



**Estudio computacional de la
reacción hetero Diels-Alder de
vinil-alenos e imino compuestos**

**Computational study of the
hetero Diels-Alder reaction of
vinyl allenes and imino
compounds**

Nayara Mejías Pérez

Tutores:

José Antonio Palenzuela López

María del Mar Afonso Rodríguez

Departamento de Química

Orgánica

**D.^a MARÍA DEL MAR AFONSO RODRÍGUEZ, PROFESORA TITULAR DE UNIVERSIDAD
Y D. JOSÉ ANTONIO PALENZUELA LÓPEZ, CATEDRÁTICO DE UNIVERSIDAD,
ADSCRITOS AL DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA E INVESTIGADORES DEL
INSTITUTO UNIVERSITARIO DE BIOORGÁNICA ANTONIO GONZÁLEZ DE LA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA**

AUTORIZAN:

La presentación y defensa del Trabajo Fin de Máster "ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA REACCIÓN HETERO DIELS-ALDER DE VINILALENOS E IMINO COMPUESTOS" realizado por D.^a NAYARA MEJÍAS PÉREZ, bajo nuestra tutorización durante el curso académico 2019-2020.



Fdo.: M^a del Mar Afonso Rodríguez



Fdo.: José Antonio Palenzuela López

La Laguna, a 4 de julio de 2020

Agradecimientos

Especial agradecimiento a mis tutores, los doctores D^a. María del Mar Afonso Rodríguez y D. José Antonio Palenzuela López, que, dadas las circunstancias extraordinarias, su esfuerzo y colaboración han resultado fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A Paola, fiel compañera a lo largo de este viaje, gracias por todos los maravillosos días que pasamos, los buenos y malos momentos, no hubiese sido lo mismo sin ti.

Y, por último, gracias a mi familia y amigos por su apoyo constante y amor incondicional.

Abreviaturas

Ald	Aldehído
B	Aleno
°C	Grados Celsius
DA	Diels-Alder
DFT	Teoría Funcional de la densidad (<i>Density Functional Theory</i>)
EA	Grupo Electrón Atrayente
ED	Grupo Electrón Donante
Eh	Unidad atómica de energía
EPR	Espectroscopía de Resonancia Paramagnética
GGA	Aproximaciones de gradiente generalizado (<i>Generalized Gradient Approximations</i>)
GTO	Tipo de orbital Gaussiano (<i>Gaussian Type Orbital</i>)
HF	Hartree-Fock
IR	Infrarrojo
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor Energía (<i>Highest Occupied Molecular Orbital</i>)
LDA	Aproximación de densidad local (<i>Local Density Approximation</i>)
LUMO	Orbital Molecular No Ocupado de Menor Energía (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>)
SCF	Método de campos autoconsistente (<i>Self-Consistent Field</i>)
STO	Tipo de orbital de Slater (<i>Slater Type Orbital</i>)
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
UV	Ultravioleta

ÍNDICE

Resumen	1
Abstract	1
1. Introducción	2
<i>1.1 Alenos</i>	2
<i>1.1.1 Vinilalenos</i>	3
1.1.1.2 Uso de vinilalenos como dienos	4
<i>1.2 Reacción de Diels-Alder</i>	5
1.2.1 Uso de vinilalenos en la reacción de hetero Diels-Alder.....	8
1.2.3 Uso de imino compuestos en la reacción de hetero Diels-Alder.....	9
<i>1.3 Química Computacional</i>	10
<i>1.3.1 Método de Hartree-Fock</i>	10
<i>1.3.2 Método DFT</i>	11
1.3.2.1 Funcionales de la densidad	13
1.3.2.2 Funciones base.....	16
2. Objetivos	19
3. Métodos computacionales	20
<i>3.1 Sistema computacional</i>	20
<i>3.2 Software</i>	20
3.2.1 ORCA.....	20
3.2.2 Avogadro	21
3.2.3 Microsoft MPI v10.....	21
3.2.4 Mocalc2012	21
<i>3.3 Estudio de la sincronicidad</i>	22
<i>3.4 Metodología computacional para el desarrollo de un cálculo</i>	22
<i>3.4 Procedimiento computacional</i>	23
3.4.1 Reactivos de partida y productos finales.....	24

3.4.2 Estados de transición	24
4. Discusión de resultados	25
4.1 Reacción entre aldehído y vinilaleno	26
4.1.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO	27
4.1.2 Cálculo estado de transición, energía, transferencia de carga	29
4.1.3 Productos finales	30
4.1.4 Diagrama de progreso de la reacción.....	30
4.1.5 Sincronicidad de la reacción	32
4.2 Reacción entre imina y vinilaleno	33
4.2.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO.....	34
4.2.2 Cálculo del estado de transición, energía, transferencia de carga.....	35
4.2.3 Productos finales	37
4.2.4 Diagrama de progreso de la reacción.....	37
4.2.5 Sincronicidad de la reacción	39
4.3 Reacción entre aldehído y vinilaleno catalizada con BF_3	41
4.3.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO	41
4.3.2 Cálculo estado de transición, energía, transferencia de carga	43
4.3.3 Productos finales	44
4.3.4 Diagrama de progreso de la reacción.....	45
4.3.5 Sincronicidad de la reacción	46
4.4 Reacción entre imina y vinilaleno catalizada con BF_3	48
4.4.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO	48
4.4.2 Cálculo estado de transición, energía, transferencia de carga	50
4.4.3 Productos finales	52
4.4.4 Diagrama de progreso de la reacción.....	52
4.4.5 Sincronicidad de la reacción	54
5. Conclusiones.....	56

6. Acrónimos utilizados en los estudios computacionales	57
--	-----------

Resumen

La reacción de Diels-Alder es de gran importancia en el campo de la Química Orgánica ya que permite sintetizar estructuras cíclicas de una forma cómoda y eficaz. La variante hetero Diels-Alder permite además introducir heteroátomos en el ciclo formado y modificar su reactividad.

Las reacciones hetero Diels-Alder entre vinilalenos y aldehídos han sido estudiadas computacionalmente en bastante profundidad. Sin embargo, la reacción análoga empleando como dienófilo una imina no ha sido analizada a ese nivel.

En el presente proyecto se estudian computacionalmente las reacciones hetero Diels-Alder entre vinilalenos e iminas, con y sin catálisis por ácido de Lewis. También se estudian las reacciones entre vinilalenos y aldehídos para poder realizar una comparación exhaustiva de las características de ambos procesos y así poder obtener las pertinentes conclusiones sobre su selectividad y mecanismo.

Abstract

The Diels-Alder reaction is of great importance in the field of Organic Chemistry since it allows the synthesis of cyclic structures in a comfortable and efficient way. The hetero Diels-Alder variant also allows heteroatoms to be introduced into the formed cycle and modify their reactivity.

The hetero Diels-Alder reactions between vinylallenes and aldehydes have been computationally studied in considerable depth. However, the analogous reaction using an imine as dienophile has not been analyzed at this level.

In this project, the hetero Diels-Alder reactions between vinylallenes and imines are studied computationally, with and without Lewis acid catalysis. The reactions between vinylallenes and aldehydes are also studied to be able to make an exhaustive comparison of the characteristics of both processes and thus to be able to obtain conclusions about their selectivity and mechanism.

1. Introducción

1.1 Alenos

Un aleno¹ es un hidrocarburo que presenta una estructura única de dos sistemas π ortogonales acumulados (**Figura 1**), es decir, consiste en la secuencia de dos dobles enlaces seguidos entre tres carbonos. La reactividad de los alenos puede ser considerada intermedia entre los alquenos y alquinos, compartiendo interacciones similares frente a varios nucleófilos, electrófilos y metales de transición.

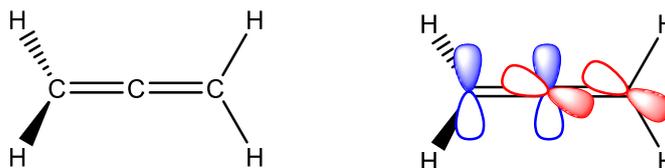


Figura 1. Estructura de un aleno (izquierda) y los orbitales implicados (derecha).

El carbono central del aleno tiene hibridación sp y los carbonos terminales poseen hibridación sp^2 como los alquenos. Debido a la estructura del átomo central, el ángulo entre los tres carbonos es 180° . La perpendicularidad entre los orbitales p de los enlaces π proporciona un ángulo diedro entre los sustituyentes de los extremos de 90° .

La primera síntesis de alenos fue descrita por Burton y von Pechmann² en 1887 y desde entonces han surgido diversas rutas de síntesis. El uso de compuestos organometálicos³ para la síntesis de alenos ha sido ampliamente estudiado y emplea diversos métodos. Entre ellos se incluyen la adición catalizada por metales de transición, reacciones de sustitución, isomerización de alquinos, donde se utilizan una amplia variedad de metales como el litio, zinc, aluminio, titanio, cobre, etc.

La estructura de los alenos ha llamado la atención de multitud de investigadores sintéticos. A pesar de sus similitudes con los compuestos insaturados, los alenos poseen un rasgo en su esqueleto carbonado que les diferencia del resto: la capacidad de poseer una quiralidad axial.

¹ Neff, R. K.; Frantz, D. E. Recent applications of chiral allenes in axial-to-central chirality transfer reactions. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7-18.

² Burton, B.S.; von Pechmann, H. (1887). *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **20**: 783-816.

³Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. Synthesis of allenes with organometallic reagents. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11671-11694.

La quiralidad axial⁴ (**Figura 2**) es el estereoisomerismo que resulta de la distribución no plana de cuatro grupos en pares sobre un eje de quiralidad. En los alenos, la quiralidad surge cuando los extremos de los sistemas cumulenos poseen sustituyentes diferentes.

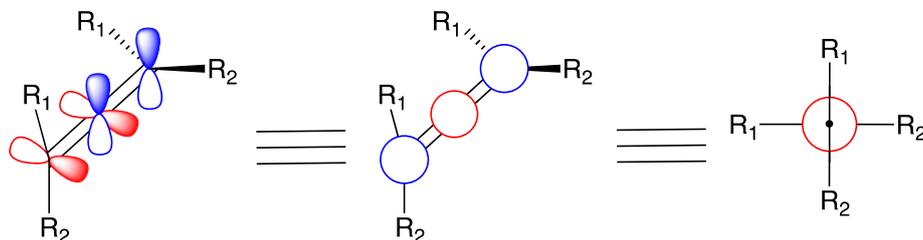


Figura 2. Quiralidad de los alenos

1.1.1 Vinilalenos

Los vinilalenos⁵ (**Figura 3**) son compuestos que se caracterizan por poseer un sistema alénico contiguo a un doble enlace, es decir, un sistema diénico conjugado con un doble enlace cumulénico ortogonal a la nube π del dieno.

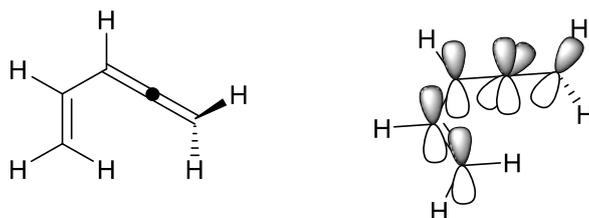


Figura 3. Estructura del vinil-aleno (izquierda) y sus orbitales implicados (derecha).

Como ocurre con los alenos, los vinilalenos también pueden ser moléculas quirales (**Figura 4**) cuando los sustituyentes del extremo terminal del aleno son diferentes, generándose así dos especies enantioméricas.

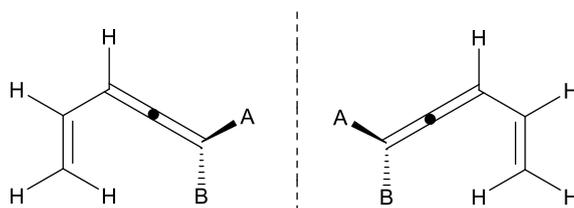


Figura 4. Quiralidad de los vinilalenos

En su estructura, el doble enlace terminal del aleno no se encuentra conjugado con el resto del sistema insaturado de la molécula, y este hecho permite que los vinilalenos puedan

⁴Ogasawara, M. Catalytic enantioselective synthesis of axially chiral allenes. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259-271.

⁵ Regás, D.; Serie Tesis doctorales, Universidad de La Laguna, **2004**, 84-7756-629-1.

considerarse como dienos sustituidos por grupos portadores de centros estereogénicos (**Figura 5**).

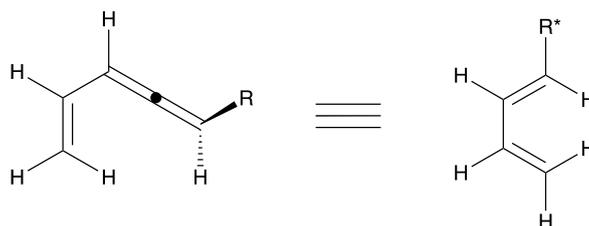
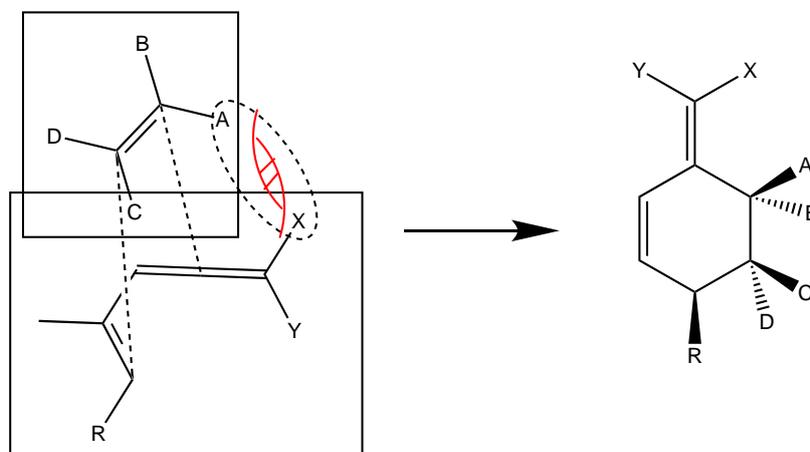


Figura 5. Esquema del vinilaleno como portador de un centro estereogénico

1.1.1.2 Uso de vinilalenos como dienos

Los compuestos vinilalénicos se han utilizado ampliamente⁶ como dienos para una multitud de reacciones pericíclicas que incluyen desplazamientos sigmatrópicos de hidrógeno, electrociclizaciones inter e intramoleculares y reacciones de Diels-Alder.

En las reacciones de Diels-Alder se han realizado estudios profundos empleando vinilalenos,⁷ donde los sustituyentes del doble enlace terminal del aleno, no conjugado con el sistema, que son ortogonales al plano del dieno, ofrecen selectividad en la aproximación del dienófilo hacia el dieno (**Esquema 1**).



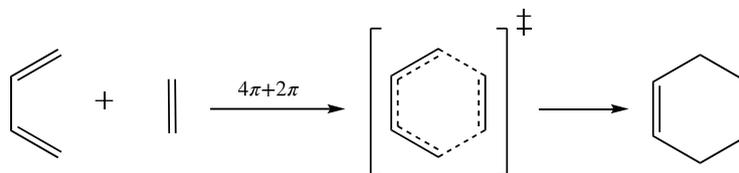
Esquema 1. Selectividad de la reacción de Diels-Alder

⁶ Regás, D.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. Vinyl-allenes as dienens in the Lewis acid-mediated hetero Diels–Alder reaction with aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6781-6784.

⁷ Regás, D.; Afonso, M. M.; Palenzuela, J. A. Pyridines and pyridine derivatives from vinyl allenes and imines. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 9345-9349.

1.2 Reacción de Diels-Alder

La reacción de Diels-Alder⁸ (DA) es un proceso de cicloadición térmicamente permitido $[4n+2]$ que sigue las reglas de simetría orbital. En este proceso están implicados un dieno conjugado, habitualmente especie rica en electrones, y un alqueno sustituido, generalmente especie pobre en electrones conocida como dienófilo (**Esquema 2**).



Esquema 2. Esquema general de la reacción Diels-Alder

Los investigadores⁹ Otto Paul Hermann Diels y Kurt Alder fueron los primeros que informaron en detalle de la reacción en 1928, y más tarde en 1950 fueron galardonados con el Premio Nobel de Química por su trabajo.

La cicloadición de DA es un proceso regioselectivo, estereoselectivo, y estereoespecífico. Este proceso no requiere catálisis, pero su velocidad aumenta con ácidos de Lewis, y esto es importante ya que incluso a temperatura ambiente la reacción transcurre lentamente. La reacción presenta economía atómica y alta eficiencia considerándose uno de los mejores métodos para sintetizar anillos de seis miembros.⁸ Por ejemplo, la reacción de DA se utilizó en la síntesis total de estereoides por Woodward et al.¹⁰; o en la primera síntesis total de morfina por Gates y Tschudi.¹¹

Las especies dieno y dienófilo pueden tener sustituyentes atrayentes de electrones, EA, o donadores de electrones, ED. Por un lado, el dieno debe siempre adoptar una conformación s-cis respecto al enlace sencillo y si tiene un sustituyente en la posición C2 o C3 se puede acelerar también la velocidad de la reacción.¹² Por otro lado, el dienófilo reaccionará con mayor rapidez si posee un grupo sustituyente atractor de electrones, EA, conjugado al doble enlace.

⁸ Gregoritz, M.; Brandl, F. P. The Diels–Alder reaction: A powerful tool for the design of drug delivery systems and biomaterials. *Eur. J. Pharm. Biopharm* **2015**, 97, 438-453.

⁹ Diels, O.; Alder, K. *Liebigs Ann. Chem.* (**1928**),460, 98–122.

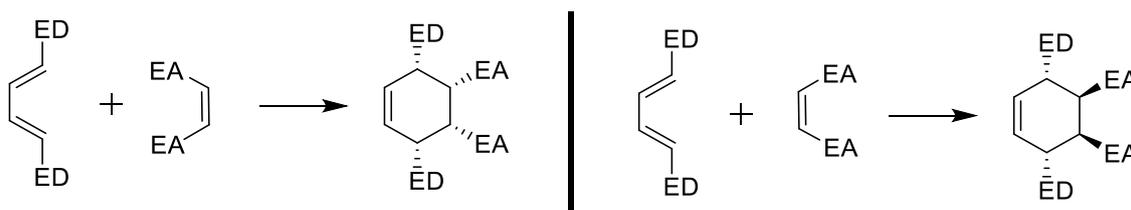
¹⁰ R.B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heusler, W.M. McLamore, The total synthesis of steroids, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (**1952**) 4223–4251,

¹¹ M. Gates, G. Tschudi, The synthesis of morphine, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (**1952**) 1109–1110.

¹² McMurry, J. *Química orgánica*; México : Cengage Learning: México, 2011.

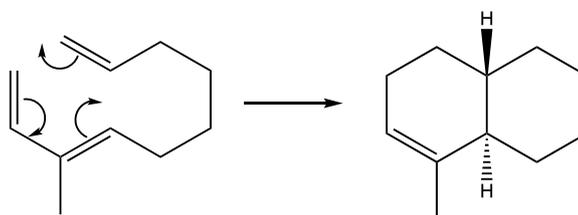
La catálisis con ácidos de Lewis permite obtener excelentes rendimientos en la reacción de DA.¹⁴ La actividad catalítica se atribuye a la capacidad del ácido de Lewis para ‘complejar’ al heteroátomo presente en el dieno o dienófilo y retirar densidad electrónica, reduciendo la energía del LUMO y por consiguiente disminuyendo su distancia con el HOMO del otro reactante.

Con respecto a la especificidad y selectividad de la reacción, se ha destacado su preferencia de regio- y estereoisomería. La regioselectividad de la reacción prioriza la mejor disposición de los sustituyentes de las especies reactivas, evitando la interacción estérica entre ellos. También es importante la posición de los sustituyentes, que hacen que los coeficientes de los orbitales en los extremos sean diferentes. En cuanto a la estereoselectividad, esta característica condiciona la aproximación endo o exo (**Esquema 4**) de los grupos sustituyentes del dienófilo. Y, por último, la estereoespecificidad de la reacción de DA surge a raíz de la aproximación paralela supra/supra de las especies involucradas.



Esquema 4. Aproximación endo/exo de la reacción de DA.

Como se ha comentado, el proceso Diels-Alder entre un dieno y dienófilo involucra la interacción de seis electrones π que se reorganizan para formar un ciclo de seis miembros. Cuando el dieno y el dienófilo forman parte de una misma molécula, se da la reacción de Diels-Alder intramolecular (**Esquema 5**).



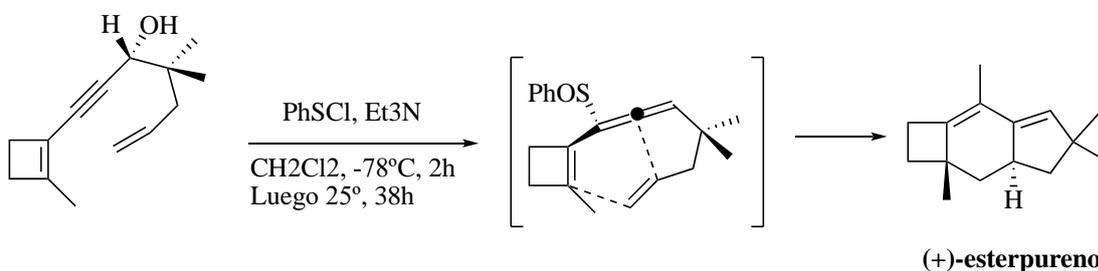
Esquema 5. Reacción de Diels-Alder intramolecular

¹⁴ Smith, M. B. Chapter 14 - Pericyclic Reactions: The Diels-Alder Reaction. *Organic Synthesis (Fourth Edition)* 2017, 743-800.

Dentro de este tipo de reacción, unos procesos interesantes se dan con moléculas que posean algún heteroátomo en el sistema diénico o formando parte del dienófilo, pasando a llamarse así reacción hetero Diels-Alder. La primera reacción estereoselectiva de este tipo fue lograda y publicada por Danishefsky et al.¹⁵

1.2.1 Uso de vinilalenos en la reacción de hetero Diels-Alder

Los compuestos que contienen vinilalenos en su estructura¹⁶ se han empleado con éxito como especies diénicas en la reacción de DA. Por ejemplo, se han utilizado vinil-alenos en reacciones intramoleculares para sintetizar compuestos policíclicos que puedan a su vez servir como precursores para la síntesis de productos naturales complejos (**Esquema 6**).¹⁷



Esquema 6. Síntesis enantioselectiva del producto natural esterpureno a través de un vinilaleno.

El uso de vinilalenos como dienos¹⁸ en la reacción de DA supone una metodología exitosa para las reacciones tanto inter como intramoleculares. La presencia del carbono sp, el cual implica sustituyentes fuera del plano en el extremo del aleno, marca la diferencia con la reacción de cicloadición estándar con dienos. De esta forma, se consigue un mayor alcance de la selectividad facial y regioselectividad de la reacción. La selectividad facial se debe a que al ser ortogonales los enlaces, el sustituyente extremo del aleno no deja acercarse al dienófilo por esa cara.

La reacción de hetero Diels-Alder compuesta por vinil-alenos y aldehídos ha sido estudiada tanto experimental como teóricamente. Los cálculos computacionales que

¹⁵ Taheri kal Koshvandi, A.; Heravi, M. M. Applications of Danishefsky's dienes in asymmetric Oxo-Diels-Alder reactions. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1506-1556.

¹⁶ Regás, D.; Afonso, M. M.; Galindo, A.; Palenzuela, J. A. Vinyl-allenes as dienes in the Lewis acid-mediated hetero Diels-Alder reaction with aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6781-6784.

¹⁷ Gibbs, R.; Bartels, K.; Lee, R.; Okamura, W., *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3717.

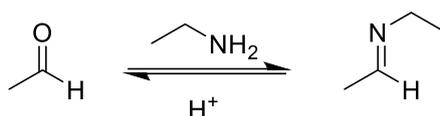
¹⁸ Regás, D., Ruiz, J. M., Afonso, M. M., & Palenzuela, J. A. Hetero Diels-Alder Reaction of Vinyl Allenes and Aldehydes. An Experimental and Computational Study. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*(24), 9153-9164. ,

emplean la teoría funcional de la densidad indican que la reacción tiene lugar mediante un estado de transición polar altamente asíncrono.¹⁸

1.2.3 Uso de imino compuestos en la reacción de hetero Diels-Alder

Las reacciones de hetero DA se han convertido en un medio cómodo y eficaz de sintetizar heterociclos y productos naturales. Las imino DA¹⁹ proporcionan una ruta rápida y adecuada para la construcción de anillos heterocíclicos funcionalizados con las condiciones de regio-, diastereo- y enantioselectividad controladas. En los últimos años la clave del estudio ha sido la activación de la imina para la cicloadición.

Las iminas son moléculas que pueden obtenerse a partir de los aldehídos correspondientes (**Esquema 7**), y esto permite tener una amplia variedad de sustratos de imina como dienófilos para las reacciones de DA. El grupo imino como especie deficiente de electrones necesita ser activado o actuar en conjunto con dienos activos.



Esquema 7. Transformación de aldehído en imina mediante catálisis ácida.

La reacción de transformación de un aldehído en imina es una reacción de equilibrio que se desplaza hacia el producto eliminando agua del medio de reacción, azeotrópos o agentes deshidratantes.

La selectividad de la reacción hetero Diels-Alder con imino compuestos se ha estudiado²⁰ experimentalmente en la formación de derivados de hidroquinolinas. La reacción entre vinilalenos e iminas ha proporcionado el isómero endo como producto mayoritario.

¹⁹Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent developments in imino Diels–Alder reactions. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099-6138.

²⁰ Regás, D. Afonso, M. M., Rodríguez, M. L., Palenzuela, J. A. Synthesis of Octahydroquinolines through the Lewis Acid Catalyzed Reaction of Vinyl Allenes and Imines. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7845-7852.

1.3 Química Computacional

La química experimental es una rama centrada en la síntesis de moléculas y materiales, y en la medición minuciosa de las propiedades observables. Dentro del amplio campo de la química surgen la Química teórica y Computacional²¹ que complementan a la experimental y tienen como objetivo explicar los fenómenos químicos y hacer predicciones sobre experimentos y observaciones.

La química teórica puede definirse como el marco teórico que permite hacer predicciones sobre observaciones experimentales y explicar fenómenos que involucran átomos, moléculas y materiales.

La química computacional es el campo que se encarga de utilizar ordenadores y diversos programas para aplicar los métodos de la química teórica. Esta rama ha avanzado bastante gracias a los avances en métodos teóricos, el desarrollo de algoritmos y software potentes y a la innovación en la tecnología informática.

En el estudio del comportamiento físico y químico de los compuestos hay que tener en cuenta la relación que existe entre su estructura molecular y la función de las moléculas.²² La disposición de los átomos de una molécula en el espacio se debe a las interacciones de su estructura electrónica. Desde la teoría podemos utilizar la Mecánica Cuántica para analizar el comportamiento fundamental de la materia a escala molecular. En las décadas de los 50 y 60 del siglo pasado, comenzaron a desarrollarse métodos y programas para calcular la estructura electrónica, denominados métodos *ab initio*, que en latín significan desde el principio.

1.3.1 Método de Hartree-Fock

La dificultad para la mecánica cuántica es el problema de los tres cuerpos. El movimiento de sistemas en los que interactúan tres o más masas no puede resolverse analíticamente y por ello deben usarse métodos de aproximación. Para solventar estos inconvenientes han surgido los métodos de campos autoconsistentes (SCF) y de Hartree-Fock (HF) entre otros, que funcionan como base de cálculos computacionales en la estructura electrónica de átomos y moléculas.²³

²¹ Boyd, R. J. Theoretical and Computational Chemistry. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*. 2019.

²² Vela, A. Logros y perspectivas de la Química Teórica. *Educación Química* 2016, 27, 278-285.

²³ Blinder, S. M. (2019). *Introduction to the Hartree-Fock method. Mathematical Physics in Theoretical Chemistry*, 1-30

La ecuación de Schrödinger describe la evolución temporal de una partícula subatómica de naturaleza ondulatoria y no relativista. Es de vital importancia en la teoría de la mecánica cuántica, donde se expresa la descripción espacial y temporal de las partículas microscópicas. La resolución de la ecuación, mostrada a continuación, para un átomo o molécula con más de dos electrones es un problema irresoluble.

$$i\hbar \frac{\partial}{\partial t} \psi(r, t) = \hat{H} \psi(r, t)$$

Para el estudio de átomos se enunció la aproximación de Born-Oppenheimer, que se traduce en que el movimiento de electrones y del núcleo son independientes debido a la diferencia de masa y velocidad. Esta simplificación es usada en el método de Hartree-Fock, donde la función de onda molecular completa es en realidad una función de las coordenadas de cada uno de los núcleos, y además de los electrones.

El método de Hartree-Fock establece que cada electrón percibe al resto de electrones como un campo promedio de todos ellos. Con esto se consigue una función de onda para cada electrón y la función de onda completa como combinación lineal de los productos de todos los orbitales atómicos. La expresión de la función de onda total se describe como un determinante, denominado determinante de Slater.

La finalidad del método de Hartree-Fock es la búsqueda de la función de onda más simple posible, de acuerdo con los principios de la mecánica cuántica y de indistinguibilidad de partículas idénticas para resolver la ecuación de Schrödinger. El mejor conjunto de funciones será el que minimice la energía del determinante de Slater correspondiente.²⁴

Por tanto, el método de Hartree-Fock permite obtener una aproximación de la energía total de una molécula, calculando su energía de intercambio de forma exacta. Sin embargo, su principal inconveniente radica en que no tiene en cuenta el efecto de la correlación electrónica.

1.3.2 Método DFT

La teoría del funcional de la densidad, DFT, es un método variacional alternativo a la solución de la ecuación de Schrödinger aplicado a sistemas electrónicos. En un marco matemático, un funcional se define como una función cuyo dominio es un conjunto de

²⁴ Cacelli, I. (2015). The Hartree-Fock Method. *Reference Module in Chemistry, Molecular Sciences and Chemical Engineering*.

funciones. En esta teoría la energía electrónica del sistema nos dará un funcional derivado de la densidad electrónica que será función a su vez de los electrones.

Este método es uno de los exponentes máximos de la interpretación probabilística de la mecánica cuántica. Dentro del modelo *ab initio*, el método DFT es uno de los más populares debido a que es el enfoque práctico para el modelado electrónico de muchas clases de compuestos. La DFT expresa la energía como función de la densidad de electrones tridimensional, buscando la minimización de la energía total del sistema.

Los orígenes de esta teoría se hallan en un modelo desarrollado por Llewellyn Thomas y Enrico Fermi en el año 1920. Sin embargo, no fue hasta 1960 cuando los investigadores Pierre Hohenber, Walter Kohn y Lu Sham formularon la base teórica del método funcional de la densidad. Más tarde, en 1998 Walter Kohn recibe el premio Nobel de Química por sus contribuciones en el desarrollo de esta teoría.²⁵

La teoría del funcional de la densidad se apoya en dos teoremas de Hohenberg-Kohn. El primero dice que las propiedades de un sistema multielectrónico en su estado fundamental dependen exclusivamente de la densidad electrónica. Y el segundo que la energía del estado fundamental puede obtenerse variacionalmente. La solución completa a la ecuación de Schrödinger es la densidad electrónica que minimiza la energía del funcional.

Un funcional relaciona una función con un número $Ff(x)=y$, donde F, el funcional, opera sobre la función $f(x)$. Aplicado en la DFT, la energía del sistema nos dará un funcional que opera sobre la función de la densidad electrónica. El problema radica entonces en la descripción del funcional que describe el sistema, ya que no se conoce su forma exacta, por lo que hay que hacer aproximaciones.

El método más empleado para aproximar un funcional es el propuesto por Khon-Sham, que dividen la energía que depende de la densidad en dos sumandos: uno que contiene lo conocido y otro lo desconocido. Esta división asociada a un problema de una partícula puede ser resuelta teniendo en cuenta varios términos de correlación-intercambio desconocido. Por tanto, se trata de encontrar lo desconocido, que es el funcional, y que se hace de forma aproximada.

²⁵ The Nobel Foundation(1998). [*«The Nobel Prize of Chemistry 1998»*](#) (consultado el 25 de junio de 2010).

En el marco de la química computacional, si se aplican métodos DFT a moléculas se pueden realizar las siguientes operaciones:²⁶

- Optimización de la geometría
- Cálculo de energía de un solo punto
- Predicción de mecanismos de reacción
- Cálculo de funciones de onda y descripciones detalladas de orbitales moleculares
- Cálculo de cargas atómicas, momentos dipolares, multipolares, potenciales electrostáticos, etc.
- Cálculo de la energía del estado de giro
- Cálculo de constantes de acoplamiento de intercambio magnético de imanes moleculares.
- Cálculo de frecuencias vibratorias, intensidades IR y Raman.
- Cálculo de los cambios químicos de RMN.
- Cálculo de energías de ionización y afinidades electrónicas.
- Cálculos dependientes del tiempo, interesantes en espectroscopía óptica.
- Simulación de espectros EPR y de absorción de Rayos X.
- Inclusión de los efectos electrostáticos sobre la solvatación.
- Interacciones no covalentes en sistemas moleculares extendidos.

El método DFT es un procedimiento bastante exacto, pero depende de la mejora y el refinamiento de los funcionales de correlación de intercambio para su éxito. Como ventaja dentro de las teorías de la estructura electrónica de la materia, como la de Hartree-Fock y derivados, es que permite obtener la energía y la distribución electrónica del estado fundamental, trabajando con el funcional de la densidad electrónica en lugar de con una función de ondas.

1.3.2.1 Funcionales de la densidad

El tratamiento de los términos de correlación y de intercambio da lugar a distintas aproximaciones con distintos niveles de precisión. Desde este enfoque las aproximaciones funcionales de densidad pueden atribuirse a varios escalones de la 'Escalera de Jacob' (**Figura 6**). Esta comparación fue descrita por el investigador John

²⁶ Tsipis, A. C. DFT flavor of coordination chemistry. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, 272, 1-29.

Perdew, que visualizaba los funcionales de la DFT como pasos de una escalera desde la tierra de Hartree-Fock hasta el cielo de la precisión química.²⁷

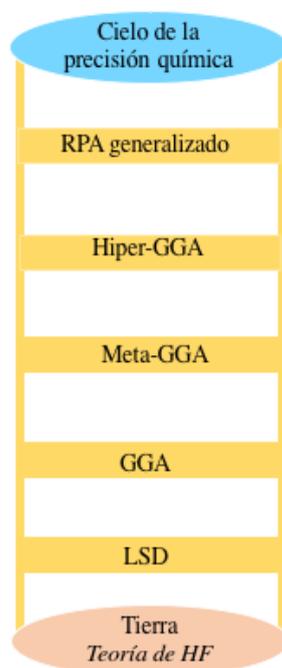


Figura 6. Escalera de Jacob para los funcionales.

Las aproximaciones más usadas son la Aproximación de densidad local (LDA) y el Gradiente de aproximación generalizado (GGA). La LDA comienza a partir de un gas de electrones uniforme y divide la energía en los dos términos de intercambio y correlación. Por último, la GGA introduce el gradiente de la densidad electrónica en sus ecuaciones consiguiendo la variación de este parámetro en cada posición.

Dentro del estudio computacional y teórico han ido surgiendo una multitud de funcionales interesantes, siendo los más destacados los siguientes:²⁵

- **BLYP**. Es uno de los primeros funcionales de la aproximación de gradiente (GGA) generalizada y predice enlaces bastante largos.
- **BP86**. Predice excelentes geometrías y frecuencias vibratorias y a menudo funciona bien en investigaciones espectroscópicas.
- **PBE**. Es un funcional GGA no empírico muy usado en física.

²⁷ Perdew, J. P., Ruzsinszky, A., Tao, J., Staroverov, V. N., Scuseria, G. E., & Csonka, G. I. Prescription for the design and selection of density functional approximations: More constraint satisfaction with fewer fits. *J. Chem. Phys.* **2005**, 123, 062201

- **PW91.** Es un funcional antiguo de GGA que pronostica acoplamiento de intercambio con excelente precisión.
- **OLYP.** Es un funcional GGA que sobrepasa el límite uniforme de gas de electrones y funciona bien para las moléculas.
- **B97-D3.** Es de los funcionales GGA más preciso, seguido de BLYP-D3.
- **TPSS.** Es el único meta-GGA funcional no empírico. El TPSS funciona mejor que el PBE para la predicción de las energías de atomización para las moléculas y las energías de superficie para los sólidos.
- **B3LYP.** Es el funcional híbrido más utilizado en química cuántica y muestra resultados bastante buenos para el cálculo de estructuras, energías y propiedades de moléculas.
- **PBE0.** Es otro funcional híbrido ampliamente usado en competición con el B3LYP.
- **Funcionales de Minnesota.** Los funcionales de Minnesota funcionan bastante bien para calcular diversas propiedades, pero no son robustos.
- **B2PLYP.** Este funcional es doble híbrido y permite obtener excelentes energías y geometrías. En general, todos los funcionales de densidad híbridos dobles superan a los demás y son más precisos.
- **B97XD, ω -B97XD.** Estos son funcionales corregidos de largo alcance y superiores en rendimiento general para el cálculo de energías de atomización, energías de reacción, energías de interacción no covalentes, geometrías de equilibrio, etc.
- **CAM-B3LYP.** Predice parámetros energéticos con la precisión del B3LYP, y además para las energías de transferencia de carga se logra una precisión química de 0,1 eV. Es una versión mejorada de propiedades de largo alcance.
- **DFT-D3.** Proporciona las energías de reacción y las barreras de activación con mayor precisión que los proporcionados por los métodos convencionales de DFT.
- **DSD-BLYP.** Es un funcional híbrido doble escalado por el componente de giro corregido por dispersión. Permite un rendimiento notable y ofrece una robustez significativa.

- **LC- ω PBE**. Es un híbrido con corrección de largo alcance y bastante preciso para una amplia gama de propiedades moleculares como la termoquímica.
- **DFT-dDXDM**. Es un funcional corregido por dispersión dependiente, mejorando así el rendimiento de funciones populares.

La elección del funcional de densidad es la principal limitación de la teoría DFT. En la actualidad, no existe un procedimiento para su selección, sino que se procede a la comparación con el experimento a realizar.

1.3.2.2 Funciones base

Una base en química teórica y computacional²⁸ se define como un conjunto de funciones, llamadas funciones base, que se utilizan para representar la función de onda electrónica, ya sea en el método HF o DFT, con la finalidad de convertir las ecuaciones diferenciales parciales del modelo en algebraicas adecuadas para su aplicación en un ordenador. Es decir, el uso de un conjunto de bases se corresponde con una resolución aproximada de la ecuación de Schrödinger.²⁹

El empleo de un conjunto de bases se traduce en la expresión de los estados de las partículas como combinaciones lineales de las funciones base. El conjunto base puede estar formado por orbitales atómicos u ondas planas, utilizadas sobre todo en la química de estado sólido. En la variedad de orbitales atómicos nos encontramos con diferentes tipos: gaussiano (GTO), tipo Slater (STO), numéricos, etc.

Los conjuntos de bases pueden clasificarse en multitud de tipos, y los más empleados son:

- Conjuntos mínimos básicos

Son los conjuntos básicos más pequeños que se describen. Un conjunto de base mínimo se corresponde con aquel sistema en el que cada átomo de la molécula es una sola función base utilizada para cada orbital en el cálculo de HF del átomo libre.

Dentro de este tipo los grupos más usados con los STO-nG, donde n es un número entero y se corresponde con el número de funciones primitivas gaussianas que comprenden una

²⁸ [https://es.qwe.wiki/wiki/Basis_set_\(chemistry\)#Minimal_basis_sets](https://es.qwe.wiki/wiki/Basis_set_(chemistry)#Minimal_basis_sets) (consultado el 26 de junio, 2020)

²⁹ Choi, S., Hong, K., Kim, J., & Kim, W. Y. Accuracy of Lagrange-sinc functions as a basis set for electronic structure calculations of atoms and molecules. *J. Chem. Phys.* **2015**, 142(9), 094116.

única función base. En este conjunto nos encontramos con STO-3G, STO-4G, STO-6G y la versión polarizada de STO-3G*.

- o Conjuntos básicos de Split-valencia

Para mejorar la flexibilidad del cálculo se puede ampliar el número de funciones que describen cada orbital. La capa de valencia pasa a dividirse y formar un conjunto de bases en la que los electrones del interior se representan con una sola función y los de valencia con dos. La condición de división de valencia permite explicar la expansión de los orbitales en el espacio, en función de las interacciones. Por tanto, los conjuntos de Split-valencia permiten suplir la carencia de flexibilidad de los conjuntos mínimos y se adaptan a diferentes entornos moleculares.

Los conjuntos de bases en los que aparecen varias funciones de base correspondientes a cada orbital atómico de valencia se denominan valencia doble, triple, cuádruple zeta y así sucesivamente.

Dentro de este tipo nos encontramos con el conjunto básico de Pople, desarrollado por el grupo de John Pople, y cuya notación se describe como X-YZG. La X representa el número de funciones gaussianas primitivo que comprende cada función base orbital, la Y y la Z indican que los orbitales de valencia se componen de dos funciones base cada uno.

Las funciones base de Split-Valencia más empleadas son:

- o 3-21G y sus variedades. Comprende también funciones de polarización de los átomos pesados (3-21G(d)) y de hidrógeno (3-21G(d,f)); funciones difusas de átomos pesados (3-21 +G) y de hidrógeno (3-21++G).
- o 4-21G
- o 4-31G
- o 6-21G
- o 6-31G y sus variedades. Incluyen 6-31G(d); 6-31+G(d); 6-31G(3DF,3pd); 6-311G.

- o Conjuntos básicos Karlsruhe

Es un tipo de funciones que comprenden adaptaciones de valencia. Son los siguientes:

- o DEF2-SV y sus variedades. Se incluyen DEF2-SV(P) de valencia de Split con funciones de polarización de los átomos pesados; DEF2-SVP con la división de la

polarización de valencia; DEF2-SVPD donde la división de valencia se hace con funciones difusas.

o DEF2-TZVP y sus variedades. Son funciones de polarización de valencia triple zeta. Se agrupan en: DEF2-TZVPD, DEF2-TZVPP, etc.

o DEF2-QZVP y sus variedades. Son funciones de polarización de valencia cuádruple zeta. Se divide a su vez en: DEF2-QZVPD, DEF2-QZVPP, DEF2-QZVPPD.

Además de estos existen otras agrupaciones como los conjuntos básicos de integridad optimizada, los de onda plana, los de polarización constante, etc.

2. Objetivos

El principal objetivo del presente Trabajo de Fin de Máster es estudiar teóricamente la reacción hetero Diels-Alder de vinilalenos e iminas. Su estudio se compara con la misma reacción, pero con otro tipo de dienófilos, los aldehídos.

Los estudios experimentales o computacionales previamente realizados sobre estas reacciones nos indican que, las reacciones hetero Diels-Alder entre vinilalenos e iminas o aldehídos han sido estudiadas experimentalmente y se ha observado que los aldehídos daban los dos isómeros provenientes de las aproximaciones endo y exo, mientras que las iminas sólo proporcionaban un isómero, proveniente de la aproximación endo.

La reacción con aldehídos ha sido estudiada computacionalmente, observándose una reacción pericíclica asíncrona. Sin embargo, la misma reacción que emplea iminas no ha sido estudiada a este nivel.

En este trabajo se estudia computacionalmente la reacción hetero Diels-Alder entre vinilalenos e iminas, y se analizan los resultados obtenidos sobre selectividad y mecanismo de reacción.

3. Métodos computacionales

3.1 Sistema computacional

Ordenador Asus modelo DESKTOP-KRV908D. Sus características son:

- Procesador Intel(R) Core (TM) i7-3537U CPU @ 2.00GHz- 2.50 GHz.
- RAM instalada 8,00 GB
- Sistema operativo de 64 bits, procesador basado en x64.

En los cálculos computacionales se emplearon los 4 núcleos del ordenador.

3.2 Software

Para el trabajo presente se emplearon diversos programas, tanto para la creación de moléculas y ficheros correspondientes, para cálculos computacionales como para la visualización de propiedades obtenidas.

3.2.1 ORCA

El software ORCA³⁰ es un paquete de programas de química cuántica *ab initio* que contiene métodos modernos de estructura electrónica que comprenden la teoría funcional de densidad (DFT), perturbación de muchos cuerpos, métodos de química cuántica semiempírica, etc. La aplicación de este programa se extiende en un amplio rango: desde moléculas grandes hasta complejos de metales de transición y sus propiedades espectroscópicas.

La versión gratuita de este software está disponible para su uso normativo en las instituciones académicas. Para su descarga se accede a la página web <https://orcaforum.kofo.mpg.de/app.php/portal>. La versión empleada en este trabajo es ORCA 4.2.1.

El programa ORCA fue utilizado para todos los cálculos de las moléculas de las distintas reacciones, tanto para la optimización como para el cálculo de la frecuencia.

³⁰ Neese F. Software update: the ORCA program system, version 4.0. *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2017;8:e1327.

3.2.2 Avogadro

El programa Avogadro³¹ es un editor molecular multiplataforma gratuito que permite un uso flexible en química computacional, modelado molecular, bioinformática, ciencia de materiales y áreas relacionadas. En el presente trabajo se ha empleado para el diseño de las moléculas y la creación de archivos ORCA que serían empleados en dicho programa. Este programa se descarga gratuitamente y para el presente trabajo se utilizó la versión especial para ORCA, en la web <https://orcaforum.kofo.mpg.de/app.php/dlxt/?cat=7>.

3.2.3 Microsoft MPI v10

El programa Microsoft MPI³², cuyas siglas significan interfaz de paso de mensajes, es un implemento estándar que define la sintaxis y semántica de las funciones contenidas en una biblioteca de paso de mensajes diseñada para ser utilizada en programas que exploten la existencia de varios procesadores en el dispositivo computacional.

La versión gratuita de este software puede descargarse en la página oficial de Microsoft <https://www.microsoft.com/en-us/download/details.aspx?id=57467>. Una vez descargado, el sistema de multiprocesadores se emplea para el cálculo en el ORCA, y para ello debe aplicarse el comando PALX, donde X es el número de procesadores que se quieren usar. Este comando se indica en el fichero de entrada del archivo que se va a calcular en el ORCA.

3.2.4 Mocalc2012

El software Mocalc2012³³ es una interfaz gráfica de usuario simple y eficiente para MOPAC, DFTB+, GAMESS(US), Firefly, NWChem, ORCA y PSI4. Las características que posee son: carga de archivos de moléculas o importaciones de bases de datos de internet, aceptación de estructuras 2D, 3D, SMILES, Inchi y datos cristalográficos como entradas, muestra geometría, orbitales, superficies, animaciones, modos normales utilizando el visor integrado JSmol/Jmol, diagramas de nivel de energía, convergencia de geometría y SCF, espectros IR, UV, Raman, RMN.

³¹ Avogadro, ver ORCA 4.1, orcaforum.kofo.mpg.de

³² Microsoft MPI 2018, version 10.0.12498.5, Microsoft.com.

³³ MOCALC2012, ver 4.2.0.0, sourceforge.net

Su empleo en este trabajo permitió actuar como interfaz con el programa de cálculo ORCA y para visualizar algunos orbitales. Además, tenía un conversor de unidades que fue utilizado para convertir los datos de energía en Hartree a otras unidades.

3.3 Estudio de la sincronicidad

La sincronicidad de una reacción³⁴ considera si la ruptura y formación de los enlaces químicos involucrados en una reacción ocurre de forma simultánea o no. Por tanto, para estudiar este parámetro se debe examinar como cambian los enlaces implicados en la reacción de los productos de partida al estado de transición y a los productos finales. Para ello se analizan los órdenes de enlace de Loewdin de cada molécula.

Para el cálculo de la sincronicidad, S_y , de las reacciones se emplean las siguientes ecuaciones:

$$\delta\beta_i = \frac{\beta_i^{TS} - \beta_i^R}{\beta_i^P - \beta_i^R} \quad \delta\beta_{av} = n^{-1} \sum_{i=1}^n \delta\beta_i \quad S_y = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n |\delta\beta_i - \delta\beta_{av}|}{2n - 2}$$

Donde $\delta\beta_i$ es la variación de cada uno de los seis enlaces involucrados en el estado de transición, β_i^{TS} , β_i^R , β_i^P son los órdenes de enlaces i en el estado de transición (TS), los reactivos (R) y los productos (P). Y $\delta\beta_{av}$ nos informa del avance de la reacción, siendo n el número de enlaces implicados.

3.4 Metodología computacional para el desarrollo de un cálculo

Los pasos seguidos en el desarrollo de un cálculo computacional en el presente trabajo fueron los siguientes:

1. Diseño de la molécula en el Avogadro y generación de archivo orca input.
2. Adición de comandos en el fichero orca input para la realización del cálculo deseado.
3. Apertura del fichero orca input en el Mocalc y lanzamiento de este a través del ORCA. En el fichero se coloca el comando PALX, donde X es el número de procesadores que emplea el programa, y esto se consigue con el Microsoft MPI.

³⁴ Moyano, A.; Pericás, M. A.; Valentí, E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 573

4. Por último, una vez generado el fichero de salida output, se puede visualizar los resultados en el Avogadro, para ver la estructura, o en el Mocalc donde podemos ver propiedades como las superficies de orbitales.

Los comandos que se añaden en los ficheros orca input para realizar los cálculos son los siguientes:

- B3LYP: es el funcional del DFT que permite el cálculo de estructuras, energías y propiedades de las moléculas.
- Def2-SVP: es la base utilizada que tiene la división de la polarización de valencia.
- OPT ó OPTTS: es la nomenclatura para lanzar el cálculo de optimización, tanto para reactivos y productos (OPT) como para los estados de transición (OPTTS).
- D3BJ: es una corrección sobre la dispersión de la carga que mejora el funcional B3LYP.
- Normalprint: permite calcular las funciones de Fukui y los órdenes de enlaces que nos interesan para sacar los resultados pertinentes.
- PALX: es el comando utilizado para señalar cuantos procesadores se van a emplear para realizar el cálculo. La X indica el número, y entre más procesadores se utilicen más rápido se realizará el cálculo.
- FREQ: es la abreviatura para realizar el cálculo de frecuencias y obtener las energías libres de Gibbs.

Una vez finalizados los cálculos se generan cuatro ficheros de más, el *.xyz* con las coordenadas atómicas, el *.osum* con un resumen de los resultados, y *.out* que es el que tiene toda la descripción detallada de los cálculos. A partir del fichero *.out* es de donde se consiguen todos los resultados, las energías libres de Gibbs, las frecuencias vibracionales, las funciones de Fukui, los órdenes de enlace Loewdin, las cargas atómicas de Mulliken, etc. Las energías de los orbitales HOMO-LUMO se extraen de los ficheros *.osum*.

3.4 Procedimiento computacional

Las reacciones analizadas computacionalmente son dos reacciones hetero Diels-Alder, con un vinilaleno como dieno y como dienófilo, un aldehído y una imina. Ambas reacciones también se calculan mediante catálisis con ácido de Lewis.

Para el procedimiento computacional de todas las reacciones, se realizan los cálculos de optimización y frecuencia de los reactivos de partida, estados de transición y productos finales en el programa ORCA. Para ello se procede primeramente a su diseño en el programa Avogadro, generación de archivo, apertura en ORCA a través del Mocalc2012 y su cálculo.

Cabe señalar que el cálculo del vinilaleno se realiza una sola vez y se conserva para el resto de las reacciones, puesto que en el presente trabajo se estudia la variación de la reacción hetero Diels-Alder con la modificación del dienófilo.

3.4.1 Reactivos de partida y productos finales

Para los ficheros de los reactivos de partida y productos finales se crean con los mismos comandos (**Figura 7**) y se envían al programa ORCA para el cálculo.

```
!B3LYP def2-SVP OPT D3BJ normalprint PAL4 FREQ
%output
    print[p_mos] 1
    print[p_basis] 2
end #output
* xyz 0 1
Coordenadas atómicas
*
```

Figura 7. Comandos en los ficheros ORCA input de los reactivos de partida y productos finales

3.4.2 Estados de transición

Para los estados de transición se crea un nuevo fichero (**Figura 8**) donde se cambia el comando OPT por OPTTS, para indicar que es un estado de transición, y se envía al programa ORCA para su cálculo.

```
!B3LYP def2-SVP OPTTS D3BJ normalprint PAL4 FREQ
%output
    print[p_mos] 1
    print[p_basis] 2
end #output
* xyz 0 1
Coordenadas atómicas
*
```

Figura 8. Comandos en el fichero ORCA input de los estados de transición

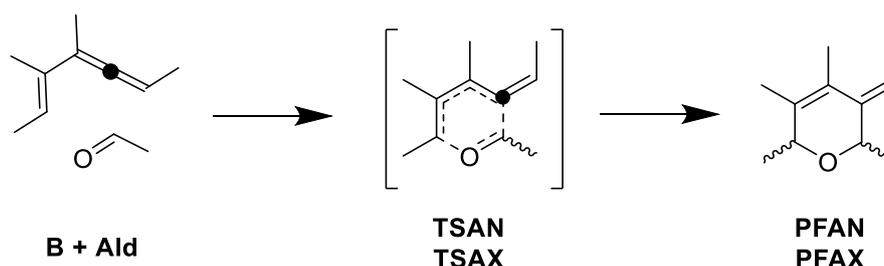
4. Discusión de resultados

En este trabajo se plantea el estudio computacional de la reacción hetero Diels-Alder de vinilalenos e iminas y la comparación de su reactividad con la reacción de vinilalenos y aldehídos. El estudio implica la realización de dos reacciones por métodos computacionales, empleando el dieno y dienófilo sin ácido de Lewis (**Esquemas 8 y 9**) y otro proceso con catálisis mediante ácido de Lewis.

El estudio realizado de las reacciones incluye la optimización y frecuencia de cada molécula y de los estados de transición. A partir de estos cálculos llevados a cabo en el programa ORCA se pueden extraer datos interesantes como la energía de sus orbitales HOMO y LUMO de dieno y dienófilo, la energía de transferencia de carga en los estados de transición, información sobre los productos, el diagrama de progreso de la reacción y la sincronicidad.

Los acrónimos utilizados responden a TS estado de transición, N aproximación endo y X aproximación exo. El término intermedio del acrónimo en el estudio de la reacción (A o I) indica reacción con aldehído (A) o con imina (I). Y finalmente, el subíndice 1 o 2 indica que la reacción no está catalizada (1) o que sí lo está con un ácido de Lewis (2).

Con respecto a las reacciones estudiadas, primero se analiza el estudio de la DA entre el acetaldehído y el vinilaleno. En este proceso se dan dos estados de transición, uno endo (TSAN) y otro exo (TSAX), y, por tanto, como productos se forman el endo (PFAN) y el exo (PFAX) (**Esquema 8**).



Esquema 8. Reacción aldehído con vinilaleno

Los cálculos para la reacción con el aldehído se repiten porque, aunque han sido estudiados ya computacionalmente, se emplea una base más moderna que la de las publicaciones originales.³⁵

³⁵ Regás, D., Ruiz, J. M., Afonso, M. M., & Palenzuela, J. A. Hetero Diels–Alder Reaction of Vinyl Allenes and Aldehydes. An Experimental and Computational Study. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9153-9164

En esta reacción tiene lugar un proceso hetero Diels-Alder entre el aldehído y el vinilaleno. En su mecanismo se generan dos estados de transición donde las moléculas se posicionan paralelamente para la interacción supra-supra. El estado de transición endo tiene lugar con el metilo del aldehído hacia dentro del plano, es decir, hacia la dirección de los sustituyentes del vinilaleno. En el estado de transición exo, ocurre lo contrario, el metilo se coloca hacia fuera. De esta forma, se obtienen dos productos, uno endo que coloca los dos metilos de las moléculas de partida hacia detrás del plano y el producto exo que sitúa a los metilos hacia diferente lado del plano. A continuación, se comentan los resultados obtenidos a partir de los datos de los cálculos realizados.

4.1.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO

En primer lugar, se exponen los resultados (**Tabla 1**) del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de los reactivos de partida, el aldehído y el vinilaleno.

Cálculo de frecuencias

<i>Reactivo</i>	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
<i>Aldehído</i>	Todas +	-153,603
<i>Aleno</i>	Todas +	-350,691

Tabla 1. Cálculo de frecuencias y energía libre de Gibbs de los productos de partida

Todas las frecuencias son positivas y sus energías son las mostradas en la tabla, donde vemos que el aleno presenta una menor energía, casi el doble. A continuación, se presentan las figuras de los orbitales HOMO y LUMO del aleno y aldehído respectivamente (**Figura 9**). Y seguidamente se muestra una tabla con los resultados de las energías de estos orbitales (**Tabla 2**).

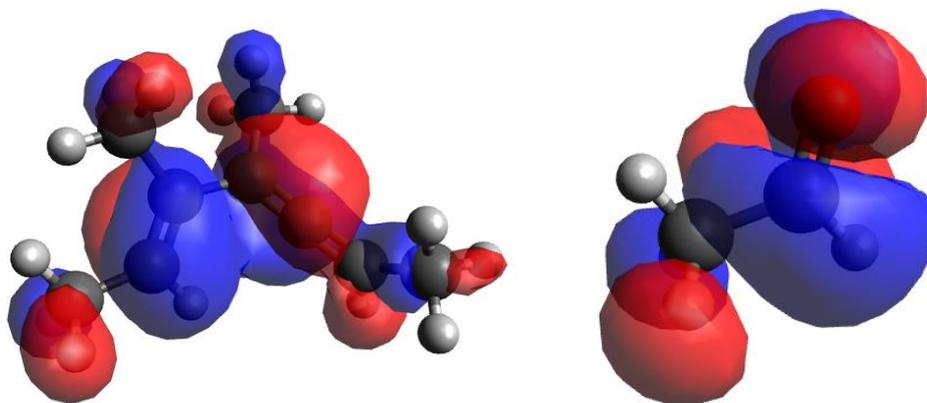


Figura 9. Orbital HOMO del aleno (Izq) y LUMO del aldehído (Dcha)

En las figuras de los orbitales vemos que el orbital HOMO del vinilaleno son los dos dobles enlaces conjugados y que el LUMO del aldehído es el doble enlace correspondiente.

Energías de los orbitales (Eh)

Orbital/Molécula	Aldehído	Aleno
HOMO	-0,256	-0,210
LUMO	-0,023	-0,003
HOMOdieno - LUMOdienófilo	-0,1866	
HOMOdienófilo - LUMOdieno	-0,2530	

Tabla 2. Energías de los orbitales HOMO y LUMO del dieno y dienófilo y su diferencia.

En esta segunda tabla vemos las energías de los orbitales HOMO del dieno, el vinilaleno, y el del LUMO del dienófilo, el aldehído. Se calcula su diferencia para comprobar el mecanismo de su reacción. Vemos que la diferencia de HOMOdieno-LUMOdienófilo posee un valor menor de energía en valor absoluto, indicando que la reacción es de demanda normal de electrones.

Por último, en el análisis de los reactivos de partida podemos añadir la región de reactividad de las moléculas. A partir del estudio de la teoría funcional de la densidad, y con las funciones de Fukui que son resultados de este, podemos obtener en qué parte de la molécula hay mayor susceptibilidad de ser atacados por un nucleófilo o electrófilo, según el orbital frontera que se fije. A continuación, se muestran las figuras con la susceptibilidad de dieno y dienófilo (**Figura 10**).

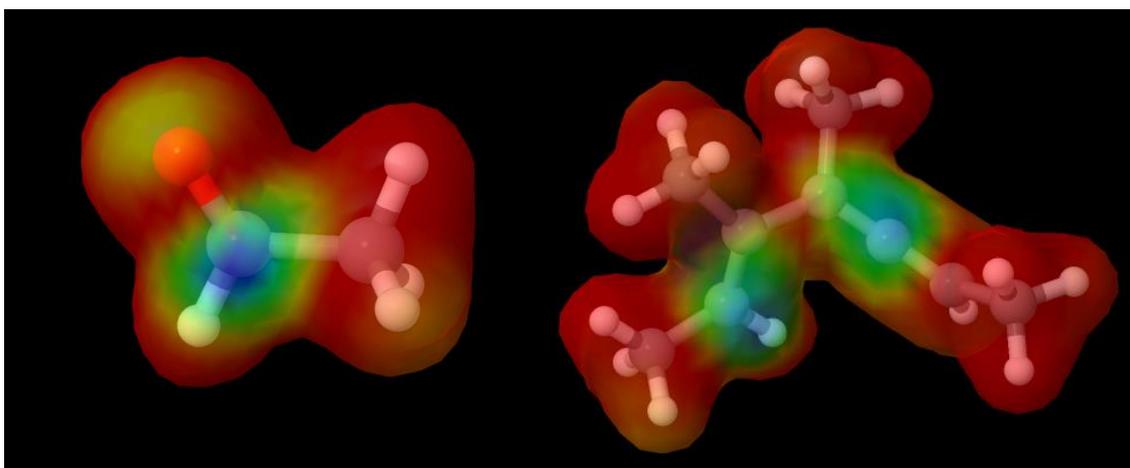


Figura 10. Susceptibilidad nucleófila del aldehído (Dcha) y electrofílica del vinilaleno(Izq) de los orbitales frontera.

Por un lado, en el aldehído vemos que en el carbonilo es el carbono el que presenta la zona de ataque de un nucleófilo y por otro en el vinilaleno vemos que los carbonos terminales del sistema diénico conjugado azul, mostrando la zona más reactiva de la molécula y por tanto el ataque por un electrófilo se produciría por los carbonos extremos del dieno.

4.1.2 Cálculo estado de transición, energía, transferencia de carga

Los estados de transición obtenidos, endo ($TSAN_1$) y exo ($TSAX_1$) se analizan en el programa Avogadro por observación de sus vibraciones y se concluye que son los deseados. A continuación, se adjunta una figura con los dos estados de transición obtenidos (**Figura 11**) y se exponen los resultados (**Tabla 3**) del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de ambos.

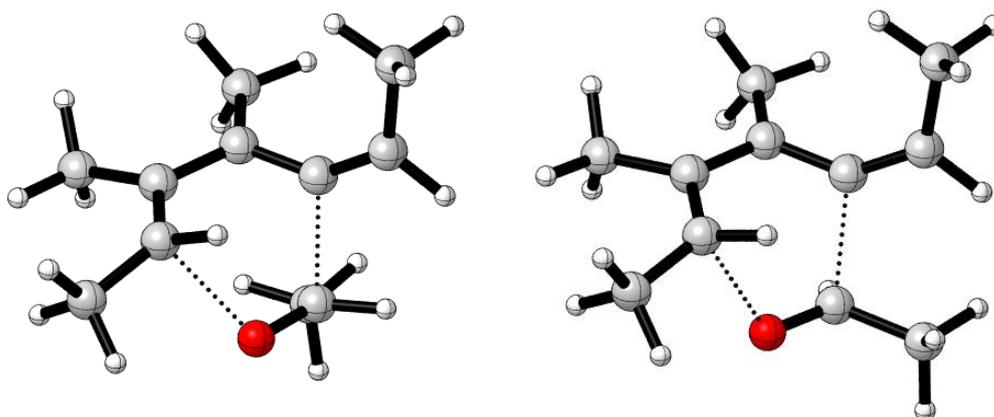


Figura 11. Estados de transición endo ($TSAN_1$) (Izq) y exo ($TSAX_1$) (Dcha).

Cálculo de frecuencias

Estado	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
$TSAN_1$	Todas + (1 imaginaria)	-504,252
$TSAX_1$	Todas + (1 imaginaria)	-504,248

Tabla 3. Resultados del cálculo de frecuencia de los estados de transición

Todas las frecuencias son positivas menos una negativa o imaginaria, lo que indica que es un estado de transición. En la tabla vemos sus energías, muy similares, presentando el endo un valor más negativo.

Por último, para evaluar los estados de transición de la reacción se analizan también las cargas atómicas de Mulliken. Para ello se toman todos los valores de los átomos de las

moléculas en cada estado, y se suman separadamente los valores del dieno y del dienófilo (**Tabla 4**).

Transferencia de carga

TSAN ₁		TSAX ₁	
Vinilaleno	Aldehído	Vinilaleno	Aldehído
0,150	-0,150	0,145	-0,145

Tabla 4. Cargas atómicas de Mulliken para los estados de transición

Vemos que las cargas de dieno y dienófilo dan el mismo dato en valor absoluto. El valor positivo se corresponde con la especie que dona electrones, el dieno, y el negativo con la especie que recibe electrones, el dienófilo. El estado de transición endo (TSAN₁) presenta un valor numérico mayor en valor absoluto y esto nos indica que ese estado de transición es más polar.

4.1.3 Productos finales

Los productos finales obtenidos en la reacción, el endo (PFAN₁) y exo (PFAX₁) son los mostrados a continuación (**Figura 12**).

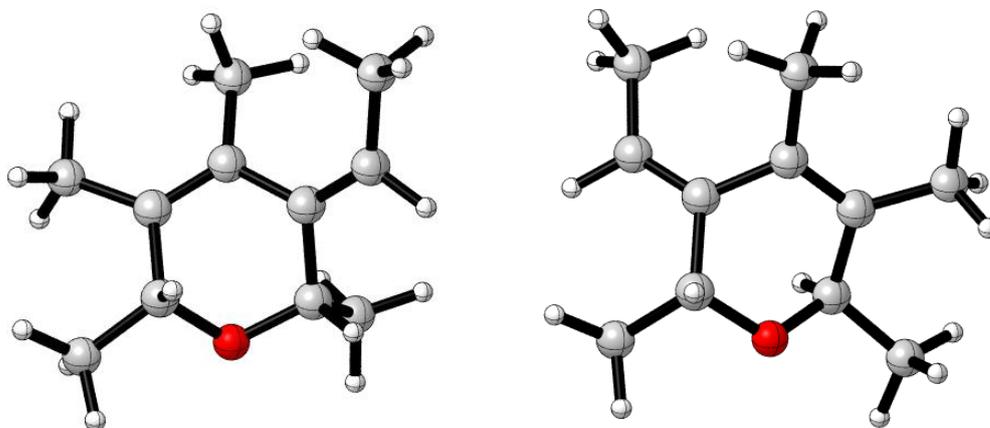


Figura 12. Productos finales endo (PFAN₁) (Izq) y exo (PFAX₁) (Dcha)

Si nos fijamos en sus estructuras, vemos que el producto endo corresponde a una disposición cis de los hidrógenos de los carbonos al lado del heteroátomo y el exo es trans, como es de esperar.

4.1.4 Diagrama de progreso de la reacción

Para evaluar el progreso de la reacción se calculan las energías de activación de los estados de transición (**Tabla 5**) y las energías de reacción para los productos finales (**Tabla 6**).

	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
$E_{act}(TSAN_1)$	0,042	26,57
$E_{act}(TSAX_1)$	0,046	29,05

Tabla 5. Cálculo de la energía de activación de los estados de transición

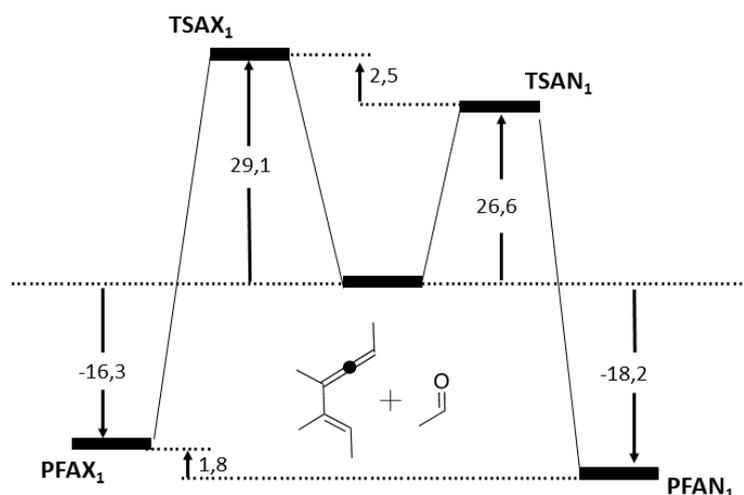
Para este cálculo de energías se hace la diferencia de la energía libre de Gibbs del estado de transición y la energía de los productos de partida (Aldehído +Vinilaleno). Vemos que el estado de transición endo presenta un valor menor, lo cual indica que es más fácil llegar a ese estado.

	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
$E_{reac}(PFAN_1)$	-0,029	-18,20
$E_{reac}(PFAX_1)$	-0,026	-16,32

Tabla 6. Resultados de la energía de reacción para los productos endo y exo.

A partir de estos resultados, vemos que el producto endo (PFAN₁) presenta un valor de energía más negativo, es decir, es más estable.

Una recopilación de las energías de reacción de reactivos de partida y productos finales, y la energía de activación de los estados de transición nos permite realizar una gráfica con el progreso de la reacción (**Esquema 11**).



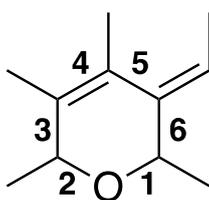
Esquema 11. Diagrama de progreso de la reacción entre aldehído y aleno.

Este diagrama nos proporciona una forma visual de interpretar los datos que se han comentado anteriormente. Vemos que el TSAX₁ presenta una energía de activación mayor y por tanto una dificultad superior de formarse que al TSAN₁. Como la diferencia de energía entre los estados de transición no es muy elevada podemos suponer que se

obtendrían mezclas con el isómero endo mayoritario. En cuanto a los productos finales, se observa que el PFAN₁ muestra una energía más negativa. Por tanto, como la reacción no puede ser reversible tenemos un mayor control cinético para la aproximación endo.

4.1.5 Sincronicidad de la reacción

Para estudiar la sincronización de la reacción se analizan los órdenes de enlace de Loewdin (Tabla 7), extraídos del cálculo de optimización y frecuencia de las moléculas. A continuación, se muestran las moléculas y las etiquetas numéricas asignadas a cada átomo (Esquema 12), y posteriormente los susodichos órdenes.



Esquema 12. Etiquetas de cada átomo de las moléculas.

Enlace	Reactivos de partida	Estados de transición		Producto final	
	Aldehído/Aleno	TSAN ₁	TSAX ₁	PFAN ₁	PFAX ₁
1	2,351	1,817	1,812	1,121	1,107
3	1,835	1,525	1,499	1,003	1,003
4	1,035	1,307	1,324	1,768	1,776
5	1,842	1,396	1,403	1,056	1,046
2		0,258	0,280	1,109	1,111
6		0,446	0,420	0,991	0,999

Tabla 7. Órdenes de enlace de Loewdin de todas las moléculas

A partir de estos órdenes podemos calcular la variación de cada uno de los enlaces, $\delta\beta_i$, un parámetro que indica el avance de reacción, $\delta\beta_{av}$, y la sincronización, S_y (Tabla 8).

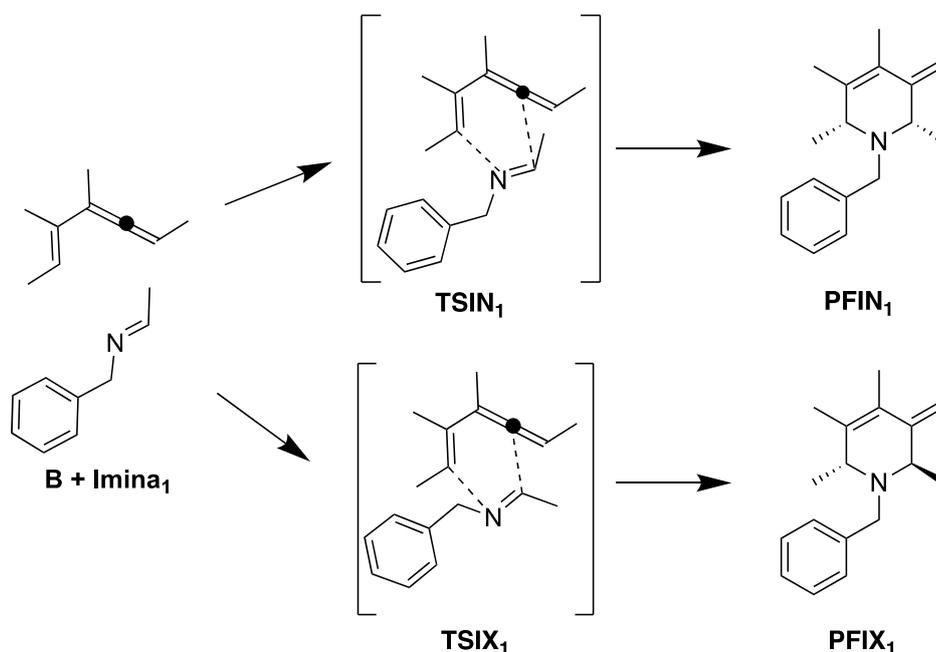
Enlace	Reacción					
	Endo	Exo	Endo	Exo	S_y	
	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_{av}$	$\delta\beta_{av}$	Endo	Exo
1	0,434	0,434	0,405	0,409	0,882	0,912
3	0,373	0,403				
4	0,371	0,390				
5	0,568	0,552				
2	0,232	0,252				
6	0,450	0,420				

Tabla 8. Cálculo de la variación de los enlaces y la sincronización de la reacción

El parámetro $\delta\beta_{av}$ vemos que es semejante para ambos estados de transición, siendo superior en el exo, pero ambos están más cerca de los productos iniciales ($\delta\beta_{av} < 0,5$) que de los finales. En cuanto a la variación de los enlaces, $\delta\beta_i$, se aprecia que para ambos estados de transición el enlace 6 se forma antes que el 2, luego los enlaces no se forman completamente a la vez. Por último, el valor de la sincronidad es similar también en ambos productos, siendo un valor muy próximo a uno y resultando una reacción ligeramente asíncrona.

4.2 Reacción entre imina y vinilaleno

La segunda reacción analizada computacionalmente es entre el vinilaleno y el imino compuesto (**Esquema 13**), en la cual se generan dos estados de transición, endo (**TSIN₁**) y exo (**TSIX₁**), y por consiguiente se obtienen dos productos finales (**PFIN₁** y **PFIX₁**).



Esquema 13. Reacción (E)-N-benciletanoimina y vinilaleno.

En esta reacción tiene lugar la misma reacción que en el apartado anterior 4.1, una hetero Diels-Alder entre dieno y dienófilo, pero ahora el segundo pasa a ser un imino compuesto. Se vuelven a generar dos estados de transición, endo y exo, con una aproximación paralela supra-supra. Por último, se obtienen dos productos finales diferentes, debido a sus aproximaciones endo y exo. A continuación, se comentan los resultados obtenidos a partir de los datos de los cálculos realizados.

4.2.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO

En primer lugar, se exponen los resultados (**Tabla 9**) del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de los reactivos de partida, la imina trans y el vinilaleno.

Cálculo de frecuencias		
<i>Reactivo</i>	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
<i>Imina trans</i>	Todas +	-403,654
<i>Aleno</i>	Todas +	-350,691

Tabla 9. Cálculo de frecuencias y energía libre de Gibbs de los productos de partida

Las frecuencias son todas positivas y las energías de los reactivos son las mostradas. Vemos que la imina trans presenta un valor de energía menor que el aldehído, más negativo, y por tanto más estable.

A continuación, se adjuntan las figuras de los orbitales HOMO y LUMO del aleno e imina respectivamente (**Figura 11**). Y seguidamente se muestra una tabla con los resultados de las energías de estos orbitales (**Tabla 10**).

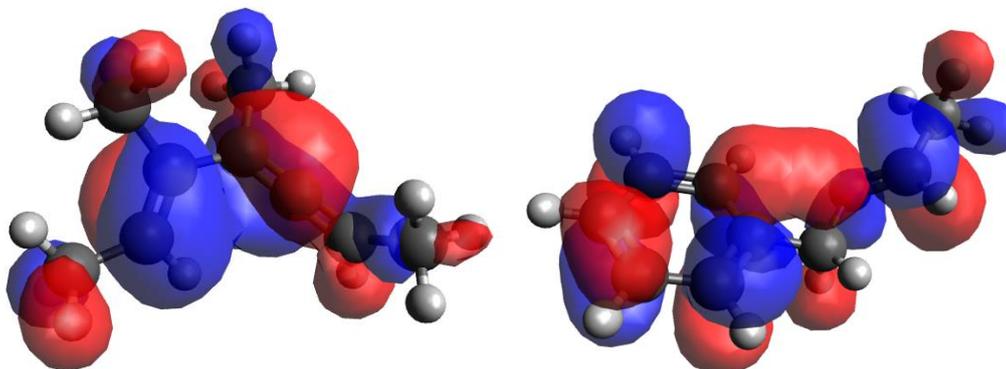


Figura 13. Orbital HOMO del aleno (Izq) y LUMO del aldehído (Dcha)

En estos orbitales frontera vemos de nuevo el HOMO en los dobles enlaces conjugados del aleno y el LUMO de la imina en el doble correspondiente.

Energías de los orbitales (Eh)		
<i>Orbital/Molécula</i>	<i>Imina trans</i>	<i>Aleno</i>
<i>HOMO</i>	-0,239	-0,210
<i>LUMO</i>	0,007	-0,003
<i>HOMOdieno - LUMOdienófilo</i>	-0,219	
<i>HOMOdienófilo - LUMOdieno</i>	-0,236	

Tabla 10. Energías de los orbitales HOMO y LUMO del dieno y dienófilo y su diferencia.

En la tabla vemos los resultados de las energías de los orbitales HOMO del dieno, el vinilaleno, y el LUMO del dienófilo, la imina. Al calcular la diferencia de energías orbitales se comprueba el mecanismo de su reacción. Vemos que la diferencia de orbitales se comprueba el mecanismo de su reacción. Vemos que la diferencia de HOMOdieno-LUMOdienófilo posee un valor menor de energía en valor absoluto, indicando que la reacción es de demanda normal de electrones. En comparación con la diferencia de energía de orbitales frontera para la reacción anterior con el aldehído, este resultado es mayor en valor absoluto, indicando que su *gap* es superior y por tanto la reacción requiere más energía.

Por último, se añade el análisis de la susceptibilidad de reacción de los reactivos de partida (**Figura 14**).

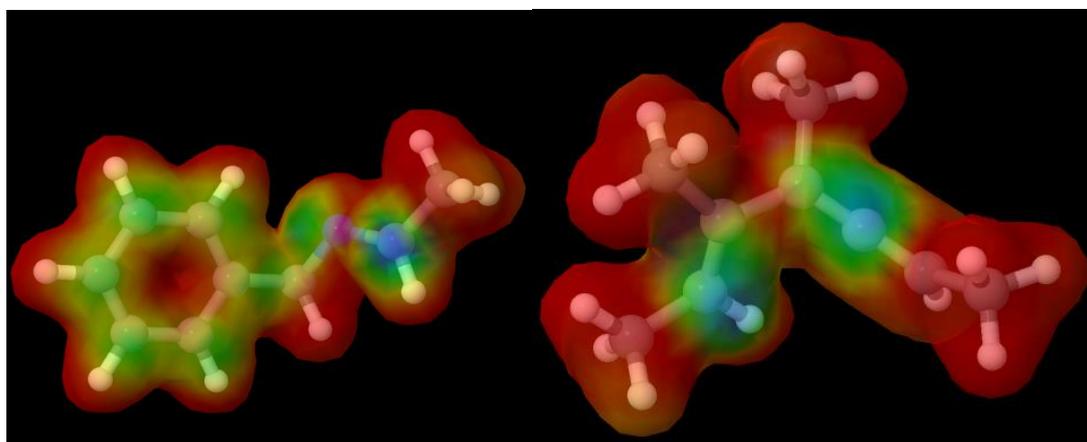


Figura 14. Susceptibilidad nucleófila de la imina (Dcha) y electrofílica del vinilaleno(Izq) de los orbitales frontera.

La susceptibilidad del vinilaleno se conserva ya que en esta reacción sólo se varía el dienófilo. En cuanto a la imina vemos que el átomo de carbono del enlace C=N es el que presenta un color de intensidad mayor, luego en esa zona reaccionará con un nucleófilo.

4.2.2 Cálculo del estado de transición, energía, transferencia de carga

Los estados de transición obtenidos, endo (TSIN₁) y exo (TSIX₁) se analizan en el Avogadro por observación de sus vibraciones y se concluye que son los deseados. A continuación, se adjunta una figura con los dos estados de transición obtenidos (**Figura 15**) y se exponen los resultados (**Tabla 11**) del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de ambos.

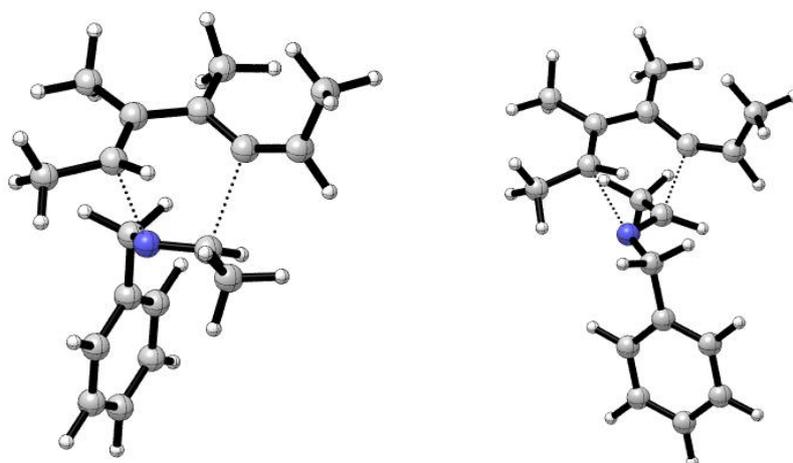


Figura 15. Estados de transición endo ($TSIN_1$) (Izq) y exo ($TSIX_1$) (Dcha).

Cálculo de frecuencias

Estado	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
$TSIN_1$	1 imaginaria	-754,302
$TSIX_1$	1 imaginaria	-754,300

Tabla 11. Resultados del cálculo de frecuencia de los estados de transición

En estos cálculos vemos que todas las frecuencias son positivas y una negativa o imaginaria, indicando que estamos ante estados de transición. En la tabla vemos sus energías, muy similares, presentando el endo un valor más negativo. Con respecto a los estados de transición para la reacción con el aldehído, vemos que estos estados de transición presentan un valor de energía menor, y por tanto resultan ser más estables.

Por último, se analizan las cargas atómicas de Mulliken de los estados de transición. Para ello se toman todos los valores de los átomos de las moléculas en cada estado, y se suman separadamente los valores del dieno y del dienófilo (**Tabla 12**).

Transferencia de carga

$TSIN_1$		$TSIX_1$	
Vinilaleno	Imina	Vinilaleno	Imina
0,058	-0,058	0,021	-0,021

Tabla 12. Cargas atómicas de Mulliken para los estados de transición

Tanto las cargas de dieno como dienófilo dan el mismo resultado, pero con diferentes signos. El valor positivo se corresponde con la especie que dona electrones, el vinilaleno, y el negativo con la especie que recibe electrones, la imina. El estado de transición endo ($TSIN_1$) presenta un valor numérico mayor en valor absoluto y esto nos indica que ese

estado de transición tiene mayor polaridad. En cuanto a la comparación con la reacción empleando un aldehído como dienófilo, los valores absolutos son menores con la imina, lo que indica que este estado de transición es menos polar.

4.2.3 Productos finales

Los productos finales obtenidos en la reacción, el endo (PFIN₁) y exo (PFIX₁) son los mostrados a continuación (**Figura 14**).

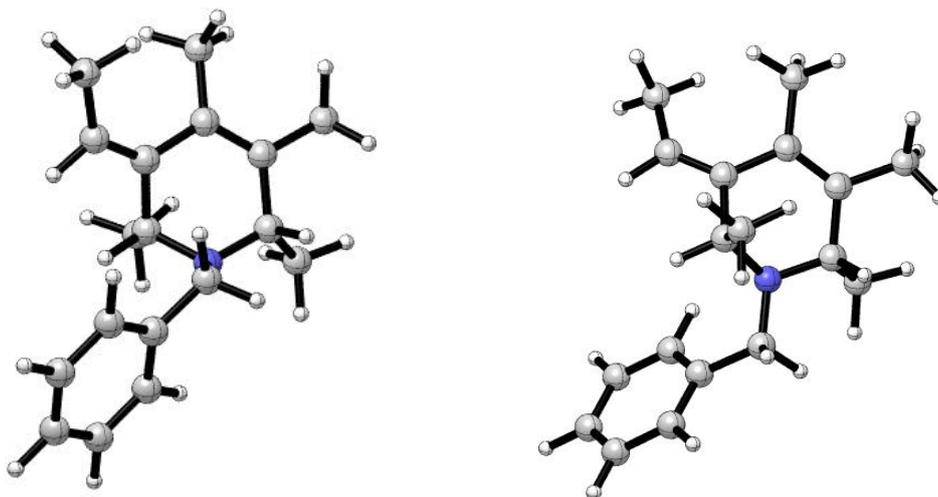


Figura 16. Productos finales endo (PFIN₁) (Izq) y exo (PFIX₁) (Dcha)

Al observar los productos finales, tenemos un heteroátomo con un grupo bencilo que se sitúa en diferente posición según el producto obtenido. De nuevo el producto endo presenta una disposición cis de los hidrógenos de los carbonos al lado del heteroátomo y el exo en trans.

4.2.4 Diagrama de progreso de la reacción

Con el fin de examinar el progreso de la reacción se calculan las energías de activación de los estados de transición (**Tabla 13**) y las energías de reacción para los productos finales (**Tabla 14**).

	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
<i>Eact(TSIN₁)</i>	0,044	27,65
<i>Eact(TSIX₁)</i>	0,046	28,59

Tabla 13. Cálculo de la energía de activación de los estados de transición

Para este cálculo de energías se hace la diferencia de la energía libre de Gibbs de los estados de transición y la energía de los productos de partida (Imina + Vinilaleno). Entre

los dos estados, el endo presenta una energía menor, siendo indicativo de una mayor estabilidad y menor dificultad para llegar a ese estado.

Las energías de activación de los estados de transición de la reacción 4.1 con el aldehído presentaron unos valores menores, en una milésima parte, y por tanto llegar a estos estados de transición con la imina presenta mayor dificultad.

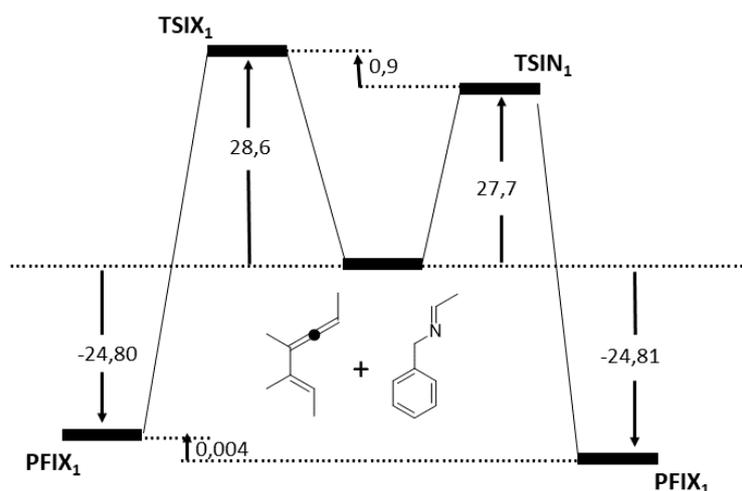
	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
<i>Ereac(PFIN₁)</i>	$-3,954 \cdot 10^{-2}$	-24,81
<i>Ereac(PFIX₁)</i>	$-3,953 \cdot 10^{-2}$	-24,80

Tabla 14. Resultados de la energía de reacción para los productos endo y exo.

A partir de estos resultados, vemos que ambos productos presentan unos valores de energía muy semejantes, resultando el producto endo unas unidades decimales más negativas, es decir, con una cinética más favorable.

Las energías de reacción para el estudio anterior con el aldehído mostraban unos datos menores en valor absoluto, luego estos resultados presentan unos valores más negativos. En conclusión, estos productos finales con la imina son más estables.

El conjunto de las energías de reacción de reactivos de partida y productos finales, y la energía de activación de los estados de transición nos permite realizar una gráfica con el progreso de la reacción (**Esquema 14**).



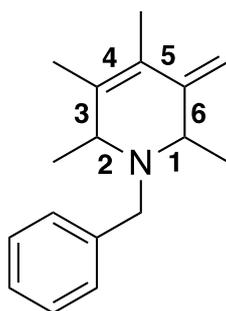
Esquema 14. Diagrama de progreso de reacción entre aleno e imina

Con este diagrama vemos visualmente y de forma sencilla lo comentado anteriormente. El estado de transición TSIX₁ presenta una mayor energía de activación y el producto

PFIN₁ tiene una energía de reacción menor siendo por tanto más estable. Luego, la reacción vía la aproximación endo tendría un mayor control de la cinética.

4.2.5 Sincronicidad de la reacción

La sincronicidad de la reacción se estudia con los órdenes de enlace de Loewdin (**Tabla 15**), obtenidos a partir del cálculo de optimización y frecuencia de las moléculas. A continuación, se muestran las moléculas y las etiquetas numéricas asignadas a cada átomo (**Esquema 15**), y posteriormente los susodichos órdenes.



Esquema 15. Etiquetas de cada átomo de las moléculas.

Enlace	Reactivos de partida	Estados de transición		Producto final	
	Imina/Aleno	TSIN ₁	TSIX ₁	PFIN ₁	PFIX ₁
1	2,0844	1,6310	1,6674	1,0437	1,0466
3	1,8346	1,5143	1,4636	1,0104	1,0123
4	1,0350	1,2992	1,2994	1,7545	1,7470
5	1,8423	1,4374	1,4966	1,0715	1,0740
2		0,2822	0,3337	1,0498	1,0556
6		0,3874	0,3146	0,9885	0,9941

Tabla 15. Órdenes de enlace de Loewdin de todas las moléculas

A partir de estos órdenes podemos calcular la variación de cada uno de los enlaces, $\delta\beta_i$, un valor parámetro indicador del avance de reacción, $\delta\beta_{av}$, y la sincronicidad, S_y (**Tabla 16**).

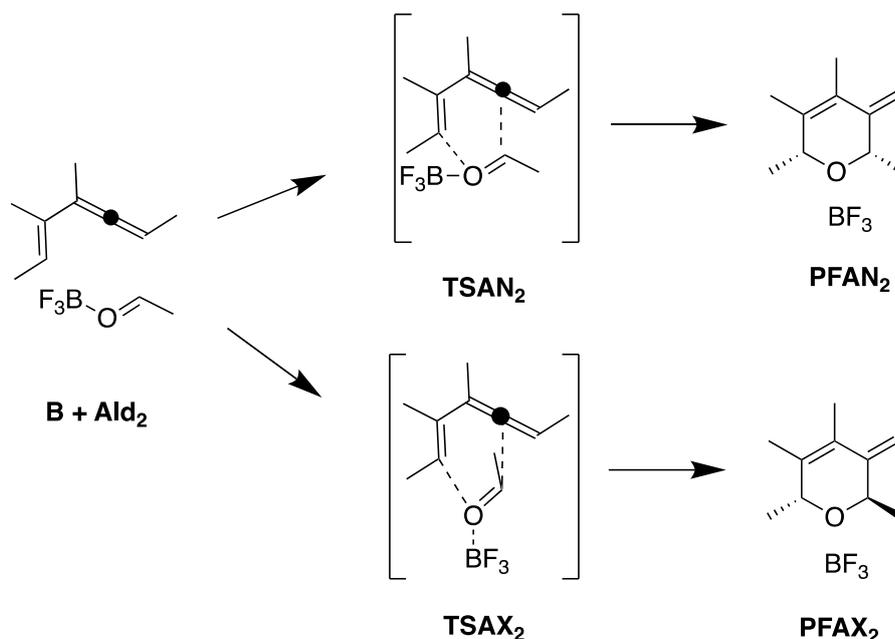
Enlace	<i>Reacción</i>					
	Endo	Exo	Endo	Exo	S _y	
	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_{av}$	$\delta\beta_{av}$	Endo	Exo
1	0,4357	0,4018	0,3963	0,3845	0,9150	0,9222
3	0,3886	0,4512				
4	0,3672	0,3713				
5	0,5253	0,4500				
2	0,2688	0,3161				
6	0,3919	0,3165				

Tabla 16. Cálculo de la variación de los enlaces y la sincronicidad de la reacción

El parámetro $\delta\beta_{av}$ vemos que es semejante para ambos estados de transición, siendo superior en el endo, e indicando por tanto que este estado está más cerca de los productos y lejos de los reactivos, más incluso que en el caso del aldehído. De nuevo, en los enlaces 2 y 6 para ambos estados de transición vemos que se diferencian en sus órdenes de enlaces, $\delta\beta_i$, y que por tanto el enlace 6 se forma primero. Por último, el valor de la sincronicidad es bastante parecido también en ambos productos, siendo un valor muy próximo a uno y resultando una reacción síncrona, más incluso que la reacción anterior con el aldehído.

4.3 Reacción entre aldehído y vinilaleno catalizada con BF_3

La tercera reacción realizada computacionalmente es análoga a la primera, pero con la catálisis de un ácido de Lewis, el BF_3 . La reacción de estudio ha sido entre el vinilaleno y el aldehído con BF_3 (**Esquema 16**), en la cual se generan dos estados de transición, endo ($TSAN_2$) y exo ($TSAX_2$), y por consiguiente se obtienen dos productos finales ($PFAN_2$ y $PFAX_2$).



Esquema 16. Reacción acetaldehído y vinilaleno catalizada con BF_3 .

La reacción que tiene lugar es una hetero Diels-Alder catalizada con ácido de Lewis. En este caso se forman dos estados de transición endo y exo donde participa el BF_3 y por consiguiente se generan dos productos de reacción. A continuación, se comentan los resultados obtenidos a partir de los datos de los cálculos realizados.

4.3.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO

El cálculo de frecuencias proporciona los siguientes resultados para los reactivos de partida, el vinilaleno y el aldehído con BF_3 (**Tabla 17**).

Cálculo de frecuencias		
Reactivo	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
Aldehído (BF_3)	Todas +	-477,812
Aleno	Todas +	-350,691

Tabla 17. Cálculo de frecuencias y energía libre de Gibbs de los reactivos de partida

Las frecuencias obtenidas tienen todas un valor positivo y las energías libres de Gibbs son las mostradas en la tabla. En comparación con la energía del aldehído sin BF₃ (reacción 3.1) vemos que resulta un valor menor, más negativo, y por tanto más estable.

A continuación, se adjuntan las figuras de los orbitales HOMO y LUMO del aleno e imina respectivamente (**Figura 17**). Y posteriormente se muestra una tabla con los resultados de las energías de estos orbitales (**Tabla 18**).

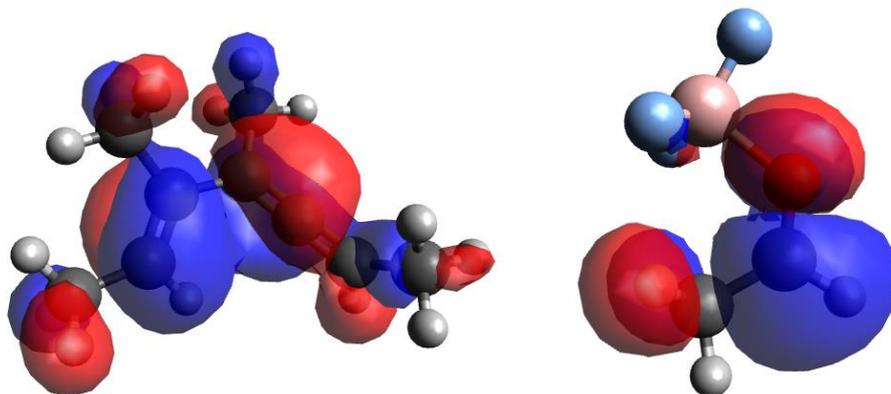


Figura 17. Orbital HOMO del aleno (Izq) y LUMO del aldehído (Dcha)

Estas figuras de los orbitales frontera con similares a las de la reacción 4.3.1, pero esta vez el aldehído presenta al trifluoruro de boro enlazado al oxígeno.

Energías de los orbitales (Eh)

Orbital/Molécula	Aldehído (BF ₃)	Aleno
HOMO	-0,337	-0,210
LUMO	-0,096	-0,003
HOMOdieno - LUMOdienófilo	-0,113	
HOMOdienófilo - LUMOdieno	-0,334	

Tabla 18. Energías de los orbitales HOMO y LUMO del dieno y dienófilo y su diferencia.

En cuanto a las energías de los orbitales, vemos que al calcular su diferencia se comprueba el mecanismo de demanda normal de electrones ya que la resta de energías HOMOaldehído (BF₃)-LUMOVinilaleno presenta un número menor en valor absoluto. Con respecto a la diferencia de orbitales de la reacción 3.1 con el aldehído sin BF₃, se consigue un dato menor en valor absoluto, luego se verifica que esta reacción está más favorecida por tener un menor *gap*.

Con respecto a la susceptibilidad de ataque de los reactivos de partida, se muestran unas figuras de las moléculas basadas en la función de Fukui del estudio DFT. (**Figura 18**).

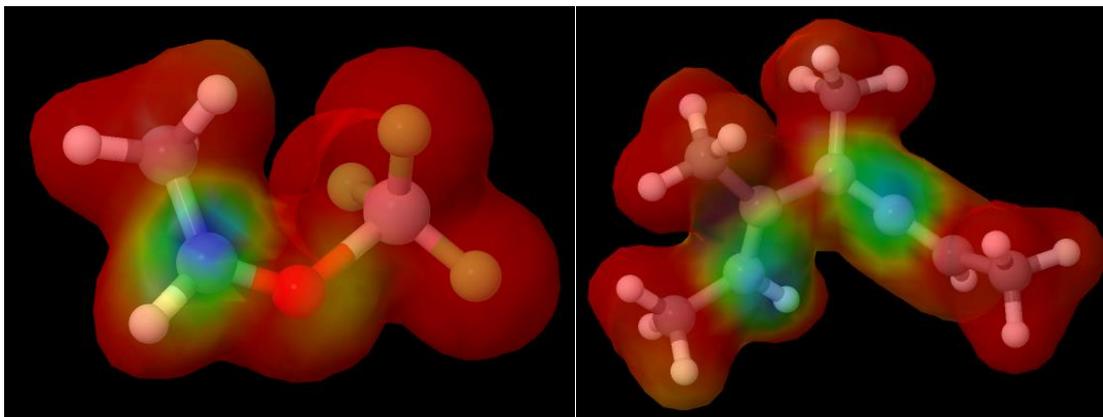


Figura 18. Susceptibilidad nucleofílica del aldehído- BF_3 (Dcha) y electrofílica del vinilaleno(Izq) de los orbitales frontera.

Se observa que en el aldehído con BF_3 se conserva la región de ataque nucleofílico en el carbono y en el vinilaleno se conserva la susceptibilidad de reacción con un electrófilo en los carbonos terminales del sistema diénico conjugado.

4.3.2 Cálculo estado de transición, energía, transferencia de carga

Los estados de transición obtenidos, endo (TSAN_2) y exo (TSAX_2) son analizados en el Avogadro, donde se observan sus vibraciones y se comprueba que son los deseados. A continuación, se presenta una figura con los dos estados de transición obtenidos (**Figura 19**) y se exponen los resultados (**Tabla 19**) del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de ambos.

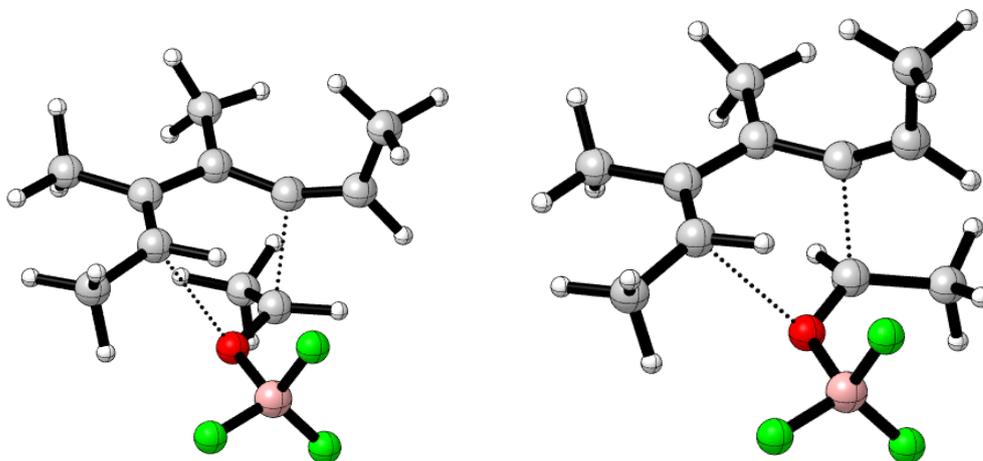


Figura 19. Estados de transición endo (TSAN_2)(Izq) y exo (TSAX_2)(Dcha).

Cálculo de frecuencias

<i>Estado</i>	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
<i>TSAN₂</i>	Todas + (1 imaginaria)	-828,491
<i>TSAX₂</i>	Todas + (1 imaginaria)	-828,487

Tabla 19. Resultados del cálculo de frecuencia de los estados de transición

En su análisis de frecuencias se observan todos los valores positivos menos uno imaginario y en cuanto a sus energías libres de Gibbs vemos que el estado de transición endo presenta un valor numérico superior en valor absoluto. Estos resultados son menores que los proporcionados en la reacción 3.1 del aldehído solo y por tanto serían estos estados de transición catalizados serían más estables.

Por último, en el análisis de los estados de transición se comparan las cargas atómicas de Mulliken. Para ello se toman los valores de los átomos de las moléculas en cada estado, se suman los del dieno y dienófilo y se examinan (**Tabla 20**).

Transferencia de carga

<i>TSAN₂</i>		<i>TSAX₂</i>	
Vinilaleno	Aldehído (BF ₃)	Vinilaleno	Aldehído (BF ₃)
0,248	-0,248	0,293	-0,293

Tabla 20. Cargas atómicas de Mulliken para los estados de transición

En estos resultados vemos que los valores de ambas especies dieno y dienófilo son iguales, pero con diferente signo. El dieno, la molécula que dona electrones resulta con un valor positivo y el dienófilo, la molécula que recibe electrones tiene un valor negativo. El estado de transición endo (TSAN₂) presenta un valor numérico mayor en valor absoluto, es decir, este estado es más polar que el exo (TSAX₂). Con respecto a los resultados de la reacción 4.1 estos estados de transición presentan unos valores superiores y su polaridad será por tanto mayor.

4.3.3 Productos finales

Los productos finales obtenidos en la reacción, el endo (PFAN₂) y exo (PFAX₂) son los mostrados a continuación (**Figura 20**).

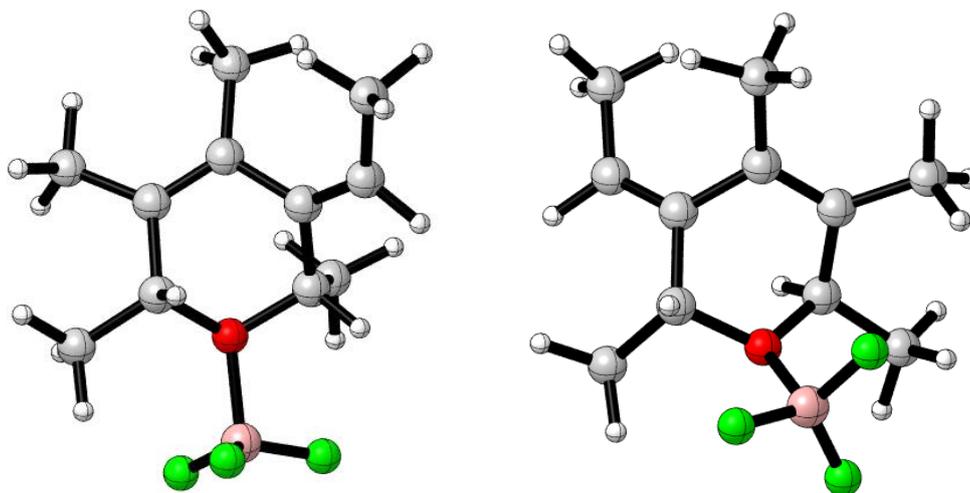


Figura 20. Productos finales endo (PFAN₂) (Izq) y exo (PFAX₂)(Dcha)

En los productos finales se observa la estereoquímica esperada, en el endo vemos que los hidrógenos de los carbonos al lado del heteroátomos se encuentran en una disposición cis y en el exo trans.

4.3.4 Diagrama de progreso de la reacción

Para evaluar el progreso de la reacción se calculan las energías de activación de los estados de transición (**Tabla 21**) y las energías de reacción para los productos finales (**Tabla 22**).

	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
<i>Eact(TSAN₂)</i>	0,013	8,158
<i>Eact(TSAX₂)</i>	0,016	10,04

Tabla 21. Cálculo de la energía de reacción de los estados de transición

Vemos que la energía de reacción del estado endo presenta un valor inferior lo cual se traduce en que es más fácil llegar a ese estado y por tanto más estable. En comparación con los resultados de la reacción con el aldehído solo (la 4.1) son menores y llegar a estos estados de transición será energéticamente más fácil.

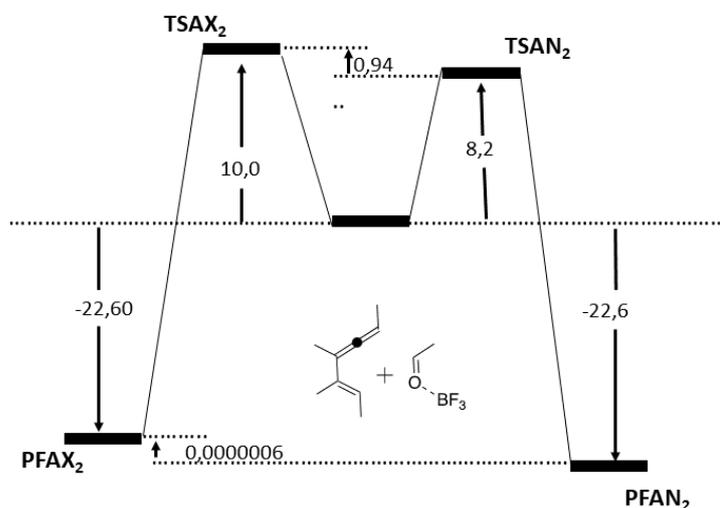
	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
<i>Ereac(PFAN₂)</i>	$-3,568 \cdot 10^{-2}$	-22,59
<i>Ereac(PFAX₂)</i>	$-3,567 \cdot 10^{-2}$	-22,59

Tabla 22. Resultados de la energía de reacción para los productos endo y exo.

Las energías para ambos productos son casi idénticas, diferenciándose solo en pequeñas unidades decimales, es decir, su estabilidad se puede considerar la misma. Por su pequeña

diferencia, el producto endo presenta un número mayor en valor absoluto, resultando por tanto un tanto más estable que el exo. Por último, en cuanto a su comparación con la reacción del aldehído sin BF_3 estos resultados son mayores en valor absoluto, siendo más negativos y por ende más estables.

Para una mejor visualización de los resultados comentados en apartados anteriores se puede hacer el diagrama de progreso de la reacción entre el aldehído con BF_3 y el vinilaleno. En este esquema se muestran las energías de reacción de reactivos de partida y productos finales, y las energías de activación de los estados de transición (**Esquema 17**).

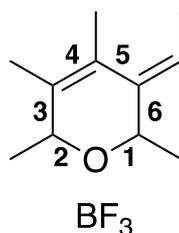


Esquema 17. Diagrama de progreso de reacción entre vinilaleno y aldehído catalizada con BF_3

Se observa lo comentado en la discusión para estados de transición y productos finales, y cabe destacar que estas energías de activación son mucho más pequeñas que la reacción análoga sin ácido de Lewis, por lo que ahora la reacción será más fácil. Con respecto a la selectividad, vemos que la diferencia entre la energía de ambos estados de transición es muy pequeña y esto puede conducir a tener mezclas de productos.

4.3.5 Sincronicidad de la reacción

Para estudiar la sincronicidad de la reacción nos fijamos en los órdenes de enlace de Loewdin (**Tabla 23**). Primero se adjunta un esquema se muestran las etiquetas numéricas de los átomos de cada molécula para posteriormente detallar los órdenes comentados (**Esquema 18**).



Esquema 18. Etiquetas de cada átomo de las moléculas

Enlace	Productos de partida	Estados de transición		Producto final	
	Aldehído/B	TSAN ₂	TSAX ₂	PFAN ₂	PFA _X 2
1	2,080	1,664	1,605	0,958	0,954
3	1,835	1,678	1,646	1,014	1,014
4	1,035	1,172	1,204	1,772	1,772
5	1,842	1,514	1,444	1,042	1,035
2		0,055	0,058	0,955	0,951
6		0,316	0,385	1,012	1,007

Tabla 23. Órdenes de enlace Loewdin de todas las moléculas

Con estos órdenes se calcula la variación de cada uno de los enlaces, $\delta\beta_i$, un valor parámetro indicador del avance de reacción, $\delta\beta_{av}$, y la sincronicidad, S_y (**Tabla 24**).

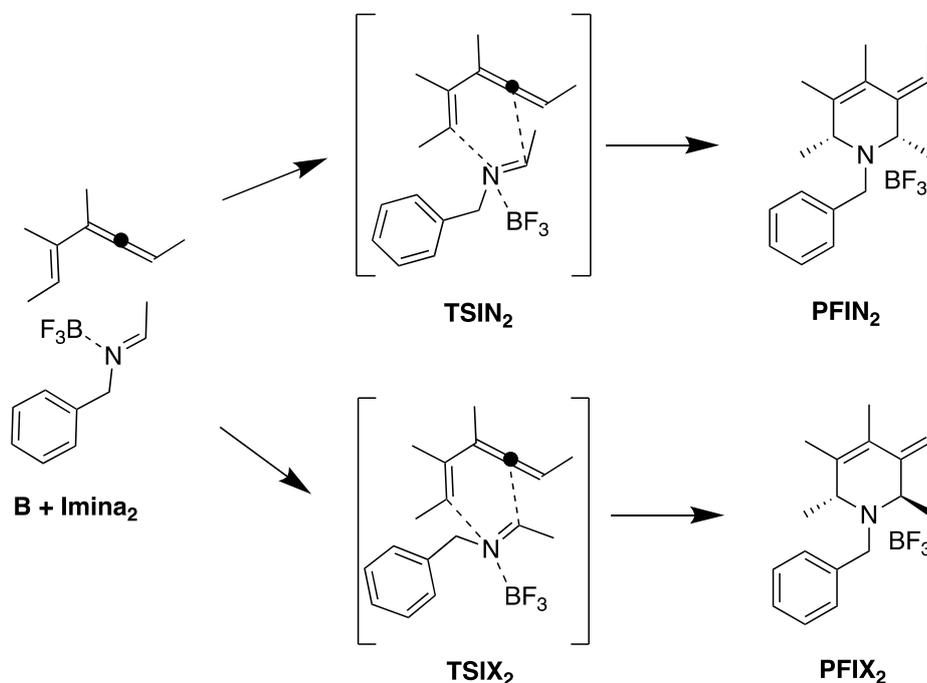
Enlace	Reacción					
	Endo	Exo	Endo	Exo	Sy	
	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_{av}$	$\delta\beta_{av}$	Endo	Exo
1	0,371	0,340	0,255	0,303	0,741	0,743
3	0,191	0,229				
4	0,186	0,229				
5	0,411	0,494				
2	0,058	0,061				
6	0,312	0,382				

Tabla 24. Cálculo de la variación de los enlaces y la sincronicidad de la reacción

El parámetro $\delta\beta_{av}$ de cada estado se diferencia en ambos, siendo superior en el exo, y vemos que estos estados de transición están más cerca de los productos iniciales que en la reacción sin ácido de Lewis. Con respecto a la variación de los órdenes de enlace, $\delta\beta_i$, vemos de nuevo que los enlaces 2 y 6 se forman en diferentes tiempos, con una diferencia mayor que en la reacción análoga sin catálisis. Y, en cuanto a la sincronicidad, vemos que su valor es próximo a la unidad, pero resultando ser menor que su reacción análoga de aldehído sin BF₃, lo cual también se verifica por lo comentado previamente de los órdenes de enlace. Por tanto, en esta reacción es menos síncrona que las anteriores.

4.4 Reacción entre imina y vinilaleno catalizada con BF_3

La cuarta y última reacción analizada computacionalmente es entre el vinilaleno y la imina con BF_3 (**Esquema 19**), proporcionando dos estados de transición ($TSIN_2$ y $TSIX_2$) y dos productos finales, endo ($PFIN_2$) y exo($PFIX_2$).



Esquema 19. Reacción imina y vinilaleno, vía endo y exo, catalizada con BF_3 .

En esta reacción tiene lugar la reacción hetero Diels-Alder entre la imina y el vinil-aleno, catalizada con BF_3 . En su mecanismo se dan dos estados de transición donde las moléculas se posicionan paralelamente para la interacción supra-supra y además la imina se encuentra unida a un ácido de Lewis. Los respectivos estados de transición se diferencian en la posición de del metilo de la imina trans, hacia dentro o hacia a fuera. De esta forma, se obtienen dos productos, uno endo y otro exo. A continuación, se comentan los resultados obtenidos a partir de los datos de los cálculos realizados.

4.4.1 Cálculo de diferencia de orbitales HOMO-LUMO

En la siguiente tabla se recogen los datos del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de los reactivos de partida, la imina con BF_3 y el vinilaleno (**Tabla 25**).

Cálculo de frecuencias

Reactivo	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
Imina trans (BF_3)	Todas +	-727,883
Aleno	Todas +	-350,691

Tabla 25. Cálculo de frecuencias y energía de Gibbs de los productos de partida

Se comprueba el valor positivo de todas las frecuencias y se consiguen las energías libres de los reactivos. Vemos que de nuevo el dienófilo, presenta una menor energía, más incluso que la imina sin ácido de Lewis y el aldehído con BF_3 . La energía del aleno es dos veces superior a la de la imina.

A continuación, se adjuntan las figuras de los orbitales HOMO y LUMO del aleno e imina con BF_3 respectivamente (**Figura 21**). Y posteriormente se muestra una tabla con los resultados de las energías de estos orbitales (**Tabla 26**).

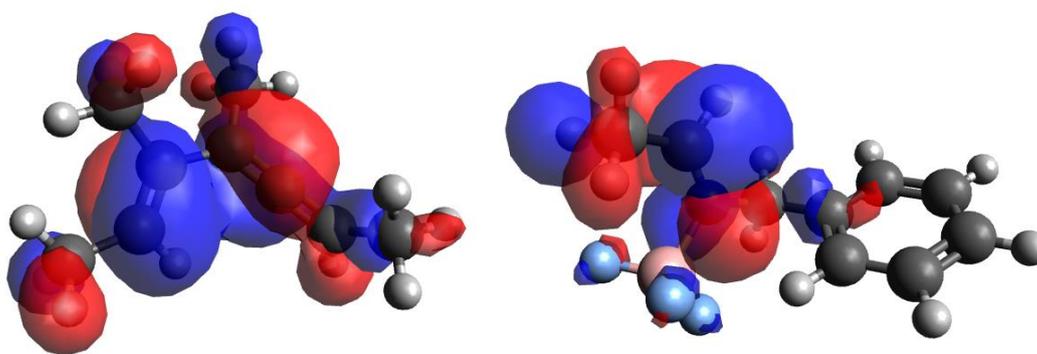


Figura 21. Orbital HOMO del aleno (Izq) y LUMO del aldehído (Dcha)

En cuanto a los orbitales frontera, vemos que el orbital HOMO del vinilaleno se encuentra sobre los dobles enlaces conjugados y el orbital LUMO de la imina se sitúa sobre el doble enlace correspondiente.

Energías de los orbitales (Eh)

Orbital/Molécula	Imina trans (BF_3)	Aleno
HOMO	-0,257	-0,210
LUMO	-0,073	-0,003
HOMOdieno - LUMOdienófilo	-0,137	
HOMOdienófilo - LUMOdieno	-0,254	

Tabla 26. Energías de los orbitales HOMO y LUMO del dieno y dienófilo y su diferencia.

Con las energías de los orbitales frontera podemos concluir que el mecanismo de la reacción hetero Diels-Alder transcurre a través de una demanda normal de electrones ya que la diferencia de orbitales HOMOdieno-LUMOdienófilo en valor absoluto es inferior. Si comparamos este resultado con los de las reacciones anteriores, el gap HOMO-LUMO

es menos que en la imina sin ácido de Lewis, lo que es de esperar, ya que se favorece la reacción, pero mayor que en el caso del aldehído con ácido de Lewis.

Por último, en referencia con los reactivos de partida podemos añadir la susceptibilidad de ataque de las moléculas dieno y dienófilo (**Figura 22**).

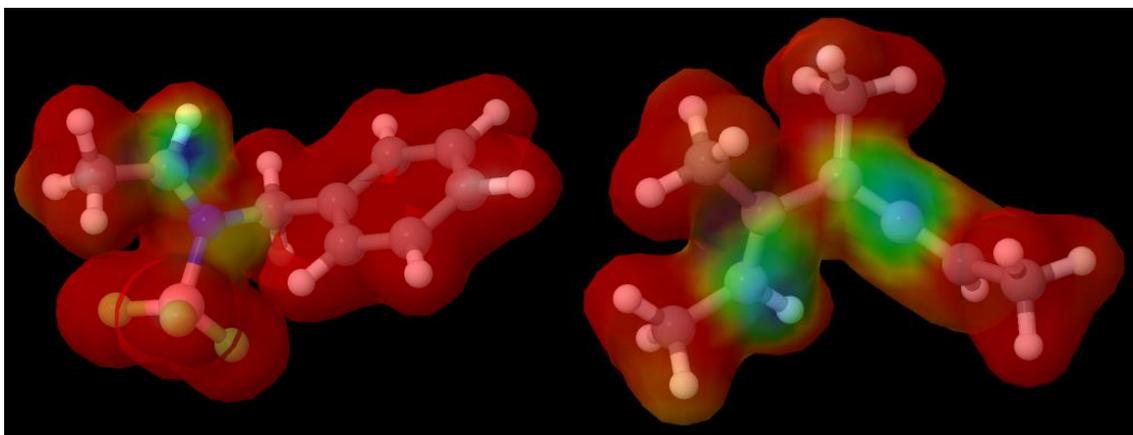


Figura 22. Susceptibilidad nucleófila de la imina-BF₃ (Dcha) y electrofílica del vinilaleno (Izq) de los orbitales frontera.

En el dienófilo, la imina con BF₃, se aprecia que la zona de ataque nucleófila es la correspondiente al átomo de carbono del enlace imino, donde la intensidad del color se acentúa. Por otro lado, en el vinilaleno se conserva la región de ataque electrofílico como en las reacciones anteriores.

4.4.2 Cálculo estado de transición, energía, transferencia de carga

Los estados de transición conseguidos, endo (TSIN₂) y exo (TSIX₂) son analizados en el Avogadro, donde se observan sus vibraciones y se verifica que son los deseados. A continuación, se adjunta una figura con los dos estados de transición obtenidos (**Figura 23**) y se exponen los resultados (**Tabla 27**) del cálculo de frecuencias y la energía libre de Gibbs de ambos.

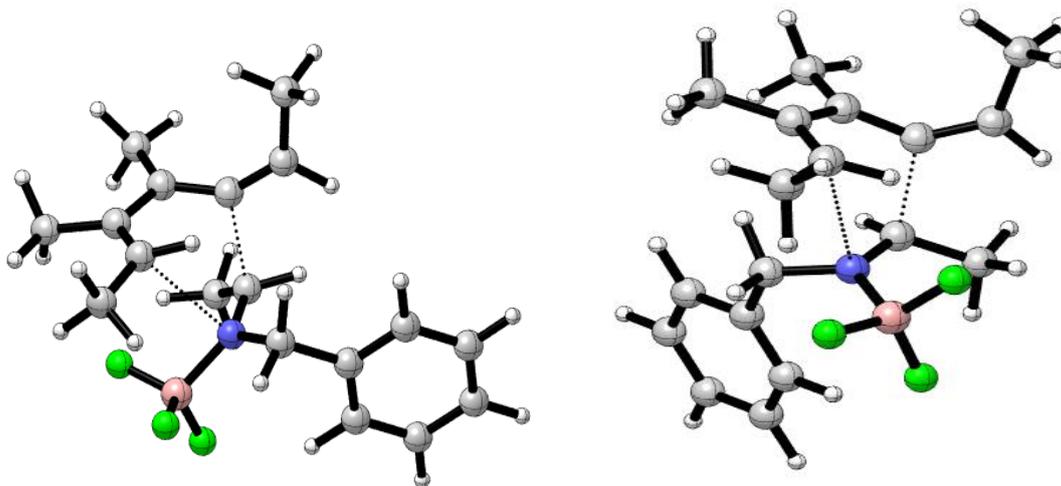


Figura 23. Estados de transición endo (TSIN₂) (Izq) y exo (TSIX₂) (Dcha).

Cálculo de frecuencias

Estado	Frecuencias	AG (Eh) (corregida)
TSIN ₂	Todas + (1 imaginaria)	-1.078,552
TSIX ₂	Todas + (1 imaginaria)	-1078,547

Tabla 27. Resultados del cálculo de frecuencia de los estados de transición

Todas las frecuencias son positivas y una imaginaria resultado lógico para un estado de transición. En la tabla vemos sus energías, muy similares, presentando el endo un valor más negativo. Estas energías son mucho más negativas que las conseguidas para los estados de la imina sin catálisis y el aldehído catalizado, luego estos estados serían más estables.

Por último, se adjunta una tabla con las cargas atómicas de Mulliken para analizar la polaridad de los estados calculados (**Tabla 28**).

Transferencia de carga

TSIN ₂		TSIX ₂	
Vinilaleno	Imina(BF ₃)	Vinilaleno	Imina(BF ₃)
0,242	-0,242	0,258	-0,258

Tabla 28. Cargas atómicas de Mulliken para los estados de transición

Ambos estados de transición presentan unos resultados similares, indicando que presentan una polaridad semejante. El estado exo sería el que presenta mayor polaridad. En comparación con la transferencia de cargas de los estados de la imina sin catalizar, estos estados son mucho más polares ya que sus valores son bastante superiores. Y en

cuanto a los resultados obtenidos para la reacción del aldehído catalizado los valores se encuentran en el mismo rango decimal, es decir, compartiendo una polaridad similar.

Por último, en la preferencia de polaridades en los estados, se destaca que en los estados catalizados la polaridad del exo es mayor que la del endo, y en las reacciones sin catalizar ocurre lo contrario.

4.4.3 Productos finales

Los productos finales obtenidos en la reacción, el endo (PFIN₂) y exo (PFI_X2) son los mostrados a continuación (**Figura 24**).

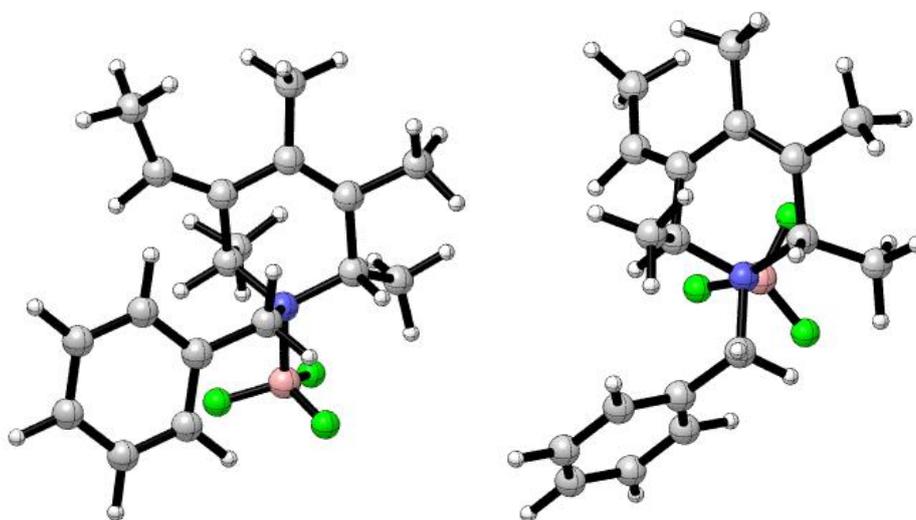


Figura 24. Productos finales endo (PFIN₂) (Izq) y exo (PFI_X2) (Dcha)

Estos productos finales conservan la estereoquímica de los de la reacción sin ácido de Lewis, pero esta vez el grupo BF₃ se une al heteroátomo.

4.4.4 Diagrama de progreso de la reacción

Para examinar el progreso de la reacción se calculan las energías de activación de los estados de transición (**Tabla 29**) y las energías de reacción para los productos finales (**Tabla 30**).

	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
<i>Eact(TSIN₂)</i>	$2,223 \cdot 10^{-2}$	13,95
<i>Eact(TSIX₂)</i>	$2,732 \cdot 10^{-2}$	17,14

Tabla 29. Cálculo de la energía de reacción de los estados de transición

Vemos que los dos estamos presentando una energía similar, siendo la energía del exo un tanto mayor y por tanto presentando una pequeña dificultad frente al estado endo. Estas

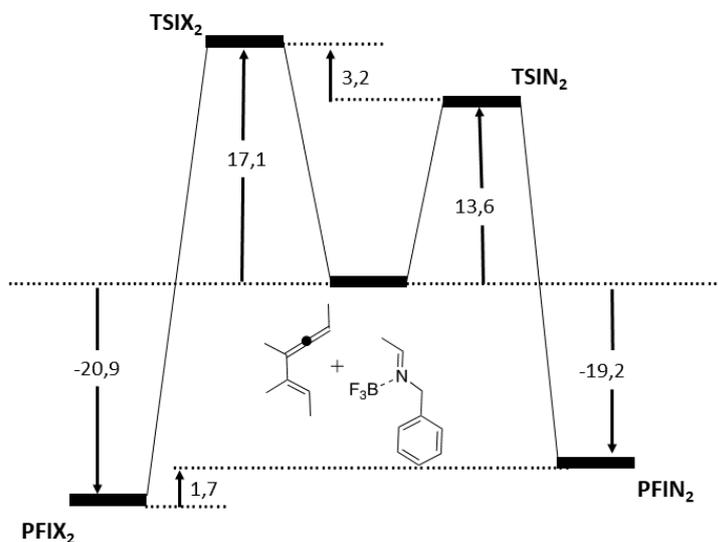
energías son inferiores a la reacción de la imina sin catalizador y por ello sería cinéticamente más favorable llegar a ellos. Y en comparación con la reacción del aldehído catalizado, estos valores son superiores, siendo por tanto más favorable la reacción con el aldehído.

	<i>Energía (Eh)</i>	<i>Energía (Kcal/mol)</i>
$E_{\text{reac}}(\text{PFIN}_2)$	-0,031	-19,21
$E_{\text{reac}}(\text{PFIIX}_2)$	-0,033	-20,94

Tabla 30. Resultados de la energía de reacción para los productos endo y exo.

Con estos resultados, observamos que el producto exo proporciona un valor de energía más negativo, y por tanto esta molécula final es más estable que el producto endo. Con respecto a los valores de las reacciones anteriores, vemos que la energía es superior a la imina sin catálisis y al aldehído con ácido de Lewis.

A continuación, se adjunta el diagrama de avance de la reacción, que reúne las energías de reacción de los reactivos de partida y los productos finales, y las energías de activación de los estados de transición (**Esquema 20**).



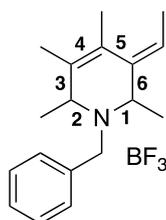
Esquema 20. Diagrama de progreso de reacción entre vinilaleno e imina catalizado con BF₃

Este diagrama visualiza de una forma sencilla el progreso de la reacción entre la imina con BF₃ y el vinilaleno. Vemos que el estado de transición exo tiene una mayor energía de activación, pero luego la energía del producto final exo es menor. Como la diferencia de energía entre los estados de transición es significativa podemos decir que se observa selectividad en la reacción y pudieran no obtenerse mezclas o bien una mezcla en la que

el isómero endo sería muy mayoritario. Por tanto, la reacción catalizada con el imino compuesto resulta ser más selectiva que la correspondiente con el aldehído.

4.4.5 Sincronicidad de la reacción

Para estudiar la sincronicidad de la reacción se analizan los órdenes de enlace Loewdin (**Tabla 31**), extraídos del cálculo de optimización y frecuencia de las moléculas. A continuación, se muestra un esquema con las etiquetas de los átomos de las moléculas y posteriormente los susodichos órdenes (**Esquema 21**).



Esquema 21. Etiquetas de cada átomo de las moléculas

Enlace	Productos de partida	Estados de transición		Producto final	
	Imina/B	TSIN ₂	TSIX ₂	PFIN ₂	PFIX ₂
1	1,895	1,457	1,422	0,963	0,954
3	1,835	1,622	1,599	1,015	1,008
4	1,035	1,230	1,249	1,738	1,746
5	1,842	1,414	1,381	1,089	1,070
2		0,094	0,093	0,963	0,964
6		0,446	0,466	0,995	0,995

Tabla 31. Órdenes de enlace de Loewdin de todas las moléculas

A partir de estos órdenes podemos calcular la variación de cada uno de los enlaces, $\delta\beta_i$, un valor parámetro indicador del avance de reacción, $\delta\beta_{av}$, y la sincronicidad, S_y (**Tabla 32**)

Enlace	Reacción					
	Endo	Exo	Endo	Exo	S_y	
	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_i$	$\delta\beta_{av}$	$\delta\beta_{av}$	Endo	Exo
1	0,470	0,503	0,354	0,375	0,759	0,764
3	0,260	0,285				
4	0,278	0,301				
5	0,569	0,598				
2	0,098	0,096				
6	0,448	0,468				

Tabla 32. Cálculo de la variación de los enlaces y la sincronicidad de la reacción

Con respecto a la sincronidad de la reacción, vemos que su valor es similar al caso del aldehído con catálisis y bastante menor que los procesos no catalizados. Por tanto, es una reacción pericíclica algo asíncrona. Además, en la variación de enlaces, δb_i , vemos que los nuevos enlaces que se forman, 2 y 6, lo hacen a una velocidad diferente ya que su orden difiere bastante. Entre las dos aproximaciones de la reacción, la forma endo es más síncrona que la exo.

5. Conclusiones

En el presente trabajo se ha realizado un estudio computacional bastante completo de la reacción hetero Diels-Alder de vinilalenos e imino compuestos. La reactividad de la reacción ha sido comparada con el proceso análogo con aldehídos. Las conclusiones obtenidas son las siguientes:

- Las reacciones con imino compuestos resultan ser menos asíncronas que la de los aldehídos. Se aprecia una menor diferencia entre los órdenes de los nuevos enlaces que se forman con la imina que con el aldehído.
- En la polaridad de la reacción, se observa que las catalizadas son más polares, como cabe esperar, y que la reacción con el aldehído es más polar.
- El ácido de Lewis consigue una mayor reactividad en ambas reacciones, ya que se obtiene una diferencia de orbitales frontera HOMO-LUMO menor que en las reacciones sin catalizar. Además, esto se comprueba también en la energía de activación para llegar a los estados de transición, donde en las reacciones catalizadas resultan con un valor inferior.
- Los estados de transición que están catalizados se forman de una manera más temprana puesto que se parecen a los reactivos de partida.
- Se observa mayor diferencia entre los estados de transición endo y exo en la reacción de la imina catalizada que en el caso de la del aldehído catalizada, lo que podría explicar que experimentalmente con el aldehído se obtengan mezclas y con la imina solo el isómero endo.

Por tanto, en este proyecto se ha demostrado que la reacción hetero Diels-Alder con imino compuestos catalizada con ácido de Lewis, documentada experimentalmente, es pericíclica asíncrona y no por etapas.

6. Acrónimos utilizados en los estudios computacionales

TSAN ₁	Estado de transición endo del aldehído sin catálisis
TSAX ₁	Estado de transición exo del aldehído sin catálisis
TSAN ₂	Estado de transición endo del aldehído con catálisis
TSAX ₂	Estado de transición exo del aldehído con catálisis
TSIN ₁	Estado de transición endo de la imina sin catálisis
TSIX ₁	Estado de transición exo de la imina sin catálisis
TSIN ₂	Estado de transición endo de la imina con catálisis
TSIX ₂	Estado de transición exo de la imina con catálisis
PFAN ₁	Producto final endo del aldehído sin catálisis
PFAX ₁	Producto final exo del aldehído sin catálisis
PFAN ₂	Producto final endo del aldehído con catálisis
PFAX ₂	Producto final exo del aldehído con catálisis
PFIN ₁	Producto final endo de la imina sin catálisis
PFIX ₁	Producto final exo de la imina sin catálisis
PFIN ₂	Producto final endo de la imina con catálisis
PFIX ₂	Producto final exo de la imina con catálisis