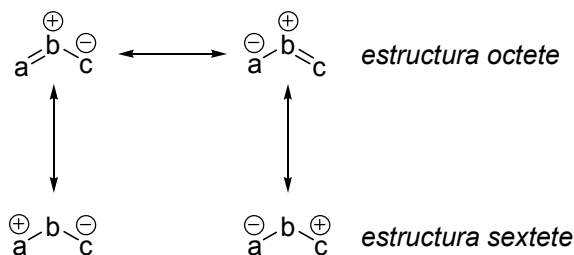
1.2.- REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.

La adición de un 1,3-dipolo a un alqueno para sintetizar un anillo de cinco miembros es una reacción clásica de la química orgánica. Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar (*1,3-dipolar cycloadditions*), se emplean para la preparación de moléculas de importancia clave tanto para la investigación académica como para la industria.

Un 1,3-dipolo se define como una estructura *a-b-c* que es capaz de dar lugar a reacciones de cicloadición 1,3-dipolar y que está representado por una estructura dipolar tal como se puede observar en la cabecera del siguiente esquema:



(A) Tipo anión alílico.



(B) Tipo anión propargílico/alenílico.



(C) Representaciones hipervalentes.



Esquema 15

Básicamente, los 1,3-dipolos se pueden dividir en dos tipos distintos: los *aniones de tipo alílico* y los *aniones de tipo propargílico/alenílico*. Los *aniones de tipo alílico* se caracterizan por presentar cuatro electrones en dos orbitales moleculares formados principalmente por orbitales p_z paralelos y perpendiculares al plano del dipolo

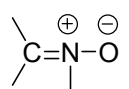
1.- INTRODUCCIÓN

y porque en este tipo de 1,3-dipolos, la estructura *a-b-c* presenta un ángulo inferior a 180° . Además, se pueden escribir para estos 1,3-dipolos dos estructuras de resonancia en las que los tres centros tienen un octete electrónico y dos estructuras de resonancia en las que bien el centro *a* o el centro *c* poseen un sextete electrónico. El átomo central *b* puede ser nitrógeno, oxígeno o azufre. Los *aniones de tipo propargílico/alenílico*, tienen un orbital π extra localizado en el plano molecular del anión alenílico que no queda implicado en las estructuras de resonancia ni en las reacciones del dipolo. El anión de tipo propargílico/alenílico es lineal y el átomo central *b* únicamente puede ser nitrógeno. Además, en ocasiones, los 1,3-dipolos también se representan como estructuras hipervalentes (ver Esquema 15).

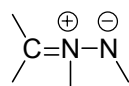
Los 1,3-dipolos se componen principalmente de elementos del *grupo IV, V y VI* y más concretamente, de los elementos de la segunda fila de estos grupos, hecho que limita el átomo central del dipolo y, por tanto, las estructuras que pueden formarse en base a permutaciones de nitrógeno, carbono y oxígeno. También se pueden incorporar a los 1,3-dipolos elementos de la tercera fila tales como azufre y fósforo, pero el empleo de 1,3-dipolos con estos elementos no ha encontrado apenas campo de aplicación en síntesis. Por tanto, únicamente es posible formar 12 dipolos dentro del tipo de aniones alílicos y 6 dipolos para el tipo de aniones propargílicos/alenílicos. Todos estos tipos se presentan en el siguiente esquema:

ANIÓN TIPO ALÍLICO

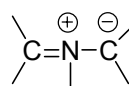
Nitrógeno en la posición central



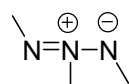
Nitronas



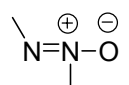
Iminas de azometino



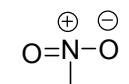
Iluros de azometino



Azimas

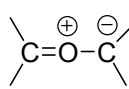


Azoxicompuestos

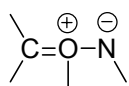


Nitrocompuestos

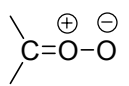
Oxígeno en la posición central



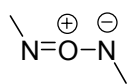
Iluros de carbonilo



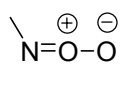
Iminas de carbonilo



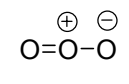
Óxidos de carbonilo



Nitrosiminas



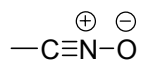
Óxidos de nitrosocompuestos



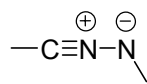
Ozono

ANIÓN TIPO PROPARGÍLICO/ALENÍLICO

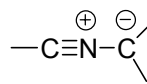
Betaínas de nitrilo



Óxidos de nitrilo

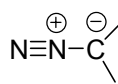


Iminas de nitrilo

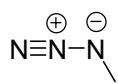


Iluros de nitrilo

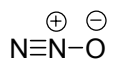
Betaínas de diazonio



Diazoalcanos



Azidas

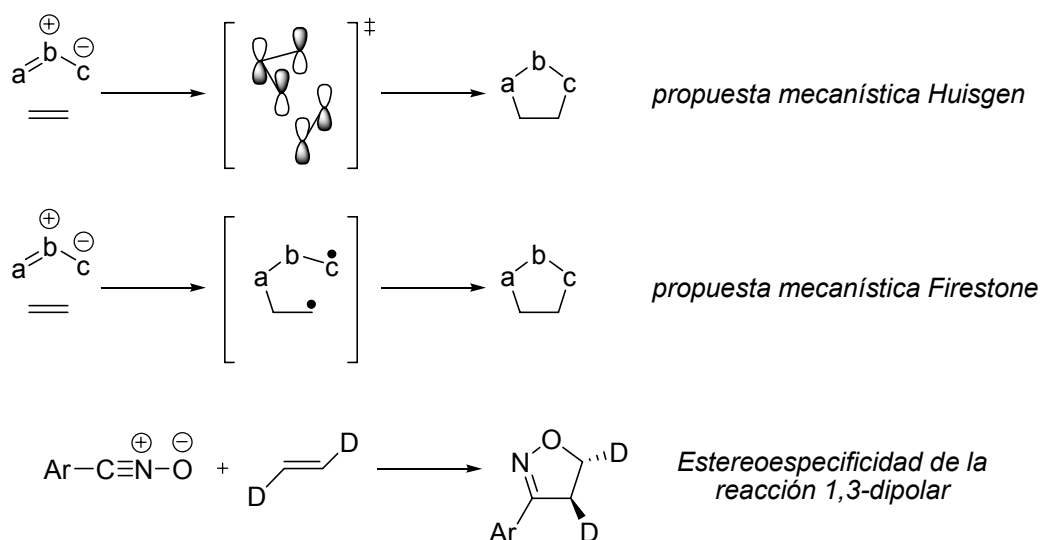


Óxido nitroso

Esquema 16

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de 1,3-dipolos con alquenos y alquinos, implica poner en juego 4 electrones π del dipolo y 2 electrones π del alqueno/alquino. Si la reacción de cicloadición 1,3-dipolar procede a través de un mecanismo concertado, es un proceso térmicamente permitido clasificado como $[\pi 4_s + \pi 2_s]$ por las *reglas de Woodward-Hoffmann*¹¹⁰. Esto significa que los orbitales p_z del 1,3-dipolo y los dos orbitales p_z del alqueno se combinan de forma *suprafacial* (ver Esquema 17).

1.- INTRODUCCIÓN



Esquema 17

En la década de 1960, el mecanismo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar fue objeto de una gran controversia entre R. Huisgen^{111,112} y R. A. Firestone^{113,114}. En base a los datos recogidos en una serie de investigaciones, Huisgen desarrolló los fundamentos de un mecanismo concertado para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Por contra, Firestone consideró que las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar tenían lugar a través de un intermedio singlete birradicalario. Ambos científicos basaban sus argumentos en una serie de hechos experimentales aunque, en base a la estereoespecificidad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar, la disputa se resolvió a favor del mecanismo concertado: la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el óxido de benzonitrilo con etileno *trans*-dideuterado daba exclusivamente una *trans*-isoxazolina. Un intermedio birradicalario permitiría una rotación de 180° del enlace terminal formado y daría lugar a una mezcla de isómeros *cis* y *trans* en la isoxazolina. Posteriormente, Huisgen tuvo que aceptar que las reacciones podían tener lugar a través de un mecanismo por pasos que implicaban un intermedio¹¹⁵.

El estado de transición de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar concertadas está controlado por los orbitales moleculares frontera de los reactivos. El LUMO_{dipolo} puede interactuar con el HOMO_{alqueno} y el HOMO_{dipolo} con el LUMO_{alqueno}. Sustmann^{116,117} clasificó las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en tres tipos, en base a las energías relativas de los orbitales moleculares frontera del dipolo y del alqueno¹¹⁸ (ver Figura 1).

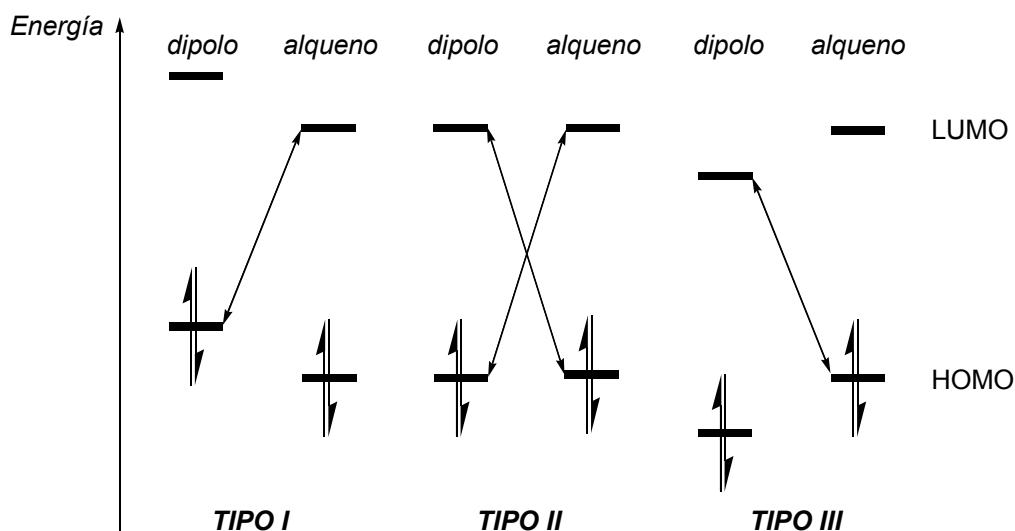


Figura 1

De este modo, en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar del *Tipo I*, la interacción dominante entre orbitales moleculares frontera es la del $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}$ con el $\text{LUMO}_{\text{alqueno}}$. Este tipo de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se conoce como de *demanda electrónica directa* (DED, *direct electron demanding*). Para el *Tipo II*, la similitud energética entre los orbitales frontera del dipolo y alqueno, indica que ambas interacciones HOMO-LUMO son importantes. Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar del *Tipo III*, están dominadas por la interacción del $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}$ y $\text{HOMO}_{\text{alqueno}}$. Este tipo de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se conoce como de *demanda electrónica inversa* (IED, *inverse electron demanding*).

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar del *Tipo I* son típicas de sustratos tales como iluros de azometino e iminas de azometino, mientras que las reacciones de las nitronas se encuentran dentro del *Tipo II*. Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de los óxidos de nitrilo también se incluyen dentro del *Tipo II*, aunque realmente se trata de casos que están en la frontera del *Tipo III* debido a que su HOMO está relativamente bajo en energía. Ejemplos del *Tipo III* se encuentran para las reacciones de los óxidos nitrosos y del ozono. A pesar de esta aparente rigidez en la clasificación, hay que tener en cuenta que la adición de grupos electrón-dadores o electrón-aceptores sobre el dipolo o el alqueno puede alterar en gran medida las energías de los orbitales moleculares frontera y, por tanto, el tipo de reacción. De este modo, la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la *N*-metil-*C*-fenilnitrona con el acrilato de metilo está controlada por la

1.- INTRODUCCIÓN

interacción $\text{HOMO}_{\text{dipolo}}\text{-LUMO}_{\text{alqueno}}$, mientras que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la misma nitrona con el metilvinil éter está controlada por la interacción $\text{LUMO}_{\text{dipolo}}\text{-HOMO}_{\text{alqueno}}$. Hay que tener en cuenta que hay cierta confusión acerca de la clasificación de Sustmann, ya que se tiende a clasificar a los 1,3-dipolos en los *Tipos I, II y III* sin tener en cuenta las energías de los orbitales frontera del alqueno.

La presencia de metales actuando como ácidos de Lewis en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, puede alterar tanto los coeficientes de los orbitales de los átomos que reaccionan como la energía de los orbitales frontera del dipolo y alqueno, en función de las propiedades electrónicas de los reactivos y del ácido de Lewis. La coordinación de un ácido de Lewis al 1,3-dipolo o al alqueno es de gran importancia para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar asimétricas, debido a su papel catalítico. Además, el metal también puede alterar la regio-, diastereo- y enantioselectividad a través de su coordinación con los reactivos.

El efecto catalítico de un ácido de Lewis sobre una reacción de cicloadición 1,3-dipolar puede tener lugar sobre los orbitales moleculares frontera del dipolo o del alqueno. En la siguiente figura se presenta el efecto de la coordinación de un ácido de Lewis sobre las interacciones de *Tipo I* y *Tipo III* de Sustmann.

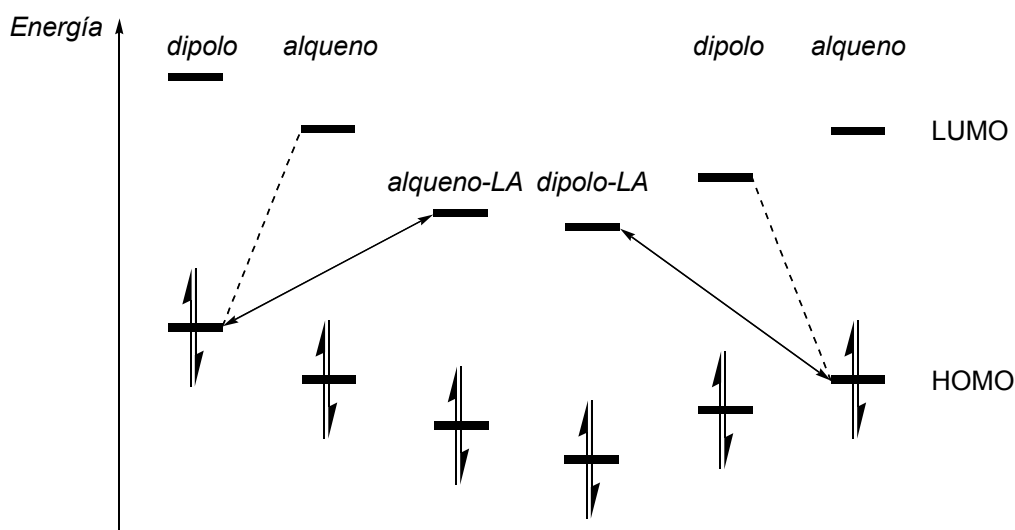


Figura 2

En esta figura podemos observar que, por ejemplo, la coordinación de un ácido de Lewis sobre el alqueno (a través de un grupo carbonilo conjugado, ...) disminuirá la

energía de sus orbitales frontera. La disminución energética del LUMO_{alqueno} conducirá a una disminución de la diferencia de energía entre el HOMO_{dipolo} y el LUMO_{alqueno} coordinado, respecto a la misma diferencia en ausencia de ácido de Lewis. Esta disminución debe conducir a un aumento de la velocidad de reacción. De un modo similar, la coordinación del ácido de Lewis sobre el dipolo, disminuye la energía de sus orbitales frontera respecto al 1,3-dipolo no coordinado y se puede emplear un argumento similar al expuesto para deducir un incremento de reactividad en este caso respecto al sistema no catalizado. En esta versión simplificada del incremento de reactividad en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar por el cambio de la energía de los orbitales frontera debida a la presencia de un ácido de Lewis catalítico, hay que tener en cuenta que otros factores, como la habilidad del sustrato para coordinarse al catalizador, pueden alterar la reactividad de forma significativa.

Las reacciones de cicloadición concertadas son una de las herramientas más poderosas para la creación estereoselectiva de nuevos centros estereogénicos en moléculas orgánicas. Cuando un alqueno 1,2-disustituído reacciona con un 1,3-dipolo a través de una cicloadición [$\pi 4_s + \pi 2_s$] concertada, se pueden formar dos carbonos estereogénicos de un modo estereoselectivo debido al ataque *syn* del dipolo sobre el doble enlace. En las reacciones con 1,3-dipolos como las nitronas, además se puede formar otro carbono estereogénico. Si el alqueno o el 1,3-dipolo contiene uno o más centros estereogénicos, el acercamiento sobre una de las caras del alqueno o del 1,3-dipolo puede ser discriminado, conduciendo a una reacción diastereoselectiva. Este tipo de selectividad recibe el nombre de selectividad diastereofacial y se mide como exceso diastereomérico. La selectividad *endo/exo* se define también como diastereoselectividad. La reacción de un 1,3-dipolo (por ejemplo, una nitrona) con un alqueno, puede dar lugar a un par de diastereoisómeros: el *endo* y el *exo*, según la disposición de la estructura *a-b-c* del dipolo respecto al sistema π del alqueno (ver Figura 3).

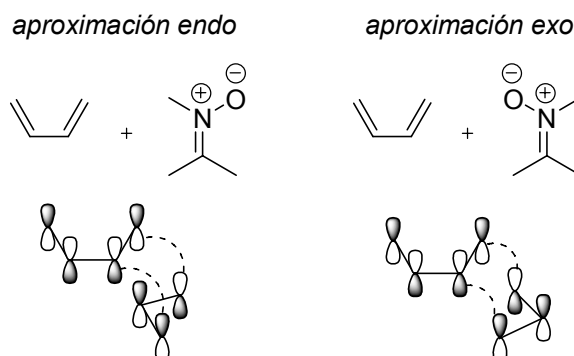


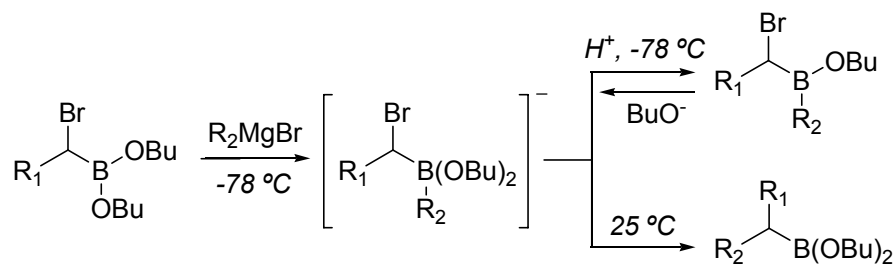
Figura 3

La selectividad *endo/exo* de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar puede controlarse en función de la estructura de los sustratos o bien, a través de la adición de un catalizador.

A lo largo de la presente tesis doctoral, se han realizado distintos estudios sobre reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en las que intervienen óxidos de nitrilo y nitronas como dipolos frente a distintos alquenos y ésteres del ácido borónico α,β -insaturados, con lo que, a continuación, se ofrece una descripción más detallada acerca de las características de los óxidos de nitrilo, nitronas y ésteres del ácido borónico α,β -insaturados en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

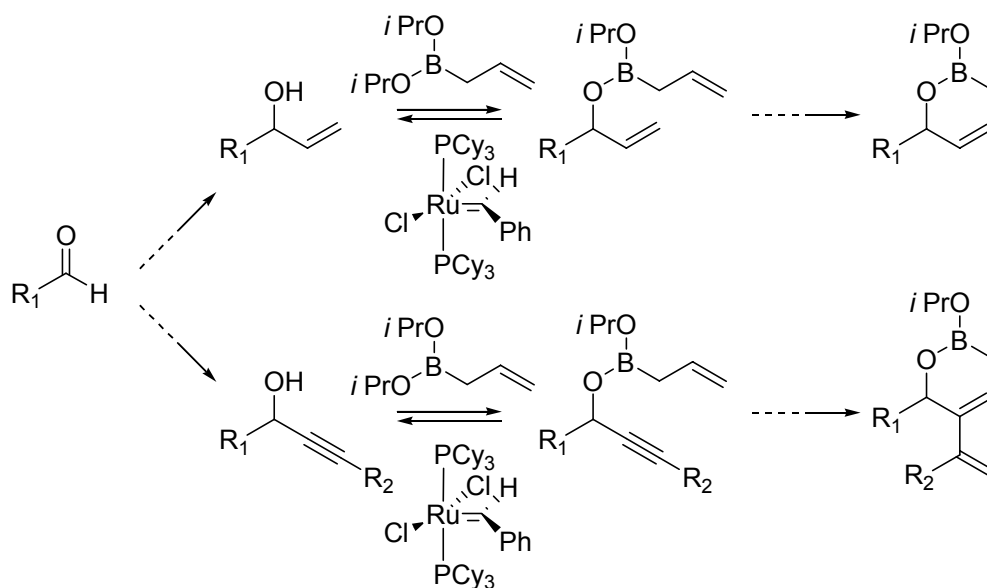
1.2.1.- ÉSTERES DEL ÁCIDO BORÓNICO EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.

Los ésteres del ácido borónico se encuentran entre los intermedios sintéticos más valiosos y empleados en química orgánica debido a su habilidad para participar en transformaciones de grupos funcionales y en la formación de enlaces C-C¹¹⁹⁻¹²¹. De hecho, derivados de los boronatos, como los α -haloderivados, se vienen empleando desde 1959, como en el siguiente ejemplo, donde se hace reaccionar un α -bromoderivado de un boronato con un reactivo de Grignard y que, en función del medio y condiciones de reacción puede dar lugar a un borinato de forma reversible o bien a un nuevo boronato si la reacción tiene lugar a 25 °C¹²² (ver Esquema 18).



Esquema 18

Generalmente, se accede a estos compuestos a través de una estrategia de interconversión de grupo funcional partiendo de un haluro o triflato de arilo^{123,124}. A pesar de la facilidad de obtención de estos precursores, el requerimiento de boronatos altamente funcionalizados a partir de aquéllos entraña en ocasiones cierta dificultad, con lo que recientemente se están probando rutas sintéticas alternativas tales como la ciclación de boronatos insaturados con alcoholes alílicos y propargílicos para dar lugar a boronatos de alilo¹²⁵ (ver Esquema 19).

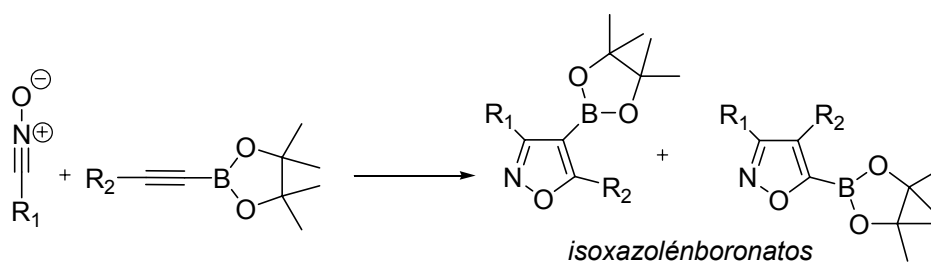


Esquema 19

La reacción de cicloadición entre óxidos de nitrilo y los alquíniboronatos ha recibido hasta la actualidad una atención marginal en la literatura¹²⁶, en contraste con el tratamiento recibido por los alquínilestannanos, que aparece bien documentado. A pesar de ello, esta última aproximación tiene varios inconvenientes como la rápida protodestannilación que sufre el heterociclo producto de la reacción y el peligro

1.- INTRODUCCIÓN

asociado al manejo de especies orgánicas de estaño tóxicas. Por tanto, el empleo de alquenal y alquiniilboronatos se revela como una ruta sintética a explotar para la obtención de isoxazolénboronatos (ver Esquema 20) fácilmente derivables a multitud de compuestos^{127,128} a través de la conversión del boronato en alcoholes, aldehídos, ácidos carboxílicos y aminas de forma directa o bien a través de la conversión del propio anillo de isoxazolina a γ -aminoalcoholes, β -hidroxicetonas, alcoholes alílicos, 1,3-dioles, 1,3-dienos, β -hidroxinitrilos, ...

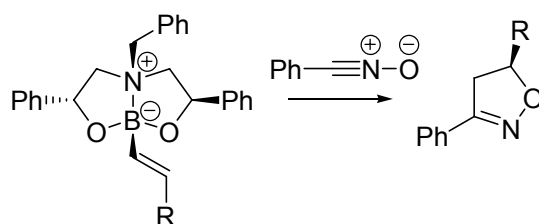


Esquema 20

Además, esta síntesis de anillos de isoxazolina se puede hacer con una estereoquímica controlada gracias al empleo de vinilboronatos quirales, intermedios muy útiles en síntesis asimétrica gracias a sus características:

- Los vinilboronatos se pueden obtener fácilmente en sus formas geoméricamente puras con distintos patrones de sustitución.
- La eliminación o adición del auxiliar quiral sobre el átomo de boro tiene lugar de forma muy eficiente bajo condiciones esencialmente neutras.
- Después de actuar como punto de anclaje del grupo auxiliar quiral, el boronato se puede emplear también para introducir otro grupo funcional.

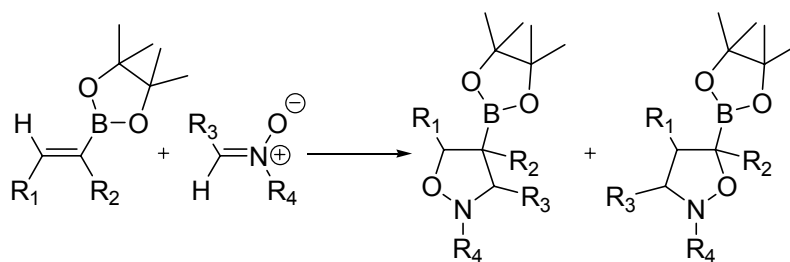
A pesar de estas ventajas, nos encontramos con que la geometría esencialmente plana de los boronatos hace que cualquier centro estereogénico del ligando esté relativamente lejos de la olefina proquiral, lo que obliga muchas veces al uso de una función de ácido de Lewis adicional sobre el boro (ahora cuaternario) para mejorar la inducción estereoquímica, como por ejemplo¹²⁹:



Esquema 21

Además, también es posible homologar los boronatos insertando un metileno en el enlace C-B empleando diclorometil-litio, lo que amplía todavía más el rango de aplicabilidad sintética de estas reacciones¹²⁷.

El empleo de boronatos α,β -insaturados en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar no se limita únicamente a los óxidos de nitrilo, sino que también se han registrado reacciones con diazoalcanos y nitronas para dar lugar a heterociclos de cinco miembros altamente funcionalizados¹²¹ (ver Esquema 22).

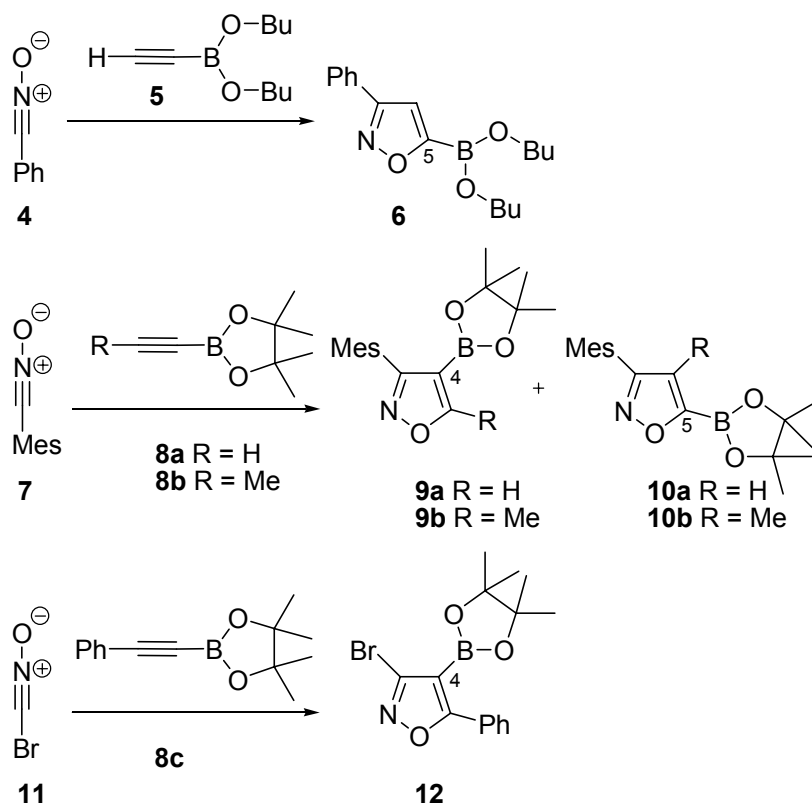


Esquema 22

De entre los pocos ejemplos que podemos encontrar en la literatura acerca de estudios de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre óxidos de nitrilo y alquínboronatos, encontramos el de Bianchi *et al.*¹²⁶, que describió la cicloadición del óxido de benzonitrilo **4** con el etinilboronato **5** para dar lugar al isoxazol 5-sustituido **6** como único regioisómero (Esquema 23). Recientemente, Davies *et al.*¹¹⁹ estudiaron la regioselectividad de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar del óxido de mesitilén carbonitrilo **7** con el etinilboronato **8a** para dar lugar al isoxazol **10a** que posee la agrupación éster en la posición 5 con un 59% de rendimiento y con únicamente un 23% del regioisómero alternativo en la posición 4 **9a** (Esquema 23). A pesar de esto,

1.- INTRODUCCIÓN

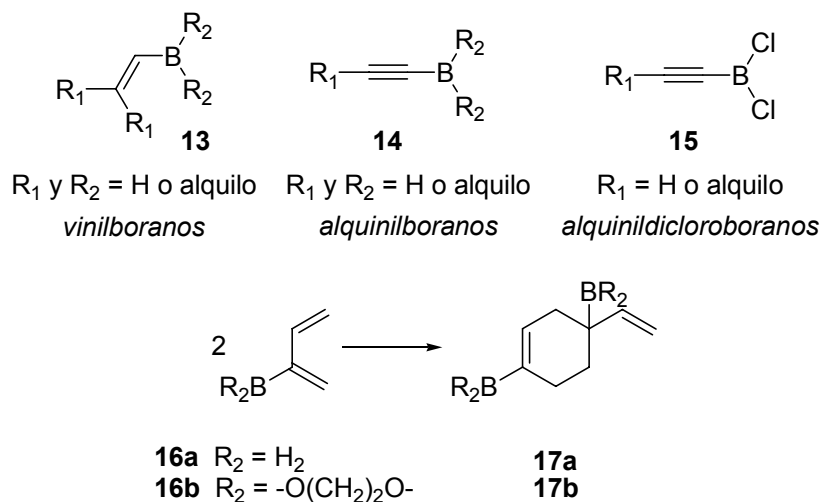
con el propinilboronato **8b**, la reacción daba lugar al regioisómero sobre la posición 4 **9b** con la regioselectividad completamente invertida. Una regioselectividad similar se encontró para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el óxido de benzonitrilo **4** y los alquinilboronatos **8a** y **8b**¹¹⁹. Más recientemente, Harrity *et al.*¹³⁰ estudiaron la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el óxido de bromonitrilo **11** y el feniletinilboronato **8c** para dar lugar al isoxazol 4-sustituído **12** como único regioisómero con un rendimiento del 69% (Esquema 23). Idéntica regioselectividad sobre la posición 4 se encontró empleando el metil y el *n*-butiletinilboronato como dipolarófilos¹³⁰. De acuerdo con esto, mientras los etinilboronatos dan lugar preferentemente a isoxazoles con la agrupación éster sobre la posición 5, la sustitución del átomo de hidrógeno por un grupo estéricamente más voluminoso como un alquilo o fenilo, cambia la regioselectividad para dar lugar únicamente el regioisómero en posición 4.



Esquema 23

La reacción de cicloadición de 1,3-butadienos con vinilboranos **13**¹³¹, alquinilboranos **14**¹³², y alquinildicloroboranos **15**¹³³⁻¹³⁵, ha sido ampliamente estudiada desde el punto de vista teórico. Estos estudios sugieren que estas cicloadiciones pueden

tener lugar a través de estados de transición con un gran carácter [4+3] debido a la participación del átomo de boro a lo largo del proceso de formación de enlaces. La participación de los etinilboronatos como dienófilos ha sido menos estudiada. Recientemente, Carreaux, Cossío *et al.*¹³⁶ han estudiado los mecanismos [4+3] y [4+2] de la dimerización de los 2-boril-1,3-butadienos **16a** y **16b** (Esquema 24). El estudio B3LYP/6-31G* realizado sobre la cicloadición térmica de **16a**, sugiere que el camino de reacción [4+3] predomina en la etapa inicial de la reacción. A pesar de ello, más allá de una distancia de 2.1 Å, predomina el mecanismo [4+2]. Este comportamiento desaparece cuando el grupo 1,3-dioxolano se incluye en el dienófilo **16b** con lo que el ET asociado a la cicloadición de este boronato pasa a tener un elevado carácter [4+2].



Esquema 24

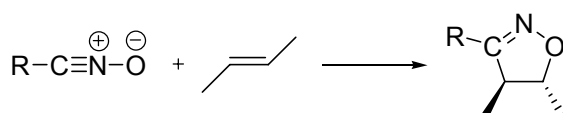
La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas con vinilboranos, ha sido estudiada por Rastelli *et al.*¹³⁷. Un análisis de los puntos estacionarios encontrados a nivel B3LYP/6-31G*, sugiere que estas cicloadiciones tienen lugar a lo largo de ET asíncronos concertados que pueden ser asociados a procesos [3+3] debido a la gran interacción X \cdots B (donde X es el carbono u oxígeno de la nitrona).

1.- INTRODUCCIÓN

1.2.2.- ÓXIDOS DE NITRILLO EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.

La reacción de óxidos de nitrilo con alquenos es uno de los modos de obtención de 2-isoxazolininas más directos y empleados en síntesis orgánica. La habilidad de los óxidos de nitrilo para reaccionar con olefinas fue registrada por primera vez por Weygand en 1927¹³⁸. Posteriormente, en 1946, Quilico *et al.*¹³⁹ llevaron a cabo estudios extensivos acerca de la reactividad del ácido fulmínico y sus derivados hasta que en 1961, Huisgen¹⁴⁰ clasificó a los óxidos de nitrilo como miembros de una clase de 1,3-dipolos capaces de dar lugar a reacciones de cicloadición [3+2].

El óxido de nitrilo puede formarse a través de la reacción de Mukaiyama¹⁴¹ que hace reaccionar un nitroderivado primario con un isocianato de fenilo o bien puede obtenerse a través del tratamiento de una aldoxima con un agente halogenante y una base débil¹⁴². En cualquier caso, los óxidos de nitrilo se obtienen generalmente *in situ* para evitar su dimerización. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de un óxido de nitrilo con un alqueno puede dar lugar a dos regioisómeros de la 2-isoxazolinina, cada uno como un par de enantiómeros en el que la configuración relativa entre los sustituyentes sobre las posiciones 4 y 5 está determinada por la geometría del alqueno (ver Esquema 25).

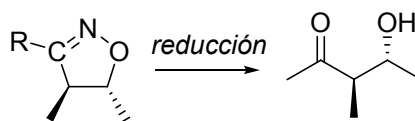


Esquema 25

Generalmente, los óxidos de nitrilo reaccionan con alquenos terminales para dar el isómero en posición 5 de la isoxazolinina, con lo que el carbono del óxido de nitrilo ataca al carbono terminal del alqueno.

Las 2-isoxazolininas formadas en la reacción entre óxidos de nitrilo y alquenos constituyen importantes intermedios sintéticos¹⁴³, ya que pueden ser rápidamente convertidas en compuestos β -hidroxicarbonílicos a través de una reducción en

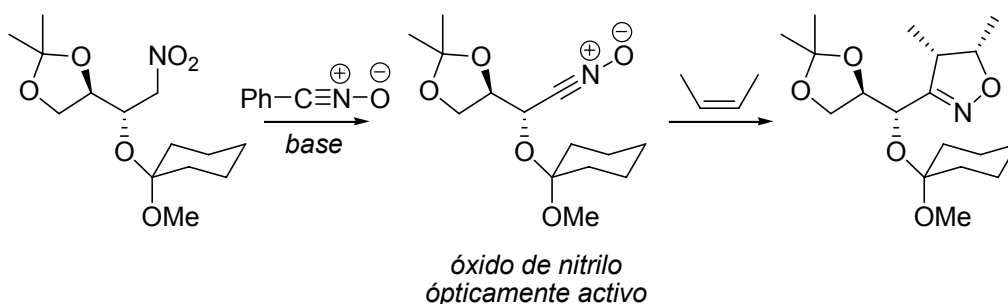
condiciones suaves con retención de la configuración de los carbonos estereogénicos (ver Esquema 26).



Esquema 26

Debido a la versatilidad de esta reacción para la construcción de compuestos quirales, la demanda de versiones asimétricas de esta reacción se ha incrementado de forma espectacular en los últimos 20 años, con lo que han aparecido numerosas publicaciones acerca de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar asimétricas de óxidos de nitrilo con alquenos^{144,145}. La mayoría de reacciones de este tipo descritas implican alquenos ópticamente activos o son reacciones intramoleculares, aunque en los últimos 5 años, se vienen empleando catalizadores metálicos para controlar la estereoselectividad de esta reacción.

Dentro de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar que emplean óxidos de nitrilo quirales, existen muy pocos ejemplos, ya que en la mayoría de casos, se emplean mezclas racémicas de óxidos de nitrilo ópticamente activos¹⁴⁶ (ver Esquema 27).

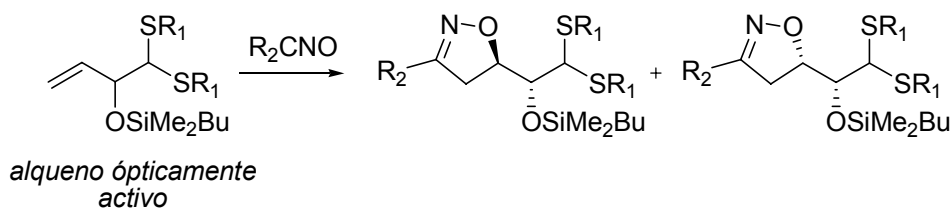


Esquema 27

Por el contrario, la reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en las que participan óxidos de nitrilo y alquenos ópticamente activos son numerosas (ver Esquema 28). Estas reacciones se pueden clasificar en dos tipos principalmente: aquéllas en las que participan alquenos con un centro estereogénico próximo al doble enlace (alcoholes

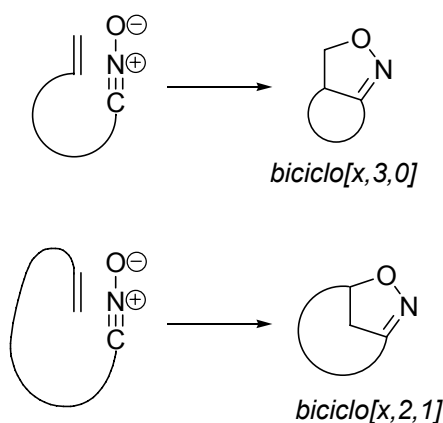
1.- INTRODUCCIÓN

alílicos¹⁴⁷, aminas alílicas, sulfóxidos de vinilo quirales, ...) y aquellas en las que participan alquenos en los que el centro estereogénico está a dos o más enlaces del grupo funcional alquenílico (éteres vinílicos, complejos metálicos, acrilatos y acrilamidas con auxiliares quirales complejados, ...).



Esquema 28

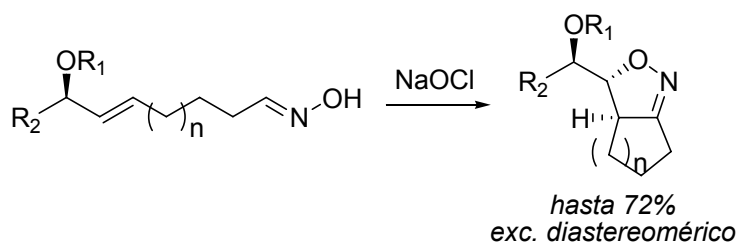
Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar intramoleculares de óxidos de nitrilo (INOC, *Intramolecular Nitrile-Oxides Cycloadditions*) con alquenos es una herramienta efectiva para construcción de isoxazolinas bi- y policíclicas¹⁴⁸. Debido a la rígida estructura lineal del óxido de nitrilo, la reacción de óxidos de alquenilnitrilo casi siempre conduce a derivados biciclo $[x,3,0]$, donde $x = 3-6$, aunque también se puede obtener derivados biciclo $[x,2,1]$ donde $x = 6-12$ ¹⁴⁹ (ver Esquema 29).



Esquema 29

Como otras reacciones intramoleculares, es más fácil controlar la estereoselectividad que en la reacción intermolecular. El centro o los centros estereogénicos que controlan la diastereoselectividad de la reacción pueden situarse fuera de la isoxazolina bicíclica formada en estas cicloadiciones o, más frecuentemente, la diastereoselectividad puede determinarse a través de un centro estereogénico presente

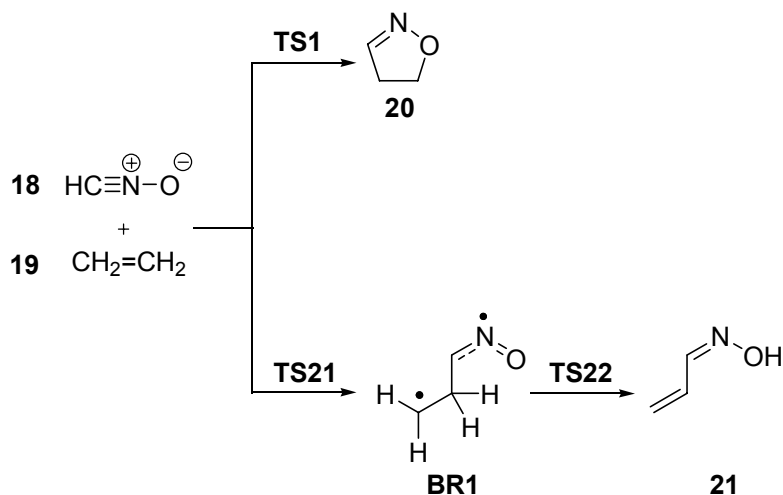
en los anillos formados. Un ejemplo del primer tipo se ofrece en el siguiente esquema¹⁵⁰⁻¹⁵²:



Esquema 30

En la bibliografía consultada, todavía no han aparecido ejemplos de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar intramoleculares de derivados de óxidos de nitrilo asistidas y/o catalizadas por metales.

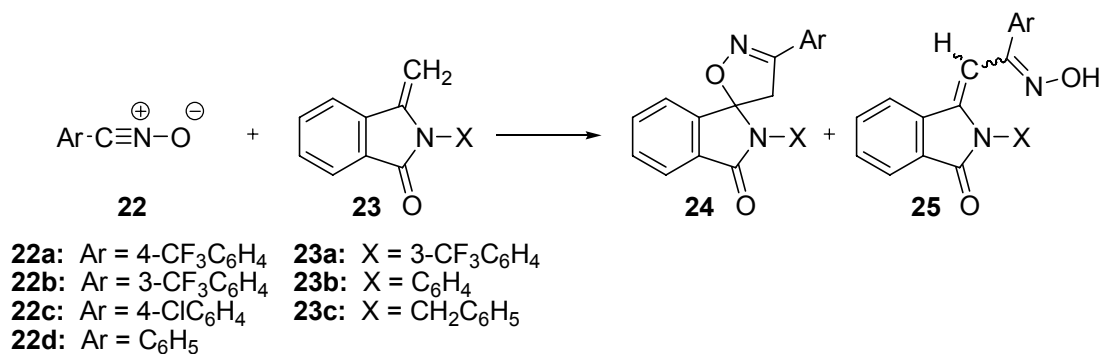
El mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar del N-óxido de nitrilo más simple, el ácido fulmínico (HCNO, **18**), actuando como dipolo, se ha estudiado ampliamente desde el punto de vista teórico para establecer la naturaleza concertada o birradicalaria por pasos de su mecanismo¹⁵³⁻¹⁶⁶. En 1983, Schelegel *et al.*¹⁵⁴, tras estudiar la reacción de cicloadición 1,3-dipolar del ácido fulmínico **18** con el acetileno a nivel UHF, propusieron que la barrera del mecanismo radicalario de Firestone era 3.6 kcal/mol menor que la del mecanismo concertado planteado por Huisgen. Sin embargo, la baja diferencia energética parecía indicar que ambos mecanismos podían ser competitivos. Un estudio más detallado llevado a cabo a nivel MCSCF¹⁵⁵ indicó que la barrera energética del mecanismo concertado era ligeramente más baja que la del birradicalario por pasos. Se encontró una tendencia similar para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19** (ver Esquema 31). Así, la barrera energética MCSCF/4-31G asociada a la formación del intermedio birradicalario **BR1**, era 8.4 kcal/mol más elevada que la asociada al proceso concertado que conduce a la formación del cicloaducto [3+2] **20**. Además, el estado de transición asociado al proceso de transferencia de hidrógeno con formación de la correspondiente oxima **21**, se encuentra 39.5 kcal/mol por encima de los reactivos (ver Esquema 31).



Esquema 31

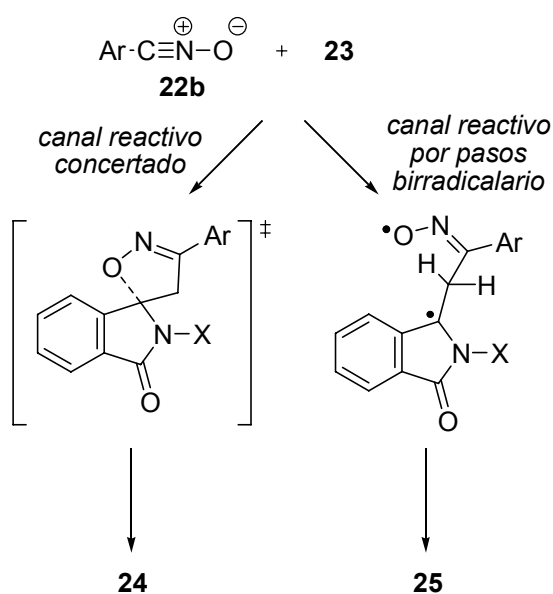
La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el ácido fulmínico **18** y el acetileno ha sido recientemente estudiada por M. T. Nguyen *et al.*¹⁵⁸ con métodos que incluyen correlación electrónica dinámica para obtener barreras energéticas precisas. Estos autores encontraron que tanto los resultados CCSD(T) como CASPT2 se encontraban mutuamente de acuerdo y sugerían que la barrera energética asociada al mecanismo concertado era de 14 kcal/mol. A nivel B3LYP/6-31G* se obtuvo un resultado energético similar: 13.4 kcal/mol. Para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el ácido fulmínico **1** y el etileno **2**, la barrera energética del mecanismo concertado ha sido estimada en 11.4 kcal/mol a nivel B3LYP/6-31G*¹⁵⁶.

Recientemente, se ha estudiado la reacción entre el ácido fulmínico **18** y el acetileno desde el punto de vista de la ELF y la Teoría de la Catástrofe¹⁶⁵. El análisis de la población de las cuencas obtenidas con la ELF para las distintas geometrías del IRC (*Intrinsic Reaction Coordinate*) del mecanismo concertado sugiere que la reacción es un proceso en dos etapas en el que la formación del enlace O-C se inicia tras la formación completa del enlace C-C. El análisis ELF de la geometría del estado de transición indica que, en esta etapa, únicamente se está formando el enlace C-C¹⁶⁵.



Esquema 32

En 1990, Howe y Shelton¹⁶⁷ estudiaron las reacciones de diversos *N*-óxidos de benzonitrilo (NOB, **22**) con 3-metilénftalimidias (MFI, **23**) (ver Esquema 32). Para las reacciones de los NOB **22a-c** con la MFI **23c**, se obtuvo junto al producto principal de la reacción (el espiroheterociclo **24**), las dos oximas (*E*) y (*Z*) estereoisoméricas **25**. Las oximas **25**, no se observaron para las reacciones de **22** con **23a** y **23b**. El pequeño efecto del solvente sobre la velocidad de reacción y sobre la composición del producto final de las reacciones de **22b**, indujeron a estos autores a sugerir que la mezcla de productos era resultado de la competencia entre una reacción de cicloadición 1,3-dipolar que daba lugar al cicloadducto [3+2] **24** y una reacción birradicalaria por pasos que daba lugar a las oximas **25** (ver Esquema 33).

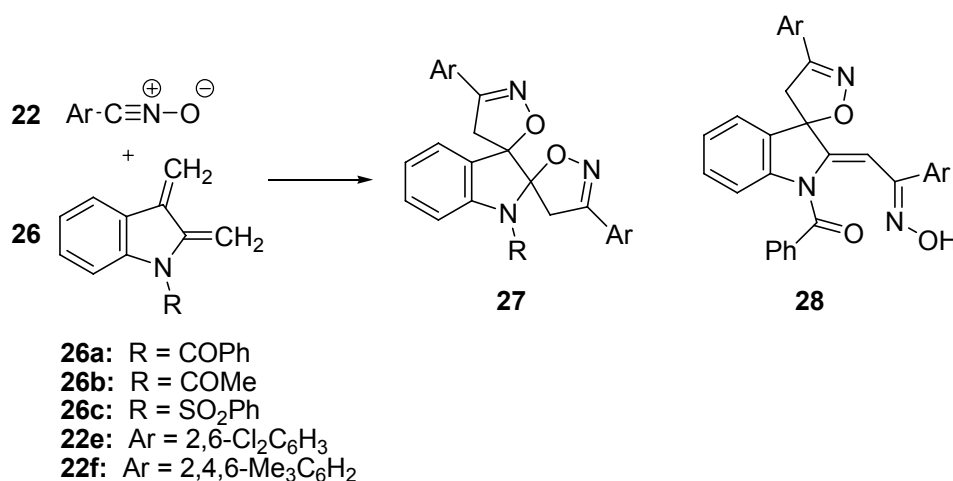


Esquema 33

1.- INTRODUCCIÓN

Existen algunos trabajos dedicados al estudio de la formación de oximas en las reacciones de *N*-óxidos de nitrilo con dipolarófilos específicos tales como furano¹⁶⁸, indenos¹⁶⁹ y derivados de uracilo¹⁷⁰. La mayoría de ellos, muestran la participación de *N*-óxidos de nitrilo electrófilos. Muy recientemente, Tsoleridis *et al.*¹⁷¹ realizaron un estudio experimental y teórico acerca de la reactividad y regioselectividad de la reacción de *o*-quinodimetanos del indol **26** frente a los NOB **22e,f** (ver Esquema 34). Los principales productos de esta reacción eran cicloadductos [3+2] como la doble espiroisoxazolina **27**.

Además, cuando se empleaba el NOB electrófilamente activado **22e**, junto al cicloadducto [3+2] **27** se aislaba también un 13% de la oxima **28**¹⁷¹. Hay que tener en cuenta que, cuando se empleaba el *N*-óxido de 2,4,6-trimetilbenzonitrilo **22f**, no se observaba la formación de oxima. La selectividad de esta cicloadición se estudió empleado el método semiempírico AM1. Tanto el análisis de la Superficie de Energía Potencial (SEP) de la reacción, como el de los Orbitales Moleculares Frontera de los *o*-quinodimetanos del indol **26**, indicaban que la reacción se inicia en el doble enlace C2-C2'¹⁷¹, que presenta un entorno similar al del metileno exocíclico de las MFI **23**.

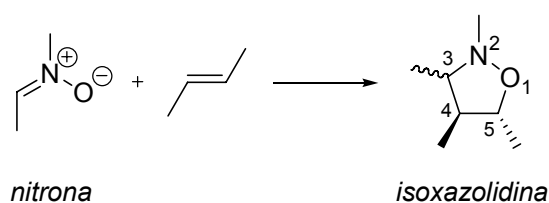


Esquema 34

A pesar de que las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar han sido ampliamente estudiadas desde el punto de vista teórico, el mecanismo de reacción de los *N*-óxidos de nitrilo electrófilos frente a dobles enlaces C-C con formación de oximas no ha sido estudiado desde el punto de vista teórico.

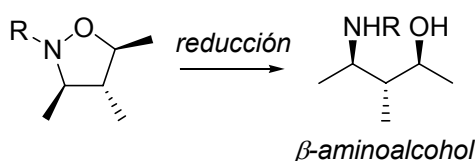
1.2.3.- NITRONAS EN REACCIONES DE CICLOADICIÓN 1,3-DIPOLAR.
CATÁLISIS POR RECONOCIMIENTO MOLECULAR.

Dentro de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, la reacción entre nitronas y alquenos para dar lugar a isoxazolidinas ha suscitado un gran interés tanto desde el punto de vista experimental como teórico. En esta reacción, se pueden formar hasta tres centros asimétricos sobre las posiciones 3, 4 y 5 del anillo de isoxazolidina. La estereoquímica relativa de C4 y C5 está siempre determinada por la relación geométrica de los sustituyentes del alqueno (ver Esquema 35).



Esquema 35

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas con alquenos ha encontrado una gran aplicación en el campo de la síntesis orgánica debido a que las isoxazolidinas obtenidas pueden transformarse en una gran cantidad de compuestos, como diversos alcaloides y β -aminoalcoholes^{118,172} (ver Esquema 36), éstos últimos obtenidos por reducción del anillo de isoxazolidina con retención de la configuración de los tres carbonos estereogénicos¹⁷³.



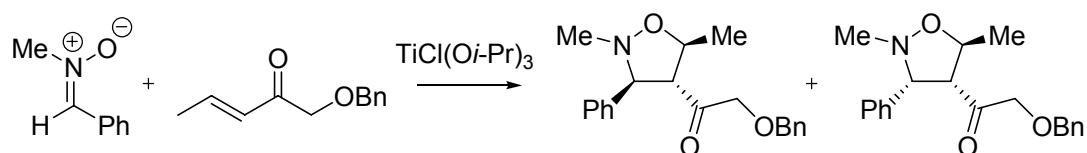
Esquema 36

Los β -aminoalcoholes obtenidos de este modo, constituyen importantes sintones en la síntesis de productos naturales ópticamente activos¹⁷⁴.

1.- INTRODUCCIÓN

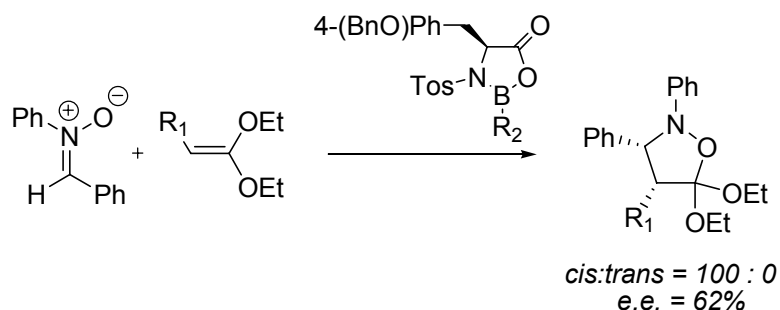
1.2.3.1.- CATÁLISIS METÁLICA.

El empleo de catalizadores metálicos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar asimétricas entre alquenos y nitronas ha sido un área inexplorada hasta tiempos recientes. Kanemasa *et al.* realizaron un trabajo pionero en este campo, aunque las reacciones que llevaron a cabo daban lugar a mezclas racémicas. Su primera contribución (ver Esquema 37) se publicó en 1992 y describía el empleo de ZnI_2 , $TiCl(Oi-Pr)_3$ y $TiCl_2(Oi-Pr)_2$ en la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una nitrona y una enona¹⁷⁵.



Esquema 37

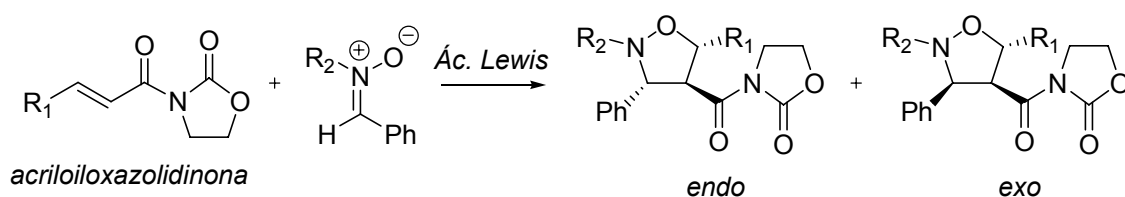
Fue en 1994 cuando se realizaron las dos primeras aproximaciones^{176,177} de forma independiente y paralela al uso de complejos metálicos quirales en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectivas entre alquenos y nitronas aquirales. Una de estas aproximaciones la realizó el grupo de Schereen¹⁷⁷ (ver Esquema 38), que empleó una oxazaborolidina quiral como ácido de Lewis coordinada a la nitrona, obteniendo una buena enantioselectividad y observando una aceleración de la reacción.



Esquema 38

Para la preparación de isoxazolidinas enantioméricamente puras, se han empleado distintos tipos de auxiliares quirales, incluyendo nitronas y alquenos quirales,

como hemos visto anteriormente. Pero esta estrategia posee una seria desventaja, ya que se deben emplear temperaturas elevadas y se desperdicia material ópticamente activo. Esto puede evitarse empleando como catalizadores ácidos de Lewis quirales para la activación del alqueno, que da lugar a una disminución de la energía del $LUMO_{\text{alqueno}}$ y a una mejora de la regio-, diastereo- y enantioselectividad en la reacción¹⁷⁸⁻¹⁸⁰. En las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de este tipo catalizadas por ácidos de Lewis, se han empleado mayoritariamente acrililoxazolidinonas frente a diversos tipos de nitronas, obteniendo excelentes niveles de regio-, diastereo- y enantioselectividad¹⁸¹ (ver Esquema 39).



Esquema 39

La reacción de cicloadición 1,3-dipolar de demanda electrónica inversa de nitronas con alquenos, supone una interacción dominante entre $LUMO_{\text{nitrona}}$ y $HOMO_{\text{alqueno}}$ y requiere la activación de la nitrona por parte de un ácido de Lewis para reaccionar frente a un alqueno rico en electrones. Sin embargo, son muy pocos los ejemplos de reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de demanda electrónica inversa de nitronas con alquenos catalizadas por ácidos de Lewis^{182,183}. Uno de ellos fue llevado a cabo por Simonsen *et al.*¹⁸⁴ que informaron del primer ejemplo de reacción de cicloadición 1,3-dipolar de demanda electrónica inversa de nitronas aromáticas con éteres vinílicos catalizadas por complejos de aluminio para obtener isoxazolidinas con alto rendimiento y elevada diastereo- y enantioselectividad.

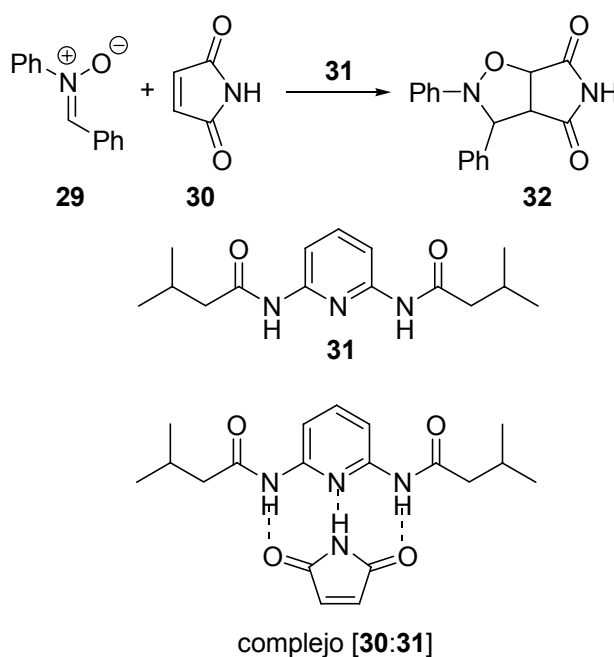
1.2.3.2.- CATÁLISIS POR ENLACES DE HIDRÓGENO.

La formación de enlaces de hidrógeno es capaz de producir una activación similar a la realizada por los ácidos de Lewis. De este modo, se puede incrementar la reactividad de los compuestos carbonílicos α,β -insaturados que actúan como dipolarófilos en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar disminuyendo la energía de su $LUMO$ mediante la formación de enlaces de hidrógeno sobre su oxígeno carbonílico.

1.- INTRODUCCIÓN

Estos enlaces de hidrógeno pueden deberse bien a moléculas con grupos $-\text{OH}$ o $-\text{NH}_2$ o bien a la presencia de solventes polares próticos como H_2O o alcoholes. Recientemente, se ha demostrado que, incluso el CHCl_3 empleado como solvente, es capaz de catalizar eficientemente las reacciones de Diels-Alder de compuestos carbonílicos a través de la formación de enlaces de hidrógeno^{62,185}.

Recientemente, D. Philp *et al.*¹⁸⁶, han estudiado la aceleración de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la difenilnitrona **29** y la maleimida **30** empleando un receptor bisamida simple **31** (Esquema 40).



Esquema 40

Las investigaciones cinéticas revelaron que la formación del complejo 1:1 **[30:31]** incrementa la velocidad de la cicloadición 5 veces. El origen de esta aceleración era la formación de enlaces de hidrógeno entre el receptor bisamida **31** y el dipolarófilo maleimida **30** a través de un proceso de reconocimiento molecular.

Hasta la fecha, existen algunos estudios teóricos dedicados al estudio de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas con alquenos sustituidos^{160,187-189},

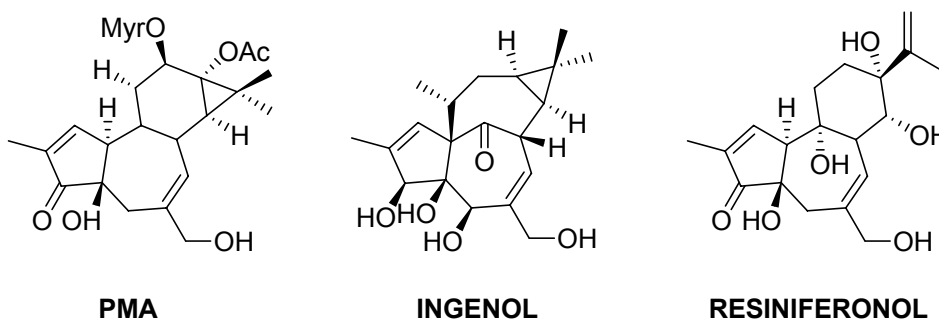
aunque este campo todavía está muy lejos de recibir la misma atención que las reacciones de Diels-Alder.

Recientemente, Houk *et al.* han analizado la reacción de la nitrona más sencilla con el metil-vinil éter, encontrando que, en fase gas, se trata de un proceso de cicloadición concertado con selectividad *endo*¹⁸⁹. La regioselectividad de estos procesos de cicloadición ha sido recientemente estudiada por Magnuson y Pranata¹⁹⁰. Para la reacción entre la nitrona más sencilla y la vinilamina, se prefiere el regioisómero *orto* sobre el *meta*. Finalmente, Domingo ha tratado el efecto del ácido de Lewis en cicloadiciones 1,3-dipolares de demanda electrónica inversa¹⁹¹.

1.3-REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+3].

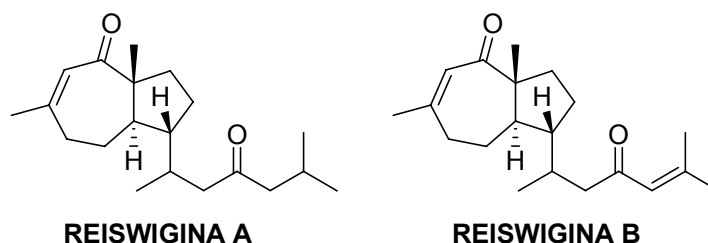
1.3.1.- CARBOCICLOS DE SIETE MIEMBROS.

Los carbociclos de siete miembros forman parte de la estructura de numerosos productos naturales, así como de la estructura de muchos compuestos sintetizados con importantes aplicaciones médico-terapéuticas^{192,193}. Por ejemplo, el miristato-acetato de forbol (PMA, *Phorbol Miristate Acetate*) y algunos derivados suyos como el ingenol y el resiniferonol (ver Esquema 41), son compuestos con anillos 5,7-fusionados en su estructura que poseen gran capacidad carcinogénica a causa de su acción inhibitoria de las enzimas responsables de la transducción hormonal celular¹⁹⁴.



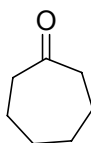
Esquema 41

Otro ejemplo de carbociclos de siete miembros con aplicaciones médicas de origen natural son las Reiswiginas A y B (ver Esquema 42), diterpenos que constituyen importantes metabolitos antivirales¹⁹⁵ aislados de la esponja *Epipolasis reiswigi*.



Esquema 42

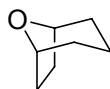
Otros compuestos con anillos de cicloheptanona en su estructura¹⁹⁶⁻²⁰³ (ver Esquema 43) están siendo objeto de intensos estudios que han puesto de manifiesto su gran capacidad como agentes bactericidas, anti-virales, anti-tumorales, fungicidas y su posibilidad de aplicación como pesticidas y antioxidantes, lo que permite su empleo en campos tan diversos como la higiene oral, cosmética, agricultura, alimentación y entornos farmacéuticos y hospitalarios.



**ESQUELETO
CICLOHEPTANONA**

Esquema 43

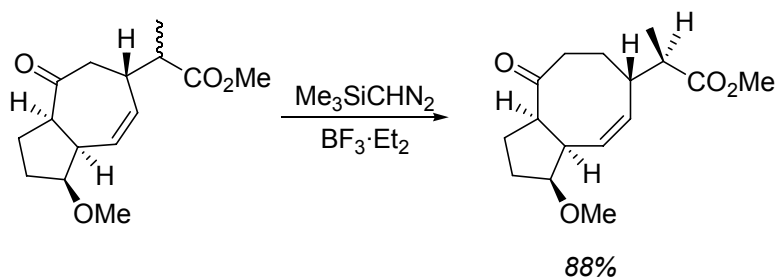
Otros compuestos que poseen un anillo de siete miembros en su estructura, son los derivados del [3.2.1]oxabicyclooctano²⁰⁴ (ver Esquema 44), que constituyen inhibidores específicos de la glicosidasa, disacaridasa, α -amilasa y otras enzimas encargadas del metabolismo de los carbohidratos en el intestino de los mamíferos y que pueden ser empleados como agentes anti-virales, anti-tumorales, ...



**ESQUELETO
[3.2.1]oxabicyclooctano**

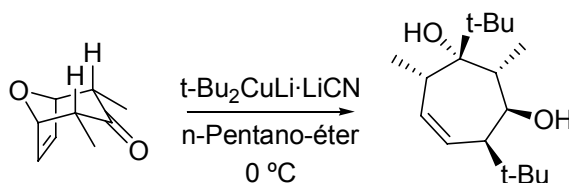
Esquema 44

Los carbociclos de siete miembros, además de poseer gran importancia por sí mismos, constituyen intermedios clave en la síntesis de numerosos productos naturales, hecho que ha impulsado el desarrollo de gran cantidad de métodos sintéticos capaces de transformarlos fácilmente. Por ejemplo, la reacción de expansión de anillo sobre estos compuestos²⁰⁵, permite obtener fácilmente anillos de ocho miembros (ver Esquema 45), estructura presente en la naturaleza en productos como terpenos, sesquiterpenos, sesteterpenos, diterpenos, lignanos y pigmentos con elevada actividad biológica.



Esquema 45

También se han desarrollado diversos métodos para realizar la apertura alquilativa estereoespecífica del puente oxígeno en derivados del [3.2.1]oxabicyclooctano²⁰⁶⁻²¹⁰ (ver Esquema 46), lo que permite la obtención de carbociclos de siete miembros altamente funcionalizados con gran número de estereocentros.

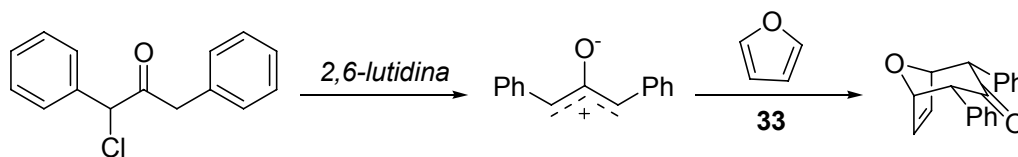


Esquema 46

1.3.2.- SÍNTESIS DE CARBOCICLOS DE SIETE MIEMBROS MEDIANTE CICLOADICIONES [4+3] DE CATIONES ALÍLICOS.

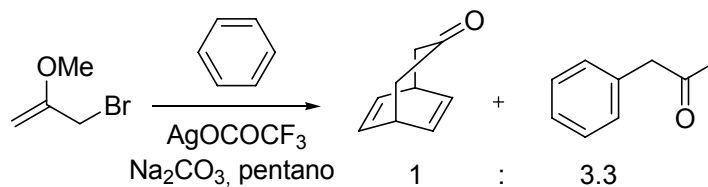
La construcción directa de anillos de siete miembros a través de cicloadiciones^{211,215} [4+3] es una de las estrategias más atractivas para prepararlos. En general, en las cicloadiciones térmicas [4+3], participan dos componentes: uno que aporta 3 carbonos y 2 electrones π (*dienófilo*) y otro que aporta 4 carbonos y 4 electrones π (*dieno*). Por tanto, se trata de reacciones de cicloadición [$\pi 4_s + \pi 2_s$].

Fort y colaboradores²¹⁶⁻²¹⁸ presentaron en 1962 la primera síntesis de un carbociclo de siete miembros a través de una cicloadición [4+3] (ver Esquema 47). En ella, se describía la obtención de un derivado de la 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ona (material de partida para la síntesis de análogos de tromboxano A₂ y B₂, C-nucleósidos, análogos de muscarina, alcaloides y troponoides).



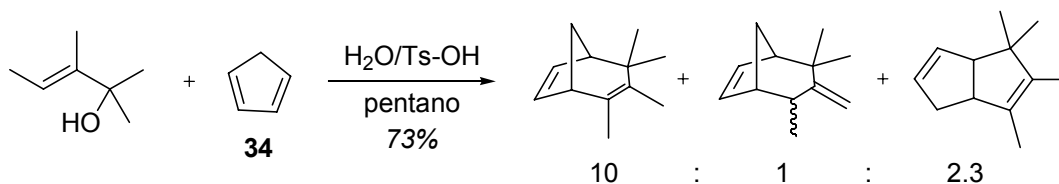
Esquema 47

Esta síntesis implicaba el acoplamiento de una α -clorodibencilcetona con furano **33** en presencia de una base como la 2,6-lutidina. Mecánicamente, la α,α' -deshidrohalogenación que sufría la α -clorodibencilcetona, daba lugar a un zwitterión (catión oxalilo) que actuaba como dienófilo en la cicloadición. El descubrimiento de esta reactividad del catión oxalilo marcó un importante precedente en la preparación de carbociclos de siete miembros. De este modo, se diseñaron síntesis de carbociclos de siete miembros en las que también participaban, como componentes triatómicos de la cicloadición, 1,2-dicetonas, α,α' -dihalocetonas, ciclopropanonas, ...; y otros compuestos capaces de dar lugar, bajo determinadas condiciones, a un catión alílico. En concreto, se emplearon haluros de alilo con ácidos de Lewis^{213,216-236}:



Esquema 48

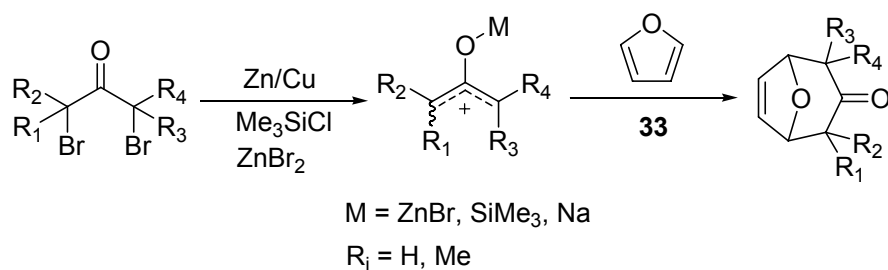
Alcoholes alílicos activados:



Esquema 49

1.- INTRODUCCIÓN

α,α' -dihalocetonas en presencia de agentes reductores:



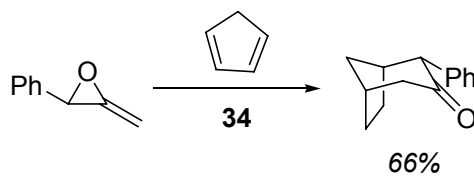
Esquema 50

α -halocetonas con bases:



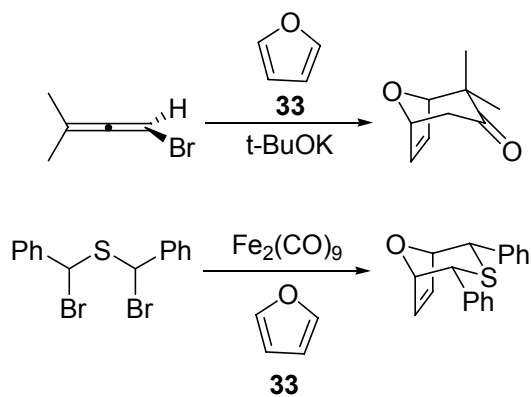
Esquema 51

Metilénóxiranos:



Esquema 52

Y otros reactivos, tales como carbenos alénicos, α,α' -dihalotioéteres, ...

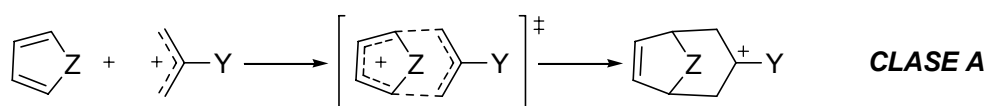


Esquema 53

Frente a todos estos componentes triatómicos, se utilizaron gran variedad de 1,3-dienos: dienos acíclicos, carbocíclicos, pirroles, furanos, tiofenos, ... obteniendo mejor rendimiento y estereoselectividad con los 1,3-dienos cíclicos.

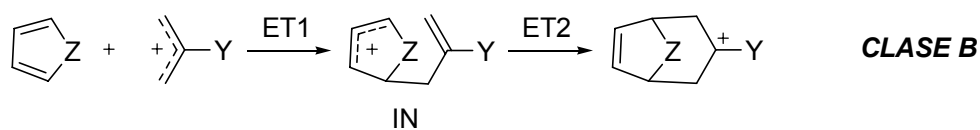
Ante esta gran capacidad sintética de los precursores de cationes alílicos, H. M. R. Hoffmann sistematizó su mecanismo de reacción con los 1,3-dienos estableciendo tres categorías²¹³:

- *Clase A: Formación concertada de enlaces:* Este mecanismo da lugar a carbociclos de siete miembros (con o sin puente, en función del 1,3-dieno empleado) en los que la configuración del catión alílico permanece intacta.



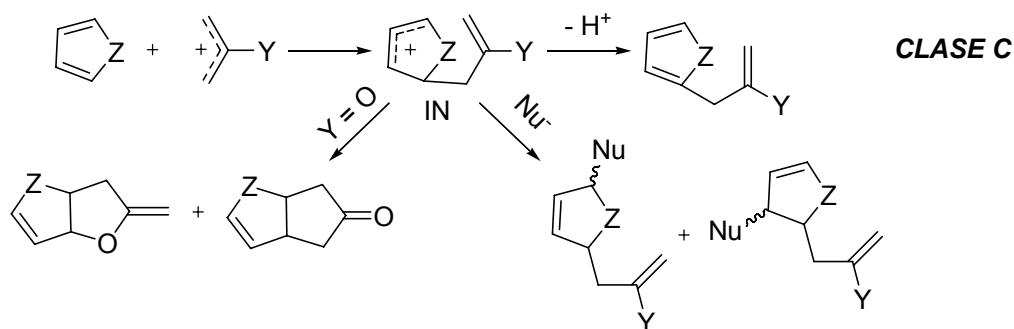
Esquema 54

- *Clase B: Formación de enlaces por pasos:* Este mecanismo también da lugar a carbociclos de siete miembros (con o sin puente, en función del 1,3-dieno empleado) en los que la configuración del catión alílico puede quedar retenida o no, en función de la estabilidad del intermedio carbocatiónico (*IN*) que se forma.



Esquema 55

- *Clase C: Adición electrófila seguida de pérdida de protón en el intermedio carbocatiónico para dar el producto de una sustitución electrófila, o una captura nucleófila inter- o intramolecular del intermedio carbocatiónico (*IN*).*

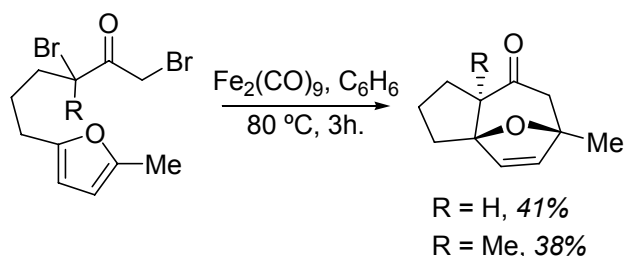


Esquema 56

En esta clasificación se puede apreciar que, si la distinción entre la *Clase A* y *B* es posible, dependerá fuertemente de argumentos estereoquímicos y físico-orgánicos; mientras que el hecho de que una reacción entre dentro de la *Clase B* o *C* dependerá de un parámetro cinético tal como el tiempo de vida media (τ) del intermedio carbocatiónico.

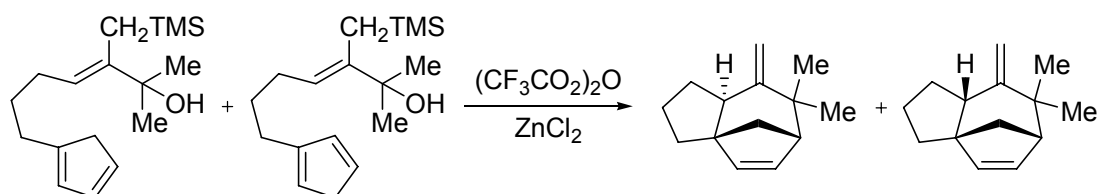
Todos estos ejemplos de reacción mostrados, se refieren a reacciones de cicloadición intermoleculares, pero también pueden encontrarse ejemplos de cicloadiciones [4+3] intramoleculares^{215,237-239}, tanto térmicas, que son las que trataremos aquí, como fotoquímicas.

El primer ejemplo de una cicloadición [4+3] intramolecular empleando cationes alílicos, lo aportaron Noyori y colaboradores²¹⁵ (ver Esquema 57) al hacer reaccionar, con la ayuda de un complejo de monóxido de carbono y hierro, una α,α' -dihalocetona con un furano al que estaba unida mediante una cadena hidrocarbonada.



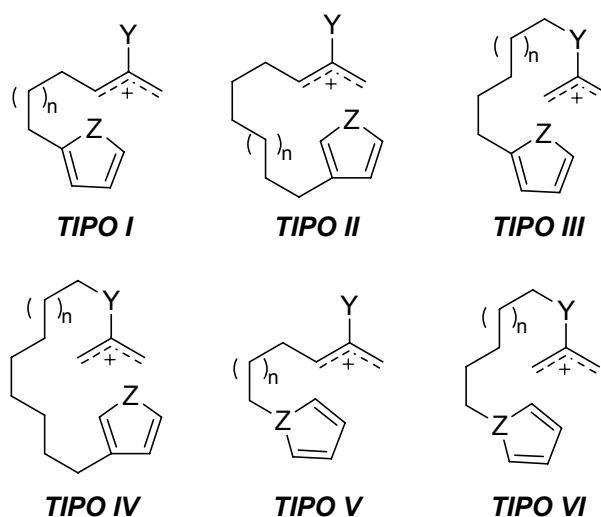
Esquema 57

Poco después, Hoffmann y colaboradores²¹⁵ hicieron reaccionar un alcohol alílico unido a un ciclopentadieno del siguiente modo:



Esquema 58

Estos y otros ejemplos de cicloadiciones [4+3] intramoleculares de cationes alílicos y 1,3-dienos, llevaron a M. Harmata²⁴⁰ a tratar de sistematizar estas reacciones basándose en la conectividad entre el catión alílico y el sistema diénico. De este modo, planteó la siguiente clasificación:



Esquema 59

A pesar de que es posible imaginar sistemas derivados de cada uno de estos patrones de conectividad, únicamente se han descrito hasta la fecha de reacciones del *Tipo I*.

El hecho de que el mecanismo de una cicloadición [4+3] inter- o intramolecular en la que participen cationes alílicos con 1,3-dienos sea concertada o por pasos, depende, según C. J. Cramer²⁴¹, de los siguientes factores y en el siguiente orden:

1.- INTRODUCCIÓN

- La nucleofilia del dieno.
- La electrofilia del catión alílico.
- El carácter electrónico del sustituyente "Y" del catión alílico (generalmente una función oxigenada).
- El disolvente.

Estudios teóricos acerca de las reacciones de cicloadición de cationes alílicos realizados por C. J. Cramer^{241,242} muestran que, mientras que los cationes alílicos fuertemente electrófilos y dienos nucleófilos dan lugar a reacciones por pasos, los cationes menos electrófilos con dienos con menor carácter nucleófilo tienden a reaccionar a través de procesos concertados.

Atendiendo a la estereoquímica, en el caso de un mecanismo concertado para estas cicloadiciones [4+3] (*Clase A* de Hoffmann), podemos encontrar, en el estado de transición, la interacción *endo* (teniendo como referencia el grupo "Y" del catión alílico respecto al dieno), también llamada "*compacta*" o "*tipo bote*" o la interacción *exo*, "*extendida*" o "*tipo silla*" (ver Figura 4). También es posible aplicar estas denominaciones en la aproximación entre el catión alílico y el dieno en el caso de la *Clase B*.

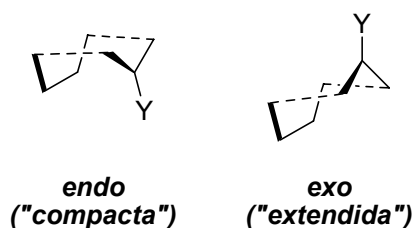


Figura 4

Para racionalizar la estereoquímica del producto de cicloadición, así como la estereoselectividad de la reacción, hay que tener en cuenta que la configuración más favorable del catión alílico disustituído es la de "*W*" (ver Figura 5). A lo largo de la aproximación *endo*, disminuyen las interacciones estéricas desfavorables entre los

sustituyentes del catión alílico y los sustituyentes terminales del dieno, presentes en la aproximación *exo*.

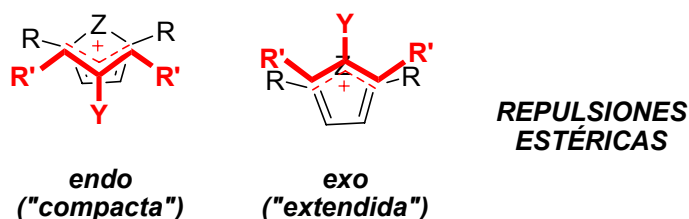


Figura 5

Además de las interacciones estéricas, hay que considerar que la repulsión dipolo-dipolo es evidente en la aproximación *exo*, aunque esto no supondría un grave problema en medios muy polares (ver Figura 6).

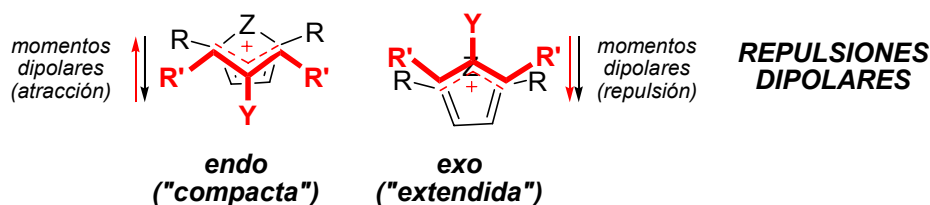


Figura 6

La consideración de estos factores hace pensar en la prevalencia del aducto *endo* frente al *exo*, aunque hay que considerar cada sistema individualmente.

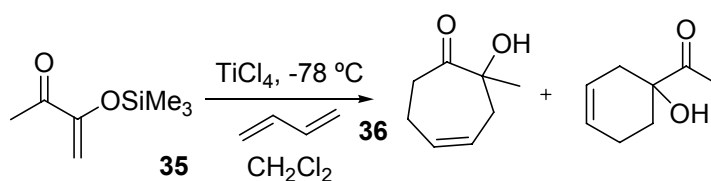
1.3.3.- SÍNTESIS DE CARBOCICLOS DE SIETE MIEMBROS MEDIANTE CICLOADICIONES [4+3] DE SILILACROLEÍNAS.

El empleo de derivados de la acroleína en las cicloadiciones [4+3] para la obtención de carbociclos de siete miembros, está sujeto a su sustitución en α con un grupo trialquilsililoxi. De este modo, las 2-(trialquilsililoxi)acroleínas, han recibido gran atención en los últimos años como componente 3C en estas cicloadiciones [4+3] frente a 1,3-dienos. Las primeras síntesis que mostraron el uso de 2-(trialquilsililoxi)acroleínas fueron realizadas, casi de forma simultánea, por parte de C.

1.- INTRODUCCIÓN

Blackburn²⁴³ y T. Sasaki²⁴⁴. El primero hizo reaccionar compuestos carbonílicos α,β -insaturados coordinados con un ácido de Lewis como el TiCl_4 frente a 1,3-dienos, obteniendo únicamente cicloaductos [4+2]. La presencia de un grupo fuertemente electrón-dador como el trimetilsililoxi (OSiMe_3) en la posición α de la acroleína permitió la obtención de cicloaductos [4+3].

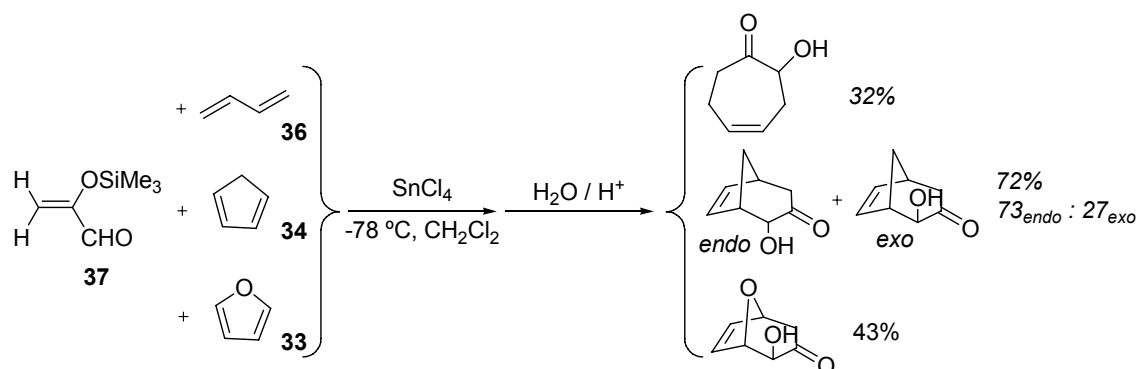
De este modo, Blackburn consiguió hacer reaccionar la 2-(trimetilsililoxi)acroleína **35** con butadieno en presencia de TiCl_4 a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ empleando diclorometano como disolvente, para dar lugar a un anillo de siete miembros (ver Esquema 60).



Esquema 60

Basándose en la mayor estabilidad termodinámica de los anillos de seis miembros respecto a los de siete, Blackburn propuso la hipótesis de que estos productos no pueden obtenerse a través de una cicloadición [4+2] inicial y una posterior expansión de anillo.

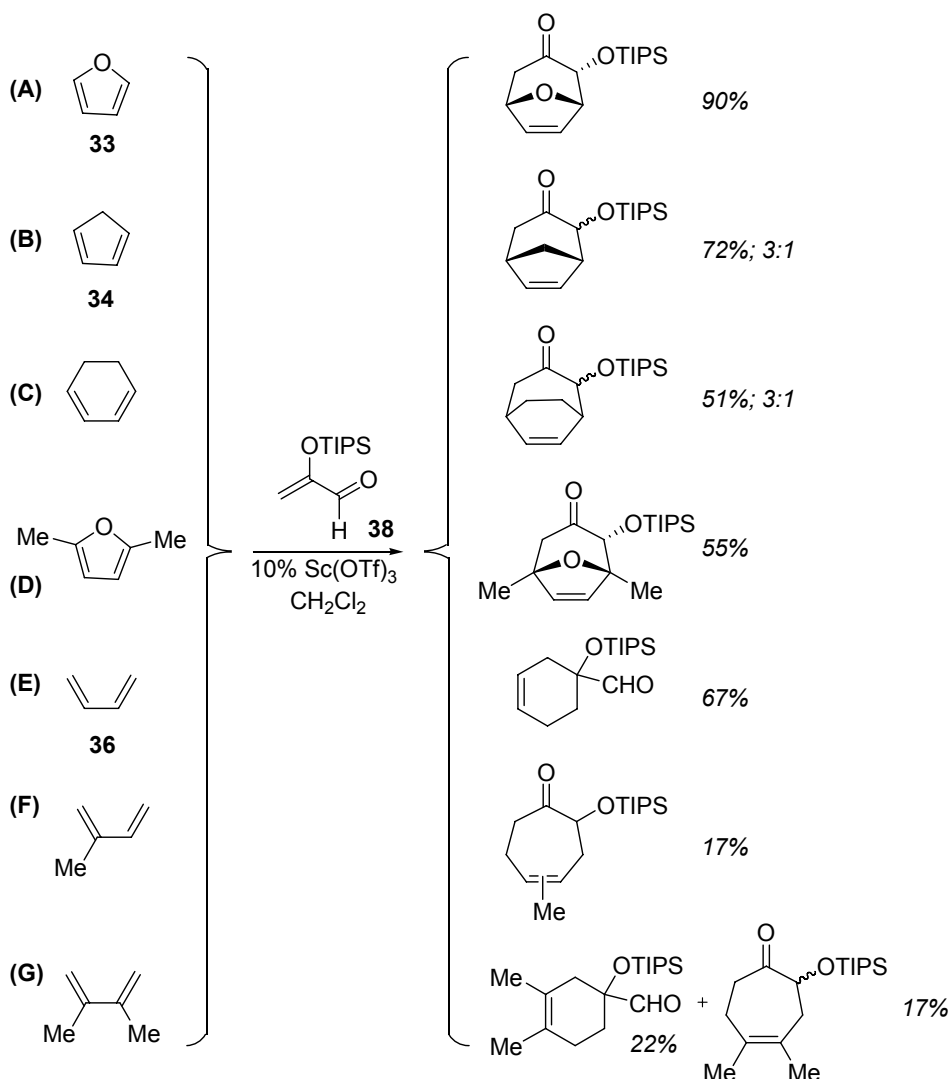
Por su parte, Sasaki hizo reaccionar diversos compuestos carbonílicos α -sililoxi- α,β -insaturados con 1,3-dienos (1,3-butadieno **36**, ciclopentadieno **34** y furano **33**), empleando SnCl_4 como ácido de Lewis, pero en la inmensa mayoría de casos únicamente obtuvo el cicloaducto [4+2] (ver Esquema 61). Solamente obtuvo cicloaductos [4+3], que daban lugar a cicloheptenonas tras procesamiento ácido, cuando el compuesto carbonílico era la 2-(trimetilsililoxi)acroleína **37**, con un rendimiento variable en función del dieno: ciclopentadieno (72%; 73:27 *endo:exo*) > furano (43%; *endo*) > 1,3-butadieno (32%; *endo*).



Esquema 61

Posteriormente, M. Harmata²⁴⁵ consiguió sintetizar carbociclos de siete miembros haciendo reaccionar varias 2-(triisopropilsililo)acroleínas **38** con distintos 1,3-dienos en presencia de triflato de escandio ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) como ácido de Lewis. Este autor observó que la reacción de la 2-(triisopropilsililo)acroleína con 1,3-butadieno **36** (Ec. E, esquema 62), únicamente daba el cicloaducto [4+2] con un rendimiento moderado, en tanto que, el 2-metil-1,3-butadieno (Ec. F, esquema 62), conducía al cicloaducto [4+3], aunque con un rendimiento muy bajo y empleando 2,3-dimetil-1,3-butadieno (Ec. G, esquema 62) se obtenía una mezcla de cicloaductos [4+2] y [4+3], ambos con un rendimiento bajo.

La situación parece invertirse con el empleo de 1,3-dienos cíclicos, donde se obtenía exclusivamente cicloaducto [4+3] (ver Esquema 62). De este modo, empleando furano **33** como dieno, obtiene un aducto [4+3] con buen rendimiento (90%) y con completa estereoselectividad *endo*. Empleando 2,5-dimetilfurano (Ec. D, Esquema 62), se mantiene la estereoselectividad *endo*, pero el rendimiento de la reacción disminuye (55%). Por último, en el caso del ciclopentadieno **34** y del 1,3-ciclohexadieno (Ec. C, Esquema 62), los rendimientos obtenidos para el cicloaducto [4+3], son moderados y la estereoselectividad *endo:exo*, se mantiene en 3:1 en ambos casos.

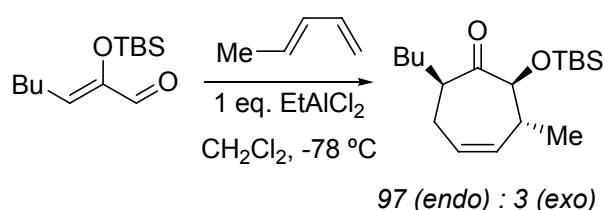


Esquema 62

A través de estas experiencias, M. Harmata concluye que, aunque el mecanismo de estas cicloadiciones no está claramente establecido, parece ser que los elevados niveles de diastereoselectividad registrados en algunos casos de cicloadiciones [4+2] y [4+3] sugieren que se trata de procesos concertados (casos del furano, 2,5-dimetilfurano, 1,3-butadieno y 2-metil-1,3-butadieno). Pero la presencia de estereoisómeros en los casos del ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno y la obtención de mezclas de aductos [4+2] y [4+3] en el caso del 2,3-dimetil-1,3-butadieno, sugiere la existencia de un mecanismo que transcurre a través de un intermedio capaz de dar lugar a una mezcla de los cicloaductos [4+2] y [4+3] o al cicloaducto [4+3] con menor diastereoselectividad.

Posteriormente, R. A. Aungst y colaboradores²⁴⁶, realizaron una serie de reacciones entre *Z*-2-(trialquilsililoxi)-acroleínas con gran variedad de dienos y ácidos de Lewis (ver Esquema 63), que les permitió extraer diversas conclusiones:

- El grupo sililo se transfiere al oxígeno aldehídico en todos los casos.
- El sustituyente alquílico β de la acroleína y el grupo sililoxi sobre el oxígeno aldehídico siempre se encuentran en *cis*.
- Se prefiere el cicloadducto *endo* frente al *exo* en todos los casos.
- La estereoselectividad es mejor con grupos alquilo pequeños sobre el átomo de silicio.
- El ácido de Lewis puede elegirse para mejorar considerablemente la estereoselectividad.



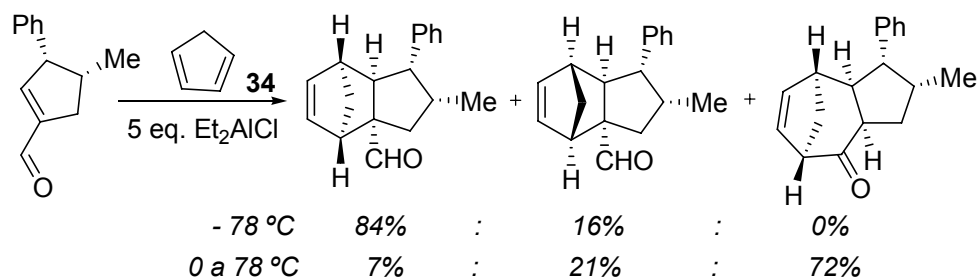
Esquema 63

Hasta ahora, los estudios realizados acerca de las cicloadiciones [4+3] en las que intervienen 2-(trialquilsililoxi)acroleínas, no establecen claramente un mecanismo. Recientemente, H. M. L. Davies²⁴⁷ y colaboradores, han estudiado las cicloadiciones [4+3] que tienen lugar entre diversas 2-alquilacroleínas y el ciclopentadieno en presencia de AlCl_3 como ácido de Lewis.

En base a estas experiencias, postulan que el mecanismo de estas cicloadiciones consiste en una reacción *tándem* de Diels-Alder/expansión de anillo, al igual que determinan que es necesaria la presencia de un sustituyente en α al carbonilo aldehídico para que tenga lugar la cicloadición [4+3] en lugar de la [4+2].

1.- INTRODUCCIÓN

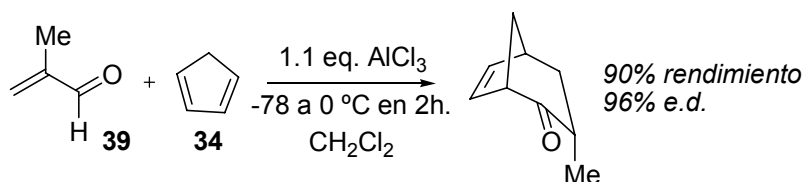
Las experiencias que conducen a Davies a obtener estas conclusiones parten de la siguiente reacción:



Esquema 64

Cuando esta reacción se llevaba a cabo a -78 °C , se obtenían exclusivamente los aductos [4+2] con un 40% de rendimiento, pero si la reacción se llevaba hasta 0 °C , se obtenía una mezcla de los cicloaductos [4+2] y [4+3] en la que el cicloaducto [4+3] era mayoritario con un rendimiento del 45%. Este hecho condujo a Davies a proponer un mecanismo de reacción tándem de Diels-Alder/expansión de anillo.


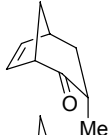

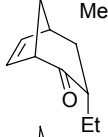
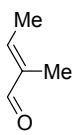
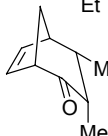
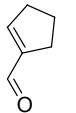
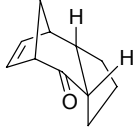
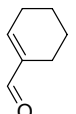
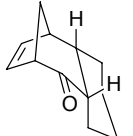
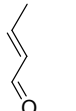
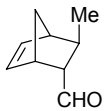
Posteriormente, los autores optimizaron las condiciones experimentales, lo que les condujo a:



Esquema 65

En esta reacción entre la 2-(metil)acroleína **39** y el ciclopentadieno **34** en presencia de 1.1 equivalentes de AlCl_3 como ácido de Lewis y con diclorometano como disolvente, llevada a cabo a -78 °C y dejando atemperar la reacción durante 2 h. hasta 0 °C , se obtenía el cicloaducto [4+3] 3-*endo* con un rendimiento del 90% y un un exceso diastereomérico del 96%.

Aplicando condiciones idénticas sobre diversas 2-alquilacroleínas, Davies observó que se obtenían exclusivamente los cicloaductos [4+3] con rendimientos variables pero con gran diastereoselectividad *endo* en la gran mayoría de casos:

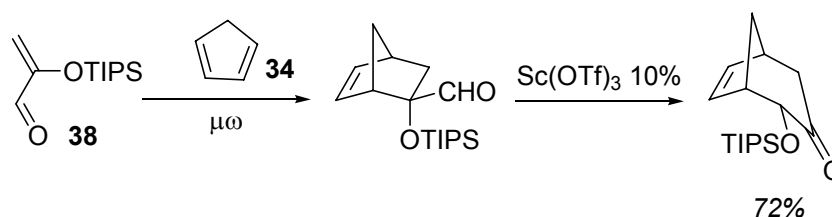
SUSTRATO	PRODUCTO	RDTO. (%)	EXC. DIAST. (%)
		90	96
		80	98
		40	97
		86	>96
		21	>98
		71	37

Esquema 66

Para tratar de generalizar el mecanismo de reacción tándem de Diels-Alder/expansión de anillo propuesto para las 2-alkilacroleínas a las 2-(trialquilsililo)acroleínas, Davies trató de obtener el cicloaducto [4+2] haciendo reaccionar la 2-(triisopropilsililo)acroleína con ciclopentadieno y triflato de escandio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, pero obtuvo una mezcla de cicloaductos [4+3].

Consiguió obtener el cicloaducto [4+2] a través de una reacción inducida por microondas²⁴⁸ ($\mu\omega$) entre la 2-(triisopropilsililo)acroleína y el ciclopentadieno, pero al tratar de aislarlo por cromatografía en gel de sílice, el isómero [4+2] *exo* aislado daba lugar a una mezcla de aductos [4+3] (biciclo[3.2.1]octenonas).

Únicamente consiguió aislar el aducto [4+2] desactivando el gel de sílice con trietilamina, pero este compuesto daba lugar rápidamente al cicloaducto [4+3] *endo* bajo las condiciones de Harmata (catálisis con triflato de escandio):



Esquema 67

Esta rápida reorganización que sufría el cicloaducto [4+2] hacia el cicloaducto [4+3], llevó a Davies a proponer que estas cicloadiciones, en las que intervenían 2-(trialkilsililoxi)acroleínas, también constituían ejemplos de un mecanismo de reacción tándem de Diels-Alder/expansión de anillo.

Hasta la fecha, no conocemos estudios teóricos acerca de derivados de la acroleína en el campo de las cicloadiciones [4+3]. No sucede así con la acroleína **40**, que ha recibido gran atención en el campo de las cicloadiciones, tanto a nivel experimental como teórico. De hecho, el estudio de la reacción de la acroleína con el 1,3-butadieno se convirtió, en la década de los 90, en el paradigma de las cicloadiciones [4+2]. Los diversos estudios teóricos^{65,249-253}, tanto a nivel semiempírico como *ab initio* (HF, MP2, DFT, QCISD, ...), que se han llevado a cabo sobre esta reacción de Diels-Alder, han permitido establecer que la reacción tiene lugar a través de un proceso concertado altamente asíncrono, en el que la acroleína adopta preferentemente una conformación *endo-cis* en el estado de transición (ver Figura 7).

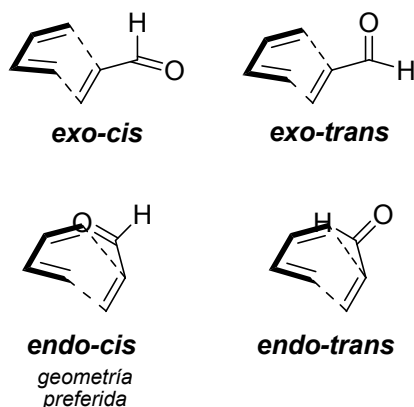


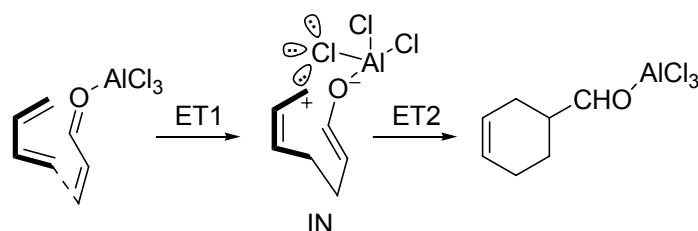
Figura 7

Posibles conformaciones de la acroleína **40** frente al butadieno. La conformación preferida es la *endo-cis*.

El motivo de esta estereoselectividad reside, según K. N. Houk²⁵⁰⁻²⁵³, en las interacciones de los orbitales moleculares frontera, así como en la separación de cargas e interacción dipolar existentes en el estado de transición.

Esta cicloadición tiene una fuerte dependencia respecto al solvente considerado y se ve afectada por el empleo de ácidos de Lewis coordinados al oxígeno carbonílico²⁵³. Este último efecto se traduce en una mayor asincronía en la formación de los enlaces, aunque continúa siendo un proceso concertado para determinados ácidos de Lewis (BH₃, ...).

En un estudio teórico reciente de la cicloadición [4+2] entre la acroleína **40** y el 1,3-butadieno **36**, catalizada por AlCl₃, S. Yamabe y colaboradores²⁴⁹ encontraron un camino alternativo que transcurre a través de un intermedio zwitteriónico. En este camino de reacción, menos favorable que el concertado, el 1,3-butadieno y la acroleína coordinada con el AlCl₃, forman un complejo que sufre una adición a dos centros, lo que da lugar a un intermedio zwitteriónico cuya carga positiva queda estabilizada por su interacción con los pares de electrones no compartidos de los átomos de cloro del ácido de Lewis (ver Esquema 68). Posteriormente, este intermedio sufre un cierre de anillo para dar el aducto [4+2] final.



Esquema 68

Propuesta mecanística alternativa de Yamabe *et al.*²⁴⁹ para la cicloadición catalizada por ácido de Lewis entre la acroleína **40** y el 1,3-butadieno **36**.

Por ahora, hemos podido comprobar que el papel que toma la acroleína **40** como dienófilo en las reacciones de cicloadición [4+2] ha sido ampliamente estudiado, pero la acroleína también puede actuar como dieno en reacciones de cicloadición [4+2] con silil-vinil-éteres, como mostró J. Liu¹⁹⁶ en un estudio teórico (ver Figura 8). En estas reacciones, la estereoquímica preferente para los cicloaductos es *exo*, al contrario de lo

1.- INTRODUCCIÓN

que cabría esperar. Esta preferencia se debe a la atracción electrostática existente entre el átomo de silicio del silil-vinil-éter y el oxígeno de la acroleína.

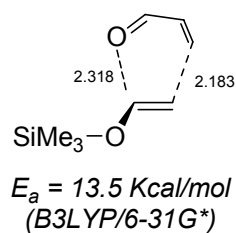


Figura 8

Por tanto, en esta tesis se presenta el primer estudio teórico acerca de las cicloadiciones [4+3] de derivados de la acroleína frente a dienófilos tanto en presencia como en ausencia de ácidos de Lewis.

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

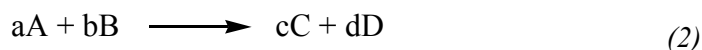
2.1.- TERMODINÁMICA Y CINÉTICA DE LAS REACCIONES QUÍMICAS.

Las reacciones químicas que experimentan los compuestos orgánicos tienen lugar en un amplio rango de condiciones. Si entramos en un laboratorio, podremos ver cómo algunas reacciones necesitan ser calentadas hasta reflujo, en tanto que otras tienen lugar a bajas temperaturas. También podremos apreciar que no todas las reacciones se realizan con el mismo disolvente o incluso se realizan sin disolvente alguno; todo para disminuir el tiempo de reacción o para favorecer la formación de unos productos y no otros. También podremos observar cómo algunas reacciones tienen lugar en cuestión de minutos, mientras que otras necesitan horas, días e incluso semanas para concluir. ¿Cuál es el motivo de esta gran variedad de condiciones de reacción? ¿Somos capaces de escoger las condiciones adecuadas para favorecer la formación del producto que deseamos en el menor tiempo posible y con la mayor selectividad y rendimiento? Para dar respuesta a estas preguntas, necesitamos la ayuda de la *termodinámica* y de la *cinética* química.

Cualquier químico tiene una idea más o menos clara del concepto de estabilidad termodinámica, pudiendo afirmar que “*este compuesto es más estable que este otro*”, cuando realmente se refiere a que un compuesto tiene más o menos energía que otro. La interconversión de los compuestos a través de un cambio conformacional o a través de una reacción química, puede expresarse mediante una constante de equilibrio K a través de la ecuación:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad (1)$$

donde ΔG° es la diferencia de energía de Gibbs de la reacción en condiciones estándar entre los compuestos en el estado inicial y final, T es la temperatura absoluta a la que tiene lugar la transformación, R es la llamada constante de gases, con un valor de $8.31 \text{ J}\cdot\text{K}^{-1}\cdot\text{mol}^{-1}$ y K es la constante de equilibrio termodinámica de la reacción, que para la reacción en fase homogénea:



2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

tomaría la forma:

$$K_{eq} = \frac{[C]^c [D]^d}{[A]^a [B]^b} \quad (3)$$

Por tanto, para una temperatura determinada, conocido el signo de ΔG° , resulta fácil conocer si la reacción, en equilibrio, está desplazada hacia reactivos o productos:

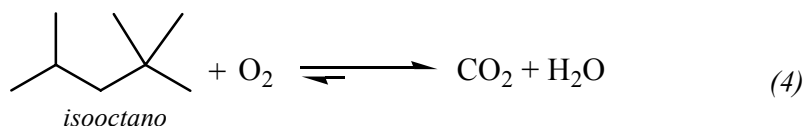
$\forall \Delta G^\circ > 0$, la reacción, en equilibrio, está desplazada hacia los reactivos.

$\forall \Delta G^\circ < 0$, la reacción, en equilibrio, está desplazada hacia los productos.

$\forall \Delta G^\circ = 0$, la constante de equilibrio es la unidad.

Por tanto, un pequeño cambio en ΔG° (magnitud termodinámica relacionada con la entalpía, ΔH° y la entropía, ΔS° , a través de la expresión: $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$), supone una gran diferencia en la constante de equilibrio K , de tal modo que, para una diferencia de energía de Gibbs entre reactivos y productos de $2.4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, estamos hablando de un desplazamiento del 98% hacia los productos en el equilibrio, cuando la energía de un enlace típico C-C es de alrededor de $84 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Parece ser que, con una magnitud como ΔG° , podemos explicar el comportamiento de los sistemas químicos: el desplazamiento de los equilibrios por eliminación-adición de exceso de productos y reactivos, la gran influencia de la temperatura sobre las reacciones, ... pero únicamente con la ayuda de la termodinámica para el estudio de las reacciones químicas, tendríamos graves problemas para explicar algunos hechos tan cotidianos como es la combustión del isooctano, el principal componente de la gasolina.



Para esta reacción, la diferencia de energía de Gibbs estándar entre productos y reactivos es $\Delta G^\circ = -1000 \text{ kJmol}^{-1}$, lo que da lugar a una $K_{eq} = 10^{175}$, un número

enorme, considerando que únicamente hay 10^{86} átomos en el universo observable. Este valor de ΔG° sugiere que la existencia del isooctano en contacto con el oxígeno atmosférico no sería posible, cuando diariamente llenamos el depósito de nuestros coches. Es en este momento cuando es necesario comenzar a introducir la cinética química para poder explicar adecuadamente la reactividad de éste y otros muchos sistemas químicos.

Para que la reacción anterior pueda alcanzar el equilibrio, es necesario que suministremos al sistema una pequeña cantidad de energía inicial: una chispa, por ejemplo. De este modo, podemos decir que la mezcla isooctano-oxígeno resulta termodinámicamente inestable y cinéticamente estable con respecto a los productos de reacción. Esta pequeña energía necesaria para superar la barrera de la reacción recibe el nombre de *energía de activación* (normalmente representada como E_a o, alternativamente, como ΔG^\ddagger). Un diagrama energético de la reacción de combustión del isooctano tendría la siguiente forma:

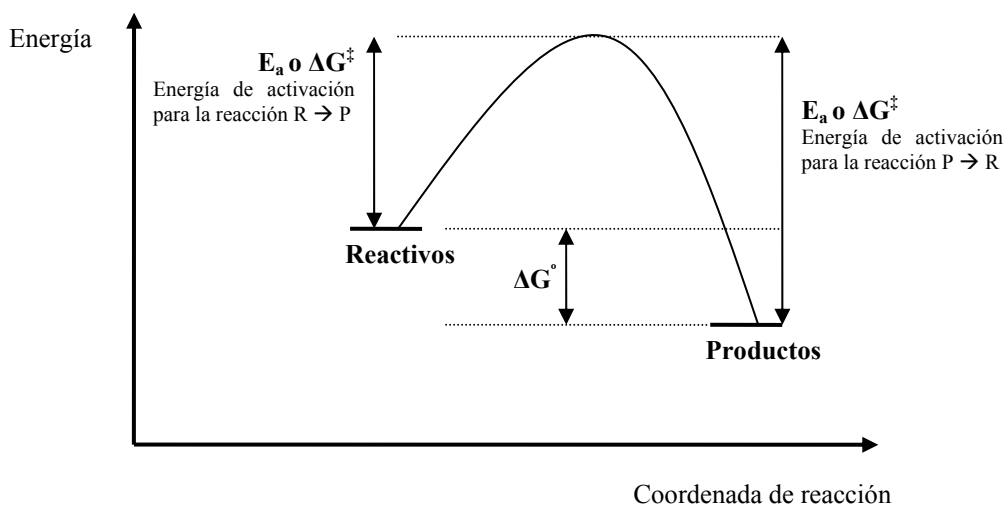


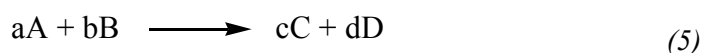
Figura 9

Tal como podemos observar en el diagrama, la transición entre reactivos y productos no tiene lugar de forma súbita, sino que tiene lugar a través de un proceso gradual en el que las propiedades geométricas y termodinámicas de los reactivos cambian de forma continua a lo largo de la llamada *coordenada de reacción*, en la que definimos la E_a .

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Obviamente, si una reacción no puede tener lugar hasta que los reactivos tienen suficiente energía como para superar la barrera energética E_a , una reacción con E_a pequeña tendrá lugar con mayor facilidad que otra con mayor E_a .

Hasta ahora hemos estado hablando de la tendencia termodinámica de una reacción y de su barrera energética, pero no hemos hablado de la velocidad con la que sucede. La velocidad v de una reacción en fase homogénea tal como:



está relacionada con la concentración de los reactivos a través de la siguiente ecuación:

$$v = k[A]^x[B]^y \quad (6)$$

donde k es una constante de proporcionalidad y los exponentes x e y no son los coeficientes estequiométricos de la reacción, sino números reales.

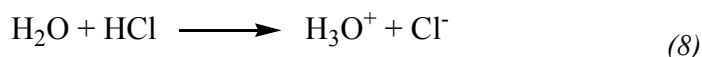
La *energía de activación* está relacionada con la rapidez con la que una reacción tiene lugar a través de la ecuación:

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad (7)$$

expresión conocida como *ecuación de Arrhenius*²⁵⁴, en la que k es la constante de velocidad de reacción, R es la constante de gases, T es la temperatura absoluta a la que tiene lugar la reacción y A es una cantidad conocida como factor preexponencial. De esta ecuación, podemos deducir que, a mayor E_a , menor será la velocidad de reacción, mientras que la temperatura jugará un papel inverso: a mayor temperatura, mayor velocidad de reacción.

De este modo, conociendo E_a e ΔG° de un sistema químico, podemos predecir el desplazamiento del equilibrio que sufrirá y a qué velocidad se establecerá.

Tomando como ejemplo la reacción ácido-base:



vemos que su *coordenada de reacción* podríamos representarla del modo:

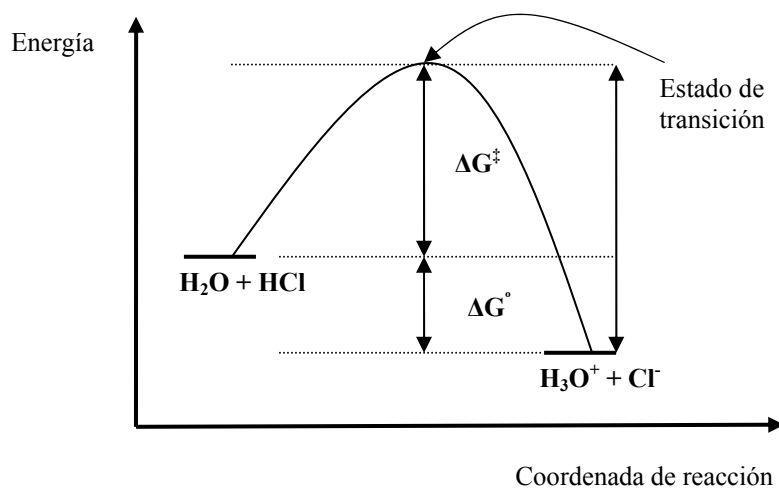


Figura 10

A lo largo de la coordenada de la reacción de la figura anterior, podemos deducir la existencia de una especie en la que los enlaces no estarán completamente formados, pero tampoco completamente rotos, es decir, una especie similar a:

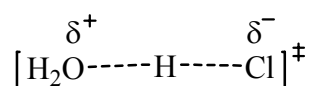


Figura 11

Esta especie recibe el nombre de *estado de transición*. El estado de transición es una geometría molecular que representa un máximo energético en el proceso de conversión de reactivos a productos. No es una molécula real, ya que contiene enlaces parcialmente formados o rotos. Tampoco es una estructura que pueda ser aislada, ya que es un máximo energético en el que cualquier cambio en su geometría conduce a una estructura más estable, lo que se traduce en tiempos de vida media (τ) muy cortos (del orden de 10^{-15} s). El estado de transición es una geometría molecular que aparece en cada una de las etapas elementales de un proceso global. Entre dos de estas etapas

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

elementales, podemos encontrar otra geometría molecular llamada *intermedio de reacción*, que corresponde a una estructura con un tiempo de vida (τ) mayor que el del estado de transición (de hecho, algunas pueden ser capturadas y/o analizadas a través de técnicas fisico-químicas) en la que cualquier cambio en su geometría conduce a una estructura menos estable.

De modo similar a como hemos hecho anteriormente, podemos plantear una constante de equilibrio entre los reactivos y el estado de transición (K^\ddagger) que, en el caso de la reacción ácido-base anterior, tomará la forma:

$$K^\ddagger = \frac{[H_2O \cdots H \cdots Cl]}{[H_2O][Cl]} \quad (9)$$

y que para la reacción genérica:



tomará la forma:

$$K^\ddagger = \frac{[A \cdots B]}{[A][B]} \quad (11)$$

Todas las relaciones termodinámicas aplicadas anteriormente, también servirán ahora, de modo que podemos plantear:

$$\Delta G^\ddagger = -RT \ln K^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger \quad (12)$$

Considerando únicamente magnitudes macroscópicas del sistema, como hasta ahora, no podemos describir propiedades dependientes de la consideración de la naturaleza microscópica de los sistemas químicos. Si tenemos en cuenta que los compuestos que nos rodean están formados por moléculas y las reacciones químicas (los procesos bimoleculares, concretamente) se producen por la colisión intermolecular aleatoria, durante la cual la energía cinética se transforma en la energía de activación

apropiada, podemos ver que, tanto la correcta orientación de las moléculas que colisionan como las fuerzas intermoleculares presentes en el sistema, son factores determinantes en el proceso de la reacción química.

Por tanto, teniendo en cuenta la naturaleza discreta de los sistemas químicos, y ayudados por la *termodinámica estadística*, sabemos que el *macroestado* un sistema químico, con sus propiedades termodinámicas, puede ser representado por multitud de *microestados* compatibles con aquél que siguen la distribución de Maxwell-Boltzmann. A la luz de este modelo químico, podemos presentar la *Teoría del Estado de Transición (TET)* o *Teoría del Complejo Activado*, que nos permitirá relacionar las funciones termodinámicas y las cinéticas. Esta teoría fue formulada por Eyring, Evans y Polanyi de modo independiente en los años 30 y se basa en los siguientes postulados²⁵⁵⁻²⁵⁸:

- Al pasar de reactivos a productos, el sistema ha de atravesar una región del camino denominada estado de transición, que corresponde al punto de mayor energía en el camino.
- Se establece un equilibrio entre los reactivos y el estado de transición.
- La velocidad de la reacción es igual al producto de la concentración del estado de transición formado por la frecuencia con la que esta especie se convierte en productos.

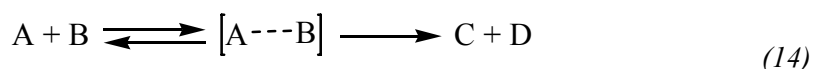
Desde que fuera planteada, esta teoría ha sido objeto de diversas modificaciones que la han convertido en una herramienta capaz de obtener buenos resultados cuando se aplica sobre reacciones no muy complejas.

Tomando de nuevo la reacción:



en la que consideraremos el estado de transición (TS, [A---B]) de la forma:

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS



Sabemos que, a medida que las moléculas de los reactivos A y B se van aproximando, se producen distorsiones respecto a la geometría original en las mismas, lo que produce un incremento de energía potencial del sistema A + B, hasta llegar a un punto en el que la energía es máxima, que denominamos estado de transición. A partir de este punto, cualquier desplazamiento en las posiciones atómicas de la moléculas de A y/o B produciría una disminución de la energía del sistema A + B, ya sea en la dirección de productos o de reactivos. Así pues, podemos afirmar que el estado de transición (o complejo activado) [A---B], contiene información acerca de la reacción química, ya que conecta productos y reactivos a lo largo de la coordenada de reacción.

Tomando la segunda premisa de la TET y haciendo uso de las funciones de partición termodinámicas (q_x) para cada una de las especies, podemos volver plantear la constante de equilibrio entre reactivos y TS del modo:

$$K^\ddagger = \frac{[TS]^\ddagger}{[A][B]} = \frac{q_{TS}^\ddagger}{q_A q_B} e^{-\Delta E_0/RT} \quad (15)$$

donde ΔE_0 es la diferencia de energía entre el nivel fundamental del estado de transición y el de los reactivos A y B (anteriormente la hemos llamado E_a o ΔG^\ddagger).

Despejando de la expresión anterior la concentración del estado de transición obtenemos:

$$[TS]^\ddagger = [A][B] \frac{q_{TS}^\ddagger}{q_A q_B} e^{-\Delta E_0/RT} \quad (16)$$

Teniendo en cuenta que el movimiento responsable de la reacción química (proceso de formación y rotura de enlaces), se asocia a un movimiento de vibración de carácter imaginario del estado de transición, si factorizamos la función de partición total del estado de transición en sus componentes de traslación, rotación, vibración (exceptuando los modos normales de vibración del TS que no participan en el desarrollo

de la reacción, con lo que será q_{vib}^{\ddagger}), nuclear y electrónica, podemos expresar la concentración del estado de transición del modo:

$$[TS]^{\ddagger} = [A][B] \frac{q_{trans}^{\ddagger} q_{rot}^{\ddagger} q_{vib}^{\ddagger} q_{nucl}^{\ddagger} q_{elect}^{\ddagger}}{q_A q_B} e^{-\Delta E_0/RT} \quad (17)$$

Teniendo en cuenta que la velocidad de la reacción global $A + B$ será proporcional a la concentración $[TS]^{\ddagger}$ y que podemos diferenciar las supermoléculas del TS que se generan en el sentido reactivos-productos y productos-reactivos, tenemos que:

$$[TS]_{R \rightarrow P}^{\ddagger} = [TS]_{P \rightarrow R}^{\ddagger} = \frac{[TS]^{\ddagger}}{2} \quad (18)$$

con lo que la velocidad de reacción será:

$$v = k[TS]_{R \rightarrow P}^{\ddagger} = k \frac{[TS]^{\ddagger}}{2} = \frac{k}{2} [A][B] \frac{q_{trans}^{\ddagger} q_{rot}^{\ddagger} q_{vib}^{\ddagger} q_{nucl}^{\ddagger} q_{elect}^{\ddagger}}{q_A q_B} e^{-\Delta E_0/RT} \quad (19)$$

Realizando diversas consideraciones acerca de la velocidad media de las moléculas que forman el estado de transición, según la distribución Maxwell-Boltzmann, y teniendo en cuenta efectos mecanocuánticos como el efecto túnel, la correlación electrónica y efectos del medio a través de un coeficiente κ próximo a la unidad, tenemos finalmente que la velocidad de reacción global es:

$$v = \kappa [A][B] \frac{k_B T}{h} \frac{q_{trans}^{\ddagger} q_{rot}^{\ddagger} q_{vib}^{\ddagger} q_{nucl}^{\ddagger} q_{elect}^{\ddagger}}{q_A q_B} e^{-\Delta E_0/RT} \quad (20)$$

donde k_B y h son constantes universales de valores conocidos (constante de Boltzmann y constante de Planck) y donde podemos identificar parte del primer miembro con el factor preexponencial A de la ecuación de Arrhenius:

$$A = \kappa \frac{k_B T}{h} \frac{q_{trans}^{\ddagger} q_{rot}^{\ddagger} q_{vib}^{\ddagger} q_{nucl}^{\ddagger} q_{elect}^{\ddagger}}{q_A q_B} \quad (21)$$

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Por tanto, a través de la TET, hemos conseguido relacionar la termodinámica con la cinética, obteniendo la velocidad de reacción a través de valores termodinámicos del sistema, como las funciones de partición (q_x) y la energía de activación (ΔE_0) y hemos tendido un puente entre la teoría y los valores de velocidades de reacción medidos en el laboratorio.

2.2.- SUPERFICIES DE ENERGÍA POTENCIAL.

La energía de un sistema diatómico como el H_2 , depende de una variable espacial: la distancia H-H. Esta dependencia podríamos representarla fácilmente en un gráfico bidimensional. Considerando la reacción química más simple ($H_2 + H\cdot$), la dependencia de la energía potencial respecto a las variables geométricas del sistema es bastante más compleja, ya que necesitaríamos tres parámetros: tres distancias interatómicas o bien, dos distancias interatómicas y el ángulo que forman. Por tanto, para apreciar la variación de la energía potencial del sistema respecto a las variables geométricas y localizar el estado de transición, necesitaríamos un gráfico tetradimensional; una hipersuperficie excesivamente compleja para ser representada gráficamente. Por ello, se recurre a cortes de la superficie de energía potencial considerando un parámetro fijo (por ejemplo, un ángulo), obteniendo gráficas tales como²⁵⁹:

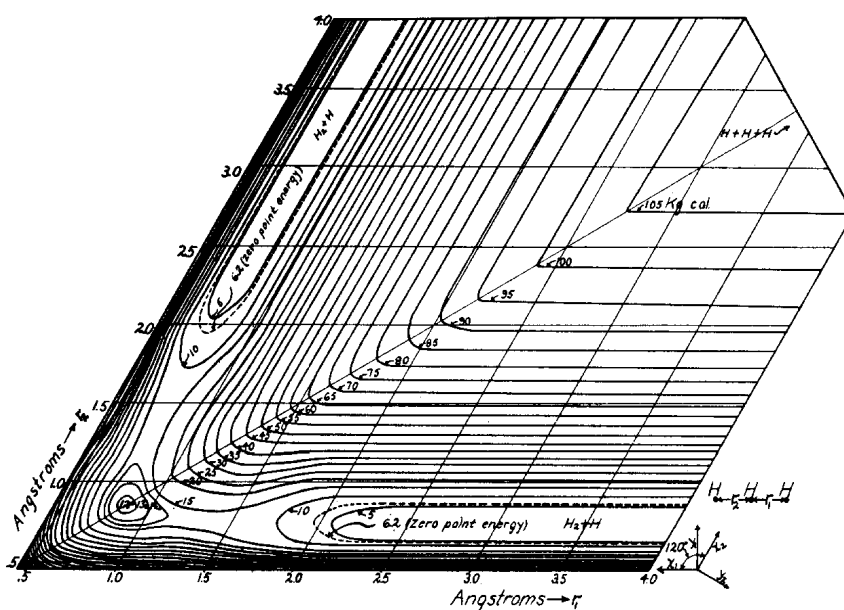


Figura 12

Definiendo la *superficie de energía potencial (SEP)* de una reacción química como una función que representa la variación de energía que se produce cuando tiene lugar una deformación de la geometría del sistema (representado en coordenadas nucleares), para obtener información acerca de la misma, debemos caracterizar sobre dicha superficie las distintas especies que participan en la reacción. En tal caso, nos interesará saber cuál es el valor del *gradiente de la energía* $\vec{g}(E)$ (variación de la

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

energía potencial del sistema respecto a las coordenadas nucleares del sistema químico) y de la *matriz hessiana* \bar{H} (dada por la derivada segunda de la energía respecto de las coordenadas internas) que se definen en función de las coordenadas internas (q_i) del sistema del modo:

$$E(q) = E(q_1, q_2, q_3, \dots, q_n) \quad (22)$$

$$\bar{g}(E) = \left(\frac{\partial E}{\partial q_1}, \frac{\partial E}{\partial q_2}, \frac{\partial E}{\partial q_3}, \dots, \frac{\partial E}{\partial q_n} \right) \quad (23)$$

$$\bar{H} = \begin{vmatrix} \frac{\partial^2 E}{\partial q_1^2} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_1 \partial q_n} \\ \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial^2 E}{\partial q_n \partial q_1} & \dots & \frac{\partial^2 E}{\partial q_n^2} \end{vmatrix} \quad (24)$$

Una de las características de las estructuras estables sobre la SEP, tales como reactivos, productos e intermedios de reacción y del complejo activado (estructuras conocidas como puntos estacionarios), es que han de tener gradiente nulo. Para conocer si una geometría molecular con gradiente nulo hallada sobre la SEP corresponde a un intermedio de reacción, reactivo, producto o estado de transición, debemos obtener los valores propios resultantes de la diagonalización de la matriz hessiana²⁶⁰. De este modo:

- Las geometrías moleculares de reactivos, productos e intermedios de reacción se caracterizan por tener todos los valores propios de la hessiana positivos.
- Un estado de transición presenta un único valor propio negativo, con lo que podemos visualizarlo como un punto sobre la SEP en el que todas las direcciones dan lugar a un aumento de la energía excepto en una, correspondiente a la coordenada de reacción, en la que representa un máximo energético. Esta descripción geométrica del estado de transición sobre la SEP hace que, por analogía, también reciba el nombre de *punto de silla*.

Como hemos comentado anteriormente, podemos caracterizar un determinado sistema reactivo químico si construimos completamente su SEP; pero esto supone un

trabajo complicado debido al elevado número de variables que presenta dicho sistema: la energía y $3N-6$ coordenadas internas ó $3N-5$ en el caso de moléculas lineales. Este hecho introduce limitaciones de carácter temporal, debido al elevado número de cálculos a realizar y de visualización, ya que el resultado obtenido correspondería a una hipersuperficie de $3N-5$ dimensiones.

Para simplificar el cálculo de la SEP sin que por ello se pierda información de la reacción química, se introduce el concepto de *coordenada de reacción*, tomada como un parámetro geométrico arbitrario asociado a la evolución del sistema de reactivos a productos. Este parámetro geométrico puede ser una única coordenada interna (distancia, ángulo o ángulo diedro) o una combinación de las mismas. De este modo, la SEP se convierte en la representación de la energía potencial del sistema frente a la coordenada de reacción. La forma final de la SEP variará en función del parámetro o parámetros geométricos escogidos para representar la evolución del sistema, pero deben permanecer invariables la estructura y energía relativa de los puntos estacionarios del sistema.

2.3.- MÉTODOS COMPUTACIONALES.

2.3.1.- MECÁNICA CUÁNTICA: INTRODUCCIÓN.

El estudio de los mecanismos de las reacciones orgánicas ha sido durante mucho tiempo una pequeña isla en el conocimiento de la química-física orgánica. Desde el laboratorio se han puesto a punto ingeniosas técnicas experimentales capaces de vislumbrar los distintos pasos de complejas reacciones orgánicas en fase condensada. A través de delicadas técnicas espectroscópicas podemos conocer algunos detalles acerca del tiempo de formación y rotura de los enlaces químicos en los estados de transición y de los intermedios de reacción. El incremento en la resolución y en la precisión de los experimentos químico-físicos ha hecho posible el desarrollo de métodos ultrarrápidos capaces de observar compuestos extremadamente reactivos como los birradicales orgánicos e incluso los propios estados de transición. Pero, a pesar de estos enormes avances, la interpretación de estos experimentos recae en gran parte sobre los cálculos mecanocuánticos, debido a que el único dato disponible acerca de la especie química observada es, en la mayoría de casos, su masa o un pico de absorción.

Los *cálculos mecanocuánticos* constituyen una herramienta adecuada para la comprensión de sistemas excesivamente complejos como para ser observados directamente. El potencial de los métodos mecanocuánticos en el campo de la química fue reconocido inmediatamente tras la formulación de la *ecuación de Schrödinger*, al aplicar esta ecuación a sistemas químicos de interés. El uso de ecuaciones mecanocuánticas para obtener una visión detallada de las geometrías de los estados de transición y, por tanto, entender y predecir mecanismos de reacciones orgánicas, requiere de la realización de numerosas aproximaciones. Estas aproximaciones, junto con la falta de exactitud de los cálculos, han dado lugar a intensos debates acerca de la validez de los distintos modelos mecanísticos que se han deducido en base a los resultados obtenidos. El desarrollo de los métodos computacionales, junto con el rápido incremento de la capacidad de cálculo de los ordenadores de las últimas cuatro décadas ha contribuido decisivamente al aumento de la fiabilidad de las herramientas mecanocuánticas empleadas en el estudio de los mecanismos de las reacciones orgánicas.

La información estructural, obtenida a través de cálculos, sobre posibles intermedios y estados de transición, proporciona un gran apoyo para la interpretación de los datos experimentales, ya que estos datos raramente pueden ser obtenidos desde la experiencia. Los cálculos mecanocuánticos nos ayudan a comprender y, en última instancia, a predecir, la reactividad orgánica. El análisis conjunto de los datos experimentales y teóricos disponibles sobre un sistema químico, permite comprender cuál es el efecto de los sustituyentes, así como la influencia de la estereoquímica sobre las barreras de activación. Además, el cálculo de diferentes velocidades de reacción posibles para determinados compuestos modelo y sus derivados, permite una planificación racional de los métodos de obtención del compuesto deseado en el laboratorio.

Por tanto, es la química computacional, a través de cálculos mecanocuánticos, la que abre nuevas perspectivas para el estudio de los sistemas químicos.

Para describir el estado de un sistema en mecánica cuántica, se postula la existencia de una función de las coordenadas de las partículas del sistema (q_i) y del tiempo (t), $\Psi(q_i, t)$, llamada *función de onda* o *función de estado*. La función de onda contiene toda la información que es posible conocer acerca del sistema. Dentro de una aproximación no relativista, Ψ se obtiene de la ecuación de Schrödinger dependiente del tiempo. Si la función de la energía potencial del sistema no depende del tiempo, el sistema puede estar en uno de sus estados estacionarios de energía constante. Dichos estados estacionarios se obtienen resolviendo la ecuación de Schrödinger no relativista e independiente del tiempo:

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (25)$$

En esta ecuación diferencial de valores propios, \hat{H} es el *operador hamiltoniano* asociado a la energía del sistema de electrones y núcleos, Ψ es la función de onda que describe el estado del sistema y E es la energía total del sistema en dicho estado. El hamiltoniano del sistema contiene términos de movimiento y atracción-repulsión entre las diferentes partículas que lo componen. De este modo, se incluyen términos

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

asociados a la energía cinética de núcleos y electrones, repulsión entre núcleos, atracción entre núcleos y electrones y repulsión interelectrónica.

La ecuación de Schrödinger sólo puede resolverse exactamente para sistemas de dos partículas, por lo que es necesario el uso de aproximaciones para sistemas mayores. Las principales aproximaciones se realizan en el operador hamiltoniano.

La *aproximación de Born-Oppenheimer (aproximación adiabática)* simplifica el problema separando los movimientos nuclear y electrónico basándose en que la masa de los núcleos es miles de veces mayor que la de los electrones, con lo que aquéllos se moverán mucho más lentamente. De esta forma, el movimiento electrónico se circunscribe en el campo creado por una geometría nuclear determinada, con lo que es posible plantear el hamiltoniano como suma de un término electrónico y otro nuclear, permitiendo resolver la ecuación electrónica de Schrödinger en primer lugar y después la ecuación de Schrödinger para el movimiento nuclear.

A pesar de esta útil aproximación, la ecuación de Schrödinger electrónica continúa siendo irresoluble de forma exacta para sistemas multielectrónicos a causa del término de repulsión interelectrónica.

2.3.2.- MÉTODOS DE CÁLCULO.

Existen diversos métodos de cálculo, caracterizados por el nivel de aproximación matemática para la resolución de la ecuación de Schrödinger. Seleccionar el nivel de teoría adecuado para estudiar un determinado problema y ser capaz de evaluar la calidad de los resultados obtenidos son dos de las tareas más complicadas en el trabajo de un químico computacional. Éste debe evaluar las capacidades y limitaciones de los posibles modelos y métodos a emplear, ya que su aplicación inapropiada puede conducir a resultados sin sentido, mientras que su empleo correcto constituye una valiosa herramienta en el análisis, interpretación y predicción de resultados experimentales e incluso en la determinación de propiedades moleculares de las que no se dispone de datos empíricos.

Una de las clasificaciones de los métodos de cálculo más empleadas es la que distingue entre *métodos semiempíricos*, *métodos ab initio* y *métodos basados en el funcional de la densidad*.

2.3.2.1.- MÉTODOS SEMIEMPÍRICOS.

Los *métodos semiempíricos*, como su nombre indica, hacen uso de parámetros obtenidos a partir de datos experimentales con el fin de simplificar el cálculo. Son métodos computacionalmente baratos, lo que posibilita su aplicación a sistemas moleculares muy grandes. Esta característica se debe a que realizan estimaciones de muchas de las integrales atómicas a través de datos espectroscópicos o propiedades físicas como la energía de ionización, o bien, asignan un valor nulo a algunas de dichas integrales. Estos métodos resultan apropiados para las siguientes tareas:

- Estudiar sistemas moleculares complejos en los que no es posible aplicar métodos puramente mecanocuánticos.
- Obtener estructuras de partida previas a una optimización *ab-initio* o basada en el funcional de densidad.
- Caracterizar estados fundamentales de sistemas moleculares para los cuales el método semiempírico está bien parametrizado y calibrado.
- Obtener información cualitativa sobre un sistema molecular (orbitales moleculares, cargas atómicas, modos normales de vibración, ...).

Sin embargo, estos métodos quedan limitados por su propia naturaleza y por la precisión de los parámetros experimentales empleados.

Los métodos semiempíricos más comunes se pueden clasificar en dos grandes grupos teniendo en cuenta el tratamiento que hacen de las interacciones electrón-electrón:

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

- Métodos semiempíricos de moléculas conjugadas planas (sólo tienen en cuenta los $e^- \pi$ de valencia). Entre ellos se encuentran:
 - a) *Método del electrón libre*: desprecia las repulsiones e^-e^- .
 - b) *Método de Hückel*: desprecia las integrales de resonancia entre átomos no enlazados y las integrales de solapamiento para átomos distintos.
 - c) *Método de Parriser-Parr-Pople (PPP Method)*: tiene en cuenta la repulsión e^-e^- en el hamiltoniano electrónico e introduce la aproximación del solapamiento diferencial cero (ZDO, *Zero Differential Overlapping*).

- Métodos semiempíricos generales (aplicables para todas las moléculas; tienen en cuenta todos los e^- de valencia). Entre ellos encontramos:
 - a) *Método de Hückel extendido*: evalúa todas las integrales de resonancia y calcula explícitamente todas las integrales de solapamiento.
 - b) *Métodos basados en la aproximación ZDO*: entre ellos encontramos el CNDO (desprecia completamente el solapamiento diferencial), el INDO (desprecia parcialmente el solapamiento diferencial, un derivado es el método MINDO), el NDDO (desprecia el solapamiento diferencial diatómico, derivados suyos son el MNDO, AM1 y PM3).

2.3.2.2.- MÉTODOS AB INITIO.

Los métodos *ab initio* realizan cálculos basados únicamente en las leyes de la mecánica cuántica y no emplean otros datos experimentales que no sean los valores de las constantes físicas fundamentales (velocidad de la luz, masa y carga de partículas fundamentales, constante de Planck). Estos métodos tratan de resolver la ecuación de Schrödinger a través de una serie de aproximaciones fisico-matemáticas que tratan de estimar el término de repulsión interelectrónica, responsable de que la ecuación de Schrödinger no pueda resolverse analíticamente para sistemas de más de un electrón. De este modo, algunos de estos métodos son capaces de reproducir resultados

experimentales y de proporcionar predicciones cuantitativas de propiedades moleculares. Este grado de fiabilidad conlleva el que estos métodos sean computacionalmente costosos.

El primer método *ab initio* se basa en la *teoría de Hartree-Fock (HF)*^{261,262}, en la que la función de onda que describe los electrones del sistema se aproxima a un producto antisimetrizado de funciones monoeléctricas, con lo que el movimiento de cada electrón es independiente del resto. El efecto de la repulsión interelectrónica que sufre cada uno de los electrones, se considera a través de un potencial promedio. La función de onda Ψ se expresa en forma de *determinante de Slater*: producto antisimetrizado de funciones monoeléctricas que, en el caso de átomos, son orbitales atómicos y en el caso de moléculas, orbitales moleculares. El conjunto de funciones monoeléctricas que proporcionan la mejor función de onda se puede obtener haciendo uso del *principio variacional*, según el cual, cualquier función definida correctamente para un sistema, proporciona un valor esperado de la energía mayor o igual que el valor exacto de la energía del estado fundamental. La aplicación de este principio da lugar a las ecuaciones de Hartree-Fock, en las que intervienen los orbitales atómicos-moleculares, sus energías y los operadores de Coulomb e intercambio. Debido a que las soluciones para estas ecuaciones dependen de las funciones que se desea obtener, la resolución de las mismas se lleva a cabo utilizando un método iterativo denominado *método del campo autoconsistente (Self-Consistent Field, SCF)*, que da como resultado un conjunto de orbitales atómicos-moleculares y energías orbitales.

El método HF implica la resolución iterativa de un sistema de ecuaciones integro-diferenciales de gran dificultad, de modo que sólo es factible para átomos y moléculas diatómicas. Para sistemas mayores, es necesario introducir una nueva aproximación, propuesta en 1951 por C. C. J. Roothaan y G. C. Hall²⁶³, que consiste en expresar los orbitales moleculares como combinación lineal de un conjunto de funciones de base. Dichas funciones acostumbran a estar centradas en los núcleos atómicos y se suelen denominar, de forma general, orbitales atómicos, de ahí que esta aproximación del método HF tenga como acrónimo *OM-CLOA (orbital molecular-combinación lineal de orbitales atómicos)*. En este caso, la aplicación del principio variacional conduce a la obtención de un sistema de ecuaciones conocidas como

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

ecuaciones de Roothaan²⁶³, en las que intervienen los coeficientes de la expansión OM-CLOA, las energías orbitales y las integrales de Coulomb, intercambio y solapamiento.

Al igual que en el caso de las ecuaciones Hartree-Fock, las ecuaciones de Roothaan se resuelven a través del método SCF, dando como resultado un conjunto de energías orbitales y de coeficientes de la combinación lineal.

En el entorno atómico y molecular, los electrones se repelen y tienden a alejarse unos de otros. Por tanto, los movimientos de los electrones están correlacionados entre sí, de modo que la probabilidad de encontrar dos electrones en el mismo punto del espacio ha de ser nula. Dentro de la aproximación HF, cada electrón siente la influencia del resto de electrones como una distribución promedio. Ello conlleva que, si bien la función de onda del sistema sí que tiene en cuenta la correlación entre electrones de espín paralelo para satisfacer el requisito de antisimetría del *principio de exclusión de Pauli* y, por tanto, la función se anula cuando dos electrones con el mismo espín tienen las mismas coordenadas espaciales, no ocurre lo mismo con los electrones de espín opuesto, para los cuales, la probabilidad de ocupar un mismo punto en el espacio no es nula. Se dice por ello, que el método HF no correlaciona los movimientos de dichos electrones.

Se define la *energía de correlación* como la diferencia entre la energía exacta no relativista y la energía HF:

$$E_{corr} = E_{exacta} - E_{HF} \quad (26)$$

Se han desarrollado distintos métodos *ab initio* para tener en consideración dicha energía. Estos métodos reciben el nombre de *métodos post-HF*, ya que parten del modelo HF y añaden correcciones sobre él. En función de la estrategia empleada para resolver las ecuaciones, los métodos se clasifican como variacionales o perturbacionales y dependiendo de la función de onda tomada como punto de partida, se distingue entre métodos mono y multiconfiguracionales.

El método variacional post-HF más popular es el llamado *Interacción de Configuraciones (CI)*²⁶⁴. Este tipo de método establece que la función de onda exacta no se puede expresar como un único determinante de Slater, con lo que construye otros determinantes, reemplazando uno o más orbitales ocupados del determinante HF por orbitales virtuales, lo que equivale a excitar un electrón a un orbital de mayor energía. De este modo, se obtienen configuraciones monoexcitadas, doblemente excitadas, triplemente excitadas, ... según se exciten uno, dos, tres, ... electrones desde orbitales ocupados hasta orbitales vacíos. La función de onda electrónica Ψ , se expresa entonces como una combinación lineal de las configuraciones Φ del modo:

$$\Psi = \sum_i b_i \Phi_i \quad (27)$$

donde los coeficientes b_i se hallan con el método de variaciones lineales.

El cálculo CI que incluye todas las configuraciones posibles se denomina *FCI (Full CI)* y representaría la solución exacta del sistema si el conjunto de funciones de base fuese completo. Esto resulta inviable excepto para moléculas pequeñas, con lo que se recurre a un CI limitado que añade únicamente un conjunto limitado de configuraciones al truncar la expansión CI a cierto nivel de excitaciones: CISD (mono y di-excitaciones), CISDT, ...

Los métodos perturbativos separan el problema en una parte resoluble de forma exacta y una parte compleja para la que no existe una solución analítica general. Esta metodología se aplica dividiendo el hamiltoniano electrónico \hat{H} en una suma de dos partes: $\hat{H} = \hat{H}_0 + \lambda \hat{H}'$; donde \hat{H}_0 representa el sistema sin perturbar y $\lambda \hat{H}'$ es una perturbación aplicada a \hat{H}_0 como una corrección, con un valor pequeño en comparación con \hat{H}_0 .

El objetivo es relacionar las funciones propias y los valores propios desconocidos del sistema perturbado con las funciones y valores propios del sistema sin perturbar. Así, la función de onda y la energía del sistema pueden expresarse como una serie de potencias del parámetro λ del modo:

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

$$\Psi = \Psi^0 + \lambda\Psi^{(1)} + \lambda^2\Psi^{(2)} + \lambda^3\Psi^{(3)} + \dots \quad (28)$$

$$E = E^0 + \lambda E^{(1)} + \lambda^2 E^{(2)} + \lambda^3 E^{(3)} + \dots \quad (29)$$

En 1934, Møller y Plesset²⁶⁵ propusieron un tratamiento de perturbaciones en el que la función de onda sin perturbar Ψ^0 es la función de HF y la perturbación $\lambda\hat{H}'$ corresponde a la diferencia entre las repulsiones electrónicas verdaderas y el potencial interelectrónico de HF (que es un potencial promedio). Las funciones $\Psi^{(n)}$ representan las correcciones de orden n a la función de onda. Los valores $E^{(1)}, E^{(2)}, \dots, E^{(n)}$ corresponden a las energías de perturbación de orden n de la energía de HF ($E^{(0)}$). El método se denota por MP n , en función del orden n en el que se termine la serie. La energía MP1 es idéntica al valor de HF y MP2 es el método perturbativo más simple y práctico para introducir correlación electrónica, ya que incorpora únicamente correcciones de energía hasta segundo orden.

Los cálculos MP truncados en cualquier orden (MP n) son consistentes con el tamaño, lo que, combinado con su menor coste computacional respecto a los métodos CI, los convierte en muy atractivos. Sin embargo, no son variacionales y pueden conducir a una energía por debajo de la verdadera. Por otra parte, presentan problemas con los sistemas que tienen estados fundamentales de capa abierta cuando los cálculos se basan en una función de onda SCF sin restringir, pudiendo conducir a grandes errores en las energías calculadas debido a la contaminación de espín. Otras limitaciones de estos métodos son que no trabajan correctamente geometrías lejos del equilibrio y que no son aplicables generalmente a estados electrónicos excitados. A pesar de estas limitaciones, la eficiencia computacional y buenos resultados para las propiedades moleculares hacen del método MP2 uno de los métodos más empleados para incluir los efectos de la correlación electrónica en las propiedades del estado electrónico fundamental.

La teoría de los “*coupled-clusters*” (CC), desarrollada por Čížek y Paldus²⁶⁶⁻²⁶⁸ en los años 60, sugiere que la función de onda exacta puede describirse como:

$$\Psi = e^{\hat{T}}\Phi_0 \quad (30)$$

donde Ψ es la función de onda electrónica molecular exacta del estado fundamental, Φ_0 es la función de onda HF del estado fundamental y \hat{T} es el operador de excitación, que tiene la forma:

$$\hat{T} = \hat{T}_1 + \hat{T}_2 + \hat{T}_3 + \dots + \hat{T}_n \quad (31)$$

donde \hat{T}_1 es el operador de excitación de una partícula, \hat{T}_2 es el operador de excitación de dos partículas, etc ... El efecto del operador $e^{\hat{T}}$ es expresar Ψ como una combinación de determinantes de Slater que incluyen Φ_0 y todas las posibles excitaciones de los electrones desde los espín-orbitales (producto de una función espacial monoeléctronica por una función de espín monoeléctronica) ocupados a los virtuales. La mezcla en la función de onda de determinantes de Slater con distintos grados de excitación electrónica proporciona una estimación de la correlación electrónica.

En la práctica, el operador \hat{T} se aproxima considerando únicamente algunos de los operadores que lo componen, siendo la contribución más importante la de \hat{T}_2 , dando lugar al método de clústers acoplados dobles (CCD).

Hasta ahora, los métodos descritos pertenecen al grupo de los denominados “*single reference*” (SR), es decir, de una sola referencia, ya que emplean una única configuración electrónica o determinante de Slater como función de onda de orden cero o como función de partida para generar todas las excitaciones que se utilizan para la descripción del estado de un sistema. Sin embargo, existen sistemas y fenómenos para los cuales una función de onda HF no constituye un punto de partida adecuado: estados electrónicos excitados, estados de transición cuya descripción requiere de varias configuraciones electrónicas, ...

Para tratar de forma correcta este tipo de sistemas se han desarrollado los llamados métodos multiconfiguracionales. La aproximación “*Multiconfigurational Self-Consistent Field*” (MCSCF) responde a este tipo de problema. Su función de onda se construye como una combinación lineal de determinantes o de configuraciones

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

adaptadas a la simetría de espín. Los orbitales moleculares empleados en la construcción de los determinantes y los coeficientes de la expansión lineal se obtienen tras un proceso de optimización simultánea que se interrumpe cuando la energía alcanza un valor estacionario.

El método MCSCF más empleado es el “*Complete Active Space SCF*” (CASSCF)^{269,270}. En él, los orbitales se clasifican en inactivos, activos y secundarios, dependiendo del papel que juegan en la construcción de la función de onda polielectrónica. Los orbitales inactivos están doblemente ocupados por electrones inactivos; los electrones activos se distribuyen en el conjunto de orbitales activos y los orbitales secundarios (o virtuales) constituyen el resto del espacio orbital. La función de onda CASSCF se forma mediante una combinación lineal de todas las configuraciones posibles que se pueden construir entre orbitales activos y electrones activos consistentes con la simetría espacial y de espín requerida. La elección del espacio activo está sujeta a un cuidadoso análisis previo del problema sobre el que se aplica el método.

2.3.2.3.- MÉTODOS DE LA TEORÍA DEL FUNCIONAL DE DENSIDAD.

La *Teoría del Funcional de Densidad* (DFT, *Density Functional Theory*) constituye un procedimiento alternativo y conceptualmente distinto a los métodos basados en la función de onda polielectrónica ($\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$). La DFT²⁷¹⁻²⁷³, desarrollada por Hohenberg y Kohn²⁷⁴ en 1964 es, en primera instancia, una teoría acerca de la estructura electrónica del estado fundamental basada en la distribución de la densidad electrónica $n(r)$. Sus antecedentes se sitúan en los métodos de Thomas-Fermi^{275,276} y Hartree-Fock-Slater, pero, mientras que estos métodos eran intrínsecamente aproximaciones, la DFT moderna es, en principio, exacta.

Desde su nacimiento hasta la actualidad, la DFT se ha convertido en un método muy útil para comprender y calcular la densidad electrónica del estado fundamental y su energía, E , en moléculas, clústers y sólidos (en definitiva, cualquier sistema constituido por núcleos y electrones). Esto hace que la DFT sea aplicable tanto en el campo de la Física como en el de la Química.

Para describir brevemente las capacidades y limitaciones de la DFT en el campo de la química teórica, en comparación con los métodos *ab initio* tradicionales, baste decir que estos últimos son preferibles cuando se tratan sistemas moleculares con un número de átomos N_a inferior o igual a 5-10 y se pretende conseguir gran exactitud. La DFT demuestra todo su potencial al tratar sistemas moleculares con N_a mayor de 5-10 átomos y cuando una exactitud más modesta resulta aceptable.

Aparte de esta complementariedad cuantitativa entre la DFT y los métodos *ab initio* tradicionales, también existe una complementariedad conceptual. Los principales bloques de construcción de los métodos tradicionales son los orbitales monoeléctricos y las funciones de onda polielectricas que se construyen a partir de ellos. El principal elemento de la DFT es la densidad electrónica $n(r)$ y, en la versión de Kohn-Sham²⁷⁷, los orbitales ficticios de una partícula ϕ_j^{KS} .

En los métodos *ab initio* tradicionales, en principio, se puede obtener un nivel de precisión arbitrario para cualquier sistema en función de los recursos computacionales disponibles. En el caso de la DFT “pura”, nos encontramos una severa limitación en este aspecto, ya que la DFT depende del conocimiento adecuado del funcional de la energía de cambio y correlación $E_{xc}[n(r)]$ y, aunque continuamente se están desarrollando formas más precisas del mismo, no hay una forma sistemática de alcanzar un nivel arbitrario de precisión en el cálculo.

El punto de partida de la DFT lo constituye un simple, pero riguroso lema enunciado por Hohenberg y Kohn²⁷⁴: *la especificación de la densidad electrónica del estado fundamental $n(r)$, determina el potencial externo $v(r)$ de forma unívoca*. Debido a que $n(r)$ determina el número de electrones del sistema N por simple integración, determina también el hamiltoniano completo \hat{H} y, por tanto, implícitamente, todas las propiedades determinadas por \hat{H} . Ejemplos son: la función de onda polielectrica $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ del estado fundamental, la polarizabilidad eléctrica, la energía de la excitación n -ésima, las constantes de fuerza vibracionales y las superficies de energía potencial, extremadamente útiles en el estudio de las reacciones químicas.

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

La DFT, además de constituir una potente herramienta computacional para el estudio de la estructura electrónica, también ha ayudado en gran medida a iluminar importantes conceptos químicos tales como el potencial químico, la electronegatividad, la dureza o blandura electrónica tanto global como local, ... Esto se debe a que, en la DFT, el número de electrones del sistema N , tiene un lugar central, lo que facilita la visualización de la densidad electrónica, ya que gran parte de la química está relacionada con la transferencia electrónica de un lugar a otro.

El término *LDA* (*Local Density Approximation, aproximación local de la densidad*) se empleó originalmente dentro de la DFT para indicar cualquier Teoría del Funcional de la Densidad donde el valor de la energía de cambio y correlación (ϵ_{xc}) en una posición r puede ser obtenida exclusivamente a partir del valor “local” de la densidad electrónica ρ . Por tanto, en principio, el único requerimiento sobre ρ es que ésta tenga un único valor en cada punto, aunque su valor varíe bruscamente (sobre los núcleos existen cúspides en el valor de densidad electrónica). En la práctica, los únicos funcionales que siguen esta definición que han sido aplicados son los que se derivan del análisis del gas electrónico uniforme, donde la densidad electrónica tiene el mismo valor en cada posición^{278,279}.

En un sistema molecular, la densidad electrónica no es espacialmente uniforme, lo que hace que la aproximación LDA tenga serias limitaciones en su aplicabilidad sobre estos sistemas. Una forma obvia de mejorar el funcional de correlación es hacerlo dependiente no sólo del valor local de la densidad electrónica, sino del cambio local que experimenta la densidad: el *gradiente de la densidad electrónica*. Esta aproximación tomó el nombre de *DFT no local*, debido a que el formalismo de expansión tipo Taylor implica el conocimiento de la densidad en más de una única posición. Matemáticamente hablando, a pesar de que la primera derivada de una función en un punto es una propiedad local, el nombre más común en la nomenclatura moderna de los funcionales que dependen de la densidad y del gradiente de la densidad es “*gradiente corregido*” o “*aproximación de gradiente generalizado*” (*GGA, Generalized Gradient Approximation*).

El funcional de cambio GGA más popular hasta la fecha ha sido el desarrollado por Becke en 1988²⁸⁰. Usualmente abreviado como “*B*”, este funcional ha corregido el

comportamiento asintótico de la densidad de energía a gran distancia e incorpora un único parámetro empírico cuyo valor fue optimizado para corresponder exactamente la energía de cambio de seis átomos de gas noble (desde el Helio hasta el Radón).

Un funcional de correlación muy popular, LYP^{281} (Lee, Yang y Parr, 1988), no corrige la expresión de la aproximación LDA, sino que tiene en cuenta la energía de correlación total empleando cuatro parámetros empíricos para corresponder al átomo de helio. Éste es el único funcional de correlación (comparándolo con PW91, P86, B85, B95, ...) ²⁸²⁻²⁸⁹ que proporciona una cancelación exacta del error de auto-interacción en sistemas monoeléctricos. Además, este funcional parece mostrarse más robusto en sistemas que tienden a presentar sobre-deslocalización electrónica debido a que maneja de forma más eficiente del error de auto-interacción en sistemas multielectrónicos.

Típicamente, en la literatura, la especificación completa de un funcional de cambio y correlación se hace concatenando los dos acrónimos en dicho orden. En este sentido, por ejemplo, un cálculo $BLYP$ combina el funcional de cambio GGA de Becke con el funcional de correlación GGA de Lee, Yang y Parr.

En cualquier caso, antes de elegir el funcional DFT adecuado para un sistema, se debe seguir la misma indicación que en otros métodos computacionales: ¿Existe un funcional que se ajuste correctamente a los datos experimentales conocidos para mi sistema o alguno de sus derivados?

Los *métodos DFT híbridos* provienen de la *conexión adiabática* (*ACM*, *Adiabatic Connection Model*). En ella, se trata de controlar la cantidad de interacciones electrón-electrón en el sistema molecular a través de un coeficiente z . Es decir, este coeficiente realiza una mezcla entre el sistema no interaccionante hipotético y el sistema real con todas las interacciones. Un coeficiente $z = 0.5$ da lugar a los métodos *H&H* (*half and half*) que tienen un error promedio de 6.5 kcal/mol en el cálculo de la entalpía de formación. La optimización de los métodos ACM, dio lugar a la inclusión de parámetros empíricos adicionales. De este modo, el modelo $B3LYP^{282,283}$ se define como:

$$E_{xc}^{B3LYP} = (1-z)E_x^{LSDA} + zE_x^{HF} + b\Delta E_x^B + (1-c)E_c^{LSDA} + cE_c^{LYP} \quad (32)$$

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

En esta expresión, las constantes z , b y c toman los valores 0.20, 0.72 y 0.81, respectivamente, valores idénticos a los del método híbrido *B3PW91*. De entre los funcionales híbridos modernos, *B3LYP* es el más popular hasta la fecha, debido a que su rendimiento y exactitud son suficientemente buenas en la mayoría de cálculos, teniendo en cuenta la curiosidad de que los tres parámetros empíricos que emplea no fueron optimizados.

Los métodos híbridos tienen como error sistemático el tender a infraestimar las barreras energéticas de las reacciones químicas, aunque, comparados con otros métodos computacionalmente más costosos, para un determinado nivel de precisión, resultan mucho más eficientes, al mostrar errores medios muy similares. Pero también hay que tener en cuenta que los errores absolutos de los métodos DFT híbridos resultan mucho mayores que para los métodos *ab initio post-HF*, lo que indica que su generalidad es mucho menor. En cualquier caso, el empleo de métodos DFT híbridos resulta mucho más ventajoso en todos los sentidos que los métodos DFT puros.

Otra particularidad de los métodos híbridos es que, el aumento del tamaño del conjunto de base no siempre mejora la precisión de los resultados, aunque sí que da lugar a predicciones convergentes.

2.3.3.- CONJUNTOS DE FUNCIONES DE BASE.

Ante la imposibilidad de utilizar un conjunto infinito de funciones de base, hecho que permitiría obtener la solución exacta dentro del procedimiento de cálculo escogido, en la práctica se utilizan conjuntos finitos de funciones de base normalizadas. A la hora de elegir las funciones, debe tenerse en cuenta tanto el tipo de funciones escogidas como su número.

Los principales tipos de funciones de base empleados son:

- *Funciones de Slater (STO, Slater-Type Orbitals)*, definidos por:
 $\chi = Nr^{n-1}e^{-\alpha r}Y$; donde N es la constante de normalización, r es el radio del orbital, α es el exponente del orbital, Y corresponde al armónico esférico y $n =$

$0, 1, 2, \dots$ es un número cuántico principal efectivo. Fueron las primeras que se utilizaron para desarrollar los orbitales atómicos debido a que los orbitales hidrogenoides $1s, 2p, 3d, \dots$ son de este tipo. Estas funciones presentan como gran inconveniente el ser poco manejables, ya que no permiten una resolución analítica y rápida de las integrales.

- *Funciones Gaussianas (GTO, Gaussian-Type Orbitals)*. Las funciones gaussianas pueden representarse por: $\chi = Nr^{n-1}e^{-ar^2}Y$. La diferencia básica entre la función de Slater y la función gaussiana está en el término exponencial, que en la función gaussiana se encuentra elevado al cuadrado. Esta diferencia supone como ventaja que la multiplicación de dos gaussianas es otra gaussiana centrada entre las dos anteriores y que sus integrales también resultan ser gaussianas. La desventaja es que representan los orbitales peor que las funciones de Slater. Ello conlleva que, para obtener una misma descripción, se requiera un número mayor de funciones en el caso de las funciones gaussianas. Una solución de compromiso es el empleo de gaussianas contraídas, construidas como combinación lineal de las GTO originales (gaussianas primitivas) de forma que se aproxime, por ejemplo, a una STO.

Atendiendo a la complejidad del conjunto de funciones que describen los orbitales atómicos, se puede realizar la siguiente clasificación:

- Un *conjunto de funciones de base mínimo*²⁹⁰⁻²⁹² contiene el mínimo número de funciones de base necesarias para cada átomo, es decir, una función para cada orbital atómico que pertenezca a las capas ocupadas en el estado fundamental del átomo correspondiente. Por ejemplo: STO-3G. El empleo de bases mínimas da lugar a resultados poco satisfactorios. Para solucionar este problema, se emplean bases con un número mayor de funciones que se pueden construir aumentando el número de funciones que se utilizan para representar los orbitales de las capas ocupadas o haciendo uso de funciones con número cuántico “ l ” superior al de los orbitales de valencia del átomo, como vemos en los siguientes conjuntos de funciones de base.

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

- En los conjuntos de base *Doble Zeta (DZ)*, *Triple Zeta (TZ)*, ..., *N-tuple Z*, se aumenta el tamaño de la base reemplazando cada función del conjunto mínimo por N funciones.
- En los conjuntos de base de valencia desdoblada (*split valence*)²⁹³⁻²⁹⁵, cada orbital atómico de valencia está descrito por N funciones de base (DZ, TZ, ...) y cada orbital interno por la única función de base. Por ejemplo, en la base 6-31G, cada orbital interno está descrito por una función gaussiana contraída que es combinación lineal de 6 gaussianas primitivas y cada orbital atómico de valencia está formado por dos gaussianas contraídas de 3 primitivas y 1 primitiva, respectivamente. En general, los conjuntos de base de valencia desdoblada, ofrecen una mejor descripción de las propiedades moleculares que los conjuntos de funciones de base mínimos y siguen siendo suficientemente pequeñas como para ser ampliamente aplicables. A pesar de esto, los conjuntos de base de valencia desdoblada no ofrecen una descripción exacta de las energías moleculares relativas y tampoco resultan adecuadas para su empleo en métodos multiconfiguracionales. La inclusión de funciones adicionales de polarización (ver abajo) en estos conjuntos de base, da lugar a una mejora en el cálculo de las propiedades moleculares, debido a la inclusión de un conjunto de gaussianas de segundo orden equivalentes a un conjunto de cinco funciones d puras. Por tanto, podemos decir que el conjunto de base 6-31G* ofrece una representación adecuada de compuestos con elementos pertenecientes a la primera y segunda fila de la Tabla Periódica.
- Los conjuntos con funciones de base polarizadas contienen funciones con un momento angular mayor del requerido para la descripción de cada átomo, permitiendo así cambiar la forma del orbital. Por ejemplo, la base 6-31G** añade funciones de tipo d sobre los átomos pesados (Li-Cl) y de tipo p sobre el hidrógeno.
- Hay conjuntos de base que incluyen funciones difusas. Éstas son funciones de tipo s y p cuya extensión espacial es mucho mayor que las que participan en mayor medida en la descripción de los orbitales de valencia. Por ejemplo, la base 6-31+G** añade funciones difusas sobre los átomos pesados. Un segundo

“+” indica la adición de funciones difusas también sobre los átomos de hidrógeno.

Los conjuntos de funciones de base sobre los que hemos hablado hasta ahora fueron introducidos por Pople. En estos conjuntos de funciones, los exponentes y los coeficientes de la contracción de las bases se optimizaron sin tener en cuenta los efectos de la correlación electrónica. Sin embargo, dichas funciones se emplean a menudo en cálculos post-HF en los que sí se consideran los efectos de la correlación electrónica. Para superar esta contradicción, se han construido diversos conjuntos de funciones de base, entre los que cabe destacar los desarrollados por Dunning y *col.*²⁹⁶⁻²⁹⁸ (cc-pVDZ, cc-pVTZ, ...), diseñados para su uso en métodos de cálculo que incluyen correlación electrónica. La adición de funciones difusas polarizadas y no polarizadas da las series aumentadas aug-cc-pVDZ, ..., adecuadas para cálculos de correlación en aniones y especies con enlace de hidrógeno.

2.3.4.- CÁLCULO DE FRECUENCIAS^{271,298}

La primera derivada de la energía del sistema molecular con respecto a las coordenadas nucleares, permite la optimización eficiente de la geometría, la búsqueda de estados de transición y el mapeo de las coordenadas de reacción. Dentro de la aproximación armónica, las frecuencias vibracionales dependen de las derivadas segundas, mientras que las derivadas mixtas respecto a las coordenadas nucleares y a las componentes del campo eléctrico proporcionan las intensidades IR y Raman.

El análisis vibracional utilizado en el presente trabajo, únicamente es válido para los puntos estacionarios localizados sobre la superficie de energía potencial. Esto obliga a que la geometría de dichos puntos esté totalmente optimizada y que el cálculo de la frecuencia tenga lugar al mismo nivel de teoría y con el mismo conjunto de base que la optimización.

El análisis vibracional comienza con el cálculo de la matriz Hessiana, matriz de dimensiones $3N \times 3N$ (donde N es el número de átomos del sistema molecular), que contiene las derivadas segundas de la energía potencial respecto al desplazamiento de los átomos. Después de realizar un cambio de coordenadas, la matriz resultante se

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

diagonaliza, dando lugar a un conjunto de $3N$ vectores propios y $3N$ valores propios. Las frecuencias vibracionales de la molécula se obtienen a partir de estos últimos.

El siguiente paso consiste en determinar los momentos y productos de inercia, para poder identificar los vectores correspondientes a las rotaciones y traslaciones. Una vez conocidos, el resto son vibraciones que, tras las transformaciones pertinentes, son convertidos en frecuencias.

Durante el proceso de cálculo de las frecuencias, se obtiene una matriz en la que los vectores columna representan los modos normales, en coordenadas cartesianas. A partir de ellos, se puede calcular algunas propiedades espectroscópicas, tales como las intensidades IR y Raman, así como obtener información acerca del tipo de movimiento nuclear asociado a cada pico del espectro.

El desarrollo de métodos analíticos para la resolución de las derivadas primera y segunda de la energía en DFT es bastante reciente. Los primeros estudios sobre la exactitud de las frecuencias armónicas DFT sobre los distintos grupos de moléculas fueron muy alentadores. Investigaciones posteriores han confirmado el éxito general de la teoría DFT en la predicción de las constantes de fuerza, frecuencias vibracionales e intensidades. Actualmente se considera que, para moléculas orgánicas, la DFT proporciona frecuencias vibracionales más aproximadas a los datos experimentales que las HF y con una exactitud comparable al método MP2.

2.3.5.- ANÁLISIS Y PARTICIONAMIENTO DE LA DENSIDAD ELECTRÓNICA. NBO, NPA Y FUNCIÓN ELF.

El concepto de la deslocalización de los electrones π ha sido utilizado durante mucho tiempo para racionalizar la estructura molecular, estabilidad, propiedades magnéticas y reactividad química de las moléculas π -conjugadas. Adicionalmente, la localización electrónica resulta esencial para la química descriptiva ya que el químico necesita conocer dónde se encuentran los grupos locales de electrones tales como los electrones de *core* y de valencia, pares electrónicos solitarios y de enlace, electrones desapareados y subsistemas de electrones π . Ante esta necesidad, dentro de la química

cuántica se han propuesto multitud de herramientas auxiliares para localizar los pares electrónicos y, de este modo, explicar la naturaleza del enlace químico tendiendo un puente entre la rigurosa pero abstracta función de onda y los conceptos químicos clásicos derivados de la Teoría de Lewis y VSEPR (*Valence Shell Electron Pair Repulsion*). Además, no hay que perder de vista que la localización/deslocalización electrónica juega un papel fundamental en el análisis de la fluctuación electrónica y en los efectos de la correlación electrónica, lo que convierte este concepto en una clave del desarrollo de nuevos funcionales de la densidad.

El hecho de que la localización/deslocalización electrónica no sea observable hace que no exista una medida generalmente aceptada de esta propiedad, aunque sí se han desarrollado varios intentos desde la química cuántica para tratar de darle base teórica. Dentro de la Teoría de los Orbitales Moleculares (*Molecular Orbital Theory*), se han empleado técnicas de localización de orbitales moleculares para determinar las regiones del espacio molecular en el que se disponen los pares electrónicos. Los orbitales localizados resultantes no son más que una transformación unitaria de los orbitales moleculares que no modifica la densidad electrónica ni la energía total.

Tradicionalmente, se han seguido dos criterios para calcular los orbitales moleculares localizados a partir de los orbitales moleculares canónicos deslocalizados de la función de onda: el desacople energético²⁹⁹ y la separación espacial directa³⁰⁰. El límite obvio de estas técnicas es que la localización de los pares electrónicos no es perfecta y que grandes fracciones de los orbitales moleculares localizados ocupan regiones comunes del espacio molecular. A pesar de esto, la técnica preferida para la localización electrónica de orbitales moleculares es el método *Natural Bond Orbital* (NBO) desarrollada por Weinhold y colaboradores³⁰¹⁻³⁰⁴. Esta aproximación no se basa en una transformación unitaria de los orbitales moleculares ocupados, sino en una mezcla de los espacios ocupados y virtuales que localizan los enlaces y los pares solitarios como unidades básicas de la estructura molecular. El análisis NBO ofrece un modo de cuantificar las energías de deslocalización y aromaticidad a través de las energías de interacción de segundo orden³⁰⁵⁻³⁰⁷. Pero, a pesar de ser una técnica poderosa para el estudio de la hibridación y del enlace molecular, esta metodología tiene el inconveniente de que la función de onda derivada de los NBO con los mayores

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

números de ocupación, da una energía significativamente menor a la de la función de onda construida a partir de los orbitales moleculares originales³⁰⁸.

Hay un grupo de métodos teóricos que analizan las funciones de densidad que se extraen de la función de onda de orbitales moleculares. La Teoría de *loge*, de Daudel y colaboradores³⁰⁹, es históricamente el primer método que localiza los electrones en ciertas regiones del espacio atómico y molecular empleando funciones de densidad. Un *loge* se define como la parte del espacio en la que existe una elevada probabilidad de encontrar un número de electrones dado con una organización de espín determinada. La descomposición del espacio en *loges* da lugar a una definición matemática rigurosa de las regiones correspondientes a los pares electrónicos de *core*, valencia, enlace y solitarios.

Debido a que la formación de pares electrónicos depende de la probabilidad de encontrar dos electrones simultáneamente en dos posiciones cercanas en el espacio, la mayoría de métodos empleados para determinar la localización/deslocalización electrónica se basan en la densidad bielectrónica o en la densidad de pares, que es la magnitud más simple que describe el comportamiento del par electrónico y sus funciones relacionadas³¹⁰ como la densidad de cambio-correlación, el hueco de Fermi y la probabilidad condicional del par electrónico. Esta última función ha sido empleada por algunos autores para desarrollar dos de los métodos más utilizados para localizar los pares electrónicos: la *Teoría de Átomos en Moléculas*³¹¹⁻³¹³ y la *Función de Localización Electrónica*³¹⁴⁻³¹⁷.

Dentro de la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM, *Atoms in Molecules*), Bader ha propuesto analizar la topología de la densidad del par condicional para los electrones del mismo espín para discutir la localización. Por otra parte, Becke y Edgecombe hicieron uso del primer término de la expansión de Taylor del promedio esférico de la probabilidad del par condicional para electrones del mismo espín para introducir otra medida de la localización electrónica frecuentemente empleada: la Función de Localización Electrónica (ELF, *Electron Localization Function*), interpretada por Savin³¹⁸ como la medida del exceso de densidad de energía cinética debida a la repulsión de Pauli. Esta interpretación no sólo da un significado físico más profundo a la función ELF, sino que permite la generalización de la ELF sobre cualquier función de

onda y, en particular, sobre la exacta. Por tanto, la ELF proporciona una base rigurosa para el análisis de la función de onda y para el enlace en moléculas y cristales. En la región del espacio donde la repulsión de Pauli es fuerte (un único electrón o un par de espín opuesto) la ELF toma un valor próximo a 1, mientras que en la zona del espacio molecular donde la probabilidad de encontrar electrones del mismo espín próximos en el espacio es alta, la ELF tiende a 0. Las regiones en las que el valor de la ELF es próximo a 1, corresponden a las zonas que se identifican como *core* atómico, enlaces químicos y pares electrónicos solitarios.

La partición del espacio molecular en subsistemas (*cuencas*) de atractores, permite el cálculo de diversas propiedades por simple integración sobre dichas cuencas, como por ejemplo, la población atómica. De entre los numerosos esquemas propuestos para el análisis de la población atómica, únicamente el propuesto por Mulliken³¹⁹ ha experimentado un uso generalizado. Desafortunadamente, como bien es conocido, las poblaciones de Mulliken fallan a la hora de dar una caracterización útil y fiable de la distribución de carga en multitud de casos. De este modo, los problemas asociados al análisis de población de Mulliken pueden recogerse en tres puntos:

- Las poblaciones de Mulliken pueden tomar valores negativos, carentes de significados físico. Este defecto podría ser ignorado si las magnitudes con valores negativos fueran pequeñas, pero en ocasiones, los valores son significativos. Un ejemplo se encuentra en el análisis del SF₆. Distintos modos de evitar este error, son trabajar con una base ortogonal o bien emplear un esquema de solapamiento-particionamiento alternativo en una base no ortogonal, siguiendo el espíritu original de la aproximación de Mulliken.
- Las poblaciones de Mulliken son excesivamente sensibles al cambio de funciones de base³²⁰, particularmente si se aumenta el tamaño de las mismas para obtener mayor precisión.
- Las poblaciones de Mulliken fallan a la hora de dar una visión física aceptable de la distribución de carga de compuestos con un carácter iónico significativo³²¹.

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Un método alternativo para el análisis de la población electrónica, es el *Natural Population Analysis* (NPA)³²², basado en la construcción de un conjunto de orbitales atómicos naturales (*Natural Atomic Orbitals*) para una molécula dada bajo un conjunto de funciones de base determinado. El análisis NPA representa de forma simple las ocupaciones (dadas por los elementos de la diagonal de la matriz de densidad de una partícula) de estos orbitales atómicos naturales del sistema. Dado que los orbitales atómicos naturales forman un conjunto ortonormal, abarcando completamente el espacio de los orbitales de base, las poblaciones naturales son intrínsecamente positivas y suman correctamente el número total de electrones del sistema molecular. Además, como los orbitales atómicos naturales son intrínsecos a la función de onda, más que a una elección determinada de un conjunto de funciones de base, las poblaciones convergen de forma suave hacia unos límites bien definidos conforme la función de onda se mejora. Adicionalmente, en compuestos iónicos, las poblaciones de los orbitales naturales parecen estar de acuerdo con la distribución de carga dada por otras medidas. Por tanto, podemos decir que el análisis NPA supera los problemas del análisis de Mulliken reteniendo la capacidad de generalización y economía computacional de este método.

En las aproximaciones de la AIM³¹¹ y ELF³¹⁵ para la partición del espacio molecular en subsistemas de atractores, las cuencas se definen en términos del vector del gradiente de la función seleccionada. De este modo, la ELF es una función escalar que se nota como $\eta(\vec{r})$, en la que el análisis de su gradiente puede llevarse a cabo para localizar sus atractores (máximos locales) y las cuencas correspondientes. Para una función de onda de N electrones monodeterminantal de capa cerrada formada a partir de orbitales Hartree-Fock o Kohn-Sham (ϕ_j), la función ELF viene dada por³²³:

$$\eta(\vec{r}) = \frac{1}{1 + \left[\frac{D(\vec{r})}{D_h(\vec{r})} \right]^2} \quad (33)$$

donde:

$$D(\vec{r}) = \frac{1}{2} \sum_{j=1}^N |\nabla \phi_j(\vec{r})|^2 - \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(\vec{r})|^2}{\rho(\vec{r})} \quad (34)$$

$$D_h(\vec{r}) = \frac{3}{10} (3\pi^2)^{2/3} \rho(\vec{r})^{5/3} \quad (35)$$

$$\rho(\vec{r}) = \sum_{j=1}^N |\phi_j(\vec{r})|^2 \quad (36)$$

y N es el número de electrones.

El campo del vector gradiente de la ELF, $\nabla\eta(\vec{r})$, permite dividir el espacio euclídeo en cuencas de atractores en las que se localizan los pares electrónicos. Estas cuencas pueden ser tanto cuencas de *core*, que rodean al núcleo, o cuencas de valencia, que no incluyen un núcleo (a excepción de las cuencas de valencia con protones, que incluyen un protón). El número de conexiones de una cuenca de valencia determinada con las cuencas de *core* se conoce como *orden sináptico*. Una cuenca de valencia disináptica, corresponde a un enlace a dos centros, mientras que una cuenca monosináptica, caracteriza un par solitario. Los enlaces multicéntricos, como los de tres enlaces y dos electrones ($3c-2e^-$) se encuentran entre las cuencas multisinápticas³²⁴.

Las propiedades relacionadas con las cuencas, se calculan a través de la integración de dicha propiedad a lo largo del volumen de la cuenca. Por ejemplo, para una cuenca Ω_A , se puede definir su población media y la población de pares electrónicos integrando la densidad electrónica y la densidad de pares del modo:

$$\bar{N}(\Omega_A) = \int_{\Omega_A} \rho(\vec{r}) d\vec{r} \quad (37)$$

$$\bar{N}^{\alpha\alpha}(\Omega_A) = \iint_{\Omega_A} \Gamma^{\alpha\alpha}(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (38)$$

$$\bar{N}^{\beta\beta}(\Omega_A) = \iint_{\Omega_A} \Gamma^{\beta\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (39)$$

$$\bar{N}^{\alpha\beta}(\Omega_A) = \iint_{\Omega_A} \Gamma^{\alpha\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2) d\vec{r}_1 d\vec{r}_2 \quad (40)$$

donde el subíndice A sobre Ω indica que la integración se tiene que realizar únicamente sobre el espacio correspondiente a la cuenca atómica del átomo A y $\Gamma^{\alpha\alpha}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$, $\Gamma^{\beta\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ y $\Gamma^{\alpha\beta}(\vec{r}_1, \vec{r}_2)$ son los componentes del mismo espín y de espín opuesto de la densidad de pares, respectivamente. La suma de todas las poblaciones atómicas de una molécula da lugar al número total de electrones, N.

2.3.6.- EFECTOS DEL SOLVENTE.

Una disolución puede ser considerada, a primera vista, como un gran conjunto de moléculas agrupadas por interacciones no covalentes. Teniendo esto en cuenta, una investigación de dichas interacciones en sistemas físicos de complejidad creciente debe comenzar con el análisis de dímeros, continuar con clústers y finalizar con disoluciones.

Hasta el momento, se ha abordado el estudio molecular desde el punto de vista de la molécula aislada. Las propiedades calculadas de este modo, pueden ser comparadas con los valores obtenidos en fase gaseosa. sin embargo, la mayor parte de la química tiene lugar en disolución, y el disolvente puede desempeñar un papel importante en las propiedades moleculares.

El hecho de introducir una molécula de soluto polar en un disolvente polar produce una serie de efectos de orientación e inducción de momentos dipolares sobre ambos. El resultado de dichos efectos es que el disolvente adquiere una polarización global en la región que rodea a cada molécula de soluto, generando un campo eléctrico para cada una de estas moléculas. Este campo eléctrico distorsiona la función de onda electrónica de la molécula de soluto con respecto a la función de onda de la molécula aislada, produciendo, por tanto, un momento dipolar inducido que se suma al momento dipolar permanente de la molécula aislada. En consecuencia, la función de onda electrónica molecular y todas las propiedades moleculares en disolución diferirán en mayor o menor extensión de las obtenidas en fase gaseosa.

Para tratar de evaluar los efectos del solvente sobre las propiedades moleculares, se han desarrollado numerosos modelos, que tradicionalmente se clasifican en cuatro tipos; pero la evolución de los modelos de solvente basados en un continuo, junto con el desarrollo de nuevas aproximaciones teóricas al problema del estudio de sistemas líquidos, hace que esta clasificación haya quedado obsoleta, aunque todavía puede servir para situarnos en este campo. De este modo, tenemos cuatro aproximaciones al estudio de sistemas líquidos:

- *Métodos basados en la elaboración de funciones físicas.* En este grupo se incluyen las aproximaciones basadas en la expansión del virial de la ecuación de estado y en la correspondiente expansión de las funciones de distribución de las moléculas que forman el sistema condensado. El énfasis en esta aproximación se sitúa en los aspectos físicos del problema y su evolución se ha basado en el empleo de expresiones drásticamente simplificadas de los potenciales de interacción intermolecular, dejando a un lado los aspectos químicos.
- *Métodos basados en la simulación computacional de líquidos.* En este grupo se encuentran los métodos de Monte Carlo³²⁵ y las simulaciones de dinámica molecular^{326,327}, en los que el sistema condensado se representa con un conjunto de partículas interactuantes cuya distribución estadística de cualquier propiedad o su evolución en el tiempo, se obtiene como la suma sobre todas las partículas con las reglas apropiadas. En este campo, el esfuerzo computacional por realizar simulaciones fiables ha competido con el uso de expresiones de complejidad creciente para los potenciales de interacción. En este grupo, de nuevo encontramos mayor énfasis sobre los problemas físicos que sobre el trasfondo químico.
- *Métodos basados en el modelo del medio electrostático continuo.* Este grupo tiene su origen en consideraciones físicas sencillas, ya que la atención se centra en la descripción microscópica de un componente del sistema: el soluto, quedando el medio representado como un dieléctrico continuo. La descripción del soluto evolucionó desde las sencillas expresiones de Born y Bell³²⁸ a la definición cuántica del soluto de Kirkwood³²⁹ aunque la contribución definitiva a este modelo vino de la mano de Onsager³³⁰.
- *Métodos basados en la descripción de la disolución como una supermolécula.* Bajo este grupo se recogen los métodos mecanocuánticos cuyo propósito es el de adquirir información detallada de los efectos de la solvatación sobre las propiedades del soluto y sobre las características de los sitios de solvatación, así como de determinar la estructura de las capas primaria y secundaria de solvatación.

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Como hemos comentado, esta representación esquemática de los métodos de estudio de los sistemas líquidos ha quedado anticuada en base a la interconexión existente en la actualidad entre algunas de las aproximaciones citadas y al cambio en su objetivo, pasando del sistema físico al estudio del sistema químico.

El empleo de una descripción del solvente basada en un medio continuo polarizable aparece como especialmente atractiva al centrarnos únicamente en el efecto del medio sobre el comportamiento mecanocuántico del soluto. Además, un número reducido de moléculas del solvente, cuyo comportamiento puede alterar en gran medida y de forma específica el progreso de la transformación química, pueden incluirse explícitamente en la descripción del soluto, lo que conduce a un modelo equivalente a una supermolécula inmersa en un continuo polarizable.

Recientemente, la fiabilidad de estos modelos ha alcanzado un buen nivel gracias al gran número de desarrollos y mejoras introducidos. Las más importantes son el empleo de cavidades de forma realista y la resolución exacta del problema electrostático al tener en cuenta la polarización del soluto en la aproximación mecanocuántica.

El método PCM (*Polarizable Continuum Model*)³³¹⁻³³⁴, empleado en los cálculos con solvente a lo largo de esta tesis doctoral, pertenece a la clase de los modelos de solvatación del polarizable continuo. En este método, la molécula del soluto, suplementada o no por algunas moléculas específicas del solvente, se sitúa en una cavidad rodeada de un dieléctrico polarizable infinito cuya estructura queda ignorada. El hamiltoniano molecular se modifica por la presencia del solvente del modo:

$$\hat{H}_{disolución} = \hat{H}_{vacío} + V_{soluto-solvente} \quad (41)$$

donde $\hat{H}_{vacío}$ es el hamiltoniano del soluto aislado y el operador $V_{soluto-solvente}$ depende linealmente de la función de onda del soluto y se expresa en términos de las cargas de polarización aparentes distribuidas sobre la superficie de la cavidad del soluto. El método PCM también se ha extendido a dieléctricos no homogéneos y anisotrópicos, en cuyos casos, hay que considerar también las cargas de polarización en el solvente.

Dejando aparte las contribuciones vibracionales, rotacionales y traslacionales de los núcleos del soluto, la energía libre de la disolución puede partitionarse en cuatro términos:

$$G_{sol} = G_{el} + G_{cav} + G_{disp} + G_{rep} \quad (42)$$

donde G_{el} representa las contribuciones electrostáticas a la energía libre que dependen del hamiltoniano molecular del modo:

$$G_{el} = \langle \Psi | \bar{H}_{vacio} + \frac{1}{2} V_{soluto-solvente} | \Psi \rangle \quad (43)$$

donde Ψ es la función de onda normalizada del soluto. Los otros términos de la ecuación tienen en cuenta las aportaciones a la energía libre de cavitación G_{cav} (energía necesaria para formar una cavidad adecuada en el solvente para la supermolécula de soluto), la energía libre de dispersión soluto-solvente G_{disp} y a la parte de las interacciones soluto-solvente no incluidas en la energía de cavitación G_{rep} .

En el método PCM, la cavidad en la que se encuentra el soluto, está formada por un conjunto de esferas centradas sobre los átomos o grupos funcionales del soluto y se subdivide en pequeños dominios poligonales llamados *tesserae*, donde se sitúan las cargas de polarización. En los cálculos PCM estándar, los *tesserae* se dibujan a través de la proyección de las 60 facetas triangulares inscritas en un pentakisdodecahedro sobre cada esfera de modo que todas las *tesserae* que se encuentran completamente en el interior de la cavidad quedan descartadas y aquellas cortadas por otras esferas, se reemplazan por polígonos curvos adecuados. Este procedimiento da lugar a cavidades formadas por centenares a miles de *tesserae* para solutos de tamaño medio (50 átomos pesados).

El modelo PCM original ha sufrido diversas modificaciones que han dado lugar a los modelos IPCM (*Isodensity Polarizable Continuum Model*)³³⁵, en el que la superficie de la cavidad molecular se define como una superficie de contorno de densidad de probabilidad electrónica constante de la molécula de soluto y el modelo

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

CPCM (*Conductor Polarizable Continuum Model*)³³⁶ en el que se utilizan cargas superficiales en la superficie de la cavidad alrededor de la molécula de soluto.

2.3.7.- ÍNDICES DE REACCIÓN GLOBALES Y LOCALES DEFINIDOS DENTRO DE LA DFT.

Como hemos visto, la Teoría del Funcional de la Densidad es una formulación de la mecánica cuántica que emplea la función de densidad electrónica ρ en lugar de la tradicional función de onda Ψ para describir un sistema químico. La ecuación de Schrödinger: $\hat{H}\Psi = E\Psi$, muestra que todas las propiedades del estado fundamental son funciones únicamente del número de electrones del sistema, N , y del potencial $v(r)$ ejercido por los núcleos atómicos. Como es fácilmente demostrable, $\rho(r)$ determina tanto N como $v(r)$ y, por tanto, determina la función de onda del estado fundamental, Ψ_0 , y todas sus propiedades. Además, también puede probarse que cualquier densidad de prueba $\tilde{\rho}(r)$ distinta de $\rho(r)$ da lugar a una energía mayor que la energía exacta para el estado fundamental, E_0 . Dentro de la DFT, podemos escribir la energía de un sistema químico como³³⁷:

$$E(\rho) = V_{ne}(\rho) + J(\rho) + T(\rho) + E_{xc}(\rho) \quad (44)$$

donde todos los términos son funciones explícitas de la densidad electrónica y en la que V_{ne} es la energía potencial de atracción núcleo-electrón, J es la parte clásica de la energía de repulsión interelectrónica, E_{xc} es la llamada energía de cambio y correlación y T es la energía cinética. Dada la función ρ , podríamos calcular rápidamente V_{ne} y J pero, por desgracia, no conocemos la forma exacta de la dependencia de T y E_{xc} respecto ρ .

Si consideramos un sistema químico constituido por varios núcleos, que generan un potencial v desde unas posiciones fijas sobre N electrones, la función de densidad electrónica ρ del estado fundamental debe satisfacer la ecuación variacional³³⁷:

$$\delta[E(\rho) - \mu N[\rho]] = 0 \quad (45)$$

donde μ es el multiplicador de Lagrange que asegura que la integral de ρ a lo largo del volumen del sistema es igual a N . Por tanto³³⁷:

$$\mu = \left. \frac{\delta E[\rho]}{\delta \rho} \right|_v = v(r) + \left. \frac{\delta F[\rho]}{\delta \rho} \right|_v \quad (46)$$

donde debemos leer δ como la “dependencia de las funciones $E[\rho]$ y $F[\rho]$ respecto ρ ” y $F[\rho]$ es la suma: $J(\rho) + T(\rho) + E_{xc}(\rho)$, proveniente de la expresión (44) de la energía de un sistema para la DFT. Por tanto, teniendo en cuenta que E es únicamente función de N y v , podemos reescribir la ecuación del modo:

$$dE = \mu dN + \langle \rho dv \rangle \quad (47)$$

y así obtenemos una expresión para μ :

$$\mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N} \right)_v = -\chi \quad (48)$$

que por similitud con la ecuación termodinámica:

$$TdS = dE + PdV - \mu_T dN \quad (49)$$

a presión y temperatura cero, ($\mu_T = (\partial E / \partial N)$), llamaremos *potencial químico electrónico*, ya que μ_T es el potencial químico ordinario de la termodinámica. Por tanto:

$$\mu = -\chi \quad (50)$$

donde χ recibe el nombre de electronegatividad absoluta.

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Si tomamos una representación de la variación de E con N , como la dada por la siguiente gráfica, en la que todas las energías son negativas³³⁷:

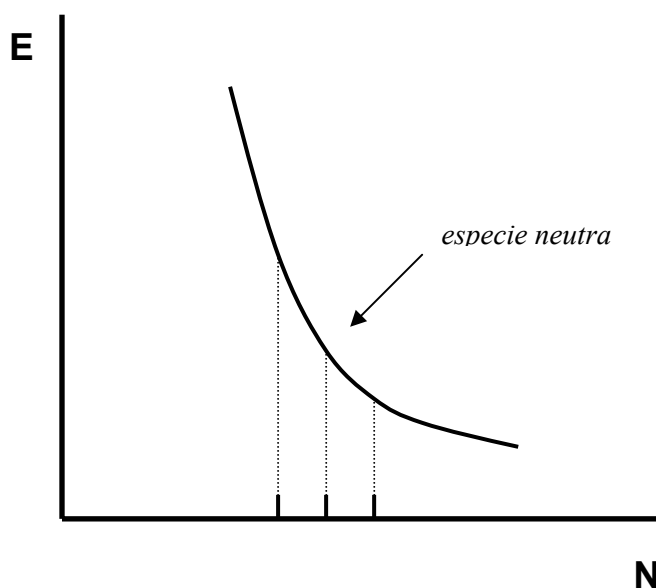


Figura 13

observamos que únicamente conocemos experimentalmente los puntos de la curva en los que N toma valores naturales, dados por los potenciales de ionización, I , y las afinidades electrónicas, A . Ajustando estos puntos a una función de contorno suave, vemos que $(\partial E / \partial N)$ es, sencillamente, la pendiente instantánea de la curva. Esta pendiente instantánea nos es desconocida, pero, si tomamos como punto de partida la especie neutra, conoceremos fácilmente la pendiente media para el sistema entre N y $(N-1)$ electrones, que es el potencial de ionización I con signo cambiado, y la pendiente media para el sistema entre N y $(N+1)$ electrones, que es la afinidad electrónica A con el signo cambiado. Por tanto, a través del método de las diferencias finitas, podemos estimar la curva sobre N como:

$$-\mu = -(\partial E / \partial N)_v \approx (I + A) / 2 = \chi_M \quad (51)$$

donde χ_M es la electronegatividad de Mulliken. Hay que tener en cuenta que, en estas expresiones, tanto el potencial de ionización como la afinidad electrónica se refieren al valor de transición vertical, no a los valores adiabáticos.

Si tenemos dos sistemas C y D interaccionantes con distintos valores de potencial químico electrónico, μ_C^0 y μ_D^0 , respectivamente, debe existir un flujo de electrones entre ambos sistemas hasta que sus potenciales sean idénticos para alcanzar el equilibrio: $\mu_C = \mu_D$. A través de la expresión anterior (51) que igualaba el potencial químico electrónico con la electronegatividad de Mulliken cambiada de signo, podemos deducir que los sistemas C y D alcanzarán el equilibrio cuando $\chi_C = \chi_D$. Para conocer cómo estos sistemas alcanzarán el equilibrio, debemos conocer cómo varía μ en función del número de electrones en dichos sistemas. En la figura anterior, hemos visto que la pendiente no es constante, sino que disminuye conforme aumenta N. Para conocer la curvatura debemos realizar una derivada segunda de la energía con respecto al número de electrones del sistema, que da lugar a la definición de *dureza química* η :

$$\left(\partial^2 E / \partial N^2\right)_v = \left(\partial \eta / \partial N\right)_v = 2\eta \quad (52)$$

Que, en virtud del método de las diferencias finitas, nos ofrece la siguiente definición operacional³³⁸:

$$\eta \approx (I - A) \quad (53)$$

Por último, teniendo en cuenta el teorema de Koopmans³³⁹, que nos indica que los valores de las energías monoeléctricas cambiadas de signo de los orbitales frontera HOMO y LUMO (ε_{HOMO} y ε_{LUMO}) pueden asociarse al potencial de ionización y a la afinidad electrónica, respectivamente, podemos reescribir las ecuaciones $-\mu \approx (I + A)/2$ y $\eta \approx (I - A)/2$ del siguiente modo³⁴⁰:

$$\mu \approx -\chi \approx -\frac{\varepsilon_{HOMO} + \varepsilon_{LUMO}}{2} \quad (54)$$

$$\eta = \varepsilon_{LUMO} - \varepsilon_{HOMO} \quad (55)$$

De este modo, hemos enlazado los conceptos clásicos de afinidad electrónica y electronegatividad con unas herramientas operacionales igualmente útiles: los índices de reactividad global de potencial químico electrónico μ y de dureza química η ,

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

definidos dentro de la DFT desarrollada por Parr, Pearson y Yang³⁴¹⁻³⁴³. Los índices de reactividad global constituyen herramientas muy útiles para comprender la reactividad de las moléculas en su estado fundamental. Por ejemplo, el *potencial químico electrónico* μ , describe los cambios en la energía electrónica respecto al número de electrones y se asocia con la habilidad de transferencia de carga de un sistema en su geometría del estado fundamental.

Recientemente, Parr *et al.*³⁴¹, han introducido la definición de otro índice de reactividad global: la *electrofilia global* ω . Este índice resulta muy útil, ya que es capaz de medir la estabilización energética del sistema cuando éste adquiere una carga electrónica adicional ΔN del entorno. Este índice tiene la siguiente expresión³⁴¹:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (56)$$

Como puede observarse, está definido en función del potencial químico electrónico μ y de la dureza química η , definidos anteriormente. El índice de electrofilia comprende simultáneamente tanto la propensión del electrófilo a adquirir una carga electrónica adicional (indicado por μ^2), como la resistencia del sistema a intercambiar carga electrónica con el entorno (indicado por η). Un elevado valor de μ y un valor pequeño de η , caracterizan un buen electrófilo.

Por otra parte, la carga electrónica máxima que pueda aceptar un electrófilo viene dada por la expresión³⁴¹:

$$\Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (57)$$

Por tanto, el índice ω es un indicador muy útil de la reactividad que permite una clasificación cuantitativa del carácter electrófilo global de una molécula dentro de una escala relativa.

Estudios recientes dentro de la *Teoría del Funcional de la Densidad* dedicados a la reacción de Diels-Alder, han mostrado que la clasificación del par dieno/dienófilo en

una única escala de electrofilia constituye una poderosa herramienta para predecir la facilidad de un proceso de cicloadición³⁴⁴⁻³⁴⁸. Los pares dieno/dienófilo situados en los extremos de esta escala, mostrarán una reactividad polar caracterizada por una elevada transferencia de carga en los estados de transición del mecanismo de reacción³⁴⁴. Para estas cicloadiciones polares, los caminos de reacción regioisoméricos más favorables pueden asociarse con la formación de enlaces en las posiciones más electrófilas y nucleófilas de los dienófilos y dienos asimétricos que reaccionan, respectivamente. Por tanto, el carácter electrófilo/nucleófilo local de los reactivos, puede constituir una herramienta muy útil para predecir los patrones de regioselectividad que caben esperarse para una determinada reacción al cuantificar los efectos de los sustituyentes electrón-aceptores y electrón-donantes del par electrófilo/nucleófilo interaccionante. Esta extensión del índice de electrofilia global fue propuesta por Parr *et al.*³⁴¹ para tener en cuenta la contrapartida local de esta propiedad.

El índice de electrofilia global, ω , definido en función del potencial químico electrónico μ y de la dureza química η como³⁴¹:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (56)$$

es una magnitud positiva, lo que supone que la dirección de la transferencia de carga está completamente determinada por el potencial químico electrónico de la molécula.

Debido a que un electrófilo es una especie química capaz de aceptar electrones del entorno, su energía disminuirá conforme acepte carga electrónica y su potencial químico electrónico será negativo³⁴⁹. Pero hay que tener en cuenta que esta carga adicional recibida por el electrófilo no se distribuye de forma homogénea en su estructura molecular: las posiciones electrón-aceptoras contribuyen en mayor medida a acomodar esta carga extra ΔN . Las fluctuaciones locales de la densidad electrónica, $\Delta\rho(\vec{r})$, pueden ser descritas, según Parr y Ayers³⁵⁰, del modo: $\Delta\rho(\vec{r}) = f(\vec{r})\Delta N$, donde $f(\vec{r})$ es la función de Fukui del sistema con N electrones bajo un potencial externo $v(\vec{r})$ ³⁵¹. Una descripción alternativa de $\Delta\rho(\vec{r})$, viene dada por la expresión: $\Delta\rho(\vec{r}) = s(\vec{r})\Delta\mu$ ^{352,353}. Mientras que la primera expresión de Parr y Ayers muestra que

2.- FUNDAMENTOS TEÓRICOS

la carga adicional aceptada por el sistema se distribuirá siguiendo la función de Fukui, la segunda, muestra que la electrofilia local está relacionada con la capacidad de carga local del electrófilo.

Partiendo de la definición del índice de electrofilia global ω y empleando la relación inversa entre dureza química η y blandura global S , dada por: $S = \frac{1}{\eta}$,

podemos escribir:

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} = \frac{\mu^2}{2} S = \frac{\mu^2}{2} \sum_k s_k^+ = \sum_k \omega_k \quad (58)$$

de donde extraemos la definición del poder de electrofilia semilocal o regional condensado sobre un átomo k , ω_k :

$$\omega_k = \frac{\mu^2}{2} s_k^+ \quad (59)$$

Para obtener esta definición, hemos empleado la regla de aditividad de la blandura global³⁴²:

$$S = \sum_k s_k^+ \quad (60)$$

y hemos asumido que las posiciones electrófilas de la molécula serán aquellas descritas por la blandura local³⁴² s_k^+ para un ataque nucleófilo.

Hay que tener en cuenta que, para este modelo presentado, el máximo poder electrófilo de una molécula se localizará en la posición con mayor blandura del sistema. Además, si empleamos la relación entre la blandura local y la función de Fukui dada por³⁴²:

$$s_k^+ = f_k^+ S \quad (61)$$

la electrofilia local puede expresarse como:

$$\omega_k = \frac{\mu^2}{2} s_k^+ = \frac{\mu^2 S}{2} f_k^+ = \omega f_k^+ \quad (62)$$

Esta nueva expresión de la electrofilia local muestra que el mayor poder electrófilo de una molécula se desarrollará en la posición en la que la función de Fukui muestre su máximo valor f_k^+ para un ataque nucleófilo (es decir, el sitio activo del electrófilo).

Si asumimos que la carga máxima extra que es adquirida por el electrófilo $\Delta N_{\max} = -\mu / \eta$ ³⁴¹, hasta que éste alcanza la estabilización energética $\Delta E = -\omega$, se distribuye en cada centro atómico k de la molécula, la máxima carga electrónica que el electrófilo puede aceptar se puede particionar del modo:

$$\Delta N_{\max} = \sum_k \Delta N_{\max}(k) = -\mu S = -\mu \sum_k s_k^+ = -\mu S \sum_k f_k^+ = \Delta N_{\max} \sum_k f_k^+ \quad (63)$$

Lo que da lugar a una expresión adicional para la carga máxima regional que un átomo k de la molécula del electrófilo puede aceptar del entorno³⁴⁹:

$$\Delta N_{\max}(k) = \Delta N_{\max} f_k^+ \quad (64)$$

Por tanto, además de definir cuantitativamente una única escala de electrofilia, donde el carácter polar de la interacción electrófilo/nucleófilo está dictada por la diferencia de electrofilia global $\Delta\omega$ ³⁴⁴, podemos definir la selectividad de la interacción electrófilo/nucleófilo sobre el sistema electrofílico a partir de la electrofilia local ω_k . Además, la magnitud $\Delta N_{\max}(k)$ definida, es de gran utilidad para describir la cantidad de transferencia de carga entre el par nucleófilo/electrófilo y para establecer el carácter polar de los distintos cicloaductos presentes como intermedios o estados de transición en la superficie de energía potencial de las reacciones de Diels-Alder.

3.- MATERIALES

MATERIALES

La química cuántica se puede interpretar como una descripción matemática de la química en la que es necesaria una serie de aproximaciones para poder resolver las ecuaciones básicas, resolubles a través de varios métodos. El desarrollo e implementación de dichos métodos en un programa informático hace posible aplicar un ordenador como herramienta sobre distintos problemas químicos para su resolución. A continuación se describen brevemente los ordenadores y programas empleados para la obtención y tratamiento de datos:

3.1.- ESTACIONES DE TRABAJO.

Los cálculos realizados en la presente tesis doctoral se han llevado a cabo principalmente en dos clústers de ordenadores:

- *gots2.uv.es*: clúster formado por servidor + 22 nodos AMD32 Athlon Throughbred-B (socket 462) 2600+ 1900 MHz, 1 GB RAM y 80 GB de área de disco, bajo FedoraCore 3 (kernel 2.6.11-1.14_FC3). Sistema de colas proporcionado por *torque-1.2.0p3* y gestor de recursos *maui-3.2.6p11*. Interconexión LAN 100 Mbps.
- *gots1.uv.es*: clúster formado por servidor + 7 nodos dual AMD64 Opteron (socket 940) 244-246 1800-1990 MHz, 4 GB RAM y 300 GB de área de disco, bajo SuSe Linux 10 (kernel 2.6.5-7.97_smp). Sistema de colas proporcionado por *torque-1.2.0p3* y gestor de recursos *maui-3.2.6p11*. Interconexión LAN 1000 Mbps.

Sobre estos sistemas se encuentran instaladas las versiones *x_32* y *x_64*, respectivamente, de Gaussian 03 Rev. C02.

3.- MATERIALES

El control de estos servidores se ha realizado desde la estación de trabajo:

- *got00.uv.es*: AMD32 Athlon Palomino (socket 462) 1000 MHz, 512 MB RAM y 40 GB de área de disco, bajo distintas versiones de RedHat (vers. 7.2, 8.1 y 9.0) y FedoraCore (2, 3 y 4).

En este sistema se encuentran instalados los programas TopMod, Mopac 97, GaussView 3.09, Molden OpenGL 3.6 y Molekel OpenGL 4.3.

3.2.- PROGRAMAS UTILIZADOS.

Los métodos teóricos deben traducirse en programas informáticos capaces de producir resultados. De entre los múltiples programas de cálculo y visualización en química cuántica existentes, se han utilizado los siguientes:

- *Gaussian 03 Rev. C02*³⁵⁴: conjunto de programas de análisis de estructura electrónica molecular capaz de predecir energías, geometrías y espectros vibracionales de sistemas moleculares, así como otras magnitudes derivadas de éstas. Incluye algunos métodos semiempíricos, todos los métodos *ab initio* comunes y diversos funcionales DFT híbridos. Con este programa se pueden localizar geometrías de especies estables y estados de transición sobre la *Superficie de Energía Potencial* y permite realizar cálculos de frecuencias vibracionales, termoquímicos, orbitales moleculares, cargas atómicas y momentos multipolares, entre otros. La capacidad del programa se extiende tanto a cálculos sobre sistemas en fase gas como en disolución y sobre estados fundamentales y excitados.
- *TopMod*³⁵⁵: paquete de programas desarrollado por S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster y B. Silvi que permite el cálculo de la *Función de Localización Electrónica* sobre una geometría molecular determinada. Realiza integraciones de la densidad electrónica sobre el espacio molecular y es capaz de localizar las distintas cuencas (*core* y *valencia*), asignándoles los centros atómicos correspondientes y su orden sináptico.

- *Mopac 97*: paquete de programas de análisis de estructura electrónica molecular a través de cálculos semiempíricos. Incluye los métodos MNDO, MINDO/3, AM1 y PM3. También es capaz de realizar cálculos de frecuencias vibracionales y termoquímicos sobre sistemas moleculares iónicos y radicalarios.
- *GaussView 3.09*³⁵⁶: programa de visualización de los ficheros de entrada y salida de Gaussian 03. Permite un análisis gráfico de los resultados obtenidos con dicho programa. Es capaz de visualizar estructuras moleculares, orbitales moleculares, superficies de densidad electrónica, superficies de potencial electrostático y animaciones de los modos normales de vibración. Incorpora un modelizador molecular tridimensional muy potente.
- *Molden OpenGL 3.6*³⁵⁷: interfaz gráfico capaz de leer y escribir ficheros formateados para distintos programas de cálculo mecanocuántico. Es capaz de visualizar estructuras moleculares, orbitales moleculares, densidad electrónica y molecular (excepto la densidad atómica), así como de animar vías de reacción y vibraciones moleculares. Su editor de Matriz-Z incorporado, permite un control total sobre la geometría en la que se trabaja.
- *Molekel OpenGL 4.3*³⁵⁸: programa de visualización de geometrías moleculares capaz de leer y escribir ficheros formateados para distintos programas de cálculo mecanocuántico. Es capaz de visualizar estructuras moleculares, orbitales moleculares y densidad electrónica y molecular. Es capaz de leer los ficheros de salida del paquete de programas TopMod para la visualización de las distintas cuencas moleculares.

4.- METODOLOGÍA

METODOLOGÍA

Los objetivos del grupo de investigación en química orgánica teórica dirigido por el Dr. Luis R. Domingo en el que se ha desarrollado la presente tesis doctoral son realmente amplios y abarcan el estudio del mecanismo de numerosos procesos y sistemas químicos: reacciones de cicloadición (con especial énfasis en las reacciones de Diels-Alder y las cicloadiciones 1,3-dipolares), reconocimiento molecular, reacciones dominó, reacciones bioorgánicas, reacciones fotoquímicas, análisis de estados excitados, índices de reactividad definidos dentro de la DFT, ... La química cuántica emplea diversas herramientas para obtener generalizaciones y reglas de comportamiento de los sistemas moleculares que estudia. Este análisis se realiza empleando una metodología que comprende diversas etapas y se presenta en las siguientes líneas.

Una vez delimitado el objeto del estudio, se realiza una propuesta mecanística en la que se debe establecer un modelo de trabajo sobre el que operar para lograr la posterior aplicación de las conclusiones obtenidas sobre el sistema original. Para la construcción de dicho modelo y su introducción en un ordenador se emplean las interfaces gráficas y los editores de matrices (cartesianas o *Z*) de los programas Molden y GaussView.

La construcción de dicho modelo se hace en base a cierta “*intuición química*”³⁵⁹, pero la conformación del sistema sobre el que se trabajará, así como las distancias y ángulos, muchas veces se encuentran alejados de las geometrías de los puntos estacionarios que buscamos. En una primera aproximación, se realiza una optimización geométrica de las coordenadas nucleares empleando los métodos semiempíricos incluidos en los programas Mopac o Gaussian.

Partiendo de las coordenadas nucleares extraídas de este paso, pasamos a la obtención de geometrías y energías fiables a partir de métodos *ab initio* o métodos basados en la DFT. Para ello, el programa empleado es Gaussian. El método de cálculo empleado, se seleccionará en función de un compromiso entre el nivel de exactitud requerido y/o necesario para las magnitudes buscadas (energía, geometría, frecuencias

4.- METODOLOGÍA

vibracionales, ...) y el tiempo de computación, habida cuenta de las limitaciones impuestas por el *hardware* disponible sobre el abanico de metodologías (fundamentalmente espacio de disco y memoria principal necesarios).

Como hemos podido verificar a lo largo de la experiencia de nuestro grupo de investigación, los métodos híbridos DFT como el B3LYP^{281,360} proporcionan geometrías, energías y, por tanto, barreras energéticas, que están de acuerdo con los datos experimentales³⁶¹⁻³⁶⁷. Además, se empleará con el conjunto de base de valencia desdoblada 6-31G con un grupo de funciones adicionales de polarización (6-31G*)³⁶⁸. Por tanto, la metodología B3LYP/6-31G* será la utilizada para la optimización geométrica de los sistemas a estudio en la mayoría de casos. La elección del empleo del formalismo no restringido (UB3LYP) se realizará en aquéllos casos en los que el modelo molecular lo requiera.

Hay que señalar que, como se podrá comprobar, no se han empleado únicamente métodos basados en la DFT en los cálculos realizados en la presente tesis doctoral o en otros trabajos que hemos desarrollado. También se han utilizado métodos *ab initio* como HF^{263,369,370}, MP2³⁷¹⁻³⁷⁵ y MP3³⁷⁶⁻³⁷⁷ en optimizaciones geométricas y métodos *coupled-cluster* CCSD(T)³⁷⁸⁻³⁸² y BD(T)^{383,384}, así como multiconfiguracionales (CASSCF³⁸⁵⁻³⁸⁷ únicamente), en lecturas energéticas sobre geometrías optimizadas en otros métodos para lograr aumentar la exactitud de las barreras energéticas obtenidas para los mecanismos propuestos.

Tampoco nos hemos limitado al empleo del conjunto de base estándar 6-31G*. En ocasiones, se ha empleado la variante de calidad triple-Z 6-311G^{294,388} o conjuntos de funciones de base de *Dunning*^{296,297,389-391} (cc-pVXZ, donde X puede ser D, T, Q, ...). La adición de conjuntos de base adicionales de polarización o difusas, se ha efectuado teniendo en cuenta las características del sistema estudiado (necesidad de incluir correlación electrónica, estudio de interacciones débiles, ...).

El visionado de los resultados obtenidos a través de los métodos de cálculo en forma de estructuras moleculares se ha realizado a través de los programas GaussView y Mopac.

En todos los casos, las optimizaciones se han realizado empleando el método analítico de optimización del gradiente de Berny³⁹², variando el procedimiento para alcanzar la autoconsistencia (EDIIS³⁹³, DIIS³⁹⁴, GDIIS y QC³⁹⁵) según el sistema tratado. Los puntos estacionarios se caracterizaron a través de cálculos de frecuencia para verificar que los estados de transición localizados tenían una y sólo una frecuencia imaginaria en la que la vibración molecular, visualizada a través de las interfaces gráficas de los programas GaussView y Mopac, se producía en la dirección de la coordenada de reacción.

Además, se trazó la coordenada de reacción intrínseca^{396,397} (IRC, *Intrinsic Reaction Coordinate*) para verificar los perfiles energéticos que conectaban cada estado de transición con los dos mínimos asociados según el mecanismo propuesto utilizando el método de integración de segundo orden de González-Schlegel variando el tamaño de paso (por defecto 0.1 $amu^{1/2}Bohr$) según el sistema molecular en estudio.

Las estructuras electrónicas de los puntos estacionarios y la transferencia de carga entre reactivos en el estado de transición se analizaron a través del método NBO³⁰¹⁻³⁰⁸ (*Natural Bond Orbital*) y NPA³²², a través de los resultados proporcionados por el programa Gaussian. Asimismo, se realizó un análisis de la densidad electrónica basado en la ELF³¹⁴⁻³¹⁷ empleando el programa TopMod con una red cúbica con tamaño de paso inferior a 0.1 bohr. La visualización de las cuencas de interés se realizó con la ayuda del programa Molekel.

El cálculo de los índices de reactividad global definidos dentro de la DFT desarrollada por Parr, Pearson y Yang³⁴¹⁻³⁴³, tales como el potencial químico electrónico μ , la dureza química η y la electrofilia global ω , se han obtenido para los reactivos de las cicloadiciones estudiadas en base a las energías monoelectrónicas de los orbitales frontera HOMO y LUMO, ε_H y ε_L , respectivamente, extraídas de cálculos puntuales al mismo nivel de teoría sobre su estado fundamental siguiendo la formulación propuesta³⁴³:

$$\mu \approx \frac{\varepsilon_H + \varepsilon_L}{2} \quad (65)$$

$$\eta \approx \varepsilon_L - \varepsilon_H \quad (66)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (56)$$

Las funciones de electrofilia local ω_k de Fukui^{342,350-353} condensadas sobre los átomos de los reactivos de las cicloadiciones también se han evaluado a partir de cálculos puntuales sobre el estado fundamental de las moléculas al mismo nivel de teoría empleando el método descrito en la bibliografía. Este método evalúa las funciones de Fukui empleando los coeficientes de los orbitales frontera implicados en la reacción y la matriz de solapamientos.

Las optimizaciones, frecuencias vibracionales y magnitudes termodinámicas en solvente, se han calculado siguiendo un método SCRF (*Self-Consistent Reaction Field*) basado en el método del continuo polarizable (PCM, *Polarizable Continuum Model*) del grupo de Tomasi^{333,398-400} implementado en Gaussian tomando la constante dieléctrica ε del disolvente empleado en el modelo original (generalmente cloroformo, diclorometano o dimetilsulfóxido). El algoritmo por defecto para la generación de la cavidad alrededor del soluto es el modelo UAO (*United Atom Model*) en el que los hidrógenos quedan dentro de la cavidad asociada al átomo pesado al que están unidos, aunque en ocasiones se ha recurrido a su explicitación a través del modelo UFF.

Los cálculos de las magnitudes termodinámicas en la DFT (entalpía, entropía, energía libre de Gibbs y energía del punto cero) se han realizado empleando la formulación estadística implementada en Gaussian escalando las frecuencias vibracionales por el factor 0.96⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴ y a la presión y temperatura indicadas en el modelo original de reacción.

Por último, los cálculos para la corrección del BSSE^{405,406} (*Basis-Set Superposition Error*), se han realizado en base al modelo *counterpoise* incluido en Gaussian especificando la carga y multiplicidad de los monómeros de la estructura molecular, así como los átomos que los constituyen.

5.- OBJETIVOS

OBJETIVOS

Los objetivos de la presente Tesis Doctoral comprenden el estudio del mecanismo de distintas reacciones de cicloadición de gran interés en síntesis orgánica, tales como la reacción de Diels-Alder, la reacción 1,3-dipolar y las cicloadiciones [4+3] y de distintos aspectos relacionadas con ellas: el efecto de la catálisis por reconocimiento molecular a través de enlaces de hidrógeno, la causa de la regio- y estereoselectividad que se observa en algunos casos, el papel que juega el catalizador, ...

Concretamente, los objetivos se pueden estructurar alrededor de los siguientes puntos:

- El estudio de las reacciones de Diels-Alder pseudo-intramoleculares nos permitirá conocer el efecto del reconocimiento molecular por puentes de hidrógeno en la aceleración de la reacción, así como el factor responsable del regio- y estereocontrol observados experimentalmente. Este análisis se realizará en el apartado ESTUDIO I.
- El estudio del mecanismo de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre *N*-óxidos de nitrilo y alquilboronatos nos ayudará a comprender el origen de su regioselectividad y el papel electrónico jugado por los alquilboronatos en estos procesos. Los resultados de este trabajo se encuentran en ESTUDIO II.
- El objetivo que perseguimos con el estudio que realizamos acerca de las cicloadiciones 1,3-dipolares de *N*-óxidos de benzonitrilo electrófilamente activados es caracterizar la naturaleza birradicalaria o zwitteriónica del mecanismo de este tipo de reacción, así como racionalizar los factores que controlan la formación competitiva de oximas en estos procesos. El análisis de esta reacción constituye el apartado ESTUDIO III.
- El estudio de la aceleración de las cicloadiciones 1,3-dipolares mediante la formación de enlaces de hidrógeno nos permitirá comprender la causa del pobre

5.- OBJETIVOS

- efecto catalítico producido por el proceso de reconocimiento molecular en sistemas simétricamente sustituidos. Esta investigación se presenta en ESTUDIO IV.
- Con el estudio de las cicloadiciones [4+3] de las 2-sililoxiacroleínas, pretendemos comprender el papel de los ácidos de Lewis en el mecanismo de la reacción y, de este modo, entender la competitividad en la formación de cicloadductos [4+2] y [4+3] y el origen de su estereoselectividad *endo*. Los resultados de este trabajo se recogen bajo el epígrafe ESTUDIO V.
 - El estudio de la formación de las imidazo[1,2-*c*]pirimidinas a través de adiciones intramoleculares tipo Michael nos ayudará a racionalizar el mecanismo de esta reacción de ciclación y la necesidad de una catálisis ácido/base. Este análisis constituye el apartado ESTUDIO VI.

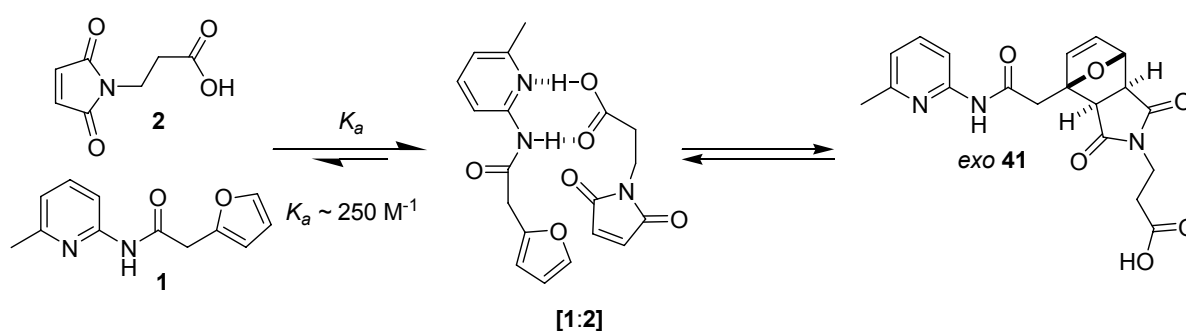
6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1.- ESTUDIO I.

“Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder a través de procesos pseudo-intramoleculares debidos a la formación de puentes de hidrógeno”.

6.1.1.- INTRODUCCIÓN.

La reacción de Diels-Alder inducida por reconocimiento molecular ha sido ampliamente estudiada por D. Philp *et al.*^{92-94,407-410} Recientemente, han presentado la gran aceleración que experimenta la reacción de Diels-Alder entre el furano **1** y la maleimida **2**, reactivos que poseen sitios complementarios capaces de enlazarse por puentes de hidrógeno (ver Esquema 69). Además, la formación del complejo binario [1:2] induce la formación del estereoisómero *exo* **41** únicamente (ver Esquema 69).



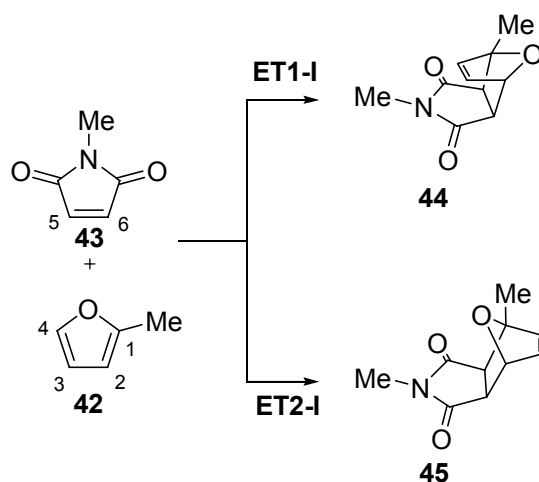
Esquema 69

Nuestro interés en el mecanismo de las reacciones de cicloadición y especialmente por los efectos de los catalizadores a lo largo de la reacción, nos llevó a realizar un análisis teórico de las reacciones estudiadas experimentalmente por Philp⁴¹¹. En el presente estudio, se analizan las reacciones de Diels-Alder pseudo-intramoleculares entre el furano **1** y la maleimida **2** a través de métodos DFT a nivel B3LYP 6-31G**. En primer lugar, se estudiará la reacción de Diels-Alder intermolecular entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43** como modelo de referencia (ver Esquema 70). Los efectos de la formación de puentes de hidrógeno en la energía de activación de la reacción se han considerado a través de la formación de puentes de hidrógeno entre una molécula de ácido fórmico y la *N*-metilmaleimida **43** (ver Esquema 71). Posteriormente, se ha considerado la formación de diversos complejos precursores a través de reconocimiento molecular entre el furano **1** y la maleimida **2** estudiada por Philp para comprender el factor responsable de la aceleración y del regio- y estereocontrol observados experimentalmente (ver Esquema 72). Finalmente, se ha realizado un análisis basado en la electrofilia global de los reactivos de estas reacciones.

6.1.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

a) La reacción de Diels-Alder entre el 2-metilfurano 42 y la *N*-metilmaleimida 43.

En primer lugar, se estudió la reacción de Diels-Alder entre el 2-metilfurano 42 y la *N*-metilmaleimida 43. Debido a la asimetría de ambos reactivos, son posibles dos canales reactivos estereoisoméricos: el *endo* y el *exo*. Un análisis de los puntos estacionarios de estas cicloadiciones indica que se trata de procesos concertados de formación de enlaces. Por tanto, se han localizado y caracterizado dos estados de transición (ET), ET1-I y ET2-I, y dos cicloaductos, 44 y 45.



Esquema 70

Las energías de activación asociadas a la reacción de Diels-Alder intermolecular entre el 2-metilfurano 42 y la *N*-metilmaleimida 43 son 18.8 (ET1-I) y 18.0 (ET2-I) kcal/mol (ver Tabla 1). Esta reacción de Diels-Alder es ligeramente *exo* selectiva. La energía de activación asociada a este proceso concertado es, aproximadamente, 9 kcal/mol menor en energía que la asociada a la reacción entre el butadieno y el etileno. Esta aceleración es consecuencia del gran carácter nucleófilo del 2-metilfurano 42 y al gran carácter electrófilo de la *N*-metilmaleimida 43 (ver después). Estos comportamientos, aumentan el $\Delta\omega$ de la reacción respecto al par butadieno/etileno, favoreciendo la cicloadición a lo largo de un proceso más polar⁴¹².

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

Tabla 1. Energías totales (E en ua) y relativas (ΔE , en kcal/mol) en fase gas y en cloroformo de los ET y cicloaductos implicados en las reacciones de Diels-Alder entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43**, en ausencia y en presencia de ácido fórmico.

	$E_{fase\ gas}$	ΔE	E_{Cl_3CH}	ΔE_{Cl_3CH}
ET1-I	-668.074553	18.8	-668.086084	18.7
ET2-I	-668.075779	18.0	-668.087134	18.1
44	-668.113812	-5.8	-668.124758	-5.5
45	-668.116895	-7.8	-668.127965	-7.5
ET3-I	-857.859161	17.1	-857.871612	16.9
ET4-I	-857.861494	15.6	-857.873001	16.0
47	-857.895556	-5.7	-857.907757	-5.8
48	-857.899792	-8.4	-857.911310	-8.0

La inclusión de correcciones térmicas a las energías, eleva la entalpía de activación de **ET2-I** a 18.6 kcal/mol. Se observa un cambio más drástico en la energía libre de activación calculada asociada a los procesos intermoleculares. La inclusión de la entropía de activación a la entalpía eleva las energías libres de activación a 34.0 (**ET1-I**) y 33.2 (**ET2-I**) kcal/mol, a consecuencia de la elevada entropía de activación asociada a estos procesos bimoleculares (ver Tabla 2). Los valores de entropía de activación, -47.4 y -47.3 ue, son mayores que los registrados para la reacción butadieno/etileno, de -40.6 ue, debido, probablemente, a la rotación restringida de los sustituyentes metilo. Estas reacciones de Diels-Alder son ligeramente exotérmicas en -3.5 (**44**) y -5.4 (**45**) kcal/mol. Con la inclusión de la entropía de activación, los procesos se convierten en endergónicos en 11.9 y 10.2 kcal/mol, respectivamente.

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

Tabla 2. Entalpías, entropías y energías libres (H y G en ua, S en ue, ΔH , ΔG en kcal/mol; ΔS en cal/mol·K) totales y relativas^a en vacío a 308.15 K y 1 atm para los ET y cicloaductos implicados en las reacciones de Diels-Alder entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43** en ausencia y en presencia de ácido fórmico.

	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
ET1-I	-667.871512	19.4	114.1	-47.4	-667.927554	34.0
ET2-I	-667.872701	18.6	114.2	-47.3	-667.928757	33.2
44	-667.908046	-3.5	111.5	-50.0	-667.962799	11.9
45	-667.911064	-5.4	110.7	-50.8	-667.965400	10.2
ET3-I	-857.617085	17.5	140.6	-47.1	-857.686137	32.0
ET4-I	-857.619383	16.1	140.2	-47.5	-857.688243	30.7
47	-857.650598	-3.5	135.2	-52.6	-857.716973	12.7
48	-857.654686	-6.1	134.9	-52.8	-857.720934	10.2

a) Relativas a **42** + **43**.

Las geometrías de los ET se muestran en la Figura 14. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en los ET son 2.182 y 2.080 Å para **ET1-I** y 2.321 y 1.995 Å para **ET2-I**, respectivamente. La magnitud de la asincronía de las cicloadiciones, Δr , puede medirse a través de la diferencia entre las longitudes de los dos enlaces σ que se están formando: $\Delta r = d(\text{C1-C6}) - d(\text{C4-C5})$. La asincronía en los ET es: $\Delta r = 0.10$ (**ET1-I**) y 0.22 (**ET2-I**). El ET más favorable, **ET2-I**, presenta la mayor asincronía en el proceso de formación de enlaces. La sustitución simétrica del etileno en la *N*-metilmaleimida es la responsable de la sincronía de estos procesos. Además, en el ET más asíncrono, **ET2-I**, la distancia más corta corresponde al enlace que se forma entre los átomos C4 y C5. Este hecho se debe a que la posición C4 es el centro más nucleófilo del 2-metilfurano.

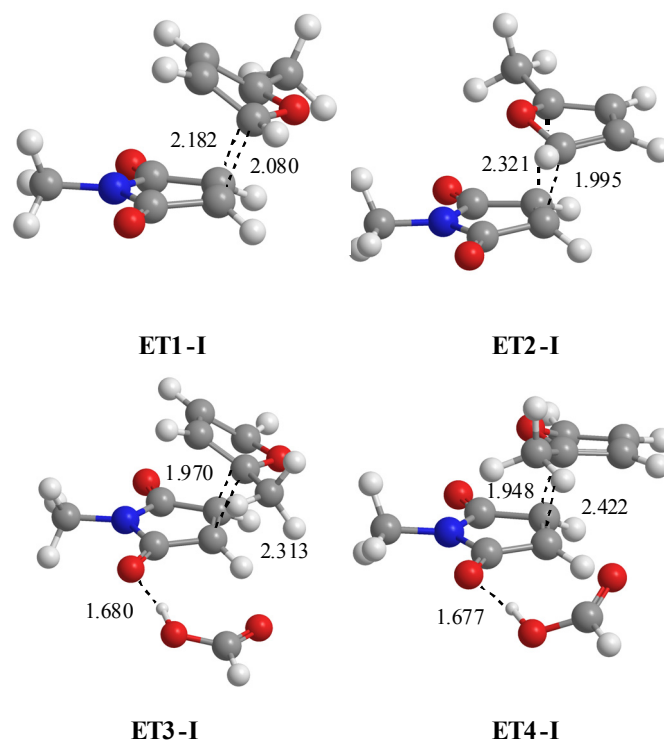


Figura 14. Estructuras de los ET implicados en las reacciones de Diels-Alder entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43**, en ausencia y en presencia de ácido fórmico. Las distancias se dan en Å.

Los valores del orden de enlace⁴¹³ (OE) entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 entre los que se forman los enlaces en los ET son 0.39 y 0.45 para **ET1-I** y 0.33 y 0.50 para **ET2-I**. Estos valores indican que estas cicloadiciones constituyen procesos de formación de enlaces concertados pero ligeramente asíncronos.

Las cargas naturales dadas por el análisis de población natural (NPA, *Natural Population Analysis*) en los ET, una vez divididas entre el dieno rico en electrones **42** y el dienófilo activado electrófilamente **43**, permiten observar que la transferencia de carga (TC) entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43** en los ET es 0.23 e en **ET1-I** y 0.24 e en **ET2-I**. Estos valores indican que estos ET poseen cierto carácter zwitteriónico. La TC es ligeramente mayor en el ET *exo* más favorable.

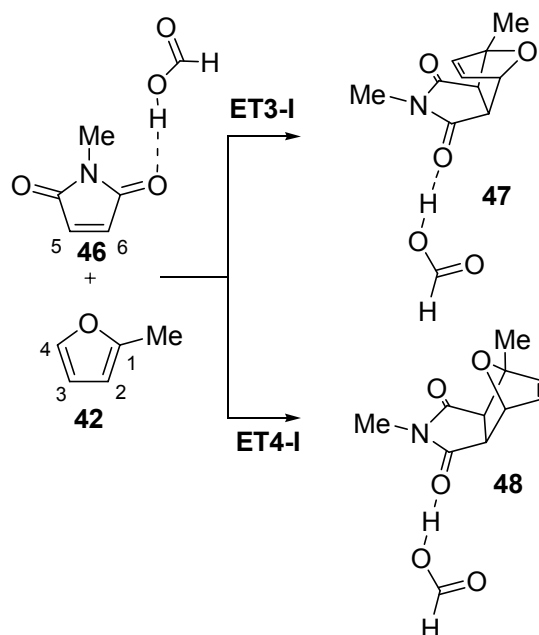
Debido a que estas reacciones de Diels-Alder poseen cierto carácter polar y los efectos del solvente pueden tener cierta incidencia en las energías de activación y en la estereoselectividad, se han considerado los efectos del cloroformo en estas reacciones

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”

de Diels-Alder a través de cálculos puntuales sobre las geometrías optimizadas en fase gas. Las energías totales y relativas se ofrecen en la Tabla 1. En cloroformo, todas las especies se estabilizan entre 2 y 7 kcal/mol. Los ET se estabilizan ligeramente más que los reactivos y cicloaductos, con lo que la energía de activación de la cicloadición disminuye únicamente en 0.1 kcal/mol. Además, los efectos del solvente tienen una baja incidencia en la selectividad *exo*: **ET2-I** es 0.6 kcal/mol menos energético que **ET1-I**. Por tanto, la inclusión de los efectos del solvente en los parámetros de activación no modifica de forma sustancial los resultados obtenidos en fase gas.

b) La reacción de Diels-Alder entre el 2-metilfurano 42 y la N-metilmaleimida 43 en presencia de ácido fórmico.

La formación de enlaces de hidrógeno sobre un compuesto carbonílico aumenta su electrofilia. Este hecho aumenta la reactividad del reactivo activado electrófilamente, acelerando la reacción de Diels-Alder a través de un proceso más polar⁶². Debido a que la maleimida *N*-sustituída **2** posee un grupo carboxilo que puede formar un enlace de hidrógeno con uno de los grupos carbonilo, se tuvo en cuenta el efecto catalítico de este enlace de hidrógeno a través de la formación de un puente de hidrógeno entre la *N*-metilmaleimida **43** y una molécula de ácido fórmico (ver complejo **46** en Esquema 71). Se estudiaron los canales reactivos estereoisoméricos *endo* y *exo*. Un análisis de los puntos estacionarios de estas reacciones de cicloadición indica que se trata de procesos concertados de formación de enlaces. Por tanto, se localizaron y caracterizaron dos ET, **ET3-I** y **ET4-I** y dos cicloaductos, **47** y **48**.



Esquema 71

La formación del enlace de hidrógeno estabiliza el complejo **46** en -12.3 kcal/mol respecto a los reactivos por separado. Las energías de activación asociadas a la reacción de Diels-Alder intermolecular entre el 2-metilfurano **42** y el complejo **46** son 17.1 (**ET3-I**) y 15.6 (**ET4-I**) kcal/mol (ver Tabla 1). La formación del enlace de hidrógeno disminuye la energía de activación asociada al canal reactivo *exo* más favorable en 2.4 kcal/mol. La formación del enlace de hidrógeno tiene una baja incidencia en la termoquímica de la reacción. De este modo, el carácter exotérmico de la formación del cicloaducto [4+2] **48**, se incrementa únicamente en 0.6 kcal/mol respecto a **45**. En consecuencia, la formación del enlace de hidrógeno tiene una mayor incidencia sobre los parámetros cinéticos de la reacción que sobre los termoquímicos.

Las geometrías de los ET se ofrecen en la Figura 14. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en los ET son 2.313 y 1.970 Å en **ET3-I** y 2.422 y 1.948 Å en **ET4-I**, respectivamente. La asincronía de los ET es: $\Delta r = 0.34$ (**ET3-I**) y 0.47 (**ET4-I**). Por tanto, la formación del enlace de hidrógeno del ácido fórmico sobre el átomo de oxígeno carbonílico de la *N*-metilmaleimida tiene gran incidencia en la asincronía del proceso de formación de enlace, al romper la simetría de la *N*-metilmaleimida. En ambos ET, la distancia de formación de enlace más corta corresponde al enlace entre los átomos C4 y C5. Mientras que el átomo de carbono C4 corresponde al centro más nucleófilo del 2-metilfurano **42**, el átomo de carbono C5

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”

corresponde a la posición β -conjugada del grupo carbonilo de la maleimida sobre el que se encuentra el enlace de hidrógeno en el complejo **46**. Además, el ET menos energético, **ET4-I**, es el más asíncrono. La longitud del enlace de hidrógeno en estos ET es de 1.680 Å en **ET3-I** y 1.677 Å en **ET4-I**.

Los valores del OE en los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en los ET son 0.32 y 0.52 en **ET3-I** y 0.28 y 0.53 en **ET4-I**, respectivamente. Estos ET son más asíncronos que los asociados a la reacción de Diels-Alder entre **42** y **43**. Además, el ET *exo* más favorable es más asíncrono y prematuro que el *endo*. La TC desde el 2-metilfurano **42** al complejo **46** en los ET es de 0.27 e en **ET3-I** y 0.30 e en **ET4-I**. Estos valores indican que estos ET tienen cierto carácter zwitteriónico. Estas TC son mayores que las registradas para la reacción de Diels-Alder entre **42** y **43** como consecuencia del mayor carácter electrófilo del complejo **46** respecto a la maleimida **43**. La disminución de las energías de activación asociadas a estas cicloadiciones puede relacionarse con el incremento del carácter polar de esta reacción de Diels-Alder. La TC es ligeramente mayor para el ET *exo* más favorable.

En cloroformo, todas las especies se estabilizan entre 2 y 8 kcal/mol. Los ET se estabilizan ligeramente más que los reactivos y cicloaductos. De este modo, **ET3-I** se estabiliza más (7.8 kcal/mol) que **ET4-I** (7.2 kcal/mol). Como consecuencia, en cloroformo hay una disminución de la selectividad *exo* (ver Tabla 1). Además, como los reactivos se solvatan en mayor medida que **ET4-I**, la energía de activación de la reacción se incrementa ligeramente hasta 16.0 kcal/mol.

c) Las reacciones de Diels-Alder entre el derivado del furano 1 y el derivado de la maleimida 2.

Para el estudio de las reacciones de Diels-Alder entre los derivados del furano y la maleimida **1** y **2**, hemos considerados tres modelos de reacción. En el *Modelo I*, se estudia la reacción de Diels-Alder intermolecular sin formación de enlaces de hidrógeno (ver Esquema 72), mientras que en los *Modelos II* y *III*, se considera la formación de dos enlaces de hidrógeno entre la agrupación *N*-piridinilcarboxamida presente en el furano **1** y el grupo carboxilo presente en la maleimida **2** (ver Esquema 72). Para estas reacciones de Diels-Alder pseudo-intramoleculares, únicamente es posible el modo de

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

aproximación *exo* de **2** respecto al sistema diénico de **1**, debido a las restricciones geométricas impuestas por la formación de los enlaces de hidrógeno.

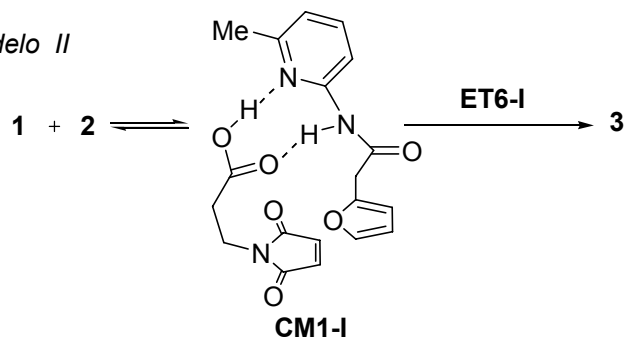
Reacción de Diels-Alder intermolecular entre **1** y **2**.

Modelo I

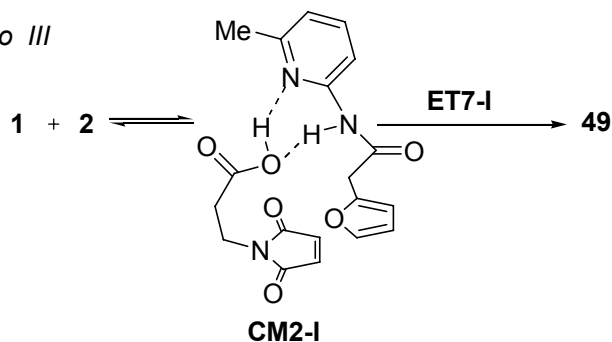


Reacciones de Diels-Alder pseudo-intramoleculares entre **1** y **2**.

Modelo II



Modelo III



Esquema 72

El análisis de la superficie de energía potencial (SEP) para los tres modelos de cicloadición indica que se tratan de procesos concertados de formación de enlaces. Por tanto, se ha localizado y caracterizado un ET y un cicloaducto para cada modelo. Además, para los *Modelos II* y *III*, se ha caracterizado un complejo precursor en el que las dos moléculas de reactivos están unidas por dos enlaces de hidrógeno. Los puntos estacionarios correspondientes a cada modelo son: **ET5-I** y **41** para el *Modelo I*, **CM1-I**, **ET6-I** y **3** (ver Esquema 14 en la página 17) para el *Modelo II* y **CM2-I**, **ET7-I** y **49** para el *Modelo III* (ver Esquema 72).

c.1) *Reacción de Diels-Alder intermolecular entre los derivados de furano y maleimida 1 y 2. Modelo I.*

La energía de activación asociada a la reacción de Diels-Alder intermolecular entre el furano **1** y la maleimida **2** a través de **ET5-I** es 18.9 kcal/mol (ver Tabla 3). La inclusión de correcciones térmicas y de la entropía, elevan la energía libre de activación asociada a este proceso intermolecular hasta 34.3 kcal/mol (ver Tabla 4). La formación del cicloaducto [4+2] **41** es exotérmica en -6.4 kcal/mol. Estas energías son ligeramente mayores que las obtenidas para la cicloadición entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43**. Para las dos reacciones de Diels-Alder intermoleculares, tanto los factores entálpicos como entrópicos resultan desfavorables.

Tabla 3. Energías totales (E , en ua) y relativas (ΔE , en kcal/mol) en fase gas y en cloroformo de los ET y cicloaductos implicados en las reacciones de Diels-Alder intermolecular y pseudo-intramolecular entre los derivados de furano y maleimida **1** y **2**.

	$E_{fase\ gas}$	ΔE	E_{Cl_3CH}	ΔE_{Cl_3CH}
ET5-I	-1351.090563	18.9	-1351.115460	19.5
41	-1351.134596	-8.7	-1351.159808	-8.3
CM1-I	-1351.147499	-16.8	-1351.162248	-9.8
ET6-I	-1351.113328	21.4	-1351.131135	19.5
3	-1351.152020	-2.8	-1351.169707	-4.7
CM2-I	-1351.137551	-10.6	-1351.153535	-4.3
ET7-I	-1351.104040	21.0	-1351.122750	19.3
49	-1351.143094	-3.5	-1351.161608	-5.1

La geometría de **ET5-I** se ofrece en la Figura 15. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en los ET son 2.289 y 2.033 Å. Este ET es menos asíncrono que **ET2-I**: $\Delta r = 0.26$. Los valores del OE de los enlaces que se forman entre C1-C6 y C4-C5 en **ET5-I** son 0.35 y 0.47. Finalmente, la TC desde el dador furano **1** hasta el aceptor maleimida **2** es 0.22 e, valor próximo al obtenido para **ET5-I**.

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

En cloroformo, los reactivos se solvatan ligeramente más que los ET, con lo que la energía de activación asociada a la reacción de Diels-Alder intermolecular aumenta en 0.6 kcal/mol (ver Tabla 3).

c.2) La reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular entre los derivados de furano y maleimida 1 y 2. Modelo II.

La reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular entre el furano **1** y la maleimida **2** a través del *Modelo II* tiene lugar a través de la formación inicial de enlaces de hidrógeno entre los sustituyentes presentes en ambos reactivos. Mientras que el grupo carboxilo de **2** forma un enlace de hidrógeno con el átomo de nitrógeno de la piridina, el hidrógeno relativamente ácido de la carboxamida forma un segundo enlace de hidrógeno con el oxígeno carbonílico del ácido. La formación de estos dos enlaces de hidrógeno estabiliza el complejo **CM1-I** en -16.8 kcal/mol. Después de incluir las correcciones térmicas sobre la entalpía y la entropía asociadas a la formación del complejo, la energía libre de **CM1-I** se encuentra -1.1 kcal/mol por debajo de los reactivos por separado, **1 + 2**. Por tanto, el carácter exotérmico de la formación de los dos enlaces de hidrógeno compensa la entropía de activación desfavorable asociada a la formación de **CM1-I**, -46.4 ue, lo que sitúa el complejo por debajo de los reactivos.

Tabla 4. Entalpías, entropías y energías libres (H y G en ua, S en ue, ΔH , ΔG en kcal/mol; ΔS en cal/mol·K) totales y relativas^a en vacío a 308.15 K y 1 atm para los ET y cicloaductos implicados en las reacciones de Diels-Alder intermolecular y pseudo-intramolecular entre los derivados de furano y maleimida **1** y **2**.

	H	ΔH	S	ΔS	G	ΔG
ET5-I	-1350.711394	19.5	190.5	-47.9	-1350.804953	34.3
41	-1350.752632	-6.4	185.7	-52.7	-1350.843840	9.9
CM1-I	-1350.766996	-15.4	192.0	-46.4	-1350.861303	-1.1
ET6-I	-1350.734099	20.6	172.2	-19.8	-1350.818673	26.8
3	-1350.770060	-1.9	168.4	-23.7	-1350.852735	5.4
CM2-I	-1350.757086	-9.1	196.2	-42.2	-1350.853457	3.8
ET7-I	-1350.724661	20.3	174.6	-21.7	-1350.810389	27.0
49	-1350.761023	-2.5	171.1	-25.1	-1350.845049	5.3

a) Relativas a **1 + 2**.

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”

La energía de activación asociada a **ET6-I** a través de **CM1-I** es 21.4 kcal/mol (ver Tabla 3). Este valor es 2.5 kcal/mol mayor que el asociado a **ET5-I**. Una parte de este aumento puede asociarse a las restricciones geométricas impuestas por la intramolecularidad del proceso. Pero, si incluimos las correcciones térmicas a la entalpía de activación y a la entropía de activación, la energía libre de activación asociada a **ET6-I**, se eleva únicamente hasta 26.8 kcal/mol (ver Tabla 4). Este valor, 7.5 kcal/mol menor en energía que el asociado a **ET5-I**, justifica la gran aceleración observada experimentalmente en la reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular informada por Philp. A pesar de que la entalpía de activación para el proceso pseudo-intramolecular es 1.1 kcal/mol mayor que la del proceso intermolecular, la entropía de activación disminuye en 28.1 ue. Por ello, esta reacción de Diels-Alder se acelera debido a la disminución de la entropía de activación desfavorable asociada al proceso intermolecular. Cabe resaltar que la energía libre de activación asociada a **ET6-I** es 3.9 kcal/mol menor en energía que la asociada a **ET4-I**. En consecuencia, hay una mayor aceleración de la reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular debido al proceso de reconocimiento molecular a través de **CM1-I**, que en el proceso a través de la maleimida **46** activada por enlace de hidrógeno. Finalmente, la formación del cicloaducto [4+2] **3** es exotérmica en -1.9 kcal/mol.

La geometría de **ET6-I** se ofrece en la Figura 15. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en el ET es de 2.332 y 1.992 Å. La asincronía en la formación de enlaces en **ET6-I** es $\Delta r = 0.34$. Las longitudes de los enlaces de hidrógeno $\text{NH}\cdots\text{O}=\text{C}$ y $\text{OH}\cdots\text{N}$ en **ET6-I** es de 1.785 y 1.755 Å, respectivamente. Estas cortas distancias indican un fuerte interacción por puente de hidrógeno.

Los valores del OE de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en los ET son de 0.33 y 0.50. Estos valores están próximos a aquéllos encontrados en **ET5-I**. Finalmente, la TC desde el dador furano **1** hasta el aceptor maleimida **2** a lo largo del proceso pseudo-intramolecular es de 0.24 e, un valor próximo al obtenido en **ET2-I**. Estos parámetros indican que el carácter pseudo-intramolecular de esta reacción Diels-Alder tiene una baja incidencia en la estructura electrónica de **ET6-I**, cuando se compara con los procesos asociados a **ET2-I** y **ET5-I**. Estos resultados están de

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

acuerdo con la similitud de las entalpías de activación encontradas para estas reacciones de Diels-Alder.

En cloroformo, **ET6-I** está ligeramente más solvatado que **CM1-I**. Debido a esto, la energía de activación asociada a la reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular disminuye 1.9 kcal/mol (ver Tabla 3).

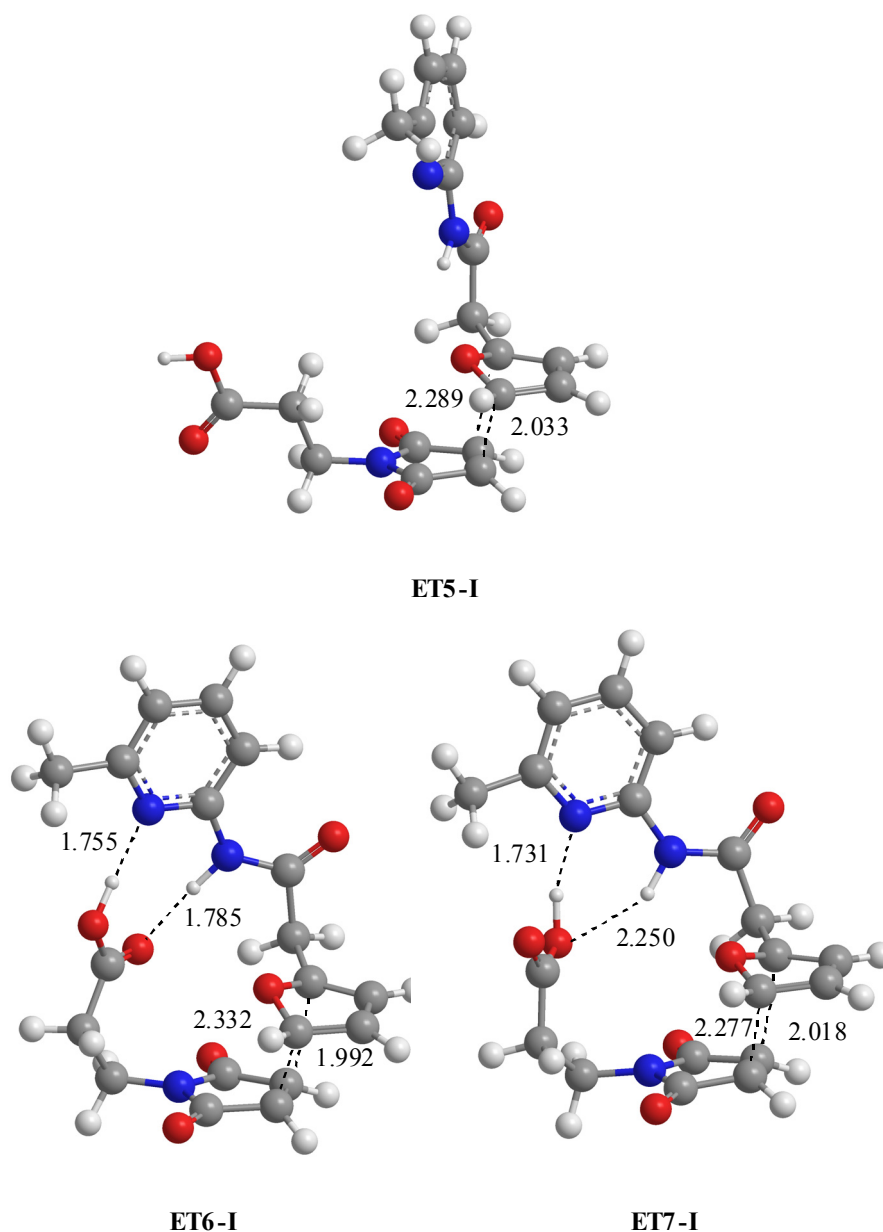


Figura 15. Estructuras de los ET implicados en las reacciones de Diels-Alder intermolecular, **ET5-I** y pseudo-intramolecular, **ET6-I** y **ET7-I**, entre los derivados del furano **1** y la maleimida **2**. Las distancias se ofrecen en Å.

c.3) La reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular entre los derivados de furano y maleimida 1 y 2. Modelo III.

Finalmente, se consideró un segundo modelo para la reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular entre el furano **1** y la maleimida **2**, el *Modelo III*, también propuesto por Philp. En este modelo, el hidrógeno relativamente ácido de la carboxamida forma un segundo enlace de hidrógeno con el átomo de oxígeno hidroxilo del ácido (ver Esquema 72). La formación de dos enlaces de hidrógeno estabilizó el complejo **CM2-I** en -10.6 kcal/mol. Después de incluir las correcciones térmicas sobre la entalpía y entropía asociadas a la formación del complejo, la energía libre de **CM2-I** se sitúa 3.8 kcal/mol por encima de los reactivos separados **1 + 2**. Por tanto, la formación del complejo **CM2-I** es un proceso endergónico. **CM2-I** se encuentra 4.9 kcal/mol por encima de **CM1-I**. Estos resultados energéticos indican que la formación del enlace de hidrógeno del oxígeno hidroxilo es menos favorable que la del oxígeno carbonílico del grupo carboxilo.

La energía de activación asociada a **ET7-I** a través de **CM2-I** es 21.0 kcal/mol, un valor similar al encontrado para **ET6-I** (ver Tabla 3). Si incluimos las correcciones térmicas a la entalpía y entropía de activación, la energía libre de activación asociada a **ET6-I** desde **CM2-I** se eleva a 27.0 kcal/mol (ver Tabla 4). Este valor es únicamente 0.2 kcal/mol mayor que el asociado a **ET6-I**. A pesar de esto, mientras que la formación de **CM1-I** es un proceso exergónico, la formación de **CM2-I** es endergónica y, en un proceso en equilibrio, **CM1-I** será la especie mayoritaria. Además, debido al carácter endergónico de la formación de **CM2-I**, la energía de referencia para **ET6-I** deben ser los reactivos por separado, **1 + 2**. En consecuencia, la energía libre de activación para **ET7-I** es 30.8 kcal/mol. Este valor es 3.5 kcal/mol menor en energía que el del proceso intermolecular a través de **ET5-I**, pero 4.0 kcal/mol mayor en energía que el proceso pseudo-intramolecular a través de **ET6-I**.

La geometría de **ET7-I** se muestra en la Figura 15. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en el ET es de 2.277 y 2.018 Å en **ET7-I**. La asincronía de este ET es $\Delta r = 0.26$. Las longitudes de los enlaces de hidrógeno NH \cdots OH y OH \cdots N para **ET7-I** son 2.250 y 1.731 Å, respectivamente. El enlace de hidrógeno NH \cdots OH es más débil que el OH \cdots N.

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

Los valores del OE de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C4 y C5 en **ET7-I** son 0.35 y 0.49. Estos valores están próximos a los encontrados para **ET2-I** y **ET6-I**. Finalmente, la TC desde el dador furano **1** hasta el aceptor maleimida **2** a lo largo del proceso intramolecular es de 0.28 e. Este valor es ligeramente superior al obtenido para **ET2-I** y **ET6-I**.

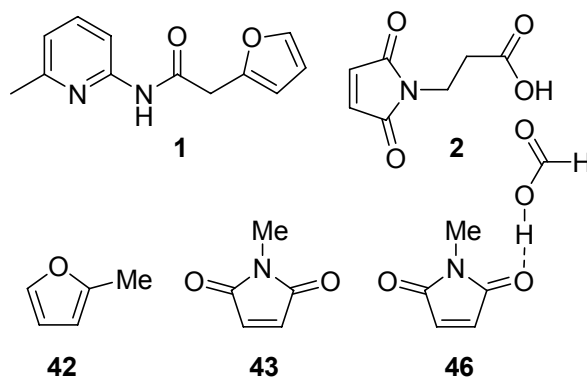
En cloroformo, **ET7-I** está ligeramente más solvatado que **CM2-I**, como consecuencia de esto, la energía de activación asociada a esta reacción de Diels-Alder pseudo-intramolecular disminuye 1.7 kcal/mol (ver Tabla 3).

d) Análisis basado en la electrofilia global de los reactivos en el estado fundamental.

En la Tabla 5, se ofrece el potencial químico electrónico μ , la dureza química η y la electrofilia global ω de los reactivos implicados en los procesos de cicloadición.

Tabla 5. Potencial químico electrónico (μ , en ua), dureza química (η , en ua) y electrofilia global (ω , en eV) de los derivados de furano **1** y **42** y de los derivados de la *N*-maleimida **2**, **43** y **46**.

	μ	η	ω
46	-0.1920	0.1683	2.98
2	-0.1880	0.1747	2.75
43	-0.1840	0.1749	2.63
1	-0.1223	0.2012	1.01
42	-0.0950	0.2355	0.52



6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”

El potencial químico electrónico μ de los derivados del furano **1** y **42**, -0.1223 y -0.0950 ua son mayores que los correspondientes a los derivados de la *N*-metilmaleimida **2**, **43** y **46**, que se encuentran entre -0.1840 y -0.1920 ua, lo que indica que, a lo largo de las cicloadiciones polares, la TC tendrá lugar desde los derivados del furano hasta los derivados de la *N*-metilmaleimida, de acuerdo con la TC encontrada en los ET correspondientes.

La electrofilia del furano **42** es 0.52 eV, un valor que cae dentro del rango de los electrófilos marginales (buenos nucleófilos) dentro de la escala de ω . Por otro lado, la electrofilia del furano **1** es 1.01 eV. Este mayor valor de electrofilia comparado con el del furano **42**, es consecuencia de la presencia del grupo amida sobre **1**. La electrofilia de la *N*-metilmaleimida **43** es 2.63 eV, un valor que cae dentro del rango de los electrófilos fuertes. La coordinación del ácido fórmico a la maleimida **43** incrementa la electrofilia de **46** hasta 2.98 eV, siendo la especie más electrófila de la serie dada en la Tabla 5. La electrofilia del derivado de maleimida **2** es 2.75 eV, un valor próximo al de **43**.

La diferencia de electrofilia, $\Delta\omega$, entre el 2-metilfurano **42** y la *N*-metilmaleimida **43**, 2.11 eV, indica que esta reacción de Diels-Alder tendrá cierto carácter polar. La coordinación del ácido fórmico a la maleimida **43**, incrementa $\Delta\omega$ de la reacción hasta 2.46 eV. Por tanto, se espera que la formación del enlace de hidrógeno acelere la reacción al hacerla más polar, de acuerdo con las energías de activación y la TC asociada a **ET3-I** y **ET4-I**. Finalmente, la similitud de electrofilia encontrada para las maleimidias **2** y **43**, indica que las reacciones de Diels-Alder **1 + 2** y **42 + 43** tendrán comportamientos electrónicos similares.

6.1.3.- CONCLUSIONES.

La formación de dos enlaces de hidrógeno entre el residuo de *N*-(2-piridinil)carboxamida y el grupo carboxilo presentes en unos derivados del furano y de la maleimida, respectivamente, permite la formación de un complejo molecular a través de un eficiente proceso de reconocimiento molecular. La gran estabilización entálpica debida a la formación de los dos enlaces de hidrógeno supera la barrera entrópica desfavorable asociada al proceso bimolecular. Como consecuencia de esto, la reacción

6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”.

de Diels-Alder subsiguiente tiene lugar a través de un proceso pseudo-intramolecular en el que la energía libre de activación de la reacción es 7.5 kcal/mol menor que para el proceso intermolecular. Los cálculos DFT realizados muestran que, aunque la entalpía de activación asociada al proceso intramolecular es ligeramente mayor que para su contrapartida intermolecular, la gran reducción de la entropía de activación desfavorable que sufre el proceso intramolecular debido al reconocimiento molecular es la responsable de la aceleración observada experimentalmente.

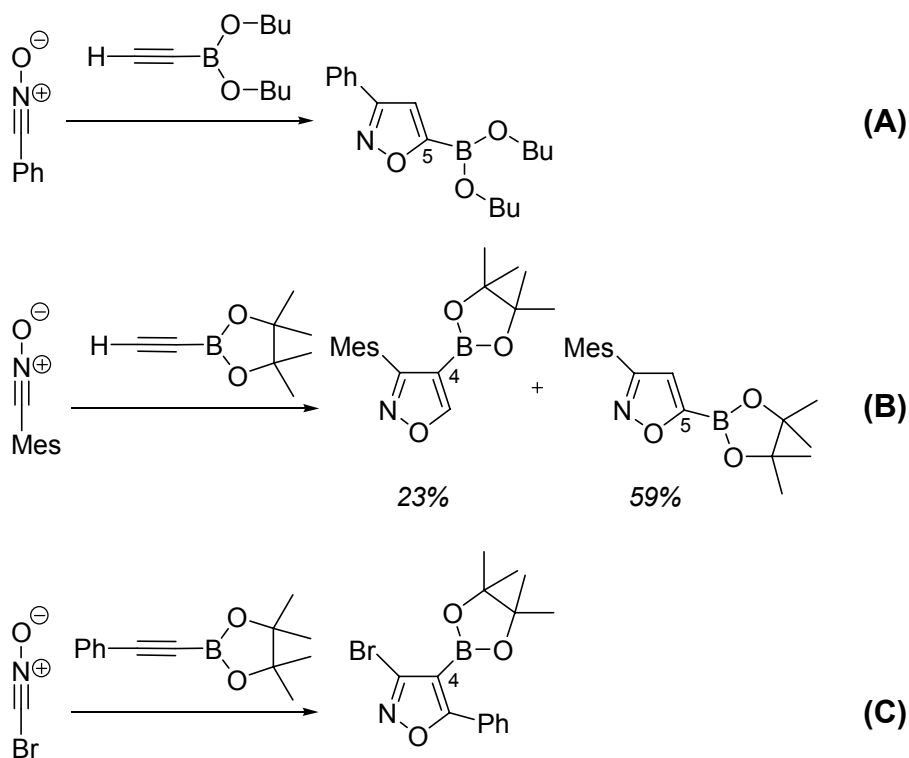
6.1.- ESTUDIO I: “Estudio de la aceleración de las reacciones de Diels-Alder...”

6.2.- ESTUDIO II.

“Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones 1,3-dipolares entre N-óxidos de nitrilo y alquíniboronatos”.

6.2.1.- INTRODUCCIÓN.

A través de los estudios realizados por Bianchi *et al.*¹²⁶ (ecuación A en Esquema 73), Davies *et al.*¹¹⁹ (ecuación B en Esquema 73) y Harrity *et al.*¹³⁰ (ecuación C en Esquema 73) podemos ver que, mientras los etinilboronatos dan lugar preferentemente a isoxazoles con la agrupación éster sobre la posición 5, la sustitución del átomo de hidrógeno por un grupo estéricamente más voluminoso como un alquilo o fenilo, cambia la regioselectividad para dar lugar únicamente al regioisómero en posición 4.

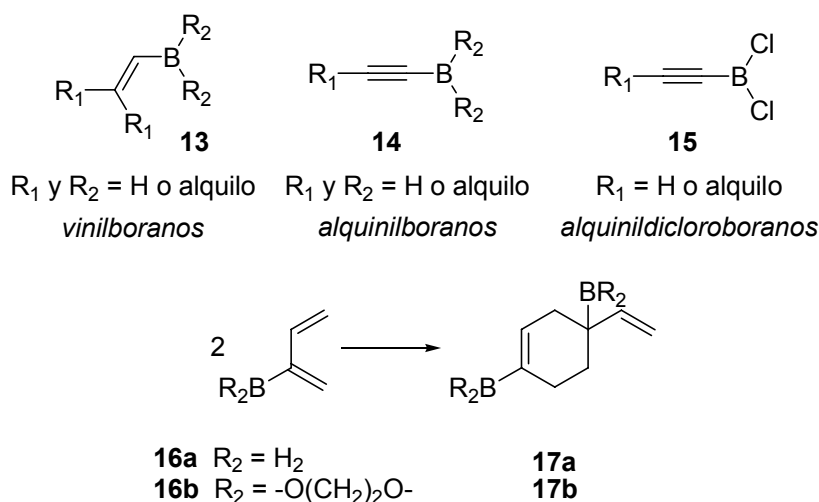


Esquema 73

El estudio teórico de las reacciones de cicloadición de 1,3-butadienos con vinilboranos **13**¹³¹, alqunilboranos **14**¹³² y alquindicloroboranos **15**¹³³⁻¹³⁵ (ver Esquema 74) sugieren que estas reacciones pueden tener lugar a través de estados de transición con un carácter [4+3] debido a la participación del átomo de boro en el proceso de formación de enlaces. Igualmente, en el estudio del mecanismo de la dimerización de los 2-boril-1,3-butadienos **16a** y **16b** de Cossío *et al.*¹³⁶, sugiere que el camino de reacción [4+3] predomina en la etapa inicial de la reacción a causa de la

6.2.- ESTUDIO II: “Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones...”.

participación del átomo de boro, pero que, a distancias inferiores a 2.1 Å o con sustituyentes 1,3-dioxolano (**16b**), la cicloadición pasa a tener carácter [4+2].

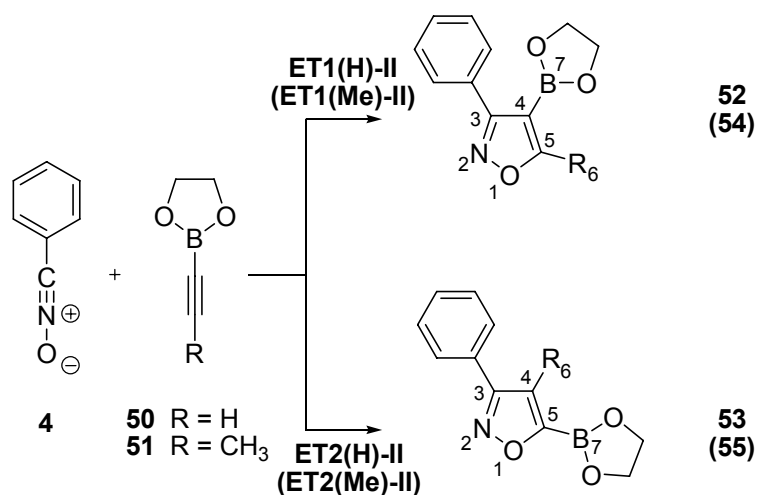


Esquema 74

En el presente trabajo, se ha estudiado la reacción 1,3-dipolar entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** (ver Esquema 23 en la página 30) y el etinil y propinilboronato **50** y **51**, respectivamente (Esquema 75)¹¹⁹. Nuestro propósito ha sido caracterizar el mecanismo de estas cicloadiciones en las que intervienen boronatos y explicar el origen de la regioselectividad observada experimentalmente.

6.2.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

El análisis de los resultados obtenidos a través de cálculos DFT a nivel B3LYP 6-31G* en fase gas indican que estas cicloadiciones tienen lugar a través de procesos concertados. Por lo tanto, se han localizado y caracterizado dos ET, **ET1(H)-II** y **ET2(H)-II** y **ET1(Me)-II** y **ET2(Me)-II**, y dos cicloaductos, **52** y **53** y **54** y **55**, asociados a los canales regioisoméricos para las dos cicloadiciones (ver Esquema 75).



Esquema 75

En fase gas, las barreras de activación asociadas a estas cicloadiciones son: 13.5 kcal/mol (**ET1(H)-II**), 11.7 kcal/mol (**ET2(H)-II**), 15.2 kcal/mol (**ET1(Me)-II**) y 16.9 kcal/mol (**ET2(Me)-II**) (Tabla 6). La sustitución del átomo de hidrógeno por el grupo metilo en el etinilboronato, incrementa la energía de activación asociada a la cicloadición en 3.5 kcal/mol. Estas barreras de activación muestran el cambio en la regioselectividad para estas dos reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. De este modo, mientras que para la reacción entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y **50**, **ET2(H)-II**, es 1.8 kcal/mol menor en energía que **ET1(H)-II**, favoreciendo la formación del regioisómero en posición 5; para la reacción entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y **51**, **ET1(Me)-II** es 1.7 kcal/mol menor en energía que **ET2(Me)-II**, favoreciendo la formación del regioisómero en posición 4. Estos resultados energéticos están de acuerdo con el cambio de regioselectividad experimental observado con la sustitución del metilo¹¹⁹.

6.2.- ESTUDIO II: “Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones...”.

Tabla 6. Energías relativas (en vacío, $\Delta E_{\text{vacío}}$, y en éter dietílico, $\Delta E_{\text{éter}}$, en kcal/mol) y entalpías (ΔH , kcal/mol), entropías (ΔS , cal/mol·K) y energías libres (ΔG , kcal/mol) relativas^a calculadas^b a 307.6 K y 1 atm en vacío para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y los alquilboronatos **50** y **51**.

	$\Delta E_{\text{vacío}}$	$\Delta E_{\text{éter}}$	ΔH	ΔS	ΔG
ET1(H)-II	13.5	14.3	13.8	-44.4	27.4
ET2(H)-II	11.7	12.1	11.9	-42.6	25.0
52	-75.3	-74.1	-72.0	-53.0	-55.7
53	-75.3	-75.1	-72.8	-54.2	-56.1
ET1(Me)-II	15.2	16.4	16.0	-41.8	28.8
ET2(Me)-II	16.9	16.9	17.7	-40.2	30.0
54	-69.9	-71.7	-69.5	-50.8	-53.9
55	-68.6	-68.2	-65.2	-51.1	-49.5

a) Relativas al *N*-óxido de benzonitrilo **4** + **50** ó **4** + **51**.

b) Los valores de las entalpías, entropías y energías libres se han calculado utilizando los valores de las frecuencias vibracionales escalados con el factor 0.96.

Debido a que los factores estéricos parecen ser los responsables de la inversión de regioselectividad en el propinilboronato **51** (ver más tarde), se estudió la influencia de la sustitución del metilo en el esqueleto del dioxaborolano en la reacción 1,3-dipolar entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y **8b** (ver Esquema 23 en la página 30). La diferencia de energía entre los ET asociados a los dos canales reactivos regioisoméricos de esta reacción, 1.3 kcal/mol, es ligeramente menor que la registrada entre **ET1(Me)-II** y **ET2(Me)-II**, de 1.7 kcal/mol. Por ello, estos resultados indican que los grupos metilos presentes en el anillo de dioxaborolano no tienen una influencia decisiva en la regioselectividad.

Las entalpías de activación asociadas a los dos canales reactivos regioisoméricos, predicen la misma regioselectividad (Tabla 6). La entropía de activación de estas cicloadiciones intermoleculares se encuentra entre -40.2 y -44.4 cal/mol·K. Estos valores elevarían la energía libre de activación a 25.0 kcal/mol para la reacción

6.2.- ESTUDIO II: “Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones...”.

entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y **50** y a 28.8 kcal/mol para la reacción entre **4** y **51**. Estas cicloadiciones son procesos muy exergónicos, entre -49.5 y -56.1 kcal/mol, debido al carácter aromático del anillo de isoxazolina.

Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en los ET son 2.147 y 2.343 Å en **ET1(H)-II**, 2.219 y 2.302 Å en **ET1(Me)-II**, 2.519 y 2.165 Å en **ET2(H)-II** y 2.425 y 2.157 Å en **ET2(Me)-II**, respectivamente (Figura 16). Las distancias entre el átomo de boro B7 y el carbono C3 o el oxígeno O1 en estos ET son grandes, entre 2.543 y 2.995 Å. En el **ET2(Me)-II**, la distancia entre el átomo de carbono C6 del metilo y el grupo fenilo, 3.18 Å, es menor que la suma de los radios de *Van der Waals* del grupo metilo (2.0 Å) y el átomo de carbono (1.2 Å), con lo que la repulsión estérica que aparece entre el sustituyente alquilo en el etileno y el sustituyente fenilo del óxido de nitrilo puede ser la responsable de la inversión de regioselectividad para dar lugar a la formación del isómero en la posición 4 **54**.

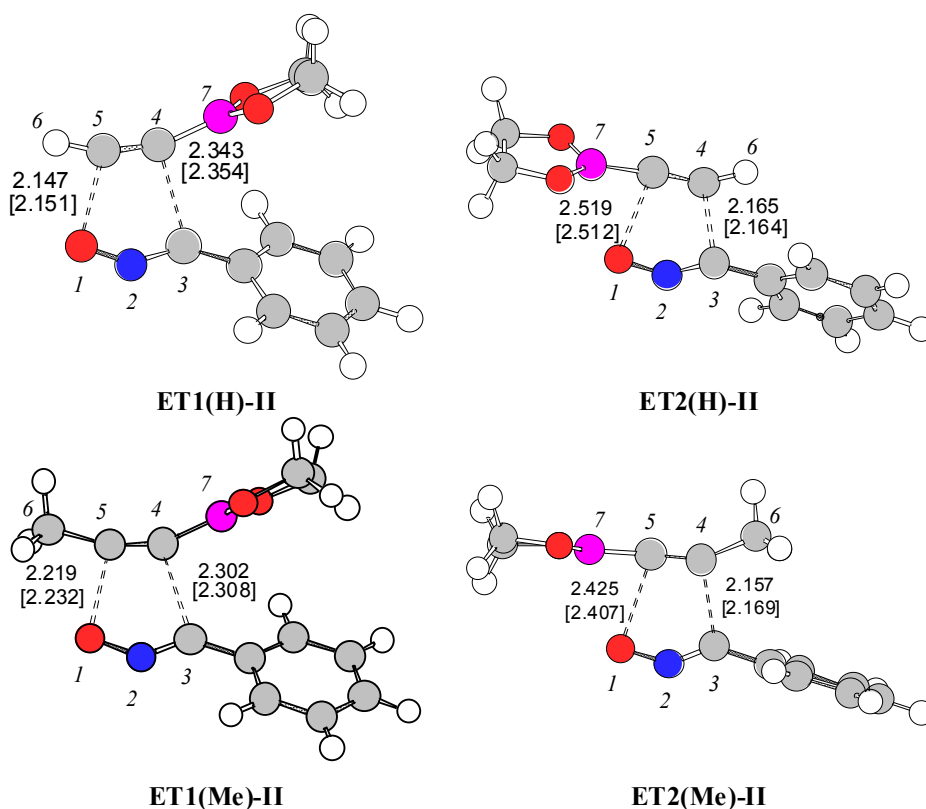


Figura 16. Geometrías optimizadas de los ET correspondientes a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y los alquilboronatos **50** y **51**. Las longitudes de los enlaces directamente implicados en las reacciones se ofrecen en angstroms. Los valores obtenidos empleando la aproximación PCM para simular el solvente éter dietílico se dan entre paréntesis.

6.2.- ESTUDIO II: “Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones...”

Los valores del OE de los enlaces que se forman entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4, en los ET son: 0.26 y 0.23 en **ET1(H)-II**, 0.23 y 0.25 en **ET1(Me)-II**, 0.15 y 0.29 en **ET2(H)-II** y 0.18 y 0.31 en **ET2(Me)-II**, respectivamente. Los ET asociados a la formación del regioisómero sobre la posición 5 son más asíncronos que los asociados a la formación del isómero en 4. Los bajos valores del OE entre el átomo de boro B7 y el átomo de oxígeno O1 o el átomo de carbono C3 en los ET, entre 0.06 y 0.01, indican que no hay una interacción covalente apreciable entre el boro y el extremo del dipolo, excluyendo un proceso [3+3]. La participación del átomo de boro en estas cicloadiciones se descartó a través del análisis de la Coordenada de Reacción Intrínseca (IRC) de los canales reactivos desde los ET hasta los mínimos asociados.

La carga transferida desde el *N*-óxido de benzonitrilo **4** al alquilboronato **50** ó **51** en los ET es de 0.03 e (**ET1(H)-II**), 0.02 e (**ET2(H)-II**), 0.01 e (**ET1(Me)-II**) y 0.00 e (**ET2(Me)-II**), indicando, por tanto, el carácter no polar de estas cicloadiciones.

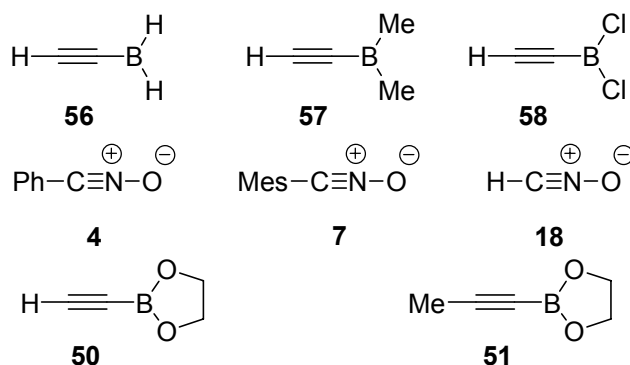
La inclusión del efecto del solvente, éter dietílico, no modifica las geometrías obtenidas para fase gas (Figura 16). Además, un análisis de las energías dadas en la Tabla 6, indica que en éter dietílico, las barreras de activación son entre 0.0 y 1.2 kcal/mol mayores que las obtenidas para fase gas. Estos resultados son consecuencia de la mayor solvatación de los reactivos frente a la de los ET, lo que está de acuerdo con el carácter no polar de estas cicloadiciones.

El óxido de nitrilo más simple (HCNO, **18**), tiene un poder electrófilo bajo³⁴¹ ($\omega = 0.73$ eV), siendo clasificado como un electrófilo marginal⁴¹⁴. La sustitución del átomo de hidrógeno por un grupo fenilo, convierte el ácido fulmínico **18** en un electrófilo moderado ($\omega = 1.46$ eV) (Tabla 7). Por ello, se espera que el *N*-óxido de benzonitrilo **4** reaccionará fácilmente con dipolarófilos activados nucleófilamente a través de un proceso polar. Para el óxido de mesitilencarbonitrilo **7** (ver Esquema 23 en la página 30), la electrofilia, de 1.31 eV, es menor que la del *N*-óxido de benzonitrilo **4** debido al carácter electrón-aceptor del grupo metilo presente en el sustituyente arilo.

6.2.- ESTUDIO II: “Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones...”.

Tabla 7. Electrofilia global (ω , en eV), potencial químico electrónico (μ , en ua) y dureza química (η , en ua) de los óxidos de nitrilo **4**, **7** y **18**, los alquínilboronatos **56**, **57**, **58** y los alquínilboronatos **50** y **51**.

	ω	μ	η
58	2.38	-0.1925	0.2118
56	2.24	-0.1788	0.1945
57	1.51	-0.1545	0.2157
4	1.46	-0.1406	0.1847
7	1.31	-0.1311	0.1790
50	1.05	-0.1433	0.2667
51	0.87	-0.1283	0.2567
18	0.73	-0.1249	0.2919



Los alquínilboranos presentan un amplio rango de valores de electrofilia. El etinilborano **56** (**14**, R_1 y $R_2=H$, ver Esquema 24 de la página 31 y pie de Tabla 7), tiene una electrofilia de 2.24 eV, siendo clasificado como un electrófilo fuerte. Por ello, reacciona con electrófilos marginales (nucleófilos), a través de procesos polares⁴¹⁴. La sustitución de dos hidrógenos por dos grupos metilo electrón-dadores, disminuye la electrofilia de **57** (**14**, $R_1=H$ y $R_2=Me$, ver Esquema 24 de la página 31 y pie de Tabla 7) hasta 1.51 eV. Por otro lado, la presencia de dos átomos de cloro en **58** (**15**, $R_1=H$, ver Esquema 24 de la página 31 y pie de Tabla 7), aumenta la electrofilia del etinildicloroborano hasta 2.38 eV. La presencia de dos átomos de oxígeno en los boronatos produce un efecto más drástico. Estos derivados de alquínilo, presentan un valor de electrofilia bajo (1.05 eV para **50** y 0.87 eV para **51**), comparándolos con el del etinilborano **56**. Este comportamiento se puede explicar debido a la gran

6.2.- ESTUDIO II: “Estudio de la regioselectividad de las cicloadiciones...”

deslocalización de los pares solitarios de los oxígenos, situados en orbitales atómicos p_z , en los orbitales atómicos p_z libres del boro. Esta deslocalización electrónica disminuye el carácter de ácido de Lewis del átomo de boro del boronato y evita la participación de este átomo en un mecanismo [3+3].

Los bajos valores de $\Delta\omega$ calculados para estas cicloadiciones: 0.41 eV para la reacción del *N*-óxido de benzonitrilo **4** con **50** y 0.59 eV para la de **4** con **51**, permiten explicar el carácter no polar de estos procesos⁴¹⁴. Finalmente, el *N*-óxido de benzonitrilo **4** y los etinil y propinilboronatos **50** y **51**, presentan valores de potencial químico electrónico (μ) similar y, en consecuencia, a lo largo de la cicloadición, ninguno de ellos tiene tendencia a proporcionar densidad electrónica al otro. Este análisis está completamente de acuerdo con la inapreciable TC encontrada en los ET correspondientes.

6.2.3.- CONCLUSIONES.

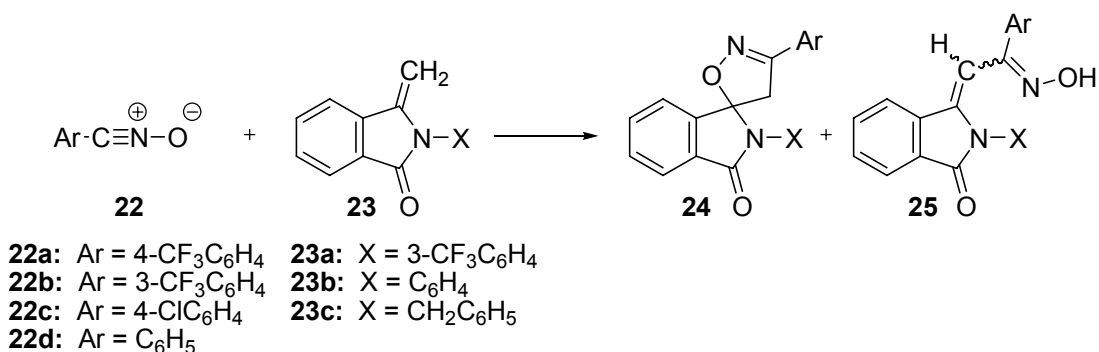
Las reacciones 1,3-dipolares entre el óxido de benzonitrilo y el etinil y propinilboronato son procesos [3+2] concertados con un carácter no polar. Los ET asociados a la formación del isómero en posición 5 son más asíncronos y están más avanzados que los asociados a la formación del isómero en posición 4. El isómero en posición 5, es el preferido en la reacción con etinilboronatos, mientras que la presencia de un grupo alquilo voluminoso sobre el esqueleto del acetileno, causa una repulsión estérica con el anillo aromático del óxido de benzonitrilo a lo largo del canal asociado a la formación del isómero en 5, que es la responsable de la inversión completa de regioselectividad observada experimentalmente. Para estas cicloadiciones, el proceso [3+3] con participación del átomo de boro, no es posible debido a la gran deslocalización de los pares solitarios de los oxígenos de la agrupación éster sobre el boro, que disminuye el carácter del mismo como ácido de Lewis.

6.3.- ESTUDIO III.

“Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos de benzonitrilo electrófilamente activados. Cicloadición polar versus formación de oximas”.

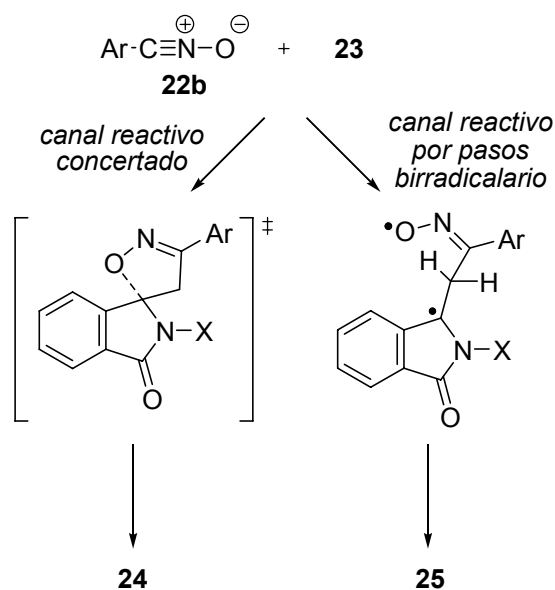
6.3.1.- INTRODUCCIÓN.

En 1990, Howe y Shelton¹³⁷ estudiaron las reacciones de diversos *N*-óxidos de benzonitrilo (NOB, **22**) con 3-metilénftalimidias (MFI, **23**) (ver Esquema 76). Para las reacciones de los NOB **22a-c** con la MFI **23c**, se obtuvo junto al producto principal de la reacción, el espiroheterociclo **24**, las dos oximas (*E*) y (*Z*) estereoisoméricas **25**. Las oximas **25**, no se observaron para las reacciones de **22** con **23a** y **23b**. El pequeño efecto del solvente sobre la velocidad de reacción y sobre la composición del producto final de las reacciones de **22b**, indujeron a estos autores a sugerir que la mezcla de productos era resultado de la competición entre una reacción de cicloadición 1,3-dipolar que daba lugar al cicloadducto [3+2] **24** y una reacción birradicalaria por pasos que daba lugar a las oximas **25** (ver Esquema 77).



Esquema 76

El hecho de que el mecanismo de reacción de los *N*-óxidos de nitrilo electrófilamente activados frente dobles enlaces C-C no haya sido estudiado desde el punto de vista teórico, nos ha impulsado a estudiar el mecanismo de las reacciones estudiadas por Howe y Shelton¹³⁷ entre los NOB y las MFI para formar los cicloadductos [3+2] y oximas (*E*) y (*Z*). De este modo, se podrá comprender si la naturaleza de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar es birradicalaria (BR) o zwitteriónica (ZW) y se podrán conocer los factores que controlan la formación competitiva de las oximas. Este estudio se ha realizado empleando métodos DFT a nivel B3LYP 6-31G*. Para los canales de reacción que implicaban especies birradicalarias, se empleó el formalismo no restringido (UB3LYP).



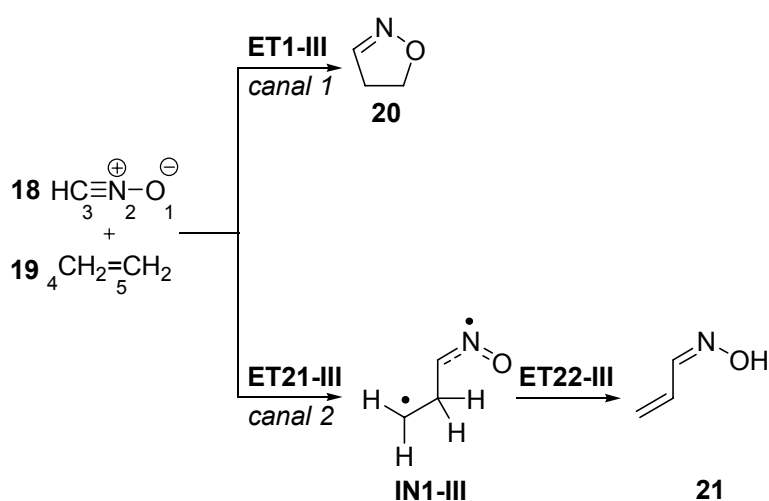
Esquema 77

Para este estudio, se han seleccionado tres modelos de reacción: el primero de ellos, *Modelo I*, corresponde a la reacción entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19** (ver Esquema 78). Dentro de este modelo, se analizará la naturaleza birradicalaria de las especies implicadas en el camino de reacción por pasos que da lugar a la formación de la correspondiente oxima **21**. Mientras que el mecanismo concertado ha sido recientemente estudiado a un elevado nivel de teoría^{156,158-159,161-163,165}, el mecanismo de reacción birradicalario nunca ha sido considerado. Las reacciones entre el NOB **22a** y la MFI **23d**, como modelo molecular de **23c**, constituirán el *Modelo II* (ver Esquema 79). Para este modelo, se realizará un análisis de los órdenes de enlace (OE), transferencia de carga (TC) y de la ELF de los ET e intermedios implicados en la formación del cicloaducto [3+2] **59** y de las oximas (*E*) y (*Z*) **60** para establecer la naturaleza electrónica de estas reacciones. Finalmente, se ha seleccionado el *Modelo III*, que corresponde a la reacción del NOB **22f** con la acroleína **40**, y que constituye el modelo de aquellas reacciones que implican dipolarófilos activados electrófilamente (ver Esquema 80). Para este caso, se estudiará tanto el canal concertado como el que tiene lugar por etapas. Además, se analizará la estructura electrónica de los ET e intermedios implicados en estos tres modelos de reacción para caracterizar la naturaleza electrónica de estas reacciones: birradicalaria (BR, no polar) o zwitteriónica (ZW, polar). En la última sección, se realizará un análisis DFT basado en los índices de reactividad global de los reactivos de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

6.3.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

a) *Estudio de la reacción entre el ácido fulmínico 18 y el etileno 19. Mecanismo concertado versus mecanismo birradicalario por pasos. Modelo I de reacción.*

Para la reacción entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19**, que constituye el *Modelo I* de reacción, se han estudiado dos canales reactivos: el concertado y el que tiene lugar por pasos (ver Esquema 78).



Esquema 78

Ambos canales reactivos están relacionados con el ángulo diedro N2-C3-C4-C5 formado por los enlaces π N2-C3 y C4-C5 a lo largo del acercamiento de las dos moléculas y que toma los valores 0° y 120° , respectivamente. A lo largo del modo de aproximación a 0° , *canal 1*, los enlaces σ C-C y O-C se forman de modo concertado para dar el cicloaducto [3+2] correspondiente. A lo largo del modo de aproximación a 120° , *canal 2*, únicamente es posible la formación del enlace σ C-C para dar lugar a un intermedio birradicalario¹⁵⁵. La subsiguiente rotación del enlace σ C-C o la abstracción de hidrógeno, convierte este intermedio en el cicloaducto [3+2] o en la oxima, a través de un proceso por pasos. Por ello, se han localizado y caracterizado tres ET **ET1-III**, **ET21-III** y **ET22-III**, un intermedio birradicalario, **IN1-III**, y dos productos: el cicloaducto [3+2] **20** y la oxima **21**. Los puntos estacionarios implicados en la reacción entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19** se recogen en el Esquema 78. Los resultados

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

energéticos se dan en la Tabla 8, mientras que las geometrías de los ET y del intermedio, se recogen en la Figura 17.

Tabla 8. Energías UB3LYP/6-31G*, CCSD(T)/6-31G* y BD(T)/6-31G* totales (E , en ua) y relativas (ΔE , en kcal/mol, relativas a **18** + **19**) de los puntos estacionarios de las reacciones concertadas y por pasos entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19**.

	UB3LYP		CCSD(T)		BD(T)	
	E	ΔE	E	ΔE	E	ΔE
18	-168.571529		-168.133283		-168.132682	
19	-78.587458		-78.321860		-78.321681	
ET1-III	-247.140975	11.3	-246.437663	11.0	-246.436720	11.1
20	-247.232128	-45.9	-246.533496	-49.2	-246.533087	-49.4
ET21-III	-247.128837	18.9	-246.423955	19.6	-246.422703	19.9
IN1-III	-247.145955	8.2	-246.434045	13.2	-246.434740	12.3
ET22-III	-247.131241	17.4	-246.419741	22.2	-246.419741	21.7
21	-247.200512	-26.1	-246.501337	-29.0	-246.500918	-29.2

La energía de activación asociada a la formación del cicloadducto [3+2] **20** a través del proceso concertado es de 11.3 kcal/mol (**ET1-III**)¹⁵⁹. La formación del cicloadducto **20** es altamente exotérmica, -45.9 kcal/mol. Estas energías relativas son similares a aquéllas obtenidas a través de cálculos puntuales realizados a nivel CCSD(T)/6-311G**¹⁵⁹. Para el camino por pasos, la energía de activación asociada al ataque del etileno **19** sobre el ácido fulmínico **18** con formación del intermedio **IN1-III** es de 18.9 kcal/mol (**ET21-III**). El intermedio **IN1-III** se encuentra 8.2 kcal/mol sobre los reactivos. La energía de activación asociada a la abstracción de hidrógeno que tiene lugar en el intermedio **IN1-III** para dar lugar a la oxima **21**, es de 9.2 kcal/mol (**ET22-III**). La formación de la oxima es exotérmica en -26.1 kcal/mol. Estos resultados energéticos muestran que el ET asociado al ataque del etileno **19** sobre el ácido fulmínico **18** a lo largo del camino por pasos, **ET21-III**, se encuentra 7.6 kcal/mol por encima del asociado al proceso concertado, **ET1**. Esta gran diferencia energética evita tanto la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como la formación de oximas a través del mecanismo birradicalario por pasos.

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

Para validar las energías DFT, se realizaron cálculos puntuales CCSD(T) y BD(T) sobre las geometrías optimizadas en fase gas (ver Tabla 8). Las energías de activación UB3LYP asociadas a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar concertada y a la formación del intermedio **IN1-III**, son similares a las obtenidas a nivel CCSD(T) y BD(T): aproximadamente 11 y 19 kcal/mol, respectivamente. La formación del intermedio **IN1-III** es, aproximadamente, 8 kcal/mol más energética que la formación concertada del cicloaducto **20**, con lo que el mecanismo birradicalario por pasos está claramente desfavorecido. Los cálculos UB3LYP subestiman las energías del intermedio **IN1-III** y del ET **ET22-III** en 5 kcal/mol aproximadamente. La energía de activación para el proceso de transferencia de hidrógeno es de aproximadamente 9 kcal/mol para los tres métodos computacionales. Finalmente, los cálculos UB3LYP subestiman la energía de formación del cicloaducto [3+2] **20** y de la oxima **21** en aproximadamente 4 kcal/mol, siendo estas reacciones, en todos los casos, irreversibles.

Las geometrías de los ET e intermedios se ofrecen en la Figura 17. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C3 y C4 y O1 y C5 en **ET1-III**, son de 2.235 y 2.413 Å, respectivamente. En **ET21-III**, la longitud del enlace que se forma entre los átomos C3 y C4 es de 1.924 Å. El ángulo diedro N2-C3-C4-C5 en **ET1-III** y **ET21-III**, que define el modo de aproximación del etileno al ácido fulmínico es de 0.0° y 125.0°, respectivamente. En el intermedio **IN1-III**, la longitud del enlace C3-C4 es de 1.540 Å, lo que indica que este enlace está realmente formado. En este intermedio, la distancia entre los átomos O1 y H4 es de 2.526 Å. Finalmente, en **ET22-III**, las longitudes del enlace que se rompe entre los átomos C4 y H4 y del que se forma entre O1 y H4 es de 1.228 y 1.560 Å, respectivamente. El ángulo de enlace N2-C3-H3 en **ET1-III**, **ET21-III** y **IN1-III** es de 136.4°, 128.3° y 116.8°, respectivamente. Estos valores del ángulo de enlace muestran el cambio desde una hibridación sp^2 a una sp del carbono C3 del N-óxido de nitrilo.

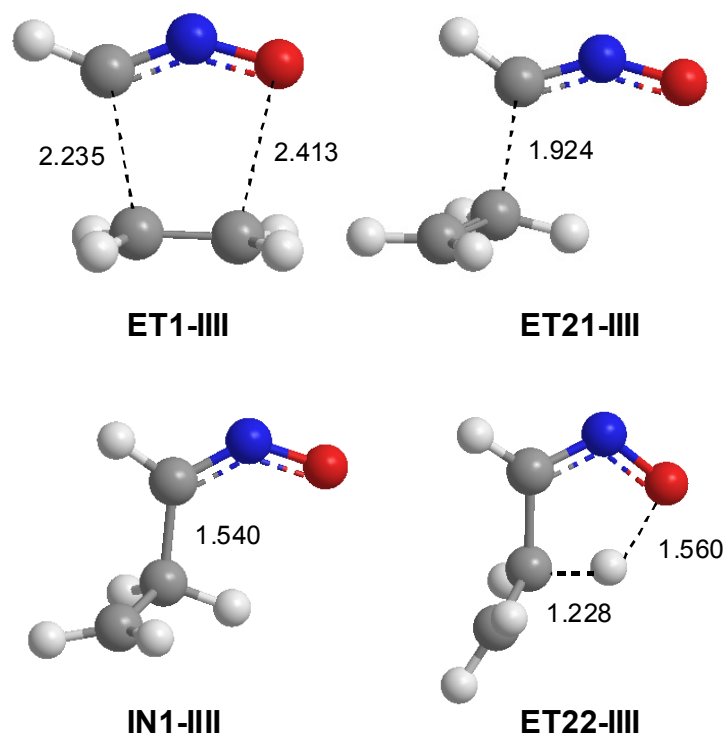


Figura 17. Geometrías de los ET e intermedio birradicalario implicados en los caminos de reacción concertado y por pasos entre el ácido fulmínico **1** y el etileno **2**. *Modelo I* de reacción. Las distancias se ofrecen en Å.

Las estructuras electrónicas de los ET e intermedios implicados en la reacción entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19**, se estudiaron a través de los valores del OE de Wiberg, el análisis NPA y de la densidad de spin de Mulliken. En el ET concertado **ET1-III**, el valor del OE entre los átomos C3 y C4 y O1 y C5, es de 0.45 y 0.12, respectivamente. Estos valores, muestran que **ET1-III** corresponde a un proceso de formación de enlace asíncrono en el que la formación del enlace entre los átomos C3 y C4 está más avanzada que la del que se forma entre los átomos O1 y C5. En **ET21-III**, el valor del OE entre los átomos C3 y C4 es de 0.48, mientras que este valor en **IN1-III** es de 0.95. En este intermedio, los valores del OE entre O1-N2 y N2-C3 son de 1.44 y 1.72, lo que señala una reorganización alílica del fragmento O1-N2-C3. Finalmente, en **ET22-III**, los valores del OE entre los átomos C4 y H4 y O1 y H4 son de 0.59 y 0.22, respectivamente. En este proceso, la rotura del enlace entre los átomos C4 y H4 está más avanzada que la formación del enlace entre O1 y H4.

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

El análisis de la población natural nos permite evaluar la TC a lo largo del ataque del etileno **19** sobre el ácido fulmínico **18**. Las cargas naturales en **ET1-III**, **ET21-III** y **IN1-III** han sido divididas entre las estructuras del ácido fulmínico y del etileno. La suma de las cargas naturales sobre la estructura del ácido fulmínico en estas especies es de 0.02 e (**ET1-III**), 0.09 e (**ET21-III**) y 0.03 e (**IN1-III**). Estos bajos valores indican el carácter no polar de estos procesos.

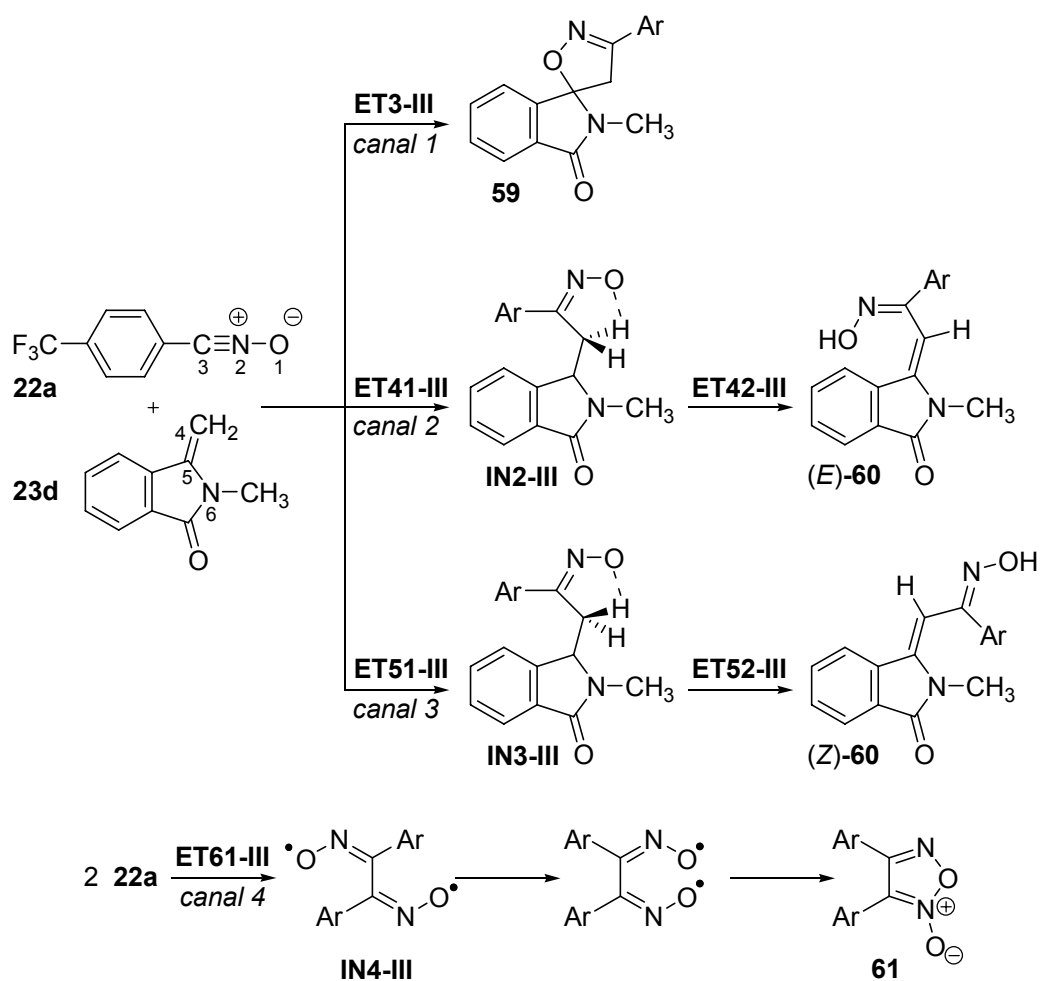
Los ET e intermedios implicados en el mecanismo por pasos poseen un carácter birradicalario. Los valores de $\langle S^2 \rangle$ iniciales de los singletes de la vía birradicalaria, 0.26 (**ET21-III**), 0.90 (**IN1-III**) y 0.31 (**ET22-III**) pasan a ser 0.01 (**ET21-III**), 0.07 (**IN1-III**) y 0.01 (**ET22-III**) tras la aniquilación de spin³⁵⁵. En el intermedio **IN1-III**, la densidad atómica de spin se localiza principalmente sobre O1 (-0.52), N2 (-0.40) y C5 (1.01). Estos valores indican que la estructura electrónica de este intermedio está de acuerdo con una especie birradicalaria donde un electrón α se encuentra localizado principalmente sobre los átomos O1 y N2 del residuo del ácido fulmínico, mientras que el segundo electrón β se localiza principalmente sobre el átomo C5 terminal del residuo etilénico.

Se ha realizado recientemente un completo análisis de la topología de la ELF para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19**¹⁶⁵. La topología de la ELF de **ET1-III**, **ET21-III** y del intermedio **IN1-III** se ha estudiado para analizar la TC en estas especies. La magnitud de la TC en estos procesos se ha evaluado sumando las cuencas de core y valencia pertenecientes a cada uno de los fragmentos de ácido fulmínico y etileno. Esta suma realizada para la estructura del ácido fulmínico es de 15.90 e para **ET1-III**, 15.85 e para **ET21-III** y 16.00 e para **IN1-III**. La despreciable desviación de estos valores respecto al del ácido fulmínico **18**, 16.00 e, nos permite afirmar la naturaleza no polar de estos procesos. Hay que notar que en el intermedio **IN1-III**, la TC es de 0.00 e, en clara concordancia con el análisis de TC basado en las cargas naturales.

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

b) Estudio del mecanismo de la reacción entre el N-óxido de 4-(trifluorometil)benzonitrilo **22a** y la 2-metil-3-metilénftalimida **23d**. Mecanismo polar. Modelo II de reacción.

La obtención de los espirocicloadductos [3+2] y de las oximas (*E*) y (*Z*) (ver Esquema 76)¹³⁷ al reaccionar los NOB **22a-c** con la MFI **23c**, se ha modelizado analizando los canales de reacción que conectan el NOB **22a** y la MFI **23d** para dar lugar a la formación del cicloadducto [3+2] **59** y las oximas (*E*)-**60** y (*Z*)-**60** (ver Esquema 79).



Esquema 79

Se han estudiado tres canales relacionados con el ángulo diedro que forman el enlace π C-N del NOB y el enlace π C-C de la MFI a lo largo de la formación del enlace C-C, que toma los valores 0° , 120° y 240° . Estos canales, nombrados como *canal 1* (0°),

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

canal 2 (120°) y canal 3 (240°), permiten la formación, a través de un proceso concertado, del cicloaducto [3+2] **59** y la formación, a través de un proceso por pasos, de las oximas (*E*)-**60** y (*Z*)-**60**, respectivamente. Se han localizado y caracterizado cinco ET, **ET3-III**, **ET41-III**, **ET51-III**, **ET42-III** y **ET52-III**, dos intermedios zwiteriónicos, **IN1-III** y **IN2-III**, un cicloaducto [3+2] **59**, y dos oximas, (*E*)-**60** y (*Z*)-**60**. Los puntos estacionarios implicados en la reacción entre el NOB **22a** y la MFI **23d** se recogen en el Esquema 79. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 9, mientras que las geometrías de los ET e intermedios se encuentran en la Figura 18.

Tabla 9. Energías (U)B3LYP/6-31G* totales (*E*, en ua) y relativas (ΔE , en kcal/mol, relativas a **22a** + **23d** o **22a** + **22a**; E_{sol} y ΔE_{sol} son las energías en diclorometano) de los puntos estacionarios para las reacciones concertadas y por pasos entre el *N*-óxido de benzonitrilo **22a** y la 3-metilénftalimida **23d** y para el primer paso de la dimerización de **22a**.

	<i>En fase gas</i>		<i>En diclorometano</i>	
	<i>E</i>	ΔE	E_{sol}	ΔE_{sol}
22a	-736.675513		-736.684384	
23d	-516.471252		-516.480323	
ET3-III	-1253.125321	13.5	-1253.141212	14.7
59	-1253.203135	-35.4	-1253.219864	-34.6
ET41-III	-1253.124194	14.2	-1253.138269	16.6
IN2-III	-1253.140857	3.7	-1253.159193	3.5
ET42-III	-1253.138225	5.4	-1253.155121	6.0
(<i>E</i>)- 60	-1253.180613	-21.2	-1253.197241	-20.4
ET51-60	-1253.124479	14.0	-1253.139116	16.1
IN3-III	-1253.141339	3.4	-1253.160867	2.4
ET52-III	-1253.139129	4.8	-1253.155263	5.9
(<i>Z</i>)- 60	-1253.179422	-20.5	-1253.196811	-20.1
ET61-III	-1473.325102	16.3	-1473.338054	19.3
IN4-III	-1473.363167	-7.6	-1473.373818	-3.2

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

La energía de activación asociada a la formación del cicloaducto [3+2] **59** a través del canal reactivo concertado es de 13.5 kcal/mol respecto a **22a** + **23d** (**ET3-III**). Esta energía es ligeramente superior a la obtenida para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19**. La formación del correspondiente cicloaducto es exotérmica en -35.4 kcal/mol. Para los canales reactivos por pasos, la energía de activación asociada al ataque de la MFI **23d** al NOB **22a** para dar lugar a la formación de los intermedios **IN2-III** y **IN3-III** es de 14.2 kcal/mol (**ET41-III**) y 14.0 kcal/mol (**ET51-III**), respectivamente. Los intermedios **IN2-III** y **IN3-III** se encuentran 3.7 y 3.4 kcal/mol sobre los reactivos, respectivamente. La energía de activación asociada a la abstracción de protón que tiene lugar en los intermedios **IN2-III** y **IN3-III** para dar lugar a la formación de las oximas (*E*)-**60** y (*Z*)-**60** es de 1.7 y 1.4 kcal/mol (**ET42-III** y **ET52-III**, respectivamente). La formación de las oximas (*E*)-**60** y (*Z*)-**60** es exotérmica en -21.2 y -20.5 kcal/mol. En este caso, a diferencia de la reacción entre el ácido fulmínico **18** y el etileno **19**, los canales concertado y por pasos asociados a la reacción entre el NOB **22a** y la MFI **23d**, son competitivos. Además, la baja energía de activación asociada a la transferencia de protón favorece este canal frente al cierre de anillo para dar lugar al cicloaducto [3+2] **59**.

La formación del cicloaducto [3+2] **59** está termodinámicamente favorecida sobre la formación de las oximas **60** en 14-15 kcal/mol, aproximadamente. Esta gran diferencia energética, sumada al fuerte carácter exotérmico de los tres canales competitivos, evita el equilibrio entre las distintas especies y, por tanto, la posibilidad de isomerización del cicloaducto **59** para dar lugar a la oxima **60**. Hay que tener en cuenta que la energía de activación asociada al proceso inverso que conduce al cicloaducto [3+2] **59** es de 49.0 kcal/mol, mientras que los intermedios zwitteriónicos se encuentran 39 kcal/mol sobre el cicloaducto [3+2] **59**. Por ello, bajo las condiciones experimentales de temperatura ambiente, es de esperar que la formación de oxima a través de la apertura de anillo del cicloaducto [3+2] **59**, no será operativa. Estos resultados termodinámicos DFT son similares a los obtenidos a la formación del cicloaducto [3+2] **20** y de la oxima **21** a nivel CCSD(T) y BD(T).

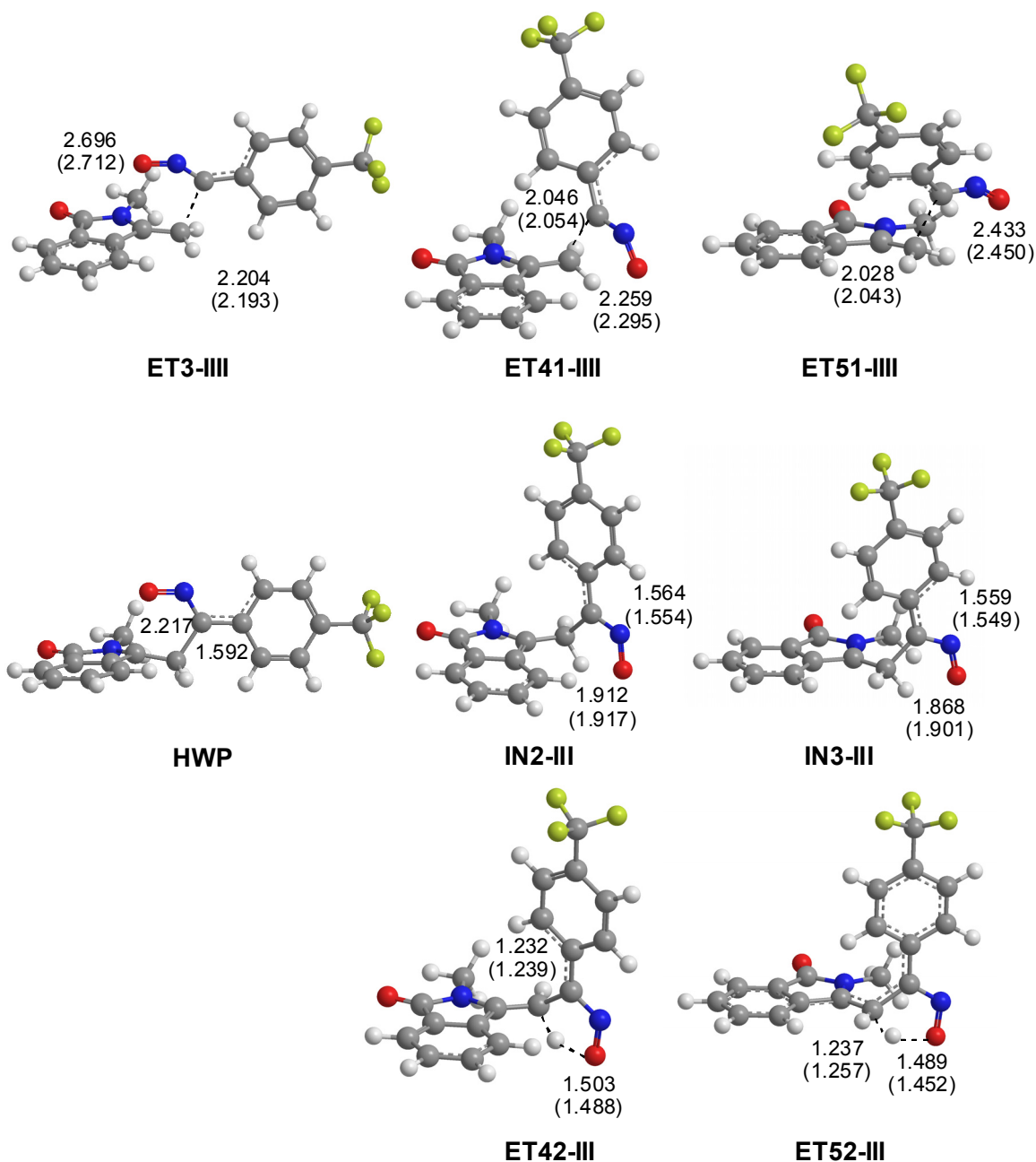


Figura 18. Estructuras de transición e intermedios zwitterónicos implicados en los caminos de reacción concertado y por pasos entre el *N*-óxido de 4-trifluorometilbenzonitrilo **22a** y la 3-metilénftalimida **23d**. *Modelo II* de reacción. La geometría del punto **HWP** del IRC también se ofrece. Las distancias se ofrecen en Å. Los valores entre paréntesis corresponden a las geometrías en diclorometano.

Las geometrías de los ET e intermedios se dan en la Figura 18. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C3 y C4 y O1 y C5 en **ET3-III** es de 2.204 y 2.696 Å, respectivamente. La extensión de la asincronía en la formación de

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

enlaces en este ET concertado es de $\Delta r_{[d(O1-C5)-d(C3-C4)]} = 0.49$. Este valor es mayor que el encontrado para **ET1-III**, donde $\Delta r = 0.22$, lo que indica que **ET3-III** corresponde a un proceso de formación de enlaces asíncrono, en el que el enlace entre los átomos C3 y C4 se forma en mayor extensión que el enlace entre O1 y C5. En **ET41-III** y **ET51-III**, la longitud del enlace que se forma entre C3 y C4 es de 2.046 y 2.028 Å, mientras que la distancia entre el oxígeno O1 y el hidrógeno H4 es de 2.259 y 2.433 Å, respectivamente. Hay que tener en cuenta que estas distancias son más cortas que las encontradas para el ET birradicalario **ET21-III**, 2.702 Å. El ángulo diedro N2-C3-C4-C5 en **ET3-III**, **ET41-III** y **ET51-III** es de 6.0°, 112.2° y -105.0°, respectivamente. En **IN2-III** y **IN3-III**, la longitud del enlace C3-C4 es de 1.564 y 1.559 Å, lo que indica que este enlace está formado. En estos intermedios, la distancia entre los átomos O1 y H4 es de 1.912 y 1.868 Å. Estas distancias indican la formación de un puente de hidrógeno entre el hidrógeno H4 y el oxígeno O1. Hay que notar que esta distancia en el intermedio birradicalario **IN1-III** es de 2.526 Å. Finalmente, en **ET42-III** y **ET52-III**, las longitudes del enlace que se rompe entre los átomos C4 y H4 y el que se forma entre O1 y H4 son de 1.232 y 1.503 y 1.237 y 1.489 Å, respectivamente.

Los cálculos IRC desde el ET concertado **ET3-III** muestran que el *canal 1* conecta directamente este ET con el cicloaducto [3+2] **59** sin la participación de intermedio alguno. El análisis de los puntos a lo largo del IRC muestra que esta reacción de cicloadición 1,3-dipolar es un proceso concertado que tiene lugar en dos etapas⁴¹⁵. En la primera de ellas, el enlace entre los átomos C3 y C4 se forma completamente a través del ataque nucleófilo de la posición C4 de la MFI **23d** sobre el átomo de carbono C3 del NOB **22a**. El enlace entre O1 y C5 se forma en la segunda etapa de la reacción. A partir del análisis del IRC desde **ET3-III** hasta el cicloaducto **59**, hemos seleccionado un punto intermedio, **HWP** (*halfway point*)⁴¹⁶, que divide las coordenadas de reacción en las dos etapas. Hay que tener en cuenta que **HWP** no es un punto estacionario. La geometría de **HWP** se ofrece en la Figura 18. En este punto del IRC, la longitud del enlace C3-C4 es de 1.592 Å, mientras que la distancia entre los átomos O1 y C5 permanece en 2.217 Å. La asincronía en la formación de enlaces en **HWP** es $\Delta r = 0.73$, mayor que la correspondiente al **ET3-III**, que es de 0.49.

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

En el ET concertado **ET3-III**, los valores del OE entre los átomos C3 y C4 y O1 y C5 es de 0.31 y 0.11, respectivamente. Estos valores del OE indican que este ET corresponde a un proceso de formación de enlaces asíncrono en el que la formación del enlace entre C3 y C4 está más avanzada que la del enlace entre O1 y C5. En **HWP**, el OE del enlace C3-C4, 0.93, indica que este enlace está ya formado, mientras que el valor del OE entre los átomos O1 y C5, permanece en 0.38. En **ET41-III** y **ET51-III**, el valor del OE entre los átomos C3 y C4 es de 0.39 y 0.42, respectivamente, mientras que estos valores en los intermedios **IN2-III** y **IN3-III** son de 0.89 y 0.90, respectivamente. En estos intermedios, el OE del enlace C5-N6 es de 1.23 y 1.24. Estos valores indican que el enlace C5-N6 tiene un ligero carácter π como consecuencia de la deslocalización de la densidad electrónica del par solitario del nitrógeno N6 de la amida sobre la estructura C4-C5 a lo largo del ataque de la MFI **23d** sobre el NOB **22a**, lo que permite explicar la participación de la MFI como nucleófilo en estas reacciones polares. Finalmente, en **ET42-III** y **ET52-III**, los valores del OE del enlace que se rompe entre C4 y H4 y que se forma entre O1 y H4 es de 0.57 y 0.25 para **ET42-III** y de 0.57 y 0.25 para **ET52-III**. En este proceso concertado, la rotura del enlace entre los átomos C4 y H4 está más avanzada que la formación del enlace entre O1 y H4.

El análisis de la población natural, nos permite evaluar la TC a lo largo del ataque de la MFI **23d** sobre el NOB **22a**. Las cargas naturales sobre **ET3-III**, **ET41-III**, **ET51-III**, **IN2-III** y **IN3-III** se han dividido entre las estructuras del NOB y de la MFI. La TC que fluye de la MFI al NOB en estas especies es de: 0.07 e (**ET3-III**), 0.14 e (**ET41-III**), 0.14 e (**ET51-III**), 0.40 e (**IN2-III**) y 0.40 e (**IN3-III**). En **ET3-III**, **ET41-III** y **ET51-III** hay una baja TC, aunque a lo largo del canal reactivo por pasos, hay un incremento de la TC hasta la formación de los intermedios zwitteriónicos **IN2-III** y **IN3-III**. Hay que tener en cuenta que en el intermedio birradicalario **IN1-III**, la TC era despreciable (0.03 e). Estos resultados están de acuerdo con el incremento del momento dipolar de estas especies al ir desde los ET al intermedio: 1.57 D en **ET41-III**, 5.10 D en **IN2-III**, 3.93 D en **ET51-III** y 6.94 D en **IN3-III**. Hay que indicar que en el proceso birradicalario por pasos, hay una disminución del momento dipolar desde **ET21-III** (3.27 D) hasta el intermedio **IN1-III** (2.79 D). Vemos que **HWP** presenta una TC de 0.30 e, valor próximo al de los intermedios zwitteriónicos. Por ello, aunque **ET3-III** presenta un valor bajo de TC, a lo largo del proceso concertado, la TC aumenta

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

hasta la completa formación del enlace entre C3 y C4. Estos resultados muestran la naturaleza polar de estas cicloadiciones.

Adicionalmente, se analizó la topología de la ELF sobre **ET3-III**, **HWP**, **ET41-III** y **IN2-III** para obtener información adicional de la evolución de la densidad electrónica en estas reacciones. Las poblaciones de las cuencas de valencia más relevantes, N , de estas estructuras, se indican en la Tabla 10. En **ET3-III**, los principales cambios en la población de las cuencas de valencia pertenecientes al residuo del NOB, respecto a las de los reactivos, son la creación de dos cuencas monosinápticas nuevas, $V(N2)$ y $V(C3)$, junto con la disminución de la población de dos cuencas disinápticas, $V(N2,C3)$. Mientras que la creación de la cuenca monosináptica $V(N2)$ está relacionada con el par solitario presente sobre el átomo $N2$ del cicloadducto [3+2] **59**, la creación de la cuenca $V(C3)$ se asocia al proceso de formación del enlace C3-C4. A pesar de ello, en **ET3-III** no existe ninguna cuenca monosináptica sobre el carbono C4, que se creará en el paso subsiguiente de la reacción, precediendo la creación de la cuenca disináptica $V(C3,C4)$. En **ET3-III**, las dos cuencas disinápticas $V(C4,C5)$ de **23d**, se fusionan en una única cuenca disináptica $V(C4,C5)$, con una población de 3.38 e. Si consideramos que la población total de las dos cuencas disinápticas $V(C4,C5)$ sobre **23d** es de 3.63 e, encontraremos una disminución de la densidad electrónica en este fragmento. Por otro lado, la suma de las cuencas de valencia asociadas al fragmento -CNO, muestra un incremento de la densidad electrónica al ir desde los reactivos al **ET3-III**. El análisis de las cuencas de valencia de **ET41-III** muestra una población similar a la encontrada para **ET3-III**. Por tanto, la creación de dos nuevas cuencas monosinápticas sobre los átomos $N2$ y C3 se acompaña de una disminución de la población de las cuencas de valencia $V(N2,C3)$. Como en el caso de **ET3-III**, no hay ninguna cuenca monosináptica sobre el átomo de carbono C4. Las dos cuencas disinápticas $V(C4,C5)$ de **23d** se fusionan también en una única cuenca disináptica $V(C4,C5)$. Consecuentemente, el análisis de la topología de la ELF indica que, tanto **ET3-III** como **ET41-III** llevan asociados los mismos cambios electrónicos al ir desde los reactivos hasta estos ET.

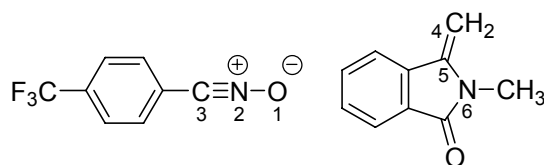
Los cambios más relevantes a lo largo del camino de reacción por pasos se encuentran en el intermedio zwitteriónico **IN2-III** ya que en él se crea una nueva cuenca disináptica $V(C3,C4)$, con una población de 1.80 e a consecuencia de la formación

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

completa del enlace entre los átomos C3 y C4. Mientras que la población de la cuenca monosináptica V(N2) se incrementa en 0.57 e al ir desde **ET41-III** a **IN2-III**, la población de la cuenca disináptica V(C4,C5) disminuye 0.97 e. Además, a lo largo del camino de reacción desde los reactivos hasta **IN2-III**, se observar un incremento de la población de la cuenca disináptica V(C5,N6): 1.87 e en **23d**, 1.96 e en **ET41-III** y 2.28 e en **IN2-III**. Estos cambios indican la participación del residuo amídico a lo largo del ataque de la MFI **23d** sobre el NOB **22a**, lo que explica la participación de **23d** como nucleófilo en estas cicloadiciones polares.

Tabla 10. Poblaciones (N en e) de las cuencas de valencia calculadas para la ELF de los reactivos, ET, punto “*halfway*” del IRC e intermedio zwitteriónico implicados en los mecanismos por pasos y concertados de las reacciones entre el N-óxido de benzonitrilo **22a** y la 3-metilénftalimida **23d**.

	22a + 23d	ET3-III	HWP	ET41-III	IN2-III
Cuenca	Población de la cuenca				
V(O1)	2.61	5.68	2.81	5.76	3.29
V(O1)	3.06	-	2.68	-	2.50
V(N2,O1)	1.60	1.44	1.22	1.43	1.33
V(N2)	-	2.10	2.96	2.19	2.67
V(N2,C3)	2.91	1.47	3.36	1.46	2.98
V(N2,C3)	3.07	1.62	-	1.52	-
V(C3)	-	1.45	-	1.43	0.36
V(C3,C4)	-	-	1.82	-	1.80
V(C4,C5)	1.88	3.38	2.38	3.37	2.41
V(C4,C5)	1.74	-	-	-	-
V(C5,N6)	1.87	1.98	2.10	1.96	2.28
V(N6)	1.00	0.87	0.65	0.83	0.73
V(N6)	1.00	1.08	1.18	1.11	0.89



6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

El análisis de la ELF sobre la geometría **HWP** permite obtener información relevante acerca de la estructura electrónica del mecanismo concertado. Las poblaciones de las cuencas de valencia de **HWP** son muy similares a las encontradas para el intermedio zwitteriónico **IN2-III**. Una representación de la localización de los dominios ELF de las cuencas de valencia dadas en la Tabla 10 para **HWP** y **IN2-III** muestra claramente la similitud de la estructura electrónica de estas especies (ver Figura 19). En **HWP**, no hay ninguna cuenca monosináptica sobre el átomo C5, que se creará en un paso siguiente del IRC, antes de la creación de la cuenca disináptica V(O1,C5). Estos comportamientos afirman la naturaleza en dos etapas del proceso concertado, en el que el enlace entre los átomos O1 y C5 se forma en la etapa final del IRC tras completarse la formación del enlace entre C3 y C4.

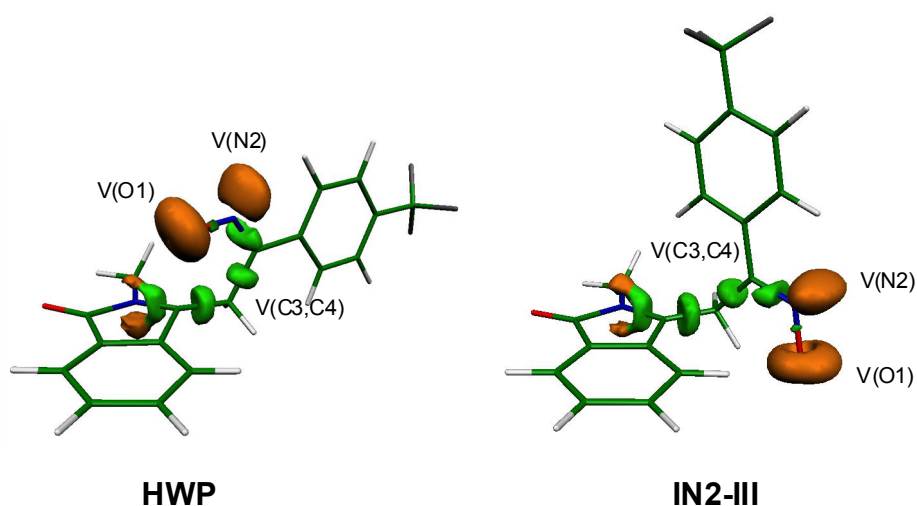


Figura 19. Dominios de localización de la ELF (isosuperficie $t = 0.80$) de las cuencas de valencia más relevantes para el punto **HWP** y el intermedio **IN2-III** dados en la Tabla 10. Esta figura muestra la similitud en la estructura electrónica de estas especies.

La cantidad de TC de estos procesos se ha evaluado sumando las cuencas de *core* y valencia pertenecientes a las estructuras del NOB **22a** y a la MFI **23d** en los ET e intermedios. Las sumas sobre la estructura del NOB (94.00 e) es de 94.12 e en **ET3-III**, 94.13 e en **ET41-III** y 94.45 e en **IN2-III**. Por tanto, existe un incremento de 0.45 e en la TC a lo largo del mecanismo por pasos hasta la formación del intermedio **IN2-III**. Hay que tener en cuenta que el valor de esta TC está próximo al obtenido a través del análisis NPA y contrasta claramente con la TC despreciable encontrada para el

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

intermedio birradicalario **IN1-III** (de 0.00 e). A lo largo del camino de reacción concertado, la TC en el punto **HWP** es de 0.34 e. Por tanto, aunque tanto **ET3-III** como **ET41-III** presentan una TC baja, probablemente a consecuencia del carácter temprano de estos ET, a lo largo del ataque de la MFI **23d** sobre el NOB **22a**, existe un incremento de la TC asociada a la interacción nucleófilo/electrófilo hasta la formación del enlace entre C3 y C4.

Debido a que algunas especies implicadas en la reacción tienen cierto carácter zwitteriónico, se han evaluado los efectos del solvente a través de la optimización de las geometrías obtenidas en fase gas empleando diclorometano como solvente. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 9, mientras que los parámetros geométricos más relevantes se dan en la Figura 18. En diclorometano, todas las especies se estabilizan entre 3 y 12 kcal/mol. Las especies más estabilizadas son los intermedios **IN2-III** y **IN3-III**, así como los ET implicados en el proceso de transferencia de protón, **ET42-III** y **ET52-III**, de acuerdo con el carácter zwitteriónico de estas especies. Para el proceso concertado, la energía de activación aumenta ligeramente en 1.2 kcal/mol como consecuencia de la gran solvatación de los reactivos frente a la de los ET. Además, aunque los intermedios zwitteriónicos son las especies más estabilizadas, los ET asociados a su formación, se estabilizan en menor medida que el ET concertado. Como consecuencia de esto, la diferencia entre las energías relativas de estos ET se incrementa desde 0.8 kcal/mol en fase gas a 1.9 kcal/mol en diclorometano. Finalmente, en diclorometano, el ET asociado a la formación del isómero (*Z*), **ET51-III**, está ligeramente más estabilizado que el asociado a la formación del isómero (*E*), **ET41-III**, concretamente 0.5 kcal/mol. Los resultados energéticos obtenidos al incluir el efecto del solvente se encuentran de acuerdo con el bajo efecto del solvente encontrado por Howe y Shelton¹³⁷, a pesar de la naturaleza zwitteriónica de estas reacciones.

La inclusión de los efectos del solvente no modifica sustancialmente las geometrías de fase gas (ver Figura 18). La variación de las longitudes de los enlaces que se forman en los ET e intermedios es menor de 0.04 Å.

Además de la reacción 1,3-dipolar y de la formación de las oximas, también es posible la dimerización de los *N*-óxidos de nitrilo para formar los *N*-óxidos del 1,2,5-

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

oxadiazol **61**, comúnmente conocidos como furoxanos (ver *canal 4* en Esquema 79). Howe y Shelton indicaron que una pequeña proporción de dimerización del NOB **22** competía con la reacción con **23**¹³⁷. Por tanto, esta reacción competitiva se ha considerado para **22a**. La dimerización de los N-óxidos de nitrilo, incluyendo el N-óxido de 4-clorobenzonitrilo **22c**, para dar los correspondientes furoxanos, ha sido estudiada recientemente por Houk *et al.*^{417,418}, que encontraron que estas reacciones son procesos por pasos que implican intermedios birradicalarios. La energía de activación UB3LYP/6-31G* para el primer paso, determinante de la velocidad de reacción, se encuentra entre 11.1 y 14.2 kcal/mol; la mayor energía de activación corresponde a la dimerización del NOB aromático **22c**. Este elevado valor se atribuye a la reducción de la conjugación entre el grupo fenilo y el grupo -CNO del NOB^{417,418}. También encontraron que la formación de intermedios birradicalarios era exotérmica entre -7.6 y -11.9 kcal/mol. En el presente trabajo, hemos estudiado el primer paso de la dimerización del NOB **22a** (ver Esquema 79). Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 9. La energía de activación asociada al primer paso de la dimerización de **22a** a través de **ET61-III** es de 16.3 kcal/mol. La formación del intermedio **IN4-III** es exotérmica en -7.6 kcal/mol. La energía de activación es 1.9 kcal/mol mayor que la encontrada por Houk para la dimerización de **22c**^{417,418}. En fase gas, **ET61-III** se encuentra 2.8 kcal/mol por encima de **ET3-III**.

Las geometrías de **ET61-III** y **IN4-III** se ofrecen en la Figura 20. La longitud del enlace que se forma entre C3 y C3' en **ET61-III** es de 1.985 Å, mientras que esta distancia en el intermedio birradicalario **IN4-III** es de 1.494 Å. Estos valores son próximos a los obtenidos en la dimerización de **5c**^{417,418}. En **ET61-III**, el valor del OE entre C3 y C3' es de 0.31, mientras que en el intermedio **IN4-III** es de 0.99.

En el ET e intermedio asociados al primer paso de la dimerización del NOB **22a**, la TC entre los dos monómeros es de 0.00 e, lo que indica el carácter no polar del proceso. El ET e intermedio implicados en el mecanismo de la dimerización tienen carácter birradicalario. Los valores iniciales de $\langle S^2 \rangle$ para los puntos estacionarios con carácter birradicalario son de 0.13 (**ET61-III**) y 0.98 (**IN4-III**) y pasan a ser 0.00 (**ET61-III**) y 0.23 (**IN4-III**) tras la aniquilación de spin⁴¹⁹. En el intermedio **IN4-III**, la densidad atómica de spin está principalmente localizada sobre O (-0.57), N (-0.44), O' (0.57), y N' (0.44). Estos valores indican que la estructura electrónica de este

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de *N*-óxidos...”.

intermedio está de acuerdo con una especie birradicalaria en la que un electrón α está principalmente localizado sobre los átomos O y N pertenecientes a un residuo de *N*-óxido de nitrilo, mientras que el segundo electrón β se encuentra localizado sobre los átomos O' y N' del otro residuo de *N*-óxido de nitrilo.

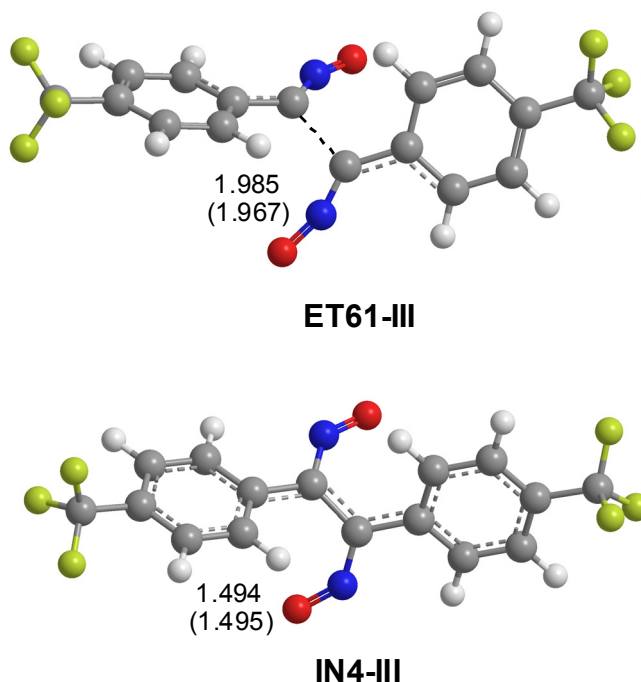
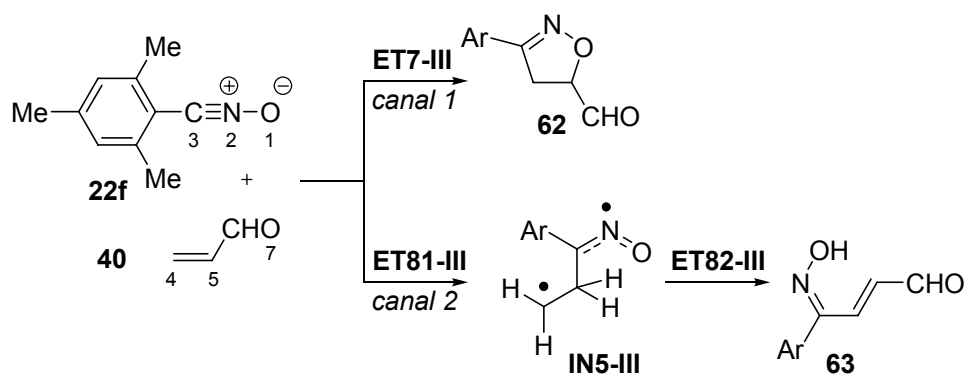


Figura 20. Estructuras del ET e intermedio birradicalario implicados en el primer paso de la reacción de dimerización del *N*-óxido de 4-trifluorometilbenzotrile **22a**. Las distancias se ofrecen en Å. Los valores entre paréntesis corresponden a las geometrías en diclorometano.

Finalmente, los efectos del solvente elevan las energías relativas de las especies birradicalarias **ET61-III** y **IN4-III**^{417,418}. En diclorometano, la energía de activación de la dimerización de **22a** es 4.6 kcal/mol mayor que la energía de activación para la formación del cicloadducto [3+2] **59**. Por tanto, esta reacción puede ser competitiva en una pequeña extensión. La inclusión de los efectos del solvente en la optimización geométrica no modifica de forma sustancial los resultados obtenidos en fase gas (ver Figura 20).

c) Estudio de la reacción entre el N-óxido de 2,4,6-trimetilbenzonitrilo **22f** y la acroleína **40**. Reacciones con dipolarófilos activados electrófilamente. Modelo III de reacción.

Finalmente, para poder generalizar este estudio, se consideraron los canales asociados a la cicloadición 1,3-dipolar y a la formación de oximas en la reacción entre el N-óxido de 2,4,6-trimetilbenzonitrilo **22f** y la acroleína **40**, tomada como *Modelo III* (ver Esquema 80). Se consideraron dos canales reactivos relacionados con el ángulo diedro formado entre el enlace π C-N del NOB y el enlace π C-C de la acroleína a lo largo de la formación del enlace C-C, que toma los valores 0° y 120° . Estos canales se nombran como *canal 1* y *canal 2* y permiten la formación del cicloadducto [3+2] **62** a través de un proceso concertado y la formación de la oxima **63** a través de un proceso por pasos, respectivamente. Por tanto, se localizaron y caracterizaron tres ET, **ET7-III**, **ET81-III** y **ET82-III**, un intermedio birradicalario, **IN5-III**, un cicloadducto [3+2] **62** y una oxima, **63**. Los puntos estacionarios implicados en la reacción entre el NOB **22f** y la acroleína **40** se recogen en el Esquema 80. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 11, mientras que las geometrías de los ET y del intermedio se encuentran en la Figura 21.



Esquema 80

Las energías de activación asociadas a la reacción del NOB **22f** con la acroleína **40** a lo largo de los *canales 1* y *2* es de 13.7 (**ET7-III**) y 22.6 (**ET81-III**) kcal/mol (ver Tabla 11). La formación del intermedio **IN5-III** correspondiente es endotérmica en 14.2 kcal/mol. Es importante remarcar que el primer paso de la formación de la oxima

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

17 requirió cálculos de capa abierta para localizar **ET81-III** y **IN5-III** como puntos estacionarios sobre la SEP. La energía de activación asociada a la cicloadición concertada a través de **ET7-III**, está próxima a la obtenida por Houk para la reacción entre el NOB **22g** y el propiolato de metilo (de 13.4 kcal/mol)⁴²⁰. Finalmente, la energía de activación para la abstracción de hidrógeno sobre **IN5-III** a través de **ET82-III** es de 12.9 kcal/mol. Para el *Modelo III* de reacción, éste es el paso determinante de la reacción para la formación de la oxima **63**, con una energía de activación de 27.1 kcal/mol. La energía de activación asociada a la formación de la oxima **63** es de 13.3 kcal/mol mayor en energía que la asociada a la formación del cicloadducto [3+2] **62**. Esta gran diferencia energética evita la formación de la oxima **63**. La formación del cicloadducto **62** y de la oxima **63** es exotérmica en -29.1 y -19.3 kcal/mol, respectivamente.

Tabla 11. Energías (U)B3LYP/6-31G* totales (E , en ua) y relativas (ΔE , en kcal/mol, relativas a **22f** + **40**; E_{sol} y ΔE_{sol} son las energías en diclorometano) de los puntos estacionarios para las reacciones concertadas y por pasos entre el *N*-óxido de 2,4,6-trimetilbenzocitrilo **22f** y la acroleína **40**.

	<i>En fase gas</i>		<i>En diclorometano</i>	
	E	ΔE	E_{sol}	ΔE_{sol}
22f	-517.596062		-191.918889	
40	-191.911973		-517.602684	
ET7-III	-709.486136	13.7	-709.498715	14.3
62	-709.554360	-29.1	-709.566120	-28.0
ET81-III	-709.471962	22.6	-709.482793	24.3
IN5-III	-709.485473	14.2	-709.495737	16.2
ET82-III	-709.464899	27.1	-709.474991	29.2
63	-709.538835	-19.3	-709.555431	-21.2

Las geometrías de los ET e intermedios se ofrecen en la Figura 21. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos C3 y C4 y O1 y C5 en el ET concertado **ET7-III** son de 2.150 y 2.338 Å, respectivamente. Estas distancias están próximas a las encontradas para el ET de la reacción entre el NOB **22f** y el propiolato de metilo (2.164 y 2.381 Å, respectivamente)⁴²⁰. En **ET81-III**, la longitud del enlace

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

que se forma entre C3 y C4 es de 1.721 Å, mientras que la distancia entre el átomo de oxígeno y de hidrógeno es de 2.456 Å. En el intermedio **IN5-III**, la distancia entre los átomos O y H es de 2.551 Å. En **ET82-III**, las longitudes del enlace que se rompe entre los átomos C4 y H4 y del que se forma entre O1 y H4 es de 1.183 y 1.639 Å, respectivamente. En este ET, el proceso de transferencia de hidrógeno es más tardía que para **ET22-III**. El ángulo diedro N2-C3-C4-C5 en **ET7-III** y **ET81-III**, que define el modo de aproximación del NOB **22f** a la acroleína **40** es de -3.8° y 94.1° , respectivamente. La desviación del ángulo diedro en **IN5-III** respecto a 120° , que es de 84.9° , unido al hecho de que la distancia O-H es de 2.551 Å, indica que no existe ningún enlace de hidrógeno en este intermedio.

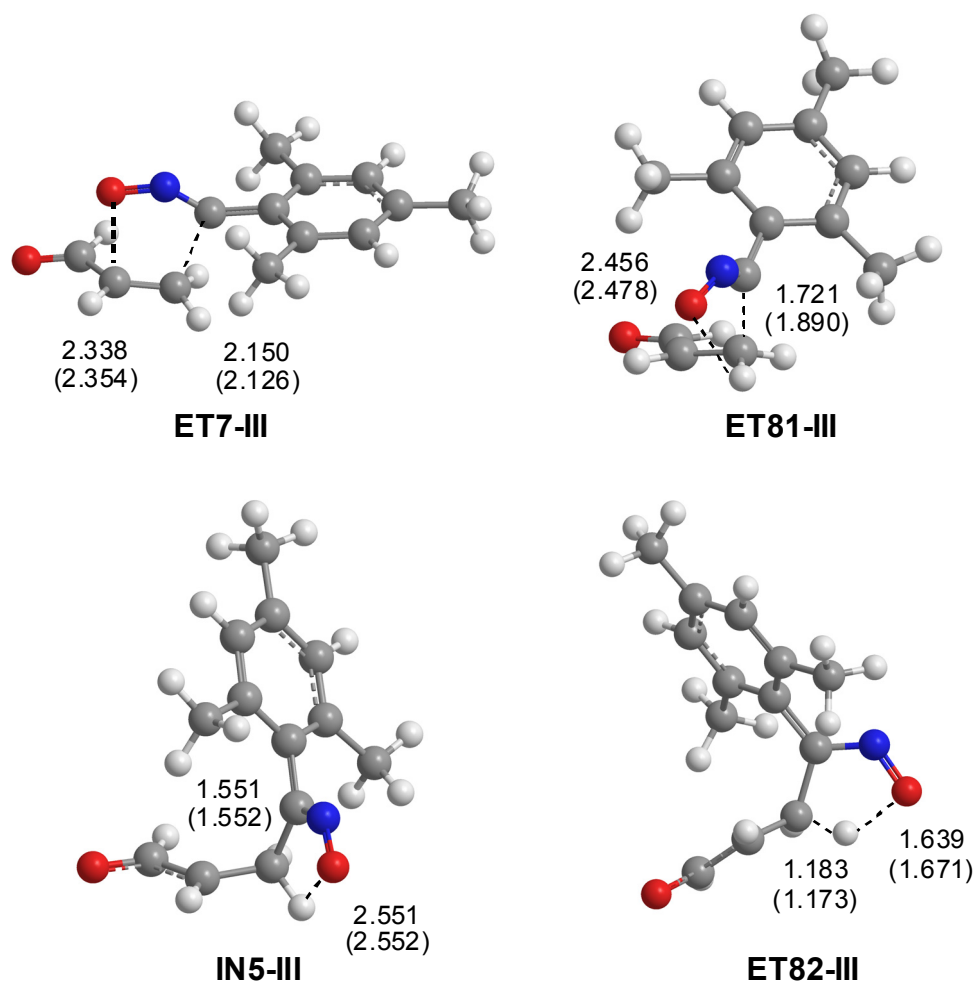


Figura 21. Estructuras de los ET e intermedio birradicalario implicados en los caminos de reacción concertados y por pasos entre el N-óxido de 2,4,6-trimetilbenzonitrilo **22f** y la acroleína **40**, *Modelo III* de reacción. Las distancias se ofrecen en Å. Los valores entre paréntesis corresponden a las geometrías en diclorometano.

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

En el ET concertado **ET7-III**, los valores de los OE entre los átomos C3 y C4 y O1 y C5 es de 0.35 y 0.20, respectivamente. Estos valores del OE indican que este ET concertado corresponde a un proceso de formación de enlace asíncrono, en el que la formación del enlace C-C sobre la posición β de la acroleína **40** está más avanzada que la formación del enlace O-C. En **ET81-III**, el valor del OE entre los átomos C4 y H4 y entre O1 y H4 es de 0.66 y 0.18, respectivamente.

La TC a lo largo de la reacción entre el NOB **22f** y la acroleína **40** se evaluó en el intermedio birradicalario **IN5-III**. La suma de las cargas naturales sobre el esqueleto electrón-deficiente de la acroleína en **IN5-III** es -0.01 e. Por otro lado, la cantidad de TC evaluada empleando la ELF en **IN5-III** sobre la acroleína es de -0.07 e. La TC despreciable encontrada en este intermedio indica que se trata de un proceso muy poco polar, a pesar del carácter electrófilo de la acroleína (ver después). Por ello, mientras que en las reacciones en las que intervienen NOB electrófilamente activados, las reacciones tienen cierto carácter polar, en las reacciones que implican dipolarófilos electrófilos, las reacciones no tienen carácter polar.

El ET **ET81-III** y el intermedio **IN5-III** implicados en el mecanismo por pasos tienen cierto carácter birradicalario. Los valores de $\langle S^2 \rangle$ iniciales para los singletes de los puntos estacionarios birradicalarios, 0.68 para **ET81-III** y 0.86 para **IN5-III** se convierten en 0.06 (**ET81-III**) y 0.09 (**IN5-III**) tras la aniquilación de spin⁴¹⁹. En el intermedio **IN5-III**, la densidad atómica de spin se localiza principalmente sobre O1 (-0.53), N2 (-0.42), C5 (0.75) y O7 (0.34). Estos valores indican que la estructura electrónica del intermedio está de acuerdo con la de una especie birradicalaria en la que un electrón α está localizado principalmente sobre los átomos O1 y N2 pertenecientes al residuo del NOB **22f**, mientras que el segundo electrón β se localiza sobre el átomo de carbono C5 y el átomo de oxígeno carbonílico O7 pertenecientes al residuo de acroleína.

Finalmente, en diclorometano, todas las especies se estabilizan entre 4 y 10 kcal/mol. Los reactivos se estabilizan en mayor medida que el ET concertado **ET7-III**. Como consecuencia, en disolución, la energía de activación de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar asciende a 14.3 kcal/mol⁴²⁰. La especie menos solvatada es el

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

intermedio **IN5-III**, con 6.3 kcal/mol, como consecuencia del bajo carácter polar de esta especie. Hay que tener en cuenta que el intermedio zwitteriónico **IN2-III** se estabiliza 11.5 kcal/mol. En diclorometano, la formación por pasos de la oxima **63** continúa siendo 14.9 kcal/mol más energética que la formación del cicloaducto [3+2] **62**. La inclusión de los efectos del solvente en la optimización geométrica no modifica de forma sustancial los resultados en fase gas (ver Figura 21). En diclorometano, la longitud del enlace que se forma entre los átomos C3 y C4 en **ET81-III** se incrementa en 0.169 Å como consecuencia de la estabilización de este ET energético.

d) Análisis de la electrofilia global.

En la Tabla 12, se presentan propiedades estáticas globales^{412,414,421-423} tales como el potencial químico electrónico μ , la dureza química η y la electrofilia global ω del ácido fulmínico, **18**, del etileno, **19**, de los NOB **22** y de las MFI **23**. También se incluyen en la tabla algunos NOB electrófilamente activados empleados experimentalmente en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

El valor del potencial químico electrónico del ácido fulmínico **18**, -0.1249 ua, está próximo al del etileno **19**, -0.1239 ua. Por ello, a lo largo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre **18** y **19**, ninguno de ellos tendrá tendencia alguna a proporcionar densidad electrónica al otro, con lo que es de esperar que la reacción de cicloadición 1,3-dipolar tenga un carácter no polar. Por otra parte, para el modelo experimental, el potencial químico electrónico del NOB **22a** (Ar = 4-CF₃C₆H₄), -0.1590 ua, es mayor que el de la MFI **23c** (Y = CH₂C₆H₅), -0.1394 ua, indicando que a lo largo del proceso polar, la TC neta tendrá lugar desde **23c** a **22a**, de acuerdo con el análisis NPA y el análisis ELF.

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

Tabla 12. Potencial químico electrónico (μ , en ua), dureza química (η , en ua) y electrofilia global (ω , en eV) del ácido fulmínico **18**, etileno **19**, N-óxidos de benzonitrilo **22** y 3-metilénftalimidias **23**.

	μ	η	ω
22a (Ar = 4-CF ₃ C ₆ H ₄)	-0.1590	0.1775	1.94
22e (Ar = 2,6-Cl ₂ C ₆ H ₃)	-0.1568	0.1761	1.90
acroleína (40)	-0.1610	0.1922	1.84
22b (Ar = 3-CF ₃ C ₆ H ₄)	-0.1549	0.1827	1.79
23a (X = 3-CF ₃ C ₆ H ₄)	-0.1467	0.1638	1.79
22g (Ar = 2,6-F ₂ C ₆ H ₃)	-0.1504	0.1807	1.70
22c (Ar = 4-ClC ₆ H ₄)	-0.1490	0.1784	1.69
23b (X = C ₆ H ₅)	-0.1374	0.1619	1.59
23c (X = CH ₂ C ₆ H ₅)	-0.1394	0.1674	1.58
23d (X = CH ₃)	-0.1392	0.1679	1.57
22d (Ar = C ₆ H ₅)	-0.1406	0.1847	1.46
22f (Ar = 2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂)	-0.1311	0.1791	1.31
ácido fulmínico (18)	-0.1249	0.2919	0.73
etileno (19)	-0.1239	0.2855	0.73

El ácido fulmínico **18** y el etileno **19** tienen valores de electrofilia idénticamente bajos, 0.73 eV. Ambos reactivos se clasifican como electrófilos marginales⁴¹⁴. Por tanto, se espera que reaccionen a través de una reacción de cicloadición 1,3-dipolar no polar. El N-óxido de benzonitrilo **22d** (Ar = C₆H₅) tiene un valor de electrofilia ω = 1.46 eV, con lo que se clasifica como un electrófilo fuerte⁴¹⁴. La sustitución del átomo de hidrógeno del ácido fulmínico **18** por un grupo fenilo sobre **22d**, incrementa notablemente su electrofilia. La inclusión de tres grupos electrón-dadores como los grupos metilo sobre el sustituyente fenilo, disminuye la electrofilia de **22f** (Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂) hasta 1.31 eV, lo que le convierte en el peor electrófilo de la serie de los NOB dada en la Tabla 12. Por otro lado, la inclusión de un grupo electrón-aceptor en la posición *para* o dos grupos en las posiciones *meta* del grupo fenilo, incrementa la electrofilia de los NOB. Algunos NOB sustituidos en posición 4 o en posiciones 2 y 6 se muestran en la Tabla 12. La electrofilia de los NOB aumenta con el carácter

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

electrón-aceptor de los sustituyentes: 1.69 eV **22c** (Ar = 4-ClC₆H₄), 1.70 eV **22g** (Ar = 2,6-F₂C₆H₃), 1.79 eV **22b** (Ar = 3-CF₃C₆H₄), 1.90 eV **22e** (Ar = 2,6-Cl₂C₆H₃) y 1.94 eV **22a** (Ar = 4-CF₃C₆H₄). A partir de estos valores, se pueden extraer algunas conclusiones de esta serie: *i*) la electrofilia de los NOB sustituidos con grupos electrón-aceptores, es mayor que la del N-óxido de benzonitrilo. *ii*) para la subserie de los NOB *para* sustituidos, el incremento de la electrofilia es C < CF₃, de acuerdo con el carácter electrón-aceptor del sustituyente. *iii*) para los derivados monosustituidos con CF₃, la sustitución sobre la posición 4, **22a**, hace que el NOB tenga mayor electrofilia que la sustitución sobre la posición 3, **22b**. *iv*) para los derivados del cloro, la sustitución en 2,6-, **22e**, produce un mayor incremento de la electrofilia que la sustitución sobre la posición 4, **22c**.

La electrofilia de la MFI modelo **23d** (Y = CH₃), $\omega = 1.57$ eV, está próxima a la de la molécula experimental **23c** (Y = CH₂Ph), $\omega = 1.58$ eV, con lo que pueden ser clasificadas como electrófilos fuertes. Estos elevados valores son consecuencia de la presencia del grupo carboxamida sobre las MFI **23**. La sustitución de grupos N-metil o N-bencil por un grupo fenilo, **23b**, o de un grupo 3-CF₃C₆H₄, **23a**, incrementa la electrofilia de la MFI hasta 1.59 y 1.79 eV, respectivamente, como consecuencia de la deslocalización del par solitario del nitrógeno sobre estos sustituyentes fenilo. El incremento de electrofilia, que puede relacionarse con la disminución del carácter nucleófilo de estas MFI, puede explicar la observación experimental de que, para **23b** (X = C₆H₅) y **23a** (X = 3-CF₃C₆H₄), la formación de las correspondientes oximas no se observó¹³⁷, indicando que en estos casos, el camino de reacción por pasos no es competitivo con la cicloadición 1,3-dipolar.

Recientemente se han estudiado las reacciones de Diels-Alder entre reactivos electrón-deficientes (dienos y dienófilos) dentro de la DFT⁴²⁴. Hemos mostrado que, a lo largo de una cicloadición polar, los reactivos localizados en la parte superior de la escala de electrofilia, fuerzan a los reactivos situados por debajo de ellos a comportarse como nucleófilos. Por tanto, a lo largo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre el NOB **22a** (Ar = 4-CF₃C₆H₄) y la MFI **23d** (X = CH₃), se espera que la carga neta fluya desde **23d**, que actuará como nucleófilo, hasta el NOB **22a**, que actuará como electrófilo. Hay que tener en cuenta que el ácido fulmínico **18** y el etileno **19** tienen valores de electrofilia bajos y, en consecuencia, ninguno de ellos actuará como un

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

electrófilo fuerte en una cicloadición polar. Este análisis está completamente de acuerdo con la TC encontrada a lo largo de la reacción entre el NOB **22a** y la MFI **23d** a través de los análisis NPA y ELF.

Finalmente, hay que destacar que, a pesar de la diferencia de electrofilia entre el NOB **22f**, $\omega = 1.31$ eV y la acroleína **40**, $\omega = 1.84$ eV, el proceso tiene un carácter polar muy bajo. Hay que tener en cuenta que la acroleína actuará como electrófilo a lo largo de las interacciones polares. Esto indica que estos NOB no tendrán tendencia alguna como actuar como nucleófilos en reacciones polares.

6.3.3.- CONCLUSIONES.

Se han estudiado, a nivel (U)B3LYP/6-31G*, los mecanismos de reacción entre el ácido fulmínico y el N-óxido de benzonitrilo y las 3-metilénftalimidias y acroleína para dar lugar a la formación de cicloadductos [3+2] y oximas. El análisis NBO y topológico de la ELF de los ET e intermedios explica correctamente la naturaleza electrónica, birradical o zwitteriónica de estas reacciones. Las energías, geometrías y estructuras electrónicas de todas las especies implicadas en los dos canales de reacción competitivos se han analizado para explicar los resultados experimentales. Algunas conclusiones que se pueden obtener de este estudio son:

i) Para estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, los mecanismos birradicalario (*Modelo I y III*) y zwitteriónico concertado (*Modelo II*) tienen energías similares. La energía de activación para el *Modelo II* es ligeramente superior a la del *Modelo I*.

ii) Mientras que para los *Modelos I y III*, las energías de activación asociadas con la formación de oximas a través del canal reactivo birradicalario son de 7.6 y 13.3 kcal/mol más altas en energía que la del canal concertado, para el *Modelo II*, con un mayor carácter polar, esta diferencia es solamente de 0.5 kcal/mol. Por tanto, únicamente en el *Modelo II*, la formación de oximas es competitiva con el camino de reacción concertado.

iii) La formación de las oximas **21** y **63** (*Modelo I y III*) y la oxima **60** (*Modelo II*) tienen distintos mecanismos, como consecuencia de la distinta naturaleza electrónica de

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

los correspondientes intermedios. Mientras que la conversión de los intermedios birradicalarios **IN1-III** y **IN5-III** en **21** y **63** supone un proceso de transferencia de hidrógeno, la conversión de los intermedios zwitteriónicos **IN2-III** y **IN3-III** en **60**, supone un proceso de transferencia de protón⁴²⁵.

iv) En el *Modelo II* de reacción, las barreras del proceso de transferencia de protón presentan un valor bajo, de 1.7 y 1.4 kcal/mol. Por tanto, la conversión de los intermedios **IN2-III** y **IN3-III** en el cicloadducto [3+2] **59** a través de la rotación del enlace C3-C4, no es competitiva. Hay que tener en cuenta que la barrera para la abstracción de hidrógeno en los intermedios **IN1-III** y **IN5-III** es de 9.2 y 12.9 kcal/mol, respectivamente.

v) La formación temprana de un enlace de hidrógeno en el camino de reacción polar por pasos del *Modelo II* de reacción favorece el ataque nucleófilo de la MFI sobre el NOB electrófilamente activado. Además, la carga positiva que se desarrolla en el etileno nucleófilo aumenta el carácter ácido del enlace C-H, favoreciendo la abstracción de hidrógeno subsiguiente. Por tanto, la formación del enlace de hidrógeno favorece tanto la formación del enlace C-C como la transferencia de protón. Hay que tener en cuenta que la adición de aminas a *N*-óxidos de nitrilo, con formación de las correspondientes amidoximas, tiene lugar a través de un proceso concertado.

vi) El análisis de los canales reactivos asociados a la formación de oximas en la reacción de los NOB con la acroleína revela que la formación de oximas no es competitiva con la cicloadición 1,3-dipolar. La baja TC encontrada en estas reacciones indica la nula participación de los NOB como nucleófilos hacia los etilenos electrófilamente activados.

En resumen, los resultados de nuestro estudio permiten establecer que el uso de *N*-óxidos de nitrilo electrófilamente activados frente a etilenos ricos en electrones, cambia el mecanismo de reacción desde un carácter birradicalario a uno zwitteriónico. En estos procesos polares, la formación de intermedios zwitteriónicos puede ser competitiva con la reacción de cicloadición 1,3-dipolar concertada, permitiendo la formación de las correspondientes oximas. En estos casos, tanto la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como la formación de oximas se caracteriza por el ataque

6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”.

nucleófilo inicial del doble enlace C-C rico en electrones del dipolarófilo sobre el átomo de carbono electrófilamente activado del N-óxido de nitrilo. El uso del índice de electrofilia sobre los reactivos se ha revelado como una herramienta efectiva para la predicción de la naturaleza polar de estas reacciones.

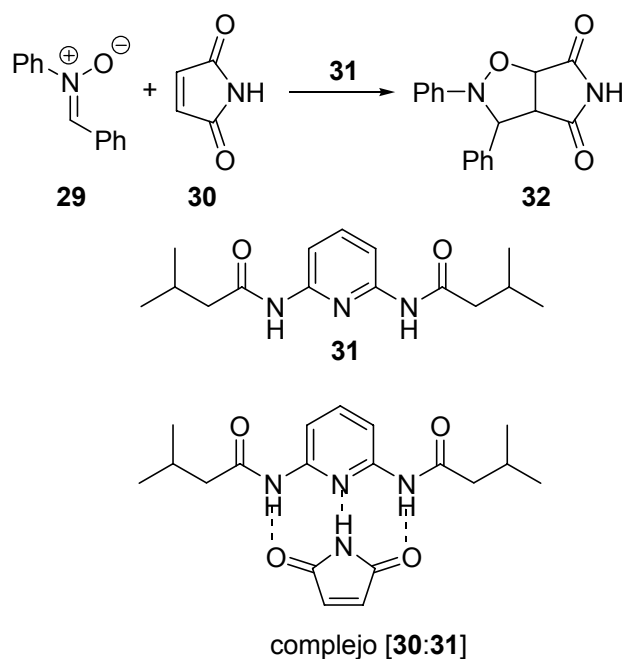
6.3.- ESTUDIO III: “Estudio de las cicloadiciones 1,3-dipolares de N-óxidos...”

6.4.- ESTUDIO IV.

“Estudio de la aceleración de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar mediante la formación de puentes de hidrógeno. Efecto de la sustitución simétrica en el dipolarófilo”.

6.4.1.- INTRODUCCIÓN.

Recientemente, D. Philp *et al.*⁴²⁶, han estudiado la aceleración de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la difenilnitrona **29** con la maleimida **30** empleando un receptor bisamida simple (ver Esquema 81). Las investigaciones cinéticas revelaron que la formación del complejo 1:1 incrementaba la velocidad de la cicloadición 5 veces. El origen de esta aceleración era la formación de enlaces de hidrógeno entre el receptor bisamida **31** y el dipolarófilo maleimida **30**.

**Esquema 81**

Nuestro interés acerca del mecanismo de las reacciones de cicloadición y especialmente por los efectos de los catalizadores sobre el curso de la reacción, nos animaron a realizar un estudio teórico de las reacciones estudiadas experimentalmente por Philp⁴²⁶. En el presente trabajo, se estudiarán las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de la difenilnitrona **29** con la maleimida **30** en ausencia y en presencia de la bisamida **66** como un modelo reducido de la bisamida **31** empleada por Philp, a través de métodos DFT a nivel B3LYP 6-31G* (ver Esquemas 82 y 83). Para comprender el pobre efecto catalítico encontrado en la reducción de la energía de activación debida al reconocimiento molecular, se realizará una exploración exhaustiva de la SEP y un análisis de los índices de reactividad. Finalmente, se estudiarán las reacciones de

cicloaddición 1,3-dipolar entre la *N*-metilfenilnitrona **72** y la acroleína **40** en ausencia y en presencia de pirocatecol **73** como modelos de la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar catalizada por la formación de enlaces de hidrógeno sobre dipolarófilos electrón-deficientes (ver Esquema 85).

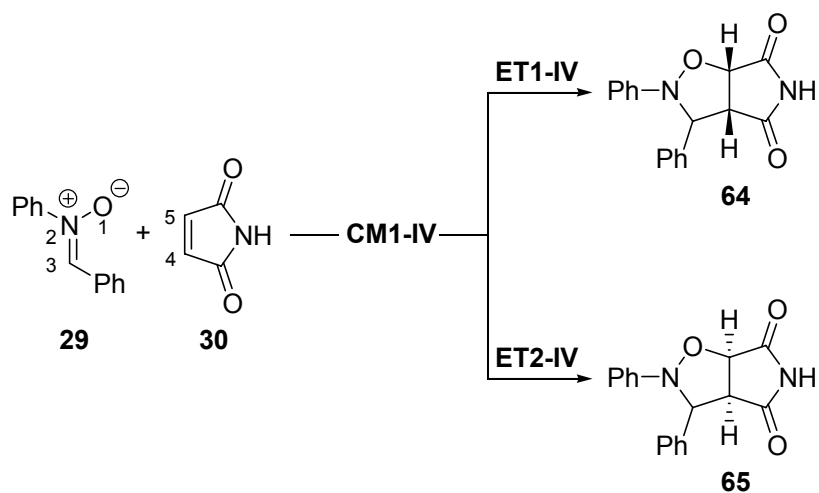
6.4.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En primer lugar, se analizarán los aspectos energéticos y los parámetros geométricos de los ET y su estructura electrónica en términos del OE y cargas naturales, para las reacciones de cicloaddición 1,3-dipolar de la difenilnitrona **29** y la maleimida **30** (Esquema 82) y de la nitrona **29** y el complejo maleimida:bisamida [**30:66**] (Esquema 83). Después, se realizará un análisis de los índices de reactividad de los reactivos implicados en estas cicloaddiciones. Finalmente, se estudiará la reacción entre la *N*-Metilfenilnitrona **72** y la acroleína **40** en ausencia y en presencia de pirocatecol **73**, como modelo computacional de las reacciones de cicloaddición 1,3-dipolar catalizadas por enlaces de hidrógeno de las nitronas con dipolarófilos activados electrófilamente (ver Esquema 85).

a) Análisis de la SEP de la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar entre la difenilnitrona 29 y la maleimida 30.

Debido a la sustitución asimétrica a lo largo del plano π de la maleimida **30**, son posibles dos canales reactivos estereoisoméricos relacionados con los modos de aproximación *endo* y *exo* de la maleimida **30** sobre el átomo de nitrógeno de la nitrona **29**. Ambos canales reactivos han sido considerados en el estudio. El análisis de la SEP de estas cicloaddiciones indica que se trata de procesos de formación concertada de enlaces. Se han localizado y caracterizado dos ET, **ET1-IV** y **ET2-IV**, y dos cicloadductos, **64** y **65**, asociados a los canales reactivos *endo* y *exo*, respectivamente. También se ha caracterizado una serie de complejos moleculares asociados con las etapas iniciales de las reacciones y situados en una región muy plana de la SEP que controla el acceso a los canales reactivos. Estos complejos moleculares son más estables que los reactivos aislados **29** + **30**. Hemos seleccionado el más estable de ellos, **CM1-IV**, como referencia para las energías de reacción. Los puntos estacionarios implicados en estas reacciones de cicloaddición 1,3-dipolar se resumen en el Esquema 82

junto con la numeración atómica. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 13, mientras que las geometrías de los ET se encuentran en la Figura 22.



Esquema 82

La energía del complejo molecular **CM1-IV** se encuentra 6.2 kcal/mol por debajo de la de los reactivos. Las energías de activación en fase gas asociadas a los dos canales reactivos estereoisoméricos, empleando **CM1-IV** como referencia, son: 18.2 (**ET1-IV**) y 19.2 (**ET2-IV**) kcal/mol. El canal *endo* tiene una preferencia de 1.0 kcal/mol sobre el *exo*. Estas cicloadiciones son exotérmicas en -13.3 (**64**) y -10.9 (**65**) kcal/mol.

Tabla 13. Energías total (E , en ua) y relativa (ΔE , en kcal/mol, relativa a los complejos moleculares respectivos) en fase gas y en diclorometano para las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas **29** y **72** con la maleimida **30**, la acroleína **40**, y los complejos [30:66] y [40:73].

	<i>fase gas</i>		<i>diclorometano</i>	
	E	ΔE	E	ΔE
29	-631.915866		-631.928389	
30	-359.428917		-359.443692	
66	-585.691150		-585.699991	
CM1-IV	-991.354598	0.0	-991.376466	0.0
ET1-IV	-991.325563	18.2	-991.347951	17.9
ET2-IV	-991.324072	19.2	-991.348030	17.8
64	-991.375831	-13.3	-991.398223	-13.7
65	-991.371974	-10.9	-991.395586	-12.0
[30:66]	-945.145461		-945.163076	
CM2-IV	-1577.071046	0.0	-1577.094670	0.0
ET3-IV	-1577.044816	16.5	-1577.069155	16.0
ET4-IV	-1577.043682	17.2	-1577.069708	15.7
67	-1577.093912	-14.3	-1577.118205	-14.8
68	-1577.091077	-12.6	-1577.116310	-13.6
72	-440.162022		-440.174214	
40	-191.911973		-191.918785	
73	-382.681621		-382.696254	
CM3-IV	-632.095146	0.0	-632.109616	0.0
ET5-IV	-632.068179	16.9	-632.082213	17.2
74	-632.111732	-10.4	-632.124048	-9.1
[40:73]	-574.603907		-574.616976	
CM4-IV	-1014.794536	0.0	-1014.810027	0.0
ET6-IV	-1014.777756	10.5	-1014.792421	11.0
75	-1014.807011	-7.8	-1014.823113	-8.2

Las geometrías de los ET implicados en estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se encuentran en la Figura 22. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en los ET concertados son 2.086 y 2.135 Å para **ET1-IV** y 1.995 y 2.242 Å para **ET2-IV**, respectivamente. La magnitud de la asincronía en la formación de los dos enlaces σ se puede calcular según $\Delta r = [d(O1-C5)-d(C3-C4)]$. La asincronía en los ET es de 0.05 en **ET1-IV** y 0.25 en **ET2-IV**. El ET más favorable, **ET1-IV**, es más sincrónico que **ET2-IV**.

Los valores del OE entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en los ET asociados a estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar son 0.37 y 0.40 para **ET1-IV** y 0.40 y 0.35 para **ET2-IV**. Estos valores indican que se trata de un proceso sincrónico de formación de enlaces.

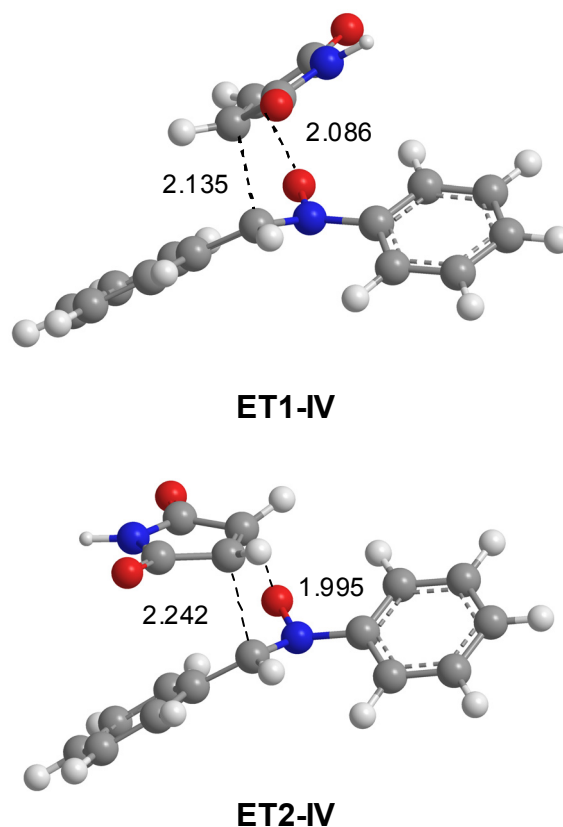


Figura 22. Estructuras de los ET implicados en los canales reactivos *endo* y *exo* de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **29** y la maleimida **30**. Las distancias se dan en Å.

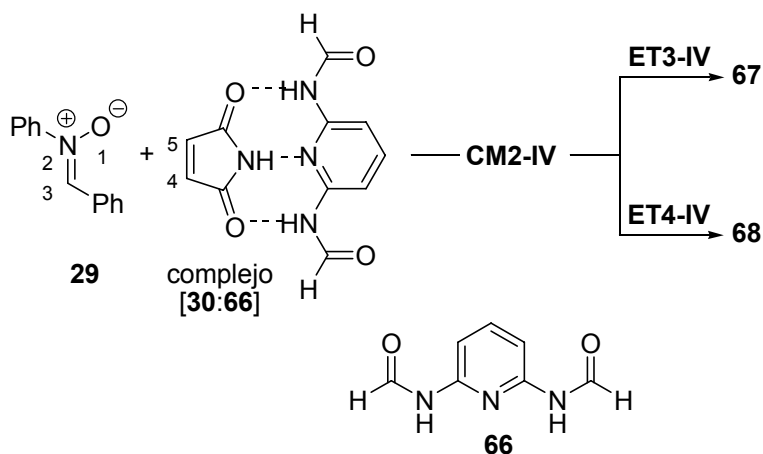
El análisis de población natural, nos permite evaluar la TC a lo largo de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Las cargas naturales se dividen entre el dipolo **29** y el dipolarófilo **30**. La carga transferida en el ET desde la nitrona **29** a la maleimida **30** es 0.09 e en **ET1-IV** y 0.08 e en **ET2-IV**. Estos pequeños valores indican el bajo carácter polar de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar.

Los efectos del solvente se han considerado a través de cálculos puntuales B3LYP/6-31G* sobre las geometrías en fase gas empleando diclorometano como solvente. Las energías totales y relativas se recogen en la Tabla 13. En diclorometano, todas las especies se estabilizan entre 8 y 15 kcal/mol. Los ET y los cicloaductos están ligeramente más estabilizados que **CM1-IV**. Como consecuencia de esto, la energía de activación para estas cicloadiciones disminuye hasta 17.9 (**ET1-IV**) y 17.8 (**ET2-IV**). **ET2-IV** es 0.1 kcal/mol menor en energía que el ET *endo* **ET1-IV**, aunque ambos canales reactivos presentan una energía de activación muy similar. Estos resultados energéticos están de acuerdo con el mayor momento dipolar del ET *exo* **ET2-IV** (4.35 D), respecto al del ET *endo* **ET1-IV** (3.46 D).

b) Análisis de la SEP para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la difenilnitrona 29 y el complejo maleimida:bisamida [30:66].

La maleimida **30** forma un complejo 1:1 con la bisamida **66**, nombrado como [**30:66**], a través de un eficiente reconocimiento molecular. La geometría del complejo maleimida:bisamida [**30:66**] se ofrece en la Figura 23. En fase gas, este complejo es 15.9 kcal/mol más estable que los dos reactivos por separado. Esta gran estabilización es consecuencia de los tres enlaces de hidrógeno formados entre el oxígeno carbonílico de la maleimida **30** y los dos hidrógenos amídicos de la bisamida **66** y entre el átomo de hidrógeno de **30** y el átomo de nitrógeno de **66**. Para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **29** y el complejo [**30:66**], son posibles dos canales reactivos estereoisoméricos: el *endo* y el *exo*, que han sido considerados en el presente trabajo. El análisis de la SEP para estas cicloadiciones indica que se trata de procesos concertados de formación de enlaces. Se han localizado y caracterizado dos ET, **ET3-IV** y **ET4-IV** y dos cicloaductos [3+2], **67** y **68**. Además, se han localizado una serie de complejos moleculares que son más estables que los reactivos aislados de entre los cuales se ha elegido el complejo nitrona **29** + complejo [**30:66**], nombrado como **CM2-**

IV, como referencia para las energías de reacción. Los puntos estacionarios implicados en estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se resumen en el Esquema 83 junto con la numeración atómica. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 13 y las geometrías de los ET se muestran en la Figura 24.



Esquema 83

La energía del complejo molecular **CM2-IV** se encuentra 6.1 kcal/mol por debajo de la de los reactivos. Las energías de activación en fase gas asociadas a los dos canales reactivos estereoisoméricos de **CM2-IV** son 16.5 (**ET3-IV**) y 17.2 (**ET4-IV**) kcal/mol, respectivamente. A lo largo del canal reactivo *endo* más favorable, la energía de activación asociada a **ET3-IV** es solamente 0.7 kcal/mol menor que la asociada a **ET1-IV** (ver Tabla 13). A pesar de la gran estabilización debida a la formación del complejo maleimida:bisamida **[30:66]**, estos resultados energéticos evidencian la baja aceleración de la reacción inducida por la formación de enlaces de hidrógeno. Además, hay una pérdida de la selectividad *endo* con la formación del complejo. Estas cicloadiciones son exotérmicas en -14.3 (**67**) y -12.6 (**68**) kcal/mol.

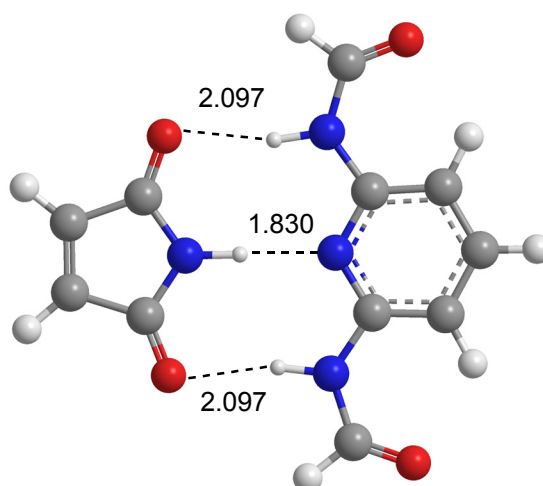


Figura 23. Estructura del complejo [30:66]. Las distancias se dan en Å.

El complejo [30:66] tiene una disposición plana en la que las dos moléculas quedan unidas a través de tres enlaces de hidrógeno (ver Figura 23). Las longitudes entre los oxígenos carbonílicos de **30** y los hidrógenos amídicos de **66** son de 2.097 Å, mientras que la distancia entre el hidrógeno amídico de **30** y el nitrógeno piridínico de **66** es de 1.830 Å. Por tanto, existe una gran interacción a través del enlace de hidrógeno entre el nitrógeno piridínico de **66** y el hidrógeno amídico de **30**. Hay que tener en cuenta que este enlace de hidrógeno puede desactivar la maleimida **30** como electrón-aceptor debido al incremento en la deslocalización del par solitario del nitrógeno de la maleimida sobre los dos grupos carbonilo (ver después).

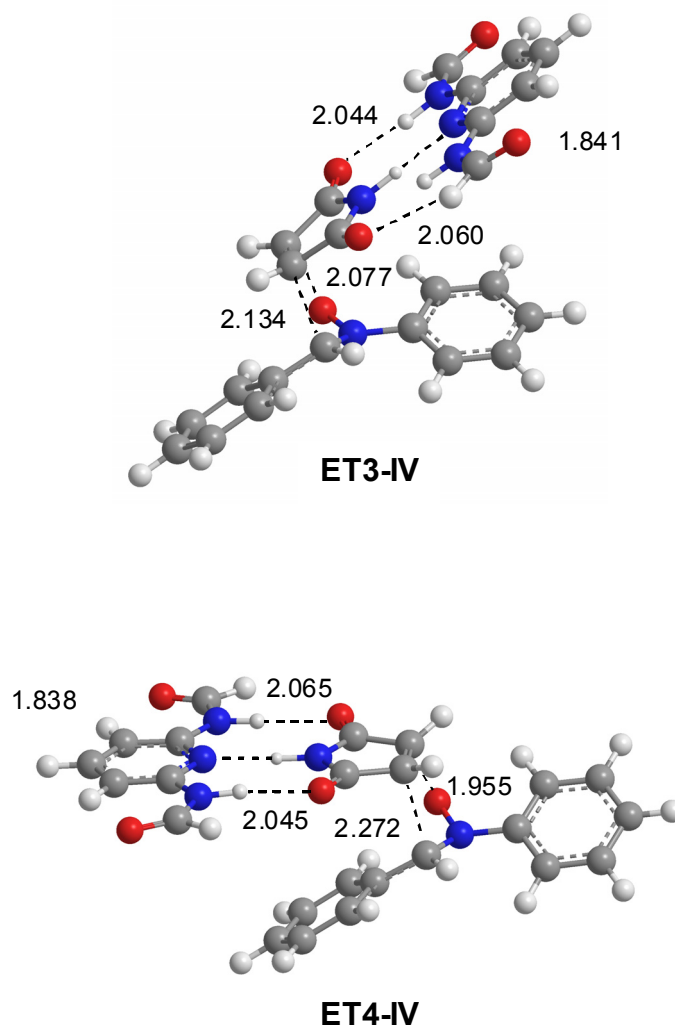


Figura 24. Estructuras de los ET implicados en los canales reactivos *endo* y *exo* de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **29** y el complejo **[30:66]**. Las distancias se dan en Å.

Las geometrías de los ET implicados en estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar se encuentran en la Figura 24. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en estos ET concertados son de 2.077 y 2.134 Å para **ET3-IV** y 1.955 y 2.272 Å para **ET4-IV**, respectivamente. Estos valores están próximos a los obtenidos para **ET1-IV** y **ET2-IV**. La asincronía de estos ET es 0.06 para **ET3-IV** y 0.28 para **ET4-IV**. El ET más favorable, **ET3-IV**, es más sincrónico que **ET4-IV**. La formación del complejo **[30:66]** no causa ningún cambio relevante en la geometría de los ET, en los que las longitudes O···H de los enlaces de hidrógeno son

0.04-0.05 Å más cortas que en **CM2-IV** y la longitud del enlace de hidrógeno H...N se incrementa en 0.01 Å.

Los valores del OE entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en los ET son de 0.37 y 0.40 en **ET3-IV** y 0.40 y 0.35 en **ET4-IV**. Estos valores son similares a los asociados a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre **29** y **30** e indican que se trata de procesos sincrónicos de formación de enlaces.

La TC en los ET desde la nitrona **29** hacia el complejo [**30:66**] es de 0.12 e para **ET3-IV** y 0.11 e para **ET4-IV**. Estos valores, ligeramente mayores que los encontrados para **ET1-IV** y **ET2-IV**, indican el bajo carácter polar de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. El ligero incremento en la TC puede relacionarse con el mayor carácter electrófilo del complejo [**30:66**] frente a la maleimida **30** (ver después).

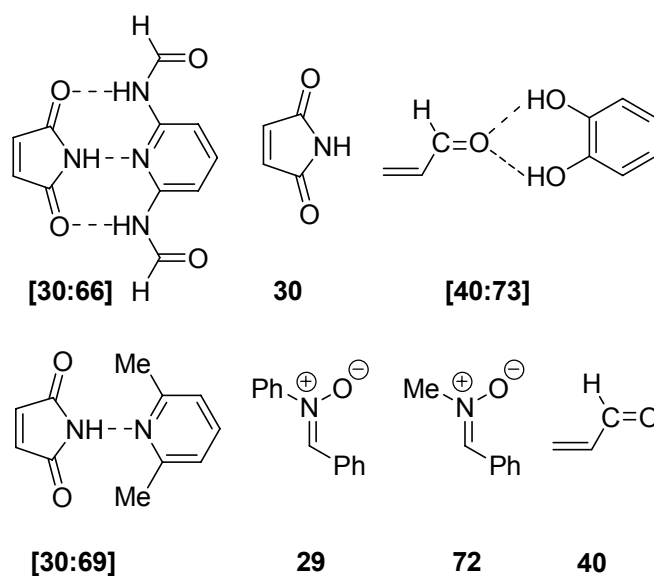
También se han considerado los efectos del solvente en estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre la difenilnitrona **29** y el complejo [**30:66**]. Las energías totales y relativas se indican en la Tabla 13. En diclorometano, todas las especies se estabilizan entre 6 y 16 kcal/mol con lo que los ET y cicloadductos quedan ligeramente más estabilizados que **CM2-IV**. Como consecuencia, en diclorometano, las energías de activación disminuyen hasta 16.0 (**ET3-IV**) y 15.7 (**ET4-IV**) kcal/mol (ver Tabla 13). En diclorometano, el canal reactivo asociado a **ET4-IV** es 0.3 kcal/mol menor en energía que el asociado a **ET3-IV**, con lo que la reacción es ligeramente *exo* selectiva. Estos resultados energéticos están de acuerdo con el mayor momento dipolar de **ET4-IV** (8.74 D) frente a **ET3-IV** (7.21 D). Estos momentos dipolares son mayores que los encontrados para **ET1-IV** y **ET2-IV** debido a la presencia del compuesto polar bisamida **66**.

c) Análisis de los índices de reactividad.

En la Tabla 14, se presentan las propiedades estáticas globales^{412,414,422}: el potencial químico electrónico μ , la dureza química η y la electrofilia global ω de la nitrona **29**, la maleimida **30** y el complejo [**30:66**], en tanto que la electrofilia global, ω_k sobre los centros etilénicos de los dipolarófilos se presenta en el Esquema 84.

Tabla 14. Potencial químico electrónico μ , en ua, dureza química η , en ua y electrofilia global ω , en eV, de las nitronas **29** y **72**, la maleimida **30**, la acroleína **40** y los complejos [30:66], [30:69] y [40:73].

	μ	η	ω
complejo [30:66]	-0.1741	0.1106	3.73
complejo [40:73]	-0.1449	0.0942	3.03
maleimida (30)	-0.1870	0.1739	2.74
complejo [30:69]	-0.1682	0.1650	2.33
acroleína (40)	-0.1610	0.1922	1.84
difenilnitrona (29)	-0.1312	0.1405	1.67
nitrona $\text{CH}_2=\text{NH}^+-\text{O}^-$	-0.1260	0.2038	1.06
<i>N</i> -metilfenilnitrona (72)	-0.1142	0.1945	0.91



El potencial químico electrónico de la difenilnitrona **29**, -0.1312 ua, es menor que el de la maleimida **30**, -0.1870 ua y la del complejo [30:66], -0.1741 ua, lo que indica que, a lo largo de la cicloadición polar, la TC neta tendrá lugar desde **29** hasta **30** ó [30:66].

La electrofilia de la nitrona más sencilla ($\text{CH}_2=\text{NH}^+-\text{O}^-$), es 1.06 eV, con lo que se clasifica como un electrófilo moderado dentro de la escala de electrofilia⁴¹⁴. La inclusión de dos grupos fenilo en la nitrona, incrementan la electrofilia de la

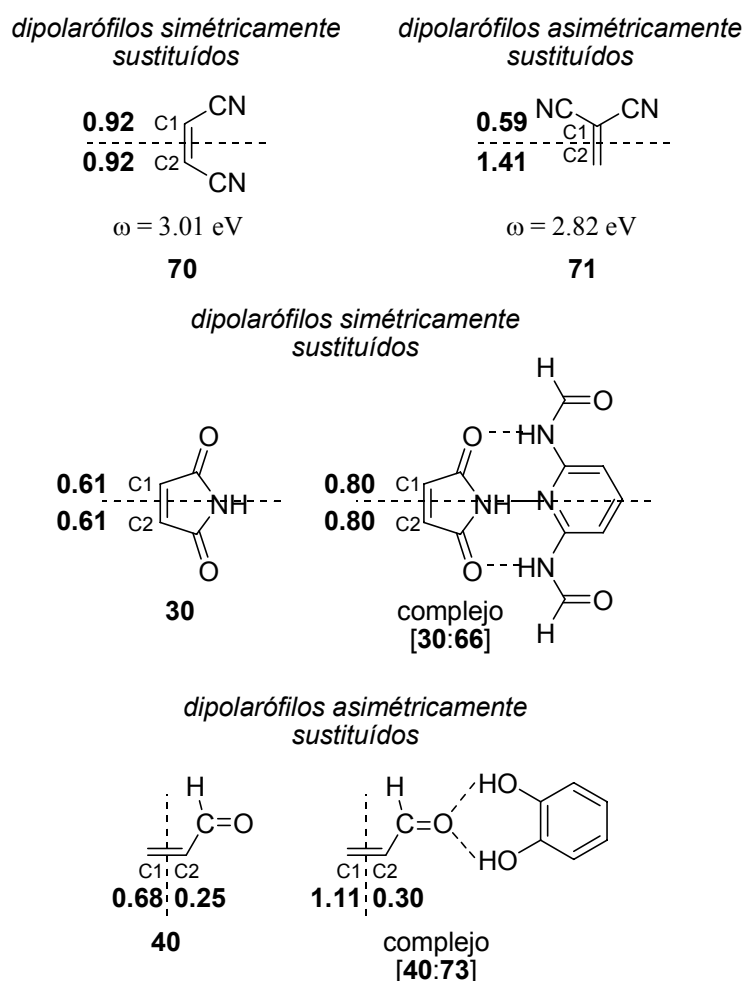
difenilnitrona **29** hasta 1.67 eV, con lo que pasa a clasificarse como un electrófilo fuerte. Por otro lado, la maleimida **30** tiene un poder electrófilo de 2.74 eV, con lo que queda dentro de los electrófilos fuertes. La complejación de la bisamida **66** a la maleimida **30** aumenta la electrofilia del complejo [30:66] correspondiente hasta 3.73 eV, lo que le sitúa como el mejor electrófilo de la serie dada en la Tabla 14. A pesar de esto, la formación del complejo [30:66] únicamente aumenta 5 veces la velocidad de reacción⁴²⁶.

Finalmente, se consideró el estudio del complejo [30:69] formado por la maleimida **30** y la 2,6-dimetilpiridina **69** para comprender la contribución de los enlaces de hidrógeno entre el átomo de hidrógeno de la maleimida **30** y el átomo de nitrógeno de la bisamida **66** a la electrofilia global del complejo [30:66]. En este complejo, los dos grupos amida de **66** han sido reemplazados por dos grupos metilo. La longitud del enlace de hidrógeno en el complejo [30:69] es de 1.918 Å. El poder electrófilo del complejo [30:69] es de 2.33 eV. La formación del enlace de hidrógeno H⁺⋯N disminuye, por tanto, la electrofilia de la maleimida **30** en 0.41 eV. Entonces, mientras que los dos enlaces de hidrógeno O⁺⋯H del complejo [30:66] aceleran la reacción de cicloadición 1,3-dipolar a través del incremento de la electrofilia de la maleimida **30**, la formación del puente de hidrógeno H⁺⋯N, causa un efecto desactivante. Este hecho puede ser explicado por un aumento de la deslocalización del par solitario del nitrógeno amídico sobre los dos grupos carbonilo de la maleimida **30** a causa de la formación del enlace de hidrógeno H⁺⋯N.

La pobre aceleración de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar está relacionada con la simetría de la maleimida **30** y del complejo [30:66]. La sustitución simétrica sobre el dipolarófilo se asocia a la posición relativa de los sustituyentes sobre el esqueleto etilénico. De este modo, mientras que la sustitución sobre los C1 y C2 del etileno corresponde a un dipolarófilo simétricamente sustituido, la disustitución sobre el C1 corresponde a un dipolarófilo asimétricamente sustituido (ver Esquema 84).

Recientemente, se han estudiado los efectos de la sustitución simétrica sobre la energía de activación en reacciones de Diels-Alder de la serie de derivados del cianoetileno analizando su SEP y los índices de electrofilia global y local de los reactivos⁴²⁷. El maleonitrilo **70** simétricamente sustituido es 1000 veces menos reactivo

que el 1,1-dicianoetileno **71** asimétrico⁴²⁸. Hay que tener en cuenta que el poder electrófilo del maleonitrilo, 3.01 eV, es mayor que el del 1,1-dicianoetileno **71**, 2.82 eV (ver Esquema 84)⁴²⁷. A pesar de esto, mientras que la sustitución asimétrica de dos grupos electrón-aceptores ciano sobre la posición C1 incrementa de forma cooperativa la electrofilia sobre el carbono β -conjugado del 1,1-dicianoetileno **71** (el carbono C2), la sustitución simétrica del maleonitrilo **70** hace que cada grupo ciano active principalmente el carbono β -conjugado. Como consecuencia de esto, la electrofilia local, ω_k , sobre el carbono β -conjugado del 1,1-dicianoetileno **71**, 1.41 eV, es mayor que la del maleonitrilo **70** sobre las posiciones C1 y C2, 0.92 eV, lo que indica una mayor activación electrófila sobre el primero (ver Esquema 84)⁴²⁷.



Electrofilias locales, ω_k , sobre las posiciones etilénicas, en eV.

Esquema 84

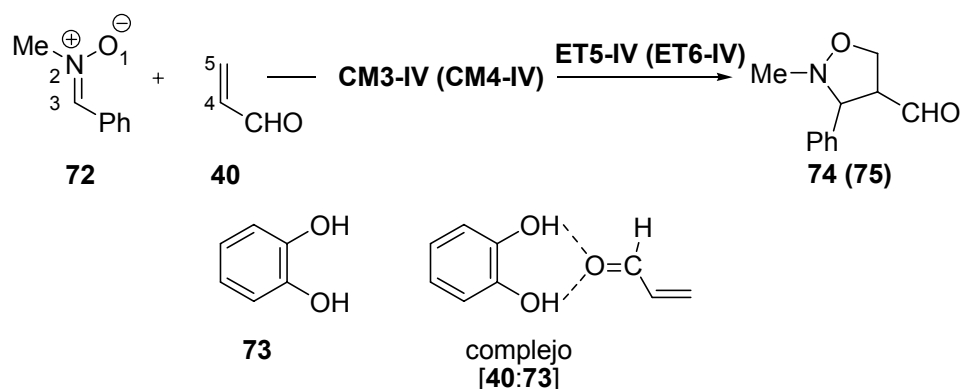
La electrofilia local^{351,421,429,430} sobre las posiciones simétricas C1 y C2 de la maleimida **30** y el complejo [30:66] son $\omega_k = 0.61$ y 0.81 eV, respectivamente (ver Esquema 84). Por tanto, a pesar de que el reconocimiento molecular mediado por enlaces de hidrógeno incrementa la electrofilia global de la maleimida **30** en 0.99 eV, las electrofilias locales sobre los sitios reactivos, los carbonos C1 y C2, se incrementan en 0.19 eV únicamente. Este comportamiento, que es similar al encontrado para el maleonitrilo **70**, es el responsable de la baja aceleración observada por D. Philp⁴²⁶.

d) ¿Cómo pueden acelerar los enlaces de hidrógeno las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas?

Hemos mostrado que el pobre efecto catalítico del reconocimiento molecular se debe a la sustitución simétrica del complejo [30:66], que disminuye la capacidad electrófila del dipolarófilo, a pesar de la gran activación de la electrofilia global. Además, el gran carácter electrófilo de la difenilnitrona **29** indica que ésta actuará como un nucleófilo débil. Estos factores parecen ser responsables de los resultados experimentales. Para confirmar nuestro análisis, hemos estudiado las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre la *N*-metilfenilnitrona **72** y la acroleína **40** en ausencia y en presencia de pirocatecol **73**, como un modelo teórico de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de nitronas catalizadas por enlaces de hidrógeno con dipolarófilos activados electrófilamente asimétricamente sustituidos (ver Esquema 85). Hay tres características en el modelo de reacción seleccionado que pueden inducir una gran aceleración: *i*) la electrofilia de la *N*-metilfenilnitrona **72**, $\omega = 0.91$ eV, es menor que la de la difenilnitrona **29**, $\omega = 1.67$ eV (ver Tabla 14); por tanto, se espera que la nitrona **72** sea mejor nucleófilo que la difenilnitrona **29**, *ii*) aunque la acroleína **40** tiene únicamente un grupo electrón-aceptor, la activación electrófila de la posición C1 no sustituida es mayor que la de las posiciones etilénicas de la maleimida **30** (ver Esquema 84) y *iii*) los dos grupos OH del pirocatecol **73** pueden formar dos enlaces de hidrógeno con el oxígeno carbonílico de la acroleína **40**, permitiendo una clara aceleración de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar a través de una gran activación electrófila del carbono β -conjugado.

Para estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar, son posibles dos canales reactivos estereoisoméricos: el *endo* y el *exo*. Únicamente se ha considerado en este

caso el canal reactivo *endo*. Además, debido a la asimetría del dipolo y dipolarófilo, son posibles dos canales reactivos regioisoméricos, relacionados con la aproximación del oxígeno O1 o del carbono C3 de la nitrona **72** a la posición β -conjugada de la acroleína **40**, permitiendo la formación de dos cicloaductos [3+2] regioisoméricos⁴³¹. En el presente trabajo, hemos estudiado el primer modo de aproximación de los reactivos. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **72** y la acroleína **40** tiene lugar a lo largo de un proceso concertado, con lo que se ha localizado y caracterizado un ET, **ET5-IV** y un cicloaducto [3+2], **74**. Además, existe una serie de complejos moleculares sobre la superficie de energía potencial para la reacción entre **72** y **40**, de los que hemos seleccionado **CM3-IV** como referencia para la energía de reacción. Los puntos estacionarios involucrados en esta reacción de cicloadición 1,3-dipolar se recogen en el Esquema 85 junto con la numeración atómica. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 13 y la geometría de los ET se encuentra en la Figura 25.

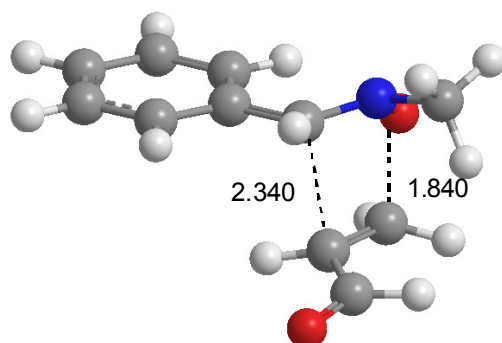


Esquema 85

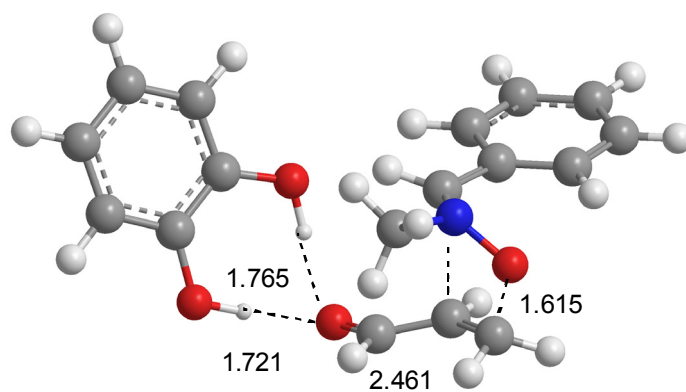
El complejo molecular **CM3-IV** se encuentra 13.3 kcal/mol por debajo de los reactivos. Por tanto, este complejo molecular es 7.1 kcal/mol más estable que **CM1-IV**. En **CM3-IV**, las dos moléculas de los reactivos se disponen de forma paralela con una distancia de 3.0 Å entre ellas. La distancia más corta corresponde a la que hay entre el átomo de oxígeno polarizado O1 de la nitrona **72** y el carbono β -conjugado de la acroleína **40**. La energía de activación en fase gas asociada a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **72** y la acroleína **40** a través de **ET5-IV** es de 16.9 kcal/mol. La barrera de esta reacción de cicloadición 1,3-dipolar es 1.3 kcal/mol menor que la de

la reacción entre la difenilnitrona **29** y la maleimida **30** a través de **ET1-IV**. La cicloadición es exotérmica en -10.4 kcal/mol.

La geometría de **ET5-IV** se da en la Figura 25. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en el ET son 1.840 y 2.340 Å, respectivamente. La longitud del enlace que se forma sobre el carbono β -conjugado de la acroleína **40** es más corta que la del enlace que tiene lugar sobre la posición α ⁴²². La asincronía en **ET5-IV** es 0.50. Por tanto, mientras **ET1-IV** corresponde a un proceso concertado síncrono, **ET5-IV** corresponde a un proceso concertado asíncrono como consecuencia de la asimetría del dipolarófilo activado electrófilamente⁴²².



ET5-IV



ET6-IV

Figura 25. Estructuras de los ET implicados en los canales reactivos *endo* de la reacción entre la nitrona **72** y la acroleína **40**, **ET5-IV**, y la reacción entre la nitrona **72** y el complejo [40:73], **ET6-IV**. Las distancias se dan en Å.

Los valores del OE entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en **ET5-IV** son 0.51 y 0.30, respectivamente. La TC en **ET5-IV**, tiene lugar desde la nitrona **72** a la acroleína **40** y toma un valor de 0.09 e. Este valor bajo es similar al encontrado para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la difenilnitrona **29** y la maleimida **30**.

Finalmente, se estudió el canal reactivo endo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **72** y el complejo acroleína:pirocatecol [**40:73**] para encontrar el papel de la formación de enlaces de hidrógeno sobre los dipolarófilos asimétricos. Esta cicloadición es un proceso concertado, con lo que se localizó y caracterizó un ET, **ET6-IV**, y un cicloadducto [3+2], **75**. También se localizó y caracterizó un complejo molecular, **CM4-IV**. Los puntos estacionarios implicados en esta reacción de cicloadición 1,3-dipolar se encuentran en el Esquema 85 junto con la numeración atómica. Los resultados energéticos se ofrecen en la Tabla 13, mientras que la geometría del ET se muestra en la Figura 25.

El pirocatecol **73** forma un complejo 1:1, nombrado como [**40:73**], con la acroleína **40** a través de la formación de enlaces de hidrógeno entre los dos grupos OH de **73** y el oxígeno carbonílico de **40**. En fase gas, este complejo es 6.5 kcal/mol más estable que los dos reactivos aislados. Por tanto, la formación del complejo con bisamida [**30:66**] es 9.5 kcal/mol más favorable termodinámicamente que la formación del complejo con pirocatecol [**40:73**].

El complejo molecular **CM4-IV** se encuentra 18.0 kcal/mol debajo de los reactivos. Tal como sucede con **CM3-IV**, en **CM4-IV**, las moléculas de reactivos se disponen de forma paralela con una distancia mínima de 2.86 Å entre ellas. La distancia corresponde a la existente entre el átomo de oxígeno polarizado de la nitrona **72** y la posición β -conjugada de la acroleína **40**. Esta distancia, más corta que para **CM3-IV**, indica una mayor interacción entre las moléculas **40** y **73**, hecho que concuerda con la mayor estabilización de **CM4-IV** respecto **CM3-IV**.

La energía de activación en fase gas asociada a la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **72** y el complejo [**40:73**] a través de **ET6-IV** es 10.5 kcal/mol. Por tanto, la formación de enlaces de hidrógeno sobre el dipolarófilo asimétrico disminuye la energía de activación de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en 6.4

kcal/mol. La estabilización causada por los dos puentes de hidrógeno sobre el átomo de oxígeno de la acroleína **72** es 4.7 kcal/mol mayor que la causada por los tres enlaces de hidrógeno en la reacción del complejo bisamida [**30:66**]. La reacción es exotérmica en -7.8 kcal/mol. Estos resultados energéticos permiten asegurar que la formación de puentes de hidrógeno sobre los dipolarófilos activados electrófilamente sustituidos de forma asimétrica producen un mayor efecto catalítico que sobre los sustituidos simétricamente.

La geometría de **ET6-IV** se ofrece en la Figura 25. La longitudes de los enlaces que se están formando entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en el ET es de 1.615 y 2.461 Å, respectivamente. La longitud del enlace que se forma sobre el carbono β -conjugado de la acroleína **40** es más corto que el que se forma sobre la posición α . Este proceso puede ser considerado como una adición de tipo Michael de la nitrona **72**, actuando como nucleófilo, sobre el carbono β -conjugado de la acroleína **40**, con el cierre de anillo subsiguiente. En **ET6-IV**, las longitudes de los dos enlaces de hidrógeno, 1.721 y 1.765 Å, son más cortas que las correspondientes al complejo [**40:73**], 2.130 y 1.863 Å. Es interesante remarcar que, mientras que en este complejo, los dos enlaces de hidrógeno no presentan la misma interacción con el átomo de oxígeno carbonílico, en **ET6-IV** los dos puentes de hidrógeno presentan la misma interacción. Hay que tener en cuenta que las longitudes de estos enlaces de hidrógeno son aproximadamente 0.3 Å más cortas que las de **ET3-IV**. Este hecho es consecuencia de la carga negativa que se forma sobre el átomo de oxígeno carbonílico de la acroleína **40** a lo largo de la cicloadición, que es precisamente una de las causas de la aceleración debida a la formación asimétrica de enlaces de hidrógeno.

Los valores del OE entre los átomos O1 y C5 y C3 y C4 en **ET6-IV** son 0.68 y 0.22, respectivamente. **ET6-IV** es más asíncrono y está más avanzado que el ET no catalizado **ET5-IV**. La TC en **ET6-IV** desde la nitrona **72** hacia el complejo [**40:73**] es de 0.24 e. Este valor indica que este ET tiene cierto carácter zwitteriónico. La formación de dos enlaces de hidrógeno sobre el oxígeno carbonílico aumenta la electrofilia de la acroleína **40** favoreciendo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar a través de un proceso de formación de enlaces más polar y asíncrono.

Los efectos del solvente de estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre la nitrona **72** y la acroleína **40** y entre **72** y el complejo [**40:73**] también se han considerado. Las energías totales y relativas se encuentran en la Tabla 13. En diclorometano, todas las especies se estabilizan entre 4 y 10 kcal/mol. Los complejos moleculares están más estabilizados que los correspondientes ET y cicloadductos, por tanto, la energía de activación de estas cicloadiciones aumenta hasta 17.2 (**ET5-IV**) y 11.0 (**ET6-IV**) kcal/mol. En diclorometano, la reducción de las energías de activación a causa de la formación de enlaces de hidrógeno aumenta hasta 6.1 kcal/mol. Hay que tener en cuenta que, para la reacción en la que interviene la bisamida **5**, esta reducción es de 1.9 kcal/mol.

Finalmente, en la Figura 26 se ofrece una representación esquemática de los perfiles de energía del canal reactivo *endo* de las cuatro reacciones de cicloadición 1,3-dipolar estudiadas. A partir de ella, se pueden obtener dos conclusiones principalmente: *i)* los ET asociados a las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en las que intervienen dipolarófilos electrón-deficientes asimétricos, **ET5-IV** y **ET6-IV**, están más bajos en energía que los ET en los que intervienen dipolarófilos simétricos, **ET1-IV** y **ET3-IV**, respectivamente y *ii)* la formación de enlaces de hidrógeno sobre dipolarófilos asimétricos causa una aceleración mayor, **ET6-IV** respecto **ET5-IV**, que sobre los simétricos, **ET3-IV** respecto **ET1-IV**.

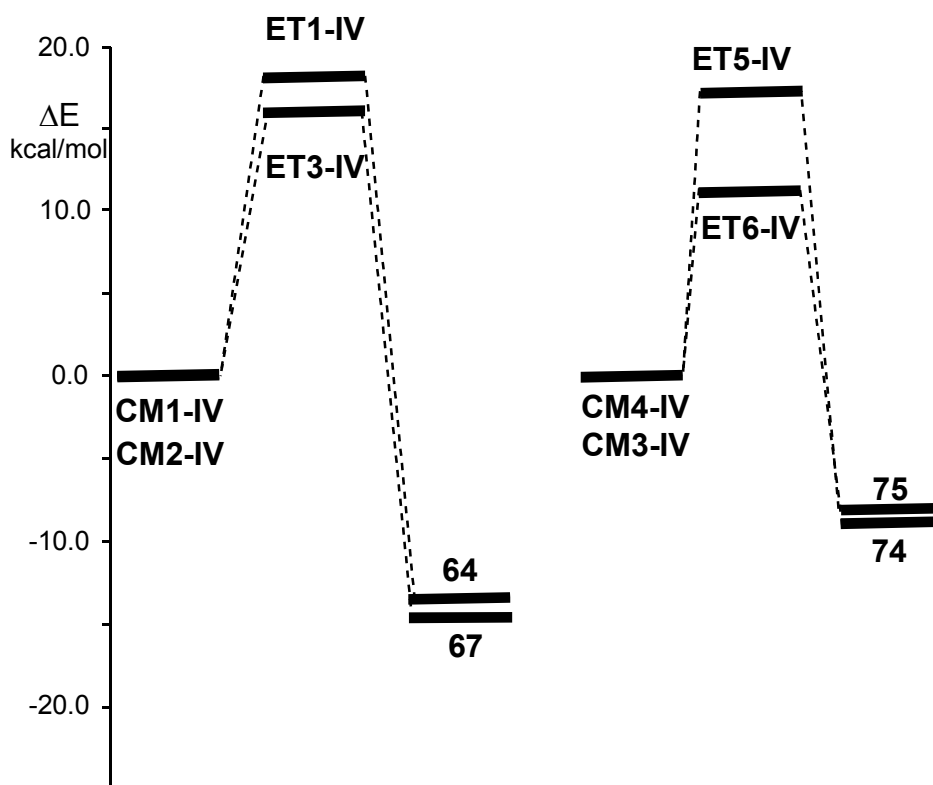


Figura 26. Perfiles de reacción, en diclorometano, para los canales reactivos *endo* de las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas **29** y **72** con la maleimida **30**, la acroleína **40** y los complejos [**30:66**] y [**40:73**].

6.4.3.- CONCLUSIONES.

En la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre la difenilnitrona y el complejo maleimida:bisamida, el reconocimiento molecular de la maleimida por parte del receptor bisamida favorece termodinámicamente la formación del complejo a través de la formación de tres enlaces de hidrógeno, pero éstos no son capaces de producir una reducción eficiente de la energía de activación para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. La formación del complejo reduce la energía de activación en 1.7 kcal/mol únicamente. Además, estas reacciones de cicloadición 1,3-dipolar no presentan una estereoselectividad clara. El análisis de la electrofilia global y local sobre los dipolarófilos simétricamente sustituidos indica las causas de la pobre aceleración encontrada por D. Philp: mientras que la formación del complejo incrementa la electrofilia global de la maleimida en 0.9 eV, la activación de los dos centros reactivos del dipolarófilo es de 0.2 eV únicamente.

6.4.- ESTUDIO IV: “Estudio de la aceleración de las reacciones de...”.

Para contrastar nuestro análisis, hemos estudiado la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la *N*-metilfenilnitrona y la acroleína, un dipolarófilo asimétrico activado electrófilamente, tanto en ausencia como en presencia de pirocatecol. En este caso, mientras que la formación del complejo aumenta la electrofilia global de la acroleína en 1.2 eV, la activación local de la posición conjugada del compuesto carbonílico α,β -insaturado es de 0.4 eV. Este hecho hace que la reacción tenga lugar a través de un proceso altamente asíncrono de formación de enlaces con un carácter polar. Para esta reacción, se observa una gran reducción de 6.4 kcal/mol en la energía de activación a causa de la formación de enlaces de hidrógeno.

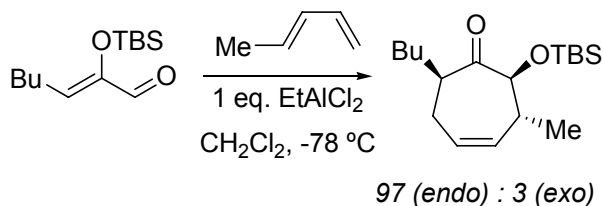
6.5.- ESTUDIO V.

“Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por ácidos de Lewis de las 2-sililoxiacroleínas”.

6.5.1.- INTRODUCCIÓN.

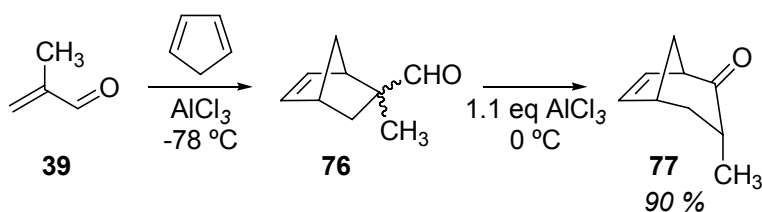
En el año 2001, Aungst y Funk²⁴⁶ estudiaron las cicloadiciones [4+3] catalizadas por ácidos de Lewis que experimentan los 2-trialquililoxi-aldehídos α,β -insaturados con los dienos conjugados. En la mayoría de casos, estas cicloadiciones [4+3] transcurrían con una excelente regio y/o estereoselectividad (Esquema 86) pudiendo extraerse de ellas varias conclusiones:

- En todos los casos, el grupo sililo se transfiere al oxígeno aldehídico.
- El cicloaducto *endo* se prefiere sobre el cicloaducto *exo*.
- La estereoselectividad mejora para sustituyentes pequeños sobre el grupo sililo.
- La relación *endo/exo* puede ser mejorada de forma significativa con una elección adecuada del ácido de Lewis catalítico.



Esquema 86

Más recientemente, Davies y Dai²⁴⁷, estudiaron la cicloadición [4+3] entre 2-alkilacroleínas y ciclopentadieno en la presencia de 1.1 equivalentes de AlCl_3 . Para la 2-metilacroleína **39**, estos autores encontraron que, a baja temperatura (-78 °C), la reacción daba lugar a los cicloaductos [4+2] *endo* y *exo* **76** (Esquema 87).

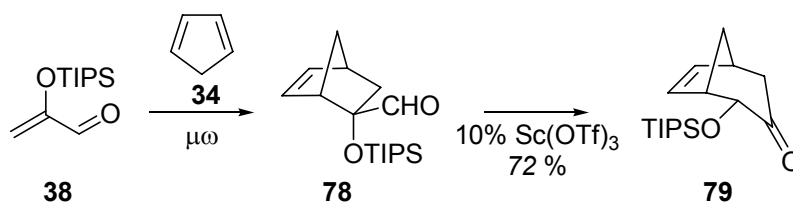


Esquema 87

Cuando la reacción se dejaba atemperar hasta 0 °C, el cicloaducto [4+3] **77** era el producto mayoritario con una gran diastereoselectividad (96% e.d.). Estos autores

6.5.- ESTUDIO V: “Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por...”.

propusieron una reacción tándem de Diels-Alder/expansión de anillo para la formación del cicloadducto [4+3] **77**. Davies y Dai propusieron un mecanismo similar para las cicloadiciones [4+3] inducidas por ácidos de Lewis de 2-sililoxiacroleínas, pero todos los intentos realizados para obtener el cicloadducto [4+2] a través de la reacción de Diels-Alder de **38** con ciclopentadieno catalizada con triflato de escandio, dieron lugar a una mezcla de los cicloadductos [4+3]. Finalmente, el cicloadducto [4+2] **78** se obtuvo a través de una cicloadición inducida por microondas ($\mu\omega$) entre **38** y el ciclopentadieno **34** (Esquema 88). Además, el cicloadducto **78** *exo* aislado, se transformaba rápidamente en el cicloadducto [4+3] **79** en presencia de triflato de escandio. Estos experimentos, condujeron a Davies y Dai a proponer que las cicloadiciones [4+3] de Harmata y similares, constituían ejemplos de reacciones tándem de Diels-Alder/expansión de anillo²⁴⁷.



Esquema 88

Las cicloadiciones [4+3] inducidas por ácidos de Lewis de las 2-(sililoxi)acroleínas no han sido estudiadas desde el punto de vista teórico. Por ello, dentro de nuestro interés por el mecanismo de las reacciones de cicloadición, hemos realizado un estudio basado en métodos DFT a nivel B3LYP 6-31G* del mecanismo de la cicloadición inducida por ácido de Lewis de la 2-(trimetilsililoxi)acroleína (SiAcr-Al, **80**) con furano **33**⁴³². En este trabajo, trataremos de conocer el papel jugado por el ácido de Lewis en las cicloadiciones competitivas [4+2] y [4+3] de las 2-(sililoxi)acroleína **37** analizando los canales reactivos *endo* y *exo*, para validar el método frente a la estereoselectividad *endo* observada experimentalmente. Para ello, realizaremos una exploración exhaustiva de la SEP de la reacción entre la 2-(trimetilsililoxi)acroleína (SiAcr, **37**) con furano **33** en ausencia (Esquema 89) y en presencia (Esquema 90) de AlCl_3 como ácido de Lewis como modelo de la reacción estudiada por Aungst y Funk²⁴⁶.

6.5.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

En primer lugar, en la parte *a*) se realizará un análisis DFT basado en los índices de reactividad de los reactivos implicados en estas cicloadiciones. Posteriormente, se considerará en la parte *b*) la cicloadición [4+2] entre la 2-sililoxiacroleína (SiAcr, **37**) y el furano **33** (ver Esquema 89). Finalmente, en la parte *c*), se tendrá en cuenta la presencia de un ácido de Lewis catalítico en estas cicloadiciones, coordinándolo al oxígeno carbonílico de la SiAcr (SiAcr-Al, **80**, ver Esquema 90).

a) Análisis de la electrofilia global.

En la Tabla 15, se muestran las propiedades estáticas globales (potencial químico electrónico, μ , dureza química, η y electrofilia global, ω) del ciclopentadieno (Cp, **34**), el furano **33**, la acroleína (Acr, **40**), la SiAcr **37** y las correspondientes acroleínas coordinadas al ácido de Lewis, Acr-Al **81** y SiAcr-Al **80**.

Tabla 15. Potencial químico electrónico (μ , en ua), dureza química (η , en ua) y electrofilia global (ω , en eV) de la acroleína, Acr, 2-(trimetilsililoxi)acroleína, SiAcr, los correspondientes derivados coordinados con ácido de Lewis, el ciclopentadieno (Cp) y el furano.

	μ	η	ω
Acr-Al (81)	-0.2190	0.1412	4.62
SiAcr-Al (80)	-0.2120	0.1493	4.09
Acr (40)	-0.1611	0.1921	1.84
SiAcr (37)	-0.1535	0.1821	1.76
Cp (34)	-0.1107	0.2016	0.83
furano (33)	-0.1024	0.2441	0.58

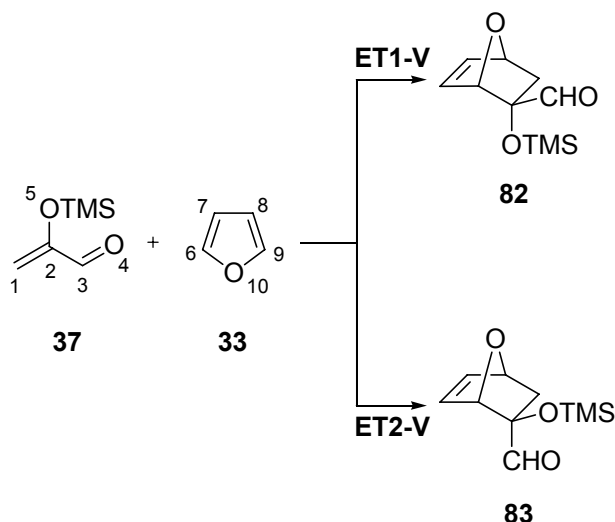
El potencial químico electrónico, μ , del ciclopentadieno **34** y furano **33**, -0.1107 y -0.1024 ua, respectivamente, es mayor que el de la SiAcr **37** y SiAcr-Al **80**, de -0.1535 y -0.2120 ua, respectivamente. Por tanto, la TC de estas reacciones de

6.5.- ESTUDIO V: “Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por...”.

cicloadición tendrán lugar desde los dienos (ciclopentadieno o furano) hasta estos derivados de la 2-sililoxiacroleína, de acuerdo con el análisis de la TC realizado en los ET (ver después). La SiAcr **37** y Acr **40** presentan valores similares de electrofilia: 1.76 y 1.84 eV, respectivamente. De acuerdo con la escala absoluta de electrofilia basada en el índice ω , estos compuestos pueden clasificarse como electrófilos fuertes⁴¹². La presencia del grupo electrón-dador trimetilsililoxi sobre el C2 de **40**, disminuye ligeramente la electrofilia de los 2-sililoxiderivados de la SiAcr **37**. La coordinación del AlCl₃ al oxígeno carbonílico incrementa considerablemente la electrofilia de **40** y **37**: 4.62 eV (Acr-Al, **81**) y 4.09 eV (SiAcr-Al, **80**). Por otra parte, los dienos **34** y **33** tienen unos valores de electrofilia muy bajos: 0.83 y 0.58 eV, respectivamente. Por ello, estos dienos se clasifican como electrófilos marginales (buenos nucleófilos)⁴¹². La gran diferencia de electrofilia en el par reactivo SiAcr-Al **80**/furano **33**, $\Delta\omega = 3.51$ eV, indica que esta cicloadición tendrá un elevado carácter polar⁴¹². Este valor está cercano al que presenta el par Acr-Al **81**/Cp **34**, 3.39 eV. Los pares Acr **40**/Cp **34** y SiAcr **37**/furano **33** presentan unos valores de $\Delta\omega$ menores: 1.01 y 1.18 eV. Estas cicloadiciones no catalizadas tendrán un menor carácter polar y una mayor barrera de activación.

b) Estudio de la cicloadición [4+2] entre la 2-(trimetilsililoxi)acroleína 37 y el furano 33.

La cicloadición entre la sililoxiacroleína **37** y el furano **33** puede tener lugar a lo largo de dos canales reactivos estereoisoméricos: el *endo* y el *exo* (ver Esquema 89). En este trabajo se han considerado los dos modos de aproximación, *endo* y *exo*, del sistema diénico del furano con respecto al sustituyente 2-sililoxi de **37**. Un análisis de los resultados obtenidos en fase gas indica que estas cicloadiciones tienen lugar a lo largo de un proceso concertado de formación de enlaces para dar lugar a los correspondientes cicloadductos [4+2] *endo* y *exo*. Se han localizado y caracterizado dos ET, **ET1-V** y **ET2-V** y dos cicloadductos, **82** y **83**, asociados a los canales reactivos *endo* y *exo*. Los distintos puntos estacionarios de esta cicloadición se han representado en el Esquema 89 junto con la numeración atómica, mientras que los resultados energéticos se muestran en la Tabla 16. Las geometrías optimizadas de los ET se encuentran en la Figura 27.



Esquema 89

Las entalpías de activación para la cicloadición [4+2] entre **37** y **33** a lo largo de los canales reactivos *endo* y *exo* son 21.0 (para **ET1-V**) y 24.1 (para **ET2-V**) kcal/mol. Esta cicloadición presenta una gran selectividad *endo*. La inclusión de la entropía de activación, incrementa la energía libre de activación a 30.5 (para **ET1-V**) y 33.6 (para **ET2-V**) kcal/mol, como consecuencia de la entropía de activación negativa de aproximadamente -48 kcal/mol·K asociada a estas cicloadiciones [4+2]. Estos procesos son endotérmicos en 5.7 (**82**) y 7.6 (**83**) kcal/mol.

Tabla 16. Entalpías (ΔH , kcal/mol), entropías (ΔS , cal/mol·K) y energías libres (ΔG , kcal/mol) relativas^a en vacío a 195.15 K y 1 atm., calculadas utilizando los valores de las frecuencias vibracionales escalados con un factor de 0.96, correspondientes a los puntos estacionarios de las reacciones de cicloadición entre **37** y **33** y **80** y **33**.

	ΔH	ΔS	ΔG
ET1-V	21.0	-48.4	30.5
ET2-V	24.1	-48.2	33.6
82	5.7	-50.2	15.5
83	7.6	-50.5	17.5
ET3-V	4.3	-41.6	12.5
ET4-V	7.1	-40.7	15.1
IN1-V	2.1	-41.9	10.2
IN2-V	6.6	-41.5	14.7
ET5-V	3.5	-46.6	12.6
ET6-V	9.1	-47.3	18.3
IN3-V	0.7	-45.3	9.6
IN4-V	6.3	-47.2	15.5
ET7-V	10.0	-54.1	20.5
ET8-V	14.2	-52.5	24.5
84	0.9	-53.4	11.3
85	0.0	-50.5	9.9
86	-6.9	-45.1	1.9
87	-6.2	-44.3	2.5
ET9-V	8.6	-45.1	17.4
ET10-V	10.9	-43.5	19.4
88	6.5	-41.4	14.6
89	8.3	-41.3	16.3

a) Relativas a **33** y a **37** ó **80**.

La longitud de los enlaces que se forman entre los átomos C1 y C6 y C2 y C9 en los ET son de 1.808 y 2.731 Å para **ET1-V** y de 1.819 y 2.546 Å para **ET2-V**,

respectivamente. La extensión de la asincronía en estos procesos de cicloadición puede medirse a través de la diferencia entre las longitudes de los dos enlaces σ que se están formando: $\Delta r = d(\text{C2-C9}) - d(\text{C1-C6})$. La asincronía en estos ET es $\Delta r = 0.92$ para **ET1-V** y $\Delta r = 0.73$ para **ET2-V**. Por ello, estos ET corresponden a procesos de formación de enlace asíncronos en los que el enlace σ sobre el carbono β de la acroleína se forma en mayor medida. El ET asociado al canal reactivo *endo* más favorable es más asíncrono que el del canal reactivo *exo*. Los valores del OE entre los átomos C1 y C6 y C2 y C9 en los ET son, respectivamente, 0.65 y 0.17 para **ET1-V** y 0.67 y 0.22 para **ET2-V**.

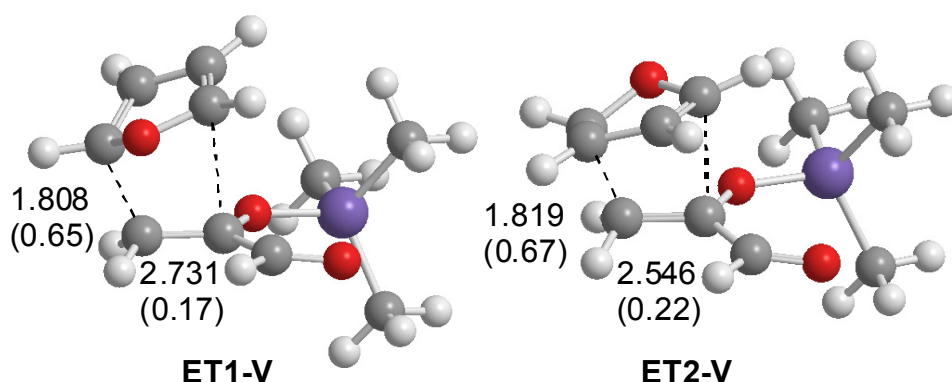


Figura 27. Geometrías optimizadas de las estructuras de transición **ET1-V** y **ET2-V** de los canales *endo* y *exo*, respectivamente, de la cicloadición [4+2] entre **37** y **33**. Las distancias directamente implicadas en los procesos de formación de enlaces se dan en angstroms. Los valores del OE se ofrecen entre paréntesis.

Las cargas atómicas naturales a nivel B3LYP/6-31G* de los ET se han particionado entre los esqueletos de **37** y **33**. En los ET, la carga negativa que fluye desde el dador (furano, **33**) al aceptor (SiAcr, **37**), es de 0.15 e para **ET1-V** y 0.16 e para **ET2-V**. Estos valores son ligeramente superiores que los encontrados en el ET *endo* asociado a la reacción entre el butadieno y la acroleína (0.11 e) que, a su vez, posee un menor $\Delta\omega$ (0.77 eV)⁴¹².

Finalmente, los efectos del solvente en estas cicloadiciones se consideraron realizando cálculos puntuales sobre las geometrías en fase gas empleando diclorometano como solvente. La Tabla 17, recoge las energías relativas en diclorometano. El solvente produce una estabilización mayor sobre los ET, de 3.5

6.5.- ESTUDIO V: “Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por...”.

kcal/mol, que sobre los reactivos, de 2.2 kcal/mol. Por tanto, el solvente, disminuye las barreras de activación en 1.3 kcal/mol únicamente. Este pequeño efecto del solvente puede entenderse como una consecuencia del bajo carácter polar de estos procesos de cicloadición.

Tabla 17. Energías ($\Delta E_{CH_2Cl_2}$, en kcal/mol) relativas^a en diclorometano para la reacción no catalizada y catalizada por ácido de Lewis entre **37** y **33**.

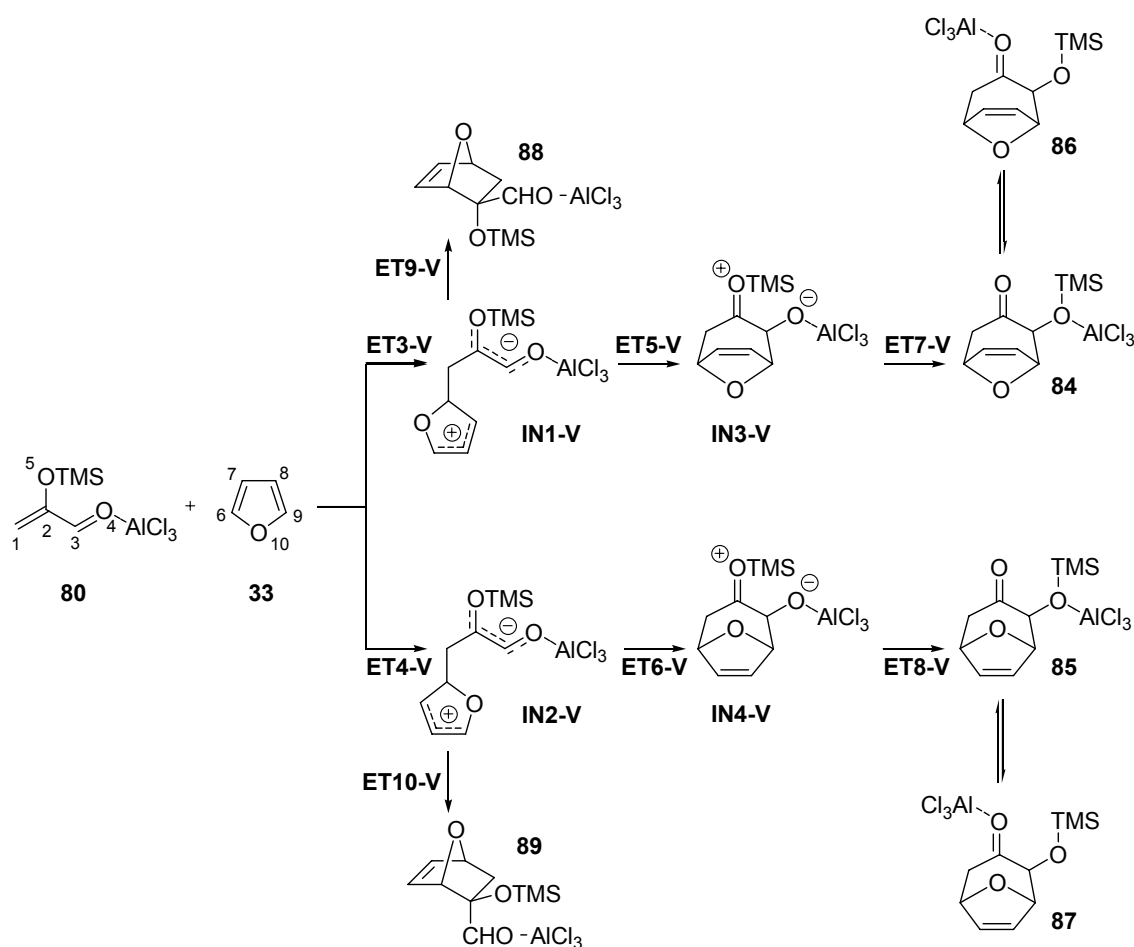
$\Delta E_{CH_2Cl_2}$		$\Delta E_{CH_2Cl_2}$	
ET1-V	18.9	ET2-V	22.1
82	2.7	83	4.6
ET3-V	0.7	ET4-V	2.7
IN1-V	-4.2	IN2-V	0.4
ET5-V	-2.1	ET6-V	3.0
IN3-V	-6.5	IN4-V	-1.3
ET7-V	5.1	ET8-V	9.9
84	-1.5	85	-2.7
86	-15.4	87	-14.7
ET9-V	4.7	ET10-V	7.3
88	3.2	89	5.5

a) Relativas a **33** y **37** ó **80**.

c) Estudio de la cicloadición [4+3] inducida por ácido de Lewis entre la 2-(trimetilsililoxi)acroleína coordinada con $AlCl_3$ **80** y el furano **33**.

La reacción entre la 2-sililoxiacroleína coordinada con ácido de Lewis (SiAcr-Al, **80**) y el furano **33** puede tener lugar a lo largo de dos canales reactivos estereoisoméricos: el *endo* y el *exo*, asociados a los modos de aproximación *endo* y *exo* de **33** y **80** que se han considerado²⁴⁶. La cicloadición [4+3] inducida por ácido de Lewis de la 2-(trimetilsililoxi)acroleína y **33**, tiene lugar a lo largo de un mecanismo en tres pasos⁴³². Se localizaron y caracterizaron un total de seis ET (**ET3-V**, **ET4-V**, **ET5-**

V, **ET6-V**, **ET7-V**, **ET8-V**), cuatro intermedios (**IN1-V**, **IN2-V**, **IN3-V**, **IN4-V**) y cuatro cicloaductos (**84**, **85**, **86** y **87**), asociados a los canales reactivos *endo* y *exo*. Además, se localizaron y caracterizaron dos ET (**ET9-V** y **ET10-V**), que conectaban los intermedios **IN1-V** e **IN2-V** con los cicloaductos [4+2] **88** y **89**. Los distintos puntos estacionarios asociados a las cicloadiciones [4+2] y [4+3], se presentan en el Esquema 90 junto con la numeración atómica seguida, mientras que los resultados energéticos se recogen en la Tabla 16. Las geometrías optimizadas de los ET se muestran en la Figura 28.



Esquema 90

El primer paso de esta cicloadición [4+3] inducida por ácido de Lewis es el ataque nucleófilo del carbono C6 del furano **33** sobre el carbono β-conjugado del derivado de acroleína SiAc-Al **80**. Las entalpías de activación asociadas al ataque nucleófilo a lo largo de los canales reactivos *endo* y *exo* son de 4.3 (para **ET3-V**) y 7.1 (para **ET4-V**) kcal/mol. La coordinación del ácido de Lewis al oxígeno carbonílico

6.5.- ESTUDIO V: “Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por...”

disminuye la entalpía de activación para el proceso catalizado en 16.7 kcal/mol, como consecuencia del gran aumento de electrofilia de la SiAcr (ver parte *a*). Hay que tener en cuenta que estas reacciones tienen lugar a baja temperatura (-78 °C)²⁴⁶. El ataque nucleófilo a lo largo del canal reactivo *endo* está favorecido en 2.8 kcal/mol frente al canal *exo*. Los intermedios zwitteriónicos **IN1-V** e **IN2-V**, se encuentran 2.1 y 6.6 kcal/mol por encima de los reactivos.

El segundo paso de la cicloadición, consiste en el ataque electrófilo del carbono C9 del residuo furánico sobre el carbono carbonílico C3 electrófilamente activado de **80**, para dar lugar a la formación del cicloaducto de siete miembros. Este paso presenta también una entalpía de activación baja: 1.4 (**ET5-V**) y 2.5 (**ET6-V**) kcal/mol. Los cicloaductos [4+3] **IN3-V** e **IN4-V**, se encuentran 0.7 y 6.3 kcal/mol por encima de los reactivos, respectivamente. Estos cicloaductos experimentan en el tercer paso de la reacción la migración del grupo sililo desde el oxígeno O5 hasta el oxígeno carbonílico O4. La entalpía de activación asociada a este proceso es de 9.3 (**ET7-V**) y 7.9 (**ET8-V**) kcal/mol. Finalmente, los cicloaductos [4+3] formados tras la migración del grupo sililo, **84** y **85**, rápidamente se equilibran con los cicloaductos **86** y **87**, termodinámicamente más estables, a través de la migración del ácido de Lewis hasta el oxígeno O5 más básico. La formación de estos cicloaductos [4+3] es un proceso exotérmico en -6.9 (**86**) y -6.2 (**87**) kcal/mol.

Para este proceso por pasos, la etapa de migración del grupo sililo corresponde al paso limitante de la reacción. La energía libre relativa asociada a **ET7-V** permanece 10.0 kcal/mol por debajo de la asociada al ET del proceso no catalizado (**ET1-V**). El ET *endo* **ET7-V** está 4.2 kcal/mol por debajo del *exo* **ET8-V**. La estereoselectividad *endo* observada a lo largo del ataque nucleófilo de **33** a **80**, se mantiene en la etapa de migración del grupo sililo, con lo que, el canal reactivo *endo*, está claramente favorecido sobre el *exo*, de acuerdo con la estereoselectividad *endo* observada experimentalmente²⁴⁶.

Una exploración exhaustiva de la SEP, para el proceso catalizado por ácido de Lewis, nos permitió encontrar además el ET asociado a la ciclación de los intermedios **IN1-V** e **IN2-V** sobre el átomo de carbono C2 del residuo de acroleína para dar lugar a los cicloaductos [4+2] **88** y **89** (ver Esquema 90). Las entalpías de activación asociadas

a la formación del enlace entre los átomos C2 y C9, de 6.5 (para **ET9-V**) y 4.3 (**ET10-V**) kcal/mol, resultan ser mayores que las asociadas a la formación del enlace entre C3 y C9, que son de 1.4 (para **ET5-V**) y 2.5 (para **ET6-V**) kcal/mol respectivamente. La formación de los cicloaductos [4+2] **88** y **89**, constituye un proceso endotérmico en 6.5 y 8.3 kcal/mol respectivamente. Tanto los datos termodinámicos como cinéticos favorecen claramente la formación del cicloaducto [4+3] en el proceso inducido por ácido de Lewis.

La longitud del enlace que se forma entre C1 y C6 a lo largo del ataque nucleófilo del furano **33** sobre el carbono β -conjugado de **80** es de 2.023 Å para **ET3-V** y de 1.948 Å para **ET4-V**, mientras que la distancia entre los átomos de carbono C3 y C9 es de 2.862 y 2.880 Å, respectivamente. La asincronía en los ET es de: $\Delta r = 0.84$ para **ET3-V** y 0.93 para **ET4-V**. Estos ET, que corresponden a una adición a dos centros, están asociados a una adición tipo Michael del furano, que actúa como nucleófilo, sobre la posición β -conjugada del derivado de la acroleína, **80**. En los intermedios **IN1-V** e **IN2-V**, la longitud del enlace C1-C6 es de 1.644 y 1.674 Å respectivamente, mientras que la distancia entre los átomos de carbono C3 y C9 permanece en 2.716 y 2.761 Å, respectivamente. La longitud del enlace que se forma entre los átomos C3 y C9 a lo largo del ataque electrófilo del residuo furánico sobre el carbono carbonílico de la acroleína para dar lugar a la formación del carbociclo de siete miembros es de 2.063 Å para **ET5-V** y de 2.437 Å para **ET6-V**. En los ET asociados a la migración del grupo trimetilsililo, las longitudes del enlace que se rompe entre O5 y Si y el que se forma entre O4 y Si, son de 2.083 y 2.146 Å para **ET7-V** y 2.056 y 2.200 Å para **ET8-V**, respectivamente. Finalmente, la longitud del enlace que se forma entre los átomos C2 y C9 a lo largo del ataque electrófilo del carbono C9 del furano sobre el carbono C2 de la acroleína para dar lugar a la formación del carbociclo de seis miembros es de 1.979 Å para **ET9-V** y 2.021 Å para **ET10-V**. Los valores del OE de los enlaces que se forman y rompen a lo largo de los canales reactivos *endo* y *exo* se muestran en la Figura 28.

En estas cicloadiciones [4+3] inducidas por ácido de Lewis, la carga negativa que fluye del furano **33**, que actúa como dador, a la SiAcr-Al **80**, que actúa como aceptor, es de 0.33 e para **ET3-V**, 0.43 e para **IN1-V**, 0.30 e para **ET5-V**, 0.37 e para **ET4-V**, 0.44 e para **IN2-V** y 0.29 e para **ET6-V**. Estos grandes valores, muestran el

gran carácter zwitteriónico de estas especies. La TC aumenta a lo largo del ataque nucleófilo del furano **33** sobre la posición β -conjugada de **80**, activada electrófilamente, hasta la formación de los intermedios **IN1-V** e **IN2-V**. Hay que tener en cuenta que la TC en **ET3-V** y **ET4-V** es el doble que la registrada para el proceso no catalizado. El gran carácter polar del proceso de cicloadición catalizado por ácido de Lewis respecto al proceso no catalizado, está de acuerdo con el aumento de electrofilia del derivado de acroleína coordinada al ácido de Lewis, que incrementa la $\Delta\omega$ de la reacción catalizada (ver parte *a*).

Finalmente, en diclorometano se produce una mayor estabilización de los ET e intermedios, entre 7.2 y 10.0 kcal/mol, que de los reactivos, de 5.4 kcal/mol, debido al carácter zwitteriónico de los primeros. Por tanto, en diclorometano, la energía relativa de los ET asociados al ataque nucleófilo de **33** sobre **80** es de 0.7 y 2.7 kcal/mol (ver Tabla 17). El ET *exo* **ET4-V** está 0.8 kcal/mol más estabilizado que **ET3-V**, como consecuencia del mayor carácter polar del primero. Las barreras energéticas asociadas a los ET de la migración del grupo sililo, **ET7-V** y **ET8-V**, evaluadas desde los intermedios correspondientes, **IN3-V** e **IN4-V**, son de 11.6 y 11.2 kcal/mol. El ET *endo* **ET7-V** permanece 4.8 kcal/mol por debajo del asociado al canal reactivo *exo*, **ET8-V**. Con la inclusión de los efectos del solvente, las barreras de la ciclación de los intermedios **IN1-V** e **IN2-V** para dar lugar a los cicloaductos [4+2] a través de los ET **ET9-V** y **ET10-V**, permanecen 6.8 y 4.3 kcal/mol por encima de los respectivos ET asociados a la formación de los cicloaductos [4+3], respectivamente (ver Tabla 17). Por tanto, la inclusión de los efectos del solvente sobre las energías electrónicas no modifica el análisis realizado en base a los cálculos en fase gas.

El presente trabajo indica que, tanto las cicloadiciones [4+2] como la [4+3] tienen mecanismos polares por pasos que comparten el ET asociado al ataque nucleófilo del furano **33** sobre **80** y el intermedio zwitteriónico subsiguiente, que por ciclación sobre la posición C2 ó C3 de la acroleína dará lugar a los cicloaductos [4+2] o [4+3].

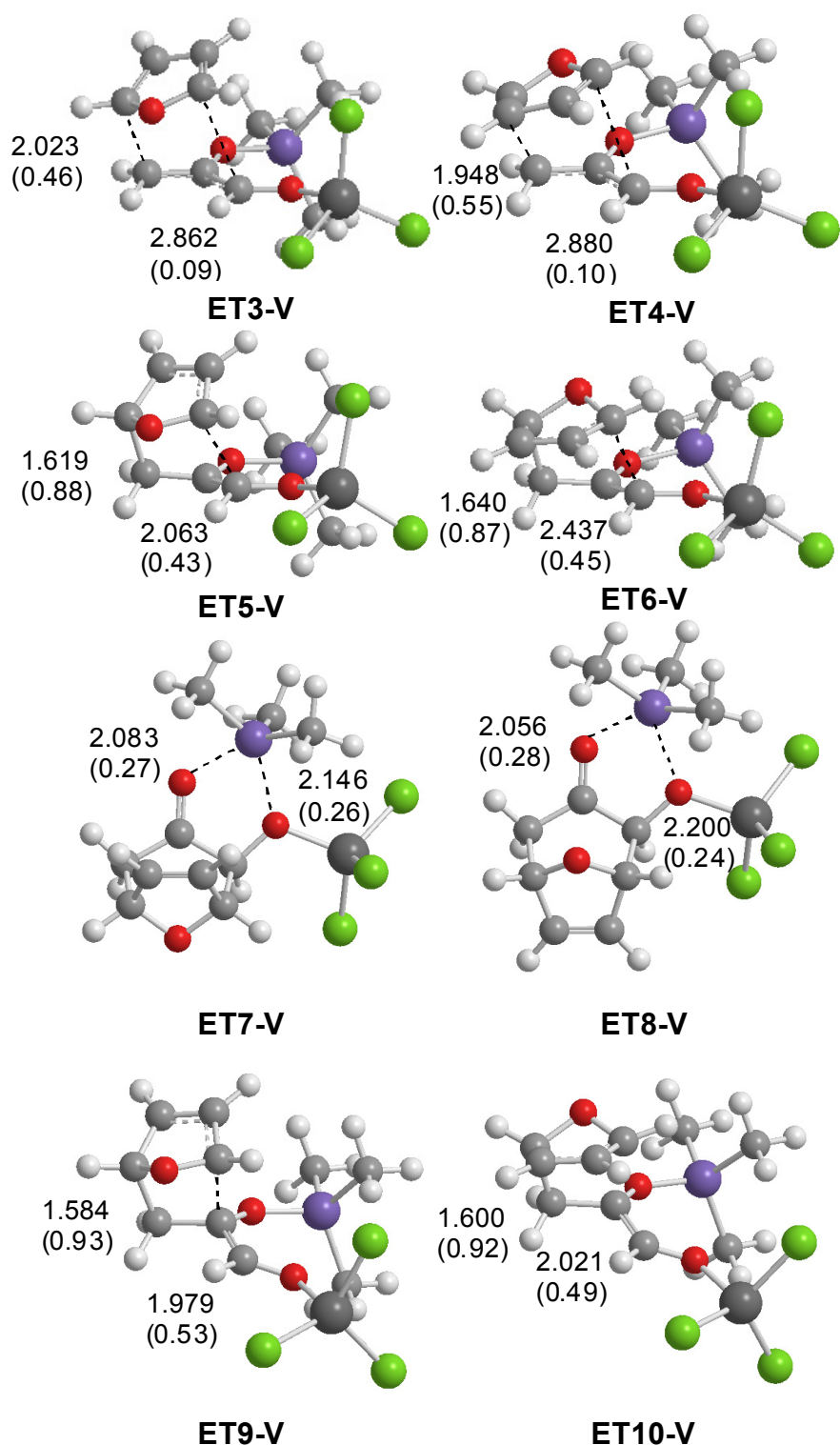


Figura 28. Geometrías optimizadas de las estructuras de transición de los canales reactivos *endo* y *exo* de las cicloadiciones catalizadas por ácido de Lewis entre **80** y el **33**. Las distancias directamente implicadas en los procesos de formación de enlaces se dan en angstroms. Los valores del OE se ofrecen entre paréntesis.

6.5.- ESTUDIO V: “Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por...”.

Los cálculos DFT indican que el ET asociado al cierre de anillo con formación del cicloaducto [4+2] *endo* se encuentra 4.3 kcal/mol por encima del asociado a la formación del cicloaducto [4+3] *endo*. Además, mientras que la formación del cicloaducto [4+2] es un proceso endotérmico en 6.5 kcal/mol, la formación del cicloaducto [4+3] es exotérmico en -6.9 kcal/mol. Como consecuencia de esto, el cicloaducto [4+3] está aproximadamente 14 kcal/mol por debajo del [4+2] debido a la mayor tensión asociada al sistema bicíclico [2.2.1] respecto al [3.2.1]. Este análisis realizado en fase gas, no se modifica con la inclusión de los efectos del solvente (diclorometano). Estos resultados están de acuerdo con la imposibilidad de obtener el cicloaducto [4+2] a través de la cicloadición del derivado de la sililacroleína **38** con ciclopentadieno **34** catalizada con triflato de escandio (ver Esquema 88)²⁴⁷ y con la fácil conversión inducida por ácido de Lewis sufrida por el cicloaducto [4+2] obtenido a través de la reacción inducida por microondas²⁴⁷ para dar lugar al cicloaducto [4+3] termodinámicamente más estable. Esta conversión tiene lugar a través de una reacción retro-Diels-Alder/cicloadición [4+3] inducida por ácido de Lewis.

Podemos concluir, por tanto, que estas cicloadiciones [4+3] inducidas por ácido Lewis no tienen lugar a través de una reacción tándem de Diels-Alder/expansión de anillo, como propusieron Davies y Dai²⁴⁷, sino que se producen a través de un mecanismo polar directo por pasos.

6.5.3.- CONCLUSIONES.

Se ha estudiado a nivel B3LYP/6-31G* los mecanismos de las cicloadiciones [4+2] y [4+3] del furano **33** con la 2-(trimetilsililoxi)acroleína **37** en ausencia y presencia de un ácido de Lewis. En ausencia de ácido de Lewis, la reacción es un proceso asíncrono concertado que da lugar al cicloaducto [4+2] *endo*. La presencia del ácido de Lewis coordinado a la 2-(trimetilsililoxi)acroleína, cambia drásticamente el mecanismo, ya que la reacción pasa a ser un proceso en tres pasos que da lugar al cicloaducto [4+3] *endo*. La reacción se inicia con el ataque nucleófilo del furano sobre el carbono β -conjugado de la 2-(trimetilsililoxi)acroleína coordinada al ácido de Lewis para dar lugar a un intermedio zwitteriónico. El paso clave para la formación del anillo de siete miembros es el ataque electrófilo del residuo furánico sobre el carbono carbonílico nucleófilamente activado de este intermedio. Tanto la presencia del grupo

6.5.- ESTUDIO V: “Estudio de las cicloadiciones [4+3] inducidas por...”.

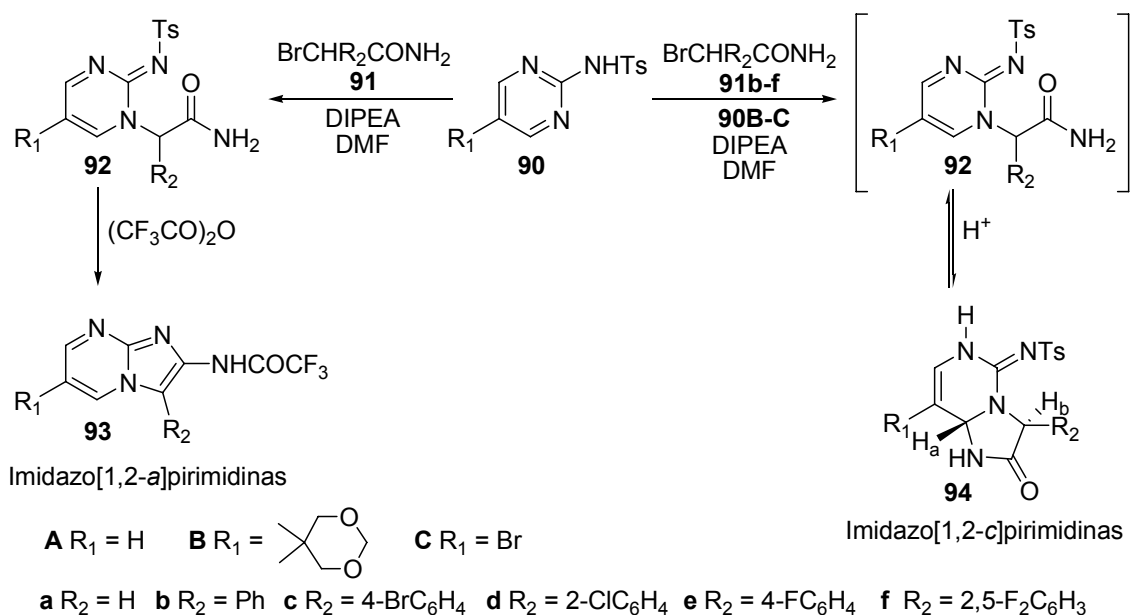
sililoxi electrón-dador sobre la posición α de la acroleína como la presencia del ácido de Lewis coordinado al oxígeno carbonílico, polarizan la densidad electrónica del intermedio zwitteriónico hacia el carbono carbonílico, favoreciendo el proceso de ciclación subsiguiente sobre este carbono. El canal reactivo asociado a la aproximación *endo* del furano sobre la 2-(trimetilsililoxi)acroleína coordinada al ácido de Lewis, está favorecido sobre el *exo*, en claro acuerdo con los resultados experimentales. Un análisis de la SEP para el proceso inducido por el ácido de Lewis, permite explicar la conversión del cicloaducto [4+2] en el cicloaducto [4+3] más estable termodinámicamente a través de una reacción retro-Diels-Alder inducida por ácido de Lewis seguida de una cicloadición [4+3]. La inclusión de los efectos del solvente en las energías no modifica de forma sustancial el análisis basado en los resultados de los cálculos en fase gas.

6.6.- ESTUDIO VI.

“Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas a través de una adición tipo Michael intramolecular”.

6.6.1.- INTRODUCCIÓN.

En un trabajo anterior, el grupo de investigación del doctor Sepúlveda-Arques informó acerca de la síntesis de una serie de imidazo[1,2-*a*]pirimidinas **93** empleando las 2-tosilaminopirimidinas **90** como material de partida⁴³³. La alquilación de **90A** con las 2-bromoacetamidas **91a-f** y la alquilación de **90B,C** con la 2-bromoacetamida **91a** dió lugar a las correspondientes dihidropirimidinas **92** que se convirtieron en los productos **93** por tratamiento con anhídrido trifluoroacético. Además de esto, la reacción de las pirimidinas **90B,C** con las 2-bromoacetamidas **91b-f**, dió lugar a las hexahidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinas **94** (ver Esquema 91)⁴³³.

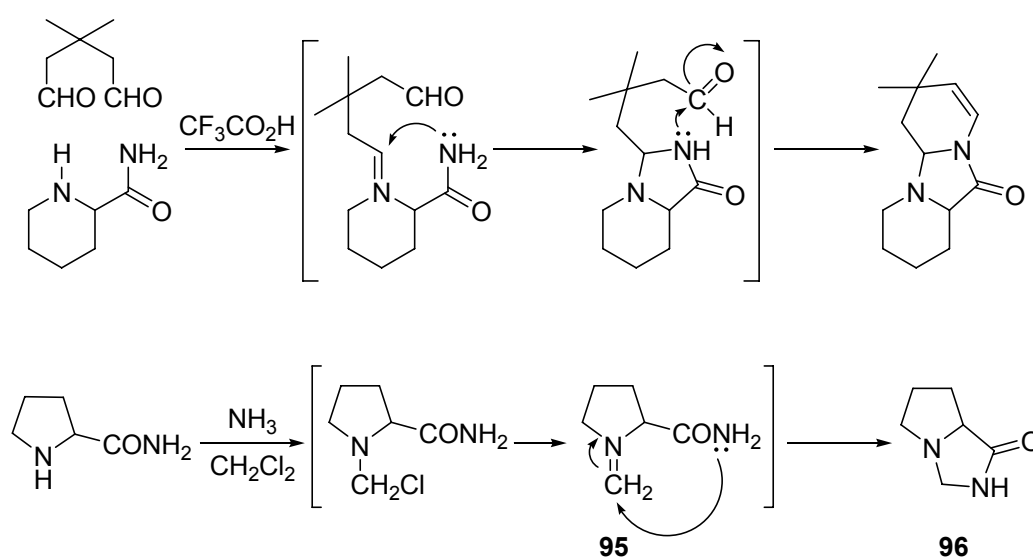


Esquema 91

Se han aplicado diversos métodos para la síntesis de imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **94** y el procedimiento más empleado supone la condensación de derivados de la 4(6)-aminopirimidina^{434,435}. Este hallazgo es el primer ejemplo de la síntesis de imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **94** partiendo de 2-aminopirimidinas **90** y constituye un nuevo método sintético para obtener estos compuestos. La formación de las imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **94** es el resultado de una adición tipo Michael intramolecular del nitrógeno de la carboxamida sobre el sistema imino α,β -insaturado. La detección del producto de anillo abierto alquilado **92Be** a través de ¹³C RMN cuando la imidazopyrimidina **94Be** se agitó en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico, muestra que el ataque

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”

del grupo carboxamida sobre la imina α,β -insaturada es una reacción reversible. La estructura del compuesto **94Ac** se determinó a través de cristalografía de rayos X⁴³³. La disposición *trans* de los hidrógenos H_a y H_b de la imidazopirimidina **94Ac** confirmó que la adición de la amida sobre la imina insaturada es diastereoselectiva, ya que el ataque nucleófilo tiene lugar preferentemente sobre la cara opuesta del grupo arilo presente sobre el sustituyente de la amida (Esquema 91). La formación de las hexahidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinas **94** como productos mayoritarios únicamente en el caso de pirimidinas con R₁ y R₂ distintos de H se atribuyó inicialmente a factores estéricos que inducían una conformación favorable al cierre de anillo. A pesar de esto, también se podían obtener las hexahidroimidazo[1,2-*c*]pirimidinas **94** de las sulfonamidas no sustituidas **91A**. De hecho, cuando el producto alquilado **92Ac** obtenido de **90A** y **91c**, se mantuvo en disolución en THF a temperatura ambiente a lo largo de una semana en presencia de cantidades catalíticas de diisopropiletilamina (DIPEA), se obtuvo el correspondiente producto **94Ac** (20%).

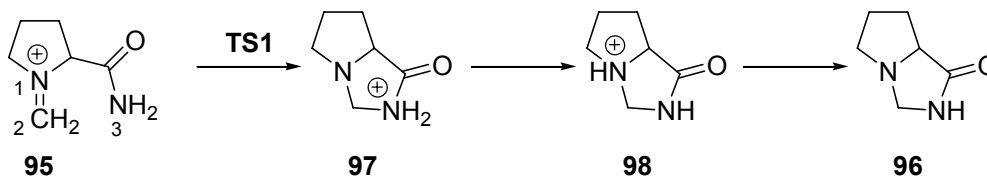


Esquema 92

El ataque nucleófilo del nitrógeno de una carboxamida sobre un sistema α,β -insaturado no es muy frecuente y hay pocas referencias recogidas en la literatura. El ejemplo más común son adiciones nucleófilas intramoleculares de grupos carboxamida sobre especies iminio electrófilas derivadas de la reacción de grupos amino con aldehídos o cetonas bajo condiciones ácidas^{436,437} o con diclorometano^{438,439} (Esquema

92). Un ejemplo de este tipo de adición intermolecular se informó para la síntesis de la rolitetraciclina⁴⁴⁰.

En el presente trabajo, hemos realizado un estudio teórico a través de métodos DFT a nivel B3LYP 6-31G* de la reacción de ciclación de las 2-(2-sulfonilimino-1,2-dihidro-1-pirimidinil)acetamidas **92** para dar lugar a las hexahidroimidazo[1,2-c]pirimidinas **94**. Se han elegido dos modelos de reacción: el primero, corresponde a la ciclación del catión iminio **95** (Esquema 93). El segundo, corresponde a la formación de las hexahidroimidazo[1,2-c]pirimidinas **94** a través de una adición tipo Michael intramolecular (ver Esquema 94). La inclusión de correcciones térmicas a las entalpías y entropías, (calculadas a 25 °C y 1 atmósfera) de las energías, aumentan las energías libres de activación de las adiciones intramoleculares tipo Michael en un estrecho rango (de 0.4-1.0 kcal/mol). Por ello, las discusiones energéticas se realizarán basándonos en las energías relativas. Finalmente, se realizará un análisis DFT basado en los índices de reactividad global de los reactivos implicados en estos procesos intramoleculares. El principal interés de este trabajo es explicar la participación de estas dihidropirimidil acetamidas en adiciones intramoleculares tipo Michael.



Esquema 93

6.6.2.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

a) Estudio de la reacción de ciclación del catión iminio 95.

En primer lugar, se estudió la reacción de ciclación del catión iminio **95**. Esta reacción de ciclación es un proceso en un paso asociado al ataque nucleófilo del nitrógeno amídico N3 sobre el carbono del grupo iminio C2, para dar lugar a la formación del enlace C2-N3 (ver Esquema 93). Se localizaron y caracterizaron el catión iminio **95**, el ET asociado al ataque nucleófilo, **ET1-VI**, y los intermedios **97** y

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”

98. Las energías totales en fase gas y en DMSO, se encuentran en la Tabla 18, mientras que en la Figura 29 se ofrece una representación esquemática del perfil de reacción.

Debido a que algunos caminos de reacción implican ET e intermedios cargados y los efectos del solvente pueden estabilizar estas especies, la discusión energética se realizará en base a las energías obtenidas a través de cálculos puntuales sobre las geometrías en fase gas empleando DMSO como solvente.

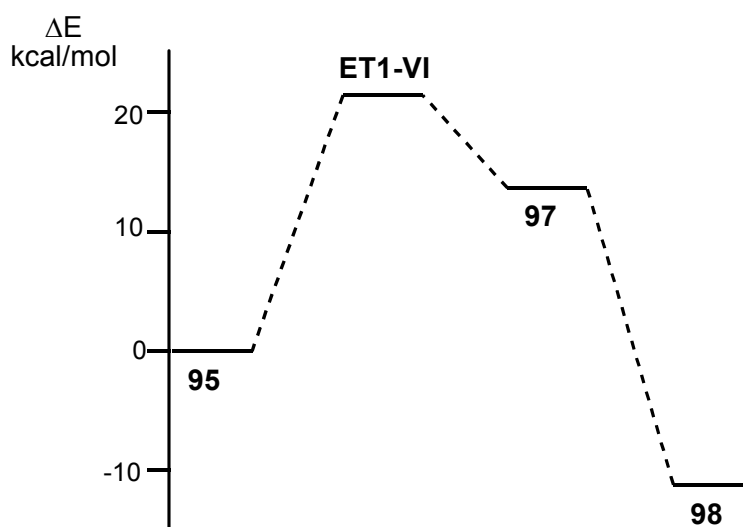


Figura 29. Perfil de reacción en DMSO de la reacción de ciclación del catión iminio **95**.

La energía de activación asociada al ataque nucleófilo del nitrógeno amídico N3, sobre el carbono C2 del grupo iminio, para dar lugar al heterociclo de cinco miembros **97** es de 21.4 (25.0) kcal/mol (las energías en paréntesis corresponden a las energías en fase gas). La formación del intermediario **97** es endotérmica en 13.6 (20.5) kcal/mol. El proceso de transferencia de protón desde el N3 de la amida hasta el N1 de la amina, convierte el intermediario **97** en **98**, que es 24.8 (20.5) kcal/mol más estable (ver Figura 29). Esta gran estabilización se debe al mayor carácter básico del nitrógeno N1 de la amina respecto al nitrógeno N3 de la amida. Finalmente, una reacción ácido/base, transformará **98** en el producto final **96**.

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”.

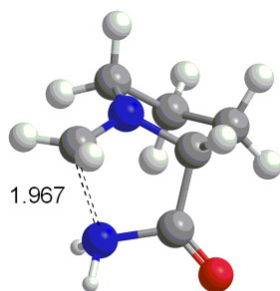
Tabla 18. Energías B3LYP/6-31G* totales (E, en ua) y relativas^a (ΔE , en kcal/mol) en fase gas y en DMSO para los puntos estacionarios implicados en las reacciones de ciclación del catión iminio **95** y de las dihidropirimidinas **102a-c**.

	<i>En vacío</i>		<i>En DMSO</i>		<i>En vacío</i>		<i>En DMSO</i>		
	<i>E</i>	ΔE	<i>E</i>	ΔE	<i>E</i>	ΔE	<i>E</i>	ΔE	
95	-419.7543		-419.8419		107a	-1115.9505	-1116.0459		
ET1-VI	-419.7145	25.0	-419.8078	21.4	107b	-1346.9941	-1347.0896		
97	-419.7217	20.5	-419.8203	13.6	107c	-1653.4772	-1653.5656		
98	-419.7542	0.0	-419.8598	-11.2	ET5a-VI	-1115.8995	32.0	-1116.0064	24.8
100a	-907.0199		-907.1174		ET5b-VI	-1346.9550	24.5	-1347.0556	21.3
100b	-907.0199		-907.1174		ET5c-VI	-1653.4410	22.7	-1653.5305	22.0
100c	-1213.4940		-1213.5956		ET6a-VI	-1115.8967	33.8	-1116.0059	25.1
101a	-2780.3154		-2780.3288		ET6b-VI	-1346.9448	30.9	-1347.0450	27.9
101b	-3011.3669		-3011.3846		108a	-1115.8960	34.2	-1116.0085	23.5
101c	-3011.3669		-3011.3846		108b	-1346.9564	23.7	-1347.0592	19.1
ET2a-VI	-3687.3276	4.9	-3687.4283	11.2	108c	-1653.4434	21.1	-1653.5367	18.2
ET2b-VI	-3918.3790	4.9	-3918.4801	13.8	109a	-1115.8999	-31.8	-1116.0097	-22.7
ET2c-VI	-4224.8614	-0.3	-4224.9602	12.6	109b	-1346.9566	-23.5	-1347.0616	-17.6
102a^b	-3687.3778	-26.7	-3687.4841	-23.8	109c	-1653.4481	-18.2	-1653.5397	-16.3
102b^b	-3918.4265	-24.9	-3918.5298	-17.5	110a	-1115.8971	33.6	-1116.0089	23.3
102c^b	-4224.8910	-18.6	-4225.0079	-17.4	110b	-1346.9487	28.5	-1347.0553	21.5
105	-1695.9800		-1696.0600						
ET4-VI	-1695.9442	22.4	-1696.0198	25.3					
106	-1696.0071	-17.0	-1696.0702	-6.3					

a) Relativas a **95**, **100** + **101**, **105** y **107**, respectivamente.

b) Energías totales **102** + Br⁻.

La geometría de **ET1-VI** se ofrece en la Figura 30. La longitud del enlace que se forma entre C2 y N3 en **ET1-VI** es de 1.967 Å, mientras que en los intermedios **97** y **98**, esta distancia es de 1.612 y 1.424 Å, respectivamente. El valor del OE entre los átomos C2 y N3 en **ET1-VI** es de 0.44, mientras que el valor entre N1 y C2 es de 1.37.



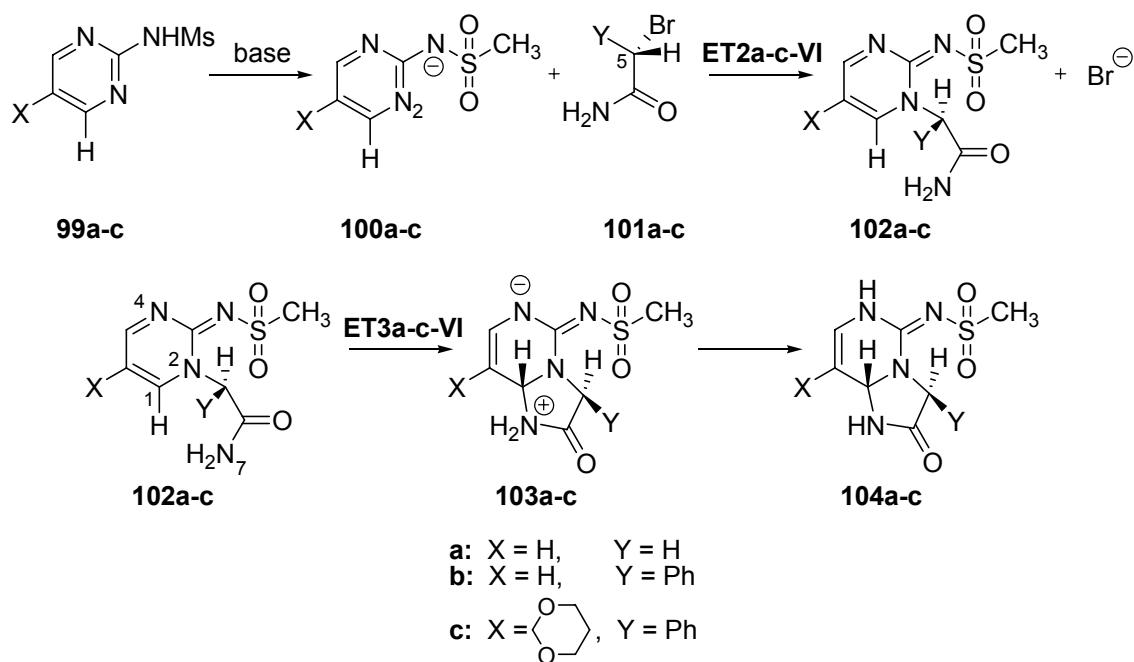
ET1-VI

Figura 30. Geometría del ET **ET1-VI** asociado a la ciclación del catión iminio **95**. Las distancias se dan en Å.

*b) Estudio de la transformación de las 2-mesilaminopirimidinas 99 en las imidazo[1,2-*c*]pirimidinas 104.*

La transformación de las 2-mesilaminopirimidinas **99** en las imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **104** requiere dos reacciones consecutivas: *i)* la primera reacción es la sustitución nucleófila sobre los derivados de la 2-bromoacetamida **101** por parte de las 2-mesilaminopirimidinas **100**, obtenidas por la desprotonación de **99**, para dar lugar a las dihidropirimidinas *N*-sustituídas **102**; *ii)* la segunda reacción es la ciclación de las dihidropirimidinas **102** para dar lugar al intermedio zwitteriónico **103** que, a través de un proceso ácido/base, da lugar a **104** (ver Esquema 94).

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”.



Esquema 94

Para estas reacciones, se han considerado tres modelos computacionales, que están relacionados con la sustitución X (H o dioxano) e Y (H o Ph), sobre los esqueletos de pirimidina y acetamida, respectivamente (*Modelo I*, X=H, Y=H; *Modelo II*, X=H, Y=Ph; *Modelo III*, X=dioxano, Y=Ph). En estos modelos, el grupo experimental *p*-toluensulfónico, se ha sustituido por el metanosulfónico.

b.1) Sustituciones nucleófilas sobre los derivados de 2-bromoacetamida 12.

La adición de un grupo acetamida sobre las 2-mesilaminopirimidinas **99**, se lleva a cabo a través del ataque nucleófilo de las mesilaminopirimidinas **100** sobre los derivados correspondientes de la 2-bromoacetamida **101** para dar lugar a las dihidropirimidinas **102** (ver Esquema 94). Las energías totales en fase gas y en DMSO se resumen en la Tabla 18, mientras que en la Figura 31 se ofrece una representación esquemática del perfil de esta reacción de sustitución nucleófila.

Las energías de activación asociadas al ataque nucleófilo de **100** sobre **101** es de 11.2 (4.9 kcal/mol) para el *Modelo I*, 13.8 (4.9) kcal/mol para el *Modelo II* y 12.6 (-0.3) kcal/mol para el *Modelo III* (ver Tabla 18). Estos valores bajos hacen muy favorable la reacción de sustitución sobre la posición α del grupo carboxamida. Hay que tener en

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”

cuenta que, en fase gas, **ET2c-VI** se encuentra por debajo de los reactivos; pero la inclusión de funciones difusas en un cálculo puntual a nivel B3LYP/6-31+G*, hace esta barrera ligeramente positiva (0.49 kcal/mol). Estas reacciones son exotérmicas de -17 a -24 (-19 a -27) kcal/mol. Por ello, la formación de las dihidropirimidinas **102** es un proceso cinética y termodinámicamente favorable. La inclusión de correcciones térmicas sobre las entalpías y entropías de las energías en fase gas, aumentan las energías libres de activación de las sustituciones nucleófilas en un rango de 13.7 a 15.3 kcal/mol, como consecuencia de la naturaleza bimolecular de estos procesos.

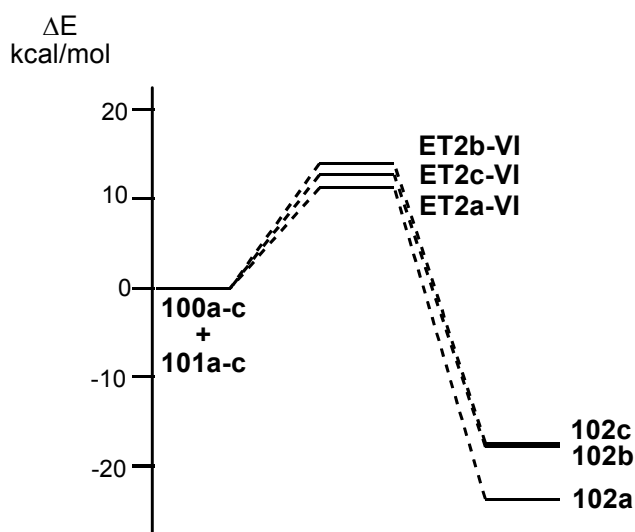


Figura 31. Perfiles de reacción, en DMSO, de las sustituciones nucleófilas de los derivados de la 2-bromoacetamida **101a-c**.

Las geometrías de los ET se ofrecen en la Figura 32. Las longitudes de los enlaces que se forman entre los átomos N2 y C5 y se rompen entre C5 y Br en los ET es de 1.954 y 2.626 Å en **ET2a-VI**, 1.973 y 2.806 Å en **ET2b-VI** y 2.102 y 2.658 Å en **ET2c-VI**, respectivamente. El ángulo N2-C5-Br en estos ET es de 172° en **ET2a-VI**, 169° en **ET2b-VI** y 166.5° en **ET2c-VI**. Para estas reacciones S_N2, hay una desviación en la ordenación lineal que se incrementa con la sustitución en ambos reactivos. Los valores del OE entre los átomos N2 y C5 y C5 y Br en los ET son 0.45 y 0.38 en **ET2a-VI**, 0.46 y 0.25 en **ET2b-VI** y 0.35 y 0.35 en **ET2c-VI**, respectivamente. Mientras que **ET2a-VI** y **ET2b-VI** corresponden a procesos asíncronos, en el que la rotura del enlace entre C5 y Br está más avanzada que la formación del enlace entre N2 y C5, **ET2c-VI** corresponde a un proceso síncrono.

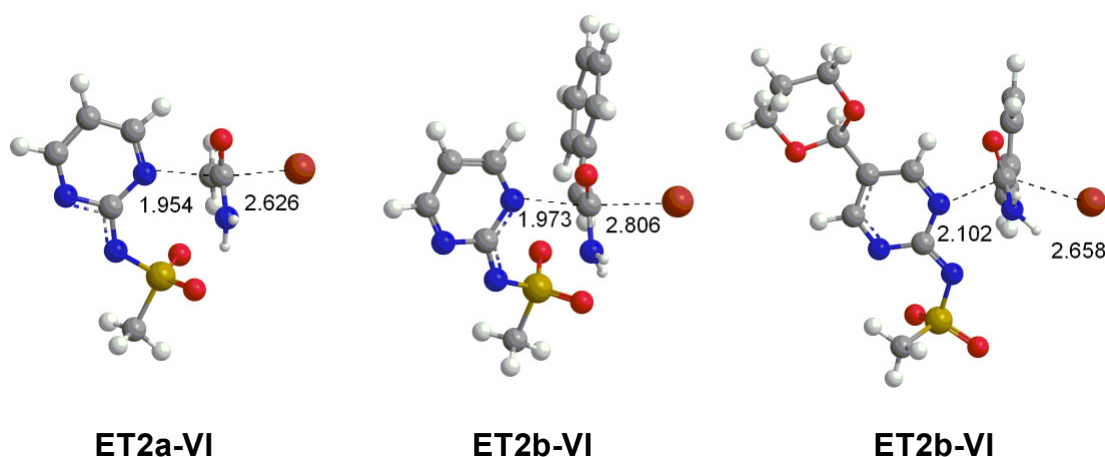


Figura 32. Geometrías de los ET **ET2-VI** asociados a la sustitución nucleófila entre **100** y **101**. Las distancias se dan en Å.

c) Estudio de la reacción de ciclación de las dihidropirimidinas 102.

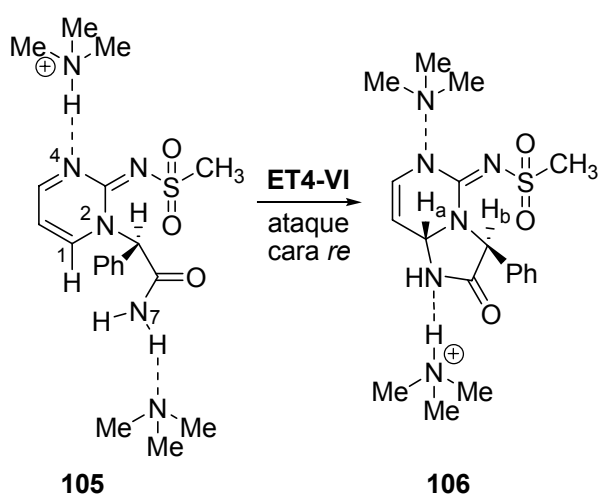
La reacción de ciclación de las dihidropirimidinas **102** para dar las imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **104** supone la adición intramolecular tipo Michael del nitrógeno N7 de la amida sobre el carbono C1 de la posición conjugada de **102**. Ninguno de los intentos para localizar los ET y los aductos asociados a esta adición de tipo Michael intramolecular en los tres modelos tuvo éxito. Únicamente cálculos HF/6-31G* en DMSO permitieron obtener el ET para la reacción del *Modelo I*, **ET3a-VI**, pero presentaba una barrera de activación muy elevada, de 41.9 kcal/mol. La optimización de esta estructura a nivel B3LYP/6-31G* daba lugar a la dihidropirimidina **102a**. Estos resultados energéticos no favorables, que impiden el proceso de ciclación de **102**, pueden relacionarse con el bajo carácter electrófilo del anillo de dihidropirimidina y con el bajo carácter nucleófilo del residuo amídico (ver después), así como con la gran energía asociada a la formación del zwitterión **103**.

Por ello, la etapa de ciclación para dar lugar a la formación de las imidazo[1,2-*c*]pirimidinas **104** debe tener lugar a través de una catálisis ácido/base. Esta catálisis tiene dos papeles importantes: mientras que la catálisis ácida incrementa la electrofilia del esqueleto de dihidropirimidina de **102**, favoreciendo la adición de Michael, la catálisis básica incrementa la nucleofilia del grupo amida. Para estudiar los efectos de

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”

los catalizadores ácido/base en estas ciclaciones, se consideraron dos modelos moleculares. El primero corresponde a una catálisis básica con la inclusión de una molécula de trimetilamina, como un modelo reducido de DIPEA, unida a través de un puente de hidrógeno al átomo de hidrógeno de la amida. Pero no fue posible encontrar el ET asociado a la ciclación catalizada por base a nivel DFT; la energía de este proceso se estimó en 50 kcal/mol aproximadamente. Además, todos los intentos para localizar los correspondientes productos tampoco tuvieron éxito, debido a que la apertura de anillo para dar la dihidropirimidina **102** tenía lugar sin una barrera apreciable. Estos hechos provocaron que se descartase la catálisis básica. El segundo modelo molecular es una catálisis ácido/base, donde se añadió un catión trimetilamonio, unido por un enlace de hidrógeno sobre el nitrógeno N4 de la pirimidina.

Para la ciclación catalizada por ácido/base del *Modelo II*, se localizaron y se caracterizaron tanto el ET **ET4-VI** asociado a la adición intramolecular sobre la cara *re* del plano del átomo de carbono C1 como el producto correspondiente **106** (ver Esquema 95).



Esquema 95

Las energías totales en fase gas y en DMSO se resumen en la Tabla 18, mientras que en la Figura 33 se ofrece una representación esquemática del perfil energético de la reacción catalizada por ácido/base.

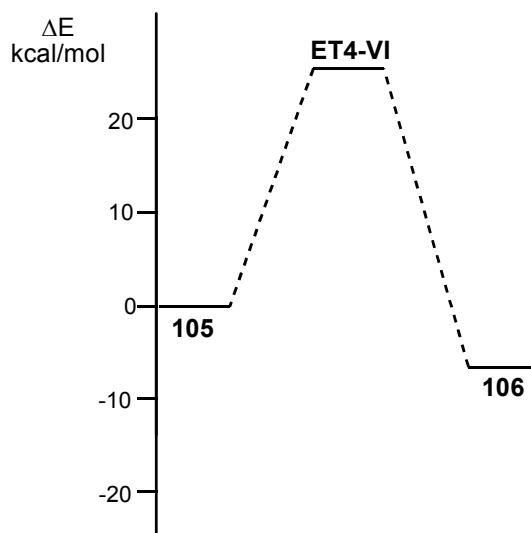
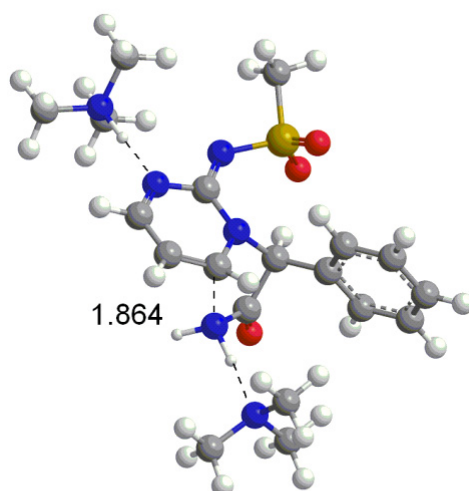


Figura 33. Perfil de reacción, en DMSO, para la reacción de ciclación con catálisis ácido/base de la dihidropirimidina **102b**.

La energía de activación asociada a la adición tipo Michael intramolecular catalizada por ácido/base de **105** a través de **ET4-VI**, es de 25.3 (22.4 kcal/mol). Esta energía resultante sugiere que la catálisis ácida tiene un importante papel en la reacción de ciclación de las dihidropirimidinas **102**, siendo esencial la activación electrófila del anillo de pirimidina. Este valor es, aproximadamente, 4 kcal/mol mayor que el obtenido para la ciclación del catión iminio **95** a través de **ET1-VI**.

La geometría de **ET4-VI** se ofrece en la Figura 34. La longitud del enlace que se forma entre los átomos C1 y N7 en el ET del proceso catalizado por ácido/base es de 1.864 Å. En este ET, la longitud del enlace que se rompe entre N7 y H y del que se forma entre N4 y H es de 1.098 y 1.632 Å, respectivamente.

El valor del OE entre C1 y N7 en el ET es 0.52, mientras que los valores del OE del enlace que se rompe entre N7 y H y del que se forma entre N4 y H son 0.60 y 0.18, respectivamente. En el proceso catalizado, el proceso de rotura del enlace entre N7 y H está más avanzado que el de la formación del enlace entre N4 y H.

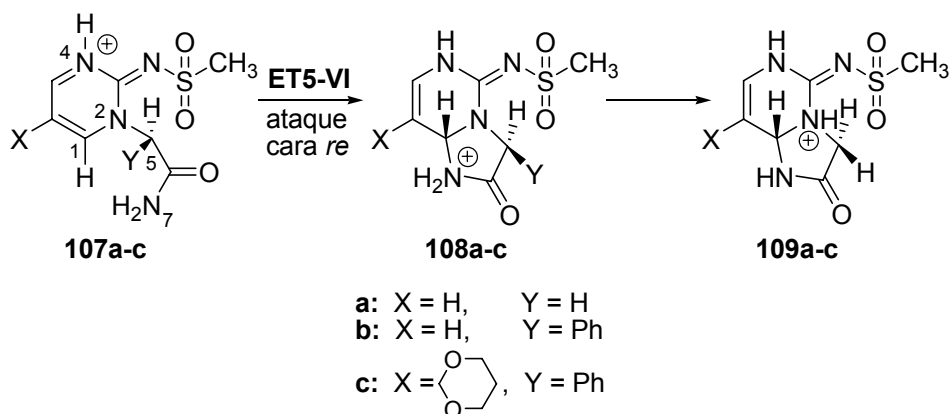


ET4-VI

Figura 34. Geometría del ET **ET4-VI** asociado a la ciclación catalizada por ácido/base de la dihidropirimidina **102**. Las distancias se dan en Å.

Finalmente, en vista de la necesidad de la activación electrófila del esqueleto de dihidropirimidina para hacer posible el proceso de ciclación, se construyó un modelo de catálisis ácida simple, en el que el nitrógeno N4 de las dihidropirimidinas **102** se encontraba protonado (ver Esquema 96). Este modelo reducido permitió realizar un estudio comparativo de los efectos de la sustitución en el paso de ciclación, así como estudiar la diastereoselectividad observada en las ciclaciones de **94Ac**. Por ello, se estudiaron y caracterizaron un ET, **ET5-VI**, y dos intermedios, **108** y **109**, para cada modelo de reacción. Las energías totales en fase gas y en DMSO se ofrecen en la Tabla 18, mientras que en la Figura 35 se da una representación esquemática del perfil de reacción para las reacciones con catálisis ácida.

6.6.- ESTUDIO VI: "Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...".



Esquema 96

La energía de activación asociada a los tres modelos de ciclación es de 24.8 (32.0) kcal/mol para **ET5a-VI**, 21.3 (24.5) kcal/mol para **ET5b-VI** y de 22.0 (22.7) kcal/mol para **ET5c-VI**. Estos valores están próximos a los obtenidos para la ciclación del catión iminio **95** a través de **ET1-VI**. Estos resultados energéticos indican la necesidad de una fuerte activación electrófila de estas dihidropirimidinas para hacer posible la correspondiente adición de Michael. La presencia del sustituyente fenilo sobre la posición α del grupo amida, disminuye la energía de activación de **ET5b-VI** en 3.5 (7.5) kcal/mol, respecto a **ET5a-VI**. Hay que notar que el efecto de la sustitución del grupo fenilo es mayor en fase gas. Estas reacciones de ciclación con catálisis ácida son fuertemente endotérmicas, entre 18 y 25 kcal/mol. Sin embargo, la transferencia de protón desde el nitrógeno N7 de la amida de **108** hasta el nitrógeno N2 de la amina en **109** convierte en exotérmicos estos procesos entre -16 y -23 kcal/mol (ver Figura 35).

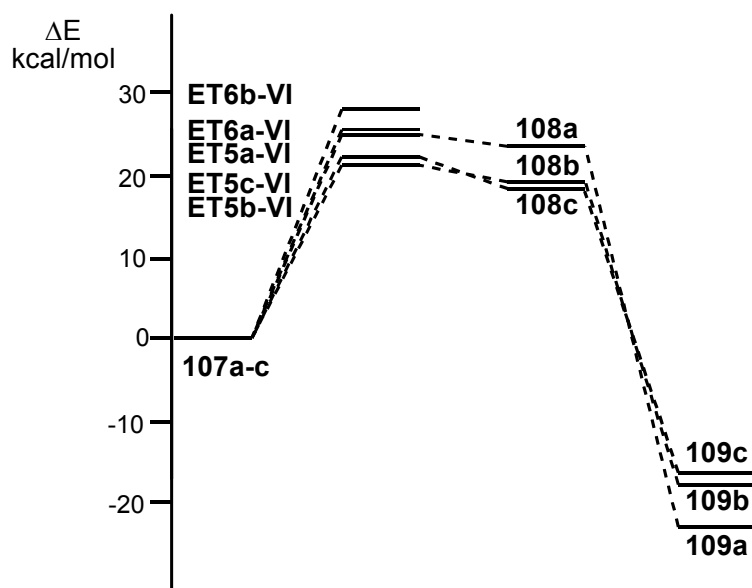


Figura 35. Perfil de reacción, en DMSO, de las reacciones de ciclación con catálisis ácida de las dihidropirimidinas **102a-c** por la cara *re* y **102a,b** por la cara *si*.

Las geometrías de los ET se ofrecen en la Figura 36. La longitud del enlace que se forma entre los átomos C1 y N7 en los ET es de 1.757 Å para **ET5a-VI**, 1.826 Å para **ET5b-VI** y 1.939 Å para **ET5c-VI**. Hay un incremento en la longitud del enlace a medida que disminuye la energía relativa de los ET en fase gas. Para **ET5b-VI**, la longitud entre los átomos C1 y N7 está próxima a la de **ET1-VI**. En los intermedios **108** y **109**, la distancia entre C1 y N7 es de 1.618 Å y 1.444 para el *Modelo I*, 1.593 y 1.445 Å para el *Modelo II* y 1.539 y 1.443 Å para el *Modelo III*. La longitud entre C1 y N7 de las amidas protonadas **108** es mayor que para las aminas protonadas **109**, hecho que concuerda con el gran valor endotérmico de los intermedios **108**. Los valores del OE entre los átomos C1 y N7 en los ET es de 0.61 para **ET5a-VI**, 0.55 para **ET5b-VI** y 0.45 para **ET5c-VI**. Con la sustitución del fenilo y el grupo dioxano, los ET de la ciclación se hacen tempranos, de acuerdo con el menor carácter endotérmico de los correspondientes intermedios **108** de amida protonada⁴⁴¹.

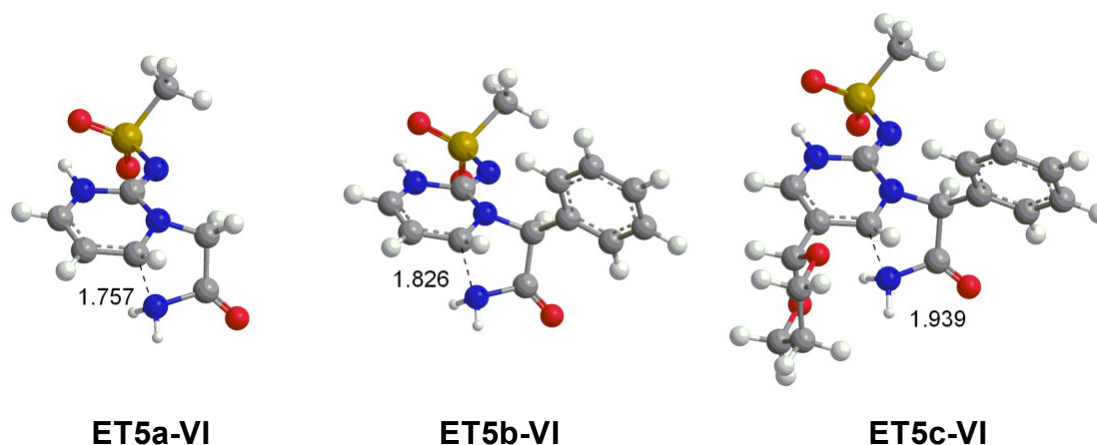
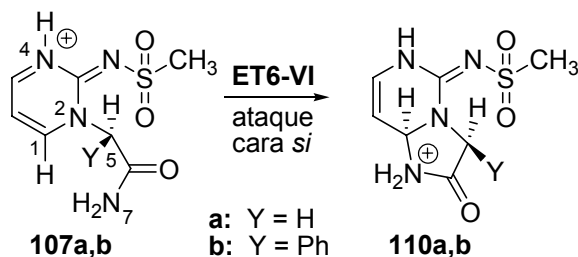


Figura 36. Geometrías de los ET **ET5-VI** asociados a la ciclación catalizada por ácido de la dihidropirimidina **102**. Las distancias se dan en Å.

c.1) Estudio de la diastereoselectividad de la ciclación de la dihidropirimidina 102c.

El análisis cristalográfico por rayos X de un único cristal de **94Ac** confirmó inequívocamente la estructura y la estereoquímica de la ciclación. La disposición *trans* de los átomos de hidrógeno unidos a C1 y C5, indican que la adición de Michael es diastereoselectiva, sucediendo preferentemente el ataque nucleófilo del nitrógeno de la amida sobre la cara *re* del plano del carbono C1 (ver Esquema 96). Para explicar la diastereoselectividad de esta reacción, se estudiarán los ET asociados a la ciclación de **107a** y **107b** sobre la cara *si* del plano del carbono C1 (ver Esquema 97). Las energías totales en fase gas y en DMSO se resumen en la Tabla 18.



Esquema 97

Las energías de activación asociadas a **ET6a-VI** y **ET6b-VI** son 25.1 (33.8) y 27.9 (30.9) kcal/mol. En DMSO, estos ET son 0.3 y 6.6 kcal/mol más energéticos que **ET5a-VI** y **ET5b-VI**, respectivamente (ver Figura 35). Por ello, mientras que en ausencia de grupo fenilo ambos ET diastereoisoméricos tienen una energía similar, en

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”

presencia del grupo fenilo sobre C5, el cierre de anillo sobre la cara *si* es 6.6 kcal/mol mayor en energía que el ataque sobre la cara *re*, de acuerdo con la total diastereoselectividad observada en la ciclación de la dihidropirimidina **90Ac**. La pequeña diferencia encontrada para **ET6a-VI** se puede asociar a las distintas conformaciones adoptadas por el anillo de cinco miembros de **ET5a-VI** y **ET6a-VI**.

Las geometrías de los dos ET diastereoisoméricos se ofrecen en la Figura 37. La longitud del enlace que se forma entre los átomos C1 y N7 en estos ET es de 1.748 (**ET6a-VI**) y 1.810 (**ET6b-VI**) Å. Estas longitudes son ligeramente más cortas que los correspondientes a los dos ET diastereoisoméricos **ET5a-VI** y **ET5b-VI**. El análisis de la geometría de **ET6b-VI** indica que el grupo metanosulfonilo se encuentra sobre el plano del grupo fenilo. La distancia entre ambos grupos es de 3.8 Å. Por ello, las interacciones estéricas desfavorables que aparecen entre ambos grupos en **ET6b-VI**, ausentes en **ET5b-VI**, son las responsables de la diastereoselectividad encontrada en la ciclación de **90Ac**. Finalmente, los valores del OE entre los átomos C1 y N7 encontrados en estos ET son de 0.63 (**ET6a-VI**) y 0.56 (**ET6b-VI**).

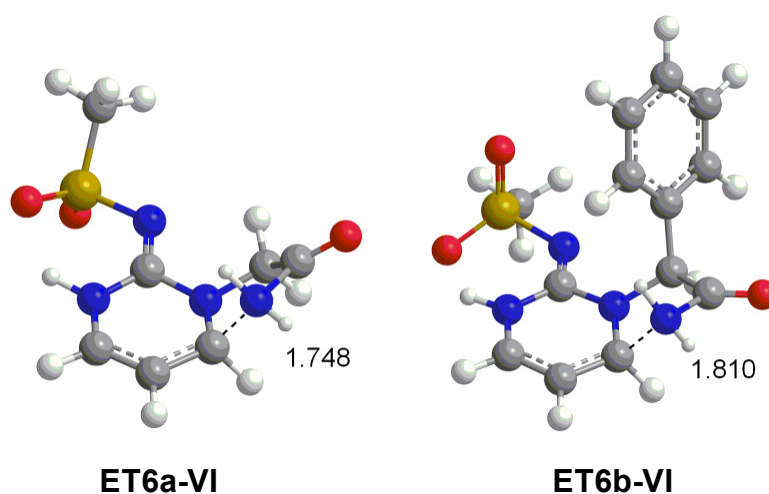


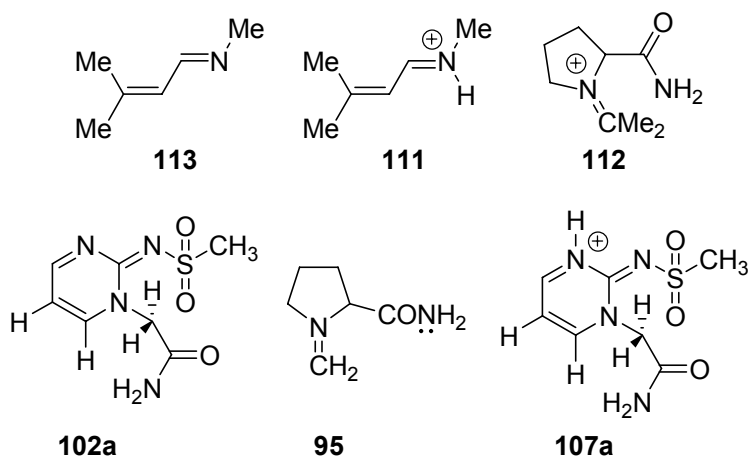
Figura 37. Geometrías de los ET **ET6-VI** asociados al camino de reacción diastereoisomérico de la ciclación catalizada por ácido de la dihidropirimidina **102**. Las distancias se dan en Å.

d) Análisis de la electrofilia de los aceptores de Michael.

Estudios recientes llevados a cabo sobre dobles enlaces C-C activados electrófilamente han mostrado que el análisis del índice de electrofilia, ω , es una potente herramienta para el análisis de la participación del doble enlace C-C en reacciones de adición nucleófila como la reacción de Michael⁴⁴². Por ello, se ha analizado la electrofilia de algunos compuestos relacionados con estas ciclaciones intramoleculares. En la Tabla 19, se ofrecen los índices de reactividad global.

Tabla 19. Índices globales de algunos aceptores tipo Michael.

	μ (ua)	η (ua)	ω (eV)
107a	-0.3364	0.1414	10.89
111	-0.3383	0.1810	8.60
95	-0.3318	0.1804	8.30
112	-0.3070	0.1919	6.68
102a	-0.1622	0.1586	2.26
113	-0.1281	0.2024	1.10



La imina α,β -insaturada **113**, tiene un valor de electrofilia ω de 1.10 eV (ver Tabla 19). Se clasifica como un electrófilo moderado en la escala de electrofilia⁴⁴³. La dihidropirimidina **102a**, tiene un valor de electrofilia de 2.26 eV. Aunque se puede clasificar como un electrófilo fuerte, su valor relativamente bajo indica que participará únicamente como un aceptor de Michael frente a nucleófilos fuertes. Hay que tener en cuenta que la amida es un nucleófilo muy pobre.

6.6.- ESTUDIO VI: “Estudio de la formación de imidazo[1,2-c]pirimidinas...”

La protonación del átomo de nitrógeno de la imina **113**, incrementa notablemente la electrofilia del catión iminio **111**, $\omega = 8.60$ eV. Este valor está próximo al del catión iminio **95**, 8.30 eV, para el que la energía de activación de la ciclación se ha estimado en 21.4 kcal/mol. Hay que tener en cuenta que la sustitución de dos grupos metilo sobre el metileno terminal de **95**, disminuye la electrofilia de **112** hasta 6.68 eV, como consecuencia del carácter electrón-dador de los grupos metilo.

Finalmente, la protonación del nitrógeno N4 de la dihidropirimidina **102a** incrementa la electrofilia de **107a** hasta 10.89 eV, siendo el electrófilo más fuerte de la serie dada en la Tabla 19. Esta fuerte activación electrófila del anillo de pirimidina da cuenta de la catálisis ácida necesaria para la ciclación de estas dihidropirimidinas.

6.6.3.- CONCLUSIONES.

Se ha realizado un estudio DFT a nivel B3LYP/6-31G* de la transformación de 2-(2-sulfonilimino-1,2-dihidro-1-pirimidinil)acetamidas en imidazo[1,2-c]pirimidinas a través de una reacción de adición de Michael intramolecular. Los cálculos llevados a cabo sobre las especies neutras indican que el paso de ciclación posee una energía de activación muy elevada como consecuencia del bajo carácter electrófilo del esqueleto de dihidropirimidina y el bajo carácter nucleófilo del grupo amida. Además, únicamente la catálisis básica no es suficiente para permitir el proceso de ciclación, siendo necesaria una catálisis ácida que permite la adición de Michael intramolecular debido a la fuerte activación electrófila del sistema imino α,β -insaturado del anillo de dihidropirimidina. Además, la sustitución sobre los esqueletos de dihidropirimidina y amida, posee cierta influencia sobre la energía de activación asociada al proceso de ciclación. Así, la presencia de un grupo fenilo sobre la amida, reduce las energías de activación, al tiempo que hace diastereoselectiva la ciclación.

El análisis del índice de electrofilia de los reactivos implicados en estas reacciones, permite comprender el papel del ácido catalítico. Podemos concluir, por tanto, que aunque el nitrógeno de la carboxamida puede actuar como nucleófilo y el residuo imino α,β -insaturado del anillo de dihidropirimidina puede actuar como electrófilo, se necesita una fuerte activación electrófila del anillo de dihidropirimidina para hacer posible la adición de Michael intramolecular.

7.- CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

A partir de los distintos estudios recogidos en la presente Tesis Doctoral, pueden extraerse las siguientes conclusiones generales:

1.- La formación de dos enlaces de hidrógeno entre una agrupación *N*-(2-piridinil)carboxamida y un grupo carboxilo presentes en unos derivados del furano y de la maleimida, respectivamente, permite la formación de un complejo molecular a través de un eficiente proceso de reconocimiento molecular. Esta asociación de los reactivos tiene lugar con una estabilización entálpica que supera la barrera entrópica desfavorable del proceso bimolecular. La reacción de Diels-Alder subsiguiente tiene lugar a través de un proceso pseudo-intramolecular en el que se reduce considerablemente la energía libre de activación respecto al proceso intermolecular. La gran reducción de la entropía de activación desfavorable que sufre el proceso intramolecular debido al reconocimiento molecular es la responsable de la aceleración observada experimentalmente.

2.- Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar entre el óxido de benzonitrilo y el etinil y propinilboronato constituyen procesos [3+2] concertados con carácter no polar. La presencia de los átomos de oxígeno unidos al átomo de boro, hace que los alquiniilboronatos no posean un elevado carácter electrófilo, lo que evita que estos dipolarófilos participen en procesos de cicloadición polares. Las repulsiones estéricas debidas a la presencia de grupos voluminosos como sustituyentes sobre el esqueleto de acetileno, son responsables del cambio en la regioselectividad observado en las cicloadiciones 1,3-dipolares de los propinilboronatos.

3.- La reacción 1,3-dipolar de *N*-óxidos de nitrilo electrófilamente activados frente a etilenos ricos en electrones presenta un mecanismo de reacción con elevado carácter zwitteriónico. En estos procesos polares, la formación de intermedios zwitteriónicos puede ser competitiva con la reacción de cicloadición

7.- CONCLUSIONES

1,3-dipolar concertada, permitiendo la formación de las correspondientes oximas. En estos casos, tanto la reacción de cicloadición 1,3-dipolar como la formación de oximas se caracteriza por el ataque nucleófilo inicial del doble enlace C-C rico en electrones del dipolarófilo sobre el átomo de carbono electrófilamente activado del *N*-óxido de nitrilo. Por otra parte, las reacciones 1,3-dipolares de *N*-óxidos de nitrilo con dipolarófilos electrofilamente activados presenta un carácter radicalario no polar. Este hecho hace que los *N*-óxidos de nitrilo no participen como nucleófilos en reacciones de cicloadición polar.

4.- En la reacción entre la difenilnitrona y un complejo maleimida:bisamida, la estabilización energética del complejo debida al proceso de reconocimiento molecular a través de enlaces de hidrógeno no es suficiente para producir una reducción eficiente de la energía de activación de la reacción. Esto se debe a la sustitución simétrica del dipolarófilo maleimida. Una sustitución asimétrica con grupos electrón-aceptores sobre el esqueleto etilénico del dipolarófilo y una activación del mismo a través de enlaces de hidrógeno sí es capaz de reducir de forma efectiva la energía de activación debido al aumento de su electrofilia que provoca que la reacción tenga lugar con una menor energía de activación a través de un proceso con mayor carácter polar.

5.- La reacción entre el furano y la 2-(trimetilsililoxi)acroleína da lugar al cicloaducto [4+2] *endo* a través de un proceso asíncrono concertado. En presencia de un ácido de Lewis, el mecanismo de la reacción cambia drásticamente y se convierte en un proceso polar en tres pasos que da lugar al cicloaducto [4+3] *endo*. En el proceso catalizado, tanto la presencia del grupo electrón-dador sililoxi sobre la posición α de la acroleína como la presencia del ácido de Lewis sobre el oxígeno carbonílico del derivado de acroleína polarizan la densidad electrónica del intermedio zwitteriónico hacia el carbono carbonílico favoreciendo el proceso de ciclación sobre dicho carbono para dar lugar al cicloaducto [4+3]. En presencia de ácido de Lewis, la conversión del cicloaducto [4+2] al [4+3] tiene lugar a través de una reacción retro-Diels-Alder y una posterior cicloadición.

6.- La transformación de 2-(2-sulfonilimino-1,2-dihidro-1-pirimidinil)acetamidas en imidazo[1,2-*c*]pirimidinas a través de una reacción de Michael intramolecular, necesita de una catálisis ácido/base para que ésta tenga lugar. La catálisis ácida permite la adición de Michael debido a la fuerte activación electrófila del sistema imino α,β -insaturado del anillo de dihidropirimidina. Además, la sustitución sobre los esqueletos de dihidropirimidina y amida influye sobre la energía de activación de la reacción y la hace diastereoselectiva.

7.- El análisis de los índices de reactividad definidos dentro de la DFT (electrofilia, dureza química, ...) de los reactivos implicados en los sistemas estudiados se ha revelado como una herramienta efectiva para la predicción de la naturaleza polar de estas reacciones y, por tanto, de su viabilidad.

8.- BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Diels, O.; Alder, K. *Justus Liebig Ann. Chem* **1928**, 460, 98.
2. Heckrodt, T. J.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 4680.
3. Vosburg, D. A.; Varderwal, C. D.; Sorensen, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4552.
4. White, R. D.; Wood, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1825.
5. Hsu, D. S.; Hsu, P. Y.; Liao, C. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 263.
6. Margetic, D.; Prugovecki, B.; Dilovic, I.; Eckert-Maksic, M. *Struct. Chem.* **2006**, 17, 301.
7. Chen, Z. H.; Amara, J. P.; Thomas, S. W.; Swager, T. M. *Macromolecules* **2006**, 39, 3202.
8. Jenner, G. *Mini-Rev. in Org. Chem.* **2004**, 1, 9.
9. Chretien, A.; Chataigner, I.; L'Helias, N.; Piettre, S. R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7990.
10. Mubofu, E. B.; Engberts, J. B. F. N. *J. Phys. Org. Chem.* **2004**, 17, 180.
11. Yao, S. L.; Saaby, S.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *Chemistry* **2000**, 6, 2435.
12. Kamahori, K.; Tada, S.; Ito, K.; Itsuno, S. *Macromolecules* **1999**, 32, 541.
13. Odenkirk, W.; Rheingold, A. L.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6392.
14. Paquette, L.; Wyvratt, M.; Berk, H.; Moerch, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5845.
15. Visnick, M.; Battiste, M. B. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1985**, 1621.
16. Lautens, M.; Fillion, E. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7994.
17. Wasserman, H. H.; Kitzing, R. *Tetrahedron Letters* **1969**, 39, 3343.
18. Wynberg, H.; Helder, R. *Tetrahedron Letters* **1971**, 41, 4317.
19. Chittimalla, S. K.; Shiao, H. Y.; Liao, C. C. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, 4, 2267.
20. von Essen, R.; Frank, D.; Sunnemann, H. W.; Vidovic, D.; Magull, J.; de Meijere, A. *Chemistry* **2005**, 11, 6583.
21. Tietze, L. F.; Rackelmann, N. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1967.
22. Rachamary, D. B.; Anebuselvy, K.; Chowdari, N. S.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5838.
23. Domingo, L. R.; *Mini-Rev. in Org. Chem.* **2005**, 2, 47.
24. Ho, T. L. *Tandem Organic Reaction*; Wiley: New York, **1992**.
25. Tietze, L. F.; Beifuss, U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 131.
26. Tietze, L. F. *Chem. Ind.* **1995**, 453.
27. Waldmann, H. "Domino Reaction" in *Organic Synthesis Highlight II*; Waldmann, H. De. VCD: Weinheim, **1995**.

28. Tietze, L. F.; Haunert, F. in *Domino Reactions in Organic Synthesis. An Approach to Efficiency, Elegance, Ecological Benefit, Economic Advantage and Preservation of our Resources in Chemical Transformations. "Stimulating Concepts in Chemistry"*; Eds.: Shibasaki, M; Stoddart, J. F.; Voegtle, F.; Wiley VCH Weinheim **2000**, pg. 39.
29. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 2073.
30. Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Takenaka, S. *Chem. Lett.* **1983**, 519.
31. Tsuge, O.; Wada, E.; Kanemasa, S.; Sakoh, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 3221 y 3234.
32. Pullarkat, S. A.; Tan, K. W.; Ma, M.; Tan, G. K.; Koh, L. L.; Vittal, J. J.; Leung, P. H. *J. Organometallic Chem.* **2006**, *691*, 3083.
33. Yeo, W. C.; Vittal, J. J.; Koh L. L.; Tan, G. K.; Leung, P. H. *Organometallics* **2004**, *23*, 3474.
34. Makeiff, D. A.; Sherman, J. C. *Chemistry* **2003**, *9*, 3253.
35. Gul, N.; Nelson, J. H. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 71.
36. Klunder, A. J. H.; Zhu, J.; Zwanenburg, B. *Chem Rev.* **1999**, *99*, 1163.
37. Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365.
38. Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2809.
39. Engberts, J. B. F. N. *Pure Appl. Chem.* **1995**, *67*, 823.
40. Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 159.
41. Biscoe, M. R.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12718.
42. Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.* **2001**, 2159.
43. Breslow, R.; Rideout, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816.
44. Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 773.
45. Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.* **1980**, *52*, 2283.
46. Blokzijl, W.; Blandamer, M. J.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4241.
47. Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5440.
48. Otto, S.; Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5372.
49. Otto, S.; Bertoncin, F.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7702.
50. Breslow, R.; Maitra, U.; Rideout, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1901.
51. Breslow, R.; Maitra, U. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1239.
52. Breslow, R.; Guo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 5613.
53. Breslow, R.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4340.
54. Beslow, R.; Zhu, Z. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9923.
55. Kelly, T. R.; Meghani, P.; Ekkundi, V. S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3381.
56. Greico, P. A.; Garner, P.; He, Z. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1897.
57. Greico, P. A.; Yoshida, K.; Garner, P. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3137.
58. Greico, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595.

59. Schneider, H.-J.; Sangwan, N. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1787.
60. Schneider, H.-J.; Sangwan, N. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, 26, 896.
61. Sangwan, N. K.; Schneider, H.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1223.
62. Domingo, L. R.; Andrés, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8662.
63. Huang, Y.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9662.
64. Blake, J. F.; Lim, D.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 803.
65. Kong, S.; Evanseck, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10418.
66. Chandrasekhar, J.; Shariffskul, S.; Jorgensen, W. L. *J. Phys. Chem. B* **2002**, 106, 8087.
67. Alder, K.; Schumacher, M. *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe* **1953**, 10, 66.
68. Brieger, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3783.
69. Klemm, L. H.; Gopinath, K. W. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 1243.
70. House, H. O.; Cronin, T. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1061.
71. Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187.
72. Brieger, G.; Bennet, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 63.
73. Kappe, C. O.; Murphree, S.; Padwa, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 14179.
74. Brocksonn, T. J.; Nakamura, J.; Ferreira, M. L.; Brocksonn, U. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, 12, 597.
75. Rodríguez, J. R.; Rumbo, A.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 966.
76. Rodríguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2528.
77. Brieger, G. *Tetrahedron Lett.* **1963**, 2123.
78. Dauben, W. G.; Kozikovski, A. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 554.
79. Wiseman, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5966.
80. Goldstein, M. J.; Kline, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1089.
81. Fallis, A. G. *Can. J. Chem.* **1999**, 77, 159,177.
82. Fallis, A. G. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 464, 474.
83. Craig, D. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 187.
84. Craig, D.; Geach, N. J.; Pearson, C. J.; Slawin, A. M. Z.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 4769.
85. Metz, P.; Fleischer, M.; Frohlich, R. *Tetrahedron* **1995**, 51, 711.
86. Sammes, P. G.; Weller, D. J. *Synthesis* **1995**, 95, 1253.
87. Deagostino, A.; Maddaluno, J.; Mella, M.; Prandi, C.; Venturello, J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 881.
88. Heiner, T.; Kozhushov, S. I.; Noltemeyer, M.; Haumann, T.; Boese, R.; de Meijere, A. *Tetrahedron* **1996**, 523, 12185.
89. Dzierba, C. D.; Chan, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6595.
90. Stork, G.; Chan, T. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 450.
91. Philp, D.; Robertson, A. *Chem. Commun.* **1998**, 879.

92. Benne, R.; Philp, D.; Spencer, N.; Kariuki, B. M.; Harris, K. D. M. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1087.
93. Robertson, A.; Philp, D.; Spencer, N. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11365.
94. Pearson, R. J.; Kassianidis, E.; Philp, D. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4777.
95. Evans, D. A.; Black, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4497.
96. Evans, D. A.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 786.
97. Schnaubelt, J.; Frey, B.; Reissig, H-U. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 666.
98. Stocking, E. M.; Sanz-Cervera, J. F.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1675.
99. Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Williams, R. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2895.
100. Kirby, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 707.
101. Prins, L. J.; Reinhoudt, D. N.; Timmerman, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2382.
102. Tecilla, P.; Jubian, V.; Hamilton, A. D. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 435.
103. Hilvert, D.; Hill, K. W.; Nared, K. D.; Auditor, M-T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 9261.
104. Braisted, A. C.; Schultz, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7430.
105. Hirst, S. C.; Hamilton, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 382.
106. Huc, I.; Pieters, R. J.; Rebek, Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10296.
107. Marty, M.; Clyde-Watson, Z.; Twyman, L. J.; Nakash, M.; Sanders, J. K. M. *Chem. Commun.* **1998**, 2265.
108. Kang, J.; Hilmersson, G.; Santamaría, J.; Rebek, Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3650.
109. Kang, J.; Hilmersson, G.; Santamaría, J.; Rebek, Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7389.
110. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395.
111. Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.
112. Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 403.
113. Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1967**, *33*, 2285.
114. Firestone, R. A. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2181.
115. Huisgen, R.; Mloston, G.; Langhals, E. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1805.
116. Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 2717.
117. Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569.
118. Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 863.
119. Davies, M. W.; Wybrow, R. A. J.; Johnson, C. N.; Harrity, J. P. A. *Chem. Commun.* **2001**, 1558.
120. Wallace, R. H.; Zong, K. K. *J. Organometallic Chem.* **1999**, *581*, 87.

121. Carboni, B.; Ollivault, M.; Le Bouguenec, F.; Carrié, R.; Jazouli, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6665.
122. Matteson, D. S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10555.
123. Ishiyama, Y. I.; Kitano, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3447.
124. Murata, M.; Oyama, T.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 164.
125. Micalizio, G. C.; Schreiber, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 152.
126. Bianchi, G.; Cogoli, A.; Grünanger, P. *J. Organometallic Chem.* **1966**, *6*, 598.
127. Matteson, D. S.; Man, H-W.; Ho, O. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4560.
128. Curran, D. P.; Zhang, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2613.
129. Davies, C. D.; Marsden, S. P.; Stokes, E. S. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8513.
130. Moore, J.E.; Goodenough, K.M.; Spinks, D.; Harrity, J.P.A. *Synlett.* **2002**, 2071.
131. Pellegrinet, S. C.; Silva, M. A.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8832.
132. Silva, M. A.; Pellegrinet, C.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8203.
133. Singleton, D. A.; Leung, S.-W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5796.
134. Leung, S. W.; Singleton, D. A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1955.
135. Silva, M. A.; Pellegrinet, C.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4059.
136. Carreaux, F.; Possémé, F.; Carboni, B.; Arrieta, A.; Lecea, B.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *67*, 9153.
137. Rastelli, A.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadé, M.; Carboni, B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2449.
138. Weygand, C.; Bauer, E. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1927**, *123*, 459.
139. Quilico, A.; Speroni, G.; *Gazz. Chem. Ital.* **1946**, *76*, 148.
140. Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.
141. Mukaiyama, T.; Hoshino, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 5339.
142. Larsen, K. E.; Torsell, K. B. G. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2985.
143. Kozikowski, A. P. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 410.
144. Kozikowski, A. P.; Kitagawa, Y.; Springer, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1460.
145. Tronchet, J. M. J.; Jotterand, A.; Le Hong, H.; Perret, M. F.; Thorndahl-Jaccard, M. S.; Tronchet, M. J.; Chalet, J. M.; Faivre, M. L.; Hausser, C.; Sébastien, C. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1484.
146. Kozikowski, A. P.; Ghosh, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2623.
147. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4645.
148. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Gilardi, A.; Restelli, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2289.
149. Shing, T. K. M.; Zhong, Y-L. *Synlett.*, **2006**, *8*, 1205.
150. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Dondio, G.; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2369.

151. Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Gennari, C.; Raimondi, L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4674.
152. Kanemasa, S.; Nishiuchi, M.; Kamimura, A.; Hori, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2324.
153. Poppinger, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7486.
154. Hiberty, P. C.; Ohanessian, G.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 719.
155. McDouall, J. J. W.; Robb, M. A.; Niazi, U.; Bernardi, F.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4642.
156. Rastelli, A.; Gandolfi, R.; Sarzi-Amadé, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7425.
157. Magnuson, E. C.; Pranata, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1795.
158. Nguyen, M. T.; Chandra, A. K.; Sakai, S.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 64.
159. Su, M. D.; Liao, H. Y.; Chung, W. S.; Chu, S. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6710.
160. Cossío, F. P.; Morao, I.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6737.
161. Sakata, K. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 10001.
162. Nguyen, M. T.; Chandra, A. K.; Uchimaru, T.; Sakai, S. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10943.
163. Sakai, S.; Nguyen, M. T. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 9169.
164. Vullo, V.; Danks, T.; Wagner, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2046.
165. Polo, V.; Andrés, J.; Castillo, R.; Berski, S.; Silvi, B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5165.
166. Kavitha, K.; Venuvanalingam, P. *Inter. J. Quant. Chem.* **2005**, *104*, 64.
167. Howe, R. K.; Shelton, B. R. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4603.
168. Caramella, P.; Cellerino, G.; Corsico, A.; Gamba, A.; Grunanger, P.; Houk, K.N.; Marinone, F. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3349.
169. Tanaka, K.; Masuda, H.; Mitsuhashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2061.
170. Kim, J. N.; Ryu, E. K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1088.
171. Tsoleridis, C. A.; Dimtsas, J.; Hatzimimikou, D.; Stephanidou-Stephanatou, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4243.
172. Tufariello, J. J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 396.
173. Tufariello, J. J., *In 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ed. Wiley; New York, 1984; Vol. 2. p 83.
174. Jost, S.; Gimbert, Y.; Greene, A. E.; Fotiadu, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6672.
175. Kanemasa, S.; Uemura, T.; Wada, E. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7889.
176. Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5687.
177. Seerden, J. P. G.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4419.
178. Gothelf, K. V.; Thomsen, I.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 59.
179. Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 346.
180. Hori, K.; Ito, J.; Ohta, T.; Furukawa, I. *Tetrahedron* **1998**, *120*, 5840.

181. Murahashi, S.; Imada, Y.; Kohno, M.; Kawakami, T. *Synlett* **1993**, 395.
182. Seerden, J. P. G.; Kuypers, M. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1441.
183. Seerden, J. P. G.; Boeren, M. M. M.; Scheeren, H. W. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 11843.
184. Simonsen, K. B.; Bayón, P.; Hazell, R. G.; Gothelf, K. V.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3845.
185. Polo, V.; Domingo, L. R. J. Andrés, J. *Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 10438.
186. H. L. Rowe, N. Spencer, D. Philp, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4475.
187. Tanaka, K.; Imase, T.; Iwata, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2243.
188. Morao, I.; Lecea, B.; Cossío, F. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7033.
189. Liu, J.; Niwayama, S.; You, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1064.
190. Mangnuson, E. C.; Pranata, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 1795.
191. Domingo, L. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2265.
192. Hayakawa, Y.; Shimizu, F.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *11*, 993.
193. Paquette, L.A.; Okazaki, M. E.; Caille, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 477.
194. Wender, P. A.; Keenan, R. M.; Lee, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4390.
195. Kashman, Y.; Hirsch, S.; Koehn, F.; Cross, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *45*, 5461.
196. Morita, Y.; Matsumura, E.; Okabe, T.; Shibata, M.; Sugiura, M.; Ohe, T. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **2003**, *26*, 1487.
197. Arima, Y.; Nakai, Y.; Hayakawa, R.; Nishino, T. *J. Antimicrobial Chemotherapy* **2003**, *51*, 113.
198. Baya, M.; Soulounganga, P.; Gelhaye, E.; Gerardin, P. *Pest Management Science* **2001**, *57*, 833.
199. Okawa, K.; Matsumoto, T.; Maruyama, T.; Takiguchi, T.; Okuda, K.; Takazoe, I. *Bulletin Tokyo Dental College* **1990**, *31*, 17.
200. Baba, T.; Nakano, H.; Tamai, K.; Sawamura, D.; Hanada, K.; Hashimoto, I.; Arima, Y. *Journal of Investigative Dermatology* **1998**, *110*, 24.
201. Arima, Y.; Hatanaka, A.; Tsukihara, S.; Fujimoto, K.; Fukuda, K.; Sakurai, H. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1997**, *45*, 1881.
202. Morita, Y.; Matsumura, E.; Date, T.; Tsujibo, H.; Yashuda, H.; Okabe, T.; Ishida, N.; Inamori, Y. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **2001**, *24*, 299.
203. Tanaka, T.; Muto, N.; Itoh, N.; Dota, A.; Nishina, Y.; Inada, A.; Tanaka, K. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **1995**, *18*, 1576.
204. Murray, D. H.; Albizati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4109.
205. Petasis, N. A.; Patane, M. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5757.
206. Lautens, M.; Kumanovic, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1954.

207. Arjona, O.; de Dios, A.; de la Pradilla, R. F.; Plumet, J.; Viso, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3906.
208. Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 532.
209. Lautens, M.; Chiu, P.; Colucci, J. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, *32*, 281.
210. Lautens, M.; Abd-El-Aziz, A. S.; Lough, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5305.
211. Dell, C. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3873.
212. Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.* **1983**, *29*, 163.
213. Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 1.
214. Hosomi, A.; Tominaga, Y.; Trost, B. M.; Fleming, I. Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 5, p 593-615.
215. Harmata, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6235.
216. Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2620.
217. Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2625.
218. Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4979.
219. Mann, J. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 4611.
220. Hoffmann, H. M. R.; Clemens, K. E.; Smithers, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3940.
221. Cookson, R. C.; Nye, M. J.; Subrahmanyam, G. *J. Chem. Soc.* **1967**, 476.
222. Hayakawa, Y.; Yokoyama, K.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *48*, 4347.
223. Hantke, K.; Gotthardt, H. *Chem. Commun.* **1984**, 1682.
224. Chidgey, R.; Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *30*, 2636.
225. Cookson, R. C.; Nye, M. J. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2009.
226. Stark, C. B.; Eggert, R.; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1266.
227. Harmata, M.; Jones, D. E.; Kahraman, M.; Sharma, U.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1831.
228. Fronza, G.; Fuganti, C.; Graselli, P.; Poli, G.; Servi, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6154.
229. Harmata, M.; Bohnert, G. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 59.
230. Hayakawa, Y.; Yokoyama, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1791.
231. Noyori, R.; Makino, S.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 1272.
232. Noyori, R.; Makino, S.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 2723.
233. Avenoza, A.; Busto, J. H.; Catiuela, C.; Peregrina, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4167.
234. West, F. G.; Karger, H.; Koch, D. J.; Kuehn, C. E.; Arif, A. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6795.
235. Lautens, M.; Aspiotis, R.; Colucci, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10930.
236. Jin, S.; Choi, J.; Oh, J.; Lee, D.; Cha, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10914.
237. Cramer, C. J.; Harmata, M.; Rashatasakhon, P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5641.

238. Harmata, M.; Elomari, S.; Barnes, C. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2860.
239. Harmata, M.; Schreiner, P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3663.
240. Harmata, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 595.
241. Cramer, C. J.; Barrows, S. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5523.
242. Cramer, C. J.; Barrows, S. E. *J. Phys. Org. Chem.* **2000**, *13*, 176.
243. Blackburn, C.; Childs, R. F.; Kennedy, R. A. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 1981.
244. Sasaki, T.; Ishibashi, Y.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1693.
245. Harmata, M.; Sharma, U. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2703.
246. Aungst, R. A.; Funk, R. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3553.
247. Davies, H. M. L.; Dai, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2692.
248. Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3659.
249. Yamabe, S.; Minato, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1830.
250. Loncharich, R. J.; Brown, F. K.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1129.
251. Garcia, J. L.; Martinez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2415.
252. Tietze, L. F.; Fennen, J.; Anders, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1371.
253. Birney, D. M.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4127.
254. Arrhenius, S. *J. Phys. Chem.* **1889**, *4*, 226.
255. Eyring, H. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 107.
256. Eyring, H. *Chem. Rev.* **1935**, *17*, 65.
257. Eyring, H.; Polanyi, M. *Z. Phys. Chem., Abt. B* **1931**, *12*, 279.
258. Evans, M. G.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.* **1936**, *31*, 875.
259. Eyring, H.; Gershinowitz, H.; Sun, C. E. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 786.
260. Eckart, D. *Phys. Revs.* **1935**, *47*, 552.
261. Hartree, D. R. *Proc. Cambridge Philos. Soc.* **1928**, *24*, 328.
262. Fock, V. A. *Z. Phys.* **1930**, *15*, 126.
263. Roothaan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.* **1951**, *23*, 69.
264. Meckler, A. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 1750.
265. Møller, C.; Plesset, M. S. *Phys. Rev.* **1934**, *46*, 618.
266. Čížek, J. *J. Chem. Phys.* **1966**, *45*, 4256.
267. Čížek, J. *Adv. Chem. Phys.* **1969**, *14*, 35.
268. Čížek, J.; Paldus, J. *Int. J. Quantum Chem.* **1971**, *5*, 359.
269. Roos, B. O.; Taylor, P. R.; Siegbahn, P. E. M. *Chem. Phys.* **1980**, *48*, 157.
270. Roos, B. O. *Int. J. Quantum Chem. Symp.* **1980**, *14*, 175.
271. Foresman, J. B.; Frisch, A., *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2^a Ed., Gaussian Inc., 1996.

272. Koch, W.; Holthausen, M. C., *A Chemist's Guide to Density Functional Theory*, 1ª Ed. Wiley-VCH Verlag, 2002.
273. Cramer, C. J., *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*, 1ª Ed. Wiley-VCH Verlag, 2002.
274. Hohenberg, P.; Kohn, W. *Phys. Rev. B* **1964**, *136*, 864.
275. Fermi, E. *Rend. Accad. Lincei*. **1927**, *6*, 602.
276. Thomas, L. H. *Proc. Camb. Phil. Soc.* **1927**, *23*, 542.
277. Kohn, W.; Sham, L. *J. Phys. Rev. A*. **1965**, *140*, 1133.
278. Ceperley, D. M.; Alder, B. *J. Phys. Rev. Lett.* **1980**, *45*, 566.
279. Vosko, S. J.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, 1200.
280. Becke, A. D. *Phys. Rev.* **1988**, *38*, 3098.
281. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
282. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372.
283. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
284. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 1040.
285. Perdew, J. P. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8822.
286. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1986**, *33*, 8800.
287. Perdew, J. P.; Wang, Y. *Phys. Rev. B* **1992**, *45*, 13244.
288. Perdew, J. P.; Burke, K.; Enzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3865.
289. Perdew, J. P.; Burke, K.; Enzerhof, M. *Phys. Rev. Lett.* **1997**, *78*, 1396.
290. Hehre, W. J.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1969**, *51*, 2657.
291. Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Stewart, R. F.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1970**, *52*, 2769.
292. Pietro, W. J.; Levi, B. A.; Hehre, W. J.; Stewart, R. F. *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2225.
293. Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 939.
294. McLean, A. D.; Chandler, G. S. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639.
295. Franci, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; DeFrees, D. J.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
296. Dunning, Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007.
297. Kendall, R. A.; Dunning, Jr., T. H.; Harrison, R. J. *J. Chem. Phys.* **1992**, *96*, 6796.
298. Chong, D. P., *Recent Advances in Density Functional Methods*, World Scientific, 1995.
299. Edmiston, C.; Ruedenberg, K. *Rev. Mod. Phys.* **1963**, *35*, 457.
300. Boys, S. F. *Rev. Mod. Phys.* **1960**, *32*, 296.
301. Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211.
302. Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736.
303. Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4066.
304. Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
305. Giuffreda, M. G.; Bruschi, M.; Lüthi, H. P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5671.

306. Bharatan, P. V.; Iqbal, P.; Malde, A.; Tiwari, R. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1059.
307. Bean, G. P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2497.
308. Bickelhaupt, F. M.; Baerends, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4183.
309. Aslangul, C.; Constanciel, R.; Daudel, R.; Kottis, P. *Adv. Quantum Chem.* **1972**, *6*, 93.
310. Coleman, A. J. *Int. J. Quantum Chem.* **2001**, *85*, 196.
311. Bader, R. F. W. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 9.
312. Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893.
313. Bader, R. F. W. *Can. J. Chem.* **1998**, *76*, 973.
314. Becke, A. D.; Edgecombe, K. E. *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397.
315. Savin, A.; Becke, A. D.; Flad, J.; Nesper, R.; Preuss, H.; Vonschnering, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 409.
316. Poater, J.; Duran, M.; Solà, M.; Silvi, B. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3911.
317. Llusar, R.; Beltrán, A.; Andrés, J.; Noury, S.; Silvi, B. *J. Comp. Chem.* **1999**, *20*, 1517.
318. Savin, A.; Nesper, R.; Wengert, S.; Fassler, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1809.
319. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833, 1841, 2338, 2343.
320. Lüthi, H. P.; Ammeter, J. H.; Almlöf, J.; Faegri, K. *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 2002.
321. Collins, J. B.; Streitwieser, A. *J. Comput. Chem.* **1980**, *1*, 81.
322. Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
323. Noury, S.; Colonna, A.; Savin, A. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1998**, *450*, 59.
324. Silvi, B. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **2002**, *614*, 3.
325. Metropolis, N.; Rosenbluth, A. W.; Rosenbluth, M. N.; Teller, A. H.; Teller, E. *J. Chem. Phys.* **1953**, *21*, 1087.
326. Alder, B. J.; Wainwright, T. E. *J. Chem. Phys.* **1957**, *27*, 1208.
327. Rahman, A.; Stillinger, F. M. *J. Chem. Phys.* **1971**, *57*, 3336.
328. Bell, R. P. *Trans., Faraday Soc.* **1931**, *27*, 797.
329. Kirkwood, J. G. *J. Chem. Phys.* **1934**, *2*, 351.
330. Onsager, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1486.
331. Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2027.
332. Barone, V.; Cossi, M.; Tomasi, J. *J. Comp. Chem.* **1998**, *19*, 404.
333. Cancés, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107*, 8, 3032.
334. Miertus, S.; Scrocco, E.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1981**, *55*, 117.
335. Foresman, B.; Keith, T. A.; Wiberg, K. B.; Snoonian, J.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 16098.
336. Barone, V.; Cossi, M. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 1995.
337. Pearson, R. G. *Chemical Hardness, Applications From Molecules to Solids*; Wiley-VCH Verlag; Germany, 1997.

338. Chattaraj, P. K.; Sarkar, U.; Roy, D. R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2065.
339. Koopmans, T. *Physica* **1933**, *1*, 104.
340. Zhan, C-G.; Nichols, J. A.; Dixon, D. A. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 4184.
341. Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1922.
342. Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.
343. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University: New York, 1989.
344. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R.; Pérez, P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
345. Domingo, L. R.; Arnó, M.; Contreras, R.; Pérez, P. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 952.
346. Domingo, L. R.; Aurell, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 959.
347. Domingo, L. R.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3765.
348. Domingo, L. R.; Asensio, A.; Arroyo, P. *J. Phys. Org. Chem.* **2002**, *15*, 660.
349. Cedillo, A.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 10098.
350. Ayers, P. W.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2010.
351. Parr, R. G.; Yang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4049.
352. Pérez, P.; Toro-Labbé, A.; contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2000**, *104*, 11993.
353. Pérez, P. *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6182.
354. *Gaussian 03, Revision C.02*, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
355. Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B. *Comput. Chem.* **1999**, *23*, 597-604.
356. *GaussView, Version 3.09*, Dennington II, Roy; Keith, Todd; Millam, John; Eppinnett, Ken; Hovell, W. Lee; and Gilliland, Ray; Semichem, Inc., Shawnee Mission, KS, 2003.
357. Schaftenaar, G.; Noordik, J. H. *J. Comput.-Aided Mol. Design* **2000**, *14*, 123.
358. Portmann, S.; Lüthi, H. S. *Chimia* **2000**, *54*, 766.

359. Houk, K. N. *J. Phys. Chem. A* **1997**, *101*, 8378.
360. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
361. Stanton, R. V.; Merz, K. M. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 434.
362. Carpenter, J. E.; Sosa, C. P. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1994**, *311*, 325.
363. Baker, J.; Muir, M.; Andzelm, J. *J. Chem. Phys.* **1995**, *102*, 2036.
364. Jursic, B.; Zdravkovski, Z. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1995**, 1223.
365. Goldstein, E.; Beno, B.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036.
366. Branchadell, V.; Font, J.; Moglioni, A. G.; Ochoa de Echaguen, C.; Oliva, A.; Ortuño, R. M.; Veciana, J.; Vidal Gancedo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9992.
367. Domingo, L. R.; Arnó, M.; Andrés, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1617.
368. Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. v. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, 1986.
369. Pople, J. A.; Nesbet, R. K. *J. Chem. Phys.* **1954**, *22*, 571.
370. McWeeny, R.; Dierksen, G. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 4852.
371. Head-Gordon, M.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *153*, 503.
372. Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 275.
373. Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1990**, *166*, 281.
374. Head-Gordon, M.; Head-Gordon, T. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *220*, 122.
375. Saebo, S.; Almlof, J. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *154*, 83.
376. Pople, J. A.; Seeger, R.; Krishnan, R. *Int. J. Quant. Chem. Symp.* **1977**, *11*, 149.
377. Pople, J. A.; Binkley, J. S.; Seeger, R. *Int. J. Quant. Chem. Symp.* **1976**, *10*, 1.
378. Bartlett, R. J.; Purvis, G. D. *Int. J. Quant. Chem.* **1978**, *14*, 516.
379. Purvis, G. D.; Bartlett, R. J. *J. Chem. Phys.* **1982**, *76*, 1910.
380. Scuseria, G. E.; Janssen, C. L.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1988**, *89*, 7382.
381. Scuseria, G. E.; Schaefer, III, H. F. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 3700.
382. Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K. *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 5968.
383. Handy, N. C.; Pople, J. A.; Head-Gordon, M.; Raghavachari, K.; Trucks, G. W. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *164*, 185.
384. Dykstra, C. E. *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *45*, 466.
385. Hegarty, D.; Robb, M. A. *Mol. Phys.* **1979**, *38*, 1795.
386. Eade, R. H. E.; Robb, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **1981**, *83*, 362.
387. Schlegel, H. B.; Robb, M. A. *Chem. Phys. Lett.* **1982**, *93*, 43.
388. Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A. *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
389. Woon, D. E.; Dunning, Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1358.
390. Peterson, K. A.; Woon, D. E.; Dunning, Jr., T. H. *J. Chem. Phys.* **1994**, *100*, 7410.
391. Wilson, A.; van Mourik, T.; Dunning, Jr., T. H. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1997**, *388*, 339.

392. Schlegel, H. B. *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 214.
393. Kudin, K. N.; Scuseria, G. E.; Cancès, E. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 8255.
394. Pulay, P. *J. Comp. Chem.* **1982**, *3*, 556.
395. Bacskay, G. B. *Chem. Phys.* **1981**, *61*, 385.
396. González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154.
397. González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523.
398. Cossi, M.; Barone, V.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1998**, *286*, 253.
399. Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 5151.
400. Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Barone, V. *J. Chem. Phys.* **2002**, *117*, 43.
401. Rauhut, G.; Pulay, P. *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 3093.
402. Finley, J. W.; Stephens, P. J. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1995**, *357*, 225.
403. Wong, M. W. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, *256*, 391.
404. Curtiss, L. A.; Raghavachari, K.; Redfern, P. C.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1997**, *270*, 419.
405. Simon, S.; Duràn, M.; Dannenberg, J. J. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 11024.
406. Boys, F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553.
407. Quayle, J. M.; Slawin, A. M. Z.; Philp, D. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7229.
408. Howell, S. J.; Spencer, N.; Philp, D. *Organic Letters* **2002**, *4*, 273.
409. Bennes, R.; Babiloni, M. S.; Hayes, W.; Philp, D. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 4595.
410. Bennes, R.; Babiloni, M. S.; Hayes, W.; Philp, D. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 2377.
411. Pearson, R. J.; Kassianidis, E.; Slawin, A. M. Z.; Philp, D. *Org. & Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3434.
412. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.
413. Wiberg, K. B. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083.
414. Pérez, P.; Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3117.
415. Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5771.
416. Domingo, L. R. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3211.
417. Yu, Z.-X.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15420.
418. Yu, Z.-X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13825.
419. Cramer, C. J.; Dulles, F. J.; Giesen, D. J.; Almlöf, J. *Chem. Phys. Lett.* **1995**, *245*, 165.
420. Hu, Y.; Houk, K.N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8239.
421. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Phys. Chem. A* **2002**, *106*, 6871.
422. Aurell, M. J.; Domingo, L. R.; Pérez, P.; Contreras, R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11503.
423. Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1793.
424. Domingo, L. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4788.
425. Nguyen, M.T.; Malone, S.; Hegarty, A.F.; Williams I.I. *J. Org. Chem.* **1991**; *56*: 3683.
426. Rowe, H. L.; Spencer, N.; Philp, D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4475.

427. Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3884.
428. Sauer, J.; Wiest, H.; Mielert, A. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 3183.
429. Contreras, R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. *Chem. Phys. Lett.* **1999**, *304*, 405.
430. Fuentealba, P.; Pérez, P.; Contreras, R. *J. Chem. Phys.* **2000**, *133*, 2544.
431. Carda, M.; Portolés, R.; Murga, J.; Uriel, S.; Marco, J. A.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Röper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7000.
432. Sáez, J. A.; Arnó, M.; Domingo, L. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4117.
433. Acero-Alarcón, A.; Armero-Alarte T.; Jordá-Gregori J. M.; Rojas-Argudo C.; Zaballos-García E.; Server-Carrió J.; Ahjyaje F. Z.; Sepulveda-Arques J. *Synthesis* **1999**, *12*, 2124.
434. Sliskovic D. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky A. R.; Rees C. W.; Scriven E.F.; Eds; Pergamon Press: Oxford **1996**; Vol. 8, p 354.
435. Katritzky, A.R.; Xu Y.-J.; Tu H. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4935.
436. Kukla M. J.; Breslin H. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5046.
437. Panetta, C. A.; Pesh-Imam M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 302.
438. Federsel H.-J.; Könberg E.; Lilljequist L.; Swahn B.-M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2254.
439. Polonski T. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 611.
440. Gottstein W. J.; Minor W.F.; Cheney L.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *81*, 1198.
441. Hammond G. S. *J. Am. Chem Soc* **1955**; *77*, 334.
442. Domingo L. R.; Perez P.; Contreras R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6585.
443. Domingo L. R.; Aurell M. J.; Pérez P.; Contreras R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4417.

9.- PUBLICACIONES

PUBLICACIONES

A continuación se indican, en orden cronológico, las publicaciones originales a las que ha dado lugar el trabajo de investigación llevado a cabo para la realización de esta Tesis Doctoral:

- I** | “A DFT study for the regioselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrile N-oxides toward alkynylboronates”.
J. A. Sáez, M. Arnó, L. R. Domingo.
Tetrahedron, 59 (2003) 9167.
- II** | “Lewis acid-catalyzed [4+3] cycloaddition of 2-(trimethylsilyloxy)acrolein with furan. Insight on the nature of the mechanism from a DFT analysis”.
J. A. Sáez, M. Arnó, L. R. Domingo.
Organic Letters, 5 (2003) 4117.
- III** | “Lewis acid induced [4+3] cycloadditions of 2-silyloxyacroleins. Insights on the mechanism from a DFT analysis”.
J. A. Sáez, M. Arnó, L. R. Domingo.
Tetrahedron, 61 (2005) 7538.
- IV** | “1,3-dipolar cycloadditions of electrophilically activated benzonitrile N-oxides. Polar cycloaddition versus oxime formation”.
L. R. Domingo, M. T. Picher, P. Arroyo, J. A. Sáez.
Journal of Organic Chemistry, 71 (2006) 9319.
- V** | “A DFT study for the formation of imidazo[1,2-c]pyrimidines through an intramolecular Michael addition”.
L. R. Domingo, J. A. Sáez, C. Palmucci, J. Sepulveda-Arques, M. E. Gonzales-Rosende.
Tetrahedron, 62 (2006) 10408.

VI | *“Toward an understanding of the 1,3-Dipolar Cycloaddition between Diphenylnitrene and a Maleimide:Bisamide Complex. A DFT Analysis of the Reactivity of Symmetrically Substituted Dipolarophiles”.*

L. R. Domingo, M. J. Aurell, M. Arnó, J. A. Sáez.

D.O.I.: 10.1016/j.theochem.2006.12.051