

MEMORIAS
DE LA
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES
DE
M A D R I D
—
SERIE DE CIENCIAS FISICO-QUIMICAS
TOMO IX

MEMORIAS
DE LA
REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES

DE
M A D R I D

SERIE DE CIENCIAS FISICO-QUIMICAS

TOMO IX

CICLOADICIONES (2+2) ZWITTERIONICAS

P O R

JOAQUIN PLUMET ORTEGA



M A D R I D
DOMICILIO DE LA ACADEMIA
VALVERDE, 22 - TELEFONO 221 25 29

1 9 7 9

**ES PROPIEDAD DE LA REAL ACADEMIA DE CIENCIAS
EXACTAS, FISICAS Y NATURALES DE MADRID**

ISBN: 84-600-1581-5
Depósito Legal M. 41288 - 1979

REALIGRAF, S. A. - Burgos, 12 - Tel. 442 99 84 - MADRID-29

"Aprendamos a soñar ... y quizás luego sepamos la verdad".

F. August Kekulé.

Introducción

Las reacciones de cicloadición (2+2) (1) responden al esquema general indicado en la figura 1.

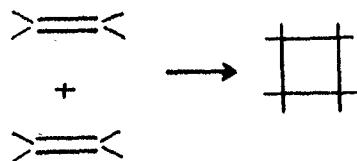


Figura 1

Las consideraciones basadas en la simetría de los orbitales para este tipo de cicloadiciones, preveén que la reacción concertada, térmica, está prohibida en condiciones $\pi_{2s} + \pi_{2s}$ y permitida en condiciones $\pi_{2a} + \pi_{2s}$.

Sin embargo, la aproximación indicada (antara facial en uno de los componentes) (Fig.2) trae consigo una considerable distorsión de los OM interaccionantes (en la figura se han indicado las interacciones de los OM fronterizos) que hacen poco probable este tipo de mecanismo.

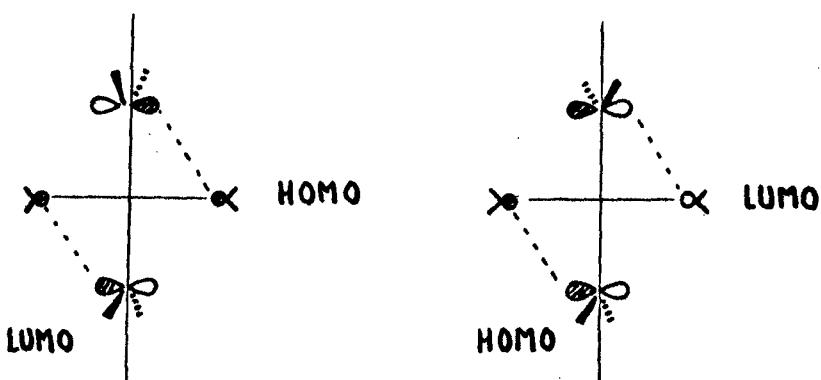


Figura 2

Así pues, en este tipo de reacciones el proceso concernido será difícil de llevar a cabo y la reacción transcurrirá a través de un mecanismo por etapas que puede, a su vez, corresponder a dos situaciones límite (Fig. 3): a) un intermedio de tipo biradicálico o b) un intermedio de tipo 1,4 dipolar (zwitteriónico) (3).

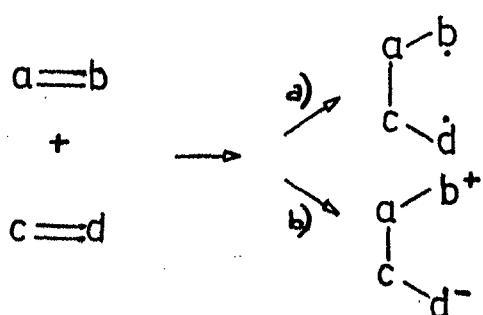


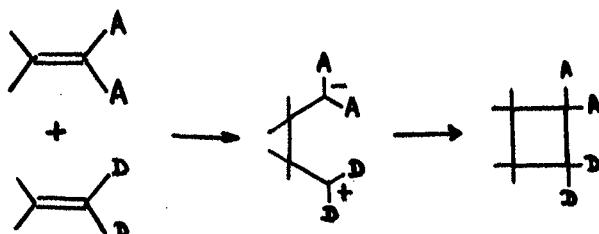
Figura 3

En el presente trabajo vamos a ocuparnos solamente de aquellas cicloadiciones (2+2) en las cuales los datos experimentales apoyan de una manera decisiva la presencia de un intermedio de tipo zwitteriónico.

CICLOADICIONES (2+2) VIA INTERMEDIOS ZWITTERIONICOS

Si una reacción de cicloadición (2+2) sigue el camino de reacción esquematizado en b) (figura 3), el proceso estará favorecido si existen sustituyentes capaces de estabilizar las cargas positiva y negativa del dipolo, es decir, cuando uno de los compuestos olefínicos tenga grupos sustituyentes fuertemente atractores de electrones, que podrán estabilizar el extremo negativo del dipolo, y el otro tenga grupos fuertemente electrodonadores, que estabilizarán el extremo positivo. En estas condiciones, la reacción de cicloadición procede con buen rendimiento y en condiciones generalmente suaves.

Naturalmente la regioselectividad del proceso queda definida de acuerdo con lo dicho (Fig.4).



A——— acceptor electrónico

D——— donador electrónico

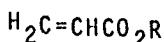
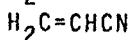
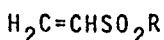
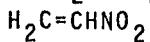
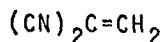
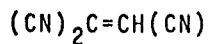
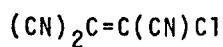
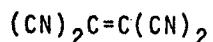
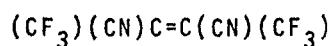
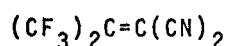
Figura 4

En la tabla 1 se da una relación de olefinas típicas participantes en estos procesos, ordenadas aproximadamente según su reactividad:

Tabla 1

Componentes deficientes
electrónicos

Componentes excedentes
electrónicos



Enaminas

Eteres enólicos

Tioéteres enólicos

Dienos trans-fijos

Dobles enlaces conjugados
con sistemas aromáticos

Antes de entrar a considerar los aspectos mecanísticos de estos procesos, vamos a considerarlos brevemente bajo el punto de vista preparativo.(*)

a) Enaminas

Las enaminas derivadas de aldehídos reaccionan con una amplia variedad de olefinas electrófilas para formar ciclobutanos. La tendencia a reaccionar de las enaminas en este tipo de cicloadiciones es la más alta conocida y así, las reacciones se llevan a cabo en condiciones más suaves que para las restantes olefinas ricas en electrones citadas.

Así mismo, estas enaminas reaccionan con olefinas electrodeficientes como el nitrilo acrílico o el acrilato de metilo conduciendo a buenos rendimientos en ciclobutanos; en sí milares condiciones, estos compuestos no reaccionan con ninguna otra olefina rica en electrones de las citadas en la Tabla 1.

En las tablas 2 y 3 se incluyen algunos ejemplos de estas reacciones.

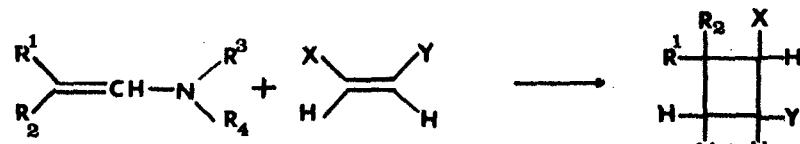
En el caso de enaminas derivadas de cetonas cíclicas, los ciclobutanos formados son térmicamente inestables y revierten fácilmente a los productos de partida, o bien se transforman en una nueva enamina por desplazamiento de hidrógeno en el

(*) Independientemente del valor preparativo de estas cicloadiciones para la síntesis de los ciclobutanos a que conducen, conviene recordar las aplicaciones sintéticas de los propios ciclobutanos como productos de partida en la síntesis de dienos, vía formación de ciclobutanos y apertura electrocíclica de los mismos.

Lit.: Ref. (18). Véase también: A.P. Krapcho, Synthesis, 77 (1978) y referencias allí citadas. Ver también más adelante.

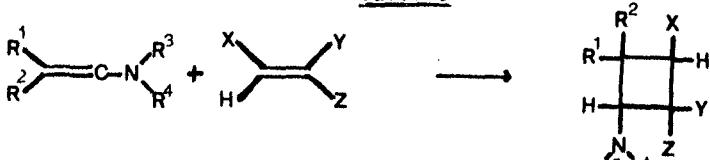
intermedio dipolar: (esquema 1. Ref. 7)

Tabla 2

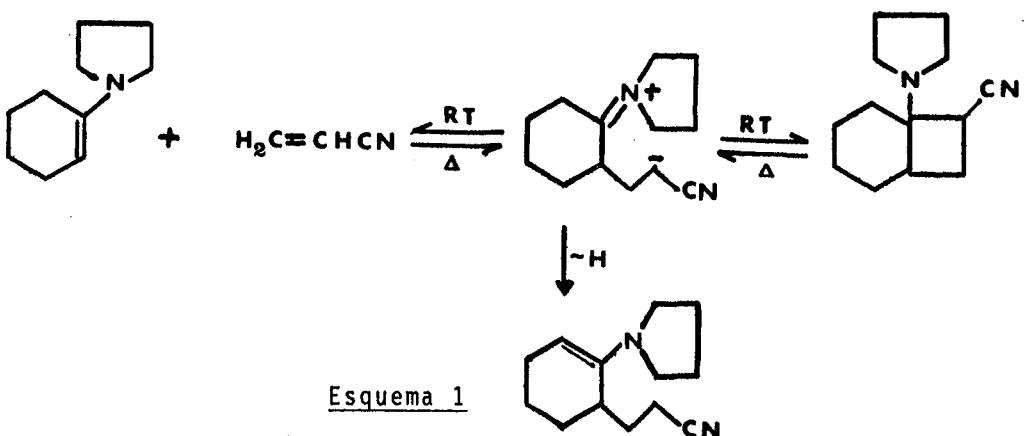


<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Rto(%)</u>	<u>Referencia</u>
Me	Me	Me	Me	H	CN	64	4
Me	Me	-(CH ₂) ₅ -		H	CO ₂ CH ₃	72	4
Me	Me	-(CH ₂) ₅ -		Ph	NO ₂	68	4
Me	Me	Me	Me	Ph	NO ₂	94	4
Me	Me	Me	Me	H	SO ₂ CH ₃	91	4
Me	Me	Me	Me	CN	CN	73	4
Me	Ph	Me	Me	H	CO ₂ CH ₃	83	4
Me	Me	Me	-CH ₂ Ph	CO ₂ CH ₃	CO ₂ CH ₃	41	4

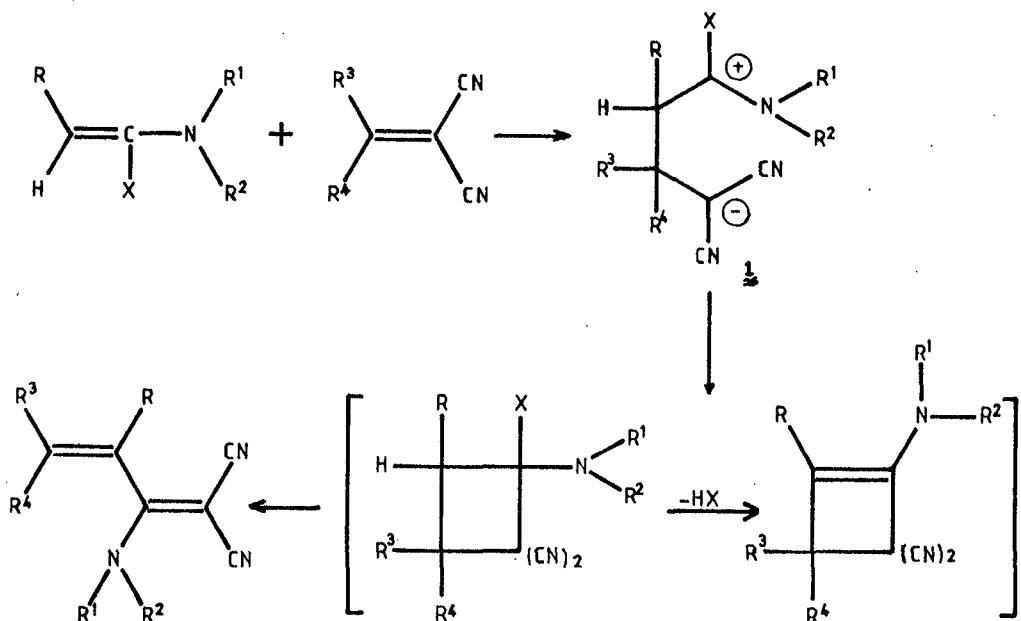
Tabla 3



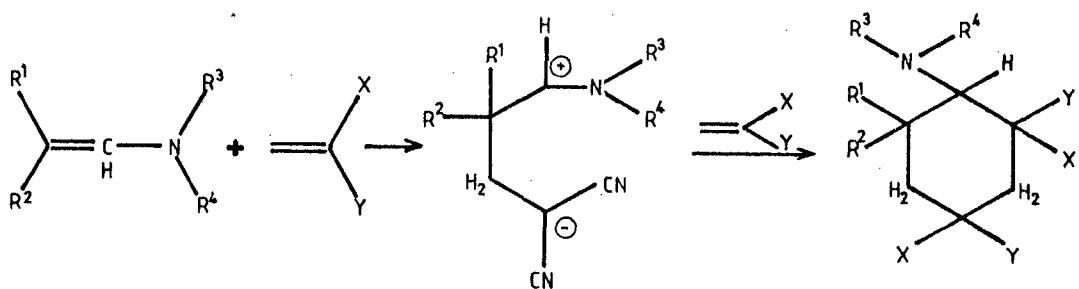
<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>X</u>	<u>Y</u>	<u>Z</u>	<u>Referencia</u>
Me	Me	Me	Me	CO ₂ Me	CN	CO ₂ Me	5
Me	Me	Me	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	5
H	H	Me	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	6
H	Me	Me	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	6



En algunos casos en que el intermedio dipolar está muy bien estabilizado, ha podido procederse a su aislamiento. Así, por ejemplo, el dipolo 1 (esquema 2) ha podido aislarse a $\sim -40^{\circ}\text{C}$. A temperaturas más altas, sin embargo, se forman los correspondientes ciclobutanos, térmicamente inestables, que se transforman en los correspondientes ciclobutenos. La apertura electrocíclica de éstos conduce a dienos conjugados, que son, de hecho, los productos obtenidos. (1c).



Es también muy frecuente que el 1,4 dipolo intermedio reaccione con una segunda molécula del componente electrodeficiente para formar el ciclo de seis eslabones termodinámicamente más estable (4,6,8) (esquema 3).

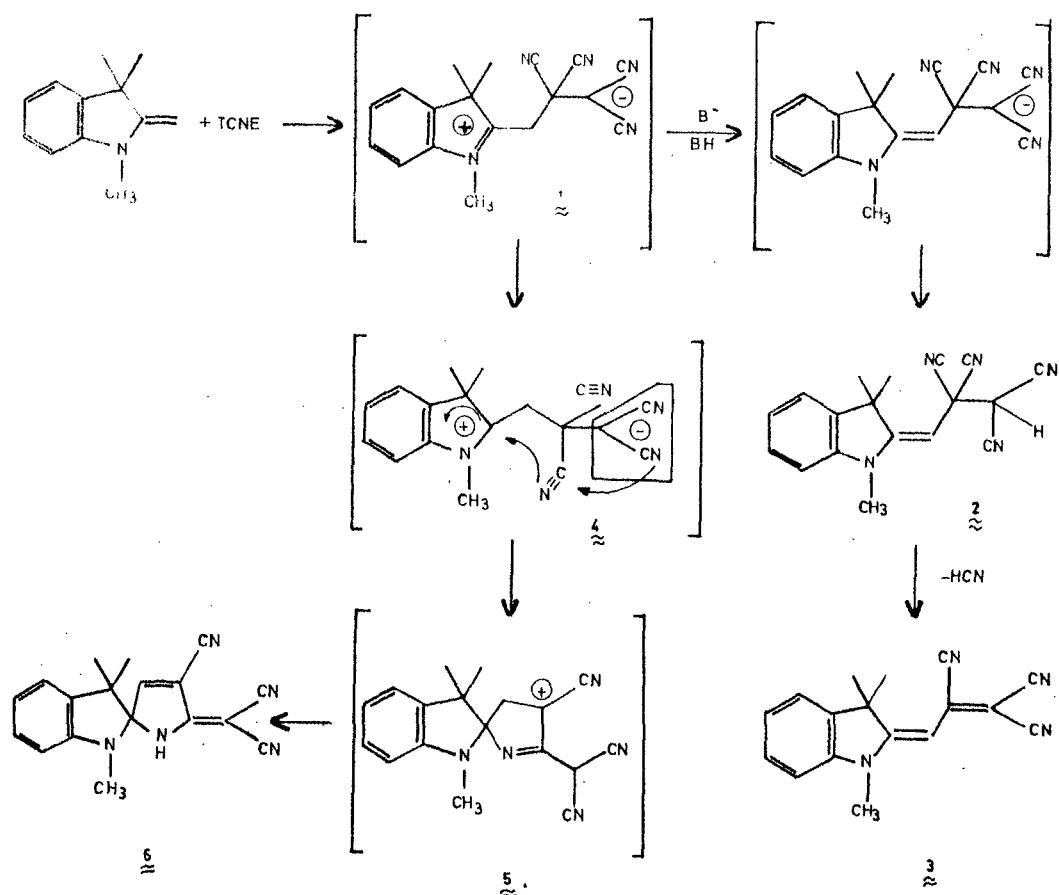


Esquema 3

Un caso de interés lo constituye la cicloadición de la base de Fischer (1,3,3-trimetil-2-metilenindolina) a TCNE (9). En esta reacción se considera que la primera etapa es la formación de un intermedio dipolar 1 (esquema 4).

En presencia de una base (por ejemplo, el exceso de enamina presente cuando el TCNE se adiciona sobre la base de Fischer) tiene lugar una desprotonación en la posición β respecto al nitrógeno enamínico con formación del compuesto 2 que pierde HCN para dar 3, uno de los productos observados.

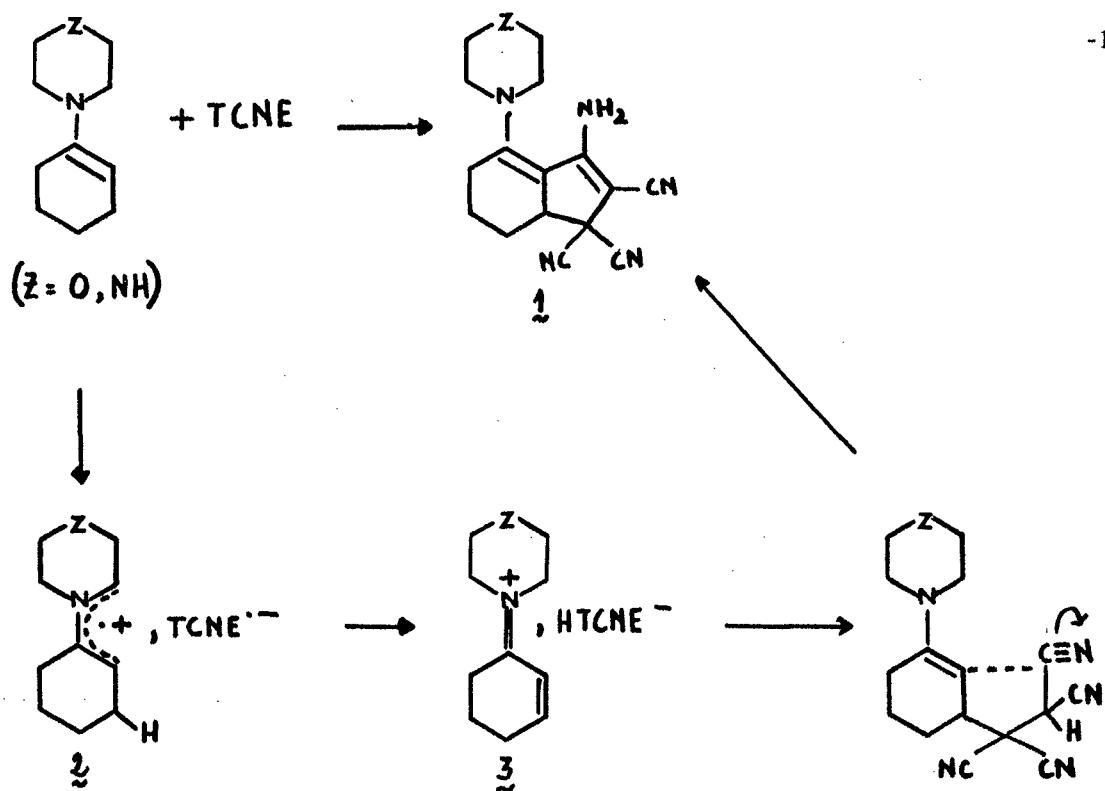
En caso de que la reacción se efectue en ausencia de base, es decir, añadiendo la enamina sobre el TCNE, la formación del compuesto espiránico 6 implica una isomerización de esqueleto sobre el dipolo 1. En opinión de los autores, tiene lugar una emigración de un grupo dicianometilideno hacia un grupo nitrilo vecino(4) con subsiguiente formación de un enlace entre el nitrógeno de este grupo nitrilo y el carbono 2 del ciclo de indolina. Se forma así un segundo dipolo 5 que se transforma tautoméricamente en el espirano 6.



Esquema 4

Los mismos autores (10) han estudiado la reacción entre el TCNE y enaminas derivadas de la ciclohexanona, que conducen a los sistemas 1 (esquema 5). Para los autores, la reacción transcurre a través de un proceso de transferencia electrónica con formación de la especie radical-iónica 2, detectada por RPE. La rotura homolítica de un enlace C-H alílico, forma 3 que evoluciona al producto observado.

La importancia del proceso radica fundamentalmente en que constituye el primer ejemplo descrito de la reactividad del carbono y en sistemas enamínicos.

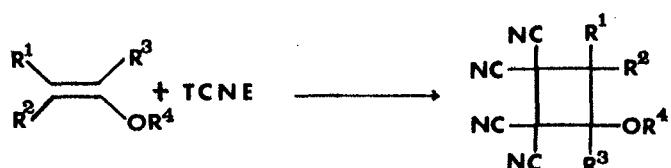


b) Eteres y tioéteres enólicos.

Los éteres enólicos reaccionan con olefinas electrodeficientes para formar los correspondientes ciclobutanos, en condiciones suaves y generalmente con buenos rendimientos. Algunos ejemplos se dan en la tabla 4.

Tabla 4

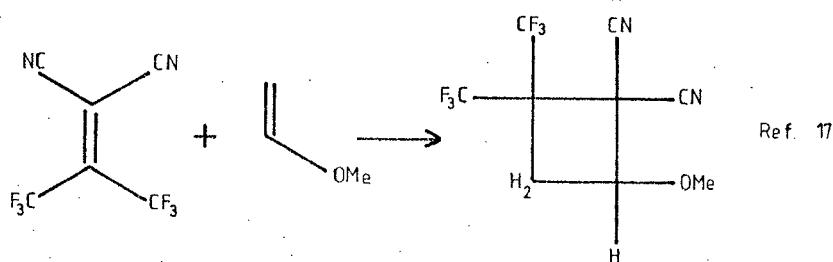
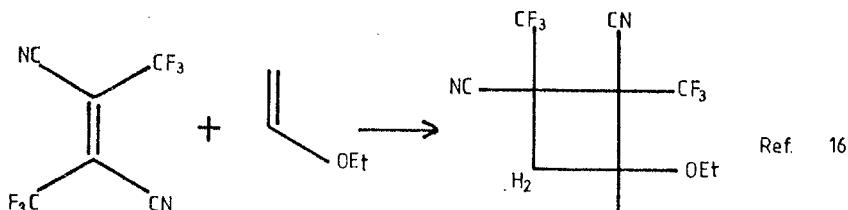
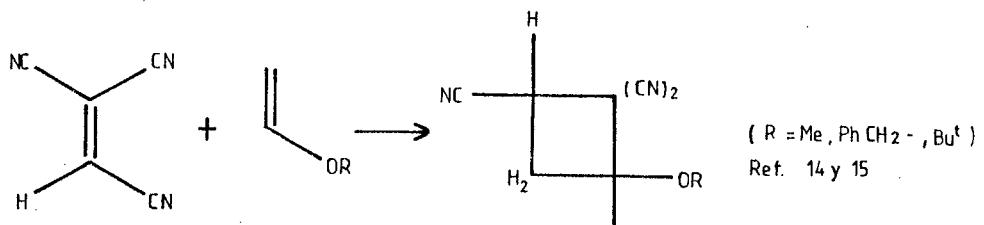
a) Cicloadiciones de éteres enólicos a TCNE



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Rf.</u>
H	H	H	Me	11
H	H	H	Et	11,12
H	H	H	PhCH ₂	11

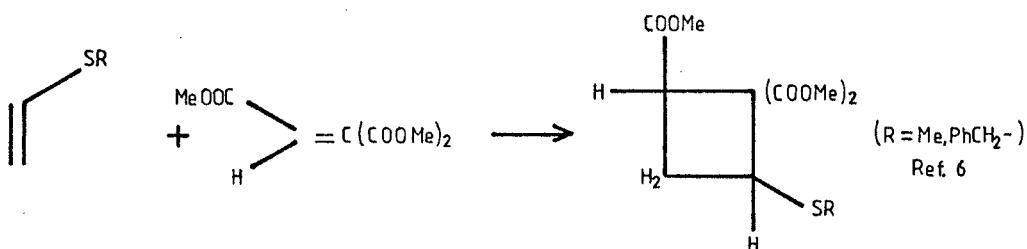
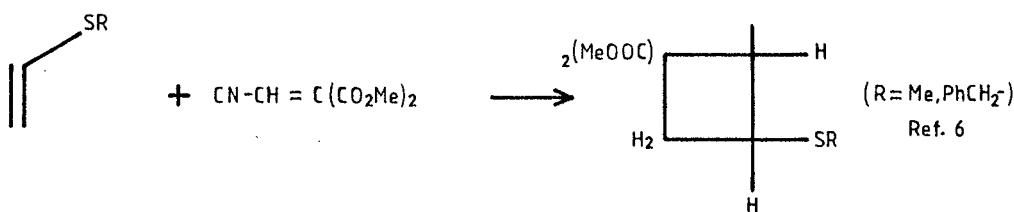
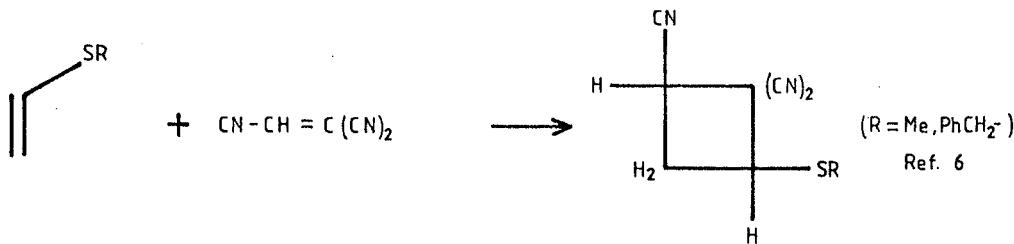
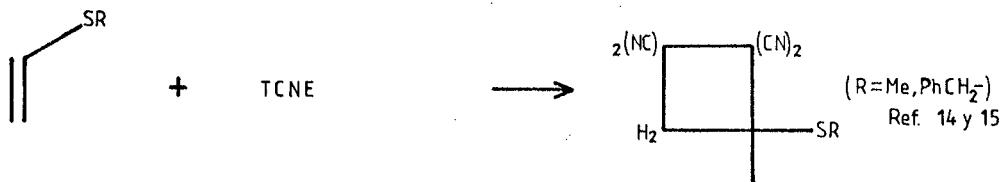
<u>R</u> ¹	<u>R</u> ²	<u>R</u> ³	<u>R</u> ⁴	<u>Rf.</u>
H	H	H	ClCH ₂ CH ₂	11, 13
H	H	H	Ph	13
H	H	H	nC ₄ H ₉	13
H	H	H	ciclo C ₆ H ₁₁	13
H	H	H	Bu ^t	13
Et	H	H	Me	13
Et	H	H	Et	13
Et	H	H	Pr ⁱ	13
Et	H	H	Bu ^t	13
Me	H	H	Et	13
n-C ₄ H ₉	H	H	Et	13
Pr ⁱ	H	H	Et	13
Me	H	H	Me	13
Me	H	H	p(OCH ₃)C ₆ H ₄	13
Me	H	H	Pr ⁱ	13
H	H	Ph	Me	13

b) Cicloadiciones de éteres enólicos con otras olefinas ricas en electrones.



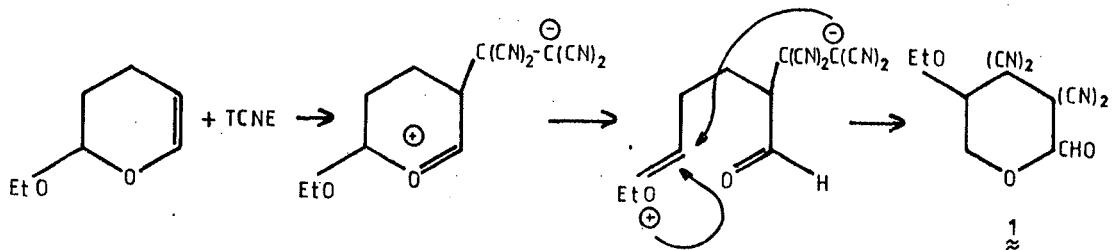
En el caso de los tioéteres enólicos, las condiciones de reacción y los rendimientos son muy similares (Tabla 5).

Tabla 5



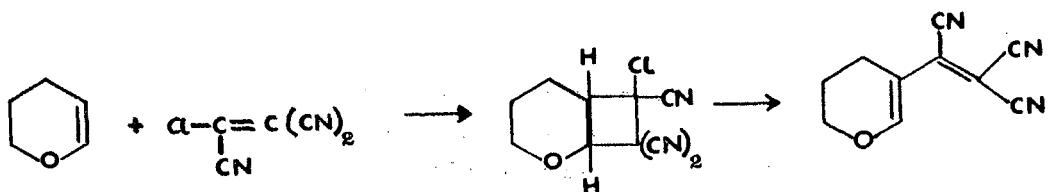
En todas estas reacciones se desarrolla, en el momento de mezclar los reactivos, una coloración más o menos intensa, atribuida a la formación de un complejo de transferencia de carga entre los dos alquenos. La desaparición del color así producido, permite seguir el curso del proceso (normalmente la reacción se da por concluida cuando la coloración ha desaparecido totalmente) y ha sido la base de un elegante método para el estudio cinético de estas reacciones (véase más adelante).

Una reacción aparentemente anómala tiene lugar en el caso de la cicloadición de TCNE a 3,4-dihidro-2-etoxy-2H-pirano (esquema 6) (11). En este caso, no se obtiene el ciclobutano esperado, sino el compuesto 1, probablemente de acuerdo con el mecanismo indicado:



Esquema 6

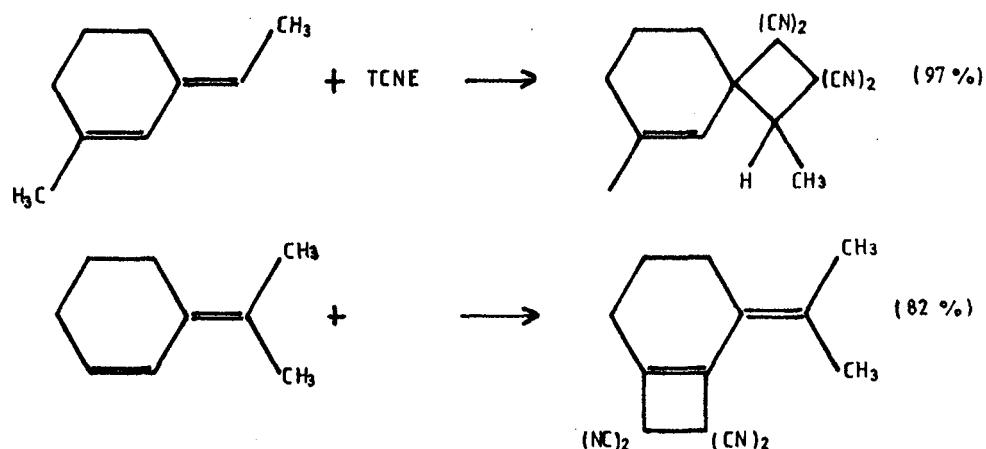
En el caso de la reacción de éteres enólicos y cloruro de tricianovinilo (18), los aductos formados no son, normalmente, estables y pierden fácilmente HCl para formar el correspondiente dieno. Así, en el caso de la cicloadición de cloruro de tricianovinilo y dihidropirano (esquema 7).



Esquema 7.

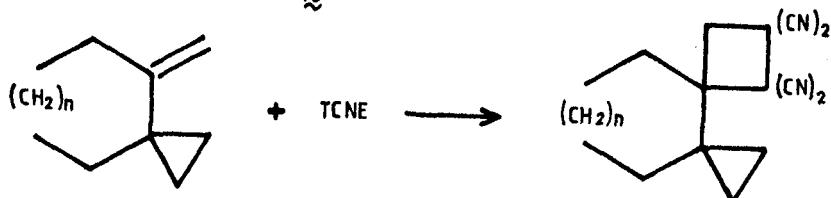
c) Dienos de configuración trans-fija.

En el caso de los dienos de configuración trans fijada, como es por ejemplo la situación del 3-metilenciclohexeno, el tetracianetileno no conduce, naturalmente, al aducto Diels-Alder, sino al ciclobutano procedente de la cicloadición (2+2) al doble enlace exocíclico o bien, si éste está muy impedido al endocíclico (1d,19) (esquema 8) (*).



Esquema 8.

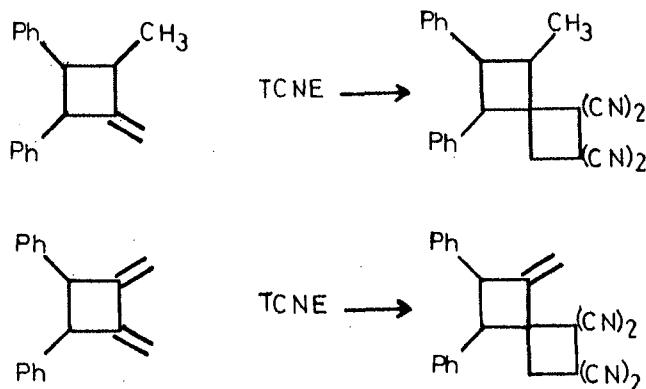
(*) Recientemente (M. Langbeheim y S. Sarel: T. Letters 1219 (1978) se ha publicado la reacción de cicloadición entre el sistema de tipo I y TCNE.



I

Este tipo de reacciones corresponden a un sistema en el cual la carga positiva del zwitterión intermediario está estabilizada por la presencia de un resto ciclopropilo. (Confirmar: S. Nishida, I. Moritani, T. Teraji: J. Org. Chem. 38, 1878 (1973)).

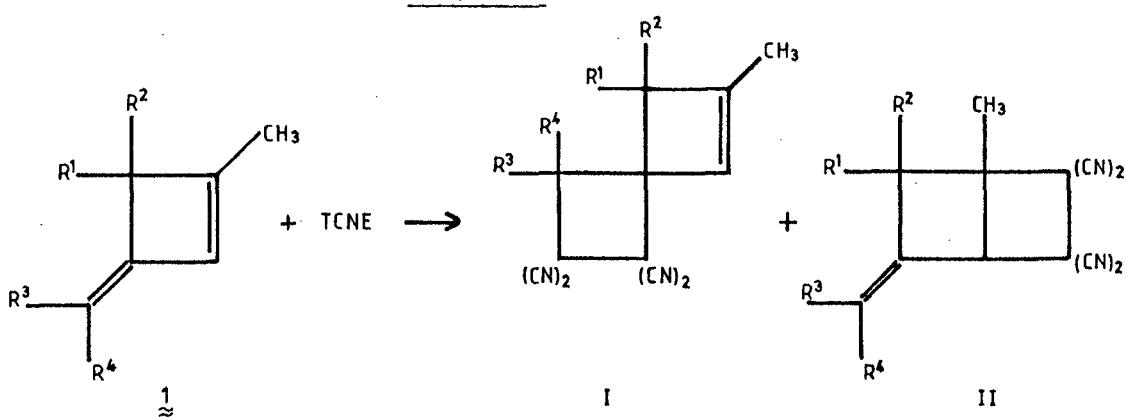
Lo mismo sucede en el caso de cicloadiciones a dienos ciclobutánicos, con formación del correspondiente espirociclobutano (esquema 9) (19).



Esquema 9.

Un caso interesante de variación de la regioselectividad de la reacción con el grado de impedimento del doble enlace se da en los casos de la cicloadición de TCNE al sistema 1 (Tabla 6) (20).

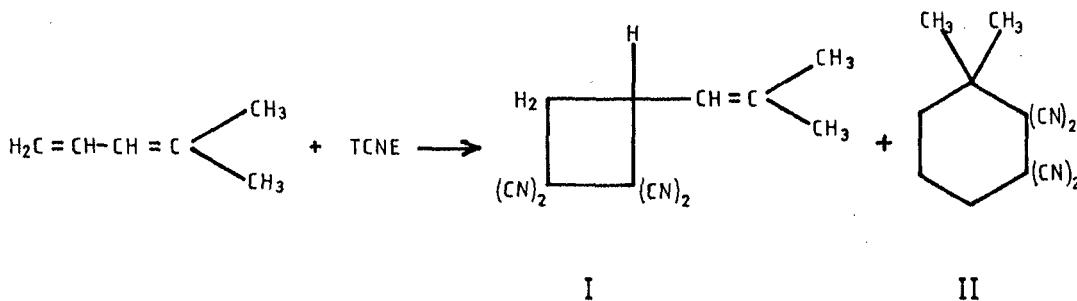
Tabla 6.



<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>Rto. global</u>	<u>% I</u>	<u>% II</u>
H	H	H	H	72	100	-
CH ₃	CH ₃	H	H	88	100	-
CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	71	20	80

En el caso de llevarse a cabo la reacción de cicloadición con dienos impedidos, compiten los procesos (2+2) y (4+2) (21). Se ha comprobado que los porcentajes de los productos dependen, en cierta extensión, de la polaridad del disolvente (esquema 10).

Esquema 10



Disolvente	% I	% II
Nitrometano	100	0
THF	69	11

d) Dobles enlaces conjugados con sistemas aromáticos (Tabla 7)

En estos casos, las reacciones están prácticamente limitadas a las dos olefinas con mayor carácter electrodeficiente que se conocen: el tetracianetileno y el 1,1-dicin-2,2-bis-(trifluorometil)-etileno. En el caso de las reacciones con derivados del estireno, las condiciones son muy suaves y los rendimientos satisfactorios. Obsérvese, sin embargo, que el proceso es muy sensible al impedimento estérico de la olefina (entr. 2,3 y 4) hasta el punto de que en el caso del 1-(p-metoxifenil)-2,2-dimetiletileno, no hay reacción con TCNE (11).

El carácter polar del proceso, se pone de manifiesto, aunque sea de manera cualitativa, al considerarse los resultados de las entradas 7,8 y 9. A igualdad de otras condiciones (entradas 7 y 8) el rendimiento de los procesos aumenta con el disolvente polar acetonitrilo respecto al obtenido cuando la reacción se lleva a cabo con el disolvente menos polar 1,2-dcloroetano. La entrada 9 proporciona también resultados significativos. Así, si la reacción del 1-vinilpireno con TCNE se lleva a cabo en benceno, hacen falta 96 horas para obtener un

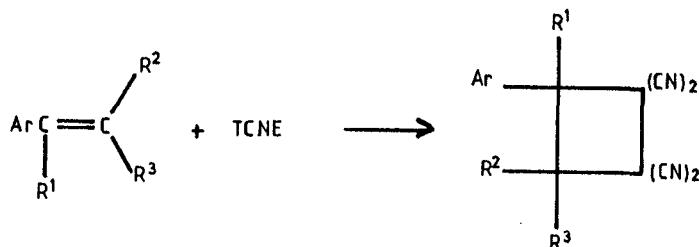
81% de rendimiento, mientras que la misma reacción en acetonitrilo conduce a 69% del aducto en una hora.

Tabla 7

Cicloadiciones a dobles enlaces conjugados con sistemas aromáticos.

1) TCNE.

a) Derivados del estireno.



<u>Ent.</u>	<u>Ar.</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>Rto.</u>	<u>Rf.</u>
1	pMeOC ₆ H ₄ -	H	H	H	93%	11
2	pMeOC ₆ H ₄ -	H	Me	H	85%	11
3	pMeOC ₆ H ₄ -	Me	H	H	69%	11
4	pMeOC ₆ H ₄ -	Me	Me	H	45%	11
5	o-MeOC ₆ H ₄	Me	H	H	63%	11

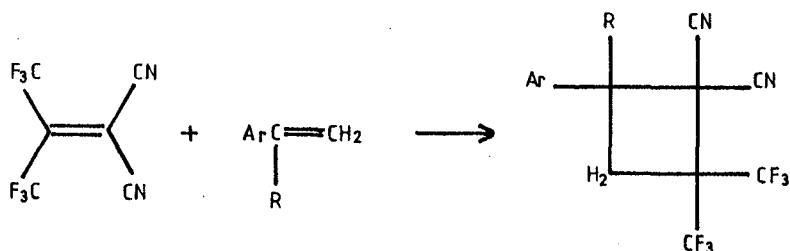
b) Dobles enlaces conjugados con sistemas aromáticos condensados.

	<u>Disolv.</u>	<u>Tpo. reacción (h).</u>	<u>T^a(°C)</u>	<u>Rto(%)</u>	<u>Rf.</u>
	DCE	30	83-84	0	22
7. Acenaftileno + TCNE — AN	AN	20	86	9	22
	AN	30	86	16	22
8. Indeno + TCNE — AN	DCE	30	83-84	0,5	22
	AN	20	86	15	22
9. 1-vinilpireno + TCNE — DCE	AN	30	86	29	22
	DME	*	Reflujo	*	23
	Be	96	19	81	22
9. 1-vinilpireno + TCNE — AN	DCE	1	15	68	22
	AN	1	15	69	22

c) dobles enlaces conjugados con sistemas aromáticos no bencénicos.

	<u>Disolv.</u>	<u>Tpo.reacción (h).</u>	<u>T^a.(°C)</u>	<u>Rto.(%)</u>	<u>Rf.</u>
10. Vinilferroceno -----	Be	2	25	55	22
	Be	5	25	75	22
	Be	24	25	94	22

2) 1,1-diciano-2,2-bis-(trifluorometil)-etileno con derivados del estireno (**)



<u>Ent.</u>	<u>Ar.</u>	<u>R.</u>	<u>Rto.</u>	<u>Rf.</u>
12	Ph	H	88%	17
13	Ph	Me	80%	17
14	MeOPh	H	85%	17

DCE: 1,2-dicloroetano; AN: acetonitrilo; DME: 1,2-dimetoxietano; Be: benceno.

* Dato sin especificar en la literatura original

** La orientación de la cicloadición no está determinada inequívocamente en la literatura original.

Mecanismo zwitteriónico para las (2+2) cicloadiciones entre olefinas ricas y pobres en electrones. TCNE y éteres enólicos como modelo mecanístico.

Los progresos más importantes en el estudio del mecanismo de las (2+2) cicloadiciones entre olefinas ricas y pobres en electrones se deben fundamentalmente a las investigaciones de R. Huisgen y col. (25), tomando como modelo mecanístico para estos procesos las cicloadiciones (2+2) entre TCNE y éteres enólicos.

Clásicamente, los métodos generales para la determinación experimental de un mecanismo de reacción son, entre otros, los siguientes:

- a) Aislamiento o detección de un intermedio de reacción.
- b) Determinación de la estereoselectividad o estereoespecificidad del proceso.
- c) Determinación del efecto de los sustituyentes sobre el curso de la reacción.
- d) Efecto de la polaridad del disolvente sobre la velocidad del proceso.
- e) Medida de los parámetros de activación.

En lo que sigue vamos a comentar la aplicación de cada uno de estos métodos a la investigación del mecanismo de las (2+2) cicloadiciones con el modelo TCNE-éteres enólicos.

Una reacción por etapas, a diferencia de un proceso concertado, transcurre a través de intermedios discretos más o menos estables. Si en un proceso determinado; del que no se sabe si es concertado o por etapas, puede caracterizarse un intermedio por un método que no afecte a su mecanismo, quedará definitivamente probado que se trata de una reacción por etapas (27).

En el caso de las cicloadiciones (2+2) vía intermedios zwitteriónicos, se han ensayado dos métodos para la captura del zwitterión:

- 1) Captura por reacción con alcoholes y 2) captura vía cicloadiciones 1,4-dipolares.

1-) Captura por reacción con alcoholes.

Cuando las reacciones entre TCNE y éteres enólicos se llevan a cabo en medios alcohólicos, se obtienen, junto con los esperados ciclobutanos, los aductos 1:1:1 (TCNE: éter enólico: alcohol), (28) (esquema 11, tabla 8) , siendo éstos últimos los productos mayoritarios presentes en la mezcla de reacción.

Esquema 11

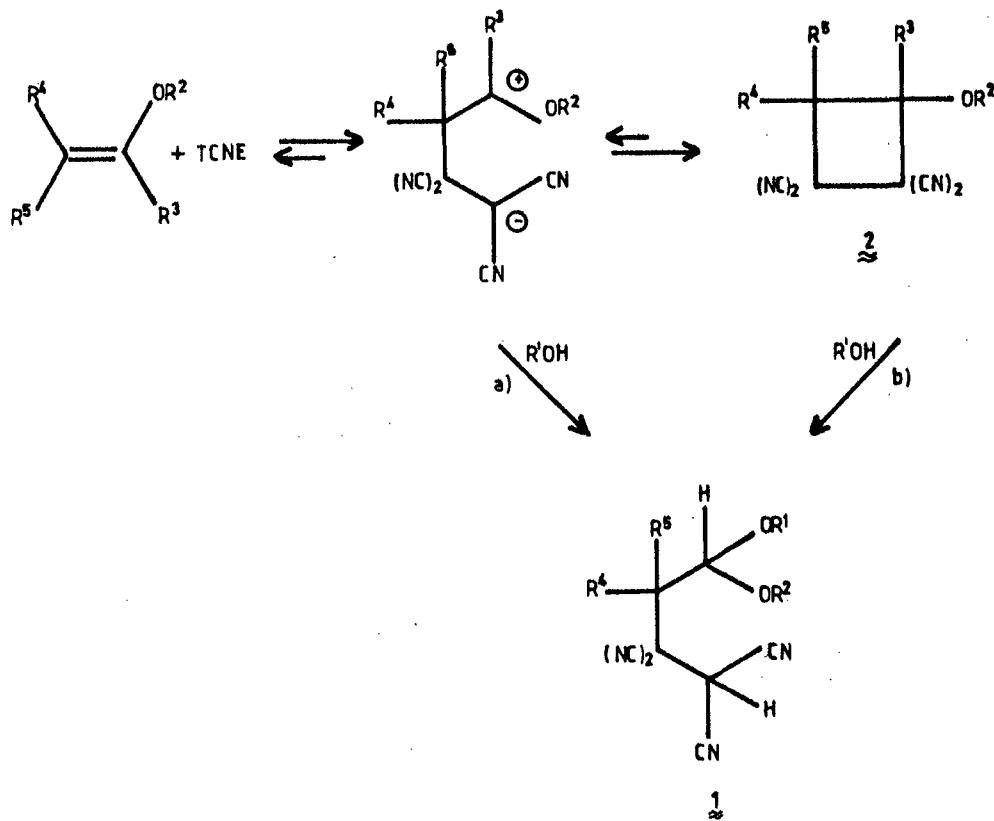
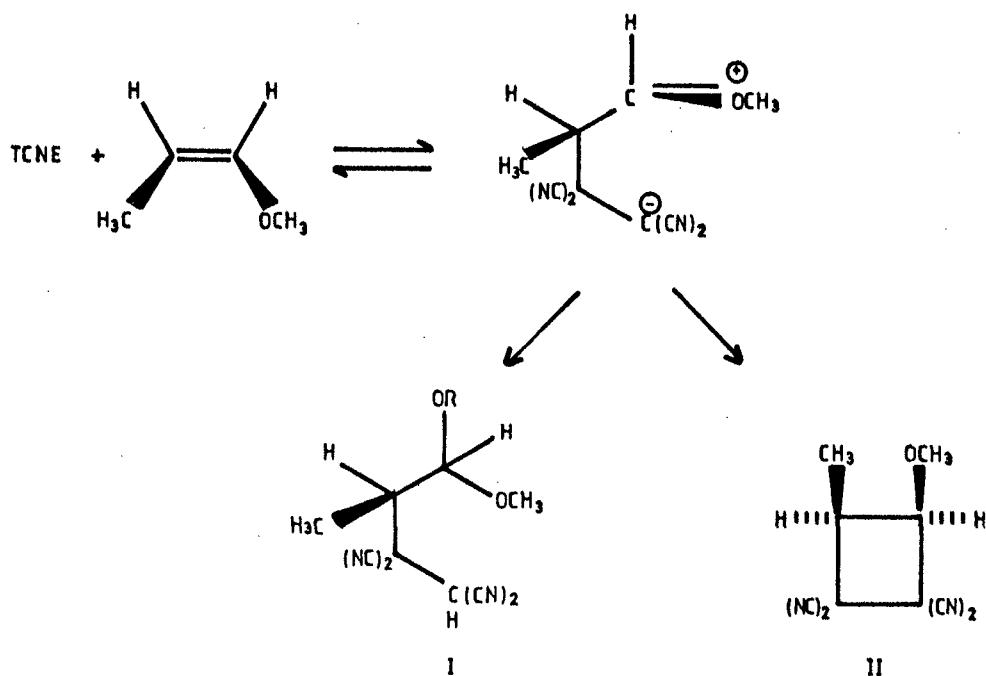
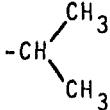
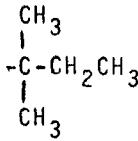


Tabla 8.

<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>R⁴</u>	<u>R⁵</u>	<u>Rto. global (1+2)%</u>
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	H	H	98
C ₂ H ₅	CH ₃	H	H	H	99
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	H	100
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	91
CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	H	88
C ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	92
i-C ₃ H ₇	CH ₃	H	CH ₃	H	91
t-C ₄ H ₉	CH ₃	H	CH ₃	H	98
(CH ₃) ₂ CC ₂ H ₅	CH ₃	H	CH ₃	H	98
s(+)-secC ₄ H ₉	CH ₃	H	H	CH ₃	-
CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	86
C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	99
CH ₃	C ₂ H ₅	H	CH ₃	CH ₃	98
CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	97

La competencia entre los procesos de formación del acetato y del ciclobutano, varía con el resto alcoxilo procedente del alcohol (28):

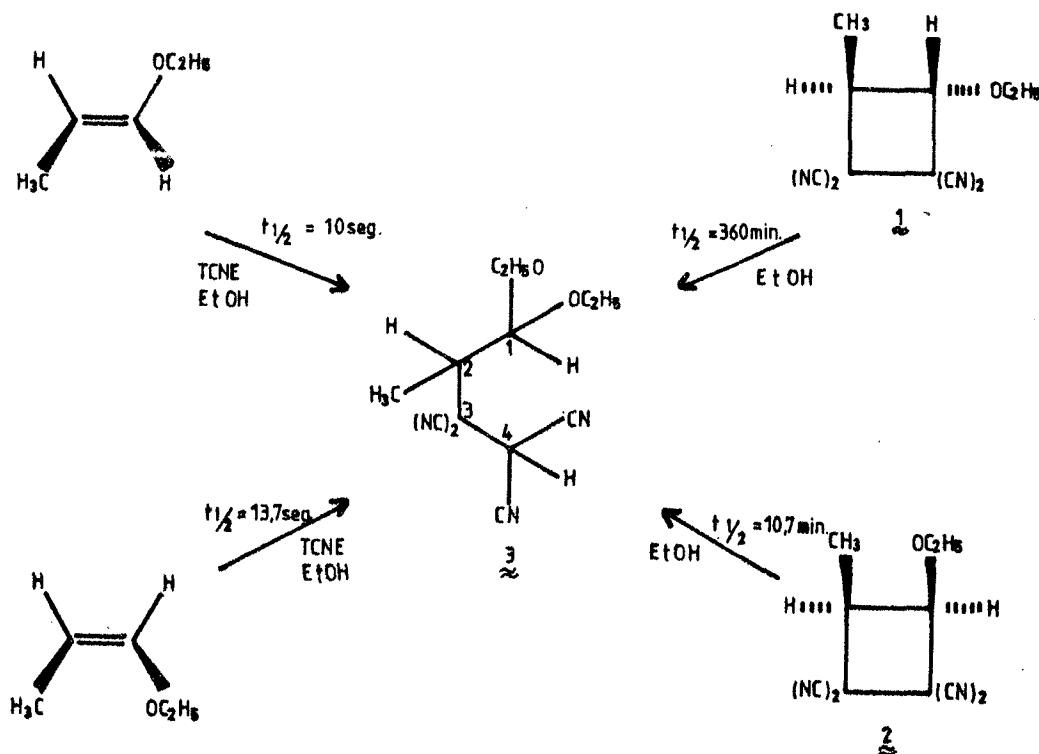


<u>R</u>	I %	II %
-CH ₃	93	7,0
-CH ₂ CH ₃	84	16
	82	18
	59	41
-CH ₂ CH ₂ OCH ₃	77	23

El rendimiento del producto acetálico descende al pasar del metanol al alcohol tercamílico debido, probablemente, al impedimento estérico de la entidad nucleófila atacante. Por otra parte, el bajo rendimiento en acetal para el β -metoxietanol comparado con el del propio etanol, será debido a la menor nucleofilia de éste último.

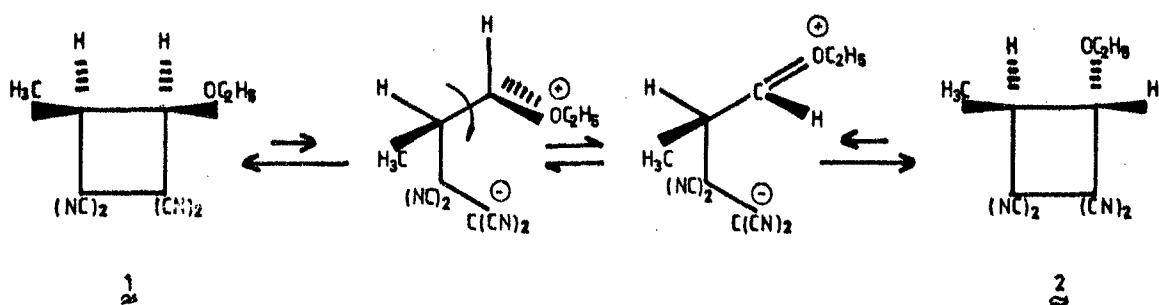
La pregunta que es necesario responder en este caso es la siguiente: ¿Reacciona realmente el alcohol con el zwitterión intermedio, o el acetal formado es un producto de alcoholisis del ciclobutano 2? La respuesta experimental a esta pregunta es clara. Si la reacción del ciclobutano con el alcohol para dar el acetal 1 (esquema 11b) es más lenta que la formación de este mismo acetal a partir de éter enólico y TCNE en alcohol, (esquema 11a), se puede concluir que, en efecto, el acetal obtenido por el segundo de los métodos es un producto de captura del zwitterión.

Los resultados obtenidos por Huisgen y col. en este sentido (28) (esquema 12) responden a la pregunta. Los tiempos medios de reacción para la formación de acetales a partir de TCNE y los éteres enólicos considerados son 2200 y 47 veces menores que en la correspondiente alcoholisis de los ciclobutanos.



Esquema 12

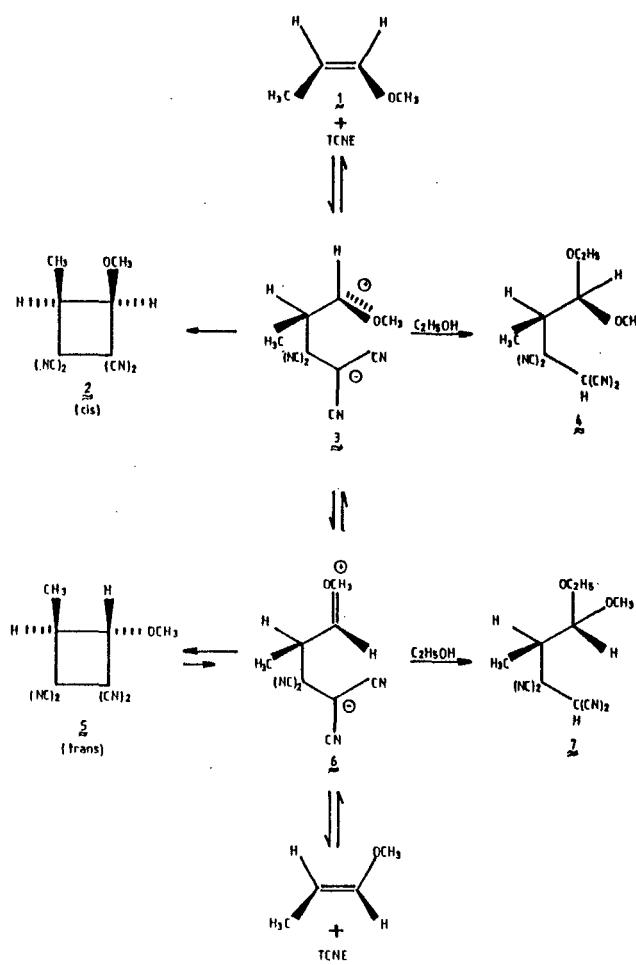
Se puede concluir entonces que el mismo zwitterión producido rápidamente a partir del TCNE y el éter enólico, y lentamente a partir del ciclobutano, es el responsable de la formación del acetal. Este resultado viene también apoyado por la observación de que los cicloaductos 1 y 2 (esquema 13) se equilibran lentamente en acetonitrilo, lo que se atribuye a un proceso de rotación en el zwitterión formado reversiblemente a partir del ciclobutano (29).



Esquema 13

Conformación del zwitterión intermedio.

El acetal 3, (esquema 12), posee un centro quiral en C2. Si la reacción de captura se lleva a cabo en un alcohol cuyo resto alcoxilo sea diferente al resto alcoxilo del éter enólico, se creará un segundo centro quiral en C1. Es evidente que la relación de diastereómeros formados en el proceso de intercepción dependerá fundamentalmente de la "libertad conformacional" del zwitterión intermedio; de manera que un zwitterión conformacionalmente heterogéneo conducirá a una baja estereoselectividad en el proceso de intercepción. No es este el caso en las reacciones que nos ocupan y, así, cuando los cis y trans-metilpropeniléteres se tratan con TCNE en metanol, se llega a los resultados indicados (esquema 14, tabla 9) (30).



Esquema 14

Tabla 9

Resultados de la reacción de cis y trans propenilmetiléteres.

Reacción	T ^a (0°C)	Acetales (%)	4:7 ~~	Ciclobutano (%)
1 + TCNE en etanol	0	79,6	4,4	18:1
2 + TCNE en etanol	0	4	66	1:17

\approx

	2	5
16	< 1	
29		

De la estereoselectividad observada se concluye que el zwitterión intermedio debe encontrarse prácticamente en una sola conformación. Lógicamente, las fuerzas culombianas entre dipolos deben favorecer una conformación de tipo cis o gauche (figura 5) sobre la trans o anti.

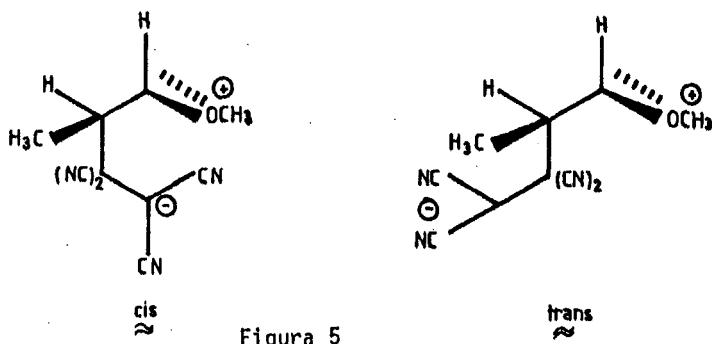
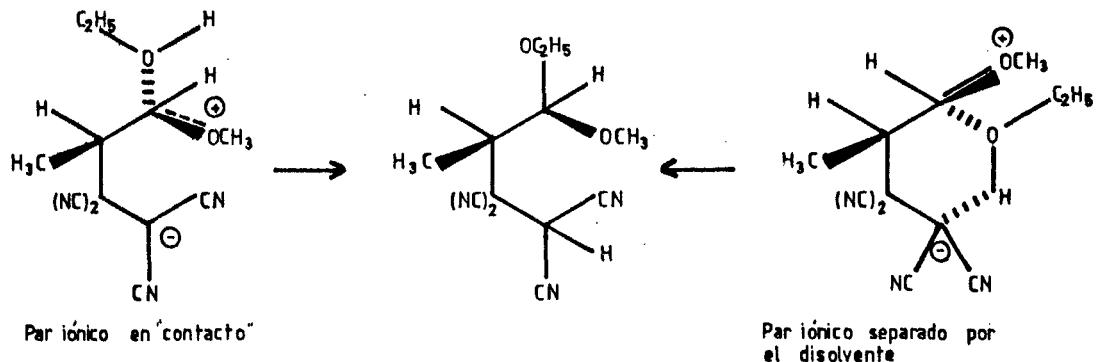


Figura 5

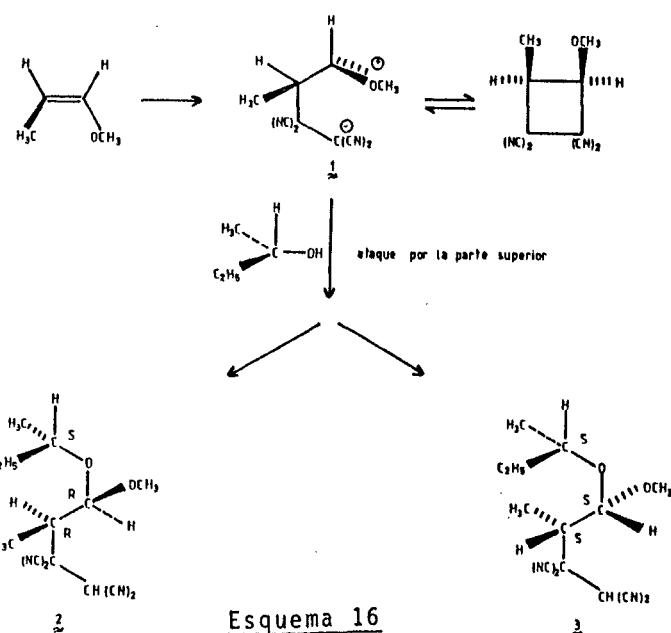
Estereoquímica del ataque por alcoholes al zwitterión intermedio.

La pregunta siguiente es: ¿Cómo ataca el alcohol al zwitterión intermedio?. Para responder a esta cuestión caben dos posibilidades. En primer lugar, se puede postular un curso de reacción que transcurra a través de un par iónico "en contacto", el cual gozaría de una máxima atracción entre los extremos del dipolo. O bien, que la reacción transcurra a través de un par iónico cuyos extremos cargados estén separados por la molécula del alcohol (esquema 15).



Esquema 15

La respuesta a la cuestión la va a dar la estereoquímica absoluta del C-1 acetálico. Cuando el zwitterión 1 (esquema 16) se hace reaccionar con S(+)-2-butanol, se ha podido determinar, por métodos difractométricos (rayos X), la estructura de uno de los dos posibles epímeros mayoritarios 2 y 3 (*) de configuraciones SRR y SSS formados en cantidad comparable, lo que demuestra el ataque por la parte superior del par iónico (esquema 15, izquierda) y, por lo tanto, la estructura como par iónico "en contacto" del cis-zwitterión (31).



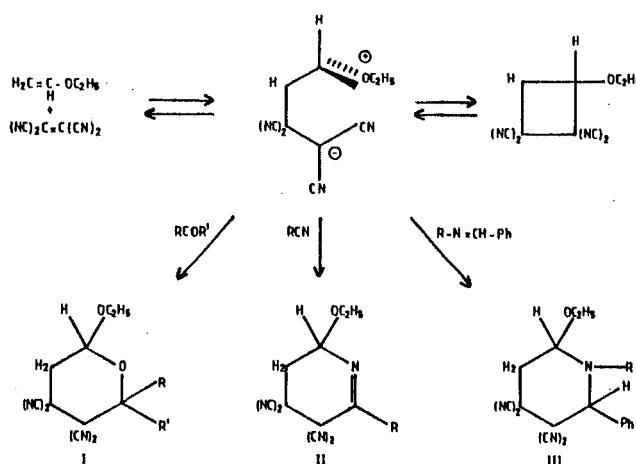
Esquema 16

(*) Los productos acetálicos minoritarios serían los de configuración SSR y SRS. Confirmar en esquema 14 y tabla 13.

2-) Captura del intermediario vía cicloadiciones 1,4-dipolares.

Las cicloadiciones 1,4-dipolares se consideran desde hace ya algún tiempo como un método general para la síntesis de heterociclos de seis eslabones (32).

En este caso, el zwitterión procedente de la reacción entre TCNE y etilviniléter (esquema 17) se comporta como una especie 1,4-dipolar frente a dipolarófilos sencillos, conduciendo, en condiciones de control termodinámico, a los correspondientes aductos (33).

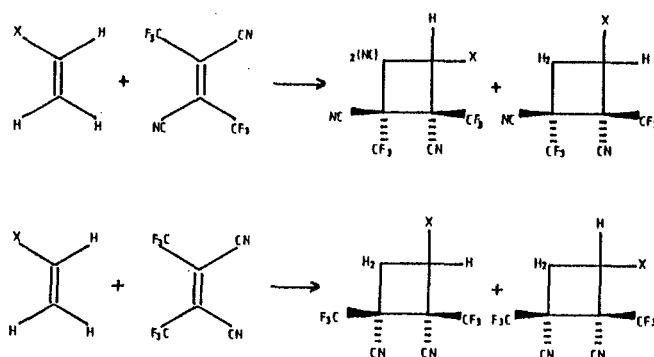


I										
	R	R'	Rto. (%)	R	R'	Rto. (%)	R	R'	Rto. (%)	
	H	Ph	95	CH ₃		99	CH ₃		63	
	H ₃ C	CH ₃	99	Ph		40	C ₂ H ₅		63	
	H	C ₂ H ₅	28							

Esquema 17

b) Determinación de la estereoespecificidad

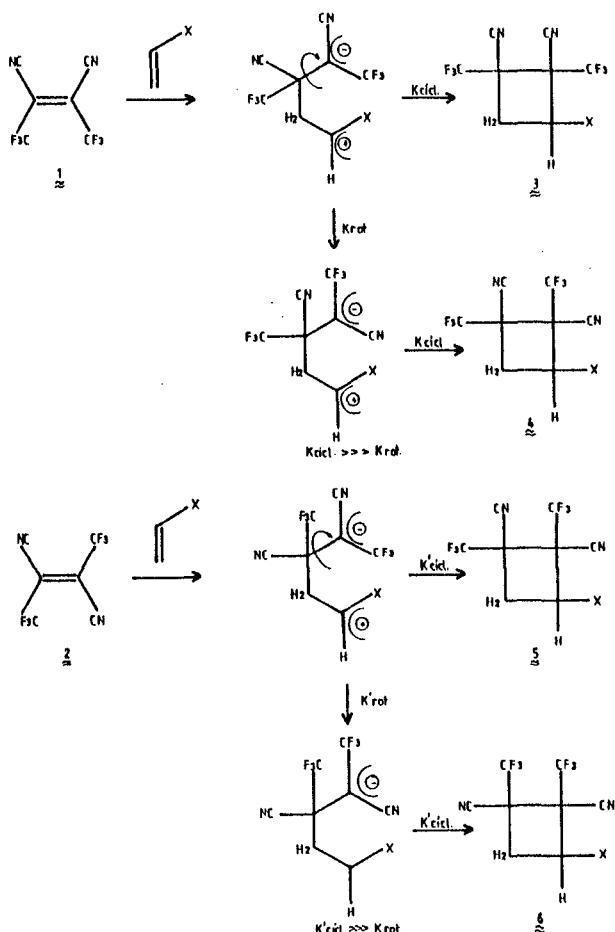
A diferencia de las reacciones concertadas, las reacciones que transcurren a través de intermedios en los cuales pueden tener lugar procesos de rotación de enlaces son, con frecuencia, no estereoespecíficas. Sin embargo, el criterio de estereoespecificidad debe ser aplicado con sumo cuidado a la hora de, basándose en él, decidir si un proceso es o no concertado. Evidentemente la pérdida de estereoespecificidad prueba el que un mecanismo es por etapas, pero el que una reacción sea estereoespecífica no prueba que el proceso sea concertado. Por una parte, el intermediario puede no tener libre rotación debido a factores de tipo polar o estérico. Por otra parte, la rápida rotación de un intermediario puede dar como resultado una reacción estereoespecífica si uno de los posibles rotámeros está muy favorecido. Así, por ejemplo, se ha observado que la cicloadición de los cis- y trans-1,2-diciano-1,2-trifluormetiletilenos con algunos alquenos ricos en electrones, transcurre de una manera estereoespecífica con retención de la configuración de la cianolefina. (esquema 18) (16).



Esquema 18 ($X=OR, SR$ etc)

Este dato, en principio, sería indicativo de un mecanismo concertado. Sin embargo, este hipotético mecanismo estaría en desacuerdo con otras pruebas experimentales (por ejemplo, dependencia de la velocidad de la reacción con la polaridad del disolvente en que se efectúa, véase más adelante). En este ca-

so, la estereoespecificidad del proceso no excluye la presencia de un intermedio zwitteriónico toda vez que, dado el tamaño voluminoso de los restos unidos al alqueno electrodeficiente, la velocidad de giro en la especie zwitteriónica intermedia es muy inferior a la velocidad de ciclación para dar el ciclobutano (34) (esquema 19) o sea $K_{rot} \ll K_{cycl}$.



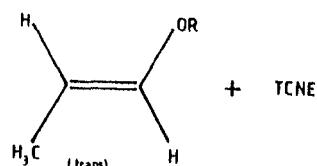
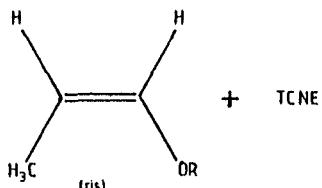
Esquema 19

Huisgen y col. han estudiado este problema en la reacción de los cis- y trans-propenilalquiléteres (29). La reacción es, en general, no estereoespecífica y, lo que es más importante, la pérdida de estereoselectividad aumenta con la polaridad del disolvente. (Tabla 10).

Tabla 10

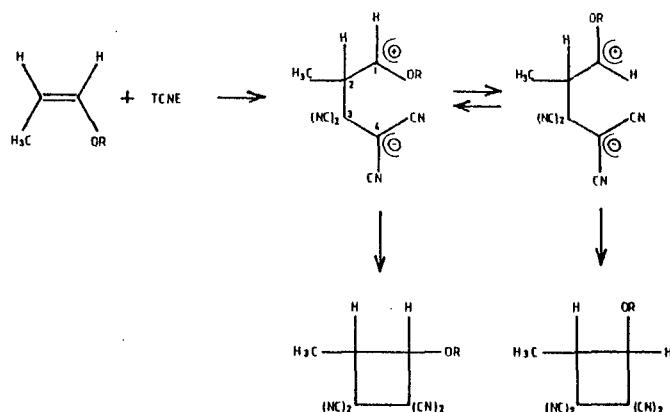
Curso estérico de la cicloadición de cis y trans propenilalquiléteres

a TCNE (20°C)



Disolvente	cis-aducto (%)			trans-aducto (%)			
	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇
Benceno	95	95	96		5	5	4
Diclorometano	94	95	95		6	5	5
Acetato de etilo	92	94	95		8	6	5
Acetona	91	92	91		9	8	9
Acetonitrilo	84	85	86		16	15	14
<hr/>							
Benceno	3	4	4		97	96	96
Diclorometano	5	6	7		95	94	93
Acetato de etilo	9	10	9		91	90	91
Acetonitrilo	20	23	19		80	77	81

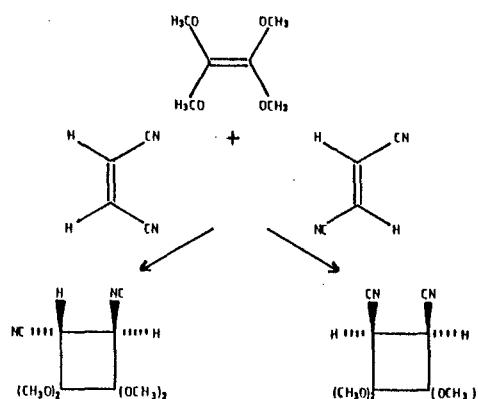
Según estos resultados (esquema 20) se puede concluir, en términos de un mecanismo zwitteriónico, que la rotación en torno al enlace 1,2 compite con la ciclación del zwitterión. El mayor tiempo de vida de esta especie zwitteriónica en disolventes más polares (mejor solvatación y disminución de las fuerzas de atracción culombianas entre los centros cargados debido a la mayor constante dieléctrica del disolvente) sería responsable de la variación de estereoselectividad del proceso con la polaridad del disolvente.



Esquema 20

Estos resultados están de acuerdo con los obtenidos en la reacción de cicloadición del TCNE a cis-anetol. Se observa una pérdida de estereoespecificidad entre el 10 y el 15% cuando la reacción se efectúa en benceno, y del 49%, cuando se lleva a cabo en acetonitrilo (35).

La evidencia experimental no es, sin embargo, uniforme. A partir del trans-anetol y TCNE, la reacción resulta estereoespecífica (35) y lo mismo sucede en las cicloadiciones de tetrametoxietileno a fumaronitrilo y maleonitrilo (esquema 21) (36) en donde, hasta el límite analítico, la reacción es 100% estereoespecífica (37). (esquema 21)



Esquema 21

c) Determinación del efecto de los sustituyentes sobre el curso de la reacción.

Las velocidades de las reacciones concertadas son, en general, menos sensibles a los cambios de sustituyentes que las reacciones que transcurren por etapas. En una reacción por etapas que transcurra a través de un intermedio zwitteriónico, los sustituyentes pueden estabilizarlo o desestabilizarlo y afectar profundamente a su facilidad de formación y, por lo tanto, a la velocidad de la reacción total (*).

Huisgen y Steiner (12) han estudiado la variación de la velocidad de cicloadición en la reacción de diferentes éteres enólicos con TCNE, poniendo a punto un elegante método cinético basado en la formación de un complejo coloreado de transferencia de carga entre los reactivos (38), cuya coloración desaparece con el progreso de la reacción. Cuando se mezclan el TCNE y el éter enólico en presencia de, por lo menos, diez equivalentes de este último, la densidad óptica del complejo de transferencia de carga es proporcional a la concentración de TCNE. La medida fotométrica de dicha densidad óptica permitirá, por lo tanto, la evaluación de la constante de pseudoprimer orden, relacionada con la constante global de velocidad K_2 a través de la expresión $K_1 \psi / M = K_2$ con M concentración molar del éter enólico (39).

La constante de velocidad para la cicloadición de éteres enólicos sencillos y TCNE se incrementa con la actividad electrodonadora del átomo de oxígeno (Tabla 11), línea primera).

(*) Esto, naturalmente, siempre que la formación del intermediario zwitteriónico sea la fase controlante de la velocidad del proceso. Este es el caso de las reacciones que estamos comentando. (véase más adelante).

Puede observarse como la velocidad disminuye 600.000 veces cuando el grupo R de los éteres vinílicos pasa desde Bu^t a Ph. La actividad donadora del grupo OR decrece en el mismo orden. Por otra parte, el $\log K_2$ se relaciona línitalmente con los parámetros polares de Taft (σ^*) para estos sustituyentes.

En la segunda línea de la tabla 11 se observa como la reacción se acelera con el carácter estabilizante de la carga positiva por parte del sustituyente en posición α (40).

Tabla 11

Constantes de velocidad en la cicloadición de TCNE a éteres-enólicos (25°C) en AcOEt (K_2 viene expresada en $1.mol^{-1}.sg^{-1}$)

	$K_2 \cdot 10^3$		$K_2 \cdot 10^3$
$H_2C=CH-OR$	$R = Bu^t$	255	$R=C_2H_5$
cC_6H_{11}		112	CH_2CH_2Cl
nC_4H_9		20	Ph

$H_2C=CHOC_2H_5$	$H_2C=C(OCH_3)-C_6H_5$	$H_2C=C(OOC_2H_5)-CH_3$	$H_2C=C(OC_2H_5)_2$
$K_2 \cdot 10^3$	18,5	~ 250	"muy rápida" "muy rápida"

$H_2C=CHOC_2H_5$	$H_3C >= CHOC_2H_5$	$C_2H_5 >= CHOC_2H_5$	$CH_3 >= CHOC_2H_5$
$K_2 \cdot 10^3$	18,5	53	17,4

La tercera línea de la tabla 11 permite observar una superposición entre la aceleración por efectos electrónicos y la desaceleración por efectos estéricos por parte del sustituyente en β del éter enólico.

d) Efecto de la polaridad del disolvente sobre la velocidad del proceso.

Un proceso que tenga lugar a través de un intermedio zwitteriónico transcurre a través de un estado de transición más polar que los reactivos y, por lo tanto, la reacción será acelerada por disolventes polares. La velocidad de una reacción concertada o de un proceso por etapas involucrando un intermediario biradicálico, debe ser relativamente independiente del disolvente. Ello está basado en la teoría de Hughes e Ingold, que postula que especies polares se solvatan mejor en disolventes polares y, por lo tanto, se estabilizan mejor.

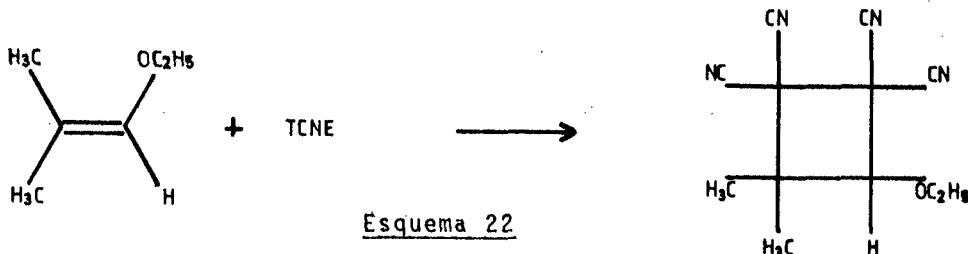
La dependencia de las constantes de velocidad con la polaridad del disolvente para las cicloadiciones del TCNE, es enorme, y sin paralelo en el campo de las reacciones de cicloadición. Así por ejemplo, en la tabla 12, se comparan los cocientes de las constantes de velocidad $K_{\text{acetonitrilo}}/K_{\text{ciclohexano}}$ para varios éteres enólicos.(41).

Tabla 12

Eter enólico	$K_{\text{CH}_3\text{CN}}/K_{\text{C}_6\text{H}_{12}}$
Etilisobuteniléter	10.800
Butilvinileter	2.600
2,3-dihidro-4H-pirano	17.000 ($K_{\text{CH}_3\text{CN}}/K_{\text{CCl}_4}$)

Por otra parte, los $\log K_2$ medidos en varios disolventes para cada caso, presentan una correlación lineal con los valores de E_T representativos de la polaridad del disolvente (42).

La comparación de los momentos dipolares (benceno, 25°C) del etilisobuteniléter y del cicloaducto de éste con TCNE muestra un considerable aumento de la polaridad durante el curso de la reacción (41) (Esquema 22).



La cuestión a plantear entonces es la siguiente: ¿existe una relación numérica entre la sensibilidad de la reacción al cambio de polaridad del disolvente y la "cantidad" de separación de carga en el estado de transición (*)? Huisgen y Steiner parten para responder a esta pregunta de la ecuación de Laidler y Eyring:

$$\ln K = \ln K_0 - \frac{1}{k_B T} \left[\frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} \right] \frac{\mu_A^2}{r_A^3} + \frac{\mu_B^2}{r_B^3} - \frac{\mu_f^2}{r_f^3} + \frac{\phi_A + \phi_B + \phi_f}{k_B T} \quad (\text{Ecuación 1})$$

en donde K es la constante de velocidad en un disolvente de constante dielectrica ϵ , K_0 es la constante de velocidad en el vacío; μ_A y μ_B son los momentos dipolares de los reactantes, M_f es el momento dipolar del estado de transición; r_A , r_B y r_f son los radios de los reactantes y del estado de transición, (idealizadas los primeros como moléculas esféricas), k_B es la constante de Boltzman y T la temperatura absoluta a que se lleva a cabo el proceso. El segundo término de la suma del segundo miembro de la ecuación anterior, representa las interacciones de tipo no electrostático, ϕ , que, en este caso, se suponen despreciables.

En cuatro casos estudiados en (41), el valor de los K_2 muestra una dependencia casi lineal con $\epsilon - 1 / 2\epsilon + 1$. En la ecua-

(*) Por primera vez en este trabajo hacemos mención expresa del término "estado de transición" en lugar de la expresión "zwitterion intermedio". En este caso estamos citando de manera implícita el principio de Hammond.

ción 2 se dá el valor de la pendiente de la recta obtenida representando $\log K_2$ frente a $\epsilon-1/(2\epsilon+1)$:

$$R = \Delta \log K_2 / \Delta (\epsilon-1)/(2\epsilon+1) \quad (\text{Ecuación } 2)$$

Por otra parte, los volúmenes molares pueden obtenerse a partir de las densidades de los reactivos considerados moleculas esféricas, mientras que el volumen molar del estado de transición se supone igual a la suma del de los reactivos menos el incremento debido a un doble enlace. A partir de todo esto, y teniendo en cuenta el momento dipolar nulo del TCNE, se llega a la ecuación 3 que permite la evaluación del momento dipolar del estado de transición, en donde A se refiere a los parámetros correspondientes al éter enólico.

$$\mu_f = r_f^3 \left[\frac{\mu_A^2}{A/r_A^3} + 2,303 R k_B T \right] \quad (\text{Ecuación } 3)$$

Los valores así obtenidos para el momento dipolar del estado de transición en las cicloadiciones de TCNE a butilviniléter, 1-etoxiisobuteno y 2,3-dihidro-4H-pirano, son 10,3, 11,0 y 10,7 respectivamente, es decir, valores concordantes con un estado de transición que presente fuerte separación de cargas (43).

e) Medida de los parámetros de activación.

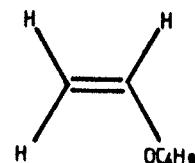
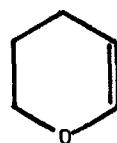
Los parámetros de activación juegan un papel muy importante en la discusión de los mecanismos de las reacciones de cicloadición. El valor obtenido para la entropía de activación refleja la diferencia de orden entre los reactantes y el estado de transición en la etapa determinante de la velocidad del pro-

ceso, de tal manera, que un proceso concertado, como la reacción de Diels-Alder, requiere una orientación muy concreta de los reactantes y, por lo tanto, mostrará un valor de ΔS^\ddagger muy negativo. Los procesos por etapas no requieren en general esta disposición crítica y, por ello, es esperable que presenten valores de entropías de activación más pequeños, en valor absoluto.

Huisgen y Steiner (44) han medido los parámetros de activación para la cicloadición de TCNE a 2,3-dihidro-4H-pirano y butilviniléter en varios disolventes, llegándose a los resultados expresados en la tabla 13 (45).

Tabla 13 (*)

<u>Disolvente (ET)</u> ^{ref. 43}	<u>ΔG^\ddagger</u>	<u>ΔH^\ddagger</u>	<u>ΔS^\ddagger</u>	<u>ΔG^\ddagger</u>	<u>ΔH^\ddagger</u>	<u>ΔS^\ddagger</u>
Ciclohexano (31,2)	-	-	-	23,0	7,8	-50
CCl ₄ (32,5)	26,3	15,0	-37	22,6	6,5	-53
THF (37,4)	-	-	-	20,4	6,5	-46
Acetato de etilo (38,1)	23,3	8,8	-48	20,1	5,8	-47
CHCl ₃ (39,1)	22,8	7,1	-52	20,5	3,8	-55
CH ₂ Cl ₂ (41,1)	22,7	9,2	-45	19,7	2,1	-58
Acetona (42,2)	-	-	-	19,4	4,5	-49
Benzonitrilo (42,0)	21,6	7,9	-45	-	-	-
Acetonitrilo (46,0)	20,6	5,1	-51	18,4	3,9	-48



(*) Las medidas se han realizado a 4-8 temperaturas diferentes en un intervalo de 15-26°C. Los valores de ΔG^\ddagger e ΔH^\ddagger se expresan en Kcal/mol, y los de ΔS^\ddagger en u.e.. Los valores de ΔG^\ddagger se han obtenido a 30°C.

Los valores negativos de ΔS^\ddagger encontrados superan a los valores encontrados para procesos concertados típicos, como puede ser el caso de la reacción de Diels-Alder. No quiere decir esto, sin embargo, que las (2+2) cicloadiciones sean procesos concertados. De hecho, y si bien una cicloadición concertada debe tener un valor muy negativo para la entropía de activación, una cicloadición con un valor muy negativo de ΔS^\ddagger , no tiene por qué ser concertada. Conviene recordar que las reacciones que transcurren con formación de una especie zwitteriónica están acompañadas de un fuerte incremento de la solvatación debida a la separación de cargas de la especie intermedia, lo que trae consigo, a su vez, una fuerte orientación de las moléculas del disolvente. Conviene también recordar que muchos procesos que transcurren vía intermediarios iónicos presentan valores muy negativos de ΔS^\ddagger [Lit. cit. en (44)].

El grado de orden en el estado de transición para un proceso determinado ha sido también relacionado con el volumen de activación. Ello está basado en el principio de que, cuanto más ordenado esté un estado de transición, menos volumen deberá ocupar comparado con el de los reactantes. Para un proceso que tenga lugar en disolución, el volumen de activación puede obtenerse experimentalmente del estudio del efecto de la presión sobre la velocidad de la reacción. Si la velocidad de la reacción se incrementa con la presión, ello indica que el estado de transición ocupa un volumen más pequeño que el que ocupaban los reactantes, sucediendo lo contrario si la velocidad de la reacción decrece con la presión.

Los resultados obtenidos por Fleischmann y Kelm (46) en las medidas de las constantes de velocidad para la cicloadición

de TCNE a butilviniléter a presiones por encima de 2000 atm., han permitido la evaluación del volumen de activación en cinco disolventes apróticos. Los valores obtenidos apoyan la hipótesis de un mecanismo zwitteriónico y recuerdan bastante los resultados obtenidos en un proceso tan típicamente iónico como la reacción de la piridina con ioduro de metilo (Lit. cit. en 25a).

f) Comparaciones cinéticas con la reacción de Diels-Alder.

Huisgen y Schug (47) han comparado las velocidades de cicloadición (2+2) del isobutenilmetyléter con policianolefinas, con las velocidades de las cicloadiciones (4+2) del ciclopentadieno y dimetilantraceno con las mismas policianolefinas, llegándose a los resultados indicados en la tabla 14.

Tabla 14

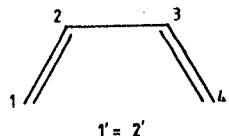
Comparación de constantes de velocidad para (2+2) y (4+2) cicloadiciones de policianetilenos.

Reacción de Diels-Alder (Dioxano 20°C)	(2+2)-cicloadiciones (benceno 25°C)		
	Ciclopentadieno $10^5 K_2 (1.\text{mol}^{-1}\text{sg}^{-1})$	Dimetilantraceno $10^5 K_2 (1.\text{mol}^{-1}\text{sg}^{-1})$	Isobutenilmetyléter $10^5 K_2 (1.\text{mol}^{-1}\text{sg}^{-1})$
Acrilonitrilo	1,04	0,89	0
Fumaronitrilo	81	139	0
1,1-dicianetileno	45.500	127.000	31,6
Tricianetileno	480.000	5.900.000	2,39
Tetracianetileno	43.000.000	13.000.000.000	3,97

Como se puede ver, al pasar del acrilonitrilo al TCNE se observa un incremento de velocidad en cuarenta millones de veces para el ciclopentadieno y en quince billones de veces para el 9,10-dimetilantraceno, mientras que en el caso de las (2+2) cicloadiciones, la variación del valor de la constante de velocidad es enormemente más pequeño.

La justificación de estos hechos es la siguiente: la reacción de Diels-Alder transcurre como un proceso concertado, con una entropia de activación muy negativa y una moderada entalpia de activación (48). Ello indica, de acuerdo con el principio de Hammond (49), que el estado de transición es parecido a los reactivos ("early transition state"). Las reacciones de este tipo ofrecen la posibilidad de una correlación estructura-velocidad con ayuda de la teoría de las perturbaciones (50).

En la aproximación de los sistemas de dieno y filodieno la teoría PMO postula la ecuación indicada en el esquema 23 para la ganancia de energía al pasar de los OM de los reactivos a los OM del estado de transición.

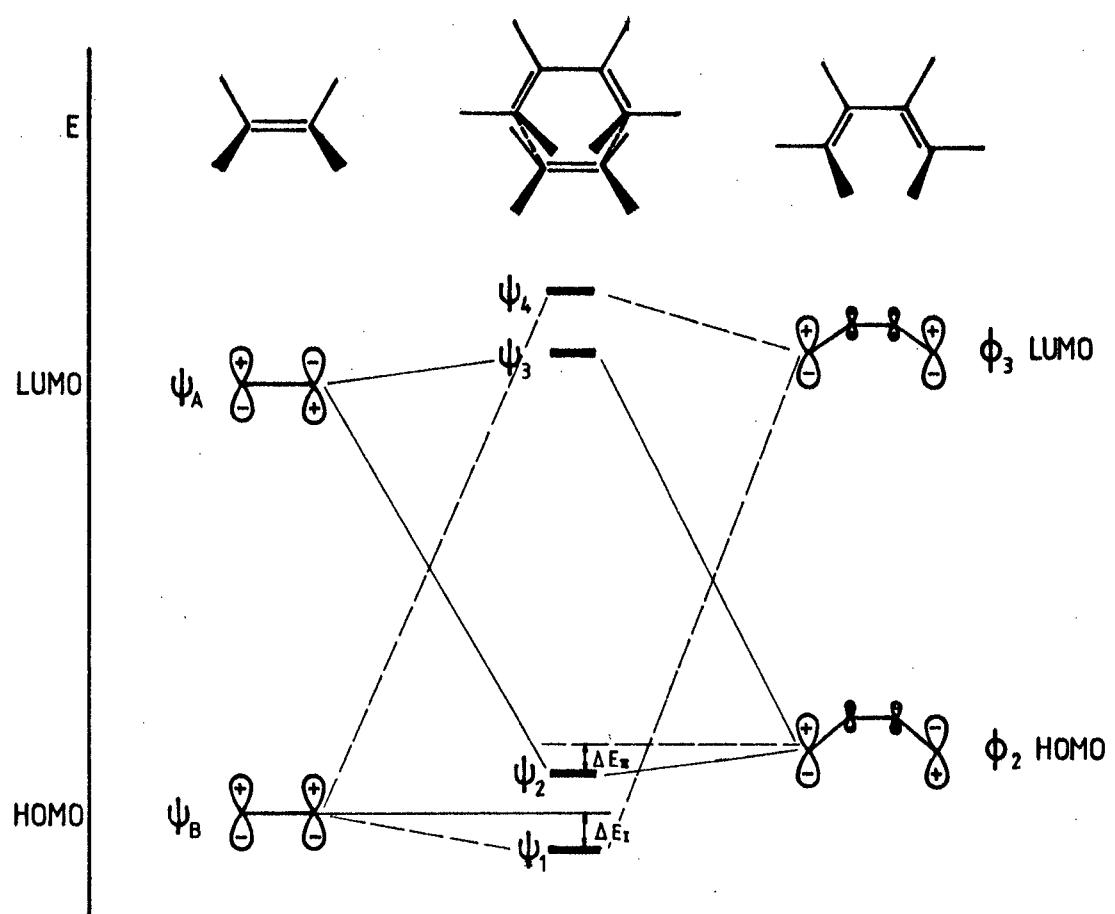


$$\Delta E = \frac{[c_{H01}c_{LU1} + c_{H02}c_{LU4}]^2 \beta^2}{E_{HO} \text{ dienófilo} - E_{LU} \text{ dieno}} + \frac{[c_{H01}c_{LU1} + c_{H04}c_{LU2}]^2 \beta^2}{E_{HO} \text{ dieno} - E_{LU} \text{ dienófilo}} = \Delta E_I + \Delta E_{II}$$

Esquema 23

Los dos términos de la ecuación para ΔE se refieren a las dos posibles interacciones HOMO-LUMO (figura 6) para una reacción de Diels-Alder "normal" (51).

ΔE_I y Δ_{II} representan los términos primero y segundo de la ecuación de perturbación indicada en el esquema 23.



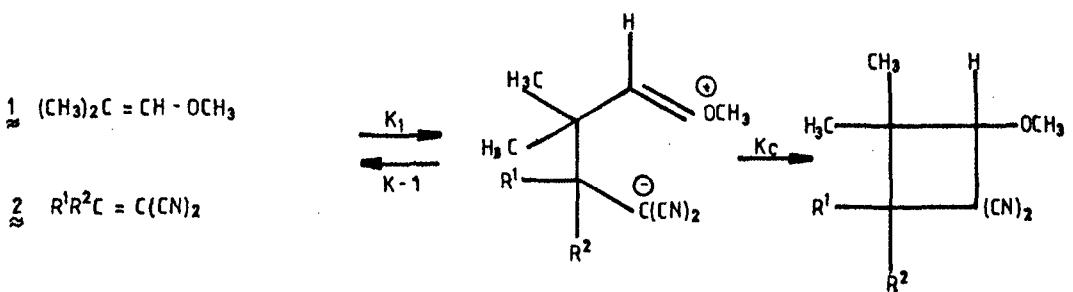
Los numeradores representan los productos de los coeficientes de los orbitales atómicos c en los centros donde los nuevos enlaces se forman, juntamente con la integral de resonancia β como medida de la fortaleza de la interacción. Lo más importante de la expresión recogida en el esquema 23 se refiere al hecho de que la ganancia energética, consecuencia de la interacción de los orbitales fronterizos, es inversamente proporcional a la separación energética entre los OM involucrados. Entonces, si la separación es grande, la ganancia energética con seguida por la interacción es pequeña. Como la separación (HOMO-dieno-LUMO dienófilo) es más pequeña que la otra posible interacción (HOMO dienófilo-LUMO dieno), la primera contribuye más a la estabilización energética del estado de transición y debe considerarse interacción dominante (52).

Por otra parte, un grupo aceptor electrónico rebaja la energía proporcionalmente al cuadrado del coeficiente del centro donde el sustituyente está unido. De esta manera, la justificación del orden de velocidades dado en la tabla 14 es inmediato; así, el aumento de la cantidad de grupos ciano en el filodieno rebajará la energía, tanto del HOMO como del LUMO, aproximando los valores energéticos del LUMO del filodieno al HOMO del dieno y aumentando por lo tanto la ganancia energética debida a la interacción dominante y, en definitiva, la velocidad del proceso (figura 6). Naturalmente la interacción (HOMO filodieno-LUMO dieno) se ve afectada en la misma extensión pero a la inversa, si bien su pequeña incidencia en el valor de ΔE deducido de la ecuación de perturbación, trae como consecuencia una participación casi nula en el valor de la constante de velocidad.

En contraste con esta representación para las cicloadiciones (4+2), las cicloadiciones (2+2) de 1,1-di-, tri- y tetra-cianetilenos no muestran prácticamente variación en el valor de la constante de velocidad. La etapa controlante de la velocidad en las cicloadiciones (2+2) es la formación del zwitte-

rión. Ello representa, según el principio de Hammond (49) que el estado de transición de la reacción se parece más a la especie zwitteriónica que a los reactantes ("late transition state"). Las energías de los OM de los reactantes sufren cambios importantes antes de que se alcance el estado de transición, por la que la aplicación de la teoría PMO a estas reacciones no es posible.

Por otra parte, obsérvese que los dos grupos ciano contribuyen a la estabilización de la carga aniónica en el zwitterión 3 obtenido de 1 con 1,1-di-tri-*y* tetracianetileno (esquema 24). El acrilonitrilo y el fumaronitrilo no son reactivos frente a 1 ya que el zwitterión no está suficientemente estabilizado por la presencia de un solo grupo ciano.

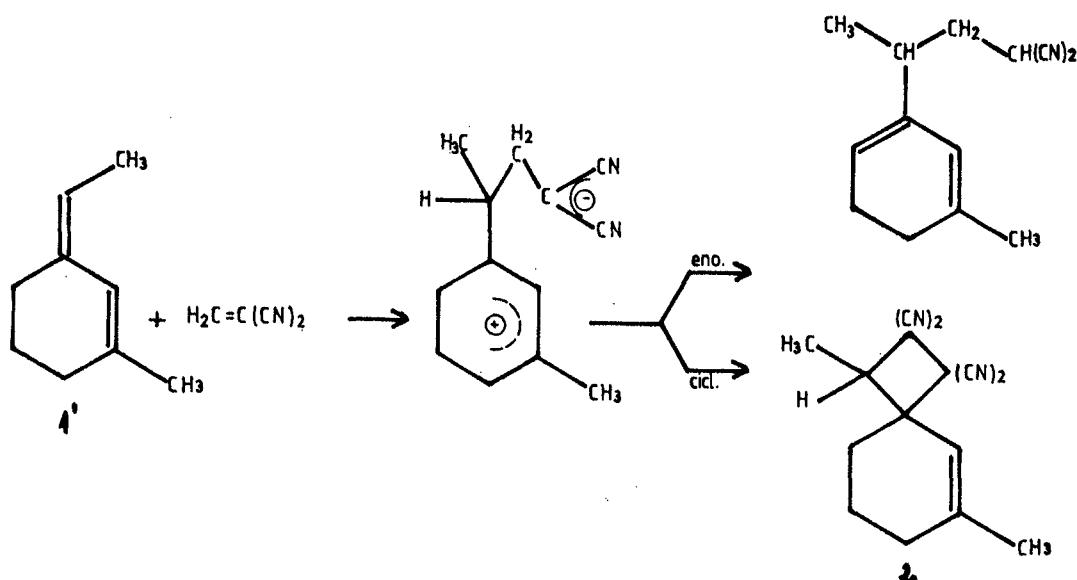


Esquema 24

Las reacciones de policianolefinas con dienos de configuración trans fijada.

Huisgen y col. han desarrollado también, aunque en menos extensión, un segundo tipo de cicloadiciones (2+2). Se trata de la cicloadición entre dienos de configuración trans fijada y TCNE.

La primera reacción estudiada (47) fué la cicloadición del TCNE al dieno 1' (esquema 25). En el caso de la reacción con TCNE se obtiene el correspondiente espiro compuesto 2, si bien, cuando la reacción se hace con dicianetileno, se llega al producto formado vía reacción énica, que con una segunda molécula de dicianetileno conduce al aducto Diels-Alder (53).



Esquema 25

Las comparaciones cinéticas con la reacción Diels-Alder para la cicloadición de 1' con, 1,1-dí, tri y tetracianetfeno indican, segun un razonamiento análogo al efectuado anteriormente, que la reacción debe transcurrir vía intermedio zwitteriónico (tabla 19).

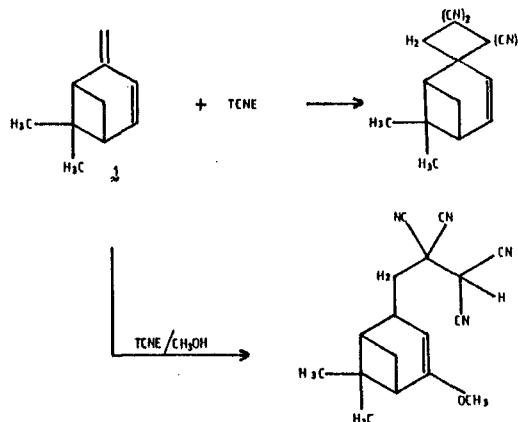
Tabla 19

Comparación entre las constantes de velocidad de (4+2) y (2+2) cicloadiciones entre polímeros cianetfenos y ciclopentadieno, dimetilantraceno y 1'.

Reacción Diels-Alder (Dioxano 20°C) (2+2)cicloadición a 1' (benceno 25°C)

<u>Ciclopentadieno</u>	<u>Dimetilantraceno</u>	<u>$10^5 K_2$ (1.mol⁻¹sg⁻²)</u>	<u>$10^5 K_2$ (1.mol⁻¹sg⁻²)</u>
1,1-dicianetileno	$4,55 \cdot 10^4$	$1,27 \cdot 10^5$	147
tricianetileno	$4,80 \cdot 10^5$	$5,90 \cdot 10^6$	560
tetracianetileno	$4,30 \cdot 10^7$	$1,30 \cdot 10^{10}$	1450

En el caso de la cicloadición entre el TCNE y el compuesto terpélico verbeneno (1, esquema 26) (54) la dependencia de la velocidad de reacción con la polaridad del disolvente (tabla 20), así como la intercepción del zwitterión intermedio (esquema 26) con metanol, apoyan un mecanismo zwitteriónico para el proceso.



Esquema 26

Tabla 20

Dependencia de la velocidad de la reacción entre 1 y TCNE con la polaridad del disolvente.

Disolvente	E_I (Kcal/mol) (42)	$K_2 \cdot 10^5$ ($1 \cdot mol^{-1} \cdot sg^{-1}$)
1,2-dicloroetano	41,9	735
CH_2Cl_2	41,1	630
$CHCl_3$	39,1	196
AcOEt	38,1	14,7
Anisol	37,2	21,8
Benceno	34,5	3,28
Di-n-butileter	33,4	0,96

Control orbital sobre las reacciones de cicloadición que transcurren por etapas (55).

Absolutamente todas las reacciones químicas están sujetas a control orbital y, por supuesto, las cicloadiciones (2+2) vía intermedios zwitteriónicos no son una excepción. Evidentemente, la formación de una especie zwitteriónica o biradicálica (en su caso, en definitiva, de un intermedio tetrametilénico) (56) tiene que estar sujeta a control orbital visualizable según las reglas de Woodward y Hoffmann (2). El diagrama de correlación para la transformación ciclobutano \longleftrightarrow 2. etileno, se da en la figura 7.

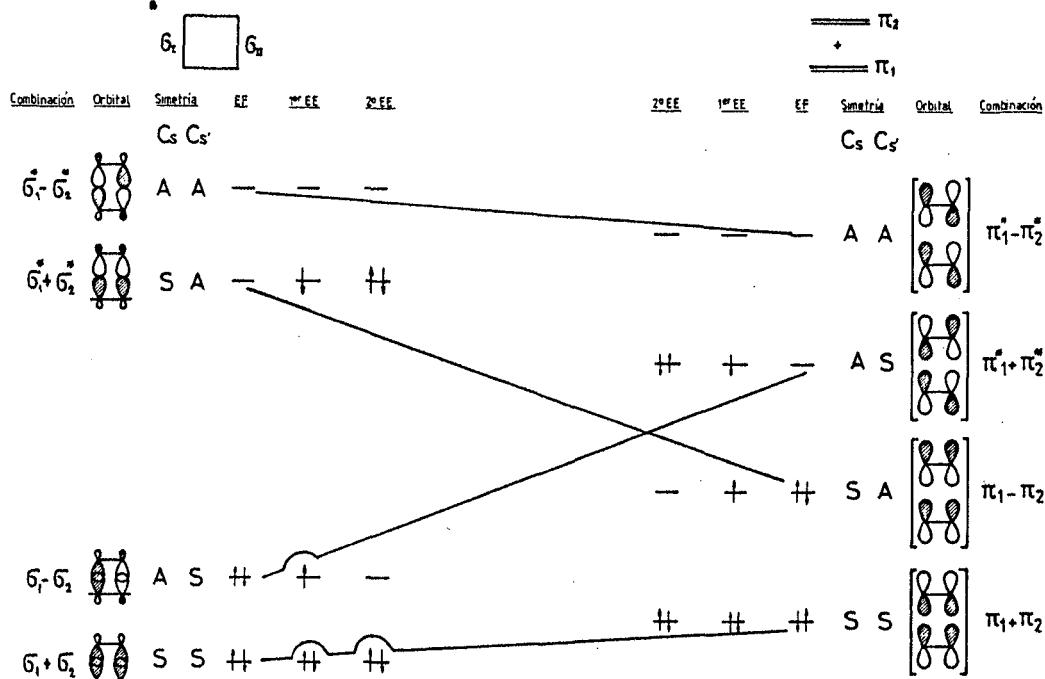


Figura 7

Como se puede observar, la correlación entre estados fundamentales tiene lugar tan sólo si se salta el vano energético entre estados fundamentales y excitados. De aquí el carácter prohibido del proceso concertado. En la figura 8, se visualiza el diagrama de correlación entre estados moleculares (57).

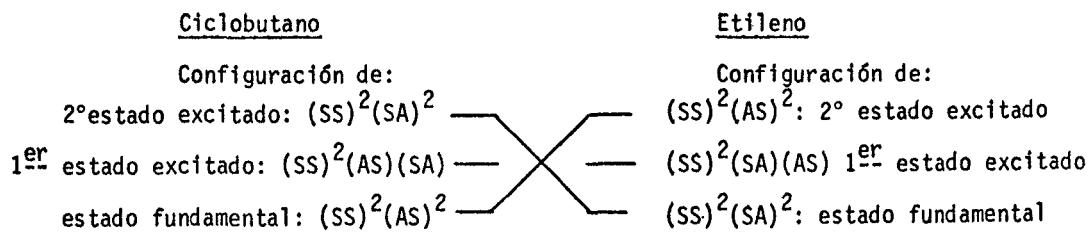


Figura 8 (véase también fig. 7)

Como se puede observar, existe una doble correlación entre estados fundamentales y segundos estados excitados de ambas moléculas. Esta correlación constituye, en esencia, el origen de la "prohibición" para el proceso concertado.

Consideremos ahora el diagrama de correlación para la ruptura "por etapas" (vía intermedio tetrametilénico), de una molécula de ciclobutano en dos moléculas de etileno. En este caso, el elemento de simetría que se conserva es el plano C_s (figura 9) y los OM de las tres especies se definen, en cuanto a su simetría, respecto a aquél.

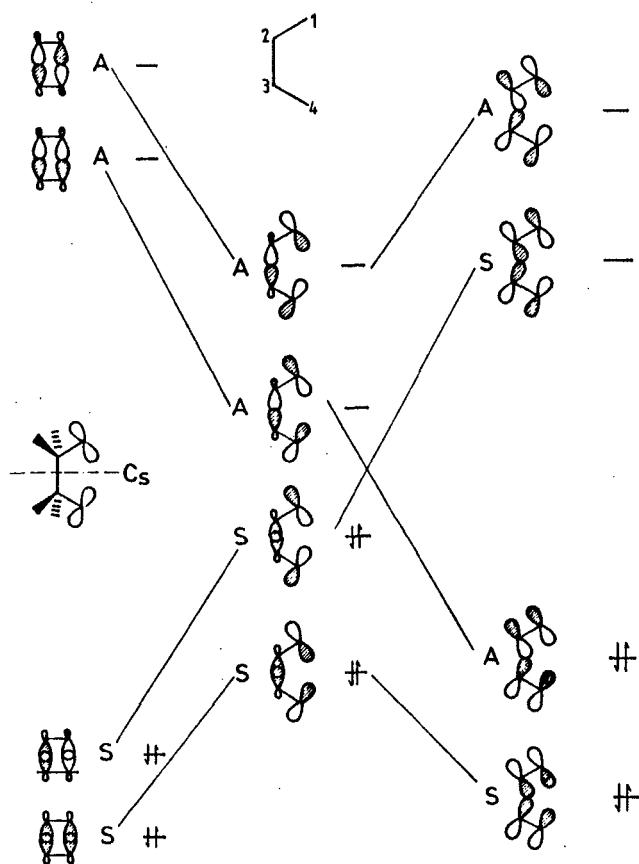


Figura 9

Para el caso de la construcción de los OM de la especie tetrametilénico, los orbitales híbridos σ de los enlaces C2-C3 y los orbitales π terminales son suficientes para el examen del proceso de disociación y ciclación.

En la primera etapa (ciclobutano \rightarrow tetrametileno), la conexión entre orbitales de la misma simetría no atraviesa el vano energético y, por lo tanto, es un proceso permitido. En la segunda etapa, sin embargo, la correlación entre orbitales de la misma simetría del tetrametileno y de dos moléculas de etileno, es un proceso prohibido.

-54-

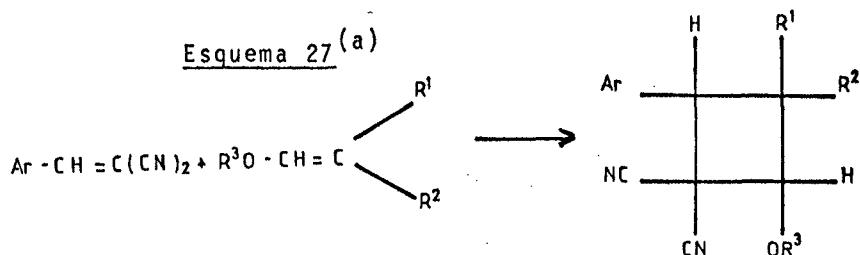
La pregunta sería entonces: estando ambos procesos, concertado y por etapas, prohibidos por la simetría. ¿Por qué la reacción se lleva a cabo vía especie tetrametilénica (zwittringa) como lo demuestran todas las pruebas experimentales ya comentadas?. Debe tenerse en cuenta que la primera etapa (rotura de enlaces en el ciclobutano) proporciona un balance energético favorable de unas 26 Kcal./mol, debidas a la tensión de enlace en el ciclobutano, lo cual, en un estado de transición "concertado" no tiene lugar. Por otra parte, los sustituyentes en C1 y C4 de la especie tetrametilénica intermediaaria, pueden estabilizar convenientemente dicha especie

en una extensión mucho mayor que lo haría en un estado de transición concertado.

Mecanismo de las (2+2) cicloadiciones entre p-ariiliden malodinitrilos y éteres enólicos.

Dentro del esquema general que se ha comentado en la parte anterior de este trabajo, nos propusimos extender los estudios sobre las (2+2) cicloadiciones entre olefinas ricas y pobres en electrones, a las reacciones de cicloadición entre p-ariiliden malodinitrilos, como modelo de olefinas deficientes en electrones, y éteres enólicos, como modelo de olefinas ricas en electrones.

Las reacciones que se ensayaron en este trabajo están indicadas en el esquema 27.



<u>Entrada</u>	<u>Ar</u>	<u>R¹</u>	<u>R²</u>	<u>R³</u>	<u>Rdto. (ciclobutano)(%) (b)</u>
1	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	H	H	C ₂ H ₅	60
2	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	H	CH ₃	C ₂ H ₅	10
3	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	(c)
4	p-ClC ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	H	H	C ₂ H ₅	41
5	p-ClC ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	H	CH ₃	C ₂ H ₅	(c)
6	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	H	H	C ₄ Hg [†]	17
7	p-ClC ₆ H ₄ CH=C(CN) ₂	H	H	C ₄ Hg [†]	(c)

(a) Las condiciones standard empleadas en este trabajo fueron: disolvente, acetonitrilo; tiempo de reacción, dos semanas; temperatura ambiente.

(b) El rendimiento está basado en la cantidad de producto puro obtenido (Análisis C,H,N. Desviaciones máximas: material cristalino

C₆H₅N + 0,3%. Aceites C₆H₅N + 1%)

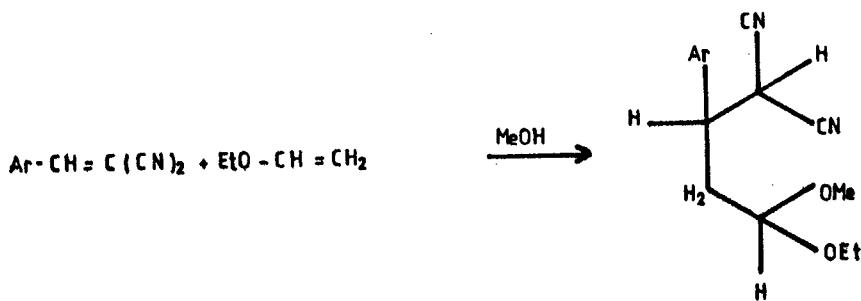
- (c) Recuperados los productos de partida trabajando en las condiciones especificadas en a). A temperaturas más altas, se recupera material polimerizado procedente del éter enólico de partida.

Bajo un punto de vista cualitativo, los rendimientos de los procesos indicados en el esquema 27 permiten observar como la reacción transcurre con mucha más dificultad que en el caso de los mismos éteres enólicos con TCNE u otras olefinas deficientes en electrones. Ello es debido, lógicamente, al drástico efecto derivado de la sustitución de grupos fuertemente electroatractores por otros mucho más débiles como son los anillos bencénicos unidos a sustituyentes desactivantes. Por otra parte, se puede observar como el proceso es sensible al impedimento estérico, tanto por lo que respecta al sustituyente unido al carbono olefínico (R^1, R^2 , entradas 2,3 y 5 del esquema 27) como al resto alcoxilo (comparar entr. 6 y 1 en el esquema 27).

El hecho de que el proceso sea extremadamente lento en el caso de llevarse a cabo en disolventes de menor polaridad que el acetonitrilo, impedia un estudio cinético del mismo (dependencia de la velocidad del proceso con la polaridad del disolvente). Por otra parte, un estudio basado en la pérdida de estereoselectividad de la reacción, empleando para ello éteres enólicos que pudieran presentarse en formas cis- o trans-, tampoco era posible dado los bajos rendimientos a que conducía el proceso cuando se efectuaba con el término más sencillo de los posibles (propenil etil eter, entradas 2 y 5, esquema 27).

A la vista de todo ello, se decidió basar la investigación mecanística en los ensayos de intercepción del posible zwitterión intermedio con un alcohol. En efecto, cuando algunas de las reacciones anteriores se efectúan en presencia de metanol, se obtienen con rendimiento prácticamente cuantitativo (en el caso de la reacción entre el p-nitrobenciliden malodinitrilo y etilviniléter) o con bajo rendi-

miento (en el caso de la reacción entre el p-clorobenciliden malodinitrilo y etilvinileter), los correspondientes acetales. (Esquema 28)



Esquema 28

La obtención de los acetales procedentes de la reacción entre p-nitro- y p-clorobenciliden malodinitrilos con etilvinileter, confirma entonces el curso zwitteriónico del proceso. Hay que destacar, dentro de los experimentos realizados en este trabajo, la baja estereoselectividad encontrada en los procesos de alcoholisis de los ciclobutanos diastereoméricamente puros (Véase parte experimental)

Estos resultados, que contrastan con los obtenidos para la alcoholisis de los ciclobutanos procedentes de la cicloadición de éteres enólicos a TCNE, pueden deberse, a nuestro juicio, a la presencia de un mecanismo de apertura de anillo tipo SN2, que competiría con el proceso SN1, típico para estas reacciones [véase W. J. Le Noble y R. Mukhtar: J. Am. Chem. Soc. 97, 5938, (1975)].

PARTE EXPERIMENTAL

1-etoxi-3-p-nitrofenil-4,4-dicianociclobutano.

8,29 g de p-nitrobenciliden malodinitrilo (16,5 mmol) se hicieron reaccionar con 4,23 g (58,7 mmol) de etilvinileter en 40 ml de acetoneitrilo, durante dos semanas a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente, se obtuvieron 4,23 g (15,6 mmol, 94,5%) de un aceite amarillo cuyos datos espectroscópicos (IR, RMN) eran asimilables al 1-etoxi-3-p-nitrofenil-4,4-dicianociclobutano. Tras cinco recristalizaciones del crudo de reacción en ciclohexano se aislaron 156 mg de un primer diastereómero de punto de fusión 78-79°C. De las aguas madre se aisló el segundo isómero tras cuatro cristalizaciones en mezcla benceno-ciclohexano 1:5 (170 mg. Pf= 130-1°C)

IR(KBr, crudo de reacción): 2240 cm^{-1} (C=N); 1600, 1510 cm^{-1} (Ar); 1137, 1038 cm^{-1} (C-O).

H^1 -RMN Isómero A. Pf=78-79°C (CDCl_3)

δ 1,37. t. 3H. CH_3 en OCH_2CH_3 . J=5,8 Hz:: 3,09-2,57. m. 2H. CH_2 :: 4,03-3,55. m. 3H. OCH_2 + CH-Ar :: 4,69-4,34. dd. 1H. - $\text{CH-OCH}_2\text{CH}_3$. J,=7,5 Hz. J_2 =6,3 Hz.

Protones aromáticos. Sistema A_2B_2 . Protones B: 7,34. d. 2H. J= 7,5 Hz.
Protones A. 8,12. d. 2H. J=7,5 Hz.

Análisis (crudo de reacción)

Calculado: C 61,98 H 4,80 N 15,49

Encontrado: C 61,94 H 4,80 N 15,32

H^1 -RMN Isómero B. Pf=130-131°C (CDCl_3)

δ 1,36 t, 3H, CH_3 en OCH_2CH_3 . J=5,8 Hz:: 3,19-2,70. m. 2H. CH_2 :: 4,07-3,52. m. 2H.

Protones BC en el sistema A_3BC (OCH_2CH_3):: 4,77-4,18. m. 2H. CH-Ar + + $\text{CH-OCH}_2\text{CH}_3$.

Protones aromáticos. Sistema A_2B_2 . Protones B: 7,47. d. 2H. J=7,5 Hz.
Protones A: 8,27. d. 2H. J= 7,5 Hz.

1-isobutoxi-3-p-nitrofenil-4,4-dicanciclobutano.

320 mg (1,60 mmol) de p-nitrobenciliden malodinitrilo reaccionaron en 4 ml de acetonitrilo con 201 mg (2,01 mmol) de isobutenilviniléter, dos semanas a temperatura ambiente. Tras elmininar el disolvente, extraer con cloroformo para separar el dinitrilo de partida, filtrar y eliminar cloroformo del filtrado, se obtuvieron 112 mg de producto cristalino que, recristalizado de benceno-ciclohexano 1:5, proporcionó 86 mg (0,28 mmoles, 17%) de cristales incoloros de punto de fusión 97-99°C.

IR (KBr) 2250 cm^{-1} (C=N); 1600, 1510 cm^{-1} (Ar); 1140-1038 (C-O)

$^1\text{H-RMN (CDCl}_3$

δ 1,00 d, 6H, J=6,0 Hz, CH_3 :: 1,6-2,2. m. 1H. $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$:: 3,0-3,6. m. 2H, CH_2 :: 3,2-4,0. m, 3H, OCH_2 + CH-Ar :: 4,50 dd 1H, J=7,0Hz CH-OCH_2 , Protones aromáticos. Sistema A_2B_2 . Protones B: 7,50, d, 2H, J=8,1 Hz. Protones A: 8,30 d, 2H. J=8,10 Hz.

Análisis: Calculado : C 64,20 H 5,72 N 14,04

Encontrado: C 64,51 H 5,72 N 13,75

1-etoxy-3-p-clorofenil-4,4-dicanciclobutano.

200 mg (1,06 mmol) de p-clorobenciliden malodinitrilo se hicieron reaccionar en 15 ml de acetonitrilo con 500 mg (6,94 mmol) de etilviniléter durante tres semanas a temperatura ambiente. Tras eliminar disolvente, se extrajo el crudo de reacción con etanol, quedando insoluble el dinitrilo de partida. Tras eliminar etanol del filtrado, se obtuvieron 96 mg de un aceite anaranjado. Este aceite se disolvió a temperatura ambiente en 5 ml de cloroformo y se añadieron a la so-

solución, tras de filtrar, 15 ml de ciclohexano caliente. Se volvió a filtrar, eliminó la mezcla de disolventes y el aceite residual se desecó a vacío, obteniéndose 88 mg de un producto aceitoso cuyos datos de RMN y microanálisis satisfacían la estructura del ciclobutano deseado.

H¹-RMN(CDCI₃)

δ 1,34 t, 3H, CH₃, J=5,8 Hz:: 3,00-2,50, m, 2H, CH₂:: 4,00-3,47, m, 3H, OCH₂ + CH-Ar:: 4,42 dd, 1H, J=6,6 Hz, CH-OCH₂CH₃:: 8,00-7,20, m. Protones aromáticos.

Análisis: Calculado C 64,49 H 4,99 N 10,75
Encontrado C 64,63 H 5,28 N 10,07

1-etoxi-2-metil-3-p-nitrofenil-4,4-diclorociclobutano.

670 mg de p-nitrobenciliden malodinitrilo (3,36 mmoles) se hicieron reaccionar en 10 ml de acetonitrilo con 860 mg (4,30 mmoles) de isobuteniletileter, en acetonitrilo durante tres semanas a temperatura ambiente. Tras eliminar el disolvente, se extrajo el crudo de reacción con cloroformo, quedando insoluble el dinitrilo de partida. Eliminado el cloroformo, se obtuvieron 94 mg de un aceite anaranjado. Este aceite se disolvió a temperatura ambiente en 9 ml de cloroformo y se añadieron a la solución, tras filtrar, 19 ml de ciclohexano caliente. Se volvió a filtrar, eliminó la mezcla de disolventes y el aceite residual se desecó a vacío, obteniéndose 81 mg de un producto aceitoso cuyos datos de RMN y microanálisis cuantitativo, satisfacían la estructura del ciclobutano deseado.

H¹-RMN (CDCl₃)

δ 1,14-1,58 (m, 6H, CH₃-CH y CH₃-CH₂-O):: 3,19-4,25 (m, 6H, O-CH₂, CH-CH₃ y CH-Ar), 4,40 (d, J = 8,3 Hz):: 4,60 (d, J=10 Hz). La suma

de la integral correspondiente a ambas señales, equivale a 1H.

$\text{CH}-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. Protones aromáticos. Sistema A_2B_2 . Protones B: 7,41. d, 2H, J=7,5 Hz. Protones A, 8,21, d, 2H, J=7,5 Hz.

Análisis

Calculado :	C 63,15	H 5,26	N 14,73
Encontrado:	C 62,64	H 5,29	N 14,43

Aductos 1:1:1 entre el p-nitrobenciliden malodinitrilo, etilviniléter y metanol.

410 mg (2,06 mmol) de p-nitrobenciliden malodinitrilo se hicieron reaccionar con 540 mg (7,50 mmol) de etilviniléter en 30 ml de metanol, durante cuatro dfas, a 50°C. Tras eliminar el disolvente a vacío (0,05 mm Hg) y temperatura ambiente, se obtuvieron 608 mg (2,00 mmol, 97%) del acetal 1-etoxi-1-metoxi-3-p-nitrofenil-4,4-dicianbutano, como mezcla de diastereómeros. Tras numerosos intentos, el producto no consiguió ser cristalizado, siendo purificado por calefacción (40°C) a alto vacío.

$^1\text{-RMN}$ (CDCl_3)

δ 1,42-1,04 (dos tripletes, 3H, CH_3 en OCH_2-CH_3):=2,53-2,04, (m, 1H, - CH_2 -cíclico):= 3,93,3,32 (m, 6H, - OCH_3 + - OCH_2 + $\text{CH}-\text{Ar}$):= 4,57-4,35 (t, 1H, $\text{H}-\text{C}\begin{array}{l} \diagup \\ \text{OCH}_3 \\ \diagdown \\ \text{OCH}_2\text{CH}_3 \end{array}$, J=3,7 Hz). 4,77-4,57 (dos dobletes, $\text{CH}-(\text{CN})_2$, J_{1,2} en ambos isómeros 4,6 Hz). Protones aromáticos. Sistema A_2B_2 . Protones B: δ 7,42 d, 2H, J=7,5 Hz. Protones A: δ 8,32, d, 2H, J= 7,5 Hz.

Metanolisis de los isómeros A y B del 1-etoxi-3-p-nitrofenil-4,4-dician-ciclobutano.

Metanolisis del isómero A (Pf. 78-79 °C)

123 mg de A (0,45 mmol) se hicieron reaccionar en 5 ml de metanol absoluto, durante tres días a 50°C. Tras eliminar el metanol, se obtuvieron 133 mg de un aceite amarillo (0,43 mmol, 97,5%) que no consiguieron ser cristalizados. Tras sucesivas purificaciones por calefacción a alto vacío, se consiguió la purificación del producto (análisis C, H, N, correcto)

H¹-RMN (CDCl₃) (A₁)

δ 1,12 (t, 3H, CH₃ en OCH₂CH₃, J=5,41 Hz):: 2,47-2,09 (m, 2H, -CH₂)::
3,89-3,25 (m, 6H, OCH₂, OCH₃ y CH-Ar):: 4,40 (t, 1H, CH^{OCH₃}₂CH₃,

J= 3,7 Hz) 4,60 (d, 1H, CH(CN)₂, J= 4,6 Hz). Protones aromáticos.

Sistema A₂B₂. Protones B: 7,55, d, 2H, J=7,50 Hz:: protones A

δ 8,26, d, 2H, J= 7,50 Hz.

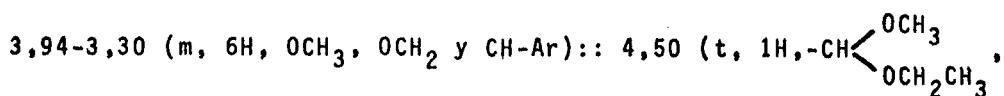
Análisis. Calculado: C 59,39 H 5,65 N 13,86
Encontrado: C 60,03 H 5,74 N 13,71

Metanolisis del isómero B (Pf=130-131°C)

120 mg (0,44 mmol) de B se hicieron reaccionar en 5 ml de metanol absoluto, durante tres días a 50°C. Tras eliminar metanol a alto vacío y temperatura ambiente, se obtuvieron 134 mg (0,43 mmol, 98%) de un aceite amarillo que fue purificado por calefacción (40-45°C) a alto vacío.

H¹-RMN (CDCl₃) (B₁)

δ 1,25 (t, 3H, CH₃ en OCH₂CH₃, J=6,2 Hz):: 2,54-1,97 (m, 1H, -CH₂-)::



Sistema A₂B₂. Protones B, 7,60, d, 2H, J=7,9 Hz:: protones A, 8,25, d, 2H, J=7,9 Hz)

Análisis. Calculado: C 59,39 H 5,65 N 13,86
Encontrado: C 59,52 H 6,19 N 12,69

Determinación de las proporciones relativas de A₁ y B₁ en la relación del p-nitrobenciliden malodinitrilo con etilvinileter.

La valoración se realizó por ¹H-RMN (100 MHz), teniendo en cuenta que el isómero A, (producto mayoritario en la reacción de A con metanol) presenta el desplazamiento químico del protón CH(CN)₂ a δ = 4,67, mientras que el isómero B, (producto mayoritario en la reacción de B con metanol) presenta esta misma señal a δ 4,60.

Los resultados de las diferentes valoraciones fueron las siguientes:

<u>Reacción</u>	<u>A₁/B₁</u>	<u>% A₁</u>	<u>% B₁</u>
pO ₂ N-C ₆ H ₄ -CH=C(CN) ₂ + EtO-CH=CH ₂	1,86	65	35 (tres medidas)
A + MeOH	3,38	77	23 (dos medidas)
B + MeOH	0,18	15	85 (dos medidas)

Aducto 1:1:1 entre etilvinileter, p-cloro benciliden malodinitrilo y metanol.

300 mg de p-clorobenciliden malodinitrilo (1,59 mmol) se hicieron reaccionar con 5,5 ml de metanol absoluto, un dia, a 50°C. Tras eliminar el disolvente, se extrajo con etanol frío con el fin de separar el di-

nitrilo de partida, insoluble en etanol. Tras filtrar y eliminar etanol, se aislaron 60 mg de aducto 1:1:1 (21%) como una aceite amarillo, que fue purificado por calefacción a alto vacío.

H¹-RMN (CDCl₃)

δ 1,50-1,34 (dos tripletes, 3H, CH₃ en OCH₂CH₃). 1,97-8,44 (m, 2H, CH₂): 3,29-3,74 (m, 6H, -OCH₂, -OCH₃, CH-Ar): 4,25-4,55 (m, 2H, CH-OMe + CH(CN)₂, 7,52-7,84 (m, protones aromáticos)

Análisis

Calculado:	C 61,53	H 5,81	N 9,57
Encontrado:	C 61,84	H 5,45	N 9,61

REFERENCIAS Y NOTAS.

- (1) Revisiones sobre el tema pueden encontrarse en:
- a) R. Huisgen, R. Grashey y J. Sauer in "The Chemistry of Alkenes" Ed. S. Patai Interscience 1964 pp 741..
 - b) L. L. Muller y J. Hamer: "1,2-Cycloaddition Reactions, Interscience 1967".
 - c) R. Gomper: Angew. Chem. 81, 348 (1969). Int. Ed. 8, 312 (1969).
 - d) P. D. Bartlett: Quart. Rev. 24, 473 (1970).
 - e) Houben-Weyl: "Methoden der Org. Chemie" 4/4, pp 31. G. Thieme Verlag Stuttgart 1971.
- (2) R. B. Woodward y R. Hoffmann: Angew. Chem. 81, 797 (1969). Int. Ed. 8, 785 (1969).
- (3) Las cicloadiciones de dobles enlaces acumulados, caso por ejemplo de las cetenas, se pueden considerar como cicloadiciones (2+2) con un "elevado grado de concierto" debido a las especiales características de aproximación de los reactantes. Estas reacciones no se van a considerar aquí.
- (4) K. C. Bannock, A. Bell, R. D. Burpitt y Ch. A. Kelly: J. Org. Chem. 29, 801 (1964).
- (5) H. K. Hall Jr. y P. Ykman: J. Chem. Soc. (Chem. Comm.) 587 (1974).
- (6) H. K. Hall Jr. y P. Ykman: J. Am. Chem. Soc.: 97, 800 (1975).
- (7) I. Fleming y J. Harley-Mason: J. Chem. Soc. 2165 (1964).
- (8) M. E. Kuehne y L. Foley: J. Org. Chem. 30, 4280 (1965).
- (9) Ch. Hubschwerlen, J. P. Fleury y H. Fritz: Helv. Chim. Acta 60, 1312 (1977).
- (10) Ch. Hubschwerlen, J. P. Fleury y H. Fritz: Helv. Chim. Acta 60, 2576 (1977).

- (11) J. K. Williams, D. W. Wiley y B. C. Mc Kusick: J. Am. Chem. Soc. 84, 2210 (1962).
- (12) R. Huisgen y G. Steiner: T. Letters 3763 (1973).
- (13) G. Steiner: Tesis Doctoral, Universidad de Munich, 1972.
- (14) F. Effenberger y C. Gerlach: Chem. Ber. 107, 278 (1974).
- (15) S. Nishida, I. Moritani y T. Teraji: J. Org. Chem. 38, 1878 (1973).
- (16) S. Proskow, H. E. Simmons y T. L. Cairns: J. Am. Chem. Soc. 88, 5254 (1966).
- (17) W. J. Middleton: J. Org. Chem. 30, 1402 (1965).
- (18) J. K. Williams, D. W. Wiley y B. C. Mc Kusick: J. Am. Chem. Soc. 84, 2216 (1962).
- (19) A. T. Blonquist y Y. C. Meinwald: J. Am. Chem. Soc. 81, 667 (1959).
- (20) J. K. Williams: J. Am. Chem. Soc. 81, 4013 (1959).
- (21) a) C. A. Stewart: J. Am. Chem. Soc. 84, 117 (1962).
b) C. A. Stewart: J. Am. Chem. Soc. 85, 3320 (1963).
- (22) Y Shirota, J. Nagata, Y. Nakamo, T. Nogami y H. Mikawa: J. Chem. Soc. (P. Tr. 1) 14 (1977).
- (23) Ch. F. Huebner, P. L. Strachen, E. M. Donove, N. Cahoon, L. Dorfman, R. Margerison y E. Wenkert: J. Org. Chem. 32, 1136 (1967).
- (24) K. R. Berger, E. R. Brehl y P. C. Reeves: J. Org. Chem. 39, 477 (1974).
- (25) Para un resumen general véase:
a) R. Huisgen: Acc. Chem. Res. 10, 117 (1977).
b) R. Huisgen: Acc. Chem. Res. 10, 199 (1977).
- (26) Para una revisión sobre este aspecto véase: R. Huisgen: Angew. Chem. 82, 783 (1970) Int. Ed. 9, 751 (1970).

- (27) Conviene no olvidar, sin embargo, que la premisa inversa no es cierta. Si un intermedio no es detectable, el proceso en estudio no tiene porque ser necesariamente concertado. Puede suceder simplemente que el intermedio sea excesivamente inestable o bien que el método experimental no sea lo suficientemente refinado.
- (28) R. Huisgen, R. Schug y G. Steiner: Angew. Chem. 86, 47 (1974). Int. Ed. 13, 80 (1974). Véase también (13) y R. Schug. Tesis Doctoral. Universidad de Munich 1975.
- (29) R. Huisgen y G. Steiner: J. Am. Chem. Soc. 95, 5054 (1973).
- (30) R. Huisgen, R. Schug y G. Steiner: Angew. Chem. 86, 48 (1974) Int. Ed. 13, 81 (1974).
- (31) I. Karle, J. Flippen, R. Huisgen y R. Schug: J. Am. Chem. Soc. 97, 5285 (1975).
- (32) R. Huisgen en "Topics in Heterocyclic Chemistry" R. N. Castle, Ed. Wiley-Interscience, New York, pp 223 (1969).
- (33) R. Schug y R. Huisgen: J. Chem. Soc. (Chem. Comm.) 60 (1975).
- (34) El problema es, a nuestro juicio, un poco más complejo. Los autores del trabajo citado observan que la trans olefina (2) es considerablemente más estable que la cis (1), y, en el equilibrio, la composición de la mezcla cis-trans es de 1,3:98,7. Si la causa es exclusivamente de tipo estérico, el mismo fenómeno deberá producirse en los intermediarios dipolares correspondientes. Entonces, si bien el experimento con la trans olefina es lógico que conduzca a un resultado estereoespecífico, el realizado con la cis olefina debería conducir a una mezcla de cis y trans ciclobutanos o, de ser estereoespecífica, sólo el trans. Lo dicho equivale a admitir que, si bien $K'_{\text{cicl}} \gg K'_{\text{rot}}$ también se cumplirá que $K_{\text{rot}} \geq K_{\text{cicl}}$.

En cualquier caso los resultados no son generalizables. Así, mientras la adición de etilviniléter a trans-1,2-diciano - 1,2-bis-trifluormetiletileno es estereoespecífica, la adición de esta última olefina al propenil n-propiléter transcurre con un 37% de inversión de la configuración en la parte correspondiente al alqueno electrodeficiente. (Lit. cit).

Digamos finalmente que, tanto los propios autores, como en (25a), se pone en cuestión la asignación de configuraciones relativas a los ciclobutanos isómeros que, en el último caso citado, poseen cuatro centros quirales con ocho posibles diastereómeros,

- (35) P.D. Bartlett y B. D. Kramer. (Lit. cit en 1 d).
- (36) R. W. Hoffmann, V. Bressel, J. Gehlhaus y H. Hauser: Chem. Ber: 104, 873 (1971).
- (37) Las cicloadiciones del tetrametoxi-etileno pueden resultar estereoespecíficas aunque transcurran a través de un mecanismo zwitteriónico, siempre y cuando la velocidad de ciclación sea mucho mayor que la de rotación (tiempo de vida del zwitterión muy corto). Ello es lógico en el caso del tetrametoxietileno olefina fuertemente activada.
- (38) No está aclarado todavía cuál es el papel exacto que juegan estos complejos de transferencia de carga en el sentido de ser o no auténticos intermediarios del proceso; la respuesta parece positiva en el caso de la reacción Diels-Alder entre el TCNE y el 9,10 dimetil antraceno [V. D. Kiselev y G Miller: J. Am. Chem. Soc. 97, 4036 (1975)] y parece negativa para la (2+2) cicloadición de TCNE a estirenos p-sustituidos (Ref. 1 d). Para una completa y reciente revisión sobre el tema, véase K. Morokuma: Acc. Chem. Res. 10, 294 (1977). Datos experimentales de última hora

pueden encontrarse en C.K. Bradsher, G. L. B. Carlson, M. A. Porter, I. J. Westerman, T. G. Wallis: J. Org. Chem. 43, 823 (1978).

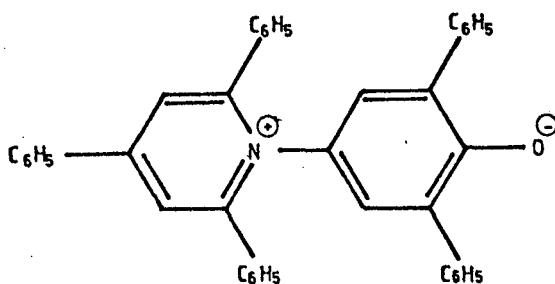
- (39) La constante K_2 así determinada está relacionada con la constante de formación del zwitterión K_1 , la constante de ciclación K_C y la de disociación K_D , por la expresión:

$$K_2 = K_1 K_C \frac{1}{K_C + K_D}$$

- (40) Los datos obtenidos en los casos del α -estirilmetiléter y 2-etoxipropeno, deben compararse con cautela. En (12) se atribuye la mayor velocidad en el caso del éter vinílico metilsustituido respecto al fenil sustituido, a una cuestión de tipo estérico con probable inhibición, al menos parcial, de la estabilización de la carga positiva por pérdida de coplanariedad. Aunque la justificación es lógica, la comparación no puede pasar de un ámbito cualitativo.

- (41) G. Steiner y R. Huisgen: J. Am. Chem. Soc. 95, 5056 (1973)

- (42) El factor E_T es un parámetro empírico relacionado con la polaridad del disolvente a través de la medida fotométrica de la longitud de onda para la banda de absorción de las piridinas betañicas del tipo:



Esta banda presenta una fuerte solvatochromia negativa, variable según la polaridad del disolvente. El valor E_T está relacionado con el número de ondas $\tilde{\nu}$ de la banda en cuestión por la expresión

$$E_T = \tilde{\nu} \cdot 2,859 \cdot 10^{-3} \text{ Kcal/mol}$$

Lit: K. Dimroth, C. Reichardt, T. Siepmann y F. Bolzman: An. Chem. 661 661, 1 (1963).

C. Reichardt: "Losongsmittleffekte in der Organischen Chemie"
Verlag Chemie, Weinheim (1969).

(43) Los resultados obtenidos en este trabajo, no deben, sin embargo, sobreestimarse, y así lo comentan los propios autores. En primer lugar, la ecuación de Laidler y Eyring está deducida a partir del modelo electrostático de Kirkwood, que establece en su tratamiento simplificaciones muy serias. Por otra parte, la idealización de los reactantes como moléculas esféricas, y el cálculo del volumen molar del estado de transición a partir del de los reactantes, suponen también grandes simplificaciones.

(44) G. Steiner y R. Huisgen: T. Letters 3769 (1973).

(45) Conviene hacer aquí hincapié en que la constante de velocidad medida experimentalmente en estos casos, representa la constante de formación del zitterión multiplicada por el coeficiente de partición correspondiente a la ciclación y desociación del mismo [Véase nota (39)]. Por ello, los parámetros de Eyring de la tabla 17 no son características de la barrera de activación de una etapa sencilla. Los autores llaman la atención sobre este hecho en (44).

(46) F. K. Fleischmann y H. Kelm,: T. Letters 3773 (1973).

- (47) R. Huisgen y R. Schug: J. Am. Chem. Soc. 98, 7819 (1976).
- (48) J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert: Chem. Ber. 97, 3183 (1964).
Véase también: J. Sauer: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 6, 16 (1967).
- (49) P. R. Hammond: J. Am. Chem. Soc. 77, 334 (1955).
Un valor pequeño de ΔH^\ddagger da a entender cambios muy pequeños en la energía del enlace.
- (50) Revisiones recientes sobre la aplicación del P.M.O. a las reacciones de cicloadición con:
a) R. Sustmann: Pure. Appl. Chem. 40, 569 (1974).
b) K. N. Houk: Acc. Chem. Res. 8, 361 (1975).
Véase también c) S.Y. Chu. Tetrahedron 34, 645 (1978).
- (51) Existen tres posibles disposiciones de los HOMO y LUMO. El primer caso, descrito en el texto, corresponde a la reacción de Diels-Alder normal. Los otros dos casos posibles están indicados en la figura 10.

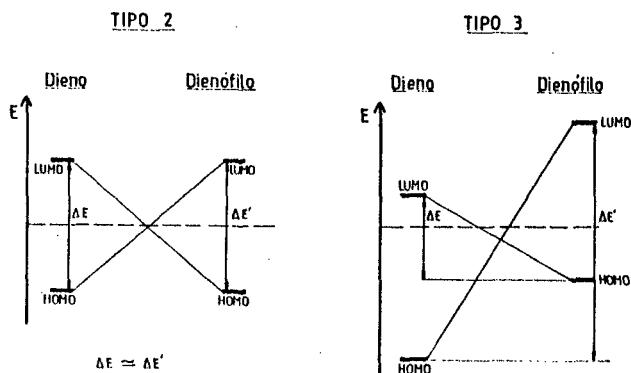


Figura 10

El tipo 3 es exactamente el inverso al comentado en el texto y se conoce como reacción Diels-Alder con demanda electrónica inversa [véase J. Sauer y D. Lang: Angew. Chem. 76, 603 (1964)].

Del tipo 2 existen muy pocos ejemplos. Uno de ellos consiste en la reacción de tetrafenilciclopentadienona con estirenos sustituidos. (Véanse referencias citadas en 50a).

- 52) El tratamiento PMO aplicado a las reacciones de cicloadición ha venido, si no a sustituir, si a complementar el ya clásico tratamiento de Woodward-Hoffmann (véase referencia 2). Mientras en este la atención se centra en la simetría de los orbitales, el tratamiento PMO presta especial atención a la ganancia energética conseguida en el estado de transición, consecuencia de la interacción de los OM fronterizos de adecuada simetría.

Para una comparación entre los tratamientos de Woodward-Hoffmann y PMO (Fukui), véase (50c).

- 53) Es muy probable que, en este caso, la reacción énica y la (2+2) cicloadición transcurran a través del mismo zwitterión intermedio.

Recuérdese que, para la reacción énica, se han propuesto tanto mecanismos concertados como por etapas Lit. H.M.R. Hoffmann: Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 8, 556 (1969).

- (54) R. Huisgen, J. Plumet: T. Letters, 3975 (1978).

- (55) El tratamiento más completo puede encontrarse en 25b).

- (56) Para diversas aproximaciones teóricas a la especie "tetrametileno", véanse referencias citadas en 25b).

- (57) Este fructífero concepto, fundamental para comprender mediante diagramas de correlación todas las posibilidades de un proceso fue introducido por H.C. Longuet-Higgins y E. W. Abrahanson: J. Am. Chem. Soc. 87, 2045 (1965). Para la construcción de diagramas de correlación entre estados moleculares, véase T. C. Gilchrist y R. C. Storr: "Organic Reactions and Orbital Symmetry". Cambridge University Press. 1972. pp 36 y siguientes.

ADENDA

Desde que se concluyó la redacción de este trabajo, hasta su envío a la imprenta, hay que resaltar la aparición de las siguientes publicaciones:

a) Velocidades de cicloadición de TCNE a éteres tioenólicos.

T. Okuyoma, M. Nakada, K. Toyoshima y T. Fueno: J. Org. Chem., 43, 4546 (1978).

b) Cicloadiciones (2 + 2) de sencillos enol éteres y acetiléndicarboxilato de metilo, fumarato de metilo y crotonato de metilo.

R. D. Clark y K. G. Untch: J. Org. Chem., 44, 248, 253 (1979).

c) Velocidad y mecanismo de las cicloadiciones (2 + 2) de TCNE y éteres tioenólicos.

R. Huisgen y H. Graff: J. Org. Chem., 44, 2594 (1979).

d) Estereoquímica de la cicloadición de TCNE a éteres tioenólicos.

H. Graff y R. Huisgen: J. Org. Chem., 44, 2595 (1979).

e) Efectos de la presión en la cicloadición (2 + 2) de TCNE a éteres enólicos.

J. von Jovaune, H. Kelm y R. Huisgen: J. Am. Chem. Soc., 101, 151 (1979).

AGRADECIMIENTOS

El autor agradece vivamente a las Dras. M. Pardo Criado y A. I. Blanch Cortés su ayuda y estímulo. Al Prof. Dr. R. Pérez-Ossorio, Catedrático de Teoría de las Reacciones Orgánicas de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid, la corrección del texto original, sus críticas y sugerencias. Al Prof. Dr. R. Huisgen (Munich), sin cuyo magisterio éste trabajo no hubiera sido posible y a la Fundación Alexander von Humboldt, que financió mi permanencia en la Universidad de Munich.