

# Trabajo Fin de Grado

Estudio computacional del mecanismo de reacciones  
orgánicas.

Autor:

Adrián Fontana Escartín

Director:

Prof. Pedro Merino Filella

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias

2018

## **Agradecimientos**

Quisiera agradecer al grupo de investigación Química Biológica y Computacional de la Universidad de Zaragoza, por su generosidad al permitirme utilizar su equipo y sus instalaciones para la realización de este TFG. Y especialmente al director de este trabajo: el Prof. Pedro Merino Filella, por la inestimable ayuda y guía que me ha prestado durante la realización de este TFG.

## Resumen

En este trabajo, se estudia el mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar entre fenilazida y (*E*)-nitroestireno. El estudio se ha llevado a cabo de manera teórica, utilizando herramientas computacionales para realizar cálculos basados en la teoría del funcional de densidad (DFT). Los niveles de teoría empleados han sido M062X/6-31+G(d,p) para la optimización de geometrías y M062X/6-311+G(d,p)// M062X/6-31+G(d,p) para el cálculo de las energías.

Se ha explorado la superficie de energía potencial (PES) para las dos vías regioisómeras que conducen a la formación de dos posibles triazolininas, según los grupos fenilo estén en posiciones 1,4 o 1,5 y las correspondientes aproximaciones *endo/exo*. La obtención del producto 1,5 a través de una aproximación *endo* está favorecida. La reacción transcurre a través de un mecanismo concertado asíncrono que debido a su baja polaridad apenas se ve afectado por el disolvente empleado. La reacción es exotérmica pero los productos se obtienen a través de un control cinético, es decir, dependiendo de la barrera de activación.

Palabras clave: cicloadiciones 1,3-dipolares / azidas / DFT/ triazolininas

## Abstract

In this work, the mechanism of the 1,3-dipolar cycloaddition between phenylazide and (*E*)-nitrostyrene is studied. The study has been carried out theoretically by using computational tools to perform calculations based in the density functional theory (DFT). The levels of theory used have been M062X/6-31+G(d,p) for the geometry optimization and M062X/6-311+G(d,p)// M062X/6-31+G(d,p) for the calculation of energies.

The potential energy surface (PES) has been explored for the two regioisomeric pathways leading to the formation of two possible triazolines, depending on the phenyl groups are place in 1,4 or 1,5 positions, and the corresponding *endo/exo* approaches. The obtention of the 1,5-adduct is favored through an *endo* approach. The reaction takes place though an asynchronous concerted mechanism that due to is low polarity, is not affected by solvent effects. The reaction is exothermic although the products are obtained under kinetic control, that is, depending on the activation barrier

Keywords: 1,3-dipolar cycloadditions/ azides / DFT / triazolines

# Índice

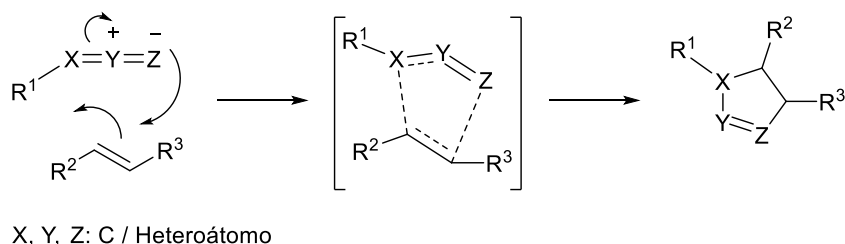
## Contenido

1. Introducción .....	1
1.1 Cicloadiciones 1,3-dipolares.....	1
1.2. 1,3-Cicloadiciones según el dipolo .....	2
1.2.1. Azidas. ....	3
1.3 Selectividad .....	3
1.3.1. Regioselectividad. ....	4
1.3.2. Diastereoselectividad .....	5
2. Objetivos. ....	7
3. Métodos computacionales.....	8
4. Resultados y discusión. ....	9
4.1. Planteamiento de la reacción objeto del estudio. ....	9
4.2. Optimización de geometrías. ....	11
4.2.1. Geometrías de los estados de transición. ....	13
4.2.1.2. Cargas naturales en los estados de transición. ....	15
4.2.3. Interacciones no covalentes.....	16
4.3. Cálculo de energías. ....	18
4.3.2. Influencia del disolvente. ....	20
5. Conclusiones.....	23
6. Anexos. ....	24

# 1. Introducción

## 1.1 Cicloadiciones 1,3-dipolares

En el campo de la Química Orgánica, las reacciones de cicloadición se consideran de notable importancia, ya que permiten la construcción de un ciclo, a partir de dos o más reactivos, mediante la formación de varios enlaces a través de procesos que pueden ser por pasos o concertados (éstos no necesariamente pericíclicos). En particular, las cicloadiciones 1,3-dipolares, objeto de estudio de este trabajo, resultan muy atractivas por la gran variedad de sustratos que pueden utilizarse<sup>[1]</sup>. Este tipo de cicloadiciones fueron introducidas por Huisgen<sup>[2]</sup> y colaboradores en la década de los sesenta. Se trata de cicloadiciones (3+2) por el número de átomos de cada reactivo que intervienen en la reacción, si bien es un proceso clásico  $[4\pi+2\pi]$  de acuerdo con los electrones implicados. La reacción se basa en la interacción de un compuesto 1,3-dipolar (dipolo) que contiene al menos un heteroátomo y cuya distribución electrónica permite que se produzca la interacción con un compuesto deficiente de electrones, denominado dipolarófilo, que comúnmente se trata de un alqueno o alquino. El proceso discurre de manera que entran en juego cuatro electrones  $\pi$  del dipolo y dos electrones  $\pi$  del dipolarófilo (*Esquema 1*).



Esquema 1. Mecanismo general de una cicloadición 1,3-Dipolar.

Como se observa en la representación general del mecanismo este tipo de reacciones permiten generar como mínimo dos nuevo enlaces C-C y/o C-Heteroátomo en una sola etapa; creando una nueva estructura molecular. La verdadera importancia de este tipo de reacciones reside en la relativa facilidad de ejercer un elevado grado de control sobre la regio- y estereoselectividad<sup>[3]</sup>. Debido a la eficiencia de esta transformación, este método es particularmente útil en la síntesis de heterociclos de cinco miembros<sup>[3]</sup>, lo que incrementa el interés de la reacción ya que dichos compuestos son muy numerosos en la Naturaleza y a su vez un grupo muy heterogéneo, con una demanda muy solicitada para todo tipo de actividades industriales, farmacéuticas, etc. ya que debido a su naturaleza pueden tener dispares y numerosas aplicaciones<sup>[4]</sup>

Actualmente, se realizan un gran número de estudios teóricos para determinar las variantes posibles en el mecanismo de este tipo de reacciones, basados en ellos en el análisis de la densidad electrónica en compuestos orgánicos, en la teoría del funcional de densidad (DFT)<sup>[5]</sup>, introducida en los años sesenta y desarrollada y estudiada hasta la actualidad<sup>[6]</sup>; donde además

<sup>1</sup> K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. *Chem. Rev.* **1998**, 98, p 863–909.

<sup>2</sup> R. Huisgen, R. Grashey. *Interscience*. **1964**.

<sup>3</sup> R. Huisgen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, 2, p 633.

<sup>4</sup> a) A. B. Powell, C. W. Bielawski, A. H. Cowley. *Journal of the American Chemical Society*. **2010**, V,132, N29, p 10184-10194. b) X. Wang, P. Hu, F. Xue, Y. Wei. *Carbohydrate Polymers*. **2014**, Volume 114, p 476-483. c) M. Stępień, E. Gońka, M. Żyła, N. Sprutta. *Chem. Rev.* **2017**, 117 (4), p 3479–3716.

<sup>5</sup> P. Hohenberg, W. Kohn. *Phys. Rev.* **1964**, 136, p B864–B871.

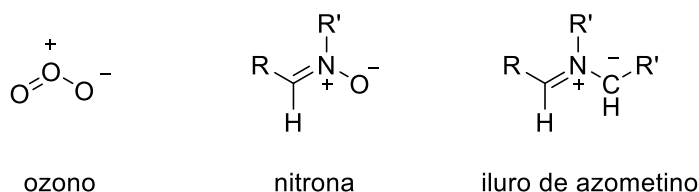
<sup>6</sup> L. R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, B. Silvi, P. Pérez. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, p 1107–1120.

se están desarrollando nuevas aproximaciones basadas en la densidad electrónica y retomando la teoría de enlace de valencia (TEV)<sup>[7]</sup> para tratar de explicar resultados experimentales que no siempre pueden explicarse con la teoría de orbitales moleculares (TOM).

## 1.2. 1,3-Cicloadiciones según el dipolo

Existe una gran variedad de 1,3-dipolos, que se engloban en dos grandes categorías, de acuerdo con la clasificación de Huisgen<sup>[8]</sup>, en función de su estructura:

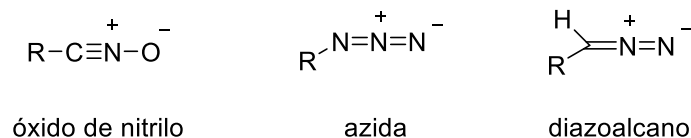
- *1,3-Dipolos de estructura angular (tipo alilo).* En este tipo de dipolos los cuatro electrones  $\pi$  que intervienen en la reacción están deslocalizados en tres orbitales  $p_z$  paralelos entre sí y perpendiculares al plano de la molécula. En este tipo de dipolos, la posición del átomo central puede ser ocupada por N, O, P o S. Las nitronas, los óxidos de nitrilo y los iluros de azometino son ejemplos de este tipo de dipolos (*Esquema 2*).



Esquema 2. Dipolos de tipo alilo.

De este tipo de dipolos, las nitronas son las más utilizadas y se han descrito numerosos estudios teóricos para evaluar el mecanismo de este tipo de reacciones<sup>[9]</sup> no sólo con alquenos sino con dipolarófilos como cetenas e isocianatos, debido a que se han encontrado en la práctica variaciones en el desarrollo del mecanismo de las 1,3-cicloadiciones<sup>[10]</sup>.

- *1,3-Dipolos de estructura angular (tipo propargilo/alenilo).* El dipolo adquiere esta estructura debido a que existe una orbital  $\pi$  en el plano perpendicular al de la molécula; otro factor diferencial es que el átomo central de este dipolo sólo puede ser nitrógeno. Algunos ejemplos de 1,3-dipolos de tipo lineal son: Azidas, Isocianatos, azoalcanos etc. (*Esquema 3*).



Esquema 3. Dipolos de tipo propargilo/alenilo.

<sup>7</sup> L. R. Domingo. *Molecules*. **2016**, 21, p 1319.

<sup>8</sup> a) R. Huisgen. *J. Org. Chem.* **1976**, 41, p403-419. b) P. C. Hiberty, G. Ohanessian, H. B. Schlegel. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, p 719.

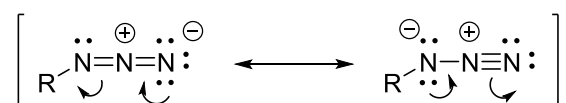
<sup>9</sup> a) D. Roca-López, A. Darú, T. Tejero, P. Merino. *RSC Adv.* **2016**, 6, p 22161–22173. b) M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, L. R. Domingo. *RSC Adv.* **2015**, 5, p 58464–58477.

<sup>10</sup> a) M. Ríos-Gutiérrez, A. Darú, T. Tejero, L. R. Domingo, P. Merino. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, p 1618–1627. b) A. Darú, D. Roca-López, T. Tejero, P. Merino. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, p 673–680.

En este trabajo, en particular, se estudia la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre una azida y un alqueno<sup>[11]</sup> por lo que a continuación se describen, en detalle, las características de este dipolo y aspectos relacionados con la selectividad de la reacción.

### 1.2.1. Azidas.

Las azidas fueron descubiertas por Greiss en 1864<sup>[12]</sup>. Este dipolo lineal está constituido por un átomo central de nitrógeno que soporta una carga positiva y dos átomos de nitrógeno terminales que soportan alternativamente la carga negativa debido a los efectos de resonancia propios de la molécula (*Esquema 4*); son estos nitrógenos terminales los que establecen los nuevos enlaces con el dipolarófilo, que, puede ser un alqueno o un alquino.



Esquema 4. Formas resonantes azida.

Las reacciones con alquinos dan lugar a triazoles y son la base de la denominada “click-chemistry”.<sup>[13]</sup> Las reacciones con alquenos rinden triazolininas, que pueden no ser estables; en ese caso se produce la eliminación del nitrógeno molecular, generando una aziridina o una imina<sup>[14]</sup>.

Desde los trabajos realizados por Sharpless,<sup>[15]</sup> las reacciones de 1,3-cicloadición que involucran azidas se han desarrollado ampliamente. Un ejemplo es el método desarrollado por Aube<sup>[16]</sup> para la síntesis de enaminonas. Este método se basa en la síntesis de 1,2,3-triazolininas, mediante una cicloadición 1,3-dipolar, para posteriormente desencadenar una reacción domino que acaba por generar la enaminona correspondiente. El mecanismo de esta reacción fue evaluado por Domingo y colaboradores.<sup>[17]</sup>

### 1.3 Selectividad

Un factor diferencial de este tipo de reacciones es el control de la selectividad que es posible ejercer en la formación de los nuevos enlaces. Los tipos de selectividad a tener en cuenta son regioselectividad (derivada de la orientación relativa de los átomos en los sustratos de partida) y diastereoselectividad (derivada de las aproximaciones *endo/exo* del alqueno). Al no considerar sustratos enantioméricamente puros o sistemas catalíticos quirales no tendremos en cuenta la enantioselectividad y consideraremos que se obtienen compuestos racémicos.

<sup>11</sup> T. Katsuki, K. B. Sharpless. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102 (18), p 5974–5976.

<sup>12</sup> P. Griess. *Philos. Trans. R. Soc. London.* **1864**, 154, p 667-673.

<sup>13</sup> D. H. Ess, G. O. Jones, K. N. Houk. *Org. Lett.* **2008**, 10 (8), p 1633–1636.

<sup>14</sup> K. J. Shea, J. S. Kim. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, p 4846-4855.

<sup>15</sup> a) Z. P. Demko, K. B. Sharpless. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2113; b) Q. Wang, T. R. Chan, R. Hilgraf, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, M. G. Finn. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, p 3192.

<sup>16</sup> D. S. Reddy, W. R. Judd, J. Aube. *Org. Lett.* **2003**, 5, p 3899.

<sup>17</sup> R. Castillo, J. Andrés, L. R. Domingo. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, p 4705–4709.

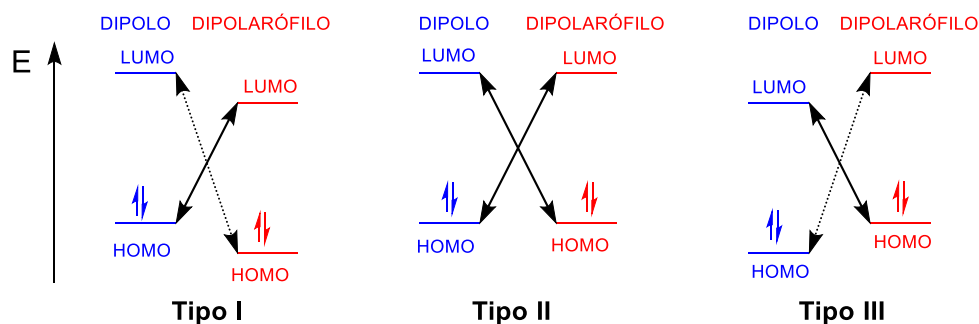
### 1.3.1. Regioselectividad.

Según la IUPAC, se puede entender la regioselectividad como el grado en el que la formación o la destrucción de un enlace transcurre principalmente por una dirección específica en detrimento del resto de posibilidades que existen.<sup>[18]</sup>

En los estudios realizados, en primer lugar, por Sustmann<sup>[19]</sup> y posteriormente por Houk<sup>[1720]</sup> durante la década de los setenta se estableció una clasificación de las posibles interacciones que pueden darse en las cicloadiciones (3+2). Como fruto de estas investigaciones se establecieron tres tipos de interacciones entre los orbitales del dipolo y del dipolarófilo. La clasificación está basada en la teoría de orbitales moleculares (TOM).

Los mencionados estudios concluyen, de manera general, que la regioselectividad de este tipo de reacciones viene determinada por las diferentes interacciones entre orbitales HOMO-LUMO tanto del dipolo como del dipolarófilo, concluyendo que la eficiencia de una determinada interacción entre orbitales es tanto mayor cuanto mayor sea el grado de solapamiento entre ellos. En otras palabras, las interacciones que gobernarán este tipo de reacciones serán aquellas cuya diferencia energética entre el HOMO de un reactivo y el LUMO del otro sea menor. Cabe destacar la influencia que pueden ejercer en esta unión los efectos estéricos y del disolvente. Por ello, es común en los análisis computacionales realizar evaluaciones del grado en el que afectan estas variables a la regioselectividad del proceso. A continuación, se enumeran los tres tipos de interacciones posibles, señalando las principales diferencias existentes entre ellas:

- Interacción Tipo I: Este tipo de interacción está favorecida por los dipolos que tengan grupos dadores de carga y los dipolarófilos que tengan atractores de carga. En este caso la interacción que gobierna la reacción tiene lugar entre el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo.
- Interacción Tipo II: Este tipo de interacción es intermedia entre la de tipo uno la de tipo tres, ya que ninguna de las dos es claramente dominante y ambas tienen intensidades parejas; su favorecimiento puede venir dado por condiciones intermedias habiendo un amplio abanico de combinaciones que podrían generar una interacción como esta.
- Interacción Tipo III: Este tipo de interacciones el caso opuesto a la del Tipo I y tiene lugar entre el LUMO del dipolo y el HOMO del dipolarófilo. Está favorecida por dipolarófilos con grupos dadores de carga y dipolos con grupos atractores de carga.



Esquema 5. Representación de los tres tipos de interacciones descritas.

<sup>18</sup> Pure Appl. Chem., **1994**, 66, 1077: (Glossary of terms used in physical organic chemistry. IUPAC Recommendations 1994), p 1160.

<sup>19</sup> R. Sustmann. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 29, 2717.

<sup>20</sup> a) K. N. Houk, J. Sims. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, p 7287. b) K. N. Houk, J. Sims. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, p 7301.



En definitiva, la interacción más favorecida será en todo caso aquella en la que las distancias entre HOMO y LUMO sean menores, es decir, la que menos energía requiera. Por lo tanto, la regioselectividad en este tipo de reacciones dependerá de esta diferencia de energía.

### 1.3.2. Diastereoselectividad.

Una vez definida la regioselectividad, la orientación espacial de los reactivos en la reacción de cicloadición determina la estereoquímica del producto de reacción. Existen dos tipos de aproximaciones entre dipolo y dipolarófilo referidas a la orientación de los sustituyentes en los correspondientes estados de transición (*Esquema 6*).

- Aproximación *endo*: Esta aproximación es aquella en la que el sustituyente del diolárfilo se sitúa encima (*cis*) del dipolo. Se admite que el estado de transición *endo* queda relativamente estabilizado por interacciones orbitales  $\pi$  entre el átomo central del dipolo y el sustituyente del diolárfilo, aunque hay estudios que cuestionan esta estabilización.<sup>[21]</sup>
- Aproximación *exo*: Esta aproximación es aquella en la que el sustituyente del diolárfilo se sitúa lo más alejado posible (*trans*) del dipolo dando lugar, en principio, a un estado de transición menos estable.

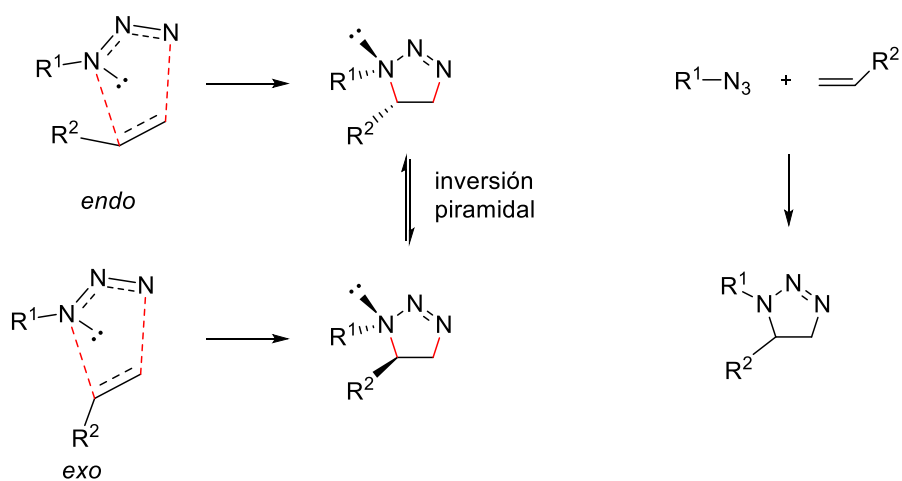
En el caso de la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquenos los productos derivados de las aproximaciones *endo* y *exo* están en equilibrio a través de la inversión piramidal del átomo de nitrógeno que porta el sustituyente. Por ello, aunque existen, efectivamente, dos aproximaciones posibles, en la práctica sólo se observa un producto de reacción.

A raíz de las divergencias que presenta el mecanismo de las 1,3-cicloadiciones; en la actualidad, se intentan desarrollar técnicas que permitan la utilización de compuestos metálicos para la canalización de las 1,3-cicloadiciones suscita un gran interés en el ámbito de la investigación<sup>[22]</sup>, porque estos catalizadores metálicos pueden permitir el control sobre la dicotomía *endo/exo* e incluso la orientación regioselectiva, haciendo que el mecanismo transcurra por una sola vía regioisómera.

---

<sup>21</sup> a) C. F. Tormena, Claudio, V. Lacerda, K. T. Oliveira. *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, 21, p 112-118. b) J. Mancebo-Aracil, C. Nájera, J. M. Sansano. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, p 662-675. c) S. W. Baldwin, A. Long. *Org. Lett.* **2004**, 6, p 1653-1656.

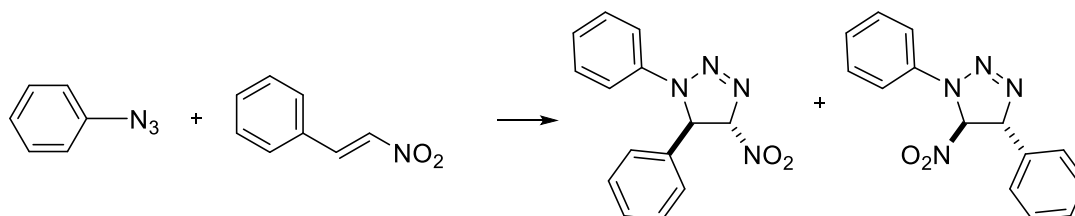
<sup>22</sup> K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. *Acta Chem. Scand.* **1996**, 50, p 652-660.



Esquema 6. Aproximaciones *endo/exo* para la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquenos

## 2. Objetivos.

El objetivo general de este trabajo es el **estudio computacional de la cicloadición 1,3-dipolar de azidas con alquenos deficientes en densidad electrónica**. El ejemplo particular elegido es la reacción entre fenilazida y (*E*)-nitroestireno (*Esquema 7*).



Esquema 7. Representación simplificada de la reacción.

En la reacción pueden obtenerse, en principio, dos regiosímeros ambos de configuración *trans*, puesto que la reacción es estereoespecífica<sup>[23]</sup> y en este caso se parte de nitroestireno de configuración *E*.

El desarrollo del objetivo general se llevará a cabo a través de los siguientes objetivos específicos:

1. Estudio de la superficie de energía potencial mediante la localización de puntos estacionarios (reactivos, intermedios si los hubiere, estructuras de transición y productos).
2. Estudio de la coordenada de reacción (IRC).
3. Cálculo de las barreras energéticas y establecimiento del perfil energético de la reacción.
4. Determinación de la polaridad de la reacción mediante el cálculo de la transferencia global de densidad electrónica (GEDT) entre los reactivos.
5. Evaluación de los efectos del disolvente para reacciones en fase gaseosa, tolueno, acetonitrilo y agua.
6. Estudio de interacciones no covalentes que puedan influir en el transcurso de la reacción.

<sup>23</sup> R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallibilich, H. Knupfer, *Tetrahedron*. **1962**, 17, p 3-13.

### 3. Métodos computacionales.

Todos los cálculos se realizaron con el software Gaussian09.<sup>[24]</sup> Se empleó el funcional M062X<sup>[25]</sup> conjuntamente con el conjunto de funciones de base (basis set) 6-31+G(d,p)<sup>[26]</sup> y 6-311+G(d,p).<sup>[27]</sup> Las geometrías se optimizaron completamente en el nivel M062X/6-31+G(d,p) usando el método de optimización del algoritmo de Berny.<sup>[28]</sup> La caracterización de los puntos estacionarios se llevó a cabo de forma directa para reactivos y productos. Las estructuras de transición se aproximaron fijando las distancias de los enlaces en formación (MODREDUNDANT) y liberando posteriormente el cálculo para obtener el máximo buscado (TS). Los valores de energía se determinaron mediante cálculos de tipo *single point* a nivel M062X/6-311+G(d,p) considerando el disolvente correspondiente según el modelo CPCM<sup>[29]</sup> para el agua ( $\epsilon=78.3553$ ) y el modelo SDM<sup>[30]</sup> para acetonitrilo ( $\epsilon=35.688$ ), tolueno ( $\epsilon=2.3741$ ) y cloroformo ( $\epsilon=4.7113$ ). Estos tres últimos, se utilizaron para evaluar la polaridad de la reacción, mediante el cálculo de la transferencia global de densidad electrónica (GEDT)<sup>[31]</sup> que ofrecen los diferentes estados de transición en los disolventes de diferentes polaridades. Para el cálculo de cargas atómicas se ha empleado el método de análisis completo del enlace orbital o NBO.<sup>[32]</sup> Todos los cálculos que se han realizado de las energías libres de Gibbs, así como de variaciones de entropías y entalpías han sido calculados con los valores termodinámicos estadísticos estandarizados<sup>[33]</sup> a 298,15°K. Los estados de transición se caracterizaron por tener una única frecuencia imaginaria y se verificó que conectaban reactivos y productos mediante el cálculo de la coordenada de reacción intrínseca o IRC usando el método de integración de segundo orden de Gonzalez-Schlegel.<sup>[34]</sup>

---

<sup>24</sup> M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox. Gaussian 09, Revision D1; Gaussian, Inc. **2009**.

<sup>25</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, p 215-4.

<sup>26</sup> W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople. *J. Chem. Phys.* **1972**, 56, p 2257.

<sup>27</sup> V. A. Rassolov, M. A. Ratner, J. A. Pople, P. C. Redfern, L. A. Curtiss, *J. Comput. Chem.* **2001**, 22, p 976-984.

<sup>28</sup> (a) H. B. Schlegel. *J. Comput. Chem.* **1982**, 3, p 214-218; (b) H. B. Schlegel, D. R. Yarkony. *World Scientific Publishing*. **1994**.

<sup>29</sup> a) M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone. *J. Comp. Chem.* **2003**, 24, p 669-81. b) V. Barone, M. Cossi. *J. Phys. Chem.* **1998**, A 102, p 1995-2001.

<sup>30</sup> A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar. *J. Phys. Chem.* **2009**, B 113, p 6378-96.

<sup>31</sup> L. R. Domingo. *J. Molecules*. **2016**, 21, p 1319.

<sup>32</sup> a) A. E. Reed, F. Weinhold. *J. Chem. Phys.* **1985**, 83. b) A. E. Reed, L. A. Curtiss, F. Weinhold. *Chem. Rev.* **1988**, 88, p 899-926.

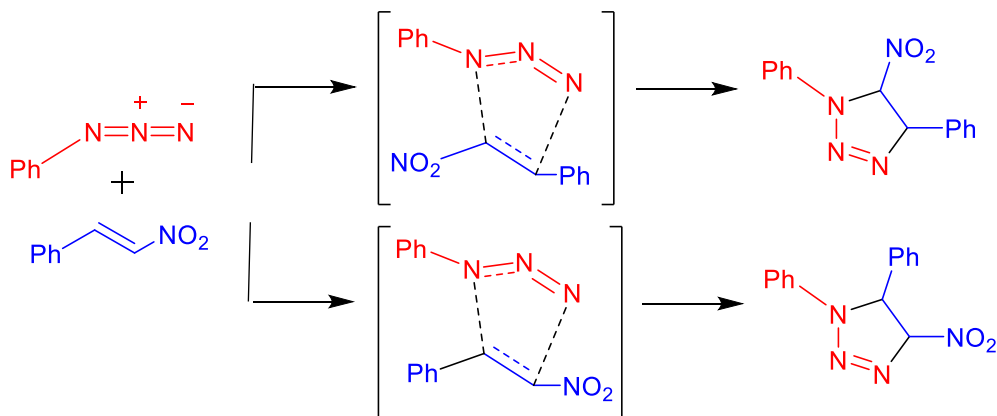
<sup>33</sup> W. J. Hehre, L. Radom, P. V. R. Schleyer, J. A. Pople. *Wiley*. **1986**.

<sup>34</sup> (a) C. González, H. B. Schlegel. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, p 5523; (b) C. González, H. B. Schlegel. *J. Chem. Phys.* **1991**, 95, p 5853.

## 4. Resultados y discusión.

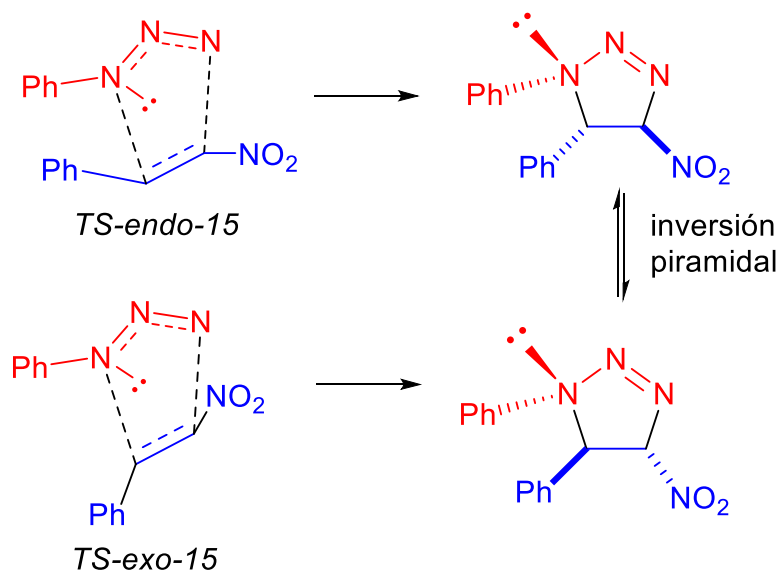
### 4.1. Planteamiento de la reacción objeto del estudio.

La reacción objeto de estudio es la cicloadición 1,3-dipolar de la fenilazida y el (E)-nitroestireno. Tal y como se ha descrito en apartados anteriores, el mecanismo de este tipo de reacciones transcurre en una sola etapa asíncona. También se ha expuesto, que en las cicloadiciones 1,3-dipolares, la regioselectividad depende de variables electrónicas y estéricas. Estas variables, provocan que en el caso de la reacción objeto se hayan detectado dos vías regioisómeras, representadas en el *Esquema 8*. Debido al carácter ambivalente del dipolo, puede atacar al dipolarófilo, bien desde el nitrógeno con el grupo sustituyente fenilo, generando un aducto con los grupos fenilos en las posiciones uno y cuatro del ciclo, a través del estado de transición correspondiente (De esta manera se define la vía regioisómera 1,4). O bien, el dipolo puede atacar desde el nitrógeno sin sustituyente, generando un aducto con los grupos fenilos en las posiciones uno y cinco, nuevamente a través del estado de transición correspondiente (De esta manera se define la vía regioisómera 1,5). Además, en el *Esquema 8*, y posteriormente en los *Esquemas 9.1 y 9.2*, se ha representado en todos los casos como se mantiene la estereoquímica derivada del dipolarófilo, de manera que cualquiera que sea la ruta y el producto obtenido, los sustituyentes siempre se encuentran en posiciones *trans* entre sí; dado que en el dipolarófilo escogido es el de configuración *E*, se observan las configuraciones descritas en los productos. Por lo tanto, la reacción es estereoespecífica, lo cual se corrobora en los resultados obtenidos.

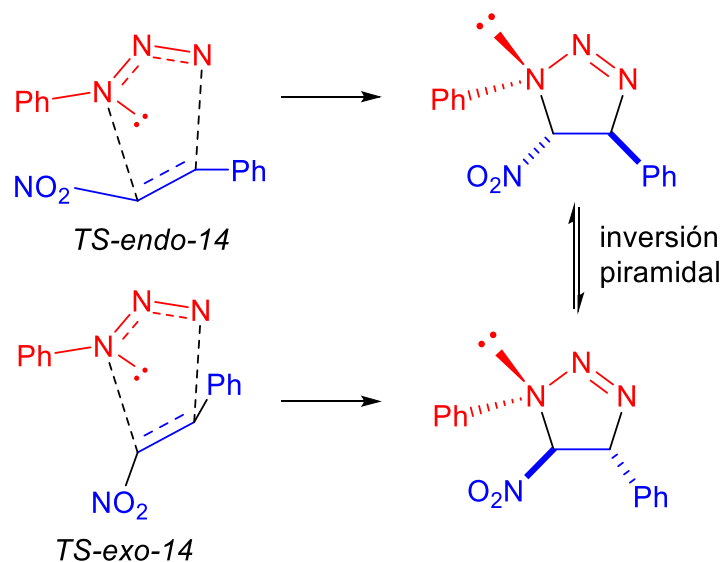


Esquema 8. Representación esquemática de las diferentes vías regioisómeras.

Tal y como se indica en el *Esquema 8*, el mecanismo discurre a través de la formación de estados de transición para ambas vías regioisómeras. Existen dos posibilidades de aproximación de los reactivos para la formación de un estado de transición: Las aproximaciones *endo* y *exo*. Por lo tanto, como se representa en los *Esquemas 9.1. y 9.2.*, para cada vía regioisómera se posibilitan dos estados de transición según su aproximación. Cada uno de los cuales desemboca en la formación de un regioisómero, por lo que cada vía produce una pareja de enantiómeros, sin embargo, entre ellos se observa el establecimiento de un equilibrio de inversión piramidal provocado por la posición del átomo de nitrógeno unido al fenilo. Por todo ello, a efectos prácticos solo existe un aducto por cada una de las vías regioisómeras, haciendo un total de dos posibles productos para el global del mecanismo de la reacción (P14 y P15).



Esquema 9.1. Estados de transición y sus respectivos productos en la vía 1,5.



Esquema 9.2. Estados de transición y sus respectivos productos en la vía 1,4.

En definitiva, la reacción objetos posibilita dos productos diferentes, para cada uno de los cuales existen dos aproximaciones posibles, cada una de las cuales presenta características geométricas propias que van acompañadas de una determinada energía, la cual establece su estabilidad en comparación al resto de posibilidades. En la **Tabla 1** se recogen las diferentes variables posibles que presenta el mecanismo. Con objetivo de resumir lo especificado en este apartado.

**Tabla 1:** Compilación de las diferentes variables que ofrece el mecanismo, principales diferencias y puntos en común. \*

Producto	E. Transición (TS)	Aproximación	Posiciones Ph
P14	TS-14n	<i>endo</i>	1 y 4
P14	TS-14x	<i>exo</i>	1 y 4
P15	TS-15n	<i>endo</i>	1 y 5
P15	TS-15x	<i>exo</i>	1 y 5

\*A partir de aquí se usa esta nomenclatura, siendo la letra n un indicativo de la aproximación *endo* y la letra x de la *exo*. También, se utilizan 14 y 15 como indicativo de la regioselectividad regente.

#### 4.2. Optimización de geometrías.

De acuerdo a lo descrito hasta ahora, la reacción objeto puede transcurrir por cuatro vías distintas y competitivas entre sí; por ello se ha realizado el estudio de cómo varían las disposiciones geométricas en las diferentes coordenadas de reacción del mecanismo, ya que las diferencias encontradas ejercen un impacto en las características energéticas y por tanto arrojan luz sobre la preferencia, o no, de una vía sobre otra. El cálculo realizado ha consistido en la optimización de los valores que determinan la geometría de cada una de las coordenadas de la reacción del mecanismo. Para ello, como se especifica en apartados anteriores, se ha utilizado el método de cálculo M06-2X combinándolo con el basis set: 6-31+G(d,p) en fase gas.

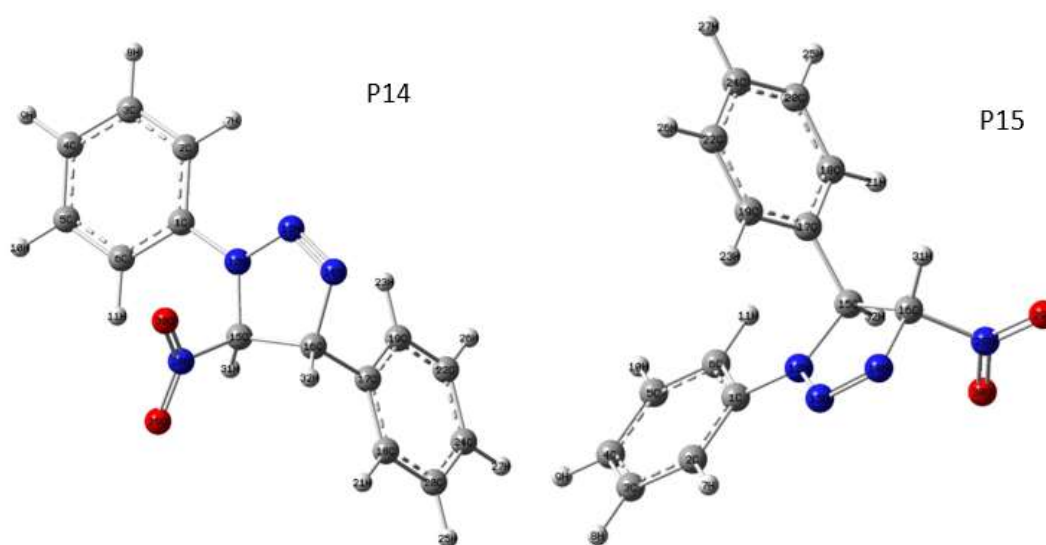
En la **Tabla 2**, se adjuntan los datos obtenidos para los enlaces más representativos de los que existen a lo largo de toda la reacción y cómo varía su longitud a lo largo del desarrollo de ésta. Se ha escogido el enlace C-C originalmente en el dipolarófilo, los enlaces establecidos entre los nitrógenos del grupo azida y el enlace del carbono con el sustituyente nitro, ya que debido al carácter atractor de éste, su influencia en el mecanismo es importante.

**Tabla 2:** Compilación de la variación de los enlaces indicados a lo largo del mecanismo.

	r1+ r2	TS-14n	TS-14x	P14
d(C1-C3*/C15-C16) (Å)	1.334	1.386	1.390	1.543
d(N12-N13) (Å)	1.235	1.271	1.274	1.376
d(N13-N14) (Å)	1.129	1.161	1.163	1.236
d(N-NO2**) (Å)	1.456	1.462	1.453	1.537
	r1+ r2	TS-15n	TS-15x	P15
d(C1-C3/C15-C16***) (Å)	1.334	1.390	1.390	1.534
d(N12-N13) (Å)	1.235	1.269	1.268	1.334
d(N13-N14) (Å)	1.129	1.161	1.157	1.250
d(N-NO2**) (Å)	1.456	1.452	1.446	1.517

\*El enlace se corresponde al doble enlace C-C del dipolarófilo. \*\*En todos los casos es el enlace del carbono con el grupo nitro. \*\*\*En el caso del TS-15x se trata del C17. \*\*\*\*La totalidad de las nomenclaturas y de los datos obtenidos se recogen en el Anexo I. Cálculos realizados con la configuración: M062X/6-31+G(d,p) en fase gas.

Se observa que a medida que la reacción avanza, el enlace C-C se alarga. Esto es debido a que originalmente se trata de un enlace doble, y al final de la reacción es un enlace C-C simple; sin embargo, se ha detectado que la distancia de estos enlaces en el caso de los TS es más próxima a la distancia del doble enlace que del enlace simple. Para los enlaces entre los nitrógenos de la azida, se observa una variación en la misma dirección, pero mucho menor, ya que el cambio de enlace no es tan drástico, debido a que la carga se distribuye entre los tres nitrógenos, pero sí que se puede establecer que el enlace entre N13-N14 queda en forma de doble enlace y el enlace N12-N13 en forma de enlace simple, por efecto de la presencia del sustituyente fenilo sobre el N12. Estas variaciones de enlace son similares para cualquiera de las dos vías regioisómeras. Análogamente, el enlace entre el grupo nitro y el carbono correspondiente, no presenta grandes variaciones, pero sí que permite establecer que esta distancia es menor para el P14, probablemente debido a que el nitrógeno que ataca en primera instancia presenta un sustituyente fenilo.



*Esquema 10. Geometría de los dos cicloaductos producto.*

Por otra parte, se exponen las características los enlaces que se crean durante el mecanismo; se han creado dos nuevos enlaces covalentes, ambos son enlaces C-N, los cuales son de una gran importancia para establecer correctamente la geometría de estados de transición y productos. Así pues, en la **Tabla 3**, se recoge la variación de los enlaces creados desde su formación hasta la formación de los productos; cabe especificar que, dado que no es el mismo por la regioselectividad del mecanismo, el enlace etiquetado como R1 se corresponde al que se forma inicialmente en cada estado de transición. Para estos enlaces se encuentra, como cabría esperar, su acortamiento según tiene lugar su formación. En ambos productos, el enlace entre N14-C16 es más largo. Por otra parte, se observa que los enlaces formados en el P14 son más dispares que en el homólogo P15, lo cual indica que en el caso del P14 existe una menor tensión en el ciclo y es por tanto esperable una mayor estabilidad. Para el P15 es esperable el efecto contrario sobre la estabilidad. Las diferencias encontradas entre los estados de transición se evalúan en el siguiente apartado.



**Tabla 3:** Variación de la distancia de los nuevos enlaces a lo largo del mecanismo.

	<b>r1+ r2</b>	<b>TS-14n</b>	<b>TS-14x</b>	<b>P14</b>
<b>R1 d(N12-C15) (Å)</b>	0.000	2.069	2.108	1.414
<b>R2 d(N14-C16) (Å)</b>	0.000	2.089	2.051	1.485
	<b>r1+ r2</b>	<b>TS-15n</b>	<b>TS-15x</b>	<b>P15</b>
<b>R2 d(N12-C15) (Å)</b>	0.000	2.095	2.027	1.463
<b>R1 d(N14-C16*)(Å)</b>	0.000	2.125	2.177	1.477

\*Se utiliza la nomenclatura R1 para el primer enlace que se produce en cada vía, y R2 para el segundo. \*\* En el caso del TS-15x se trata del C17. \*\*\*La totalidad de las nomenclaturas y de los datos obtenidos se recogen en el Anexo I. Cálculos realizados con la configuración: M062X/6-31+G(d,p) en fase gas.

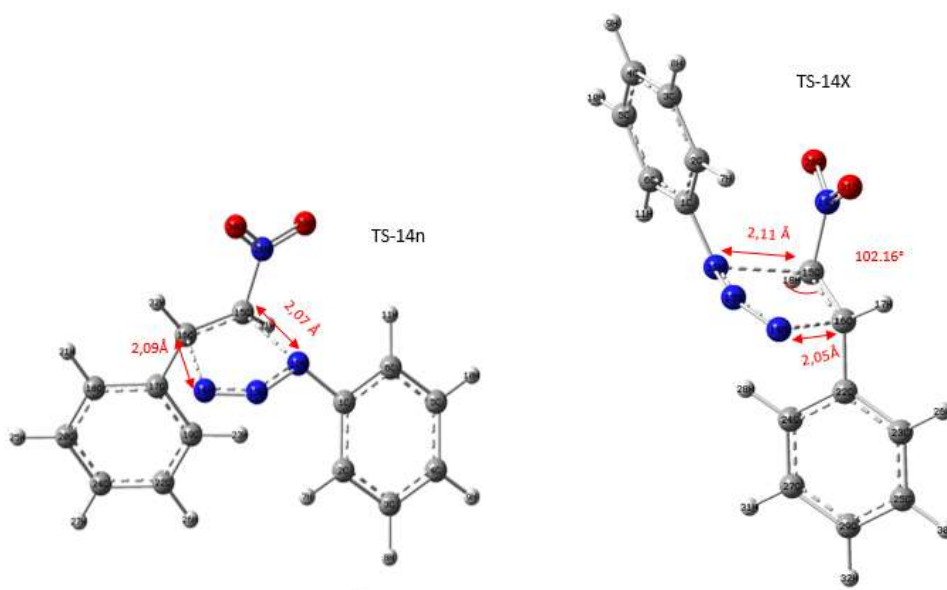
Los productos mantienen la conformación *trans* puesto que, se han encontrado, en ambos productos, a los sustituyentes nitro y fenilo en posición *trans*; para el aducto 14, el ángulo establecido entre el grupo nitro y los dos carbonos (C15 y C16) es de 112,62° y el enlace establecido entre esos mismos carbonos y el grupo fenilo es de 109,00°. Análogamente para el aducto 15, se observa un ángulo de 112,53° en el caso del enlace con el fenilo y 112,05° con el grupo nitro. No es posible que dichos enlaces correspondan a la posición *cis* por los planos diedros encontrados en la geometría de los estados de transición, de los cuales se habla en el siguiente apartado.

El conjunto de las características recogidas son las que determinan la disposición estructural de los productos, representadas en el *Esquema 10*. Aunque se estima necesario profundizar en las características que determinan la geometría de los estados de transición.

#### 4.2.1. Geometrías de los estados de transición.

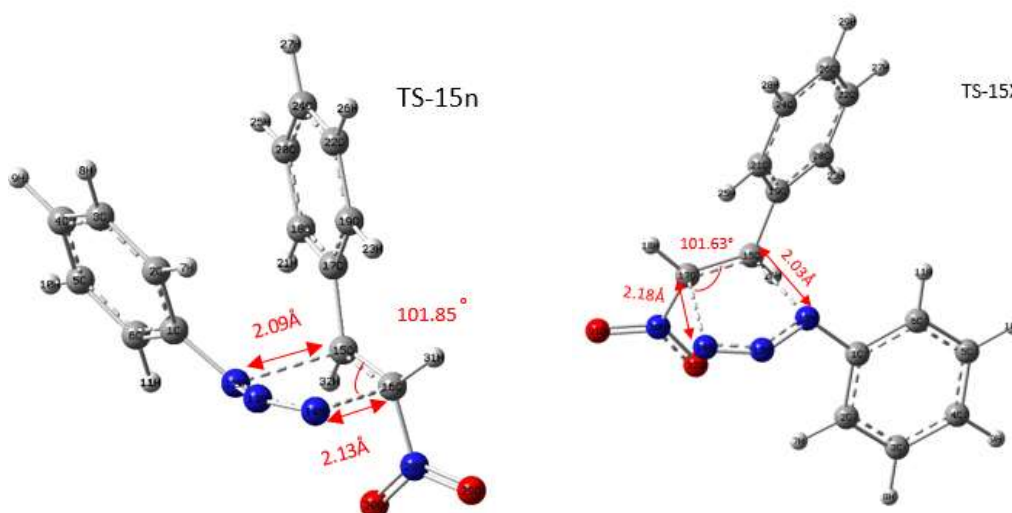
En este apartado se expone la estructura de los diferentes estados de transición exponiendo los parámetros encontrados que definen su geometría (**Tablas 2 y 3**). Estos valores geométricos, posteriormente, en el apartado que se exponen las energías, se correlacionan con las barreras de activación que permiten establecer la mayor o menor estabilidad de estos estados de transición y en qué grado afectan las divergencias estructurales.

Los estados de transición de la vía 1,4 se representan en el *Esquema 11*. En esta vía el N12 realiza el ataque nucleófilo sobre el C15, y posteriormente se genera el otro enlace covalente entre C16 y N14. En el caso del nuevo enlace N12-C15, debido a que el N12 posee un grupo fenilo, éste contribuye a un acortamiento del enlace que implica desestabilización del mismo; sin embargo, en el caso del TS-14x, no se observa una desestabilización, debido a la existencia de interacciones electrostáticas estabilizantes. Por su parte, la longitud del segundo enlace también se ve influenciada por la presencia del grupo fenilo sobre C16. En ambos TSs se detecta la conformación *trans* (ángulos diedros: N28-C15-C16-C17 = 160.8° en TS-14n; N19-C15-C16-C22 = -162.7° en TS-14x) entre los sustituyentes originales del dipolarófilo confirmando el mecanismo de carácter estereoespecífico.



Esquema 11. Representación de los estados de transición endo y exo de la vía 14.

En el caso de los estados de transición de la vía 1,5, representados en el *Esquema 12*, el primer enlace que se establece es entre el N14 y el C16\* (C17 en la aproximación *exo*) y en este caso existe únicamente el sustituyente nitrato sobre el carbono. El déficit de carga que pudiera existir en N14 está estabilizado por la presencia del doble enlace y, por lo tanto, se tiende al alargamiento del enlace. Por otra parte, la presencia de los dos grupos fenilo en la misma cara, contribuye al efecto contrario. Sin embargo, las interacciones electrostáticas que se producen en el caso de la aproximación *endo* contribuyen a la estabilización del segundo enlace formado y por tanto del estado de transición. En esta vía regioisómera también se dan los correspondientes ángulos diedros que confirman la estereoespecificidad de la reacción. Entre C17-C15-C16-N28 de  $-165.5^\circ$  para el TS-15n y entre C19-C15-C17-N30 de  $160.80^\circ$ .



Esquema 12. Representación de los estados de transición endo y exo de la vía 15.

En conclusión, el mecanismo transcurre de manera asíncrona. En general, las distancias son muy similares entre ambas vías, si bien se observa una ligera mayor longitud en los primeros enlaces formados por la vía 1,5. El nitrógeno que realiza el ataque en la vía 1,4 posee un grupo fenilo como sustituyente, lo cual contribuye a la desestabilización del enlace generado, algo que no sucede en la vía 1,5. Finalmente, la geometría es compatible con el desarrollo de interacciones electrostáticas estabilizantes en el TS-14x y TS-15n cuya magnitud alcance se evalúa en apartados posteriores.

#### 4.2.1.2. Cargas naturales en los estados de transición.

Se ha realizado, en primer lugar, el cálculo de la transferencia global de densidad electrónica (GEDT), cuyos resultados se adjuntan en la **Tabla 4**. El cálculo realizado, utilizando el método NBO (*natural bond order*), se ha llevado a cabo en los estados de transición, ya que el sumatorio de las cargas atómicas individuales en cada reactivo, permite establecer sus cargas globales. La diferencia entre ambos es el valor de GEDT y el signo indica desde que reactivo se produce la transferencia, es decir, el que actúa como nucleófilo en la reacción. En todos los casos, el dipolo tiene carácter nucleófilo y el dipolarófilo carácter electrófilo.

**Tabla 4:** Transferencia global de densidad electrónica en los fragmentos de los diferentes TSs.

GEDT	TS-14n	TS-14x	TS-15n	TS-15x
<b>Dipolo (Carga natural)</b>	0.0547	0.0647	0.0577	0.0913
<b>Dipolarófilo (Carga natural)</b>	-0.0547	-0.0646	-0.0577	-0.0913

\*La totalidad de los datos obtenidos se recogen en el Anexo II. Cálculos realizados con la configuración: M062X/6-31+G(d,p) en fase gas.

En la **Tabla 5**, se presentan las cargas NBO encontradas en los átomos que intervienen en la formación de los nuevos enlaces detectados en los estados de transición. Los nuevos enlaces formados son en todo caso enlaces N-C. En general, se observa que la carga del N14 está estabilizada por efecto del doble enlace y que existe un defecto de carga sobre el N12 en todos los TS; esto es debido a la posición en la que se encuentra. En la vía 1,4, dicho nitrógeno establece el primer enlace con el C15, el cual está sustituido por el grupo atractor nitro; C16 y el N14 entablan el segundo enlace, con una distribución de carga similar al anterior, lo que provoca que en el enlace C-C se produzca una desestabilización por un reparto deficiente de carga. En la vía 1,5, el ataque de N14 sobre C16\* portador del grupo nitro y la creación del enlace N12-C15 se desarrollan con una distribución similar. La diferencia respecto a la otra vía es que, en este caso, la distribución de la carga entre el enlace C-C es más homogénea, por lo tanto, es esperable una mayor estabilidad para esta vía. De forma general se observa que los átomos con un fenilo como sustituyente (N12, C15 en la vía 14, C16 y C17\* en la vía 15) poseen defecto de carga que contribuye, como ya se ha comentado, a desestabilizar el ciclo formado.

Finalmente, tras lo descrito en los apartados anteriores, se puede afirmar que es esperable una ligera mayor estabilidad para los estados de transición de la vía regioisómera 1,5, ya que la deslocalización de la carga está más repartida entre los átomos.

**Tabla 5:** Cargas NBO de os átomos participantes en la formación de nuevos enlaces en los TSs.

	TS-14n	TS-14x	TS-15n	TS-15x
<b>N14</b>	-0.0058	-0.0141	-0.0203	-0.0072
<b>C16*</b>	-0.2857	-0.2815	-0.1735	-0.1814
<b>N12</b>	-0.2909	-0.2941	-0.2905	-0.2903
<b>C15</b>	-0.0924	-0.0891	-0.1948	-0.1948

\* En el caso del TS-15x se trata del C17. \*\*La totalidad de los datos obtenidos se recogen en el Anexo II. Cálculos realizados con la configuración: M062X/6-31+G(d,p) en fase gas.

#### 4.2.3. Interacciones no covalentes.

Para evaluar la medida en la que pueden afectar las interacciones electrostáticas y no covalentes sobre la geometría de los estados de transición, y por tanto, sobre su estabilidad se estudió la reacción entre metilazida y nitropropeno. La reacción es una cicloadición 1,3-dipolar, cuyo mecanismo es exactamente el mismo que para la reacción de fenilazida y nitroestireno. La única variación es el cambio de los grupos fenilos por grupos metilos. Los cálculos se han llevado a cabo de forma análoga a los de la reacción principal, utilizando la configuración M062X/6-31+G(d,p) en fase gas.

Los resultados obtenidos para la vía 1,4, adjuntados en la **Tabla 6** y el *Esquema 13*, permiten establecer la existencia de interacciones no covalentes estabilizantes en el TS-14x de la reacción original. Esto es posible debido a las diferencias en las longitudes de enlace encontradas, ya que, en el caso de la nueva reacción, la longitud de los enlaces R1 es notablemente más homogénea; por el contrario, las longitudes de R2 prácticamente se mantienen. Las diferencias encontradas son atribuibles a la eliminación de los grupos fenilo y con ellos las interacciones no covalentes entre el grupo nitro y el fenilo en la formación de los R1.

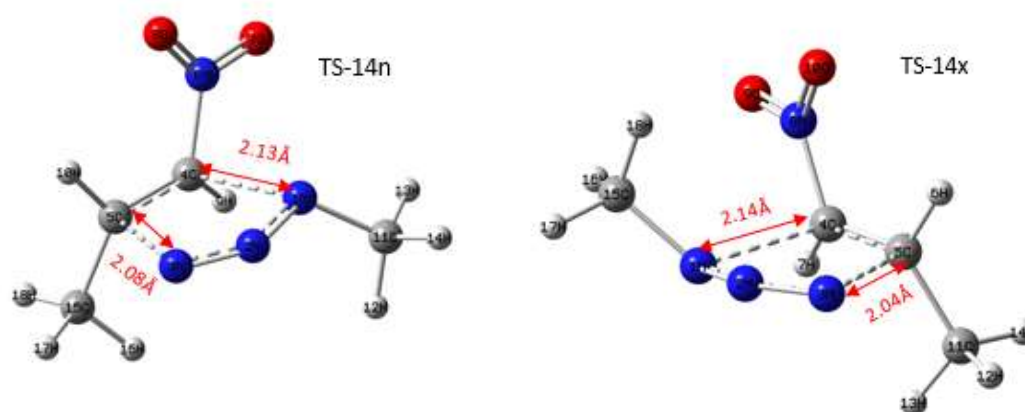
**Tabla 6:** Variación de la distancia de los nuevos enlaces.

	TS-14n	TS-14x	P14
<b>R1 d(N1-C4) (Å)</b>	2.126	2.143	1.413
<b>R2 d(N3-C5) (Å)</b>	2.076	2.038	1.485

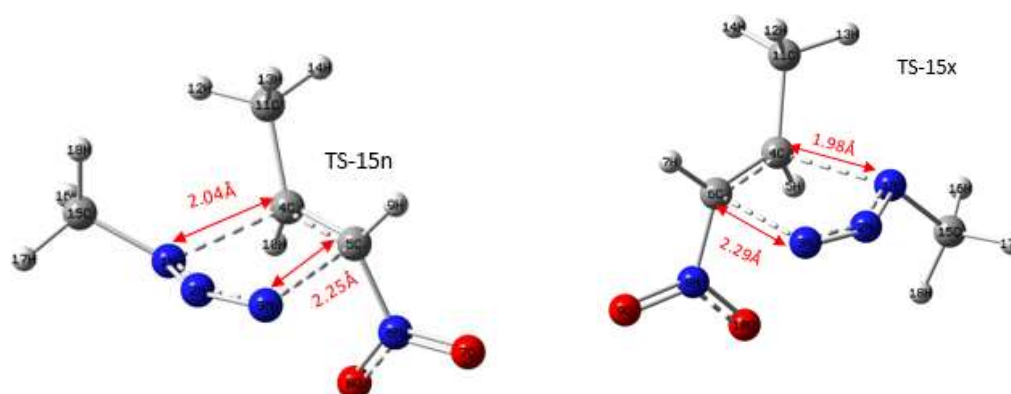
	TS-15n	TS-15x	P15
<b>R2 d(N1-C4) (Å)</b>	2.036	1.979	1.464
<b>R1 d(N3-C5*)(Å)</b>	2.253	2.288	1.478

\*Se utiliza la nomenclatura R1 para el primer enlace que se produce en cada vía, y R2 para el segundo. \*\* En el caso del TS-15x se trata del C16. \*\*\*La totalidad de las nomenclaturas y otros datos obtenidos se recogen en el Anexo III. Cálculos realizados con la configuración: M062X/6-31+G(d,p) en fase gas.



Esquema 13. Representación de los estados de transición endo y exo de la vía 14.

Los resultados obtenidos para la vía 1,5, adjuntados en la **Tabla 6** y el *Esquema 13*, permiten establecer la existencia de interacciones no covalentes estabilizantes en el TS-15n de la reacción original. En este caso también se observan diferencias entre las longitudes de los R1, aunque de menor magnitud. Además, en comparación con los valores de la reacción original, existe una gran divergencia. Pero en este caso, las interacciones en el TS-15n se producen en el R2 de la reacción original. Para este enlace se ha detectado una gran disminución de las longitudes respecto a la reacción original, especialmente para el TS-15n, ya que la eliminación de las interacciones entre fenilos desestabiliza la formación del enlace R2.



Esquema 14. Representación de los estados de transición endo y exo de la vía 15.

En definitiva, se ha probado la existencia de las interacciones no covalentes en los TSs mencionados. Además, se encuentra que al eliminar los grupos fenilo el mecanismo adquiere un mayor grado de asincronicidad y los cicloaductos formados presentan una geometría más estable que en la reacción original. Por otro lado, esta segunda reacción permite confirmar que la estereoespecificidad detectada en la reacción principal es extensible a otras 1,3-cicloadiciones entre azidas y alquenos.

#### 4.3. Cálculo de energías.

Para el cálculo de las energías de los diferentes puntos estacionarios se realizaron cálculos de tipo *single point* utilizando el método M062X/6-311+G(d,p) y agua como disolvente. Los resultados se recogen en la **Tabla 7**. En esta tabla se recogen varios tipos de energías con el objetivo de establecer que los cálculos realizados siguen las mismas tendencias para los diferentes tipos de energías, a pesar las características propias que las distinguen.

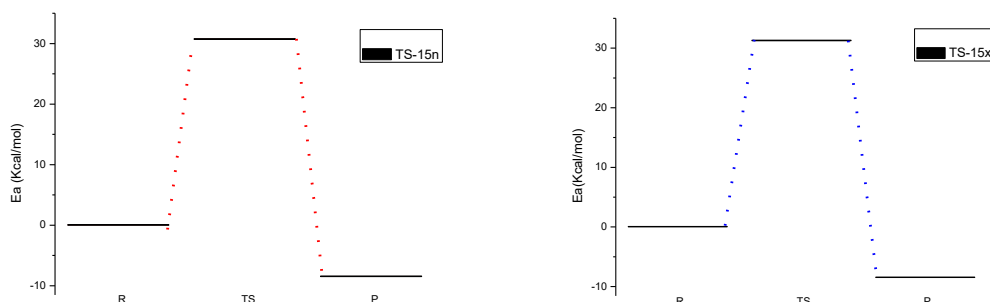
**Tabla 7:** Energías absolutas (hartree) y relativas (Kcal/mol) calculadas usando el método M062X/6-311+G(d,p) en agua, para ambas vías regioisómeras.

	G Hartrees	$\Delta G$ (Ea) Kcal/mol	Frec.i.	E(0) Hartrees	$\Delta E(0)$ kcal/mol
<b>r1(dipolo)</b>	-395.705			-395.778	
<b>r2(dipolar.)</b>	-513.983			-514.084	
<b>r1+r2</b>	-909.688	0.0		-909.862	0.0
<b>TS-14n</b>	-909.635	33.5	-490.0	-909.833	18.5
<b>TS-14X</b>	-909.635	33.0	-484.0	-909.834	18.0
<b>P14</b>	-909.704	-10.1		-909.906	-27.4
<b>r1(dipolo)</b>	-395.705			-395.778	
<b>r2(dipolar.)</b>	-513.983			-514.084	
<b>r1+r2</b>	-909.688	0		-909.862	0
<b>TS-15n</b>	-909.639	30.7	-476.5	-909.838	15.2
<b>TS-15X</b>	-909.638	31.2	-478.6	-909.836	16.5
<b>P15</b>	-909.701	-8.4		-909.904	-26.0

Calculados obtenidos con el método M062X/6-311+G(d,p) y las condiciones de T= 298,15 K y P= 1atm con agua como disolvente. La totalidad de los datos energéticos obtenidos y las representaciones oportunas se encuentran en el Anexo IV.

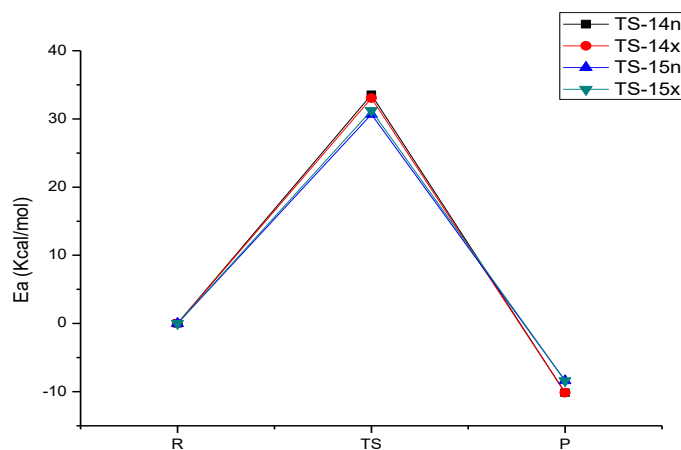
Tanto reactivos como productos son mínimos energéticos. La reacción es exotérmica ya que las energías de los productos son inferiores a las energías de los reactivos. El producto 1,4 es más estable que el producto 1,5. Los estados de transición se corresponden a los máximos energéticos en la dirección de la reacción estudiada, tal y como confirman las frecuencias imaginarias obtenidas (una sola y con la vibración correspondiente a la formación de los enlaces adecuados). Las energías obtenidas para los estados de transición se corresponden a las energías de activación de cada camino posible del mecanismo. A partir de estos datos, como se representa en el *Esquema 15*, es posible establecer los perfiles energéticos de cada uno de los cuatro posibles caminos que ofrece el mecanismo. Resulta más favorable la vía regioisómera 1,5, por las menores energías de activación.

La reacción transcurre a través de un control cinético (baja temperatura; el cálculo se ha realizado considerando 298 K) ya que se obtiene el producto que presenta la menor barrera de activación (aducto 1,5) y no el más estable (aducto 1,4) que sería el que se obtendría mediante un control termodinámico, es decir a altas temperaturas.



Esquema 15. Representación de los perfiles energéticos calculados para la vía 1,5.

Las diferencias encontradas a nivel energéticos no son grandes, tal y como se observa en el Esquema 16 que compara las diferencias en los perfiles energéticos de las cuatro posibilidades que se plantean. La reacción se mueve en un rango limitado en términos energéticos, ya que el aporte de energía necesario es muy similar entre todos los casos.



Esquema 16. Representación gráfica de la comparación de los diferentes perfiles energéticos calculados.

Finalmente, se ha realizado el cálculo de la coordenada de reacción intrínseca (IRC). Este cálculo se ha realizado a partir de los resultados obtenidos para los cuatro estados transición, que se corresponden a los máximos energéticos, y partir de ellos se obtienen los mínimos energéticos, que se corresponden a los reactivos y a los productos. Siendo el resultado de este cálculo favorable, ya que se ha determinado que el mecanismo transcurre lo expuesto en anteriormente. Los resultados obtenidos en los cálculos de las IRC han permitido confirmar que el mecanismo transcurre de manera concertada y asíncrona.

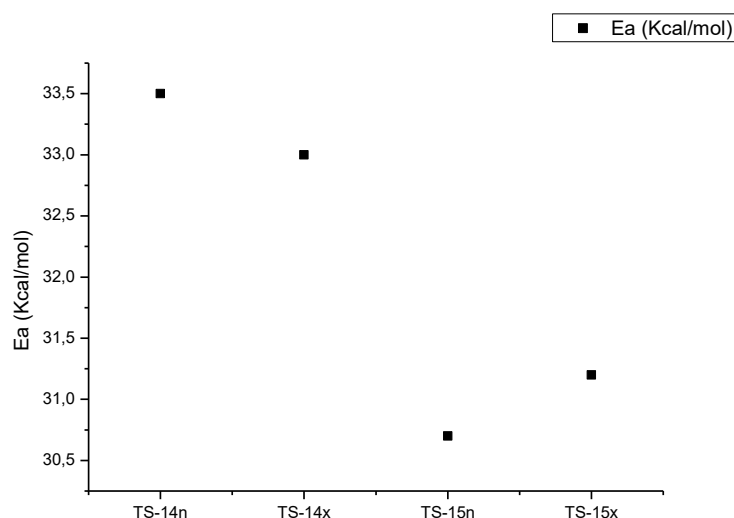
En la **Tabla 8**, se dan los valores de energía obtenidos para los estados de transición, así mismo en el Esquema 17 se representan los datos de las energías de activación, a modo de comparación. Los estados de transición de la vía 1,5 requieren de una menor energía de activación que los de la vía 1,4; en concreto presentan energías de activación entre 2-3 Kcal/mol inferiores. Esta situación concuerda con lo esperable a partir de las disposiciones geométricas descritas; ya que el ataque del nitrógeno, cuya carga está bien estabilizada (vía 1,5), genera un enlace más estable que sus homólogos de la vía 1,4, la cual, dado que la carga está deficientemente repartida, proporciona estados de transición de menor estabilidad.

**Tabla 8:** Energías absolutas y relativas, obtenidas para los diferentes estados de transición calculados con el método M062X/6-311+G(d,p) en agua.

Disolvente	Producto	Aproximación	TS	G Hartree	$\Delta G$ (Ea) Kcal/mol	Frec.i.
Agua	P14	<i>endo</i>	TS-14n	-909.635	33.5	-490.0
Agua	P14	<i>exo</i>	TS-14X	-909.635	33.0	-484.0
Agua	P15	<i>endo</i>	TS-15n	-909.639	30.7	-476.5
Agua	P15	<i>exo</i>	TS-15X	-909.638	31.2	-478.6

Calculados obtenidos con el método M062X/6-311+G(d,p) y las condiciones de T= 298,15 K y P= 1atm con agua como disolvente. La totalidad de los datos energéticos obtenidos y las representaciones oportunas se encuentran en el Anexo IV.

Por otra parte, la divergencia observada entre las diferentes aproximaciones, *endo* y *exo*, dentro de una misma vía son debidas a la presencia de las interacciones electrostáticas estabilizantes detectadas en anteriores apartados; así pues, el TS-14x es 0,5 Kcal/mol más favorable que el TS-14n por las interacciones derivadas del posicionamiento en el mismo plano del grupo fenilo y el grupo nitro. Análogamente, el TS-15n es 0,5 Kcal/mol más favorable que el TS-15x por las interacciones derivadas del posicionamiento de los dos grupos fenilos que favorecen interacciones de London.



Esquema 17. Comparación de las energías de activación para los diferentes estados de transición.

#### 4.3.2. Influencia del disolvente.

En este apartado se exponen los resultados del estudio realizado para evaluar si disolventes de diferentes características podrían afectar al mecanismo de la reacción. Los disolventes estudiados son, de más a menos polar: Agua ( $\epsilon=73,35$ ); Acetonitrilo ( $\epsilon=35,69$ ); Cloroformo ( $\epsilon=4,71$ ); Tolueno ( $\epsilon=2,37$ ). Se ha realizado el cálculo, en primer lugar, de las energías de activación para los estados de transición para todos los disolventes utilizados (Tabla 9).



**Tabla 9:** Comparación de los resultados de las energías de activación obtenidas para los disolventes de diferentes polaridades calculados con el método M062X/6-311+G(d,p).

Disolvente	Producto	Aproximación	TS	$\Delta G (E_a)$ Kcal/mol
Tolueno	P14	<i>endo</i>	TS-14n	32.2
Tolueno	P14	<i>exo</i>	TS-14X	32.1
Cloroformo	P14	<i>endo</i>	TS-14n	32.8
Cloroformo	P14	<i>exo</i>	TS-14X	32.4
ACN	P14	<i>endo</i>	TS-14n	33.0
ACN	P14	<i>exo</i>	TS-14X	32.6
Agua	P14	<i>endo</i>	TS-14n	33.5
Agua	P14	<i>exo</i>	TS-14X	33.0
Tolueno	P15	<i>endo</i>	TS-15n	30.8
Tolueno	P15	<i>exo</i>	TS-15X	30.3
Cloroformo	P15	<i>endo</i>	TS-15n	30.9
Cloroformo	P15	<i>exo</i>	TS-15X	30.7
ACN	P15	<i>endo</i>	TS-15n	30.4
ACN	P15	<i>exo</i>	TS-15X	30.9
Agua	P15	<i>endo</i>	TS-15n	30.7
Agua	P15	<i>exo</i>	TS-15X	31.2

Calculados obtenidos con el método M062X/6-311+G(d,p) y las condiciones de T= 298.15 K y P= 1atm para todos los disolventes. La totalidad de los datos energéticos obtenidos y las representaciones oportunas se encuentran en el Anexo IV.

A la vista de los resultados en la **Tabla 9**, se puede establecer que en todo caso la vía 1,5 sigue siendo ligeramente más favorable que la vía 1,4 para todos los disolventes, por lo cual se puede concluir que la polaridad del disolvente no tiene influencia en la regioselectividad del mecanismo propuesto. Se observa Tolueno, un disolvente apolar, da lugar a menores energías de activación que un disolvente polar como el Agua. Por otra parte, la polaridad del disolvente sí que parece afectar, en parte, la preferencia en la orientación *endo* y *exo*. Mientras que en la vía 1,4, se observa una preferencia siempre por la orientación *exo*, en la vía 1,5, se observa claramente la preferencia por la aproximación *exo* en los disolventes apolares y por la aproximación *endo* con disolventes polares.

Se ha tenido oportuno realizar los cálculos de las cargas naturales (NBO) con el objetivo de obtener la densidad electrónica global transferida (GEDT) para las reacciones calculadas en los diferentes disolventes propuestos (**Tabla 10**). Estos resultados permiten afirmar que la reacción es notablemente apolar, debido a que en todos los casos se ha realizado una estimación de la GEDT y en todos los disolventes de diferentes polaridades la transferencia global es inferior a 0.1. Además, no se detecta una gran divergencia entre los GEDTs calculados para los disolventes de diferentes polaridades, siendo los disolventes de polaridades extremas, en este caso el agua y el tolueno, los que presentan unas mayores GEDTs. Pero, en general, las GEDTs calculadas son valores pequeños, incluso la GEDT del TS-15x que presenta valores netamente superiores a los de los otros estados de transición se puede considerar un valor pequeño; todo lo cual es lo que confirma el ya establecido carácter apolar de la reacción.

**Tabla 10:** Transferencia global de densidad electrónica en los diferentes estados de transición para disolventes de diferentes polaridades.

Disolvente	$\epsilon$	GEDT TS-14n	GEDT TS-14x	GEDT TS-15n	GEDT TS-15x
Agua	73.35	0.0500	0.0574	0.0554	0.0931
ACN	35.69	0.0396	0.0458	0.0442	0.0815
Cloroformo	4.71	0.0439	0.0511	0.0482	0.0846
Tolueno	2.37	0.0448	0.0527	0.0483	0.0839

Resultados en valor absoluto. Calculados obtenidos con el método M062X/6-311+G(d,p) y las condiciones de T= 298,15 K y P= 1atm para todos los disolventes. La totalidad de los datos obtenidos se encuentran en el Anexo II.

En definitiva, dado el carácter apolar de la reacción la influencia del disolvente es limitada, si bien se encuentra que la utilización de un disolvente polar, como es el agua, ha ejercido cierta influencia en la diastereoselectividad de la reacción.

## 5. Conclusiones.

Como conclusión general se establece que **la reacción de azidas con nitroalquenos es exotérmica y transcurre a través de un mecanismo concertado asíncrono para dar lugar preferentemente a aductos 1,5 (control cinético) con una cierta preferencia por una aproximación *endo*.**

- Los valores de energías obtenidos predicen la obtención preferente de los aductos 1,5 a través de la aproximación *endo*.
- Debido a la inversión piramidal de los productos de reacción las aproximaciones *endo/exo* son irrelevantes para la obtención de diastereoisómeros ya que sólo se obtiene un único regioisómero (como pareja de enantiómeros) en cada una de las vías regioisómeras.
- La caracterización computacional de los estados de transición permite afirmar que la aproximación *endo* se encuentra favorecida debido a la presencia de interacciones no covalentes en el estado de transición.
- El cálculo de la GEDT en los estados de transición identifica la reacción estudiada como una reacción apolar de acuerdo con el mecanismo concertado asíncrono encontrado.
- La reacción se ve poco influenciada por el disolvente, lo que está de acuerdo con la baja polaridad de la misma.