

UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE QUÍMICA

Departamento de Química Orgánica e Inorgánica
Máster Universitario en Química y Desarrollo Sostenible

**Reinvestigación de la formación de
alquilciclopropanocarbonitrilos a partir de
complejos carbeno de Fischer:
Diastereoselectividad y Mecanismo**

Trabajo Fin de Máster

2014-2015

Guillermo Solís Moreno

D. GUILLERMO SOLÍS MORENO, estudiante del Máster Universitario “Química y Desarrollo Sostenible”, organizado por el Centro Internacional de Postgrado de la Universidad de Oviedo

PRESENTA

La memoria titulado **“Reinvestigación de la formación de alquinilciclopropanocarbonitrilos: Diastereoselectividad y Mecanismo”**, que ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica e Inorgánica de la Universidad de Oviedo.

Los directores, D. Enrique Aguilar Huergo y D. Alfonso Carlos Valdés Gómez, autorizan su presentación para que sea calificado como Trabajo Fin de Máster.

Oviedo, 8 de Julio de 2015

Firmado por:

Guillermo Solís Moreno

Enrique Aguilar Huergo

Alfonso Carlos Valdés Gómez

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Å	<i>Angstrom</i>
Ac	<i>Acetato</i>
AcOEt	<i>Acetato de etilo</i>
Bu	<i>Butilo</i>
Cat	<i>Catalizador</i>
d	<i>Doblete</i>
dd	<i>Doble doblete</i>
DCE	<i>Dicloroetano</i>
DCM	<i>Diclorometano</i>
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
eq	<i>Equivalentes</i>
Et	<i>Etilo</i>
ET	<i>Estado de Transición</i>
EWG	<i>Grupo electrón-atractor</i>
Fc	<i>Ferrocinio</i>
o	<i>Orto</i>
Hex	<i>Hexano</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
J	<i>Constante de acoplamiento</i>
LANL2DZ	<i>Basis set for Cr</i>
LUMO	<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital</i>
m	<i>Multiplete</i>
may	<i>Mayoritario</i>
Me	<i>Metilo</i>
min	<i>Minoritario</i>
mmol	<i>Milimol</i>
NOE	<i>Nuclear Overhauser Effect</i>
NOESY	

<i>p</i>	<i>Para</i>
pag	<i>Página</i>
PCM UAHF	<i>Polar Continuum Model United Atom for Hartree Fock</i>
Ph	<i>Fenilo</i>
ppm	<i>Partes por millón</i>
Rdto	<i>Rendimiento</i>
r.d.	<i>Relación diastereomérica</i>
R_f	<i>Factor de retención</i>
RMN	<i>Resonancia Magnética Nuclear</i>
T	<i>Temperatura</i>
t	<i>Triplete</i>
t.a.	<i>Temperature ambiente</i>
^tBu	<i>Tertbutil</i>
THF	<i>Tetrahidrofurano</i>
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	<i>Tetrametilsilano</i>
V	<i>Voltio</i>
Z	<i>Grupo electron-atractor</i>
Δ	<i>Calor</i>
ΔG	<i>Diferencia de energía libre de Gibbs</i>
ΔG[‡]	<i>Energía de activación</i>
ΔG[‡]_{solv}	<i>Energía de activación en disolución</i>
δ	<i>Desplazamiento químico</i>

Quisiera dar las gracias a Jesús Manuel Fernández García por su gran ayuda y disponibilidad para consultar mis dudas en el trabajo de laboratorio y a Ibrahim Nassar por su colaboración en algunas de las reacciones presentes en esta memoria.

También quisiera mostrar mi agradecimiento a los directores del Trabajo Fin de Máster, Enrique Aguilar Huergo y Alfonso Carlos Valdés Gómez, por su dedicación, cercanía y conocimientos transmitidos a lo largo de todo el año.

“Keep on Rocking”

1. ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 INTRODUCCIÓN A LA ACTIVACIÓN CARBOFÍLICA CON ORO.....	3
1.1.1 <i>Introducción.....</i>	3
1.1.2 <i>Activación de enlaces π C-C. Sistemas “ácidos π”</i>	3
1.1.3 <i>Reactividad general de sistemas “ácidos π”</i>	5
1.2 CICLOPROPANACIÓN CON COMPLEJOS CARBENO DE FISCHER DERIVADOS DE METALES DEL GRUPO 6.....	6
1.2.1 <i>Olefinas deficientes en densidad electrónica.....</i>	7
1.2.2 <i>Olefinas ricas en densidad electrónica.....</i>	11
1.2.3 <i>Olefinas neutras electrónicamente.....</i>	12
1.3 ALQUINILCICLOPROPANOS “PUSH-PULL”. SÍNTESIS Y REACTIVIDAD.....	13
1.3.1 <i>Síntesis de derivados de alqunilciclopropanos “push-pull”</i>	13
1.3.2 <i>Reactividad de alqunilciclopropanos “push-pull” catalizada por oro.....</i>	14
1.3.3 <i>Síntesis y reactividad en presencia de un catalizador de oro de la alqunilciclopropanometanamina 37.....</i>	16
1.4 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
1.5 OBJETIVOS.....	18
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	19
2.1 ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE CICLOPROPANACIÓN CON ACRILONITRILO.....	21
2.2 DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN DEL DIASTEREOISÓMERO MAYORITARIO DE LA REACCIÓN DE CICLOPROPANACIÓN CON ACRILONITRILO.....	28

2.3. ESTUDIO TEÓRICO DE LA CICLOPROPANACIÓN DE UN COMPLEJO METOXIALQUINILCARBENO DE FISCHER CON ACRILONITRILLO Y ACRILATO DE METILO.....	39
2.3.1 <i>Reacción con acrilonitrilo</i>	42
2.3.2 <i>Reacción con acrilato de metilo</i>	56
3. PARTE EXPERIMENTAL.....	67
3.1 ASPECTOS GENERALES.....	69
3.1.1 <i>Condiciones de trabajo</i>	69
3.1.2 <i>Disolventes</i>	69
3.1.3 <i>Productos de partida</i>	69
3.1.4 <i>Cromatografía</i>	70
3.2 TÉCNICAS ANALÍTICAS.....	70
3.2.1 <i>Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN)</i>	70
3.2.2 <i>Cromatografía de gases y espectrometría de masas de baja resolución (LRMS)</i>	71
3.3 CÁLCULOS COMPUTACIONALES.....	71
3.4 SÍNTESIS DE METOXIALQUINILCICLOPROPANOCARBONITRILLOS	
3.4.1 <i>Síntesis del metoxialquinilciclopropanocarbonitrilo 42a</i>	72
3.4.2 <i>Síntesis del metoxialquinilciclopropanocarbonitrilo 41a</i>	74
3.4.3 <i>Síntesis del metoxialquinilciclopropanocarbonitrilo 42b y 42c</i>	76
3.4.4 <i>Síntesis del metoxialquinilciclopropanocarbonitrilo 41b</i>	78
4. CONCLUSIONES.....	79
5. REFERENCIAS Y NOTAS.....	83
6. APÉNDICE DE ESPECTROS.....	89

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción a la activación carbofílica con oro.

1.1.1 Introducción

En las últimas décadas, las reacciones catalizadas por metales de transición, entre ellas las catalizadas por oro,¹ se han convertido en una herramienta esencial para la síntesis química.

Se conoce al oro como el metal más noble y hasta hace unos años se le ha considerado como un metal “*catalíticamente muerto*”, debido principalmente a dos motivos:²

- El oro es un metal muy costoso y no es asequible, aunque se usan como catalizadores otros metales preciosos más caros como pueden ser el platino, rodio o iridio.

- Su potencial de reducción (1.48 V) es el más alto de todos los metales, lo que hace que sea un metal menos reactivo pero permite recuperarlo en su forma original activa

1.1.2 Activación de enlaces π C-C. Sistemas “ácidos π ”

En muchas ocasiones, las especies catiónicas de Au (I) son ácidos de Lewis más fuertes que otras especies derivadas de otros metales del grupo 11. Este hecho puede ser consecuencia de la contracción de los orbitales de valencia 6s y 6p debido a los efectos relativistas (Figura 1),³ lo que supone una energía del orbital LUMO más baja, una electronegatividad más alta y, por lo tanto, una mayor acidez de Lewis. Además como el Au (I) es un catión grande y difuso, que comparte la carga positiva con su ligando, estarían favorecidas las interacciones orbitales frente a las interacciones por carga, lo

¹ (a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2256. (b) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1462. (c) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. (d) J. Xie, C. Pan, A. Abdulkader, C. Zhu, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5245. (e) Y. Wang, L. Zhang, in *Catalytic Cascade Reactions*, 1st Edition, (Eds: P.-F. Xu, W. Wang), John Wiley & Sons, Inc., **2014**, 145. (f) M. E. Muratore, A. Homs, C. Obradors, A.M. Echavarren, *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 3066.

² H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **195**, *48*, 443.

³ D. J. Gorín, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.

que supondría una mayor facilidad para unirse a un segundo ligando. De esta manera el catión LAu^+ es considerado un ácido de Lewis blando que activa preferentemente a electrófilos blandos, como los sistemas π . Esta quimioselectividad le confiere un potencial extraordinario para generar y estabilizar intermedios de reacción carbocatiónicos a partir de alquinos, alquenos o alenos en presencia de otros grupos funcionales.

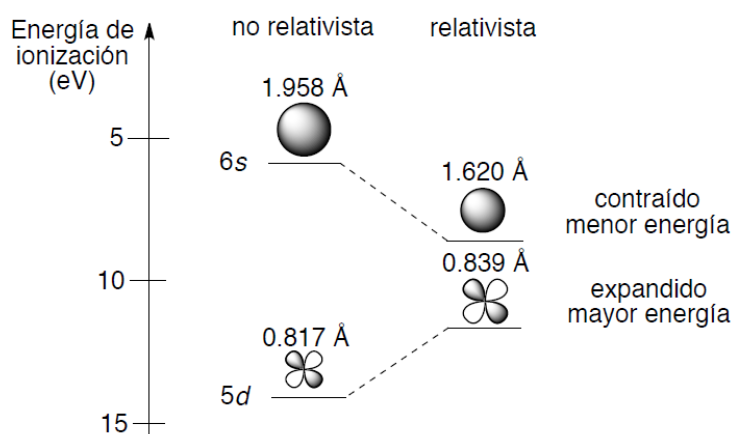


Figura 1. Comparación de los tamaños y las energías calculadas de los orbitales 6s y 5d del oro con y sin la consideración de los efectos relativistas.⁴

Por otra parte la expansión de los orbitales 5d en el oro (Figura 1), debido a los efectos relativistas muy marcados en este metal, permite que haya una menor interacción entre los electrones en estos orbitales 5d difusos, y por lo tanto se requiere una mayor energía para que se desprenda de un electrón. Éste podría ser el motivo por el que el oro es menos proclive a participar en procesos redox como la adición oxidante característica de otros metales de transición.⁵

Es apropiado definir como sistema “ácido π ”⁶ cualquier fragmento metálico unido a un enlace múltiple C-C, al que retira parte de su densidad electrónica. La coordinación

⁴ K. S. Pitzer, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 271.

⁵ W. Nakanishi, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.

⁶ A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.

induce una carga parcial positiva en el ligando, al igual que lo hacen los ácidos de Lewis en los grupos carbonilos⁷ y por lo tanto, el sistema π adquiere cierto carácter electrófilo.

1.1.3 Reactividad general de sistemas “ácidos π ”.

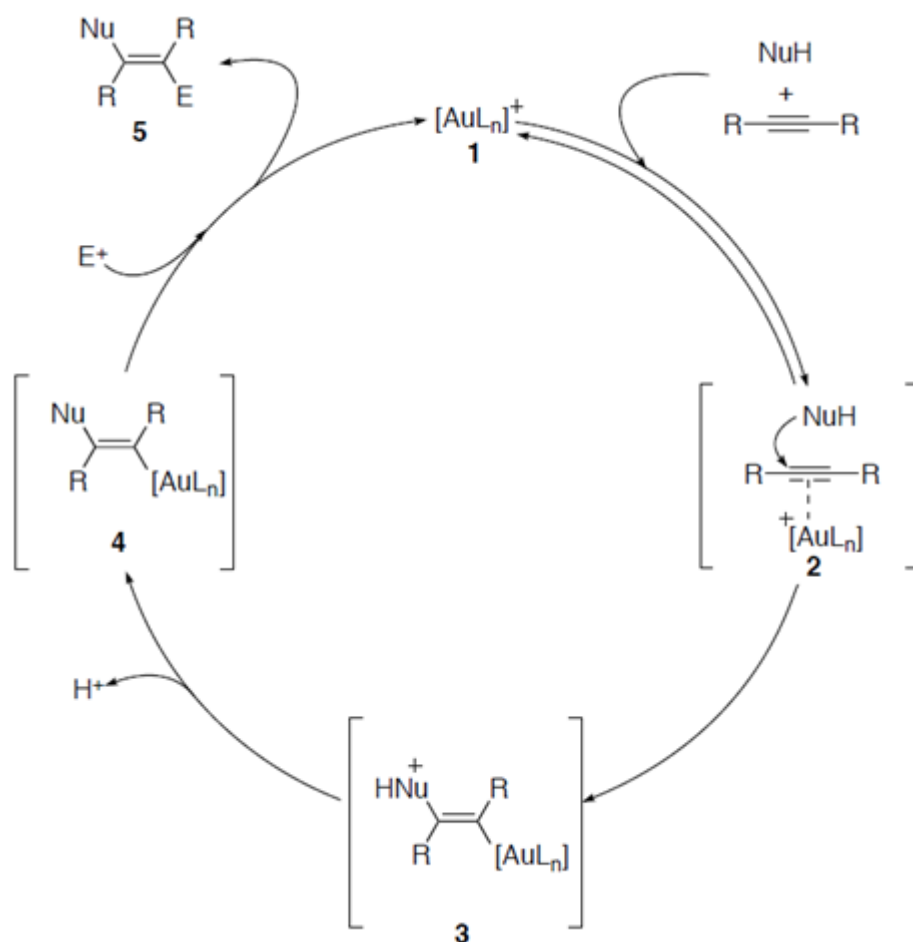
El modelo de reactividad fundamental para la catálisis con oro es la activación de enlaces múltiples C-C, sobre todo de alquinos (Esquema 1). Una vez activados, estos sistemas son susceptibles de recibir un ataque nucleófilo. Las reacciones en ausencia de catalizador son muy lentas o no ocurren. El uso de catalizadores de oro **1** permite incrementar la velocidad de la reacción ya que son capaces de coordinarse para formar complejos oro-alquino **2**. Este sistema “alquino-ácido π ” puede experimentar la adición de un nucleófilo estereoselectivamente en posición *anti* dando lugar a un intermedio de tipo **3**. Posteriormente la desprotonación y la adición de un electrófilo llevan al producto de reacción **5** y a la recuperación de la especie catalítica de oro inicial **1**.

En este tipo de reacciones, catalizadas por complejos de oro, el estado de oxidación del metal no cambia en el transcurso de la reacción.

Cuando este proceso transcurre de forma intramolecular se convierte en una vía muy versátil para la formación de carbo- y heterociclos,⁸ que son sustancias de gran interés tanto en la química orgánica como en la química médica

⁷ S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 256.

⁸ Para revisiones de síntesis de heterociclos catalizadas por oro, ver: (a) S. F. Kirsch, *Synthesis*, **2008**, 3183. (b) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 3395. (c) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, 64, 7847. (d) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, 64, 3385. (e) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 6536. (f) A. S. K. Hashmi, *Pure Appl. Chem.* **2011**, 82, 657.



Esquema 1. Mecanismo general de la catálisis con oro.

1.2 Ciclopropanación con complejos carbenos de Fischer derivados de metales del grupo 6.

La reacción de ciclopropanación de olefinas por transferencia del ligando carbeno es una de las aplicaciones sintéticas de mayor interés de los complejos carbeno de Fischer. El proceso fue inicialmente descrito por el propio E. O. Fischer en la década de los setenta,⁹ y desde entonces su generalidad y sus limitaciones han sido ampliamente

⁹ E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1273.

estudiadas, de tal modo que actualmente dicha reacción constituye un importante método para la síntesis de una gran variedad de ciclopropanos.¹⁰

Sin embargo, la ciclopropanación no es el único proceso observado cuando los complejos carbeno se enfrentan a olefinas. El resultado de la reacción depende en gran medida de la naturaleza de la olefina y del complejo carbeno empleados, así como de las condiciones de reacción. Por ello, el análisis que sigue se hará en función del tipo de olefina, y en cada caso, se expondrán los comportamientos observados para cada clase de complejo carbeno.

1.2.1 Olefinas deficientes en densidad electrónica

Este tipo de olefinas han sido utilizadas como precursores en la síntesis de los derivados metoxialquilciclopropanos **6** que han sido empleados como sustratos de partida en las transformaciones con oro realizadas en nuestro grupo de investigación. Por lo tanto, serán tratadas con mayor detalle.

La reacción de olefinas electrónicamente deficientes con complejos carbeno de Fischer da lugar a los productos de ciclopropanación en condiciones generalmente bastante enérgicas, requiriendo temperaturas entre 80-140 °C.¹¹

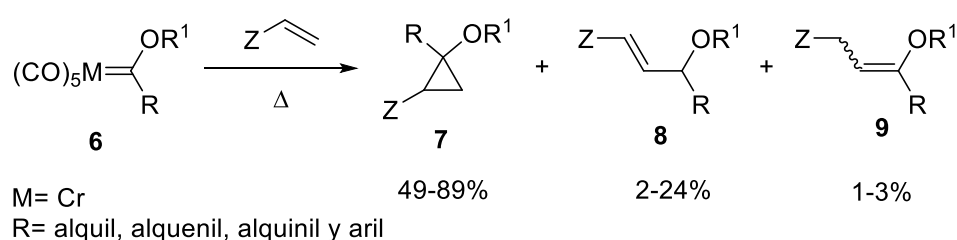
Los ciclopropanos **7** obtenidos empleando esta metodología poseen un grupo atractor y otro dador de densidad electrónica en carbonos contiguos. Se trata, por tanto, de sistemas captodativos, que se caracterizan por ser intermedios muy versátiles en síntesis orgánica, debido concretamente a esa disposición específica de los sustituyentes.

Además, la reacción presenta una gran generalidad, pues permite el empleo de complejos alquil-, aril-, alquenil- y alquilcarbeno, así como de una amplia variedad de

¹⁰ Revisiones: (a) M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411. (b) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271.

¹¹ C. P. Casey, N. L. Hornung, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4908.

olefinas; es posible utilizar ésteres, nitrilos, amidas, sulfonas y fosfonatos α,β -insaturados, obteniéndose, en todos los casos, los ciclopropanos correspondientes con rendimientos de moderados a relativamente buenos.¹² En ocasiones, junto a los ciclopropanos **7** se observan, como productos secundarios, aliléteres **8** procedentes de la inserción formal del ligando carbeno en un enlace C-H de la olefina,¹³ y enoléteres **9** derivados de la apertura del ciclopropano formado (Esquema 2).¹⁴



Esquema 2. Reacción de carbenos de Fischer con olefinas electrónicamente deficientes.

La principal limitación que presenta este tipo de ciclopropanación es la baja diastereoselectividad observada. Generalmente, los ciclopropanos se obtienen como mezclas de isómeros *cis/trans* con bajos excesos diastereoméricos. Estos excesos son dependientes, *a priori*, del metal pero también del sustituyente electrón-atractor de la olefina, incluso para un mismo ligando carbeno, y del disolvente utilizado.

De manera general, la diastereoselectividad del proceso mejora apreciablemente cuando se introduce un doble enlace adicional, ya sea en el ligando carbeno o en la olefina. De este modo, se consiguen altos excesos diastereoméricos cuando se emplean alquenilcarbenos¹⁵, como es el caso del complejo **10**, o 1,3-dienos, ya sean neutros¹⁶ o

¹² (a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2315. (b) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Organometallics* **1990**, 9, 3133.

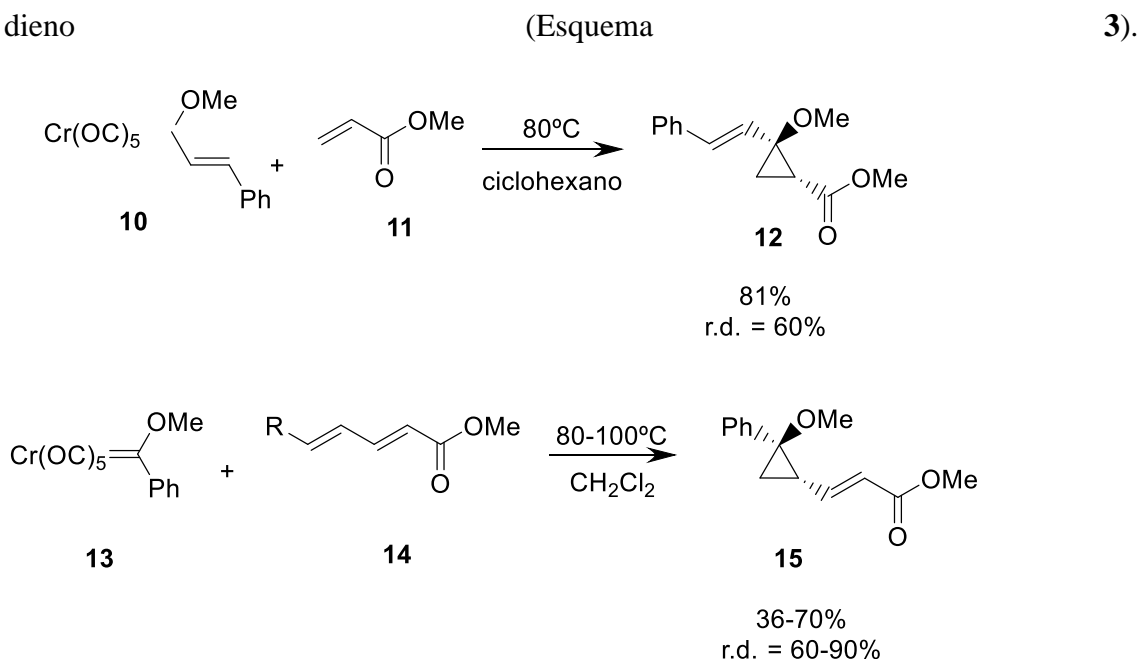
¹³ A. Wienand, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1129.

¹⁴ (a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2315. (b) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Organometallics* **1990**, 9, 3133.

¹⁵ (a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 957. (b) M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Synlett* **1995**, 625.

¹⁶ D. F. Harvey, K. P. Lund, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8916.

electrónicamente deficientes.¹⁷ En este último caso el proceso es, además, regioselectivo obteniéndose el aducto **15** derivado de la ciclopropanación en el doble enlace γ,δ del dieno



Esquema 3. Ciclopropanación diastereoselectiva de olefinas electrónicamente deficientes.

Del mismo modo, también se consiguen altas diastereoselectividades cuando se emplean complejos alquilcarbeno y olefinas monosustituidas.¹⁸

Aunque todos los ciclopropanos preparados a través de esta metodología descritos hasta ahora en esta memoria se obtienen en forma racémica, ya que no hay ningún elemento que ejerza un control de la estereoquímica absoluta del proceso, también es posible la obtención de ciclopropanos enantioméricamente enriquecidos. Hasta el momento, los únicos ejemplos en los que se ha logrado la ciclopropanación estereoselectiva con excelentes resultados emplean olefinas derivadas de oxazolinas enantiopuras.¹⁹

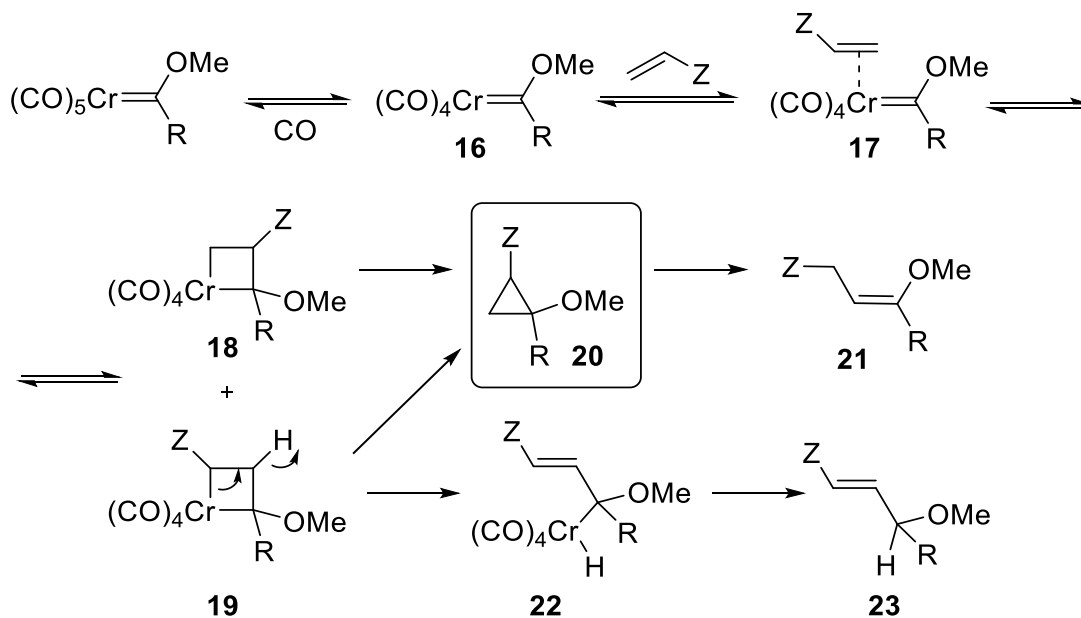
¹⁷ (a) M. Buchert, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2319. (b) M. Buchert, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2723. (c) M. Buchert, M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 605.

¹⁸ J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, I. Merino, *Chem Eur. J.* **2006**, 12, 303.

¹⁹ J. Barluenga, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, S. García-Granda, R. Santiago-García, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10494.

Por último, el mecanismo más aceptado para la reacción de ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes con complejos carbeno de Fischer fue propuesto por Casey y Cesa²⁰ y se muestra en el Esquema 4.

La reacción comienza con la descoordinación de un ligando carbonilo del complejo carbeno para dar lugar al compuesto tetracarbonílico **16**, el cual se estabiliza por coordinación de la olefina. Se produce entonces una cicloadición [2+2] que puede generar dos metalaciclobutanos regioisómeros **18** o **19**. Ambos pueden evolucionar mediante eliminación reductora del fragmento metálico generando el ciclopropano correspondiente **20**, cuya apertura conduce al enoléter **21**, observado en ocasiones como producto secundario. Por otro lado, el metalaciclobutano **19**, el menos probable aparentemente por unir dos carbonos electrófilos, también puede evolucionar a través de una β -eliminación de H, lo que conduciría al intermedio **22**, que daría lugar finalmente al producto de inserción **23**.



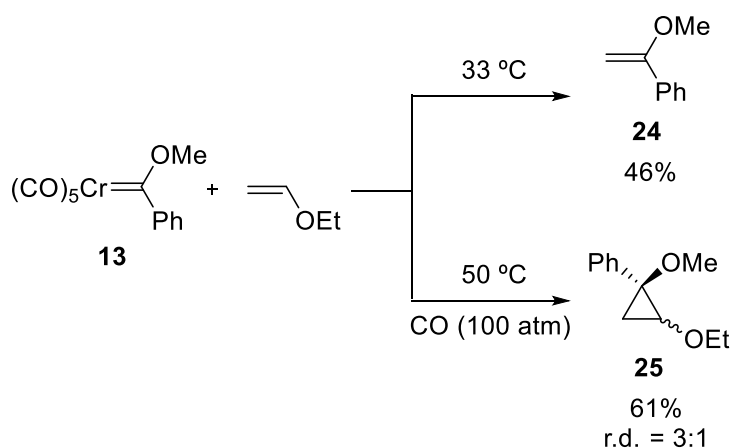
Esquema 4. Mecanismo propuesto de ciclopropanación de olefinas electrónicamente deficientes.

²⁰ C. P. Casey, M. C. Cesa, *Organometallics*, **1982**, 1, 87.

1.2.2 Olefinas ricas en densidad electrónica

La reacción de complejos carbeno de Fischer con olefinas electrónicamente ricas es más compleja, observándose diferentes modelos de reactividad en función de las condiciones de reacción y del complejo carbeno empleado.

Cuando alquil-, aril- o alquencilcarbénos se enfrentan a olefinas sustituidas con un grupo dador de densidad electrónica, se obtienen de manera mayoritaria los productos de metátesis,²¹ como ilustra el enoléter **24**. Para inhibir su formación y conseguir el acceso a los productos de ciclopropanación, tales como **25**, es necesario emplear altas presiones de monóxido de carbono (Esquema 5).²⁰



Esquema 5. Reacciones de ciclopropanación y metátesis de olefinas ricas.

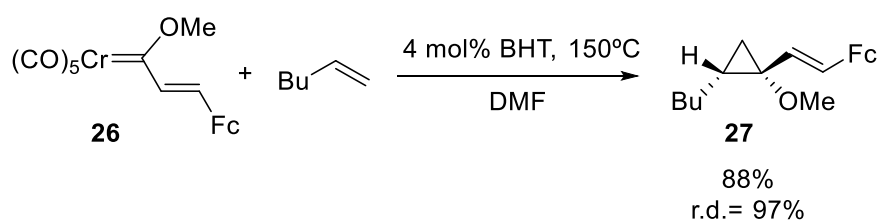
Por otra parte, cuando se emplean complejos alquencilcarbénos no se observan las reacciones de ciclopropanación ni de metátesis. Tiene lugar, en cambio, un proceso de cicloadición [2+2] en el que intervienen la olefina y el triple enlace del ligando carbeno, y que se produce en condiciones suaves, lo que evidencia que es un camino de reacción alternativo que lleva asociado una barrera de activación de menor energía que los otros procesos.

²¹ E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 3966.

1.2.3 Olefinas neutras electrónicamente

Los únicos ejemplos existentes de ciclopropanación de olefinas no activadas correspondieron, durante varias décadas, a procesos intramoleculares en los que la olefina formaba parte del complejo carbeno, ya fuera en el grupo alquilo o en el resto alcoxilo, y que conducían a ciclopropanos bicíclicos.²²

Las primeras reacciones intermoleculares de ciclopropanación de olefinas simples han sido desarrolladas empleando complejos carbeno α,β -insaturados (Esquema 6).²³



Esquema 6. Ciclopropanación intermolecular de olefinas no activadas.

Un estudio detallado del proceso ha demostrado que, para que la ciclopropanación de olefinas no activadas tenga lugar, se requiere la presencia en el ligando carbeno de algún grupo susceptible de actuar como ligando. De este modo, se obtienen los ciclopropanos correspondientes, con buenos rendimientos y altos excesos diastereoméricos, empleando complejos heteroarílicos o complejos alquenoilo con libertad conformacional. Sin embargo, la reacción no tiene lugar cuando se utilizan alquenoilcomplejos con el doble enlace fijado, alquilcarbenos o arilcarbenos. Por otra parte, sistemas muy tensionados como los fulvenos²⁴ o el *trans*-cicloocteno²⁵ experimentan la ciclopropanación al ser enfrentados a alquenoilcarbenos.

²² (a) C. Alvarez Toledano, H. Rudler, J.-C. Daran, Y. Yeanin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 574. (b) C. P. Casey, N. W. Vollendorf, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3754. (c) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *Organometallics* **1985**, *4*, 736. (d) J. Barluenga, J. M. Monserrat, J. Flórez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1068.

²³ (a) J. Barluenga, A. Fernández-Acebes, A. A. Trabanco, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7591. (b) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco, A. Fernández-Acebes, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8145. (c) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco, J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4723.

²⁴ J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5948.

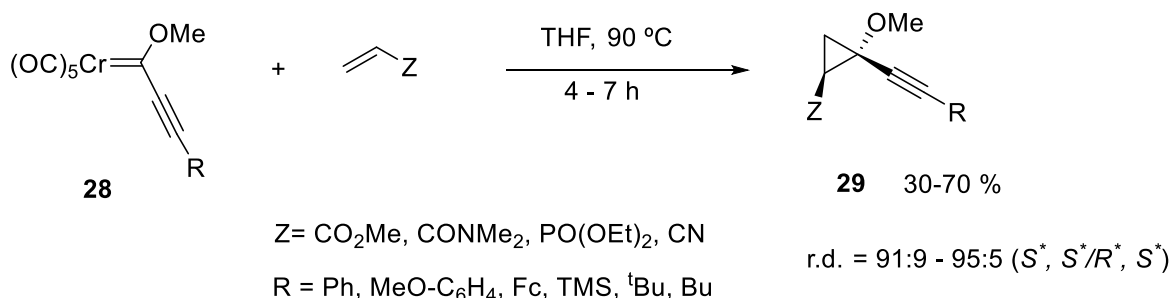
²⁵ J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Andina, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10978.

1.3 Alquinilciclopropanos “push-pull”. Síntesis y reactividad.

Un tipo de ciclopropanos versátiles son aquellos que presentan un sustituyente dador y otro aceptor de densidad electrónica, son denominados ciclopropanos “push-pull” y son sustratos particularmente propicios para que tenga lugar la apertura del anillo. Si a ese esqueleto se le une un sustituyente alquínico que pueda ser activado por un metal como el oro, entonces podría tener lugar una expansión de anillo en la que se generase un nuevo sistema cíclico más estable.

1.3.1 Síntesis de derivados de alquinilciclopropanos “push-pull”

Los alquinilciclopropanos “push-pull” habían sido sintetizados con anterioridad a partir de complejos metoxialquínilcarbeno de Fischer de cromo **28** y olefinas deficientes en densidad electrónica (Esquema 7)¹⁸, por calentamiento en THF a 90 °C y con rendimientos moderados.



Esquema 7. Síntesis de alquinilciclopropanos “push-pull”.

La relación diastereomérica es 10:1 aproximadamente, siendo el isómero mayoritario aquel que tiene una disposición relativa *cis* entre los sustituyentes Z y alquínico, que es el (*S*^{*}, *S*^{*})²⁶ tal como se confirmó mediante experimentos NOESY en los ésteres (Figura 2).

²⁶ Excepto para Z = CN en el que el diastereoisómero con una disposición relativa *cis* entre los sustituyentes Z y alquínico tiene configuración (*R*^{*}, *S*^{*}) debido a un cambio en el orden de prioridad de sustituyentes.

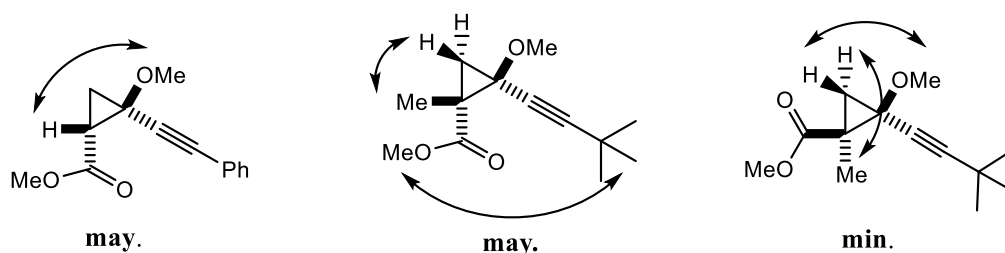


Figura 2. Señales de cruce observadas mediante experimentos NOESY.

1.3.2 Reactividad de alqunilciclopropanos “push-pull” catalizada por Au

En el esquema **8** se muestra la diferente reactividad que pueden presentar los alqunilciclopropanos “push-pull” en presencia de un catalizador de oro.

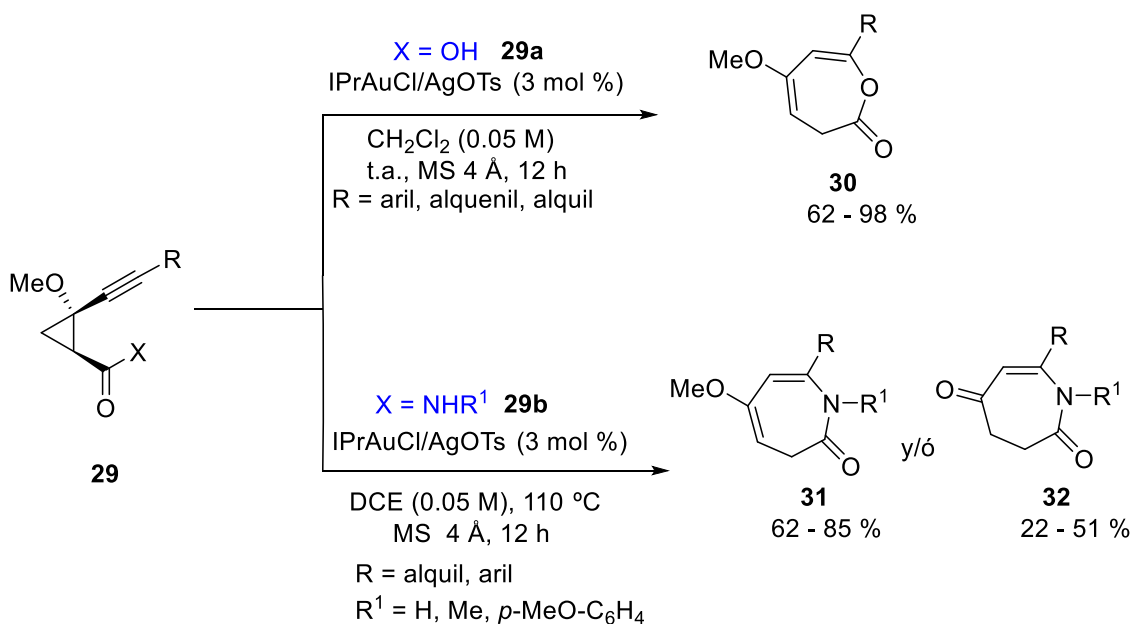
La reacción para ácidos alqunilciclopropanocarboxílicos **29a** (X=OH) transcurre a temperatura ambiente y con un 3 mol % de catalizador (IPrAuCl/AgOTs). Es un proceso muy general, dando lugar a oxepinonas **30** que contienen restos aromáticos tanto con sustituyentes dadores, como atractores de densidad electrónica o restos heteroaromáticos y alifáticos.²⁷

Por otra parte, la formación de las azepinonas **31** y/o las azepindionas **32** tiene lugar de manera regioselectiva a partir de alqunilciclopropanocarboxamidas **29b** (Esquema **8**).

La reacción requiere temperaturas más altas y ha resultado ser general para diferentes restos arilo en el sustituyente R del triple enlace como fenilo, *o*-tolilo o *p*-tolilo, y restos alifáticos salvo en el caso de amidas primarias.²⁸

²⁷ (a) J. M. Fernández-García, P. García García, M. A. Fernández-Rodríguez, A. Pérez-Anes, E. Aguilar. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11185. (b) E. M. Otero, J. M. Fernández-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 195.

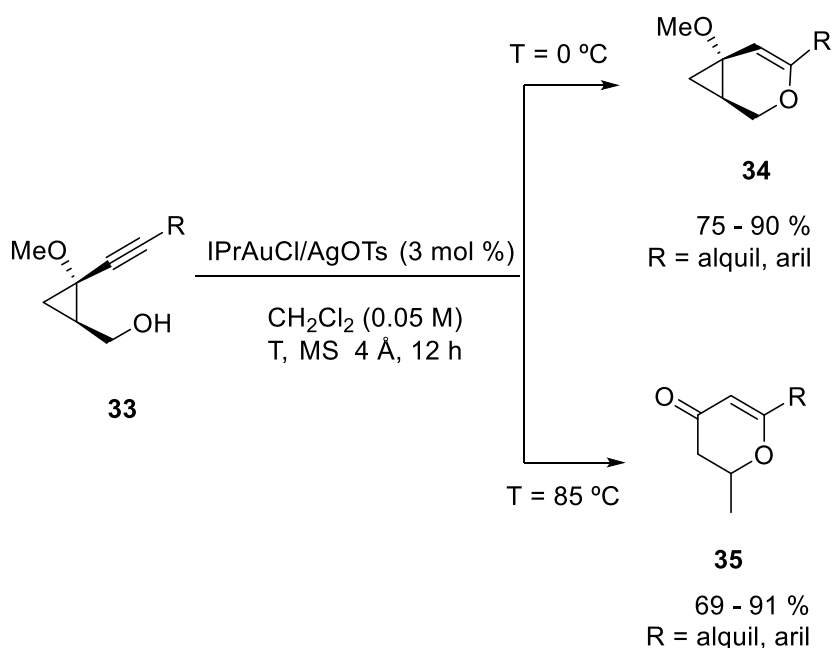
²⁸ L. Fernández-García. *Trabajo Fin de Máster*, Oviedo, **2013**.



Esquema 8. Reactividad de alquencilcipropanos “push-pull”.

Adicionalmente, es importante señalar que los alcoholes **33** que carecen de un grupo atractor de electrones y por tanto, no tienen carácter “push-pull”, no experimentan la apertura del anillo de cicopropano si la reacción tiene lugar a bajas temperaturas (0 °C).

En ese caso, se obtiene una mezcla de aductos bicíclicos, donde **34** es el isómero mayoritario, con un excelente rendimiento. Por otra parte, si la reacción transcurre a 85 °C se observa la apertura del anillo y se generan las dihidropirranonas **35** (Esquema 9).



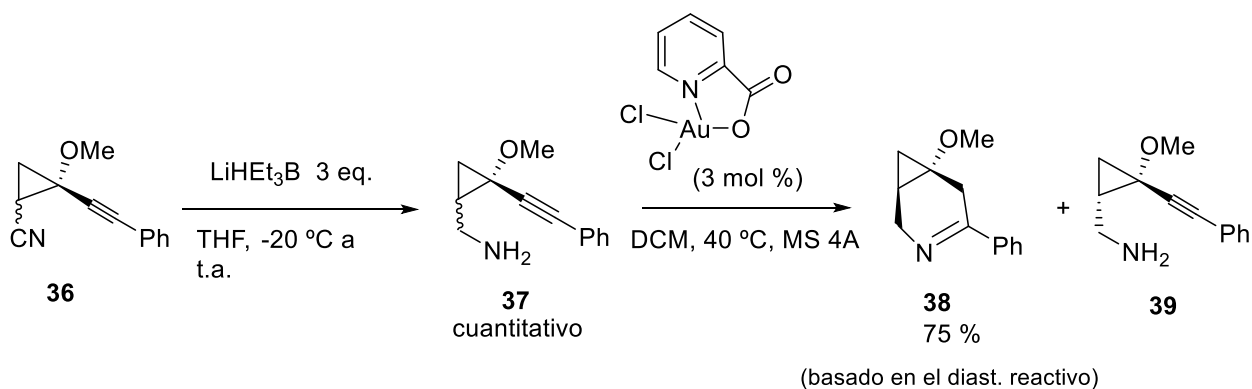
Esquema 9. Reactividad de alquenciliclopropilmetanoles **33**.

Por último, es importante resaltar que toda la reactividad con oro de los ciclopropanos mencionados anteriormente únicamente tiene lugar sobre el diastereoisómero que presenta los sustituyentes alquínico y éster, amida o alcohol en disposición relativa *cis*, el cual es un requisito estereoquímico imprescindible para que puedan interaccionar ambos grupos funcionales.^{27, 28} El otro diastereoisómero se recupera inalterado tras el transcurso de la reacción.

1.3.3 Síntesis y reactividad en presencia de un catalizador de oro de la alquenciliclopropilmetanamina **37**

Por su parte, la alquenciliclopropilmetanamina **37** se sintetizó a partir de la mezcla de diastereoisómeros del ciclopropanocarbonitrilo **36** empleando trietilborohidruro de litio como agente reductor, con retención total de la estereoquímica y rendimiento cuantitativo (Esquema **10**).²⁹

²⁹ J. M. Fernández-García. *Tesis Doctoral*, Oviedo, **2013**.



Esquema 10. Síntesis y ciclación de la alquinilciclopropilmetanamina **37**.

Cuando se llevó a cabo la reacción de la mezcla de aminas **37** en presencia de un catalizador de oro (III) y a 40 °C se obtuvo el azabiciclo [4.1.0] **38** de forma totalmente regioselectiva y con buen rendimiento (Esquema **10**), con la peculiaridad de que el diastereoisómero que había reaccionado era el minoritario, mientras la ciclopropilmetanamina **39** se recuperó inalterada.

Éste resultado preliminar, que corresponde al único ensayo realizado hasta la fecha, supone el punto de partida para la investigación realizada en este trabajo fin de máster.

1.4 Planteamiento del problema.

Cuando se estudió la reactividad de la amina **37**, se observó que el diastereoisómero que había reaccionado era el minoritario; este hecho sólo puede ser entendido si la síntesis del correspondiente alquinilciclopropanocarbonitrilo conduce como diastereoisómero mayoritario, a aquel que presenta configuración relativa *trans* entre el grupo alquino del carbeno y el grupo ciano de la olefina. Este hecho es relevante, pues en la publicación original¹⁸ se ha descrito que el diastereoisómero mayoritario es aquel que tiene el triple enlace y el grupo electrón-atractor con una estereoquímica relativa *cis*. Esta asignación se había realizado mediante estudios de NOESY en los correspondientes ésteres, y había sido confirmada por los resultados obtenidos en las reacciones catalizadas por Au

anteriormente comentadas.^{27, 28} Sin embargo, esta asignación parece errónea cuando el grupo electrón-atractor es un grupo ciano, teniendo en cuenta lo expuesto en el esquema **10**.

1.5 Objetivos.

Por todo esto los objetivos que se plantean son los siguientes:

- 1) En primer lugar, estudiar la reacción de ciclopropanación con acrilonitrilo en diferentes disolventes y condiciones de reacción, poniendo especial énfasis en el análisis de la diastereoselectividad observada.
- 2) En segundo lugar, confirmar a través de experimentos de RMN (NOESY, NOE), la estereoquímica del diastereoisómero mayoritario de la reacción.
- 3) Finalmente, de confirmarse el cambio en la estereoselectividad de la reacción al cambiar el grupo atractor de densidad electrónica en la olefina (CO₂Me vs CN), realizar un estudio teórico del mecanismo comprobando que se correlaciona con los resultados experimentales e intentar dar una justificación al comportamiento observado.

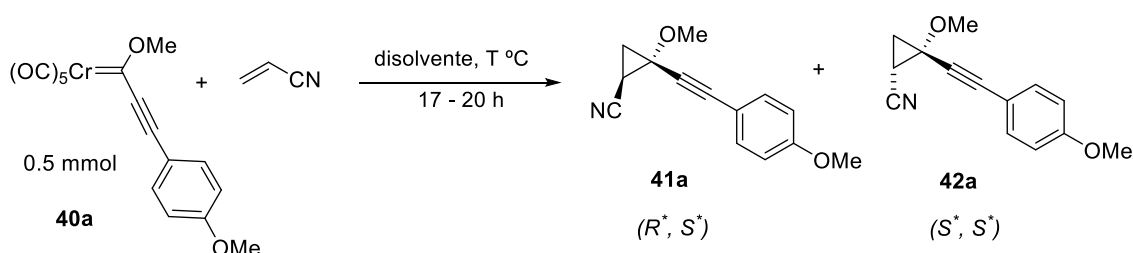
2. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

2.1 Estudio de la reacción de ciclopropanación del acrilonitrilo

Para poder verificar experimentalmente que efectivamente hay un cambio en la diastereoselectividad de la reacción al cambiar el grupo electrón-atractor de la olefina, es decir, al pasar del acrilato de metilo al acrilonitrilo, se llevaron a cabo una serie de ensayos variando algunas condiciones de reacción, principalmente el disolvente.

Se tomó el complejo alquínilcarbeno de Fischer **40a** como modelo e inicialmente se optó por reproducir las condiciones descritas en la publicación original,¹⁸ cuyo resultado se recoge en la primera entrada de la **tabla 1**.

Así, en un tubo sellado seco, provisto de imán y bajo atmósfera inerte se introducen el carbeno **40a** disuelto en THF y el acrilonitrilo destilado. La disolución inicial, que tiene un color morado-rojizo, se torna hacia un aspecto marrón-negro una vez se ha consumido el carbeno de partida. La mezcla de reacción se diluye con hexano y AcOEt y se expone al sol para favorecer la descoordinación del triple enlace. Una vez desmetalado el producto al sol y filtradas las especies de Cr, se obtiene la mezcla de ciclopropanos **41a** y **42a** con un rendimiento moderado (42 %) y relación diastereomérica 15:85 (Tabla 1, entrada 2).



Esquema 11. Reacción de ciclopropanación del acrilonitrilo con el metoxialquínilcarbeno de Fischer **40a**.

Se analizaron entonces otras condiciones de reacción y los resultados más relevantes obtenidos están recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

Entrada	40a/acrilonitrilo	Disolvente	T (°C)	Rdto. (%)^a	(41:42)^b
1^c	1/15	THF	90	48	>95:<5
2	1/15	THF	90	42	15:85
3	1/15	CH ₃ CN	90	42	11:89
4	1/15	Hexano	90	78	4:96
5	1/15	Tolueno	90	63	24:76
6	1/15	DCE	90	69	10:90
7	1/15	-	90	60	60:40
8	1/40	-	90	61	25:75
9	1/15	-	76	40	39:61
10	1/30	-	76	80	19:81

^a Calculados para el crudo de reacción. ^b Determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción. ^c Resultado publicación original;¹⁸. Rdto. producto aislado. Asignación original.

Tabla1. Resultados obtenidos en la ciclopropanación de **40a** con acrilonitrilo.

Al analizar otros disolventes (CH_3CN , hexano, tolueno y DCE), todos los ensayos condujeron como diastereoisómero mayoritario al isómero (S^* , S^*)³⁰ **42a** (Tabla 1, entradas 3-6) corroborando lo que se intuía tras el ensayo preliminar.

Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en ausencia de disolvente pero manteniendo la temperatura y la proporción entre los reactivos idénticas a las condiciones optimizadas para el caso del acrilato de metilo, se obtuvo sorprendentemente el diastereoisómero (R^* , S^*) **41a** como mayoritario pero únicamente con un ligero exceso (d.r = 60/40; entrada 7). Por otra parte, con el fin de intentar aumentar la relación diastereomérica entre los ciclopropanos, se variaron la temperatura y el número de equivalentes de olefina pero no se consiguió la mejora deseada. Se pudo observar que al disminuir la temperatura hasta el punto de ebullición del acrilonitrilo, se obtuvo de nuevo el isómero **42a** como mayoritario (Entradas 9 y 10), mientras que al incrementar los equivalentes de la olefina y, por consiguiente, disminuir la concentración del carbeno de partida, el diastereoisómero mayoritario fue también **42a**, el mismo que en las reacciones con disolvente (Entradas 8 y 10). Todos estos resultados observados en ausencia de disolvente (Entradas de 7 a 10 inclusive) son especialmente interesantes, y ponen de manifiesto la influencia determinante, tanto de la temperatura como del número de equivalentes de olefina empleados, en la proporción en la que se forman los diastereoisómeros.

A continuación se describen y analizan brevemente las principales diferencias que se encontraron en los espectros de protón de los crudos correspondientes a la reacción en THF (Entrada 2) y al ensayo en ausencia de disolvente citado anteriormente (Entrada 7).

³⁰ El análisis configuracional de los metoxialquilciclopropilcarbonitrilos se expondrá detalladamente en la siguiente sección 2.2.

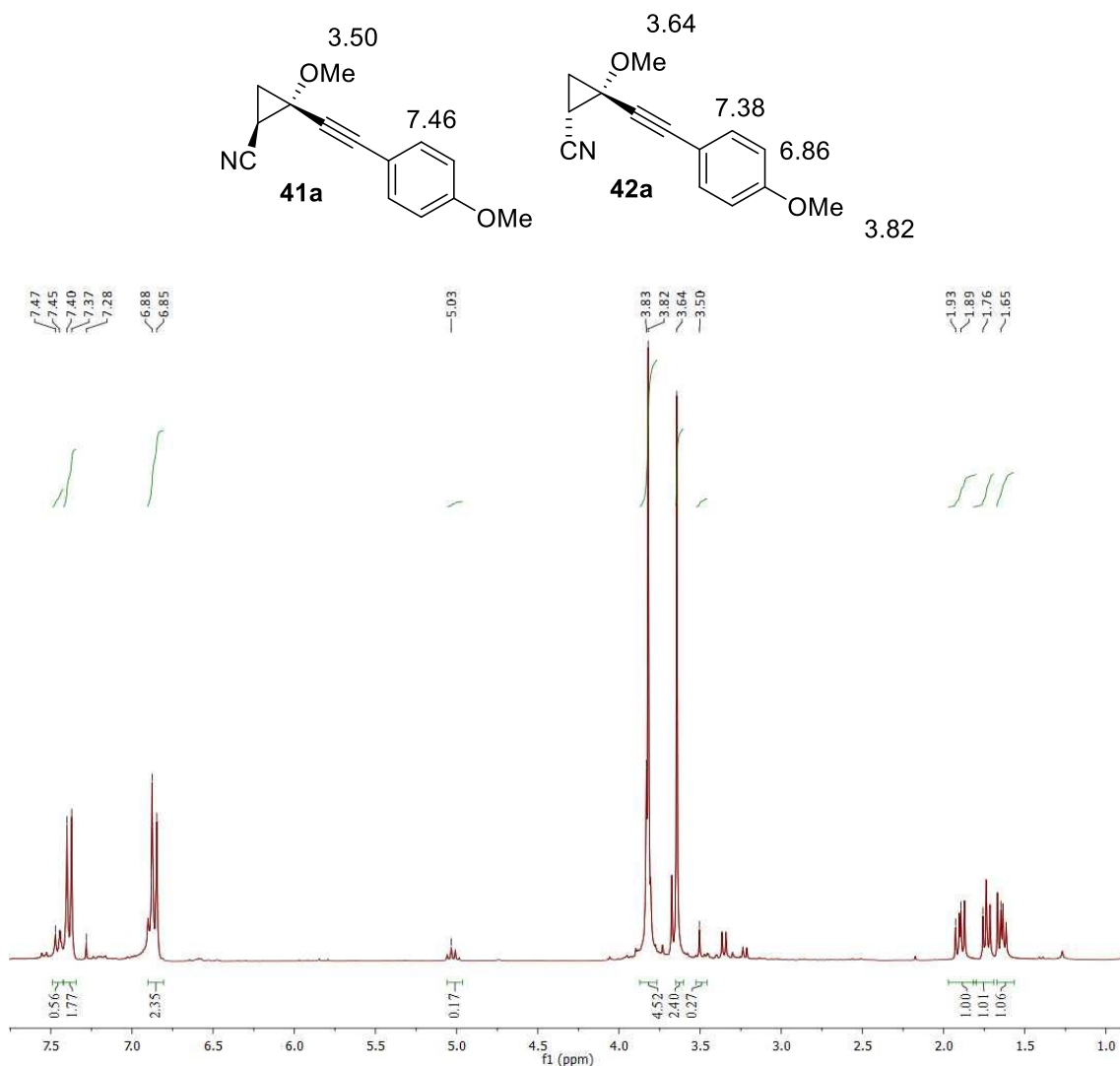


Figura 3. Estructura y espectro de ^1H -RMN (300 MHz) de la mezcla de diastereoisómeros **41a** y **42a** presente en el crudo de reacción correspondiente a la entrada **2**.

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 3) se observan 3 señales (dobles dobletes) comprendidas en la región entre $\delta=1.5 - 2.0$ ppm que corresponden a los 3 protones del anillo de ciclopropano de ambos diastereoisómeros, los cuales se acoplan entre ellos. Por otra parte, la señal singulete intensa a $\delta=3.82$ ppm se asigna al grupo metoxi del anillo aromático y está superpuesta para ambos isómeros. Sin embargo, la señal vecina de intensidad ligeramente inferior a $\delta=3.64$ ppm corresponde al grupo metoxi presente en el anillo del diastereoisómero mayoritario **42a**; mientras que a un desplazamiento

químico inferior $\delta=3.50$ ppm se puede observar también una señal singulete pero débil que pertenece al grupo metoxi del diastereoisómero minoritario **41a** para este ensayo.

La relación entre ambas las señales es aproximadamente 9:1.

Finalmente, en la región aromática se puede observar el patrón característico de una *para*-sustitución. El doblete más apantallado a $\delta=6.86$ ppm pertenece a los protones en *orto* al grupo metoxi de ambos isómeros, mientras que a mayor desplazamiento químico el otro doblete del patrón de sustitución se desdobra en dos; uno intenso a $\delta=7.38$ ppm correspondiente a los 2 protones en *meta* del diastereoisómero mayoritario **42a**, y otro de intensidad baja a $\delta=7.46$ ppm debido a la baja proporción del isómero **41a** en la mezcla.

El espectro de ^1H -RMN correspondiente a la reacción en ausencia de disolvente se reproduce en la Figura 4. Una vez se ha discutido el espectro anterior de ^1H -RMN completo, a continuación se analizarán únicamente aquellas señales que cambian de intensidad.

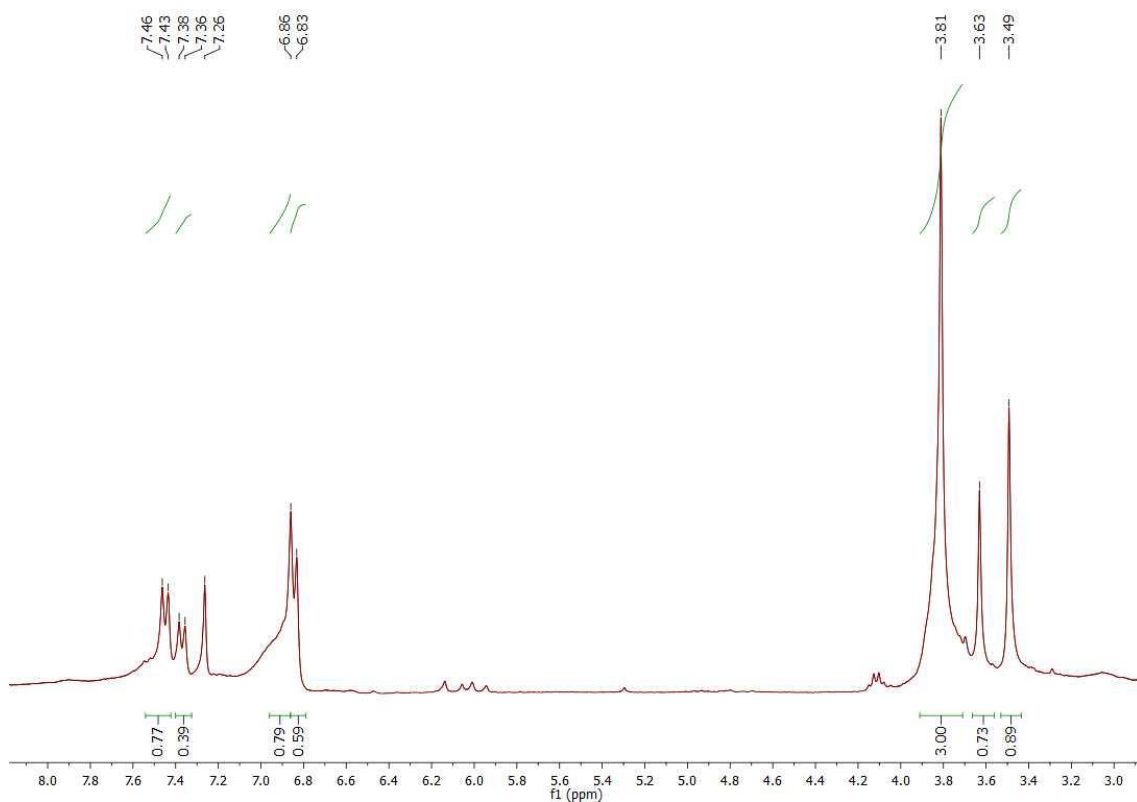
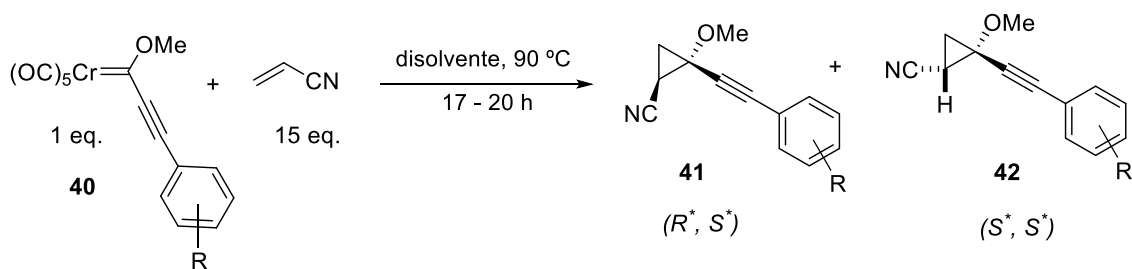


Figura 4. Espectro de ^1H -RMN (300 MHz) del crudo de reacción correspondiente a la entrada **7** (Tabla **1**).

De esta manera, se puede apreciar como el singlete a $\delta=3.63$ ppm, que en la figura **3** correspondía al grupo metoxi presente en el anillo de ciclopropano del diastereoisómero mayoritario **42a**, ha disminuido su intensidad con respecto al singlete a $\delta=3.49$ ppm. Por lo tanto, esta señal que corresponde al otro isómero es indicativa de que en este crudo de reacción el diastereoisómero mayoritario es el **41a**. Esto mismo ocurre en la región aromática: se observa que la señal a $\delta=7.38$ ppm es menos intensa que la señal a $\delta=7.46$ ppm, la cual pertenece al diastereoisómero **41a** como ya se había comentado anteriormente.

Se extendió la reacción con y sin disolvente a otros complejos carbeno **40** con otras sustituciones aromáticas para comprobar si se reproducían los mismos resultados experimentales.



Esquema 12. Reacción de ciclopropanación del acrilonitrilo para diferentes sustituciones en el anillo aromático del complejo carbeno **40**.

Los resultados aparecen recogidos en la siguiente tabla (**Tabla 2**).

Entrada	40	R 40	m mol	Disolvente	Rdto. (%) ^a	(41:42) ^b
1	40b	4-Me	0.5	THF	33	5:95
2	40b	4-Me	5.0	-	37	78:22
3	40c	2-Me	0.5	THF	31	18:82
4	40c	2-Me	0.5	-	33	31:69

^a Calculados para el producto aislado. ^b Determinada por ¹H-RMN en el crudo de reacción.

Tabla 2. Diastereoselectividades y rendimientos observados para la ciclopropanación de acrilonitrilo con complejos alquínilcarbeno con diferentes sustituciones aromáticas. Como era de esperar, las reacciones en presencia de THF como disolvente condujeron al diastereoisómero (*S*^{*}, *S*^{*}) **42** con un alto exceso (Entradas **1** y **3**), mientras que la reacción con R = 4-Me en ausencia de disolvente volvió a proporcionar el diastereoisómero objetivo **41b** como mayoritario para R = 4-Me (Entrada **2**). Sin embargo, la reacción en ausencia de disolvente para el derivado *orto*-sustituido (R = 2-Me) conduce de forma mayoritaria al diastereoisómero (*S*^{*}, *S*^{*}) **42c** (Entrada **4**). Por consiguiente, a partir de los valores de diastereoselectividades observados en ausencia

de disolvente no se puede confirmar que haya una tendencia hacia la formación mayoritaria del isómero (R^* , S^*) **41** en ausencia de disolvente.

En conclusión, la reacción de ciclopropanación del acrilonitrilo con complejos metoxialquilcarbenos de Fischer conduce, en presencia de disolvente, al isómero que presenta el grupo alquino y nitrilo en disposición relativa *trans* como mayoritario. Este hecho resulta importante y sorprendente, pues en la publicación original se había descrito al otro diastereoisómero como mayoritario para todas las olefinas utilizadas con un grupo electrón-atractor, entre ellas el acrilonitrilo.

En contraposición, cuando la reacción tiene lugar manteniendo la misma temperatura y proporción entre los reactivos que en las condiciones originales pero en ausencia de disolvente, existen evidencias de que se forma el isómero (R^* , S^*) **44** como mayoritario, sin embargo, no todos los resultados observados indican lo mismo, lo que hace pensar que la naturaleza del complejo carbeno influye en la reacción.

Por último, los rendimientos con los que transcurre la reacción son de bajos a moderados.

2.2 Determinación de la configuración del diastereoisómero mayoritario en la reacción de ciclopropanación con acrilonitrilo.

El objetivo en este apartado es confirmar la configuración relativa (los productos se generan en forma racémica) del diastereoisómero mayoritario que se forma en la reacción de ciclopropanación con acrilonitrilo mediante técnicas mono y bidimensionales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.

En primer lugar, en la siguiente figura 5 se adjunta el espectro de ^1H -RMN resultado de la reacción en CH_3CN (Tabla 1, entrada 3), y una ampliación de la región entre 1,6 y 2 ppm en la que se pueden apreciar nítidamente las 3 señales correspondientes a los 3 protones del anillo de ciclopropano.

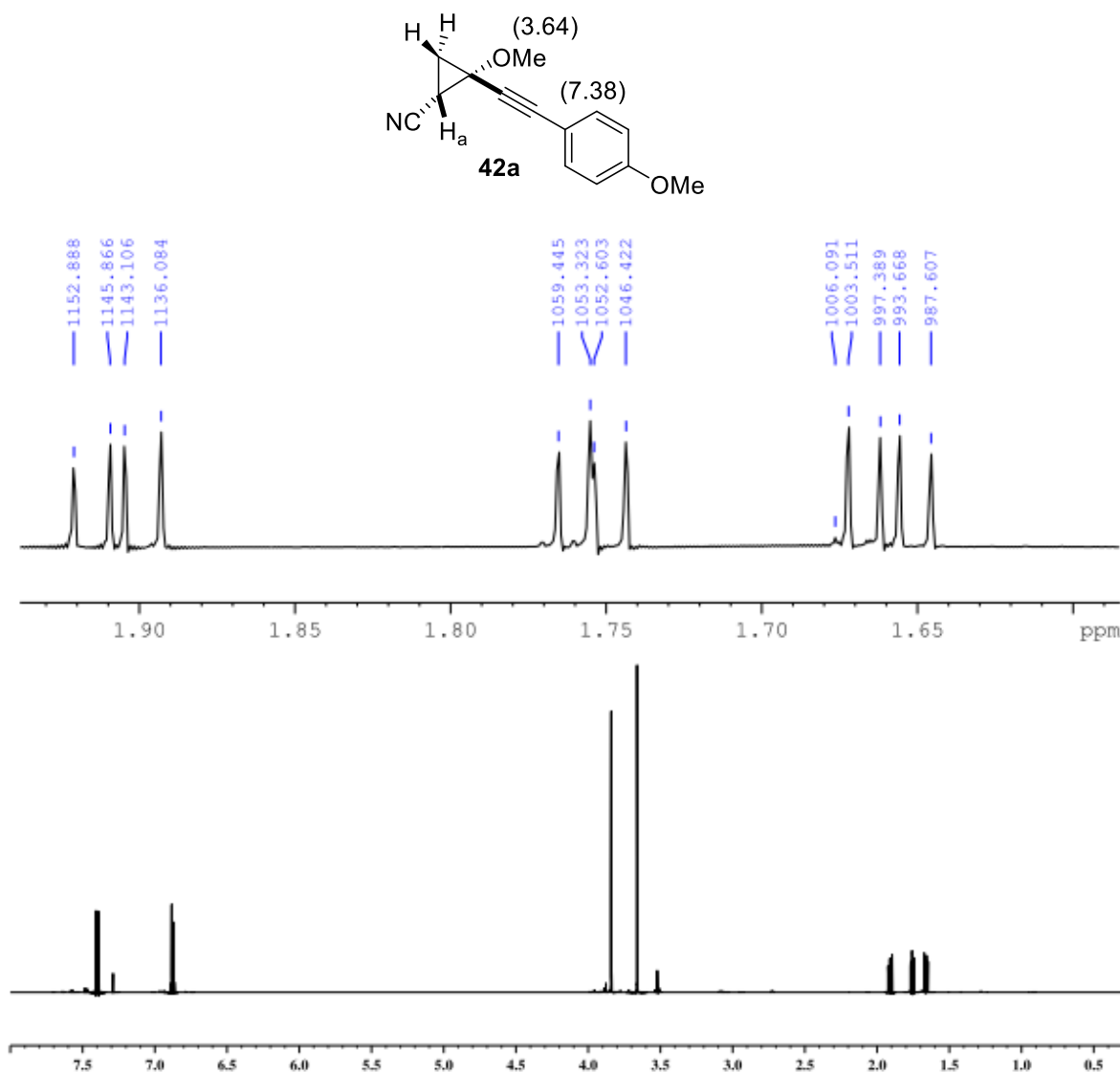


Figura 5. Estructura y espectro de ^1H -RMN (600MHz) de la reacción en CH_3CN y ampliación de la región entre 1.6-2.0 ppm.

En el espectro de ^1H -RMN (Figura 5) se puede observar que prácticamente sólo hay un diastereoisómero en la mezcla, puesto que como ya hemos discutido en la sección anterior 2.1, si se compara la señal intensa a 3.64 ppm con la equivalente para el otro

diastereoisómero, la cual está a 3.50 ppm aproximadamente, se observa que casi sólo hay un isómero. Esto mismo ocurre para la señal aromática a 7.38 ppm, cuya señal equivalente a 7.48 ppm es de intensidad despreciable.

Por otra parte, en la región entre 1.6 y 2.0 ppm hay 3 señales dobles dobles aunque la central tenga apariencia de triplete, cada una de ellas originada por el acoplamiento con dos protones distintos de los tres presentes en el ciclo de 3. El doble doblete más desapantallado corresponde al protón H_a en α al grupo nitrilo, lo cual se pudo confirmar también mediante el experimento HSQC que proporciona información de las correlaciones heteroatómicas $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ a una distancia de J^1 . Esta señal será de gran importancia en la discusión de los experimentos de NOE selectivo, de los que se hablará con detalle más adelante.

A continuación, se muestra el espectro de ^1H -RMN de la reacción en ausencia de disolvente (Tabla 1, entrada 7) y con la misma región ampliada que la figura 5 anterior.

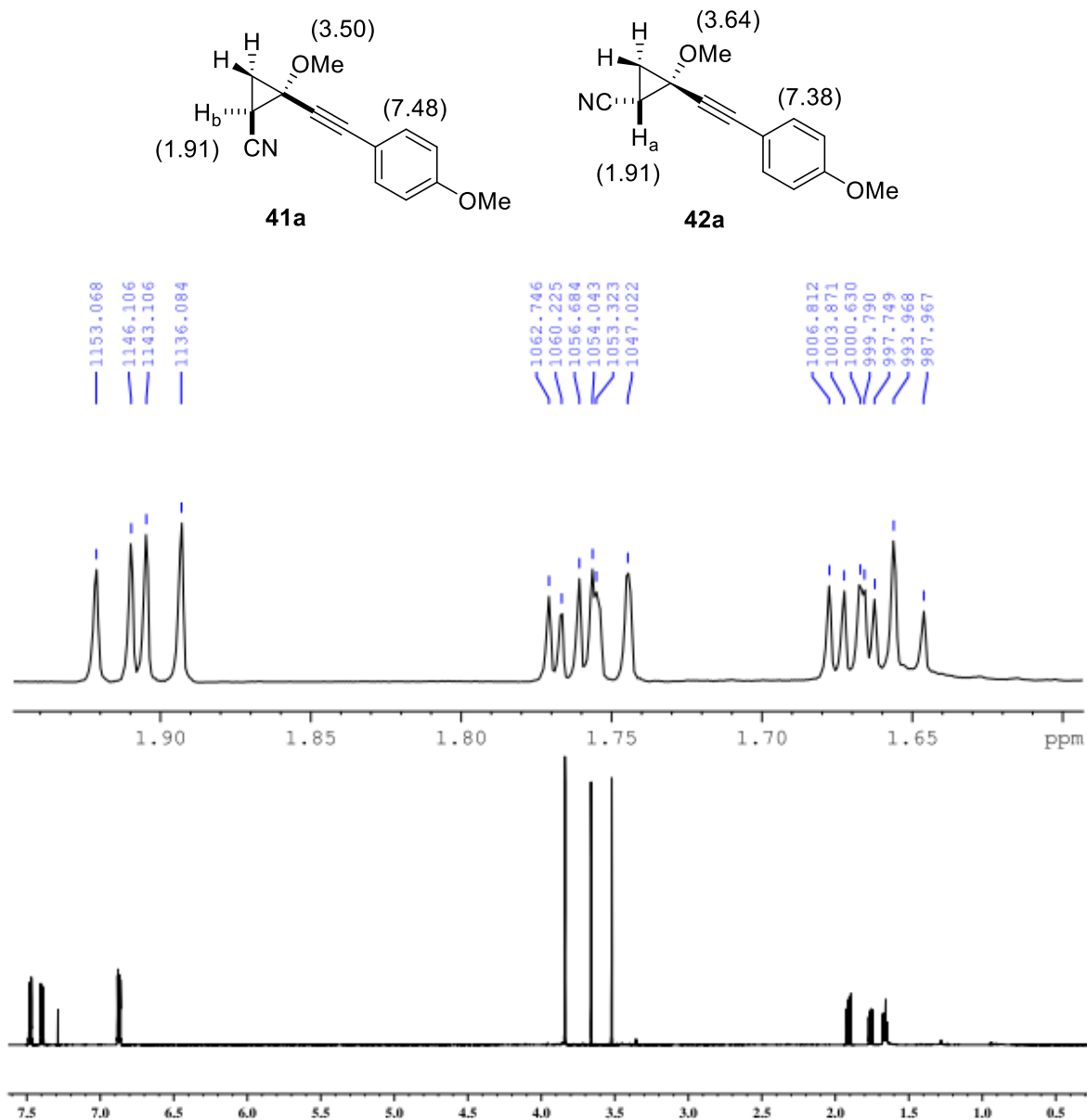


Figura 6. Estructuras de los diastereoisómeros y espectro de $^1\text{H-RMN}$ (600MHz) de la reacción en ausencia de disolvente y ampliación de la región entre 1.6-2.0 ppm.

En este espectro de $^1\text{H-RMN}$ (Figura 6) es importante contrastar la variación de las intensidades relativas de las señales citadas anteriormente características de cada diastereoisómero. Esto se traduce en que ahora se ha obtenido una mezcla de diastereoisómeros en la que el isómero **41a** es ligeramente mayoritario.

Al comparar la región ampliada de esta figura 6 con la de la figura 5 comentada anteriormente, se puede ver como las señales a 1.66 y 1.76 ppm al pasar de un

diastereoisómero a una mezcla se vuelven más complejas. Mientras en la figura 5 se veían esas dos señales como dos dobles dobletes nítidos, ahora en la figura 6 al haber otro diastereoisómero en proporción comparable, se desdobra cada señal en dos dobles dobletes, cada uno perteneciente a un diastereoisómero, cuyo desplazamiento químico es prácticamente el mismo. Casualmente, la señal a 1.91 ppm permanece idéntica en ambos casos y eso es debido a que de manera accidental la señal de ese protón para cada isómero queda perfectamente superpuesta.

Llegados a este punto, para poder confirmar que la configuración asignada es la correcta fue necesario recurrir a experimentos de NOE selectivo ya que dicho efecto se basa en la proximidad espacial de los núcleos y por lo tanto, es una herramienta muy útil para obtener información de la estereoquímica de las moléculas. En la siguiente figura 7, los espectros que aparecen recogidos de manera superpuesta uno encima de otro corresponden a la reacción llevada a cabo en CH_3CN como disolvente.

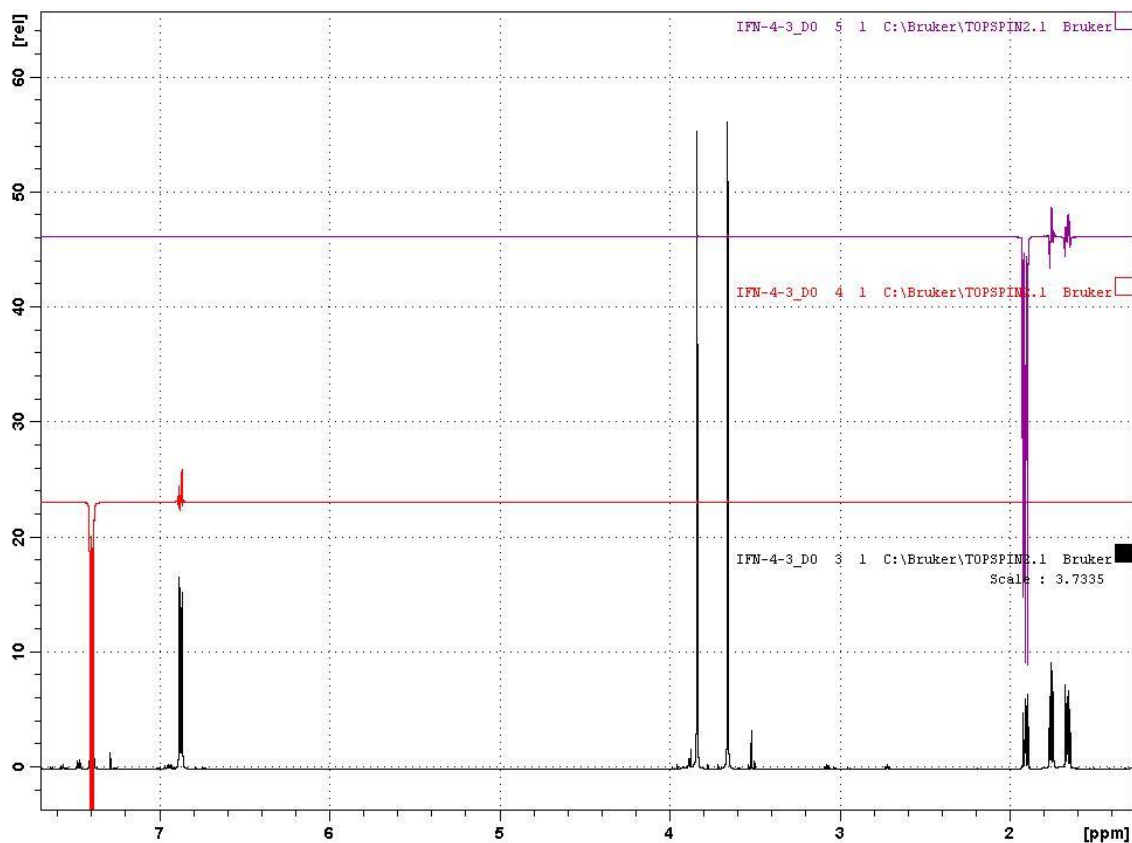
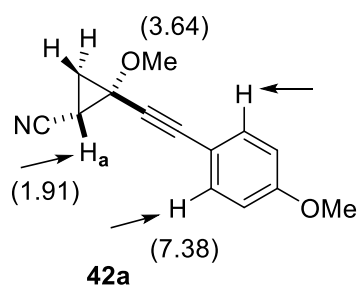


Figura 7. De abajo a arriba, espectros de: ^1H -RMN; ^1H -NOE diferencia para la irradiación selectiva de la señal a $\delta=7.38$ ppm y ^1H -NOE diferencia para la irradiación selectiva de la señal a $\delta=1.91$ ppm. Todos ellos referentes a la reacción en CH_3CN (Tabla 1, entrada 3).

En el primer espectro de ^1H -RMN-NOE diferencia (color rojo) de la figura 7 aparece irradiada de manera específica la señal aromática a $\delta=7.38$ ppm correspondiente a los protones aromáticos señalados arriba en la estructura del diastereoisómero. Sólo se aprecia un pequeño incremento de la señal correspondiente a los dos protones aromáticos vecinos ($\delta=6.86$ ppm). Se esperaba observar efecto NOE en el protón a

$\delta=1.91$ ppm dada la teórica proximidad espacial entre ambos y que permitiese confirmar la hasta ahora supuesta disposición relativa *cis* entre dicho protón y el grupo alquínilo; pero de todos modos, la ausencia de dicho efecto no confirma la esteoquímica relativa *trans* entre ambos grupos.

Por otra parte, en el segundo espectro de ^1H -RMN-NOE diferencia (color morado) de la figura 7 se irradia selectivamente el protón H_a ($\delta=1.91$ ppm). De nuevo sólo se observa un pequeño incremento de la señal para los dos protones del grupo CH_2 del anillo de ciclopropano ($\delta=1.76$ y $\delta=1.66$ ppm), lo cual no aporta ninguna información adicional. En este caso, la ausencia de efecto NOE con los protones del grupo metoxi presente en el ciclo ($\delta=3.64$ ppm) tampoco permite confirmar la disposición relativa *trans* entre dicho grupo y el protón irradiado.

De tal manera, fue necesario profundizar a un nivel superior ya que los experimentos de NOE y NOESY (no comentados en esta memoria) realizados no fueron concluyentes, y recurrir a experimentos de crecimiento de NOE de ^1H -RMN para ver si variando el tiempo de irradiación de la señal (tiempo de mezcla), en algún caso se pudiese observar un efecto NOE que sea concluyente.

Todos los experimentos de crecimiento de NOE que se discutirán a continuación se realizaron sobre la mezcla de diastereoisómeros derivada de la reacción en ausencia de disolvente (Tabla 1, entrada 7), cuyo espectro de ^1H -RMN se comentó en esta sección **2.2**. El primer experimento, el cual se puede visualizar en la figura 8 que se muestra debajo, tuvo lugar sobre la señal a $\delta=7.38$ ppm, que según la asignación previa corresponde a los hidrógenos en posición orto del anillo aromático del diastereoisómero **42a**.

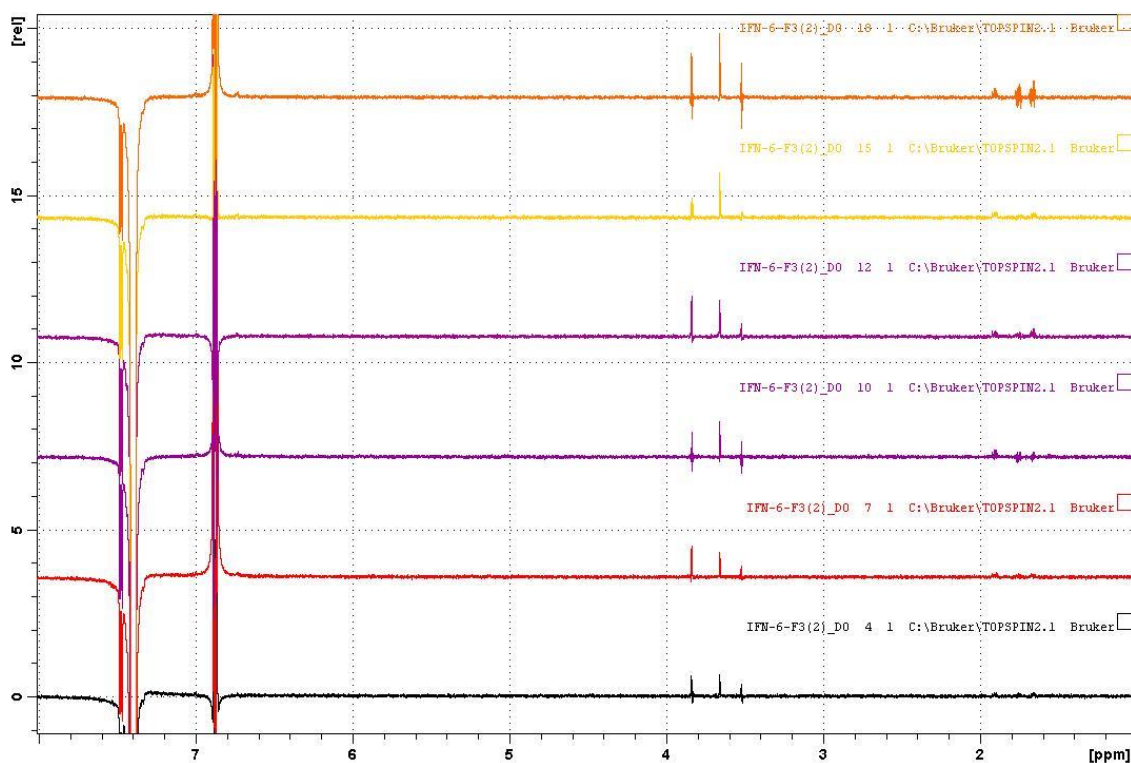


Figura 8. Experimento de crecimiento de NOE de ^1H -RMN para la señal a $\delta=7.38$ ppm correspondiente al diastereoisómero **42a**.

En la figura 8 se recogen una serie de espectros de ^1H -RMN-NOE selectivo para la señal citada anteriormente, superpuestos uno encima de otro, en los que la única diferencia entre todos ellos es que al ascender en el eje de ordenadas, el tiempo de irradiación sobre la señal fue sucesivamente mayor a la hora de registrar el espectro, con lo que se favorece incrementar la intensidad del efecto NOE.

De esta manera, se observa que las señales a $\delta=3.82$ y $\delta=3.64$ ppm experimentan un notable efecto NOE. La primera de las señales no aporta ninguna información puesto que corresponde al grupo metoxi del anillo aromático de ambos isómeros; mientras que la segunda únicamente confirmaría lo que ya se sabe, que esta señal y la irradiada pertenecen al mismo diastereoisómero. De todas maneras la información que se extrae de este experimento es un poco incierta porque la señal a $\delta=3.50$ ppm correspondiente al metoxi del otro diastereoisómero también presenta efecto NOE, aunque en menor magnitud. Esto probablemente sea debido a que en algún momento durante la

realización del experimento, la región de irradiación no fue lo suficientemente estrecha y alcanzó la señal aromática del otro isómero al tener un desplazamiento químico muy similar.

En la región alifática, la señal a $\delta=1.91$ ppm es la única de interés porque podría proporcionar información estereoquímica definitiva si presentase un efecto NOE concluyente. Eso implicaría que los protones aromáticos irradiados estarían en disposición relativa *cis* con el protón del grupo CH del anillo y permitiría confirmar la configuración asignada para el diastereoisómero **42a**; pero como se aprecia en la figura **8** el incremento de señal que experimenta es pequeño y no queda lo suficientemente claro.

En el segundo experimento de crecimiento de NOE, la señal aromática irradiada fue la correspondiente a los hidrógenos en posición *orto* a $\delta=7.48$ ppm que se asigna al diastereoisómero **41a**, tal como se puede ver en la figura **9**.

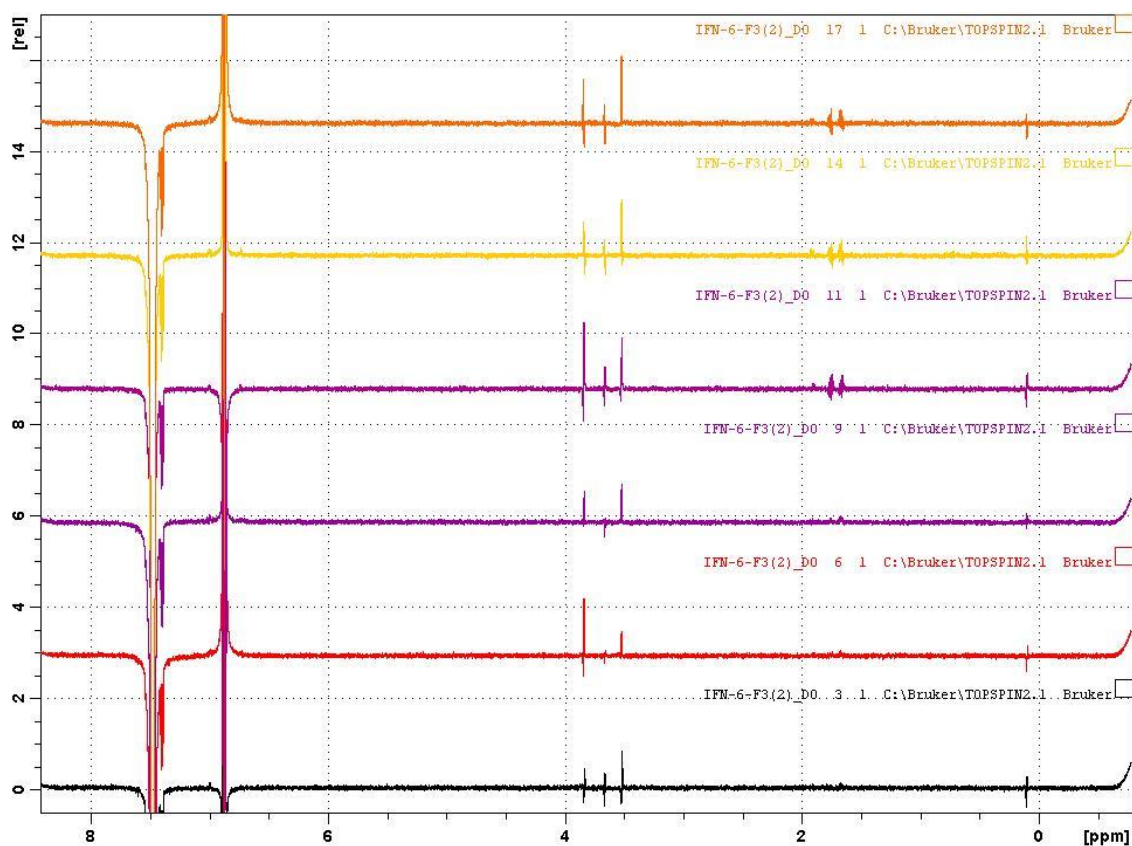


Figura 9. Experimento de crecimiento de NOE de ^1H -RMN para la señal a $\delta=7.48$ ppm correspondiente al diastereoisómero **41**.

En el experimento recogido en la figura 9 se aprecia de una manera más clara que el incremento principal se produce en las señales a $\delta=3.82$ y $\delta=3.50$ ppm y no en la señal a $\delta=3.64$ ppm. En la región de los protones del ciclopropano, la señal a $\delta=1.91$ ppm no presenta efecto NOE, pero si sus dos protones vecinos aunque de una intensidad inferior a la de los dos grupos metoxi. En conclusión, lo comentado hasta ahora y específicamente, la ausencia de NOE por parte del protón a $\delta=1.91$ ppm en el último experimento recogido en la figura 9, apoyan la configuración asignada a los dos diastereoisómeros desde el inicio de esta memoria pero aún no permite una confirmación definitiva.

Por consiguiente, se realizó un tercer experimento de crecimiento de NOE que aparece recogido en la figura 10, en el que la señal irradiada fue el protón a $\delta=1.91$ ppm correspondiente al grupo CH del anillo de ciclopropano de ambos diastereoisómeros.

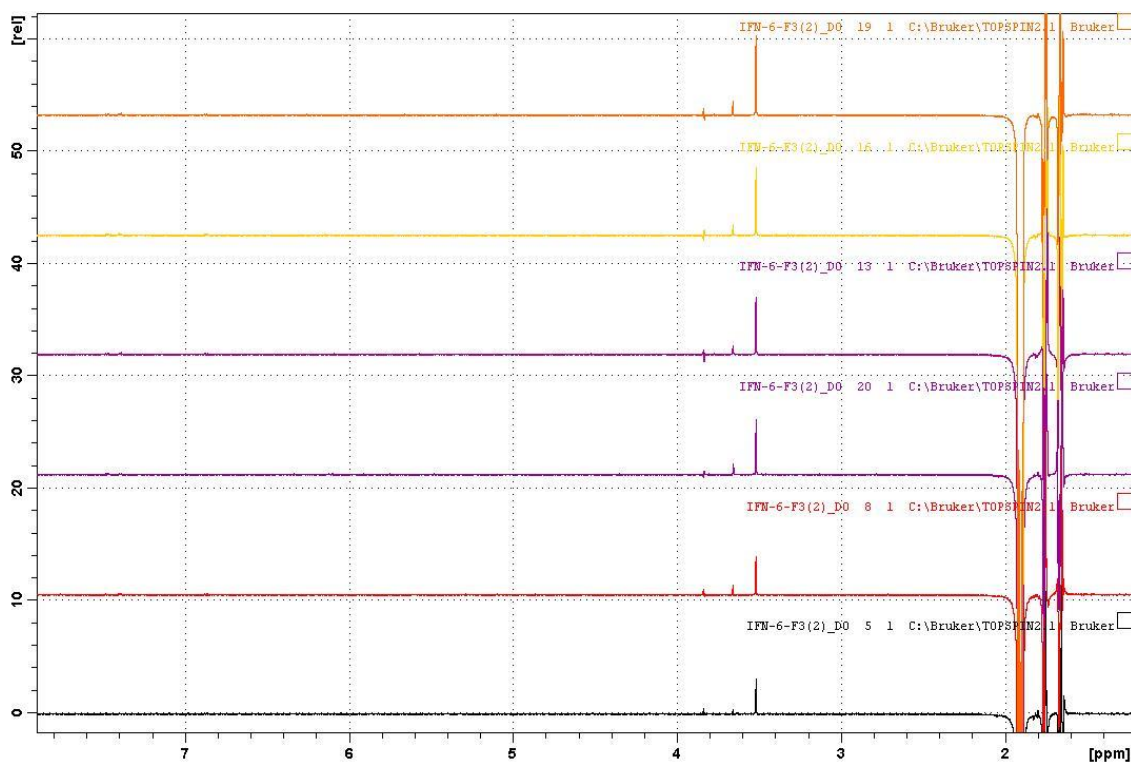
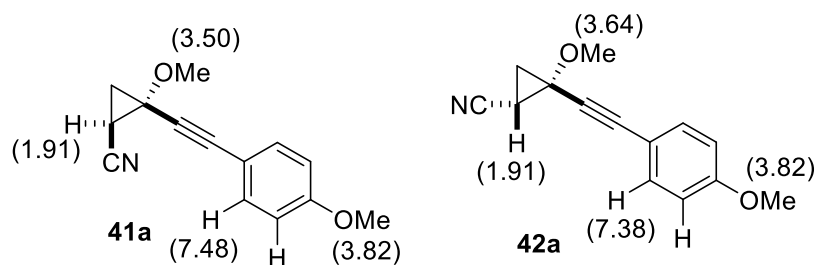


Figura 10. Experimento de crecimiento de NOE de ^1H -RMN para la señal a $\delta=1.91$ ppm correspondiente al diastereoisómero **41a** y **42a**.

Finalmente, en este experimento se observa perfectamente cómo al ir subiendo en el eje de ordenadas, la señal a $\delta=3.50$ ppm va aumentando paulatinamente de intensidad en cada uno de los espectros, lo que pone de manifiesto de manera inequívoca que dicha señal corresponde al diastereoisómero en el que la disposición relativa del grupo metoxi responsable de esta señal, y el protón irradiado del anillo de ciclopropano, es *cis*. Por fin, esto permite confirmar de manera definitiva que la configuración de los dos diastereoisómeros es la asignada al inicio de esta memoria. De la siguiente manera, queda reflejada la estructura de los diastereoisómeros **41a** y **42a** en el esquema 14.



Esquema 14. Estructura y configuración relativa asignada y confirmada de los dos diastereoisómeros.

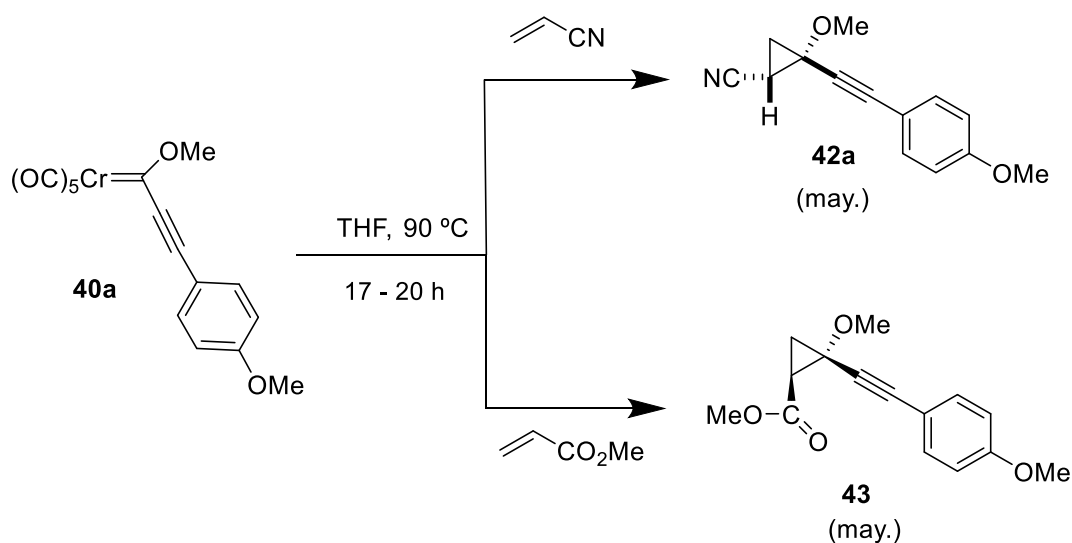
De la misma forma y aunque no se discuten en esta memoria, se han llevado a cabo estudios análogos para los compuestos **41b,c** y **42b,c** que han permitido verificar las configuraciones asignadas para estos diastereoisómeros.

Como conclusión, aunque la elucidación de la configuración de los diastereoisómeros no haya sido trivial, y haya sido necesario recurrir en última instancia a varios experimentos de crecimiento de NOE selectivo, se pudo alcanzar el objetivo propuesto y con él, ha quedado confirmado de manera definitiva el cambio en la diastereoselectividad de la reacción de ciclopropanación, al cambiar el grupo CO₂Me por CN en la olefina electrófila.

2.3 Estudios teóricos de la ciclopropanación de un complejo metoxialquilcarbeno de Fischer de Cr con acilonitrilo y acrilato de metilo.

Con el fin de explicar los sorprendentes resultados experimentales, en los que al cambiar únicamente el grupo aceptor de densidad electrónica de la olefina (CO₂Me por CN) se produce un cambio en la diastereoselectividad del proceso (Esquema **13**), se realizaron cálculos teóricos para estudiar el mecanismo de la reacción, y analizar por una parte, la concordancia entre los resultados teóricos y experimentales y

adicionalmente, en el caso de que así fuera, intentar hallar una justificación a dicho comportamiento.



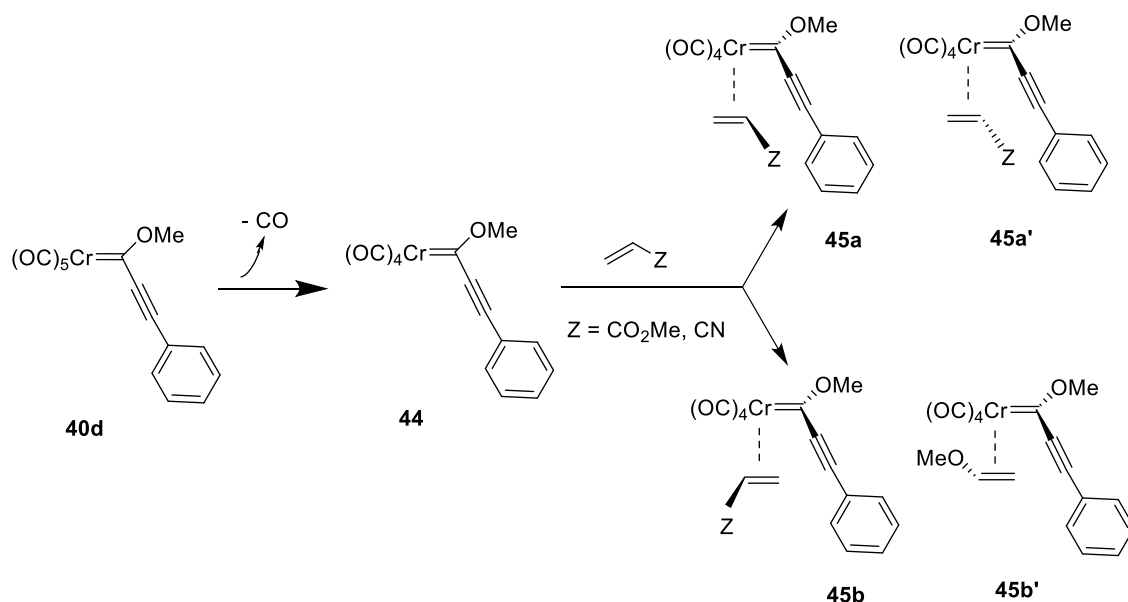
Esquema 13. Resultado experimental que desencadena el problema a estudiar mediante cálculos teóricos.

Para ello se tomó el complejo metoxialquilcarbeno de Fischer **40d** como modelo y se analizó el mecanismo para ambas olefinas electrófilas. En primer lugar, se asumió que lo primero que tiene lugar es la pérdida de una molécula de CO para generar la especie insaturada coordinativamente **44**, y la consiguiente coordinación de la olefina al centro metálico. Todo ello es perfectamente plausible, ya que existen estudios³¹ referentes a complejos carbenos de Fischer de cromo que indican que esto es lo primero que ocurre, ya sea a través de un mecanismo disociativo como aquí se indica o asociativo. Para mayor énfasis, las condiciones de reacción (90 °C) y ausencia de atmósfera de CO apoyan que éste sea el paso inicial del proceso.

En principio, la olefina puede aproximarse al centro metálico con dos orientaciones regioquímicas diferentes, en una de ellas el grupo electrón-atractor puede estar dirigido bien hacia el fragmento metálico, o hacia el ligando carbénico. Además para cada

³¹ M. Solà, M. Duran, M. Torrent, *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis* [F. Maseras, A. Lledós (eds.)], Kluwer Academic Publishers, **2002**, 269.

regioquímica existen dos orientaciones estereoquímicas diferentes dependiendo si el grupo Z está en disposición relativa *cis* con el grupo metoxi, o con el grupo alquinilo. Por lo tanto, hay 4 rutas posibles de estudio: dos representan la evolución a partir de los intermedios **45a** y **45b** y por el contrario, la otra supondría la evolución a partir de los regioisómeros **45a'** y **45b'** respectivamente. No obstante, la regioquímica de la aproximación de la olefina no es relevante en cuanto a la estereoquímica: **45a** y **45b** conducirán al mismo diastereoisómero e igualmente ocurre con **45a'** y **45b'**. De todas maneras, para establecer el camino de mínima energía es necesario estudiar la evolución de cada uno de los intermedios.



Esquema 14. Disociación de un ligando CO y coordinación de la olefina mostrando las dos posibilidades regioquímicas **45a** y **45b**, junto con la estereoquímica.

La investigación computacional se realizó utilizando la Teoría del Funcional de la Densidad³² (DFT). Para ello, se empleó el funcional híbrido B3LYP y las funciones de base 6-31G(d) para los elementos del primer y segundo periodo, y el pseudo potencial LANL2DZ para el cromo (B3LYP/ 6-31G(d) + LANL2DZ).

³² Para una descripción de la metodología teórica empleada, ver: F. Jensen, *Introducción a la Química Computacional*, 2nd Ed., Wiley, 2007.

A partir de la aproximación realizada, tomamos como situación de partida la olefina coordinada al Cr. Bajo la idea del mecanismo propuesto por Cesa y Casey,²⁰ los primeros cálculos fueron dirigidos a la búsqueda de un intermedio de tipo metalaciclobutano, que se obtendría a través de una reacción de cicloadición [2+2] según postularon los autores citados anteriormente. Después de numerosos cálculos realizados sin localizar el intermedio propuesto, se cambió el criterio de búsqueda y se comenzó a considerar la posibilidad de una reactividad más típica de un carbeno convencional, en la que el metal principalmente contribuye a la estabilización de dicha especie.

Desde esa perspectiva, fue posible localizar y caracterizar dos caminos de reacción en varios pasos, conducentes a la formación del ciclopropano. En todos los casos, la reacción se inicia con una inserción formal de la olefina en el enlace metal-carbeno. El estado de transición para este paso fue localizado para todas las posibilidades regio- y estereoquímicas de ambas olefinas electrófilas.

2.3.1 Reacción con el acrilonitrilo

En la siguiente figura **11** aparecen representados todos los intermedios de coordinación posibles para el caso del CN junto con las distancias que tendrán más relevancia en el desarrollo de la reacción. Además, se incluyen para una de las regioquímicas las moléculas dibujadas para facilitar la interpretación de las estructuras modelizadas en 3D. Lógicamente, para el acrilato de metilo serían las mismas 4 situaciones aquí ilustradas.

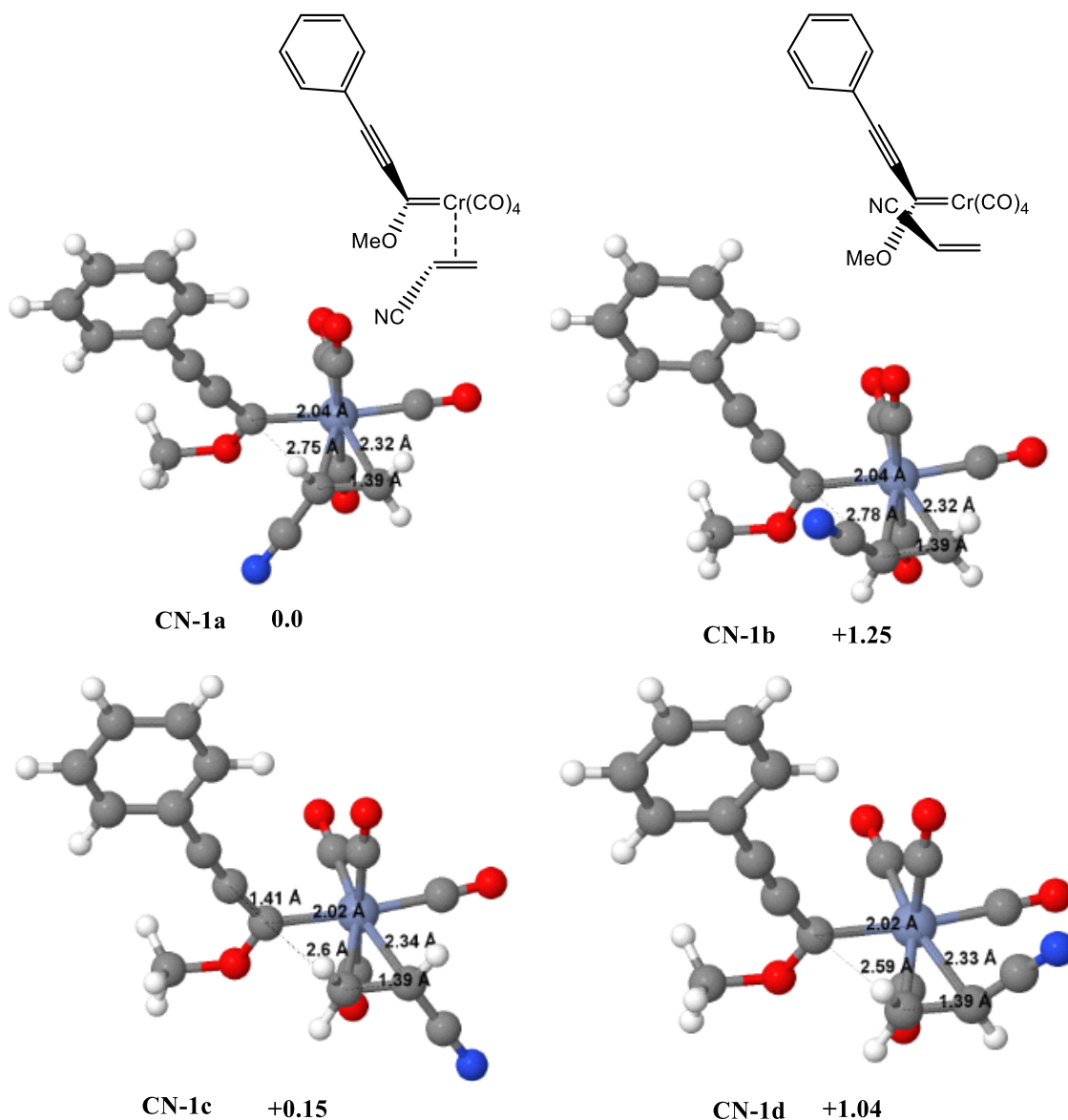
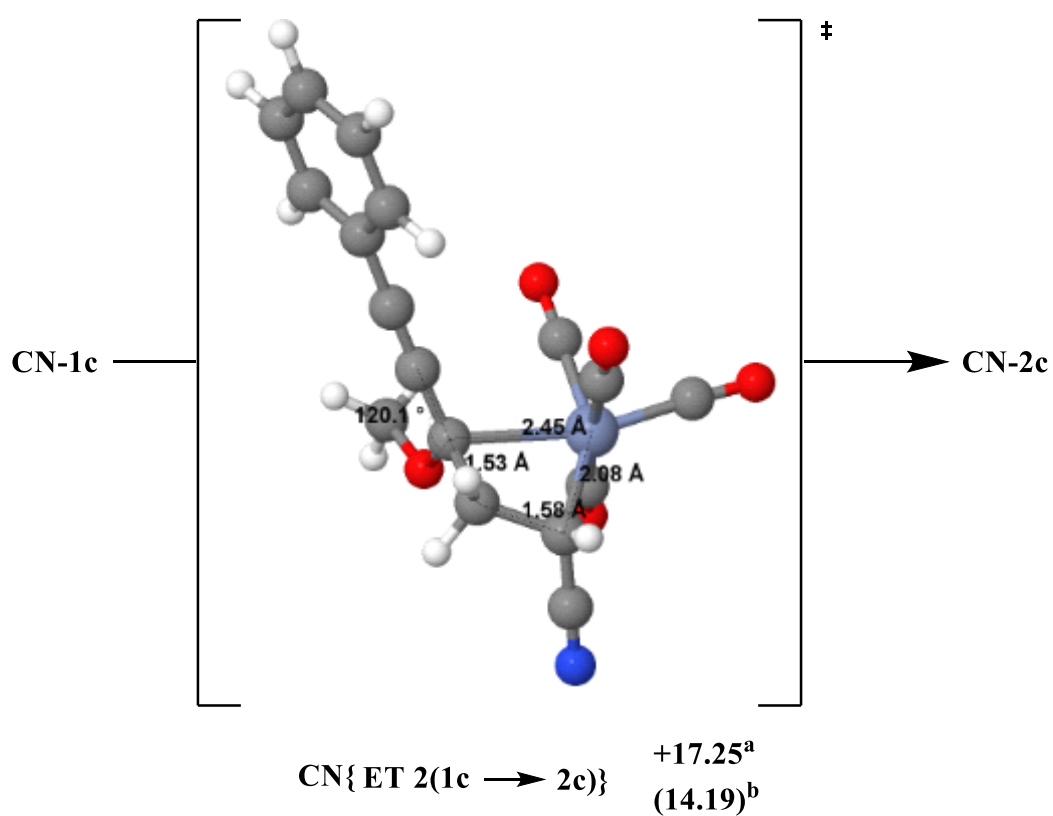
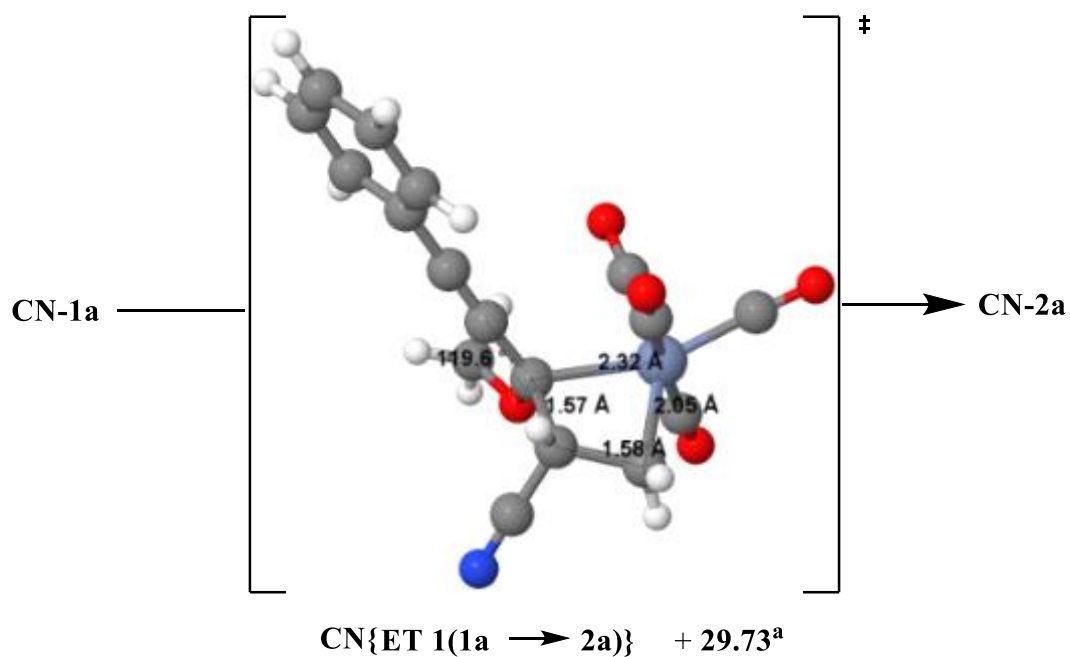


Figura 11. Optimizaciones B3LYP/ 6-31G(d) + LANL2DZ de las geometrías de todos los intermedios de coordinación posibles para el acrilonitrilo. G relativas en Kcal mol⁻¹. Como se puede ver en la **figura 11**, los intermedios **1a** y **1b** representan las dos posibilidades estereoquímicas para una coordinación en donde el grupo electrón-atractor está orientado hacia el mismo lado que el ligando carbénico. Probablemente de esto deriva la principal diferencia en cuanto a distancias respecto a los intermedios que presentan la otra regioquímica posible, **1c** y **1d**. Los dos intermedios citados en primer lugar presentan una distancia C carbénico- C olefina significativamente mayor que la que tienen **1c** y **1d** (2.78 Å vs 2.59 Å); y es lógico pensar que sea debido a una mayor

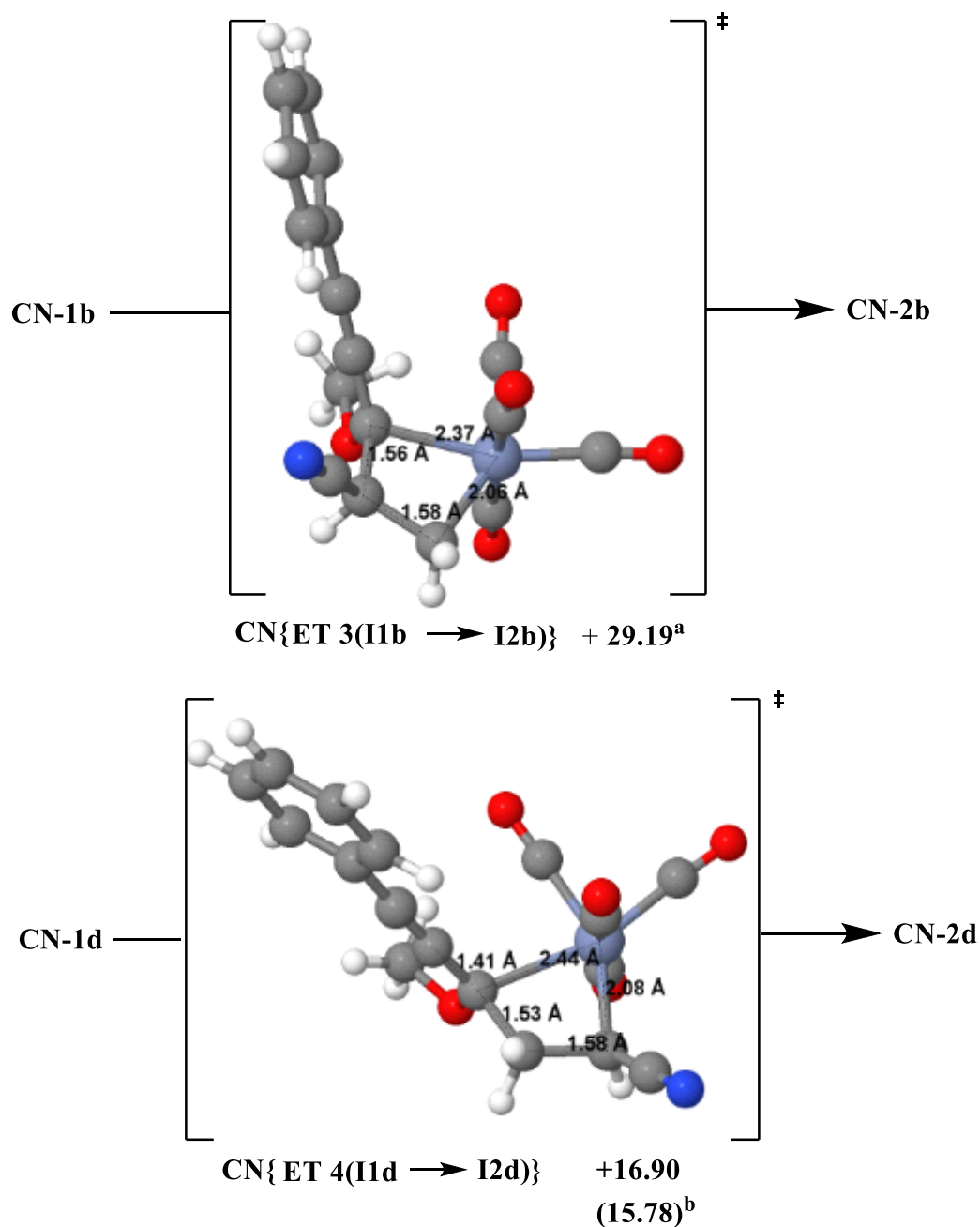
repulsión estérica entre los sustituyentes enfrentados. Por otra parte, cabe notar que la distancia C-C de 1.41 Å ilustrada sólo en **1c** pero que está presente en el resto de ejemplos, está más cerca de un carácter de doble enlace C-C que de uno simple, lo cual muestra la conjugación presente en todo el ligando carbeno.

A continuación se localizaron los estados de transición de la reacción de inserción de la olefina, etapa que determina la estereoquímica, para cada uno de los 4 intermedios. En el esquema **15** se muestran los estados de transición **ET 1** y **ET 2** y sus energías de Gibbs de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹ para las dos regioquímicas posibles que conducirían al diastereoisómero de configuración (*S**, *S**) en este caso concreto del acrilonitrilo, en el que los grupo metoxi y ciano estarían en disposición relativa *cis*.



Esquema 15. Comparación de los estados de transición ET 1 y ET 2, optimizados al nivel de cálculo: B3LYP/ 6-31G(d) + LANL2DZ, para ambas regioquímicas que conducen al ciclopropano de configuración (S^* , S^*).^a Barrera de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹.^b Barrera de activación en disolución ($\Delta G_{\text{solv}}^\ddagger$) en Kcal mol⁻¹.

A continuación, en el esquema **16** aparecen representados los estados de transición **ET 3** y **ET 4**, análogos a los anteriores pero en este caso hacen referencia a la otra estereoquímica posible, y por lo tanto, conducirían al otro diastereoisómero posible de configuración (R^*,S^*).



Esquema 16. Estructuras y barreras de activación de los estados de transición **ET 3** y **ET 4**, optimizadas al nivel de cálculo: B3LYP/ 6-31G(d) + LANL2DZ para ambas regioquímicas que conducen al ciclopropano de configuración (R^*,S^*).^a Energía de

activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹.^b Energía de activación en disolución ($\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$) en Kcal mol⁻¹.

En primer lugar, se analizan los valores de energías libres de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) para los estados de transición representados tanto en el esquema **15** como en el esquema **16**; se observa claramente que hay una regioquímica preferida que lleva asociada una energía de activación mucho menor, de aproximadamente 12 Kcal mol⁻¹ para las dos estereoquímicas. Esta diferencia de energía es muy significativa, puesto que es un valor cercano a la barrera de activación que presentan los estados de transición **ET 2** y **ET 4**, que serán los que obviamente estén operando en el camino de reacción. En segundo lugar, analizando las diferencias de energía entre las dos estereoquímicas de la regioquímica favorable, que corresponden a dichos estados de transición mencionados vemos que hay una pequeña predilección por **ET 4** respecto a **ET 2** de 0.3 Kcal mol⁻¹. Esto sugiere que el diastereoisómero que se forma con un ligero exceso en ausencia de disolvente (resultados en fase gas) es el de configuración (*R**, *S**), lo cual es precisamente lo que se observa en los resultados experimentales. Por otra parte, considerando los valores obtenidos en disolución, vemos que tiene lugar una destacada estabilización del **ET 2** (Esquema **15**) de 3.06 Kcal mol⁻¹, muy por encima que las 1.12 Kcal mol⁻¹ para **ET 4** (Esquema **16**), lo que conduce a que en THF la estereoquímica que lleva asociada un camino de menor energía es la contraria, concretamente 1.59 Kcal mol⁻¹ menos. Esto concuerda con lo que se observa experimentalmente, ya que el diastereoisómero mayoritario es el de configuración (*S**, *S**) y además en una relación 9:1. En cuanto a la estructura del ET encontrado para la primera etapa de la reacción, se corresponde con un metalaciclobutano, estructura que había sido propuesta como un intermedio de la reacción. Sin embargo, en este caso, esta especie sólo ha sido localizada como punto de silla de primer orden.

Por otra parte, atendiendo a las distancias destacadas en las estructuras presentes en ambas figuras, la más relevante es la distancia C(carbeno)-C(olefina) que participa directamente en esta etapa de la reacción. Resulta especialmente sorprendente que un enlace, cuya correspondiente distancia en el intermedio 1 oscilaba entre 2.59 y 2.78 Å para las 4 posibilidades, tenga en un estado de transición los valores típicos de un enlace C-C simple completamente formado (entre 1.53 y 1.57 Å). Esto es verdaderamente atípico, ya que en los estados de transición los enlaces que están involucrados, se están rompiendo y formando, y por consiguiente, independientemente de que se trate de un estado de transición temprano o tardío, las distancias suelen ser más o menos intermedias a los dos mínimos que conectan. No obstante, cálculos IRC partiendo de los estados de transición localizados, pusieron de manifiesto que efectivamente los puntos de silla encontrados conectan los intermedios 1 y 2.

Continuando con el análisis de las distancias, el resto de variaciones que tienen lugar en los enlaces reactivos, desde la coordinación al estado de transición, son más lógicas y predecibles; el enlace C-C de la olefina se alarga pasando de 1.39 Å (\approx C-C doble) a 1.58 Å, mientras que por otro lado la fuerte interacción inicial entre Cr y C carbeno (2.02-2.04 Å) se rompe en gran medida, acentuándose para la regioquímica favorable que alcanza valores de 2.45 y 2.44 Å para **ET 2** y **ET 4** respectivamente. Todos los estados de transición presentan una geometría análoga y sólo se encuentran pequeñas diferencias en cuanto a distancias, si se comparan los dos estados de transición de una regioquímica dada con los dos correspondientes a la otra.

En la figura **14** aparecen adjuntos los intermedios **CN-2** junto con sus distancias más representativas.

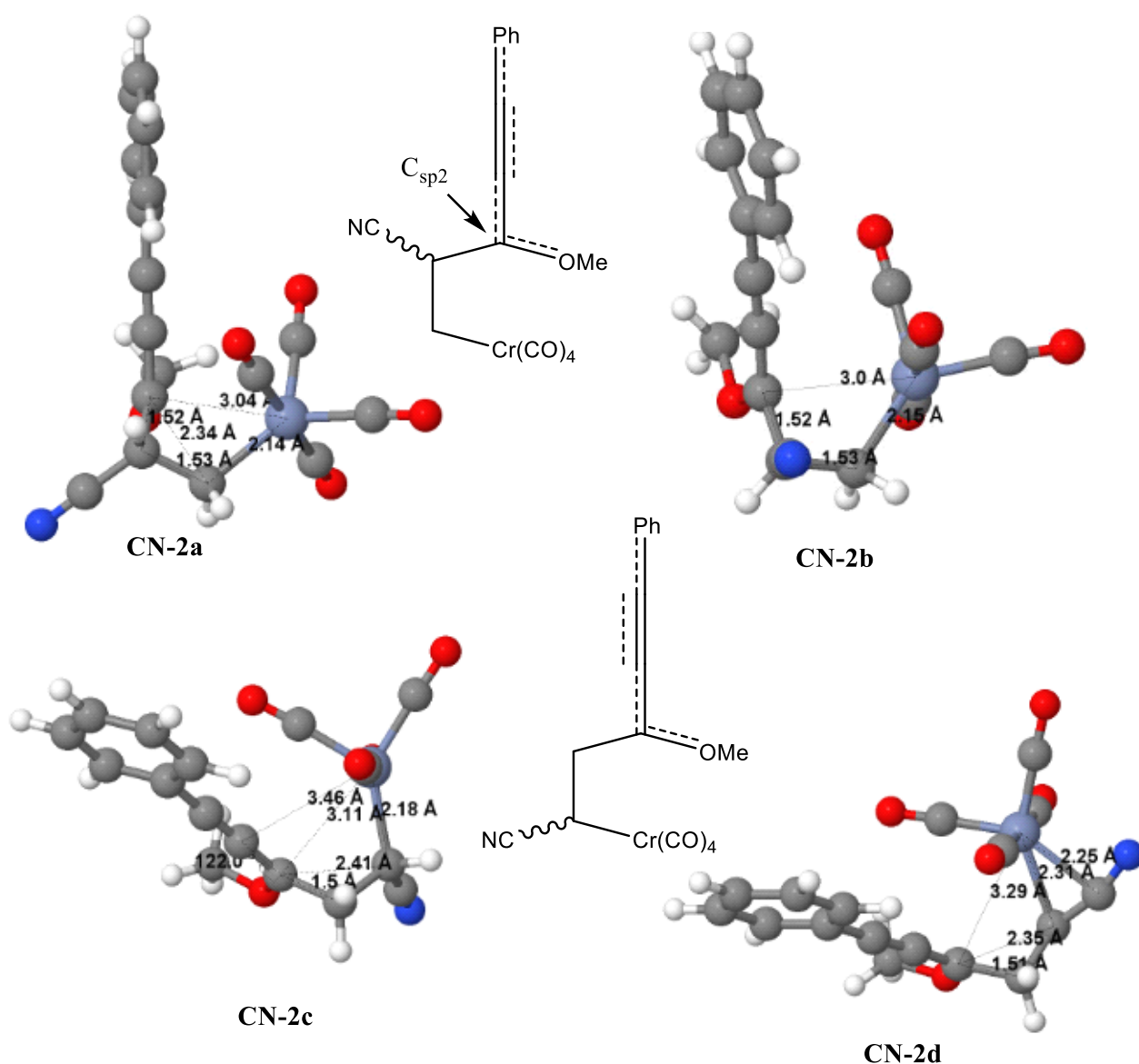


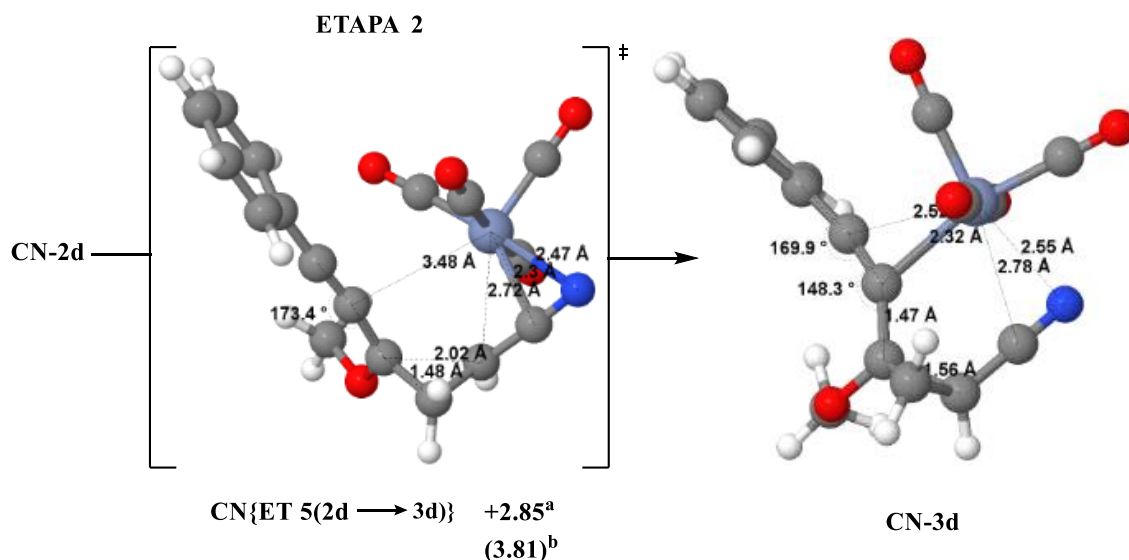
Figura 14. Estructuras y distancias de los intermedios **CN-2** optimizadas al nivel B3LYP/ 6-31G(d) + LANL2DZ, junto a los dibujos esquemáticos en 2D.

Atendiendo a las estructuras representadas en la figura **14** es importante hacer hincapié en dos detalles. En primer lugar, el enlace C(carbena)-Cr se rompe completamente (valores desde 3.0-3.04 Å en la regioquímica desfavorable hasta 3.11-3.29 Å en la regioquímica que opera en el camino de reacción) y queda reflejado en el ángulo de 122°, cuyo átomo central es el C carbénico mostrado en el intermedio **2c**, el cual junto a la planaridad de los 3 sustituyentes que presenta, revela una hibridación sp^2 para dicho átomo de carbono. Por otra parte, hay un cambio estructural importante que únicamente

se produce en el intermedio **CN-2d**. Esto es debido a la disposición espacial del grupo ciano en esta estructura, la cual permite la aproximación de este grupo al Cr posibilitando estabilizar dicho metal mediante la coordinación de este grupo por medio del carbono ($d = 2.25 \text{ \AA}$). Esto conlleva una variación con respecto a las otras tres estructuras tanto en la distancia C-Cr del carbono contiguo al grupo ciano (desde 2.14-2.18 \AA a 2.31 \AA en **2d**), como en la distancia C(carbénico)-Cr comentada anteriormente, que se alarga hasta los 3.29 \AA .

Una vez descrita la primera parte de la reacción, se continuó con la búsqueda de un estado de transición que diese lugar a la ciclopropanación directa a partir del intermedio **2c** y **2d**, correspondientes a la regioquímica de mínima energía, para completar el perfil de reacción. Sin embargo, sólo fue posible localizar dicho estado de transición directo a través del intermedio **2d**. Para la otra estereoquímica, fue posible, sin embargo, la obtención de un camino alternativo de ciclopropanación desde el intermedio **2c**. En este último, tiene lugar primero una isomerización, a través de la cual evoluciona hacia un intermedio mucho más estable en el que el Cr está coordinado al triple enlace, y desde dicho intermedio tiene lugar la etapa de ciclación.

En primer lugar, se mostrará en el esquema **17** la segunda etapa de la reacción para aquella estereoquímica que transcurre a través de la ciclación directa y que conduce al producto final con el Cr doblemente coordinado, en este caso tanto a través del triple enlace como del átomo de nitrógeno del grupo ciano.

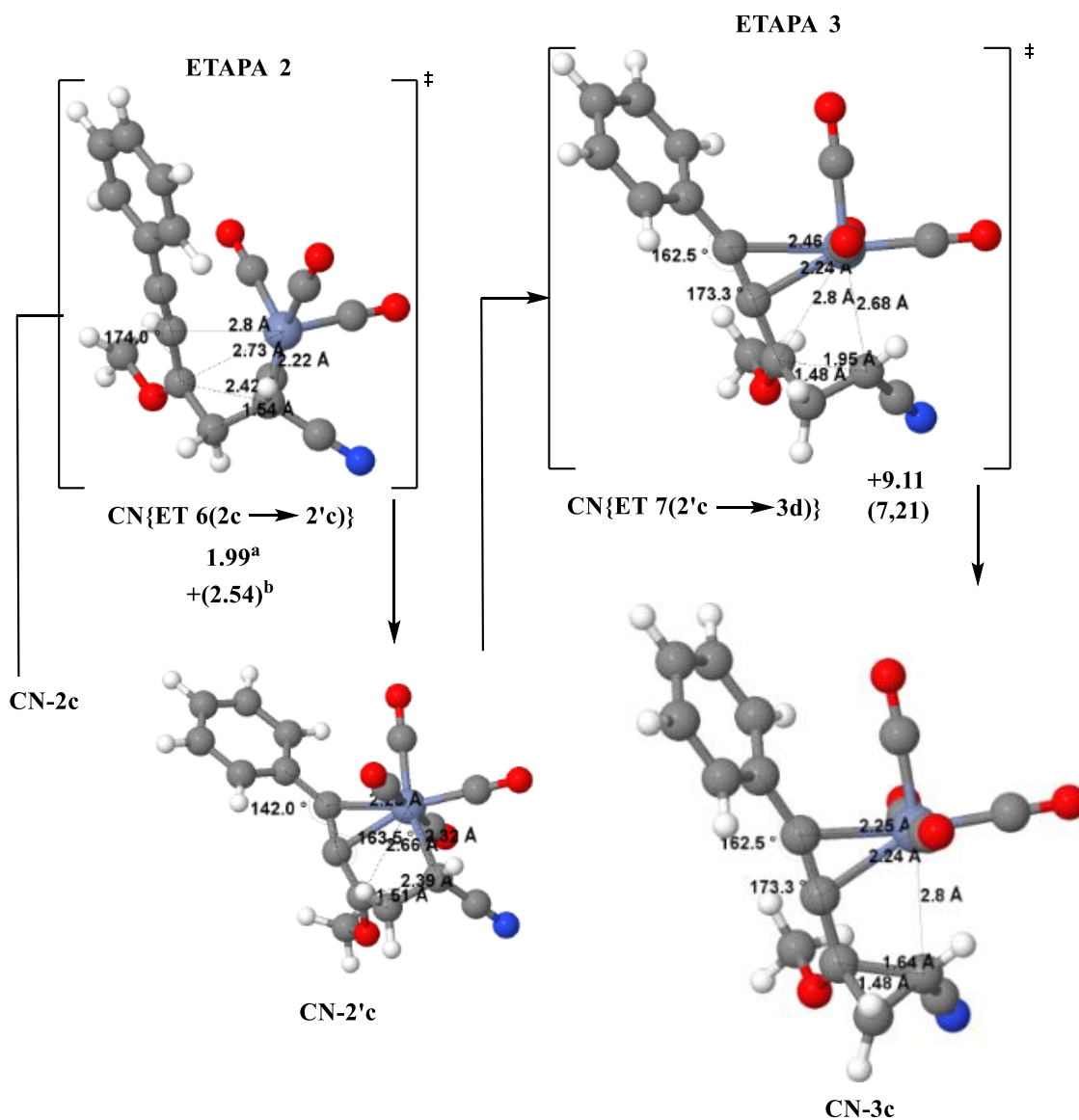


Esquema 17. Estructuras y distancias de la segunda etapa de la reacción con acrilonitrilo que conduce al ciclopropano de configuración (R^* , S^*).^a Energía de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹.^b Energía de activación en disolución ($\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$) en Kcal mol⁻¹.

Como se puede ver en el estado de transición representado en el esquema 17, la barrera de activación correspondiente a la segunda etapa de la reacción es muy baja (2.85 Kcal mol⁻¹ en fase gas y 3.81 Kcal mol⁻¹ en disolución), lo cual es lógico teniendo en cuenta que simplemente ha tenido lugar la aproximación de los dos átomos de carbono que se van a enlazar (desde 2.35 Å en **I2d**, hasta 2.02 Å en **ET 5-CN**) y un pequeño cambio referente a la coordinación del grupo ciano. En el intermedio precedente al estado de transición, es el carbono de la olefina y del grupo ciano los que interaccionan con el Cr, mientras que en el **ET 5** es el grupo ciano el que estabiliza al centro metálico a través de uno de sus enlaces π ($d(\text{C-Cr}) = 2.30$ y $d(\text{N-Cr}) = 2.47$ Å). Finalmente, en el intermedio final **CN-3d** aparece el ciclopropano completamente formado, estabilizando al Cr tanto a través del átomo de nitrógeno (2.55 Å), como también a través del triple enlace como muestran las distancias (2.32 y 2.52 Å). Esto último supone la variación más destacable en la evolución desde el **ET 5** al intermedio final **CN-3d**, ya que en dicho estado de

transición el carbono alquínico se encuentra a 3.48 Å del centro metálico y el ángulo de enlace que lo involucra es de 173,4°; mientras que en la estructura final está más cerca de un ángulo característico de un carbono sp^2 que de uno sp (148,3°).

Para la otra estereoquímica posible, que conduce al ciclopropano de configuración (S^* , S^*) no fue posible localizar el estado de transición de la ciclación directa, presumiblemente porque al cambiar la orientación del grupo ciano, ya no es posible la estabilización del Cr a través de la interacción con este grupo. De esta manera, se encontró un camino alternativo de ciclación en donde la formación del ciclopropano tiene lugar a través de un intermedio en el que el Cr está coordinado al triple enlace.



Esquema 18. Estructuras optimizadas con B3LYP y barreras de activación de las etapas 2 y 3 de la ciclación indirecta que conduce al ciclopropano de configuración (S^* , S^*).^a

Energía de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹.^b Energía de activación en disolución ($\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$) en Kcal mol⁻¹

En la etapa **2** representada en el esquema **18**, tiene lugar una isomerización en la que el Cr pasa de estar estabilizado únicamente con el carbono de la olefina (2.18 Å) en **CN-2c**, a un intermedio **CN-2'c** de mucha mayor estabilidad (14.7 y 10.25 Kcal mol⁻¹ en fase gas y en disolución respectivamente) debido a que está coordinado al triple enlace a través de sus dos átomos de carbono (2.25 Å) y también interacciona con el carbono

mencionado anteriormente a una distancia similar (2.32 Å). Esta reorganización lleva asociada un cambio estructural, que se ve reflejado especialmente en los ángulos de enlace cuyo átomo central es uno de los carbonos del triple enlace. Esto se puede apreciar en los valores de 142° y 163.5° representados en el intermedio **CN-2'c**. Estos valores están muy alejados de los 180° teóricos que presentan los carbonos de los alquinos, probablemente debido a que tanto la conjugación como la coordinación contribuyen a disminuir el orden de enlace respecto al triple enlace convencional y esto, sumado a la búsqueda por parte del Cr de satisfacer su necesidad coordinativa, induce a que se produzca tal deformación geométrica.

Por otra parte, la evolución desde **CN-2'c** a **CN-3c** ilustrada en la etapa **3** del mismo esquema, está marcada por la formación del enlace C-C que restaba para el cierre del ciclopropano (la distancia evoluciona desde 2.39 en **2'c** hasta 1.64 Å en **3c** pasando por 1.95 Å en el correspondiente estado de transición **ET 7**), la descoordinación total del carbono de la olefina y el reajuste de los ángulos de enlace citados, especialmente distorsionados en **CN-2'c**. Las coordenadas internas relacionadas con el último aspecto citado, presentan el mismo valor que en el intermedio final (162.5° y 173.3°), mientras que con la distancia C-Cr ocurre prácticamente lo mismo, evoluciona desde 2.32 a 2.68 Å en **ET 7**, para terminar a 2.8 Å en **CN-3c**.

Una vez detallado el mecanismo de reacción para el acilonitrilo, se elaboró un perfil de reacción especificando las energías de Gibbs relativas en Kcal mol⁻¹ para cada estructura que está involucrada en la coordenada de reacción. A continuación se representa en la figura **15**, el perfil de la reacción completo para las dos estereoquímicas posibles.

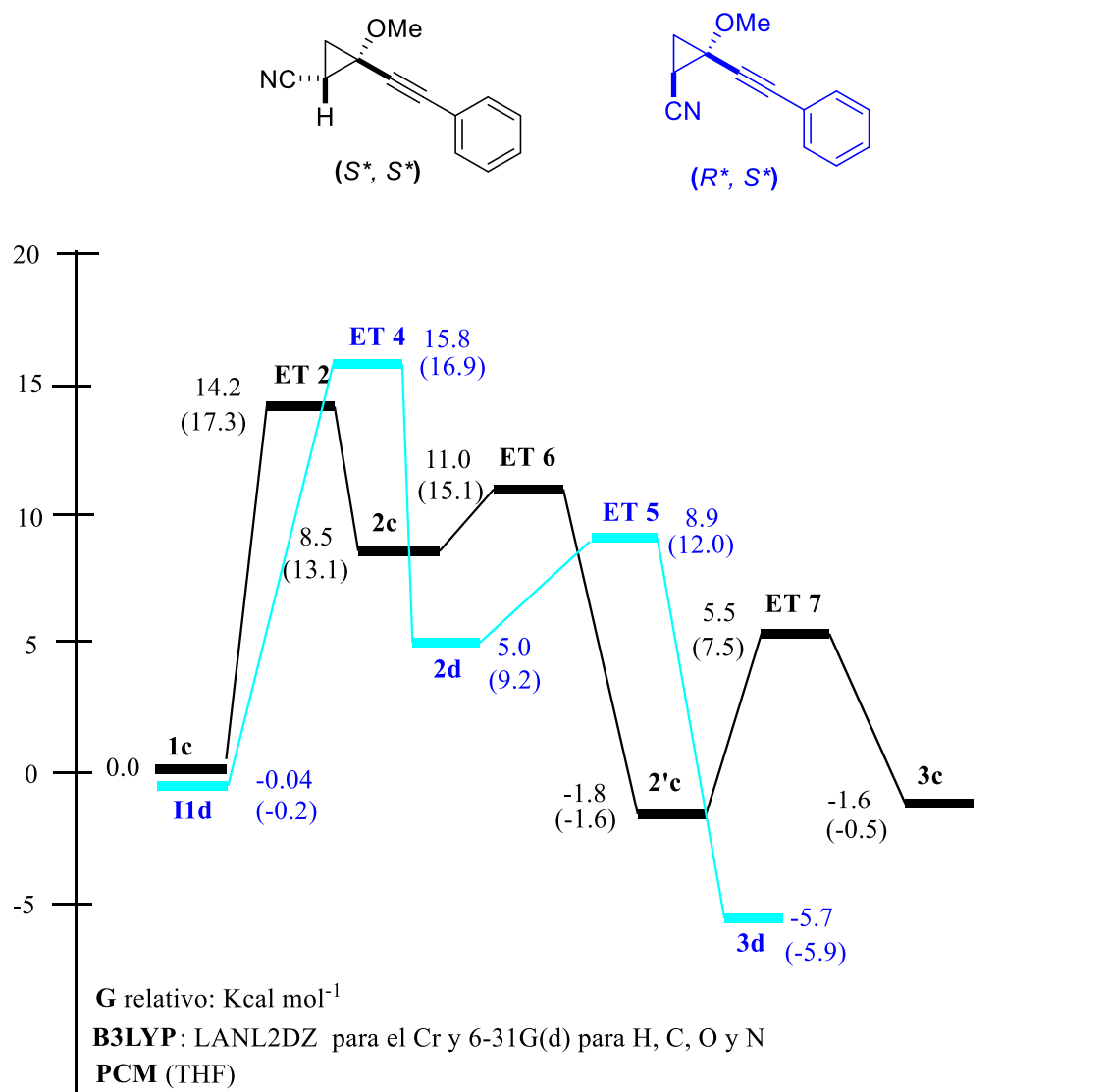


Figura 15. Perfil de reacción para el complejo alqunilcarbeno de Fischer **40d** y el acrilonitrilo. Coordenada de reacción para el diastereoisómero de configuración (S^* , S^*) representada en color negro, y en color azul para el diastereoisómero de configuración (R^* , S^*). Energías de Gibbs relativas en fase gas están indicadas entre paréntesis (ΔG_{gas}) en Kcal mol⁻¹.

En primer lugar, se puede apreciar en la figura **15** que la etapa limitante de la velocidad de reacción es la primera (**ET 2** y **ET 4** representan los puntos más altos en energía de la coordenada de reacción) para ambas estereoquímicas, y que el diastereoisómero mayoritario en disolución, (S^* , S^*), lleva asociada una barrera de activación 1.6 Kcal mol⁻¹ inferior. Un aspecto destacable no mencionado hasta el momento, es la alta

estabilización del intermedio final **3d**, la mayor del perfil de reacción, debido a la doble coordinación que presenta el centro metálico. La interacción existente tanto con el grupo ciano como con el triple enlace completan la esfera de coordinación octaédrica del Cr. Aparte de esto, llama especialmente la atención la prácticamente idéntica estabilidad relativa entre el intermedio final **3c** y su predecesor **2c** (-1.6 vs -1.8 Kcal mol⁻¹ respectivamente). Esto permite incluir la posibilidad de un proceso reversible, en la que sin disolvente dicha especie **CN-3c**, no lo suficientemente estable, puede revertir para dar el producto de control termodinámico **CN-3d**, especie que se forma mayoritariamente en ausencia de disolvente y sin exceso de olefina. Por otra parte, en presencia de disolvente la especie **3c**, coordinativamente insaturada, podría estabilizarse por la coordinación de una molécula del disolvente en cuestión, tal como THF, CH₃CN, en la posición vacante evitando la isomerización. En este sentido, es importante destacar que los resultados experimentales observados en los ensayos en ausencia de disolvente, apoyan esta posibilidad en lugar de descartarla; por una parte se ha visto que al incrementar los equivalentes de olefina (especie con capacidad coordinante) se vuelve a formar mayoritariamente el diastereoisomero (*S**, *S**), y por otra parte, al disminuir la temperatura de la reacción (de 90 a 76 °C) se genera también el mismo diastereoisómero (*S**, *S**), que se correspondería con el producto de control cinético de la reacción.

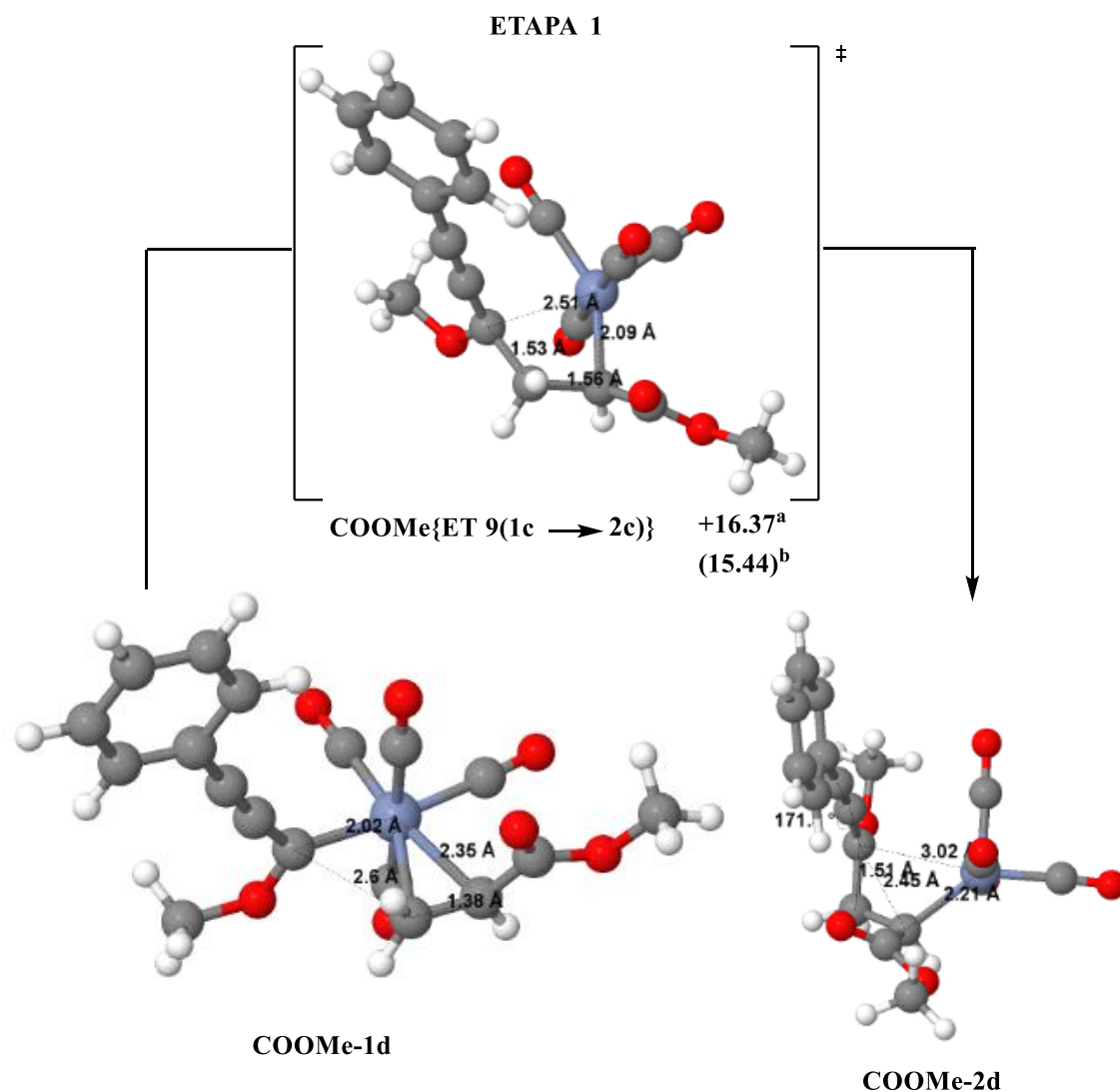
No obstante, para verificar esta posibilidad, habría que continuar con el estudio teórico incluyendo de forma explícita la molécula de disolvente y poder observar así, si se localiza un intermedio posterior a **3c** de mayor estabilidad.

2.3.2 Reacción con el acrilato de metilo

Una vez detallado el mecanismo y el perfil de reacción para las dos estereoquímicas con el acilonitrilo, ahora es el turno para el acrilato de metilo. En primer lugar, se repitió el estudio de la primera etapa para ambas regioquímicas, y se comprobó que vuelven a

cual conduce al diastereoisómero de configuración (R^* , S^*).^a Energía de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹.^b Energía de activación en disolución ($\Delta G_{\text{solv}}^\ddagger$) en Kcal mol⁻¹.

Y a continuación se muestra en el esquema **20**, la misma parte de la reacción que en el esquema anterior pero para la otra estereoquímica posible, con el fin de evaluar las diferencias de energía en la barrera de activación del proceso y en segundo lugar, posibles cambios geométricos que pudiera haber. En este caso, la disposición relativa entre el grupo metoxi y éster es *trans*, y conduce al ciclopropano de configuración (S^* , S^*).



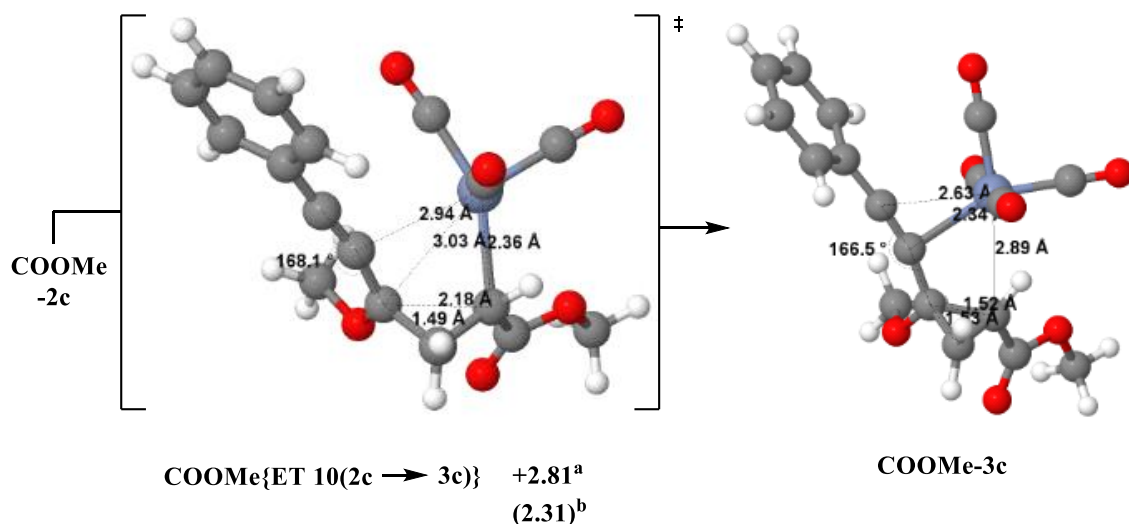
Esquema 20. Geometrías, optimizadas con el funcional B3LYP y las funciones de base LANL2DZ Y 6-31G(d), que corresponden a la primera etapa de la reacción con acrilato de metilo para la esteoquímica que conduce al diastereoisómero de configuración (S^* , S^*).^a Energía de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol⁻¹.^b Energía de activación en disolución ($\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$) en Kcal mol⁻¹.

En primer lugar, fijándose en las estructuras y distancias representadas en el esquema **19** y **20** lo primero que llama la atención es que ambos estados de transición, **ET 8** y **ET 9**, son prácticamente idénticos entre sí, y análogos, tanto estructuralmente como en distancias, a los correspondientes procedentes del acrilonitrilo, **ET 2** (Esquema **15**) y **ET 4** (Esquema **16**). De esta manera, la primera etapa de la reacción es muy similar para

ambas olefinas electrófilas y la principal diferencia se encuentra en los intermedios **CN-2d** y **COOMe-2d**. En segundo lugar, en términos energéticos las barreras de activación son muy parejas, pero en este caso, para el acrilato de metilo son un poco menores para ambas estereoquímicas pero únicamente en fase gas (0.72 y 0.53 Kcal mol⁻¹) con respecto a la misma regioquímica con el grupo ciano (**ET 2** y **ET 4** respectivamente).

Llegados a este punto, si se compara tanto los estados de transición **ET 8** y **ET 9** como los intermedios de coordinación de donde proceden (**COOMe 2c** y **2d** respectivamente), se puede ver como las estructuras y los parámetros geométricos representados son prácticamente iguales en ambas situaciones, traducándose esto en energías libres de Gibbs de activación casi indistinguibles para ambas estereoquímicas. Mientras los cálculos en fase gas indican que el **ET 9** es ligeramente más estable que **ET 8** (+16.37 vs +16.53 Kcal mol⁻¹ respectivamente); al introducir el efecto del disolvente, ya que dicha reacción se realizó en THF, se invierten los papeles y ahora es **ET 8** ligerísimamente más estable que **ET 9** (+15.37 vs +15.44). Aunque ciertamente esta última diferencia de energías es inapreciable (0.07 Kcal mol⁻¹), también es verdad que no apoya los resultados experimentales obtenidos en presencia de disolvente (THF) ya que el diastereoisómero principal que se forma es el de configuración (*S**, *S**). Para el caso del acrilato de metilo es aquel que presenta el grupo metoxi y éster en disposición relativa *trans*, es decir, el producto que deriva de **ET 9**.

Como se comentó anteriormente para el acrilonitrilo, se encontraron dos vías diferentes de ciclopropanación. Para la estereoquímica que conduce al ciclopropano de configuración (*R**, *S**) se localizaron las dos rutas, pero sólo se discutirá aquella que tiene una menor energía de activación en la etapa de ciclopropanación, que en este caso corresponde a la vía directa de ciclación (2.31 vs 6.39 Kcal mol⁻¹, resultados en disolución).



Esquema 21. Etapa 2 con el acrilato de metilo correspondiente a la ciclopropanación directa que conduce al ciclopropano de configuración (R^* , S^*).^a Energía de activación en fase gas (ΔG^\ddagger) en Kcal mol^{-1} .^b Energía de activación en disolución ($\Delta G^\ddagger_{\text{solv}}$) en Kcal mol^{-1} .

En la evolución de **COOMe-2c** a **ET 10** representado en el esquema **21**, principalmente tiene lugar el acercamiento de los dos carbonos que faltan por enlazarse, y la aproximación del carbono alquínico al centro metálico (desde 3.40 a 2.94 Å) que lleva consigo la deformación del ángulo de enlace que le involucra (168,1°). A continuación, se obtiene el ciclopropano coordinado al Cr a través del triple enlace pero no simétricamente a través de sus dos carbonos, principalmente interacciona con el carbono más próximo al ciclo (2.34 vs 2.63 Å). Por otra parte, para la otra estereoquímica disponible no fue posible concluir la coordenada de reacción a día de hoy.

Finalmente, aparece representado en la figura **16** el perfil de la reacción para el acrilato de metilo.

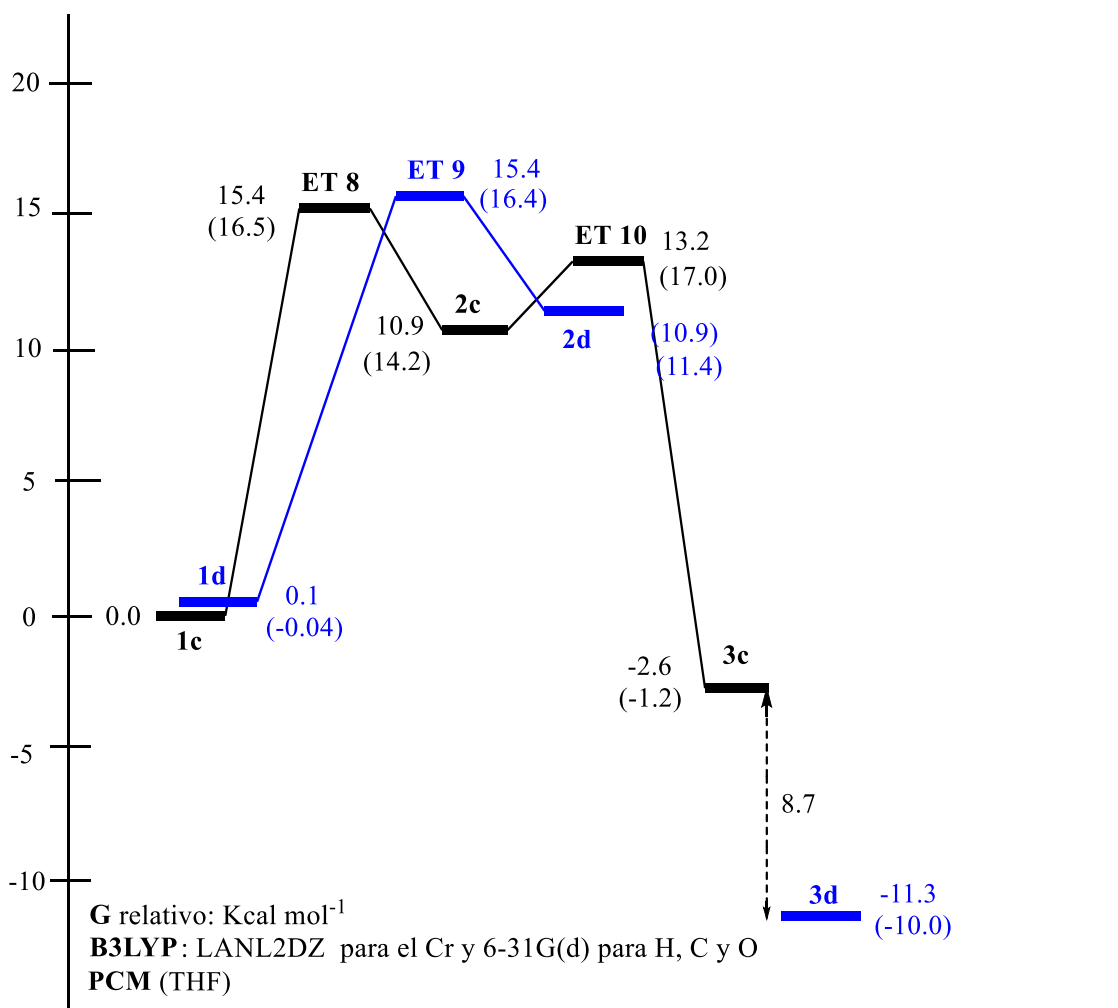
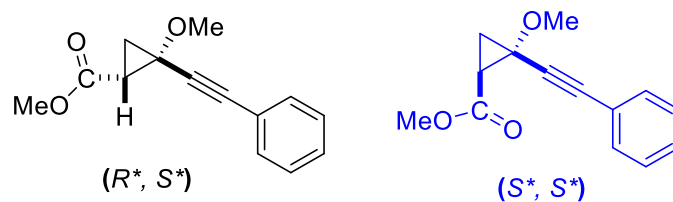


Figura 16. Perfil de la reacción entre el complejo alquini-carbena de Fischer **40a** y el acrilato de metilo. Coordenada de reacción para el diastereoisómero de configuración (R^* , S^*) representada en color negro, y en color azul para el diastereoisómero de configuración (S^* , S^*). Energías de Gibbs relativas en fase gas están indicadas entre paréntesis (ΔG_{gas}) en Kcal mol⁻¹.

Como se puede apreciar en la figura **16**, el perfil de reacción representado en color negro presenta una apariencia análoga (ciclopropanación directa) al correspondiente de la figura **15** representado en azul, con la salvedad de que en este caso las especies que

participan en la segunda parte de la reacción son más inestables. Por el contrario, el perfil de reacción representado en azul en esta figura, correspondiente al ciclopropano de configuración (S^* , S^*), no está aún completo a la fecha actual. Cabe resaltar, que análogamente a lo que ocurría para el intermedio **3d** en el perfil de reacción del CN (Figura 15), el intermedio que presenta la misma estereoquímica relativa en el éster, **COOMe-3d**, es la especie de menor energía de ambos perfiles de reacción, con 8.7 Kcal mol⁻¹ menos que el intermedio final, **COOMe-3c**, de la otra estereoquímica. Esto implicaría que de establecerse un control termodinámico en la reacción, la ΔG_{rel} entre los productos de la reacción determinaría la proporción de los diastereoisómeros en la reacción. En esta situación concreta, y a falta de conocer si el intermedio **3c** puede evolucionar hacia uno más estable en presencia de disolvente, el diastereoisómero principal sería el de configuración (S^* , S^*), tal como se observa en los resultados experimentales.

En lo referente a las conclusiones, en primer lugar destacar que se ha localizado y caracterizado un camino de reacción, hasta la fecha no formulado, para la ciclopropanación entre un complejo alquilcarbeno de Fischer y una olefina electrófila; en concreto para el acrilonitrilo y el acrilato de metilo.

En segundo lugar, una vez realizado el estudio teórico del mecanismo de la reacción se ha podido demostrar que la reacción no transcurre a través de una cicloadición [2+2], seguida de una eliminación reductora del fragmento metálico, tal como propusieron Cesa y Casey²⁰. Alternativamente a esta secuencia de dos etapas, tiene lugar en primera instancia una inserción formal de la olefina en el enlace metal-carbono carbénico, seguido de una ciclación que puede tener lugar a través de dos maneras; una directa y la otra a través de una isomerización previa muy rápida, que conduce a la formación de un intermedio de mucha mayor estabilidad, debido a la coordinación del centro metálico al

triple enlace. La primera etapa de inserción puede generar dos regioisómeros distintos, pero la formación de uno de ellos está especialmente desfavorecida puesto que lleva asociada una barrera de activación superior en 12 Kcal mol⁻¹; lo que *a priori* descarta su formación por factores estéricos. Esto no tiene relevancia en la cinética o en la relación diastereomérica de los productos de la reacción, puesto que ambos regioisómeros evolucionan hacia el mismo producto, pero se podría sacar como conclusión que esta reacción con olefinas electrófilas β -sustituidas probablemente lleve asociada una energía de activación mayor.

Por otra parte, la primera etapa determina la estereoquímica del ciclopropano que se va a formar y es la limitante de la velocidad de reacción, ya que el correspondiente estado de transición es el punto de energía más alto del perfil de reacción estudiado. Por lo tanto, este paso será el que determine el exceso diastereomérico de los productos a través de la diferencia de energía entre las barreras de activación (ΔG^\ddagger) correspondientes a dicha etapa. En este sentido, los cálculos teóricos referentes al acrilonitrilo muestran una tendencia semejante a los resultados experimentales obtenidos con dicha olefina, tanto para la reacción con disolvente como para aquella que se realiza en ausencia de él. Sin embargo, para el acrilato de metilo los resultados teóricos con disolvente (THF) predicen una mezcla 1:1 para los dos diastereoisómeros, en el caso en el que la cinética sea quien controle la reacción. Esto no queda reflejado en la práctica, puesto que prácticamente sólo se observa la formación del diastereoisómero (*S**, *S**).

No obstante, es importante incluir la posibilidad de un proceso reversible, principalmente para el caso del CN en el que la estabilidad relativa entre los intermedios **3c** y **2'c** es idéntica y análoga al intermedio de coordinación **1c**. Esta hipótesis está

apoyada por los resultados experimentales observados en los ensayos en ausencia de disolvente, tal como se comentó en el correspondiente perfil de reacción de la figura **15**. Además, en el caso de que sea posible establecerse un proceso reversible para el acrilato de metilo, la ΔG entre los dos diastereoisómeros sería quien determinase la proporción relativa de ellos, y en ese supuesto la especie mayoritaria sería el ciclopropano de configuración (S^* , S^*), que es el producto de control termodinámico de la reacción y el que se observa en la práctica.

3. EXPERIMENTAL

3.1 Aspectos generales.

3.1.1 Condiciones de trabajo

Todas las operaciones que implicaron la manipulación de reactivos organometálicos u otros sistemas sensibles a la humedad o al oxígeno, se realizaron en atmósfera inerte de argón o de nitrógeno (99.999%), aplicando técnicas de Schlenk. El material de vidrio fue secado y evacuado previamente a su uso.

Para las reacciones a alta temperatura se utilizaron baños de silicona o tubos de carrusel Radleys® empleando una placa calefactora dotada de termómetro de contacto.

3.1.2 Disolventes

Todos los disolventes utilizados en reacciones bajo atmósfera inerte fueron secados con agentes deshidratantes adecuados y destilados previamente a su uso.

El tetrahidrofurano, hexano, tolueno y acetonitrilo se secaron y desoxigenaron empleando un sistema de purificación de disolventes PureSolv® inmediatamente antes de ser utilizado.

El 1,2-dicloroetano se secó haciéndolo refluir bajo atmósfera inerte sobre hidruro de calcio. Posteriormente se destiló bajo atmósfera inerte, justo antes de ser utilizado.

Los disolventes para realizar cromatografía de columna y TLC, como hexano y acetato de etilo, han sido adquiridos con un grado extrapuro y utilizados sin ningún proceso de purificación.

3.1.3 Reactivos de partida

El acrilonitrilo comercial fue destilado antes de ser utilizado en las reacciones de ciclopropanación. Los complejos carbeno de Fischer de partida fueron preparados a través de la metodología empleada en la referencia 18. El resto de reactivos comerciales fueron adquiridos con el mayor grado de pureza accesible y empleados sin purificaciones adicionales.

3.1.4 Cromatografía

La purificación de los productos mediante cromatografía de columna se llevó a cabo utilizando gel de sílice 60, (230-240 mesh, Merck, Scharlau) como fase estacionaria.

La cromatografía de capa fina (TLC) se realizó utilizando placas de gel de sílice 60 con indicador F₂₅₄ sobre soporte de aluminio, revelando las mismas por exposición a la luz UV ($\lambda = 254$ nm), yodo, o empleando disoluciones colorantes como una disolución acuosa de K₂CO₃ y KMnO₄ o una disolución de vanillina en etanol con unas gotas de H₂SO₄ y posterior calefacción.

3.2 Técnicas analíticas

3.2.1 Espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN).

Los espectros de ¹H-RMN fueron realizados en los equipos Bruker AV-600 (600MHz), AV-400 (400 MHz) y AV-300 (300 MHz), este último equipado con un intercambiador automático de muestras. Los valores de los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) empleando la señal residual del disolvente deuterado como patrón de referencia interno. Los datos se indican en cada producto de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s: singulete, d: doblete, dd: doblete, t: triplete, m: multiplete), constantes de acoplamiento (J en Hz) e integración. Las señales correspondientes a una mezcla de diastereoisómeros que no presente un elevado exceso diastereomérico se especifican como may y min según correspondan al isómero mayoritario o minoritario de la mezcla. Los espectros de ¹³C-RMN se registraron en los espectrómetros Bruker AV-400 (400 MHz) y Bruker AV-600 (600 MHz) con desacoplamiento total de protón; las multiplicidades de los carbonos han sido determinadas por experimentos DEPT. Tanto los experimentos de RMN bidimensional

como los experimentos de NOE selectivo y crecimiento de NOE se registraron en un espectrómetro Bruker AV-600 (600 MHz).

3.2.2 Cromatografía de gases y espectrometría de masas de baja resolución (LRMS).

Los espectros de masas de baja resolución se han obtenido en un cromatógrafo de gases con detección por espectrometría de masas Shimadzu QP2010 Plus dotado de un inyector automático AOC-20i.

3.3 Cálculos computacionales

Todos los cálculos fueron desarrollados con el paquete de programas presente en *Gaussian 09*³³ que permite el análisis de la estructura electrónica molecular. De esta manera es posible predecir energías, geometrías y espectros vibracionales de sistemas moleculares, así como otras magnitudes derivadas de éstas. Con este programa se pueden localizar geometrías de especies estables y estados de transición sobre la Superficie de Energía Potencial (SEP) y permite realizar cálculos de frecuencias vibracionales, termoquímicos, orbitales moleculares, cargas atómicas y momentos multipolares, entre otros. La capacidad del programa se extiende tanto a cálculos sobre sistemas en fase gas como en disolución y sobre estados fundamentales y excitados.

Todas las optimizaciones de las geometrías fueron realizadas utilizando el funcional moderno B3LYP de la Teoría del Funcional de la Densidad³² (DFT). Este funcional híbrido es generalmente un método fiable para moléculas grandes con algún metal de transición presente. Se utilizó el potencial efectivo del core LANL2DZ para reemplazar los electrones de la capa más interna del átomo de Cr, mientras que los electrones de valencia se incluyeron implícitamente en el cálculo usando la base doble zeta asociada a

³³ M. J. Frisch, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2010**.

LANL2DZ. Por otra parte, para los átomos de H, C, O y N se usó una función de base standard 6-31G*.

Todos los puntos estacionarios localizados pertenecientes a la superficie de energía potencial del sistema fueron optimizados en fase gas y caracterizados como especies estables (mínimos) o estados de transición (puntos de silla de primer orden) a través del correspondiente cálculo de frecuencias vibracionales. Se realizaron cálculos de IRC (Intrinsic Reaction Coordinate) para verificar que los estados de transición y mínimos localizados estaban conectados a través de la coordenada interna de la reacción. Finalmente, a la hora de incluir el efecto del disolvente en la coordenada de reacción, se realizaron cálculos puntuales de energía sobre las geometrías optimizadas en el vacío con el método PCM UAHF (*Polarizable Continuum Model*). Es un método mixto (combina una descripción químico-cuántica del soluto con una clásica del disolvente) de tipo continuo que se caracteriza por representar al disolvente como un continuo dieléctrico y polarizable en el que se crea una cavidad en la que se introduce el soluto. Dicho continuo dieléctrico y polarizable se caracteriza mediante una propiedad macroscópica como la constante dieléctrica estática, ϵ , del disolvente al que representa.

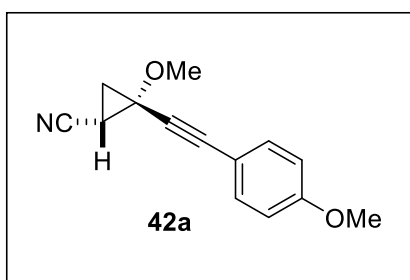
3.4 Síntesis de metoxialquilciclopropanocarbonitrilos

3.4.1 Síntesis del alquilciclopropanocarbonitrilo 42a

En un tubo sellado seco, provisto de imán y bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añade el acrilonitrilo destilado (15 equiv, 0.5 mL) sobre una disolución rojiza intensa del correspondiente carbeno de partida **40a** (1 equiv, 183 mg) en THF seco (10 mL). Se agita la mezcla de reacción a 90 °C durante 17 horas aproximadamente, transcurrido ese tiempo el color inicial ha cambiado por un tono negro-marrón. Se evapora la mayor parte del THF a presión reducida y el crudo de reacción se diluye con una mezcla

Hexano/AcOEt (1:1). Se expone la disolución resultante al sol hasta dejar de observar la precipitación de especies de Cr (negras amarronadas) derivadas de la descoordinación al triple enlace del producto de reacción **42a**. Se filtra sobre una placa con celita para separar las especies metálicas y se eliminan los disolventes de la disolución amarillenta resultante, a presión reducida. Se realiza un experimento de ^1H -RMN al crudo obtenido para determinar la relación diastereomérica y a continuación, es purificado por columna cromatográfica empleando una mezcla 20:1 de de hexano:AcOEt.

(1S*,2S*)-2-metoxi-2-((4-metoxifenil)etnil)ciclopropano-1-carbonitrilo 42a



Estado físico: Aceite amarillo anaranjado

Rendimiento (crudo de reacción): 42 % (Relación 9:1 de la mezcla de diastereoisómeros)

R_f: 0.34 (Hexano/AcOEt: 5/1)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₂

Peso molecular (g/mol): 227,26

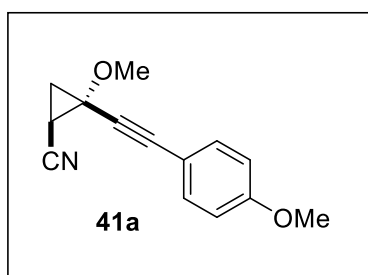
^1H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.62-1.67 (dd, J = 6.1, 9.8 Hz, 1H), 1.71-1.76 (dd, J = 6.1, 6.8 Hz, 1H), 1.87-1.93 (dd, J = 6.9, 9.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 2H)

^{13}C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 13.5 (CH), 22.7 (CH₂), 55.3 (CH₃), 56.2 (CH₃), 56.4 (C), 82.4 (C), 85.7 (C), 113.3 (C), 114.1 (CH), 117.6 (C), 133.5 (CH), 160.3 (C).

3.4.2 Síntesis del alquini ciclopropanocarbonitrilo 41a.

En un tubo sellado seco, provisto de imán y bajo atmósfera inerte de nitrógeno se añade el acrilonitrilo destilado (15 equiv, 0.5 mL) sobre el correspondiente carbeno (sólido rojo-granate) de partida **40a** (1 equiv, 183 mg). Se agita la mezcla de reacción a 90 °C hasta la desaparición del complejo carbénico, momento en el cual el color inicial ha cambiado por un tono negro-marrón (\approx 17 h). La mezcla de reacción se diluye con una mezcla Hexano/AcOEt (1:1) y se deja desmetalalar al sol hasta que hayan precipitado las especies de Cr (negras amarronadas) derivadas de la descoordinación al triple enlace del producto de reacción. Se filtra sobre una placa con celita para separar las especies metálicas y se eliminan los disolventes de la disolución amarillenta resultante, a presión reducida. Se realiza un experimento de ^1H -RMN al crudo obtenido para evaluar la relación diastereomérica de la mezcla, y a continuación, es purificado por columna cromatográfica empleando una mezcla 20:1 de de hexano:AcOEt.

(1R*,2S*)-2-metoxi-2-((4-metoxifenil)etnil)ciclopropano-1-carbonitrilo 41a



Estado físico: Aceite amarillo anaranjado

Rendimiento (crudo de reacción): 60 % (60:40; mezcla de diastereoisómeros **41a:42a**)

R_f: 0.32 (Hexano/AcOEt: 5/1)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₂

Peso molecular (g/mol): 227,26

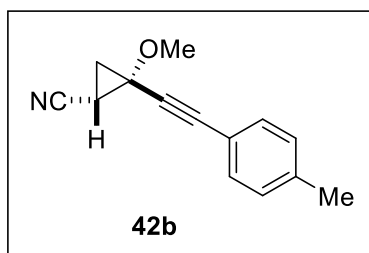
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.62-1.67 (m, 1H may + 1H min), 1.71-1.76 (m, 1H may + 1H min), 1.87-1.93 (dd, *J* = 7.0, 10.0 Hz, 1H may + 1H min), 3.50 (s, 3H, may), 3.64 (s, 3H, min), 3.82 (s, 3H may + 3H min), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H may + 2H min), 7.38 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, min) 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, may).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 13.5 (CH), 22.7 (CH₂, min), 23.0 (CH₂, may) 55.34 (CH₃), 56.20 (CH₃), 56.4 (C, min), 58.5 (C, may), 81.0 (C, may), 82.4 (C, min), 85.7 (C, min), 88.2 (C, may), 113.5 (C), 114.1 (CH), 117.6 (C, min), 118.1 (C, may), 133.6 (CH), 160.3 (C).

3.4.3 Síntesis del alquiniLCiclopropanocarbonitrilo 42b y 42c.

El procedimiento experimental es idéntico al del apartado 3.4.1.

(1*S**,2*S**)-2-metoxi-2-(*p*-toliletinil)ciclopropano-1-carbonitrilo 42b



Estado físico: Aceite marrón

Rendimiento: 33 %

R_f: 0.36 (Hexano/AcOEt: 5/1)

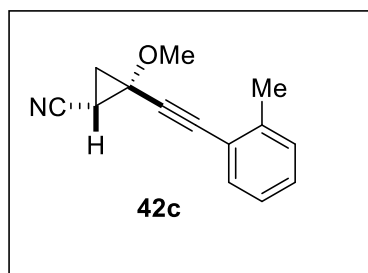
Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO

Peso molecular (g/mol): 211,26

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.65-1.69 (dd, *J* = 6.2, 9.8 Hz, 1H), 1.75-1.78 (dd, *J* = 6.3, 6.8 Hz, 1H), 1.90-1.94 (dd, *J* = 7.0, 9.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 3.7 (s, 3H), 7.2 (d, *J* = 7.9, 2H), 7.3 (d, *J* = 7.9, 2H).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 13.5 (CH), 21.5 (CH₃), 22.7 (CH₂), 56.2 (CH₃), 56.4 (C), 83.0 (C), 85.9 (C), 117.6 (C), 118.3 (CH), 129.2 (CH), 131.8 (CH), 139.5 (C).

(1*S**,2*S**)-2-metoxi-2-(*o*-toliletinil)ciclopropano-1-carbonitrilo 42c



Estado físico: Aceite marrón

Rendimiento: 31 %

R_f: 0.36 (Hexano/AcOEt: 5/1)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₁

Peso molecular (g/mol): 211,26

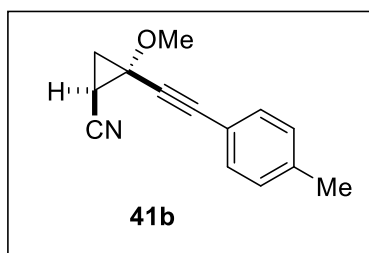
¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.67-1.71 (dd, *J* = 6.2, 9.8 Hz, 1H), 1.78-1.81 (t, *J* = 6.4, 6.8 Hz, 1H), 1.92-1.95 (dd, *J* = 7.0, 9.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 7.17 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 13.7 (CH), 20.7 (CH₃), 22.9 (CH₂), 56.3 (CH₃), 56.4 (C), 84.6 (C), 87.6 (C), 117.6 (C), 121.2 (CH), 125.7 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 132.2 (CH), 140.5 (C).

3.3.4 Síntesis del alquilciclopropanocarbonitrilo 41b

El procedimiento experimental es idéntico al del apartado 3.4.2.

(1*R**,2*S**)-2-metoxi-2-(*p*-toliletinil)ciclopropano-1-carbonitrilo 41b



Estado físico: Aceite marrón

Rendimiento: 37 %

R_f: 0.44 (Hexano/AcOEt: 5/1)

Fórmula molecular: C₁₄H₁₃NO₁

Peso molecular (g/mol): 211,26

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.64-1.67 (m, 1H min + 1H may), 1.74-1.77 (m, 1H min + 1H may), 1.89-1.93 (dd, *J* = 7.0, 9.8 Hz, 1H min + 1H may), 2.36 (s, 3H min + 3H may), 3.5 (s, 3H may), 3.7 (s, 3H min), 7.2 (m, 2H min + 2H may), 7.3 (d, *J* = 7.9, 2H min) 7.4 (d, *J* = 7.8, 2H may).

¹³C RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 13.4 (CH, may), 13.5 (CH, min), 21.5 (CH₃), 22.7 (CH₂, min), 23.1 (CH₂, may), 56.4 (CH₃, min), 56.7 (CH₃, may), 58.3 (C), 81.6 (C, may), 83.1 (C, min), 85.8 (C, min), 87.8 (C, may), 117.6 (C, min), 118.2 (C, may), 118.3 (C, min), 118.5 (C, may), 129.1 (CH), 131.8 (CH, min), 132.0 (CH, may), 139.5 (C).

4. CONCLUSIONES

En este *Trabajo Fín de Máster* se ha reinvestigado la síntesis de los alqunilciclopropanocarbonitrilos, principalmente el análisis de la diastereoselectividad y el mecanismo de la reacción.

De esta manera, se ha podido comprobar para los distintos disolventes empleados, que la reacción de ciclopropanación entre complejos alqunilcarbeno de Fischer de cromo y acrilonitrilo presenta un cambio en la diastereoselectividad del proceso respecto al acrilato de metilo. Este cambio ha podido ser confirmado mediante la asignación de la configuración relativa de los dos diastereoisómeros a través de experimentos de crecimiento de ¹H-NOE selectivo, lo que ha permitido corregir la asignación original.

Por otra parte, se ha conseguido localizar y caracterizar mediante cálculos teóricos un camino de reacción, hasta entonces no encontrado, para ambas olefinas electrófilas. Esto permite corregir el mecanismo propuesto por Cesa y Casey, vigente hasta hoy en día, en el que formula una reacción de cicloadición {2+2} para generar un intermedio de tipo metalaciclobutano. En su lugar, tiene lugar una inserción formal por parte de la olefina en el enlace Cr-C, etapa limitante de la velocidad de reacción, que lleva asociado un estado de transición de tipo, en este caso sí, metalaciclobutano.

En siguiente lugar, los cálculos teóricos para el acrilonitrilo predicen lo que se ha observado experimentalmente. El diastereoisómero que se forma mayoritariamente en disolución es el que presenta la configuración (*S**, *S**), y lleva asociado una energía de activación de 1.6 Kcal mol⁻¹ más baja que el otro diastereoisómero. Sin embargo, los resultados teóricos obtenidos para el acrilato de metilo, desde el punto de vista cinético (atendiendo al $\Delta\Delta G_{\text{solv}}^{\ddagger}$ entre ambos diastereoisómeros) no responden de igual manera a los resultados experimentales observados. De todas maneras, atendiendo al perfil de reacción del acrilonitrilo es preciso incluir la posibilidad de un proceso reversible, que en caso de aplicarse al acrilato de metilo explicaría la formación mayoritaria del

diastereoisómero de configuración (S^* , S^*), producto del control termodinámico de la reacción. Esta hipótesis tiene aún más sentido si se tiene en cuenta que la disociación del ligando CO aquí no estudiada, presenta una barrera de activación elevada³¹ (≈ 33 Kcal mol⁻¹ en fase gas). Esto implicaría que presumiblemente, el estado de transición asociado a dicha etapa sería el punto más alto en energía del perfil de reacción del proceso global, y por lo tanto, sería plausible pensar que habría suficiente energía para establecerse un equilibrio termodinámico entre los productos de la reacción, a través del intermedio inicial de coordinación de la olefina al centro metálico.

5. REFERENCIAS Y NOTAS

- (1) (a) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2256. (b) D. Garayalde, C. Nevado, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 1462. (c) L.-P. Liu, G. B. Hammond, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3129. (d) J. Xie, C. Pan, A. Abdukader, C. Zhu, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5245. (e) Y. Wang, L. Zhang, in *Catalytic Cascade Reactions*, 1st Edition, (Eds: P.-F. Xu, W. Wang), John Wiley & Sons, Inc., **2014**, 145. (f) M. E. Muratore, A. Homs, C. Obradors, A.M. Echavarren, *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 3066.
- (2) H. Schmidbaur, *Naturwiss. Rundsch.* **195**, *48*, 443.
- (3) D. J. Gorín, F. D. Toste, *Nature* **2007**, *446*, 395.
- (4) K. S. Pitzer, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 271.
- (5) W. Nakanishi, M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1446.
- (6) A. Fürstner, P. W. Davies, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3410.
- (7) S. Shambayati, W. E. Crowe, S. L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 256.
- (8) Para revisiones de síntesis de heterociclos catalizadas por oro, ver: (a) S. F. Kirsch, *Synthesis*, **2008**, 3183. (b) N. T. Patil, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3395. (c) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7847. (d) H. C. Shen, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3385. (e) M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 6536. (f) A. S. K. Hashmi, *Pure Appl. Chem.* **2011**, *82*, 657.
- (9) E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 1273.
- (10) Revisiones: (a) M. Brookhart, W. B. Studabaker, *Chem. Rev.* **1987**, *87*, 411. (b) D. F. Harvey, D. M. Sigano, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 271.
- (11) C. P. Casey, N. L. Hornung, W. P. Kosar, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4908.
- (12) (a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2315. (b) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Organometallics* **1990**, *9*, 3133.
- (13) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 1129.

- (14) (a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2315. (b) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Organometallics* **1990**, 9, 3133.
- (15) (a) A. Wienand, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 957. (b) M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Synlett* **1995**, 625.
- (16) D. F. Harvey, K. P. Lund, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8916.
- (17) (a) M. Buchert, H.-U. Reissig, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2319. (b) M. Buchert, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1992**, 125, 2723. (c) M. Buchert, M. Hoffmann, H.-U. Reissig, *Chem. Ber.* **1995**, 128, 605.
- (18) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, P. García-García, E. Aguilar, I. Merino, *Chem Eur. J.* **2006**, 12, 303.
- (19) J. Barluenga, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, S. García-Granda, R. Santiago-García, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10494.
- (20) C. P. Casey, M. C. Cesa, *Organometallics*, **1982**, 1, 87.
- (21) E. O. Fischer, K. H. Dötz, *Chem. Ber.* **1972**, 105, 3966.
- (22) (a) C. Alvarez Toledano, H. Rudler, J.-C. Daran, Y. Yeanin, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 574. (b) C. P. Casey, N. W. Vollendorf, K. J. Haller, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3754. (c) C. P. Casey, A. J. Shusterman, *Organometallics* **1985**, 4, 736. (d) J. Barluenga, J. M. Monserrat, J. Flórez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1068.
- (23) (a) J. Barluenga, A. Fernández-Acebes, A. A. Trabanco, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7591. (b) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco, A. Fernández-Acebes, J. Flórez, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8145. (c) J. Barluenga, S. López, A. A. Trabanco, J. Flórez, *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4723.
- (24) J. Barluenga, S. Martínez, A. L. Suárez-Sobrino, M. Tomás, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5948.

- (25) J. Barluenga, M. A. Fernández-Rodríguez, F. Andina, E. Aguilar, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10978.
- (26) Excepto para $Z = \text{CN}$ en el que el diastereisómero con una disposición relativa *cis* entre los sustituyentes Z y alquino tiene configuración (R^* , S^*) debido a un cambio en el orden de prioridad de sustituyentes.
- (27) (a) J. M. Fernández-García, P. García García, M. A. Fernández-Rodríguez, A. Pérez-Anes, E. Aguilar. *Chem. Comun.* **2013**, 49, 11185. (b) E. M. Otero, J. M. Fernández-García, M. A. Fernández-Rodríguez, E. Aguilar, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 195.
- (28) L. Fernández-García. *Trabajo Fin de Máster*, Oviedo, **2013**.
- (29) J. M. Fernández-García. *Tesis Doctoral*, Oviedo, **2013**.
- (30) El análisis configuracional de los metoxialquinoilciclopropilcarbonitrilos se expondrá detalladamente en la siguiente sección 2.2.
- (31) M. Solà, M. Duran, M. Torrent, *Computational Modeling of Homogeneous Catalysis* [F. Maseras, A. Lledós (eds.)], Kluwer Academic Publishers, 2002, 269.
- (32) Para una descripción de la metodología teórica empleada, ver: F. Jensen, *Introducción a la Química Computacional*, 2nd Ed., Wiley, **2007**.
- (33) M. J. Frisch, *Gaussian 09, Revision B.01*, Gaussian Inc., Wallingford CT, **2010**.

6. APÉNDICE DE ESPECTROS

