

TESIS DOCTORAL

La transposición
N-ciclopropilimina-1-pirrolina

Alberto Soldevilla Armas



UNIVERSIDAD DE LA RIOJA

TESIS DOCTORAL

La transposición
N-ciclopropilimina-1-pirrolina

Alberto Soldevilla Armas

Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones
2004

Esta tesis doctoral, dirigida por los doctores D. Pedro José Campos García y D. Miguel Ángel Rodríguez Barranco, fue leída el 28 de abril de 2004, y obtuvo la calificación de Sobresaliente Cum Laude.

© Alberto Soldevilla Armas

Edita: Universidad de La Rioja
Servicio de Publicaciones

ISBN 84-688-6946-5

La transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina

LA TRANSPOSICIÓN
N-CICLOPROPILIMINA-1-PIRROLINA



Memoria presentada en la Universidad de La Rioja
para optar al grado de Doctor por
ALBERTO SOLDEVILLA ARMAS

Universidad de La Rioja - 2004



Portada: imagen del mapa de densidad electrónica en el plano del ciclopropano, procedente de la determinación estructural por difracción de rayos- X de una N -ciclopropilimina, donde se observan los picos de densidad correspondientes a los tres carbonos del ciclopropano.

Contraportada: representación tridimensional idealizada de la intersección cónica entre S_1 y S_0 para el modelo básico de N -ciclopropilimina: excitación del estado fundamental, camino hasta la intersección cónica (IC) y caminos de desactivación y de formación de los fotoproductos.

En la composición de este escrito se ha usado el software libre LyX (www.lyx.org), basado en $\text{L}^{\text{A}}\text{T}_{\text{E}}\text{X}$, usando principalmente los tipos *Computer Modern*.

UNIVERSIDAD DE LA RIOJA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
Grupo de Síntesis Química
de La Rioja - Unidad Asociada al C.S.I.C.



D. PEDRO JOSÉ CAMPOS GARCÍA, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de La Rioja,

y D. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ BARRANCO, Profesor Titular de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universidad de La Rioja,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada «La transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina», ha sido realizada en el departamento de Química de la Universidad de La Rioja bajo su dirección por el Licenciado en Química ALBERTO SOLDEVILLA ARMAS y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Logroño, marzo de 2004

.....
Fdo. Pedro J. Campos García Fdo. Miguel A. Rodríguez Barranco

Índice general

Prólogo	XIII
Notación	XV
Índice de figuras	XVII
Índice de cuadros	XXI
1. Introducción	1
2. Antecedentes bibliográficos	13
2.1. Iminocarbenos de Fischer	14
2.2. Transposición VCP-CP	16
2.3. Transposiciones <i>hetero</i> -(VCP-CP)	22
2.3.1. Termólisis de <i>C</i> -ciclopropiliminas	22
2.3.2. Termólisis de <i>N</i> -ciclopropiliminas	25
2.3.3. Otros sistemas	26
2.4. Estudio computacional	28
3. Síntesis y reactividad	31
3.1. Síntesis de <i>N</i> -ciclopropiliminas	32
3.1.1. Síntesis de ciclopropilaminas	35
3.2. Propiedades físicas y estructurales	42
3.3. Reactividad de <i>N</i> -ciclopropiliminas	46
3.3.1. Reactividad genérica	46
3.3.2. Fototransposición <i>N</i> -ciclopropilimina-1-pirrolina	47
3.3.3. Pirólisis a vacío	54
3.3.4. Limitaciones en la transposición	58
3.3.5. Otros ensayos realizados	59
3.4. Otros sistemas relacionados	62
3.4.1. <i>N</i> -ciclopropeniliminas	62
3.4.2. <i>N</i> -ciclobutiliminas	64

4. Estudio mecanístico	71
4.1. Estudio experimental	72
4.1.1. Efecto del disolvente	72
4.1.2. Evolución de los fotoproductos	76
4.1.3. Aspectos fotoquímicos	84
4.1.4. Fotólisis de destello	91
4.2. Estudio computacional	102
4.2.1. Introducción	102
4.2.2. Cálculo de los espectros de absorción	104
4.2.3. Cálculos sobre el modelo básico de <i>N</i> -ciclopropil- imina	106
4.2.4. Efecto de los sustituyentes en C5	113
4.2.5. Efecto de los sustituyentes sobre el ciclopropano . .	118
4.3. Conclusiones acerca del mecanismo	126
5. Parte experimental	131
5.1. Síntesis de los precursores	134
5.2. Síntesis de <i>N</i> -ciclopropiliminas	137
5.3. Síntesis de 1-pirrolinas	155
5.3.1. Irradiaciones	155
5.3.2. Pirólisis a vacío	155
5.4. Otros sustratos estudiados	169
5.5. Experimentos mecanísticos	174
Conclusiones	179
Índice alfabético	182
Apéndices	187

[...] Die fundamentale Tatsache ist hier: daß wir Regeln, eine Technik, für ein Spiel festlegen, und daß es dann, wenn wir den Regeln folgen, nicht so geht, wie wir angenommen hatten. Daß wir uns also gleichsam in unsern eigenen Regeln verfangen. Dieses Verfangen in unsern Regeln ist, was wir verstehen, d. h. übersehen wollen.

[...] *El hecho fundamental es aquí: que establecemos unas reglas, una técnica, para un juego, y que entonces, cuando seguimos las reglas, no marchan las cosas como habíamos supuesto. Que por tanto nos enredamos, por así decirlo, en nuestras propias reglas. Este enredarse en nuestras propias reglas es lo que queremos entender, es decir, tener una visión global.*

LUDWIG WITTGENSTEIN, *Investigaciones filosóficas*

Πλάτωνος ὀρισσαμένου «Ἄνθρωπός ἐστι ζῶιον δίπουν ἄπτερον» καὶ εὐδοκιμοῦντος, τίλας ἀλεκτρούνα εἰσήεγκεν αὐτὸν εἰς τὴν σχολὴν καὶ φησιν «οὗτός ἐστιν ὁ Πλάτωνος ἄθρωπος». ὅθεν τῷ ὄρωι προσετέθη τὸ πλατυώνυχον.

Cuando Platón definió al hombre como «bípedo sin plumas» y fue admirado por ello, él [Diógenes el Cínico] desplumó un pollo y lo llevó a la sala de lectura y dijo: «éste es el hombre de Platón». A partir de entonces, «de anchas uñas» se añadió a la definición.

ΔΙΟΓΕΝΗΣ ΛΑΕΡΚΙΟ, *Vidas de Filósofos*

Prólogo

Tras acabar la tarea de redactar este escrito, no resulta sencillo resumir estos años de doctorado en pocas palabras, especialmente en la dimensión humana de esta experiencia. La trascendencia de lo vivido en esta etapa es, personalmente, de una gran importancia. En la memoria quedan los recuerdos de este periodo; sobre el papel, se ha intentado plasmar el fruto del trabajo de investigación de estos años.

Tras un primer año, muy fructífero para mi formación, dedicado a otras investigaciones, se me ofreció el proyecto de estudiar la transposición de las *N*-ciclopropiliminas, a partir de ciertos precedentes que habían aparecido en otras investigaciones de nuestro grupo, que se describen más adelante en la *introducción*. Desde ese momento, el objetivo principal de la tesis estuvo claramente determinado.

En el primer capítulo, se introduce el tema de las reacciones de transposición; primero desde un punto de vista general, para pasar después a tratar el caso particular de las transposiciones vinilciclopropano-ciclopenteno, de las que la transposición de las *N*-ciclopropiliminas es una variante. También se hace aquí una breve introducción al estudio de los mecanismos de reacción fotoquímicos desde el punto de vista teórico.

A continuación, en el capítulo de *antecedentes bibliográficos*, a modo de complemento de lo expuesto en la introducción se recogen los estudios más relevantes que han sido realizados previamente en terrenos relacionados con esta investigación: las fotocicloadiciones de los iminocarbenos de Fischer con olefinas, la transposición vinilciclopropano-ciclopenteno y las variantes de esta reacción con heteroátomos en la estructura, en especial las que incluyen un átomo de nitrógeno, como nuestro caso.

En el capítulo tercero, denominado *síntesis y reactividad*, se tratan los aspectos de la síntesis de los sustratos estudiados, las *N*-ciclopropiliminas, y sus propiedades físicas y (en especial) químicas, poniendo el énfasis en las reacciones fotoquímicas y en las térmicas, dentro del contexto de la transposición a 1-pirrolinas.

Este capítulo se complementa con el siguiente, *estudio mecanístico*, donde se trata el mecanismo de la reacción, con especial interés por

los aspectos fotoquímicos, dado lo novedoso de su estudio. Es de especial relevancia el estudio computacional, realizado en colaboración con el profesor M. Olivucci, a través de la estancia post-doctoral de D. Sampedro en Siena (Italia).

Como último capítulo, la *parte experimental* recoge detalles de los métodos de síntesis empleados, la caracterización de los compuestos y otros aspectos experimentales. Después de estos capítulos, se exponen las conclusiones generales de la tesis y los apéndices con el material adicional.

Agradecimientos

- MECyD, beca predoctoral FPU (Formación de Personal Universitario) disfrutada durante cuatro años.
- MCyT, proyecto de investigación BQU2001-1625.
- Universidad de La Rioja, Ayudas a las tesis doctorales (ATUR) y proyecto API02/B08.
- Comunidad Autónoma de La Rioja, proyecto ANGI2001/29.

De modo especial, más allá de lo meramente preceptivo, quiero agradecer a mis directores de tesis, Pedro y Miguel Ángel, el haber dirigido mis investigaciones y mi formación, y les agradezco profundamente su gran calidad humana.

Agradezco también el trabajo de Diego, responsable de los cálculos realizados en el estudio computacional de la fotorreacción, que suponen una base importante del estudio mecanístico.

A Tito Scaiano y a los miembros de su grupo de investigación en Ottawa, por la estancia de tres meses que realicé allí.

A los compañeros del departamento, que de un modo u otro me han apoyado en mi labor, con los que he compartido numerosas satisfacciones científicas y personales.

Finalmente, a todos mis amigos y, en un lugar especial, a mi familia, que ha hecho posible mi dedicación a la tesis durante estos años, a pesar de las dificultades.

A.S.

Notación

Abreviaturas, acrónimos y símbolos empleados a lo largo del escrito.

Ac acetilo	D.O. densidad óptica
acac acetilacetato	DPPA difenil-fosforilazida
aq acuoso	E_T energía del triplete
Ar arilo	EM espectrometría de masas
Bn bencilo	ES(+) electrospray con detección de ión positivo
Boc <i>tert</i> -butoxicarbonilo	Et etilo
Bu butilo	f fuerza del oscilador
^tBu <i>tert</i> -butilo	FC región de Franck–Condon
Bz benzoilo	HPLC <i>high performance liquid chromatography</i> , cromatografía líquida de alta resolución
CASSCF <i>complete active space-self-consistent field</i> , espacio activo completo–campo autoconsistente	¹H-RMN resonancia magnética nuclear de protón
CASPT2 <i>complete active space-perturbation theory of second order</i> , espacio activo completo–teoría de perturbación de segundo orden.	hν luz; fotones. Irradiación
CE cruce evitado	IC intersección cónica
CG cromatografía de gases	IR infrarrojo
COD ciclooctadieno	ISC <i>intersystem crossing</i> , cruce intersistemas
CP ciclopenteno	J constante de acoplamiento (en RMN)
m-CPBA ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico	K_D constante de desaparición
¹³C-RMN resonancia magnética nuclear de carbono-13	K_a constante de desactivación
Cy ciclohexilo	LDA diisopropilamido de litio
DCN 1,4-dicianonaftaleno	LiHMDS bis(trimetilsilil)amido de litio
d doblete (en RMN)	m multiplete (en RMN); intensidad media (en IR)
dd doblete de dobletes (en RMN)	

Me metilo	t triplete (en RMN)
MEP <i>minimum energy path</i> , camino de mínima energía	t.a. temperatura ambiente
NOE efecto nuclear Overhauser	TEMPO radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo
Ph fenilo	THF tetrahidrofurano
phen fenantrolina	UV ultravioleta
ppm partes por millón	VCP vinilciclopropano
ⁱ Pr <i>iso</i> -propilo	YAG granate de ytrio y aluminio
Rdto. rendimiento	Δ incremento (generalmente, aumento de temperatura)
RMN resonancia magnética nuclear	δ desplazamiento químico
S₀ estado fundamental (singlete)	ε coeficiente de absorción molar (absortividad)
S₁ primer estado excitado singlete	λ longitud de onda
S₂ segundo estado excitado singlete	ν frecuencia. Número de onda (en IR)
s singlete (en RMN)	τ tiempo de vida
sens. sensibilizador	Φ rendimiento cuántico
SET <i>single electron transfer</i> , transferencia monoeléctronica	
T₁ primer estado excitado triplete	

No se han incluido los símbolos de magnitudes y unidades del Sistema Internacional (básicas, derivadas, aceptadas o en uso temporal).

Índice de figuras

1.1. Fotoquímica de la α -santonina.	3
1.2. Modelos de enlace para el ciclopropano.	4
1.3. Geometría adecuada para la conjugación con el ciclopropano.	4
1.4. Transposición VCP-CP.	5
1.5. Fotocicloaddición con olefinas.	7
1.6. Intermedio de la fotocicloaddición.	7
1.7. Esquema de los posibles caminos en una reacción fotoquímica.	8
1.8. Representación tridimensional de una intersección cónica.	10
1.9. Comparación entre estado de transición e intersección cónica.	10
1.10. Transposición <i>N</i> -ciclopropilimina-1-pirrolina.	11
2.1. Metátesis en iminocarbenos de Fischer.	14
2.2. Fotocicloaddición con carbonilos y azocompuestos.	15
2.3. Fotoquímica de iminocarbenos en presencia de alquinos.	15
2.4. Transformaciones de vinilciclopropanos.	16
2.5. Transposición de tipo <i>retro</i> -eno en VCP's.	17
2.6. Pirólisis del 2,2-diclorovinilciclopropano.	17
2.7. Transposición catalizada por bases.	18
2.8. Isomerizaciones de un catión ciclopropilcarbonio.	18
2.9. Fototransposición a carbociclos mayores.	19
2.10. Mecanismos de transposición.	19
2.11. Transposición de cationes radicales de VCP's <i>versus</i> termólisis directa.	21
2.12. Transposición de Cloke.	22
2.13. Termólisis de <i>C</i> -ciclopropiliminas.	23
2.14. Mecanismo de la transposición de <i>C</i> -ciclopropiliminas.	23
2.15. Transposición facilitada por nitrógeno dador.	24
2.16. Termólisis de <i>gem</i> -dihalo- <i>C</i> -ciclopropiliminas.	24

2.17. Termólisis no catalizada.	25
2.18. Termólisis de <i>N</i> -ariliden-2,2-difenilciclopropanaminas.	25
2.19. Transposición en azociclopropanos.	26
2.20. Transposiciones de 2-vinilaziridinas.	27
3.1. Síntesis directa de <i>N</i> -ciclopropiliminas.	32
3.2. Numeración de la secuencia de síntesis general.	32
3.3. Apertura de ciclopropanos con sustituyentes atractores.	33
3.4. Esquema general de las iminas estudiadas.	33
3.5. Síntesis de ciclopropilaminas a través de especies de Ti(II).	36
3.6. Reacción de Curtius modificada (Weinstock).	36
3.7. Reacción de Curtius usando DPPA.	37
3.8. Síntesis del ácido <i>trans</i> -2-butoxiciclopropanocarboxílico.	39
3.9. Ciclopropanación con iluros de azufre.	40
3.10. Ciclopropanación con iluros de fósforo.	40
3.11. Ciclopropanación con difenildiazometano.	41
3.12. Espectro UV genérico y efecto de la polaridad del disolvente.	42
3.13. Efecto de los sustituyentes del ciclopropano en la banda de absorción UV centrada en 250 nm.	43
3.14. Valores de NOE en el isómero <i>E</i> del compuesto 3a	44
3.15. Valores de NOE en el isómero <i>E</i> del compuesto 3b	45
3.16. Estructura de la <i>N</i> -ciclopropilimina <i>t</i> - 3x obtenida por di- fracción de rayos-X.	45
3.17. Hidrólisis de <i>N</i> -ciclopropiliminas.	46
3.18. Fotorreducción de iminas en disolvente dador de H (iso- propanol).	47
3.19. Fototransposición de las <i>N</i> -ciclopropiliminas.	48
3.20. Reactor de inmersión empleado en las fotólisis.	50
3.21. Perfil de la absorción UV en la fototransformación <i>t</i> - 3f \rightleftharpoons 4f	51
3.22. Regioquímica de la transposición.	52
3.23. Asignación de <i>t</i> - 4d y <i>c</i> - 4d por NOE.	53
3.24. Asignación de <i>t</i> - 4e y <i>c</i> - 4e por NOE.	53
3.25. Dispositivo para la pirólisis a vacío.	55
3.26. Pirólisis a vacío de <i>N</i> -ciclopropiliminas heterocíclicas.	56
3.27. Termólisis de <i>cis</i> y <i>trans</i> 1-estiril-2-fenilciclopropano.	58
3.28. Irradiación de dos ejemplos de <i>C</i> -ciclopropiliminas.	61
3.29. <i>N</i> -Ciclopropeniliminas como posibles intermedios de re- acción.	62
3.30. Mecanismo de la transposición de acil- e imino-ciclopropenos.	63
3.31. Síntesis de la sal de trifenilciclopropenio.	63

3.32. Síntesis de la <i>N</i> -ciclopropenilimina 7	64
3.33. Irradiación de la <i>N</i> -ciclopropenilimina 7	64
3.34. Síntesis de <i>N</i> -ciclobutiliminas 3-fenil-sustituidas.	65
3.35. Síntesis de <i>N</i> -ciclobutiliminas 2-fenil-sustituidas.	66
3.36. Síntesis de <i>N</i> -ciclobutiliminas 1-fenil-sustituidas.	66
3.37. Intento de síntesis de la 2,2-difenilciclobutanamina.	67
4.1. Esquema del reactor de carrusel	73
4.2. Señales de RMN de las pirrolinas <i>c</i> - 4d y <i>t</i> - 4d y del patrón de nitrometano.	74
4.3. Esquema de las fototransformaciones de 3d	77
4.4. Señales de RMN monitorizadas (muestra C4).	78
4.5. Evolución de la composición durante la irradiación de 3d	80
4.6. Evolución de la composición durante la irradiación de 3e	82
4.7. Síntesis de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)- 3f	84
4.8. Determinación del exceso enantiomérico por RMN.	85
4.9. Estabilidad térmica frente a la transposición por debajo de 110°C.	85
4.10. Reactor de inmersión con tres camisas.	87
4.11. Isomerización de anillo en la irradiación sensibilizada de <i>t</i> - 3d	88
4.12. Esquema del empleo del monocromador en la actinometría.	90
4.13. Esquema del dispositivo de fotólisis de destello láser.	92
4.14. Ejemplo de espectro de transitorios: triplete de la tioxan- tona.	94
4.15. Espectro de transitorios por irradiación de <i>t</i> - 3f a 266 nm.	95
4.16. Sustratos comparados en la fotólisis de destello.	96
4.17. Desactivación del triplete de la xantona por <i>t</i> - 3f	97
4.18. Ajuste de las constantes de desaparición versus [imina].	98
4.19. Estimación del Φ_{ISC} por comparación con benzofenona.	100
4.20. Fotorreducción por aminas – formación de radicales cetilo.	101
4.21. Estructuras de los modelos empleados para el estudio com- putacional.	105
4.22. Caminos de mínima energía (MEP) desde FC hasta IC S ₁ /S ₀ en m1	107
4.23. Distribución de cargas de Mulliken en el modelo m1 antes y después de la excitación vertical.	109
4.24. Representación esquemática de la transición entre IC S ₂ /S ₁ y IC S ₁ /S ₀ en m1	110

4.25. Caminos de mínima energía (MEP) desde IC S ₁ /S ₀ hasta los fotoproductos.	111
4.26. Geometría de la IC S ₁ /S ₀ del modelo m1	113
4.27. Interacciones estéricas en la IC S ₁ /S ₀ formada a partir de <i>c-3f</i>	114
4.28. Caminos MEP desde FC hasta las dos IC S ₁ /S ₀ para el modelo m2	115
4.29. Modelo de IC S ₁ /S ₀ aplicado al compuesto <i>t-3d</i>	117
4.30. Modelo de IC S ₁ /S ₀ aplicado al compuesto <i>t-3e</i>	118
4.31. Fototransformaciones en <i>t-3d</i> y <i>c-3d</i> a través de sus IC S ₁ /S ₀	123
4.32. Reducción de la distancia C1–C2 al introducir grupos sobre C3.	124
4.33. Modelo de IC S ₁ /S ₀ aplicado al compuesto <i>t-3p</i>	125
4.34. Representación esquemática del proceso fotoquímico global.127	
5.1. Condensación de aminas y aldehídos.	137
5.2. Síntesis de iminas de benzofenona a temperatura ambiente.137	

Índice de cuadros

3.1. <i>N</i> -Ciclopropiliminas sintetizadas.	34
3.2. Ciclopropilaminas empleadas para la síntesis de <i>N</i> -ciclopropiliminas.	37
3.3. Ácidos ciclopropanocarboxílicos empleados en la síntesis de ciclopropilaminas.	38
3.4. Resultados de las irradiaciones de las <i>N</i> -ciclopropiliminas.	49
3.5. Pirólisis a vacío realizadas sobre <i>N</i> -ciclopropiliminas.	56
4.1. Efecto del disolvente en la fotorreacción de <i>t</i> - 3d	74
4.2. Valores obtenidos para la composición durante la irradiación de 3d	78
4.3. Valores obtenidos para la composición durante la irradiación de <i>t</i> - 3e	81
4.4. Experimento de desactivación de tripletes en la irradiación de 3f	86
4.5. Estudio de las señales observadas en presencia de diversos desactivadores.	95
4.6. Estudio de la sensibilización de <i>t</i> - 3f con diversos sensibilizadores.	99
4.7. Energías de las estructuras calculadas en el modelo m1	108
4.8. Energías de las estructuras calculadas en el modelo m2	116
4.9. Energías de las estructuras calculadas en la región FC para la estructura de 3a	119
4.10. Energías de las estructuras calculadas en la región FC para los modelos m3 , m4 y m5	120
4.11. Energías de las estructuras calculadas en los modelos m6 y m7	122

1

Introducción

En el contexto de la química, el concepto de transposición está íntimamente ligado a la existencia de estructura en las moléculas: las diferentes posibilidades de interconectividad de un grupo de átomos establecen la existencia de distintas moléculas isómeras, que se interconvierten a través de transposiciones (tengan o no sentido químico). Este planteamiento fundamental se reconoce ya en la primera teoría atómica elaborada por el hombre, el atomismo atribuido a los pensadores griegos Leucipo y Demócrito. Así, en la *Metafísica* aristotélica se puede leer:

Leucipo y su amigo Demócrito admiten por elementos lo lleno y lo vacío o, usando de sus mismas palabras, el ser y el no ser. Lo lleno, lo sólido es el ser; lo vacío y lo raro es el no ser. [...] estos dos filósofos pretenden que las diferencias son las causas de todas las cosas. Estas diferencias son en su sistema tres: la forma, el orden, la posición. Las diferencias del ser solo proceden, según su lenguaje, de la configuración, de la coordinación y de la situación. La configuración es la forma, y la coordinación es el orden, y la situación es la posición. Y así A difiere de N por la forma; AN de NA por el orden; y Z de N por la posición.¹

Varios siglos más tarde, con el desarrollo de la teoría atómica moderna, nuevamente se reconoció este concepto como fundamental para la

¹Tomado de Aristóteles, *Metafísica*, 985b.

química. Más allá de las fórmulas empíricas que solo reflejan las diferentes proporciones de los elementos presentes en un compuesto, pronto se intuyó la existencia de una estructura en esas asociaciones atómicas. En 1830, J. J. Berzelius acuñó el término *isomería* para referirse a la existencia de compuestos químicamente distintos pero con idéntica masa por molécula, y por tanto con los mismos átomos formando parte de ella. Este concepto apunta hacia la interconectividad de los átomos en los distintos isómeros.

La transposición como reacción química, en el nivel molecular, es un proceso claramente interno (intramolecular). Requiere la intervención de una energía que induzca la reorganización atómica, ya que se excluye la interacción con cualquier otra especie química. Por un lado, la molécula dispone de la energía vibrorrotacional del movimiento interno de sus enlaces, que es función directa de la temperatura, con lo que se puede provocar la transposición por la vía térmica. Por otro lado, existe la posibilidad de interacción con las oscilaciones del campo electromagnético, lo que conduce directamente al campo de las fototransposiciones (transposiciones inducidas por la luz). Un ejemplo histórico de estas fototransposiciones es el de la santonina, sustancia vegetal aislada precisamente en el año 1830 de la artemisa (Figura 1.1). Cuatro años más tarde se observaron fototransformaciones en dicha sustancia, pero hubo que esperar hasta 1965 para que la estructura total de los fotoproductos fuera determinada.²

En el fotoisómero directo que se forma a partir de la α -santonina, la lumisantonina, se observa la presencia de un ciclopropano en la estructura. Los ciclos de pequeño tamaño aparecen con cierta frecuencia en estas fotorreacciones, bien como productos (la elevada energía de los estados excitados permite la formación de fotoproductos poco estables termodinámicamente, p. ej. ciclos tensionados, que además suelen tener una menor absorción UV-visible que sus precursores, lo que impide la reacción en sentido inverso), o bien como sustratos de la reacción, liberándose la tensión del ciclo en el curso de la transposición. Este tipo de transformación es la que nos concierne aquí, en concreto el caso de ciclopropanos unidos a un sistema π de imina ($N=C$) por el átomo de nitrógeno.

²H. D. Roth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1193–1207.

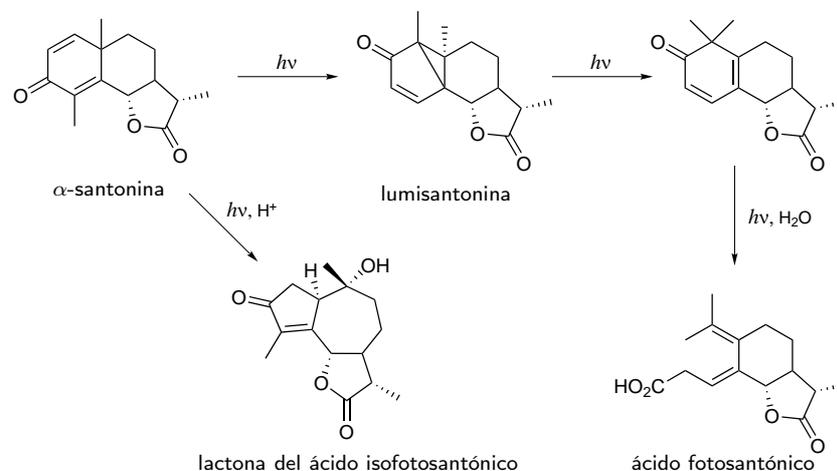


Figura 1.1: fotoquímica de la α -santonina.

La transposición vinilciclopropano–ciclopenteno

El enlace en un ciclopropano presenta características especiales, dado que el ángulo de 60° no se ajusta a la geometría de las hibridaciones típicas para el carbono (sp^3 , tetrahédrica, 109° ; sp^2 , trigonal, 120° ; sp , lineal, 180°). Un modelo empleado frecuentemente para explicar este enlace es el de Coulson–Moffitt, que parte de una hibridación sp^3 para los tres carbonos, con lo que aparece una desviación de unos 22° respecto de la línea que conecta los átomos, resultando en un solapamiento reducido en un 20%. Aparecen así tres enlaces curvados, también denominados enlaces «banana». Otras formulaciones más complejas de esta teoría incluyen hibridaciones $sp^{2,5}$ y sp^5 para los enlaces C–H y C–C respectivamente. Así, aludiendo a un mayor carácter p de los enlaces C–C se explica la similitud entre los enlaces σ del ciclopropano y el enlace π de una olefina (Figura 1.2). Otro modelo empleado es el de Walsh, que parte de tres orbitales híbridos sp^2 orientados hacia el centro del ciclopropano. Aquí, también hay una desviación angular del solapamiento óptimo (esta vez hacia dentro del ciclo). El orbital Ψ_2 puede verse como un enlace π «doblado», que también explica el comportamiento de los ciclopropanos, de modo similar al caso de los enlaces «banana» (Figura 1.2).

Dada la similitud entre un ciclopropano y un enlace doble, como se ha comentado, cuando aparece un sistema π directamente conectado al ciclopropano puede existir conjugación entre ambos sistemas. El ciclo-

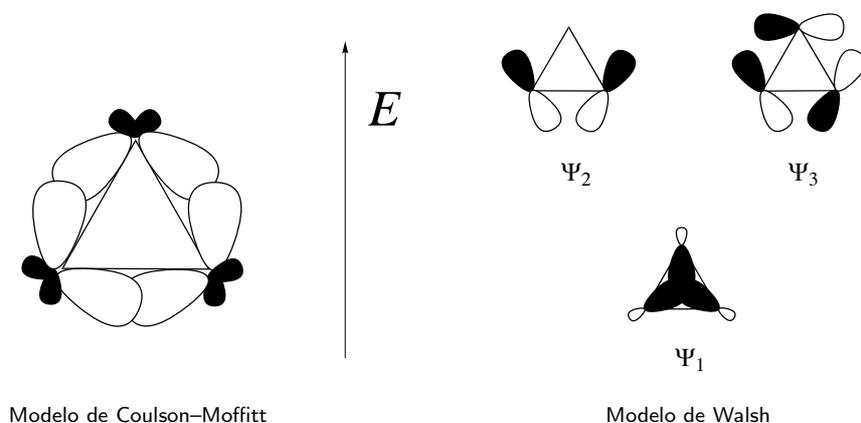


Figura 1.2: modelos de enlace para el ciclopropano.

propano actúa como un dador π fuerte. Para que se dé esta conjugación es necesaria la geometría adecuada, de tipo *gauche*, no simétrica, de modo que se produce un solapamiento máximo entre el sistema π del doble enlace y los enlaces «banana» de tipo σ del ciclopropano (Figura 1.3). Esta conjugación hace que el sistema vinilciclopropano tenga unas características especiales. Formalmente, dada la analogía expuesta entre el ciclopropano y un doble enlace, la transposición puede compararse (en el contexto de las reacciones concertadas) con una reacción pericíclica $[2+2]$ (tipo butadieno–ciclobuteno), en este caso $[2\pi+2\sigma]$. De modo más correcto, en dicho contexto, la reacción se corresponde con una transposición sigmatrópica $[1, 3]$, siendo de hecho el caso más simple de una transposición de este tipo (Figura 1.4). Sin embargo, como se verá en adelante, la reacción puede no ser concertada y atendería a una secuencia de ruptura–formación de enlaces, con formación intermedia de un birradical.



Figura 1.3: geometría adecuada para la conjugación con el ciclopropano.

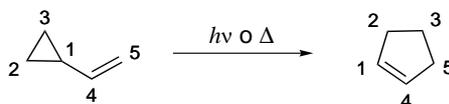


Figura 1.4: transposición VCP–CP.

Históricamente, además del precedente de la transposición de Cloke (1929) que se comenta más adelante en el capítulo de *antecedentes bibliográficos*, fue en 1959 cuando Neureiter encontró el primer ejemplo de transposición VCP–CP (ver también en *antecedentes bibliográficos*). A partir de ese momento, comenzaron a aparecer diversos artículos con nuevos ejemplos de este tipo de reactividad, en número creciente. En los años setenta, se reavivó el interés por la reacción al encontrarse que existía cierto grado de selectividad en la transposición, abriéndose el gran dilema mecanístico presente en este tipo de transformaciones entre el mecanismo concertado y el mecanismo birradicálico. Recientemente, Baldwin ha elaborado una completa recopilación³ sobre las transposiciones térmicas de vinilciclopropanos a ciclopentenos, dentro de un número del *Chemical Reviews* especialmente dedicado a los ciclopropanos (número 4, abril de 2003, *Cyclopropanes and Related Rings*). De lo recogido en dicho artículo, cabe destacar los aspectos más importantes de estas reacciones:

- *Cinética de la reacción:* los estudios realizados indican que el paso limitante es la ruptura del enlace (más activado) del ciclopropano, con lo que se inicia la reacción, lo que resulta un indicio de proceso radicalario.
- *Efectos de los sustituyentes:* la capacidad de estabilizar radicales (en función del carácter y posición de los sustituyentes) disminuye la energía de activación del proceso y lo facilita.
- *Estereoquímica:* la observación experimental de que diferentes diastereómeros de un vinilciclopropano dado reaccionan para dar mezclas de productos en distinta proporción, claramente pone de manifiesto que:

* No se produce una isomerización completa (en el anillo y en la unidad vinílica) antes de la transposición.

³J. E. Baldwin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197–1212.

- * No puede haber intermedios birradicálicos que de modo totalmente eficaz hagan equivalentes todos los caminos de transposición, lo que eliminaría la estereoselectividad observada.
- *Efectos dinámicos*: los estudios de dinámica directa, que calculan trayectorias de reacción para moléculas individuales, han demostrado ser capaces de justificar la estereoquímica encontrada experimentalmente con bastante exactitud, con lo que se pone de manifiesto las limitaciones de la teoría del estado de transición para esta reacción, cuya selectividad parece estar bajo control dinámico. Bajo este nuevo punto de vista, se abre un interesante camino para la comprensión de estas transformaciones.

La transposición *N*-ciclopropilimina–1-pirrolina

Si se contempla la sustitución de uno o más átomos de carbono de la estructura de vinilciclopropano por un heteroátomo, existe un gran número de familias de sistemas análogos, susceptibles de sufrir transposiciones con ampliación de ciclo de tres a cinco miembros. De entre estas familias, las *N*-ciclopropiliminas no han sido estudiadas en el terreno fotoquímico y solo parcialmente en sus reacciones térmicas, en algunos casos particulares. Su estudio es importante, tanto desde el punto de vista teórico, por la comparación con el sistema carbonado, como desde el punto de vista de la síntesis, dado el interés de los productos, las 1-pirrolinas. Dichos compuestos son precursores de un gran número de productos como alcaloides nitrogenados, antibióticos y fármacos diversos.⁴

Dentro de nuestro grupo de investigación, el interés inicial por este tipo de transposición surgió a partir de los estudios realizados acerca de la fotoquímica de los iminocarbenos de Fischer. Estos compuestos son capaces de dar, entre otras, una reacción de fotocicloadición con olefinas, especialmente las sustituidas con grupos atrectores de electrones,⁵ con formación de 1-pirrolinas. (Figura 1.5). Los rendimientos de estas reacciones pueden calificarse de moderados a buenos (40–75 %).

El estudio más profundo de esta reacción condujo al aislamiento y caracterización de una *N*-ciclopropilimina como intermedio de la reacción (Figura 1.6), con lo que la reacción global queda subdividida en

⁴G. Dannhardt, W. Kiefer, *Arch. Pharm.* **2001**, *334*, 183–188.

⁵a) P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *Organometallics* **2000**, *19*, 3082–3084. b) P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *Organometallics* **2002**, *21*, 4076–4083.

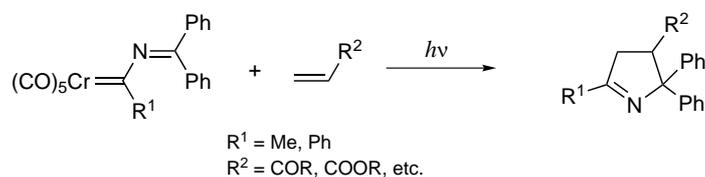


Figura 1.5: fotocicloaddición con olefinas.

una primera reacción de ciclopropanación, fotoinducida, a la que sigue la transposición fotoquímica de la *N*-ciclopropilimina intermedia. Este último hecho fue verificado por irradiación del intermedio aislado. Asimismo, se realizaron las correspondientes pruebas térmicas en ausencia de luz (en reflujo de tolueno, a 110 °C) en ambos procesos, para excluir la intervención de reacciones térmicas. No obstante, como se verá en adelante, sí es posible inducir la transposición por pirólisis a mayores temperaturas.

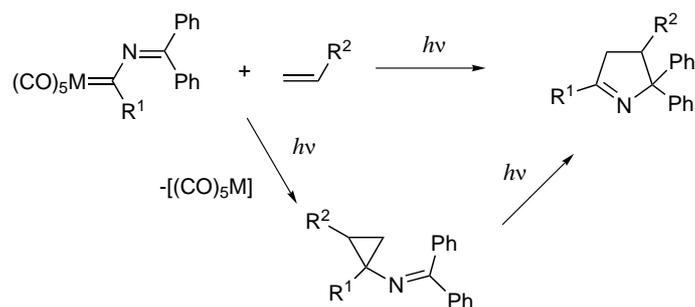


Figura 1.6: intermedio de la fotocicloaddición.

El estudio de la fotoquímica y de la pirólisis de estas iminas por separado y, de modo general, de este tipo de transposiciones aza-(vinilciclopropano–ciclopenteno) es el objetivo primordial de esta tesis, que será desarrollado a lo largo de la memoria.

Estudio del mecanismo fotoquímico

Tal y como se ha señalado más arriba, el mecanismo de la transposición vinilciclopropano–ciclopenteno, así como el de reacciones análogas como la que nos ocupa, no es algo obvio ni perfectamente conocido. Por ello, una parte fundamental de este trabajo se centra en ese estudio del

1. Cuando no hay intersección de estados, a través de un «cruce evitado», CE. La desactivación no radiante se produce por una transformación de la energía electrónica en estados vibracionales superiores (excitados) del estado fundamental. Supone un proceso de conversión interna análogo al de la desactivación no radiante $R^* \rightsquigarrow R$, pero en este caso con un salto energético reducido, al estar más próximas las superficies de potencial. Estos procesos son relativamente lentos, en el orden de los microsegundos o nanosegundos, ya que involucran múltiples vibraciones que se van relajando.
2. A través de una intersección cónica, IC, que comunica ambos estados a modo de «embudo». Este cruce de estados puede atravesarse muy rápidamente, en una sola oscilación vibracional (de picosegundos a femtosegundos; procesos ultrarrápidos). Este tipo de procesos son frecuentes en muchas reacciones fotoquímicas y dada su eficacia predominan sobre las conversiones internas.

En ambos casos, una vez alcanzado el punto de cruce, es posible regresar al estado inicial, R, constituyendo globalmente un proceso de desactivación (más o menos eficaz), o bien generar los productos de reacción (P, P'). En la Figura 1.8 se muestra una representación tridimensional de una intersección cónica genérica.

El papel de las intersecciones cónicas como elementos clave de las reacciones fotoquímicas es claro y aún más a medida que se van caracterizando en nuevos sistemas fotoquímicos. Su importancia se corresponde con la del estado de transición en las reacciones «térmicas». No obstante, existe una importante diferencia entre ellos: mientras que el estado de transición supone un punto de conexión entre dos mínimos de una misma superficie de energía potencial (en general, el estado fundamental S_0), la intersección cónica conecta dos estados diferentes (dos superficies de energía potencial) y, como consecuencia, puede relacionar un estado excitado superior con varios mínimos de la superficie de energía potencial inferior (Figura 1.9). De este modo, una intersección cónica supone el «cuello de botella» de un proceso, de modo análogo al estado de transición, pero además puede determinar la distribución de productos de una fotorreacción.

El desarrollo de las estrategias para caracterizar estas intersecciones cónicas, empleándolas para describir el comportamiento fotoquímico de diversos sistemas moleculares, ha abierto la puerta a su uso en el estudio general de las reacciones fotoquímicas, sean conocidas, recientemente descritas o por descubrir.

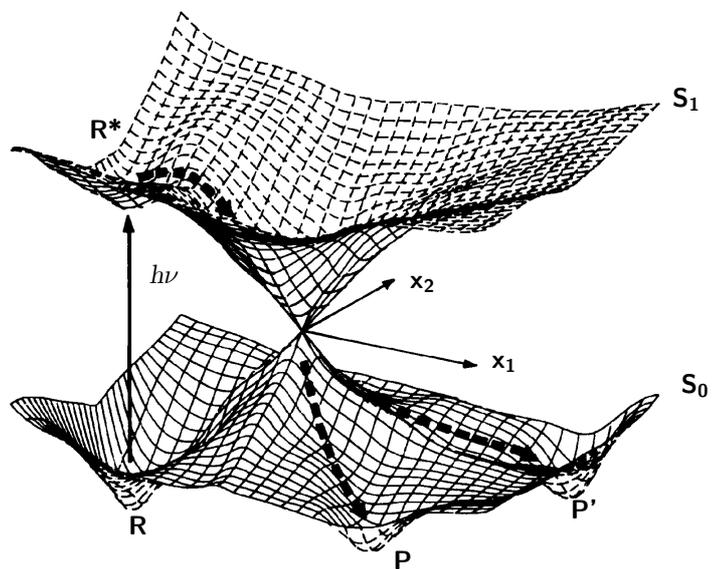


Figura 1.8: representación tridimensional de una intersección cónica.

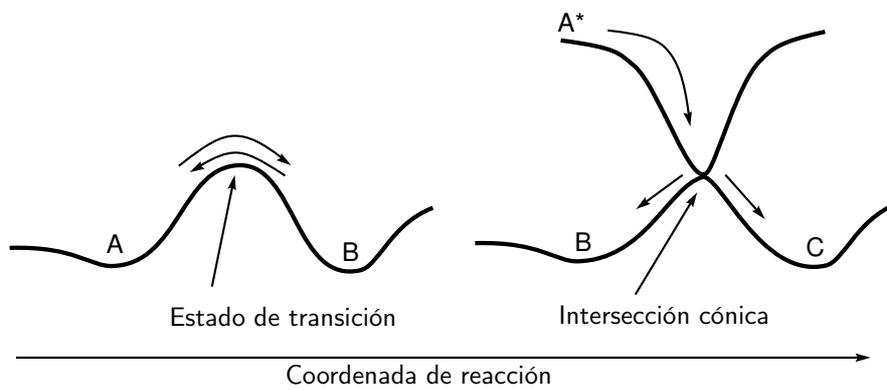


Figura 1.9: comparación entre estado de transición e intersección cónica.

Objetivos de la tesis

Claramente, el objetivo principal de esta tesis es el estudio de la reacción de transposición de las *N*-ciclopropiliminas (Figura 1.10), especialmente en dos grandes campos: los aspectos sintéticos de la reacción y el estudio del mecanismo del proceso. Así, este objetivo general puede subdividirse en varios puntos:

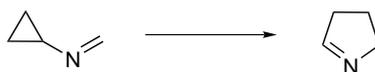


Figura 1.10: transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina.

1. Las posibilidades de la reacción como herramienta de síntesis, tanto en su versión fotoquímica como en la de pirólisis a vacío.
2. El análisis de las diferencias entre el proceso térmico y el fotoquímico.
3. La comprensión de la estereoquímica de la reacción y del origen de la selectividad.
4. El estudio de los posibles intermedios, estados de transición, intersecciones cónicas, etc. involucrados en el proceso.

2

Antecedentes bibliográficos

A continuación se han agrupado los antecedentes encontrados en la bibliografía en relación con la transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina. Estos antecedentes se han centrado en lo referente al proceso de transposición, sin incluir los correspondientes a la síntesis de los sustratos estudiados o sus precursores. Estos últimos se recogen en el capítulo 3 (síntesis y reactividad) junto con la descripción de los métodos de síntesis empleados para cada sustrato, que se amplía en el capítulo 5, parte experimental.

Así, en los antecedentes presentados en este capítulo se tratan:

1. los iminocarbenos de Fischer, cuyas reacciones de cicloadición involucran *N*-ciclopropiliminas, como se ha señalado en la introducción,
2. la transposición VCP-CP, que corresponde al sistema carbonado análogo del estudiado,
3. las transposiciones *hetero*-(VCP-CP), dentro de las cuales está englobada la transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina,
4. los antecedentes de los estudios teóricos de tipo computacional que se han realizado hasta la fecha en el estudio de este tipo de transposiciones.

2.1. Iminocarbenos de Fischer

Tal y como se ha descrito en la introducción, los estudios realizados acerca de la fotoquímica de los iminocarbenos de Fischer fueron el inicio del interés por la transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina, dado que dicha transposición es un paso intermedio en la fotociclación con olefinas. Por ello, a continuación se describe brevemente la fotoquímica de estos sustratos.

La fotorreactividad propia de estos metal-carbenos no es muy rica. Por irradiación directa solamente producen reacciones de metátesis (Figura 2.1), con rendimientos bastante bajos, en torno al 20%.¹ Si se realizan experimentos de irradiación en presencia de iminas, se obtienen productos de metátesis en los que se incorpora el fragmento proveniente de la imina en la estructura final, revelando la existencia de reactividad entre el sistema insaturado de la imina y el iminocarbeno.

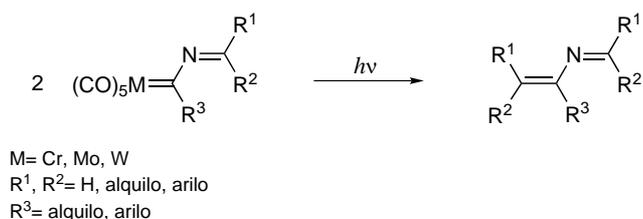


Figura 2.1: metátesis en iminocarbenos de Fischer.

A partir de este precedente, se ensayó la fotorreactividad de estos metal-carbenos en presencia de otros compuestos insaturados, que pudieran resultar más reactivos que las iminas o que el propio iminocarbeno, que en otro caso reacciona consigo mismo lentamente. Así, se encontraron procesos de cicloadición al irradiar en presencia de azocompuestos o carbonilos (Figura 2.2).² Esta reactividad es análoga a la que se ha descrito previamente para olefinas en la introducción (Figura 1.5, página 7), que involucra *N*-ciclopropiliminas como intermedios de reacción. De modo semejante, en este caso es previsible la participación de los correspondientes intermedios iminooxiranos e iminodiaziridinas.

¹a) P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *Organometallics* **2000**, *19*, 3082–3084. b) P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *Organometallics* **2002**, *21*, 4076–4083. c) Diego Sampedro, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja **2001**.

²P. J. Campos, D. Sampedro, M. A. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 73–75.

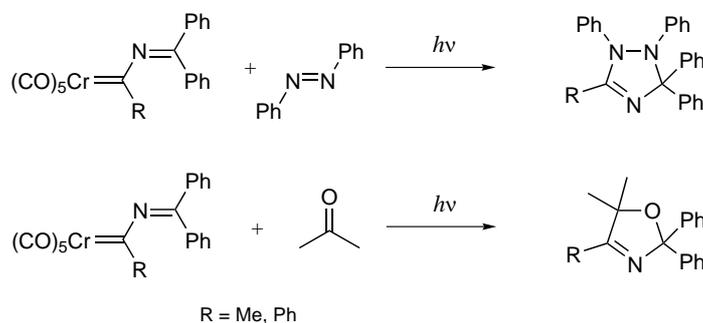


Figura 2.2: fotocicloaddición con carbonilos y azocompuestos.

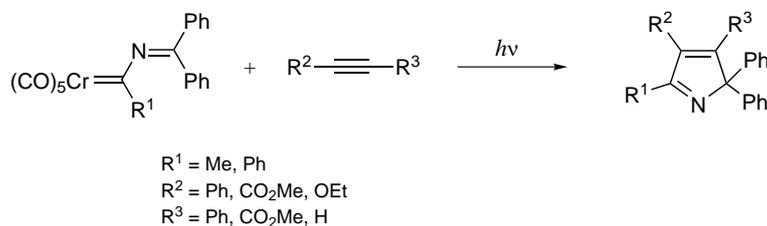


Figura 2.3: fotoquímica de iminocarbemos en presencia de alquinos.

También se ensayó la fotorreacción en presencia de alquinos como compuestos insaturados. En este caso, la reactividad es más compleja, y varía en función del alquino elegido.³ En particular, es destacable la reacción con alquinos que no poseen hidrógenos en α del triple enlace, dado que su reactividad es análoga al caso de olefinas, obteniéndose los correspondientes heterociclos de cinco miembros (*2H*-pirroles), como se muestra en la Figura 2.3. En este caso también es posible la existencia de un intermedio, una *N*-ciclopropenilimina, aunque no se ha podido detectar dicho intermedio y existen dudas sobre el mecanismo real. Este tema se trata con mayor detalle en la sección 3.4.1, página 62.

³P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4674–4683.

2.2. Transposición vinilciclopropano-ciclopenteno

Las transformaciones descritas para los vinilciclopropanos en las que se produce una reorganización del sistema se agrupan en tres posibles caminos de reacción: isomerizaciones *cis-trans* del anillo o de la unidad vinílica (1), apertura de ciclo con formación de pentadienos (2) y ampliación de ciclo para dar ciclopentenos (3), como se muestra en la Figura 2.4.⁴

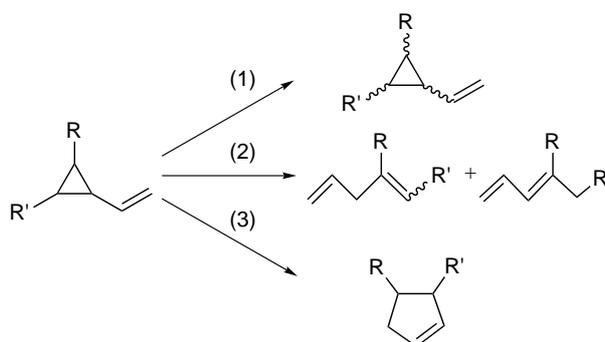


Figura 2.4: transformaciones de vinilciclopropanos.

En cuanto a la apertura de ciclo para dar pentadienos (2) la vía principal comprende reacciones tipo *retro-eno*, por transposición de un H en α del anillo. Estas reacciones son frecuentes en ciclopropanos sustituidos con grupos alquilo. Un ejemplo es la transposición térmica del crisantemol (A) a lavandulol (B),⁵ mostrada en la Figura 2.5.

La reacción más relevante de los vinilciclopropanos es la transposición a ciclopentenos, con ampliación de ciclo de tres a cinco miembros. Este tipo de transformación fue descrita por vez primera en 1959 por Neureiter, al someter a pirólisis el 2,2-diclorovinilciclopropano⁶ (Figura 2.6).

En el contexto de las reacciones térmicas, se suele hablar (a veces indistintamente) de procesos de termólisis y de procesos de pirólisis. De

⁴a) T. Hudlický, J. W. Reed, *Comprehensive Organic Synthesis*, Eds. B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon (Oxford) **1991**, vol. 5, cap. 8.1. b) H. N. C. Wong, M.-Y. Hon, C. W. Tse, Y. C. Yip, J. Tanko, T. Hudlický, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165–198. c) Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 229–267. d) T. Hudlický, T. M. Kutchan, S. M. Naqvi, *Org. React.* **1985**, 33, 247–335.

⁵G. Ohloff, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 6, 3795–3800.

⁶N. P. Neureiter, *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 2044–2046.

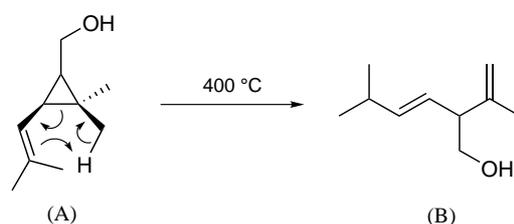


Figura 2.5: transposición de tipo *retro-eno* en VCP's.

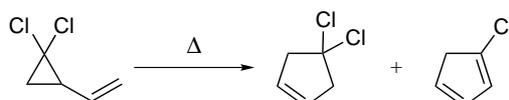


Figura 2.6: pirólisis del 2,2-diclorovinilciclopropano.

acuerdo con las definiciones del «Compendio de terminología química» de la IUPAC,⁷ en adelante se empleará el término pirólisis como sinónimo de pirólisis «flash» a vacío, mientras que el término termólisis se usará para las reacciones llevadas a cabo en disolventes de alto punto de ebullición o en reacciones en tubos sellados, casos en los que existe un disolvente líquido (y, en ocasiones, otros aditivos) que pueden interaccionar con el sustrato, por lo que no constituyen un medio tan «inerte» como el de las pirólisis a vacío. En la bibliografía existen multitud de ejemplos de ambos tipos de reacción térmica.⁴

Estas transposiciones térmicas pueden inducirse o modificarse por la adición de catalizadores. Se han descrito procesos de este tipo empleando complejos de metales de transición,⁴ como Rh(I), Rh(III), Ni(0), Pd(0), etc.

También existe la posibilidad de catalizar la reacción por bases o ácidos. La catálisis básica se emplea con éxito en aplicaciones sintéticas de la reacción dado que permite llevarla a cabo a temperaturas moderadas,

⁷*termólisis*: ruptura no catalizada de uno o más enlaces covalentes que resulta de la exposición de un compuesto a temperaturas elevadas o un proceso en el que dicha ruptura es una parte esencial; *pirólisis*: reacción de degradación química causada por energía térmica. El término pirólisis generalmente se refiere a un medio inerte; *pirólisis «flash» a vacío*: reacción térmica de una molécula por exposición a altas temperaturas durante un corto periodo, normalmente en fase gaseosa.

Adaptado de *IUPAC compendium of chemical terminology*,
URL: www.chemsoc.org/chembytes/goldbook/index.htm

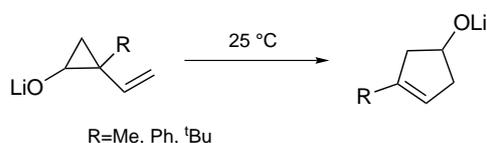


Figura 2.7: transposición catalizada por bases.

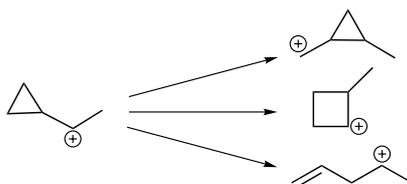


Figura 2.8: isomerizaciones de un catión ciclopropilcarbonio.

con lo que resulta compatible con un mayor número de grupos funcionales presentes en la molécula. En general, se produce un carbanión u oxoanión en α del anillo a baja temperatura, ocurriendo la transposición al dejar alcanzar a la reacción la temperatura ambiente⁴ (Figura 2.7).

La catálisis ácida, sin embargo, no conduce en general a transposiciones de este tipo. La protonación genera un carbocatión ciclopropilmetilo (el ciclopropano estabiliza la carga positiva en α), que puede isomerizarse a otro catión ciclopropilmetilo, un catión ciclobutilo o un catión homoalílico, generándose finalmente vinilciclopropanos isómeros, ciclobutanos o pentadienos⁴ respectivamente, tal y como se indica esquemáticamente en la Figura 2.8.

La fotólisis de los vinilciclopropanos⁴ supone otra vía para la transposición a ciclopentenos. En la bibliografía no aparecen recopilaciones sistemáticas centradas en las fotorreacciones de estas moléculas. De lo recogido en las recopilaciones generales existentes, se puede destacar que:

- En general, la reacción de transposición se da desde el estado excitado singlete. Desde el estado triplete, o bien no hay reacción o bien ésta suele conducir a la aparición de un mayor número de productos secundarios.
- Desde el estado triplete se favorece la isomerización *cis-trans* del anillo y a menudo es la única reacción observada.

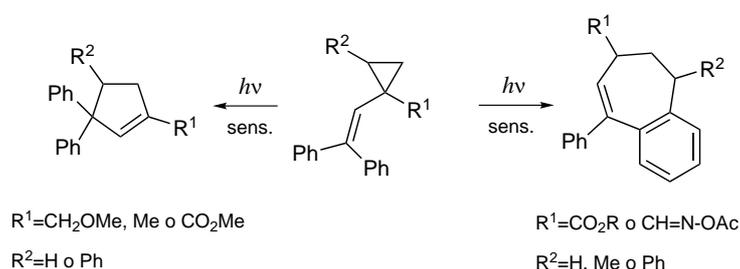


Figura 2.9: fototransposición a carbociclos mayores.

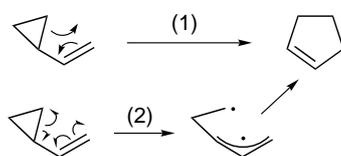


Figura 2.10: mecanismos de transposición.

En especial la fotorreacción ha sido utilizada como herramienta sintética en la preparación de productos naturales,⁸ por ejemplo la síntesis del grandisol a partir del (+)- Δ^3 -careno.

En algún caso se han descrito fototransposiciones con formación de carbociclos mayores que los ciclopentenos,⁹ además de estos últimos, con rendimientos que oscilan entre 6 y 25% para el ciclopenteno o el ciclohepteno. (Figura 2.9).

En lo que respecta al mecanismo de la transposición, tradicionalmente se alude a dos vías posibles para dar cuenta de estas transposiciones, según la Figura 2.10:

- mecanismo concertado (1), que resultaría en una transposición sigmatrópica [1,3],
- o bien un mecanismo por pasos (2), a través de un intermedio birradicálico.

En cuanto a cuál de estos caminos es el seguido por cada sistema, se ha dado bastante controversia y variedad en los resultados, especial-

⁸H. R. Sonawane, N. S. Bellur, D. G. Kulkarni, J. R. Ahuja, *Synlett* **1993**, 12, 875–884.

⁹D. Armesto, A. Ramos, E. P. Mayoral, M. J. Ortiz, A. R. Agarrabeitia, *Org. Lett.* **2000**, 2, 183–186.

mente tras los estudios teóricos por métodos de dinámica directa y las concepciones de algunos investigadores, como el birradical continuo de Doering.¹⁰ En la actualidad, y de acuerdo con Baldwin,¹¹ se podría visualizar mentalmente la situación como una caldera volcánica, por su analogía con una superficie potencial bastante plana rodeada por pequeñas elevaciones en su borde, en la que se definiría una familia de intermedios birradicales, con distintas conformaciones. Así, una vez que han entrado en la caldera, los birradicales pueden escoger diversas salidas de la misma, superando una barrera de potencial mínima, de modo que el momento y la entropía de cada birradical en el seno de esa superficie dictan el resultado estereoquímico de cada reacción unimolecular. De acuerdo con Doubleday,¹² habría que hablar de reacciones directas¹³ en competencia, pero no concertadas, dado que la ruptura de enlaces no se produce de modo simultáneo a la formación de los nuevos enlaces.

En otro orden de cosas, ya que supone un mecanismo diferente aunque relacionado, es posible llevar a cabo la reacción a través de cationes radicales como intermedios (Figura 2.11, (a) y (b)). Se ha descrito una aceleración en la reacción al activar los sistemas por medio de oxidantes monoelectrónicos, que generan los cationes radicales.¹⁴ Para ello se usan cationes radicales estables, como sales de aminio (a), complejos como $[\text{Fe}(1,10\text{-phen})_3]^{3+}$, otros oxidantes de un solo electrón o fotosensibilización con aceptores monoelectrónicos, como el 1,4-dicianonaftaleno (DCN) (b). En estos procesos, se produce un cambio en el mecanismo, que es capaz de cambiar la periselectividad de la transposición (Figura 2.11), que en condiciones térmicas (c) sigue el camino de tipo *retro*-eno.

¹⁰W. von E. Doering, K. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1168–1187.

¹¹J. E. Baldwin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1197–1212.

¹²C. Doubleday, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 6333–6341.

¹³por *directa* se entiende que el movimiento sobre la coordenada de reacción se produce de manera rápida y uniforme, sin atravesar mínimos locales de energía, y se opone a las reacciones *por pasos*, sin implicar necesariamente una reacción *concertada*.

¹⁴J. P. Dinnocenzo, D. A. Conlon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7415–7418.

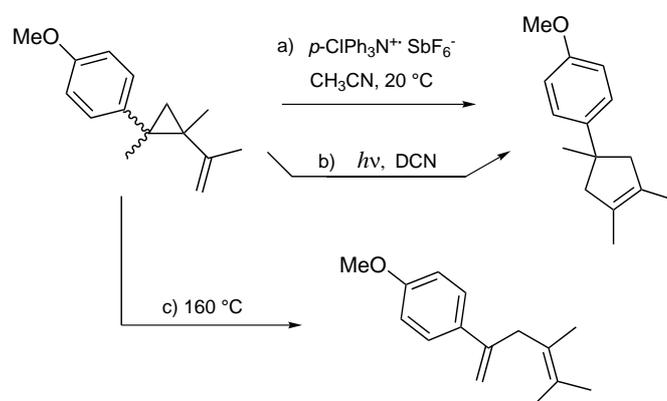


Figura 2.11: transposición de cationes radicales de VCP's *versus* termólisis directa.

2.3. Transposiciones *hetero*-(vinilciclopropano-ciclopenteno)

Sobre la plantilla básica del sistema pentaatómico tipo vinilciclopropano, es posible sustituir uno o varios de los carbonos por heteroátomos. Así, existe una gran variedad de procesos relacionados con la transposición del sistema original. Por su relevancia en el marco de este trabajo y de la química desarrollada en el grupo de investigación, destacamos los estudios acerca de iminas unidas a un ciclopropano, bien por el carbono imínico, bien por el nitrógeno.

2.3.1. Termólisis de *C*-ciclopropilimas

El primer ejemplo de esta reacción data de 1929 (Transposición de Cloke),¹⁵ treinta años antes del descubrimiento de la transposición del sistema carbonado.⁶ Este proceso fue identificado al estudiar la reacción del bromuro de etilmagnesio con el γ -clorobutironitrilo, que se creía que formaba el clorhidrato de la etil ciclopropil cetimina, de extraordinaria resistencia a la hidrólisis (realmente, se trataba de la sal de la 2-etil-2-pirrolina). Este estudio llevó a Cloke al aislamiento de la fenil ciclopropil cetimina, que por calentamiento (al purificar por destilación) forma la pirrolina (Figura 2.12). También encontró la reacción para la imina (supuestamente libre de clorhidrato) y puso de manifiesto el efecto catalítico del HCl al añadir algo de clorhidrato de cetimina a la base libre, lo que produce un descenso en la temperatura de reacción.

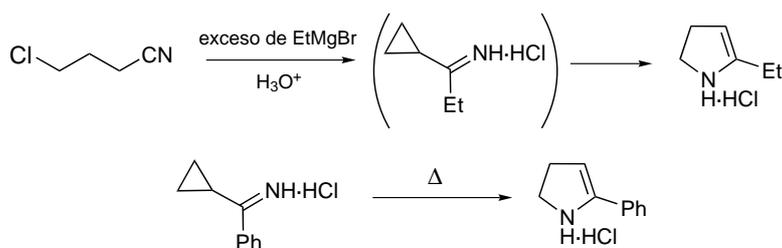


Figura 2.12: transposición de Cloke.

Posteriormente esta reacción fue retomada por Stevens como estrategia para la síntesis de alcaloides.¹⁶ Así, se han descrito diversas reacciones

¹⁵J. B. Cloke, *J. Am. Chem. Soc.* **1929**, *51*, 1174–1187.

¹⁶R. V. Stevens, *Acc Chem. Res.* **1977**, *10*, 193–198.

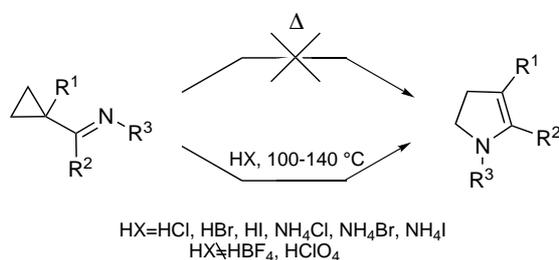


Figura 2.13: termólisis de *C*-ciclopropiliminas.

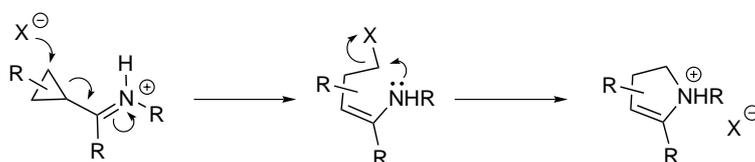


Figura 2.14: mecanismo de la transposición de *C*-ciclopropiliminas.

térmicas de este tipo, incluyendo *C*-ciclopropiliminas *N*-sustituidas (Figura 2.13), con rendimientos de transposición de moderados a buenos, que permiten la aplicación efectiva de esta estrategia como herramienta sintética. Al reinvestigar la reacción inicial de Cloke, se puso de manifiesto que el proceso no es puramente térmico, y que es necesaria la presencia del HCl. Destilando la cetimina a baja temperatura (a presión reducida), lograron aislarla libre del clorhidrato. Por calentamiento no fue posible obtener la reacción,¹⁷ con lo que se concluye que en el experimento de Cloke se encontraban restos del clorhidrato de la imina. Este hecho se generalizó para muchos otros sistemas de este tipo, poniéndose de manifiesto la necesidad de catálisis por ácidos con contraión nucleófilo para que se de la reacción, estableciéndose un posible mecanismo en el que interviene el anión del ácido, que induce la apertura del ciclopropano por ataque nucleófilo (Figura 2.14).

Más recientemente, se ha logrado la transposición por pirólisis a vacío sin necesidad de catalizadores, pero activando el sistema por acilación en el nitrógeno (termólisis de *N*-acil-*C*-ciclopropiliminas).¹⁸ De igual modo

¹⁷R. V. Stevens, M. C. Ellis, M. P. Wentland, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5576–5579.

¹⁸P. L. Wu, W. S. Wang, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 622–627.

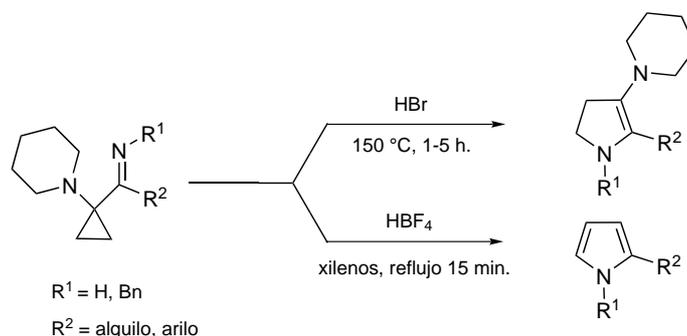


Figura 2.15: transposición facilitada por nitrógeno dador.

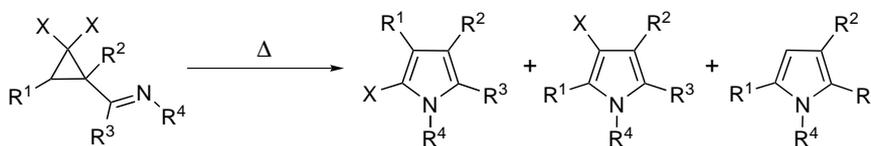


Figura 2.16: termólisis de *gem*-dihalo-*C*-ciclopropiliminas.

que antes, parece que interviene en la reacción una separación de carga, involucrando estructuras intermedias iónicas.

Calentando en medio ácido se pueden obtener 2-pirrolinas y pirroles,¹⁹ a partir de algunas ciclopropiliminas con grupos piperidilo en la posición 1 (Figura 2.15). En estas reacciones, es posible la reacción sin ácidos con contraíon nucleófilo, pero con participación de un grupo que estabiliza densidad de carga positiva (de modo similar a la intervención del X⁻), confirmando el mecanismo iónico para esta reacción.

Existen otros ejemplos en la bibliografía de estas reacciones, por ejemplo la termólisis de *gem*-dihalo-*C*-ciclopropiliminas²⁰ (X = F, Cl, Br). Nuevamente se pone de manifiesto la intervención de estructuras intermedias iónicas, ya que los átomos de halógeno estabilizan la carga positiva (con o sin ruptura heterolítica previa de un enlace C–X). Además, la reacción se ve favorecida en disolventes polares (Figura 2.16).

¹⁹a) H. H. Wasserman, R. P. Dion, J. M. Fukuyama, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 3203–3216. b) H. H. Wasserman, R. P. Dion, J. M. Fukuyama, *Heterocycles* **1989**, *28*, 629–631.

²⁰S. Kagabu, H. Tsuji, I. Kawai, H. Ozeki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 341–349.

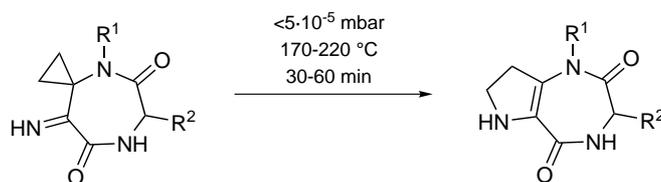


Figura 2.17: termólisis no catalizada.

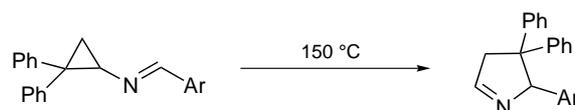


Figura 2.18: termólisis de *N*-ariliden-2,2-difenilciclopropanaminas.

Finalmente, existen algunos ejemplos recientes del uso de esta reacción para la síntesis, como el mostrado en la Figura 2.17.²¹ En este caso no es necesaria la catálisis para que se de la reacción, probablemente por la presencia del átomo de nitrógeno directamente unido al anillo.

Todos estos hechos ponen de manifiesto que la naturaleza de la transposición térmica de las *C*-ciclopropiliminas es diferente de la del sistema carbonado vinilciclopropano. Como veremos, la situación para las *N*-ciclopropiliminas isómeras es totalmente distinta.

2.3.2. Termólisis de *N*-ciclopropiliminas

El único precedente de reacción de transposición en estos sistemas data de principios de los años setenta, con dos artículos del grupo de Huisgen. En el primero,²² como una parte de un estudio sobre las cicloadiciones 1,3-dipolares, se estudia la transposición térmica en la 1,2-difenil-*N*-(4-nitrobenciliden)-ciclopropanamina.

En un segundo trabajo,²³ se estudia el caso algo más general de las *N*-ariliden-2,2-difenilciclopropanaminas. En este caso, la apertura del anillo está muy activada por los grupos fenilo geminales y la transposición se produce en disolución a temperatura moderada, en torno a los 150 °C, con altos rendimientos (Figura 2.18).

²¹C. Funke, M. Es-Sayed, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4249–4251.

²²R. Huisgen, R. Sustmann, K. Bunge, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1324–1339.

²³P. Caramella, R. Huisgen, B. Schmolke, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2997–3000.

En ambos ejemplos, y en contraste con los visto para las *C*-ciclopropiliminas, no es necesaria la catálisis ácida ni se observa dependencia con la polaridad del disolvente, lo que sugiere un mecanismo birradicálico en este caso,²³ en lugar del mecanismo iónico descrito previamente.

En el terreno fotoquímico no existe ningún precedente al respecto. Tan sólo cabe citar los trabajos del grupo de Armesto sobre la 2-aza-di- π -metano,²⁴ en los que varias *N*-ciclopropiliminas son fotoproductos, en principio fotoestables, siendo este un ejemplo de no reactividad de estas moléculas. Recientemente, con posterioridad a la publicación de nuestros resultados,²⁵ el mismo grupo ha descrito la formación de una 1-pirrolina en bajo rendimiento, apuntando a la fototransposición como posible vía de formación.²⁶

2.3.3. Otros sistemas

Un grupo de moléculas de gran semejanza estructural con las precedentes es el de los azociclopropanos. La termólisis de estos sistemas causa isomerización *cis-trans* del anillo y transposición a 2-pirazolinas, de modo análogo a la transposición vinilciclopropano-ciclopenteno. Curiosamente, la irradiación de las correspondientes 2-pirazolinas resulta en la formación de los isómeros *cis-trans* del azociclopropano, además de otros productos²⁷ (Figura 2.19). También se han descrito ampliaciones de ciclo de este tipo catalizadas por metales,²⁸ empleando SnCl₂ como catalizador a temperaturas relativamente moderadas (reflujo de tolueno, 110 °C).

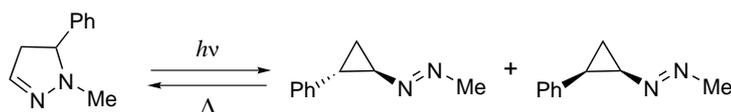


Figura 2.19: transposición en azociclopropanos.

²⁴D. Armesto, O. Caballero, U. Amador, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12659–12660.

²⁵P. J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M. A. Rodríguez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4087–4089.

²⁶D. Armesto, O. Caballero, M. J. Ortiz, A. R. Agarrabeitia, M. Martín-Fontecha, M. R. Torres, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6661–6671.

²⁷P. S. Engel, G. A. Bodager, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4792–4796.

²⁸H. Nishiyama, H. Arai, Y. Kanai, H. Kawashima, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 361–364.

Existen otros ejemplos con sistemas similares, como ciclopropil-carbonilos⁴ y otros ciclopropanos unidos a un enlace doble heteroatómico. También es posible introducir el heteroátomo en el ciclo de tres miembros y se han descrito transposiciones de viniloxiranos, vinilaziridinas y otros.⁴ Entre ellos cabe destacar las 2-vinilaziridinas, que han sido objeto de un estudio bastante profundo con fines sintéticos. Han sido descritos procesos de transposición aza-[2,3]-Wittig, que conducen a tetrahidropiridinas, y transposiciones aza-[3,3]-Claisen, para dar lactamas de siete miembros, como se muestra en la Figura 2.20.²⁹ Son reacciones térmicas, generalmente con una activación en medio básico. En general, esta química se aleja del marco de las transposiciones tipo vinilciclopropano-ciclopenteno.

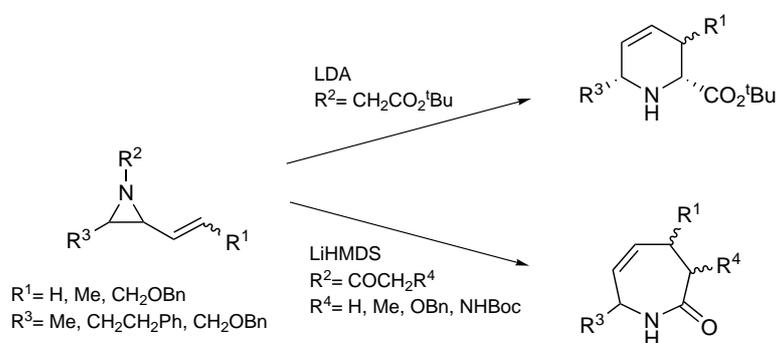


Figura 2.20: transposiciones de 2-vinilaziridinas.

²⁹U. M. Lindström, P. Somfai, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8385–8386.

2.4. Estudio computacional

La transposición del sistema vinilciclopropano presenta diversas peculiaridades mecánicas, a pesar de sus reducidas dimensiones (cinco carbonos). Por ello, ha atraído fuertemente el interés de los químicos computacionales, que pueden aplicar métodos sofisticados y de alto nivel de cálculo en este sistema. Sin embargo, los intentos iniciales de estudiar la transposición VCP-CP con las herramientas computacionales no funcionaron particularmente bien.¹¹ El resultado de los cálculos dependía fuertemente del nivel de teoría empleado, por lo que no se obtuvieron ni geometrías ni valores de energía fiables. Los estudios más recientes, no obstante, empleando aún más altos niveles de teoría (facilitados por el desarrollo de máquinas más potentes) han aportado interesantes resultados en el cálculo de la superficie de energía potencial para la reacción, con implicaciones directas en la explicación de la estereoquímica. Cabe destacar los trabajos de Davidson y Gajewski,³⁰ que ponen en evidencia la ausencia de un intermedio en la reacción, y los de Houk y colaboradores,³¹ que caracterizan una superficie potencial en la que aparece una estructura de transición de tipo birradicálico, pero sin que exista un mínimo en dicha superficie.

Dinámica de la reacción

Los estudios previos, basados en la aplicación de la teoría del estado de transición, pueden ser cuestionados, dadas las limitaciones de dicha teoría. Especialmente en las transposiciones térmicas, a temperatura relativamente elevada, la distribución de las moléculas en estados energéticos (que sigue una distribución de Boltzmann) puede alejarse de la presunción de que prácticamente todas las moléculas se encuentran en un mismo estado. Asimismo, los efectos de conservación del momento lineal y angular de los núcleos atómicos en movimiento pueden ser relevantes, y la aproximación de Born-Oppenheimer puede perder su validez. Por tanto, resulta necesario analizar las trayectorias de las moléculas individuales sobre esas superficies de energía potencial definidas anteriormente. En los últimos años, se han puesto a punto las herramientas computacionales para estos cálculos y se han empleado en diversos sistemas.³²

³⁰E. R. Davidson, J. J. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10543–10544.

³¹M. Nendel, D. Sperling, O. Wiest, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3259–3268.

³²B. K. Carpenter, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10329–10330.

Recientemente, Doubleday¹² ha aplicado los cálculos de trayectorias cuasi-clásicas a la transposición VCP-CP, calculando una distribución de productos muy próxima a la obtenida experimentalmente. Los datos obtenidos demuestran una dinámica no estadística para la reacción, y se establece un mecanismo que consiste en cuatro reacciones *directas* en competencia, como ya se ha comentado previamente.

Estudio computacional fotoquímico

El estudio teórico de las intersecciones cónicas, empleando estrategias computacionales, es relativamente reciente. En el contexto de la fotoquímica, Zimmerman³³ y Michl³⁴ fueron los primeros en postular su existencia de modo teórico, pero ha sido necesario el desarrollo de ordenadores potentes y de herramientas computacionales poderosas para abordar tales cálculos. Olivucci y otros³⁵ han desarrollado las estrategias para caracterizar estas intersecciones cónicas, empleándolas para describir el comportamiento fotoquímico de diversos sistemas moleculares.

No existen demasiados precedentes de este tipo de estudios y fundamentalmente se han centrado en fotorreacciones sencillas, aunque de indudable interés, como las isomerizaciones *cis-trans* de dobles enlaces,³⁶ aunque este es un campo en expansión actualmente.

³³H. E. Zimmerman, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1566–1567.

³⁴J. Michl, M. Klessinger, *Excited states and photochemistry of organic molecules*, VCH Publishers **1995**, ISBN 1-56081-588-4 cap. 4, p. 179.

³⁵M. A. Robb, M. Garavelli, M. Olivucci, F. Bernardi, *Reviews in computational chemistry*, Eds. K. B. Lipkowitz, D. B. Boyd, Wiley-VCH **2000**, ISBN 0-471-36168-2, vol. 15, cap. 2, p. 87.

³⁶P. Celani, M. Garavelli, S. Ottani, F. Bernardi, M. A. Robb, M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11584–11585.

3

Síntesis y reactividad

En este capítulo se tratan los principales aspectos de la síntesis de las *N*-ciclopropiliminas estudiadas, y se describe su reactividad en el contexto de la transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina.

En primer lugar, se aborda la metodología general de la síntesis de los compuestos estudiados y de los precursores empleados para obtenerlos. Los detalles particulares de estas síntesis, así como la caracterización completa de los compuestos se expondrá más adelante en la parte experimental.

A continuación, se recogen las principales características físicas y estructurales de los compuestos sintetizados, en especial aquellas que tienen trascendencia en relación con la reactividad de tales sustratos.

En la tercera sección se describe la reactividad genérica de las *N*-ciclopropiliminas y la transposición de tipo VCP-CP que éstas experimentan en dos modalidades principales: la fotorreacción y la pirólisis a vacío. Se hace especial hincapié en la fototransposición, dado el interés de nuestro grupo de investigación en la fotoquímica y también a causa de la ausencia de precedentes en este tipo de fototransformación. Se analizan los aspectos más relevantes de esta reacción, como la estereoquímica o las limitaciones del proceso.

Por último, se tratan otros sistemas relacionados con las *N*-ciclopropiliminas que también han sido objeto de estudio en el ámbito de esta tesis.

3.1. Síntesis de *N*-ciclopropiliminas

En la práctica, la síntesis de las *N*-ciclopropiliminas estudiadas comienza por la preparación de la correspondiente ciclopropilamina en cada caso, que posteriormente se condensa con un compuesto carbonílico para formar la imina. Existe, no obstante, un método descrito en la bibliografía de formación directa de *N*-ciclopropiliminas¹ (Figura 3.1), que no se ha empleado dado que no permite la preparación de las iminas sencillas que aparecen en este trabajo y por las limitaciones en la síntesis de los sustratos de esas reacciones.

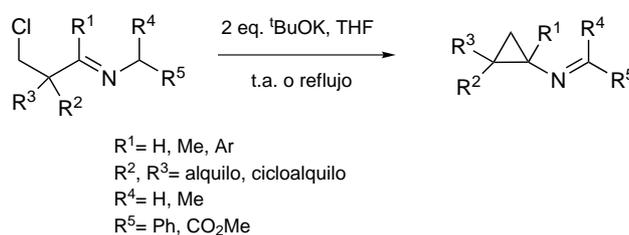


Figura 3.1: síntesis directa de *N*-ciclopropiliminas.

Como se verá en adelante, existe una secuencia de reacciones bastante genérica para la síntesis de las iminas estudiadas que parte de los correspondientes ácidos ciclopropanocarboxílicos y que ha sido empleada ampliamente en este trabajo. Estos ácidos se transforman en ciclopropilaminas que finalmente se condensan con compuestos carbonílicos. Por ello, la numeración de los compuestos sintetizados sigue el esquema de la Figura 3.2, que se mantendrá durante todo el escrito.

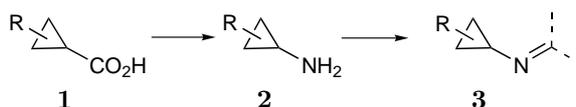


Figura 3.2: numeración de la secuencia de síntesis general.

Fundamentalmente se ha estudiado la sustitución del anillo de ciclopropano con grupos fenilo en las diferentes posiciones y un ejemplo de ciclopropano sustituido con un grupo dador (OBu). En estos esquemas no aparecen moléculas con sustituyentes atractores de densidad electrónica,

¹N. de Kimpe, P. Sulmon, M. Boeykens, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 3389–3406.

dado que existe una gran limitación en su síntesis debida a la facilidad con que estos ciclopropanos sufren reacciones de apertura (Figura 3.3). Es posible la síntesis de derivados *N*-protegidos, pero la liberación del grupo amino produce la apertura del ciclopropano.² Las correspondientes iminas, no obstante, se forman como intermediarios en la fotorreacción de iminocarbenos de Fischer con olefinas (véase la sección 2.1, página 14), por lo que también pueden estudiarse indirectamente en el contexto de esa reacción.

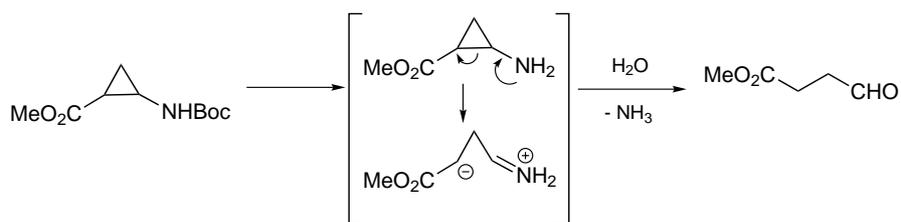


Figura 3.3: apertura de ciclopropanos con sustituyentes atractores.

Esquemáticamente, los compuestos estudiados corresponden al patrón reflejado en la Figura 3.4.

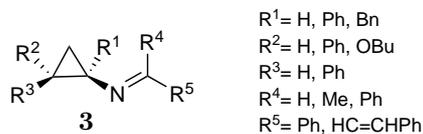
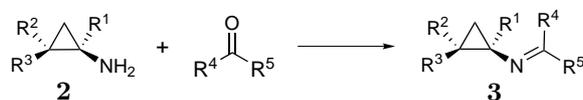


Figura 3.4: esquema general de las iminas estudiadas.

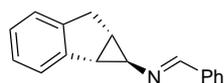
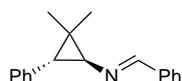
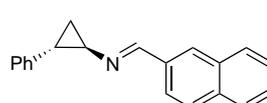
Adicionalmente, se han estudiado algunas *N*-ciclopropiliminas con mayor grado de sustitución en el anillo, introduciendo grupos sobre el C3 del ciclopropano, que queda libre en el esquema de la Figura 3.4. En el Cuadro 3.1 se recogen las iminas sintetizadas.

Los métodos de síntesis utilizados para la condensación de la correspondiente ciclopropilamina y el compuesto carbonílico (se emplearon benzaldehído, acetofenona, benzofenona y cinamaldehído) varían ligeramente en cada caso, particularmente en función del compuesto carbonílico empleado. Estos métodos se describen en la parte experimental. Los rendimientos en general superan el 90% y para las aldiminas son prácticamente cuantitativos.

²S. Mangelinckx, N. de Kimpe, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1771–1774.

Cuadro 3.1: *N*-ciclopropiliminas sintetizadas.

Imina	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
3a	H	H	H	H	Ph
3b	H	H	H	Me	Ph
3c	H	H	H	Ph	Ph
<i>t</i> - 3d	H	Ph	H	H	Ph
<i>c</i> - 3d	H	H	Ph	H	Ph
<i>t</i> - 3e	H	Ph	H	Me	Ph
<i>c</i> - 3e ^a	H	H	Ph	Me	Ph
<i>t</i> - 3f	H	Ph	H	Ph	Ph
<i>c</i> - 3f	H	H	Ph	Ph	Ph
3g	Ph	H	H	H	Ph
3h ^b	Ph	H	H	Me	Ph
3i	Ph	H	H	Ph	Ph
3j	Ph	H	H	H	<i>t</i> -HC=CHPh
3k	H	Ph	Ph	H	Ph
3l	Bn	H	H	H	Ph
<i>t</i> - 3m	H	OBu	H	H	Ph

*t*-**3n***c*-**3n***t*-**3p***t*-**3x**^aNo se obtiene *c*-**3e** adecuadamente; se forma *t*-**3e** por isomerización térmica.^bNo pudo ser sintetizada con una pureza adecuada; el equilibrio de formación no se puede desplazar totalmente (véase la sección 3.3.1, página 46) y las reacciones laterales de descomposición del sustrato se manifiestan de modo relevante.

Tal y como se aprecia en el Cuadro 3.1, existe un requerimiento práctico de estos sistemas de modo que alguno de los grupos unidos al carbono imínico (R^5) ha de ser de tipo arilo o conjugado, dada la inestabilidad de las iminas no conjugadas. No obstante, esto no es una limitación de la reactividad, y es posible que se dé la transposición en iminas sin ese requerimiento (p. ej., algunas iminas de este tipo se forman y se transponen *in situ* en la fotorreacción de los iminocarbenos de Fischer; véase la sección 2.1, página 14).³

Con este planteamiento de síntesis, los precursores directos de estas iminas son las ciclopropilaminas correspondientes, dado que los compuestos carbonílicos empleados son comerciales y fácilmente disponibles. En la sección siguiente se describe la obtención de estas aminas.

3.1.1. Síntesis de ciclopropilaminas

Como se ha dicho anteriormente, en la mayor parte de los casos las ciclopropilaminas se obtienen a partir de un ácido ciclopropanocarboxílico, que a través de modificaciones de la reacción de Curtius se convierten directamente en las aminas. No obstante, existen otras posibles vías para obtener estos compuestos. Recientemente ha aparecido un nuevo método para la síntesis de ciclopropilaminas, de gran interés dado su sencillez y lo directo de la reacción.⁴ Se trata de una derivación de la reacción de Kulinkovich para la síntesis de ciclopropanos,⁵ que emplea especies organometálicas de titanio (II). Este método permite la transformación de nitrilos en ciclopropilaminas directamente. Las especies de Ti(II) se generan *in situ* a partir de un magnesiano e isopropóxido de titanio (IV), de acuerdo con la Figura 3.5.

Esta reacción ha sido ampliada a la síntesis de ciclopropilaminas bicíclicas,⁶ 1-arilciclopropanaminas⁷ primarias y 1-alquenilciclopropanaminas.⁸ En esta tesis solamente se empleó la reacción de la Figura 3.5 en la síntesis de la 1-bencilciclopropanamina, **21**, pero este tipo de reacciones puede resultar una interesante estrategia para la preparación de otras ciclopropilaminas más complejas.

³a) P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *Organometallics* **2000**, *19*, 3082–3084. b) P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *Organometallics* **2002**, *21*, 4076–4083.

⁴P. Bertus, J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3965–3968.

⁵O. G. Kulinkovich, A. de Meijere, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2789–2834.

⁶C. Laroche, P. Bertus, J. Szymoniak, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2485–2497.

⁷S. Wiedermann, D. Frank, H. Winsel, A. de Meijere, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 753–755.

⁸P. Bertus, J. Szymoniak, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7133–7136.

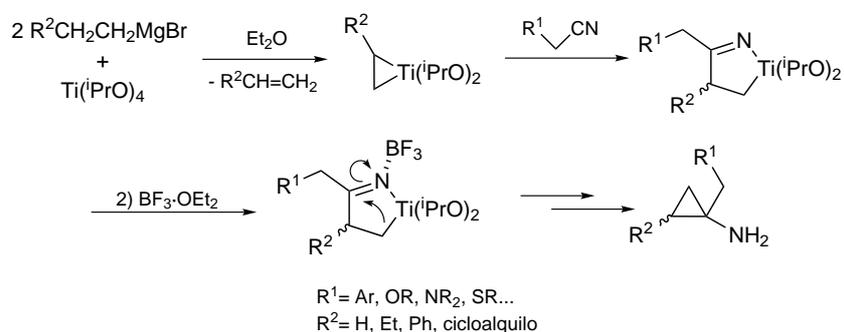


Figura 3.5: síntesis de ciclopropilaminas a través de especies de Ti(II).

Las ciclopropilaminas empleadas se recogen en el Cuadro 3.2. Se han nombrado asignándoles como letra que identifica su estructura la correspondiente a la imina de benzaldehído a la que dan lugar.

Para el caso más sencillo, sin sustituyentes en el anillo, la ciclopropilamina (**2a**) se encuentra disponible comercialmente. También es posible obtener así el clorhidrato de la *trans*-2-fenilciclopropanamina⁹ (*t*-**2d**), aunque resulta más conveniente prepararla a partir del ácido carboxílico, comercial, a través de una de las modificaciones de la reacción de Curtius. Este método se emplea también para la síntesis de la 1-fenilciclopropanamina (**2g**). Esta reacción, empleando el método de Weinstock¹⁰ (Figura 3.6) o métodos similares, como el de la difenilfosforilazida¹¹ (Figura 3.7), se usa ampliamente para la síntesis de ciclopropanos amino-sustituídos.

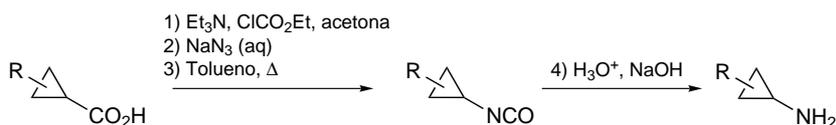


Figura 3.6: reacción de Curtius modificada (Weinstock).

En otros casos, los correspondientes ácidos ciclopropanocarboxílicos no son comerciales, por lo que hubieron de ser sintetizados. Esto ocurre

⁹Se trata de un antidepresivo conocido como tranilcipromina, entre otros nombres.

¹⁰C. Kaiser, J. Weinstock, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 48 (CV 6, p. 910).

¹¹N. de Kimpe, M. Boeykens, K. A. Tehrani, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8215–8219.

Cuadro 3.2: ciclopropilaminas empleadas para la síntesis de *N*-ciclopropiliminas.



Ciclopropilamina	R ¹	R ²	R ³	M. Síntesis
2a	H	H	H	comercial
<i>t</i> - 2d	H	Ph	H	Curtius
<i>c</i> - 2d	H	H	Ph	Curtius
2g	Ph	H	H	Curtius
2k	H	Ph	Ph	Curtius
2l	Bn	H	H	Kulinkovich
<i>t</i> - 2m	H	OBu	H	Curtius
<i>t</i> - 2n				Curtius
<i>c</i> - 2n				Curtius
<i>t</i> - 2p				Curtius

t-**2n**

c-**2n**

t-**2p**

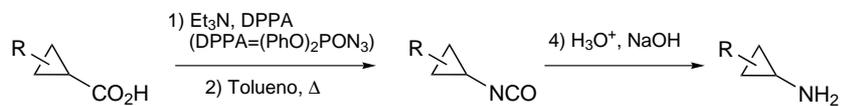


Figura 3.7: reacción de Curtius usando DPPA.

para la síntesis de las ciclopropilaminas *c*-**2d**, **2k**, **2m–p**. Su obtención se describe a continuación.

Síntesis de ácidos ciclopropanocarboxílicos

En la bibliografía existen numerosos métodos de síntesis de ácidos ciclopropanocarboxílicos o de derivados de ellos. En el Cuadro 3.3 se resumen los empleados para esta tesis, que se describen a continuación en el texto. Adicionalmente, se han incluido otros métodos que podrían usarse como alternativas a los elegidos o para abordar la síntesis de otros ácidos ciclopropanocarboxílicos precursores de nuevas ciclopropilaminas. La nomenclatura de estos ácidos se corresponde con la de las ciclopropilaminas que forman.

Cuadro 3.3: ácidos ciclopropanocarboxílicos empleados en la síntesis de ciclopropilaminas.



Ácido	R ¹	R ²	R ³	M. Síntesis
<i>t</i> - 1d	H	Ph	H	comercial; síntesis de <i>c</i> - 1d
<i>c</i> - 1d	H	H	Ph	diazoacetato–estireno
1g	Ph	H	H	comercial
1k	H	Ph	Ph	difenildiazometano–acrilato
<i>t</i> - 1m	H	OBu	H	diazoacetato–butilviniléter
<i>t</i> - 1n				diazoacetato–indeno
<i>c</i> - 1n				diazoacetato–indeno
<i>t</i> - 1p				fosforano–cinamato

t-**1n**

c-**1n**

t-**1p**

En el caso de los ácidos *c*-**1d**, *t*-**1m**, *t*-**1n** y *c*-**1n** (estos últimos son isómeros *cis-trans* de un mismo ácido) el método usado fue el de ciclopropanación de olefinas con diazoacetato de etilo, del modo descrito en la bibliografía para la síntesis del ácido *cis*-2-fenilciclopropanocarboxílico¹² (*c*-**1d**), pero modificado con el uso de Cu(acac)₂ como catalizador, que permite disminuir la temperatura de reacción desde los 140 °C referidos para la reacción no catalizada hasta unos 90–100 °C. El diazoacetato de etilo puede obtenerse comercialmente, o se prepara inmediatamente antes de su uso por el método de la bibliografía,¹³ y se hace reaccionar con estireno¹⁴ (*c*-**1d**), butilviniléter (*t*-**1m**) e indeno (*t*-**1n** y *c*-**1n**). Este tipo de reacción aparece ampliamente referenciada en la bibliografía, empleando diversos diazocompuestos, metales en el catalizador (especialmente Cu y Rh) y una gran variedad de ligandos (en general quirales) coordinados al centro metálico con lo que se han logrado notables diastereo- y enantioselectividades en las ciclopropanaciones.¹⁵ No obstante, para la síntesis de los ácidos sencillos empleados en esta memoria no ha sido necesario recurrir a estos métodos.

Como ejemplo de este tipo de ciclopropanaciones con diazoacetato se ilustra la síntesis del ácido *trans*-2-butoxiciclopropanocarboxílico (*t*-**1m**) en la Figura 3.8. No obstante, para la síntesis de este tipo de ácidos ciclopropanocarboxílicos alcoxi-sustituídos existen otros métodos de síntesis interesantes en la bibliografía, que podrían ser adecuados para la elaboración de otras moléculas de este tipo, como la reacción entre el producto de bromación de éteres vinílicos y litioacetato de *terc*-butilo¹⁶ o el método que parte de cetenas y aldehídos.¹⁷

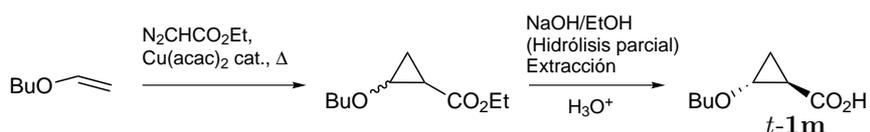


Figura 3.8: síntesis del ácido *trans*-2-butoxiciclopropanocarboxílico.

¹²C. Kaiser, J. Weinstock, M. P. Olmstead, *Org. Synth.* **1970**, *50*, 94 (*CV 6*, p. 913).

¹³N. E. Searle, *Org. Synth.* **1963**, *36*, 25 (*CV 4*, p. 424).

¹⁴Con este método se obtiene además el ácido *trans* (*t*-**1d**), que también es posible obtener comercialmente.

¹⁵H. Lebel, J. -F. Marcoux, C. Molinaro, A. B. Charette, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.

¹⁶H. Henniges, H. C. Militzer, A. de Meijere, *Synlett* **1992**, *9*, 735–737.

¹⁷P. B. Rasmussen, S. Bøwadt, *Synthesis* **1989**, *2*, 114–117.

Otra metodología destacable de síntesis de ácidos ciclopropanocarboxílicos es el empleo de iluros de azufre o fósforo:

- *Iluros de S*: el metiluro de dimetilsulfonio y el metiluro de dimetilo-sulfonio son típicos reactivos de ciclopropanación de olefinas electrónicamente pobres.¹⁸ El último se puede emplear de modo eficaz y sencillo utilizando condiciones de transferencia de fase (Figura 3.9).

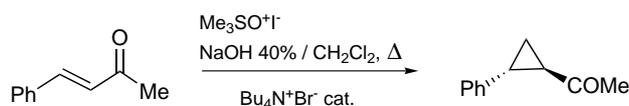


Figura 3.9: ciclopropanación con iluros de azufre.

- *Iluros de P*: además de su empleo clásico en reacciones de Wittig, estos iluros también son capaces de reaccionar formando ciclopropanos. En este caso, se empleó el isopropilidentrifenilfosforano para la síntesis del ácido *t-1p* por reacción con el cinamato de isopropilo, obteniéndose el ácido tras hidrólisis del éster isopropílico¹⁹ (Figura 3.10).

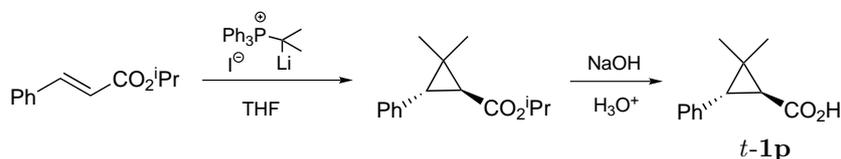


Figura 3.10: ciclopropanación con iluros de fósforo.

Para la síntesis del ácido **1k** el método empleado fue la reacción de ésteres α,β -insaturados con diazometanos sustituidos. Así, difenildiazometano se hizo reaccionar con acrilato de etilo según el procedimiento de la bibliografía,²⁰ tal y como se muestra en la Figura 3.11, para obtenerse finalmente el ácido por hidrólisis de su éster etílico.

¹⁸E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.

¹⁹A. Krief, P. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2691–2694.

²⁰H. M. Walborsky, F. M. Hornyak, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 6026–6029.

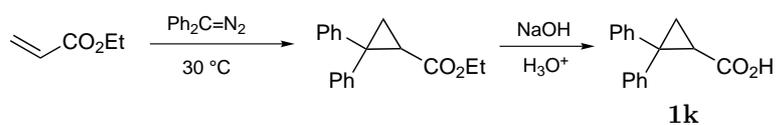


Figura 3.11: ciclopropanación con difenildiazometano.

Existen otras reacciones de ciclopropanación que no se han empleado aquí, pero con un importante potencial en la síntesis de estos ácidos, especialmente en síntesis estereoselectivas, como son las ciclopropanaciones de tipo Simmons–Smith, los cierres de ciclo iniciados por una adición de Michael, ciclopropanaciones con carbenos metálicos, etc.¹⁵

3.2. Propiedades físicas y estructurales

En general, las *N*-ciclopropiliminas sintetizadas son aceites incoloros o débilmente amarillentos por la presencia de pequeñas cantidades de impurezas, que aparecen a menudo tras largos períodos de almacenamiento. En algunos casos llegan a solidificarse a temperatura ambiente o en el frigorífico, con aspecto de sólidos amorfos. Estas características son comunes a la mayor parte de las iminas.

La propiedad física más interesante en el contexto de este estudio es la absorción UV, dada su relación directa con los procesos fotoquímicos y por la implicación del ciclopropano en las bandas de los espectros de absorción. Estos espectros son similares a los de otras iminas: aparecen dos bandas, una en torno a 210 nm y otra en torno a 260 nm, con una cola de absorción hacia longitudes de onda más largas bastante amplia. En la Figura 3.12 se muestra un espectro típico, donde además se observa el efecto de la polaridad del disolvente en los espectros UV, que no es muy marcado y afecta fundamentalmente a la banda a λ más corta, que frecuentemente no es la irradiada. En la sección 4.2.2, página 104, se analiza la naturaleza de estas bandas y de las transiciones a las que están asociadas, a la luz del estudio computacional.

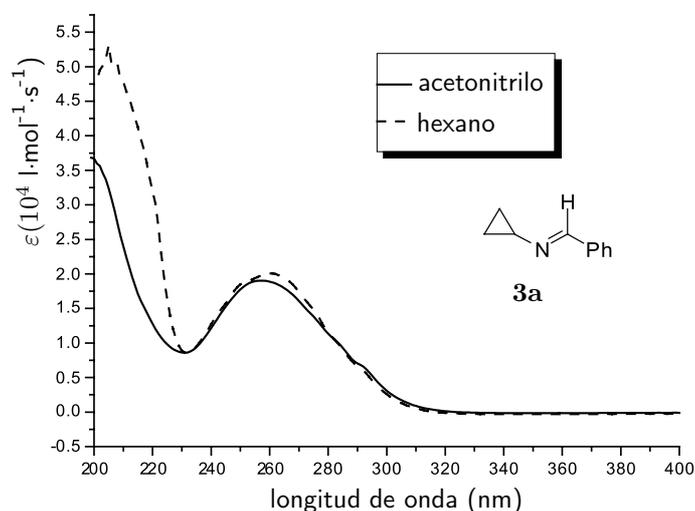


Figura 3.12: espectro UV genérico y efecto de la polaridad del disolvente.

La principal particularidad de estos espectros se encuentra en los derivados que poseen un cromóforo (habitualmente Ph) en la posición 2 del ciclopropano. Respecto del sistema no sustituido, la incorporación de un grupo fenilo en la posición 1 no desplaza el espectro; tan sólo produce un efecto hiperacrómico, aumentando el valor de ε_{\max} . Sin embargo, si el fenilo está en la posición 2 hay un desplazamiento batocrómico además del aumento de ε_{\max} atribuible al fenilo extra (Figura 3.13). Cada una de las iminas aludidas en la Figura es representativa de su «grupo», en función de la ausencia de sustituyentes unidos al anillo (**3a–c** → espectro de **3a**), presencia de sustituyentes unidos al C2 (**3d–f** → espectro de *t*-**3e**) o al C1 (**3g–i** → espectro de **3i**). El efecto de los sustituyentes sobre el carbono imínico (es decir, que la imina se derive de benzaldehído, acetofenona o benzofenona) tiene un efecto muy leve en dichos espectros, sin desplazamientos notables en λ y tan sólo pequeños cambios en ε_{\max} .²¹

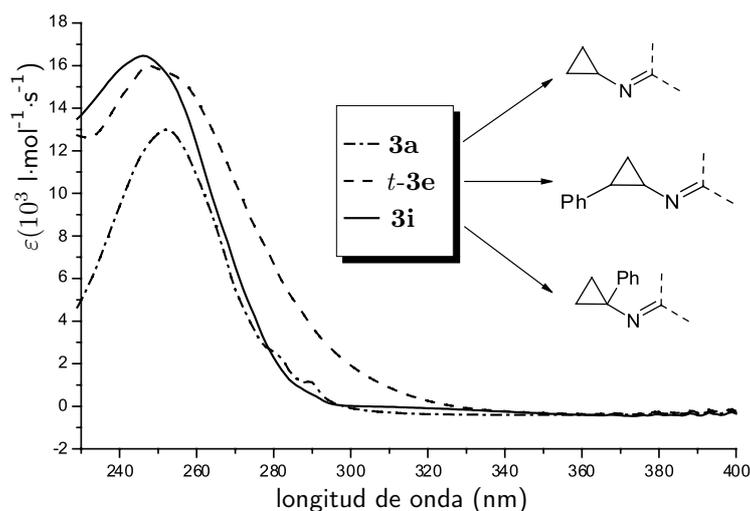


Figura 3.13: efecto de los sustituyentes del ciclopropano en la banda de absorción UV centrada en 250 nm.

²¹La diferencia entre los correspondientes espectros UV de los pares de iminas *cis/trans* es pequeña; sólo se observa una absorbancia ligeramente superior del isómero *trans* respecto del *cis* en la zona de la cola de la banda, alrededor de 320 nm.

En la bibliografía²² se describe el ciclopropano como un auxocromo moderado, que causa desplazamientos batocrómicos de 8–15 nm en las bandas de absorción de olefinas. Este parece ser el comportamiento observado en estos derivados con grupo fenilo en la posición 2, por lo que se puede concluir que sólo en esa posición se produce una interacción (conjugación) eficaz del ciclopropano con el fenilo por un lado y con el sistema de la imina (N=C-Ar) por el otro. Esto tiene implicaciones prácticas en las irradiaciones, ya que para estos derivados la absorción se extiende con valores suficientemente altos más allá de los 300 nm (corte del filtro de Pyrex, ampliamente usado). Además, las características de esta banda ampliada son peculiares e involucran de algún modo al ciclopropano, lo que tiene implicaciones en la fotorreactividad, como veremos más adelante.

En cuanto a la estructura de las iminas sintetizadas, es posible la existencia de los isómeros *E/Z* en aquellas no simétricas en el carbono imínico (derivadas de benzaldehído y acetofenona). En el caso de las iminas de aldehídos, la preferencia por el isómero *E* es muy acusada y no se han observado indicios de la presencia del isómero *Z*. En la Figura 3.14 se muestran los valores obtenidos de NOE en el compuesto **3a**, que ponen de manifiesto la configuración *E* del enlace de imina. En el transcurso de las irradiaciones, ha de esperarse la formación del isómero *Z*, pero este revierte al *E* rápidamente térmicamente y no es posible detectarlo. La cantidad efectiva de aquel isómero en el medio de irradiación ha de ser muy baja y no participa de modo significativo en la reacción.

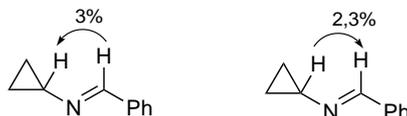


Figura 3.14: valores de NOE en el isómero *E* del compuesto **3a**.

En el caso de las iminas de acetofenona, la diferencia en requerimiento estérico de los sustituyentes imínicos es escasa, aunque en este caso parece suficiente como para que el isómero *E* sea el mayoritario, como confirman los experimentos de NOE representados en la Figura 3.15. No obstante, en los espectros de RMN de protón se observan pequeñas señales análogas a las de isómero mayoritario que podrían deberse al isómero *Z*, aunque en una proporción relativamente pequeña ($E:Z \approx 10:1$).

²²Z. Goldschmidt, B. Crammer, *Chem. Soc. Rev.* **1988**, 17, 229–267.

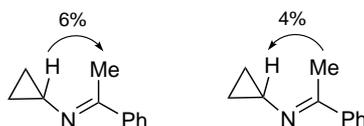


Figura 3.15: valores de NOE en el isómero *E* del compuesto **3b**.

Finalmente, aunque se ha señalado al principio de la sección que las *N*-ciclopropiliminas forman aceites o sólidos amorfos, sí se pudo cristalizar uno de estos compuestos: la imina formada por la 2-fenilciclopropanamina y el 2-naftaldehído, *t*-**3x** (análoga de *t*-**3d**, pero con un grupo 2-naftilo en lugar del fenilo unido al carbono imínico), sobre la que se realizó el análisis estructural por difracción de rayos-X. No obstante, no se forman cristales de buena calidad (cristaliza en forma de finas láminas y hay cierto grado de desorden en la estructura), por lo que no se pudo resolver adecuadamente la estructura, aunque sí es posible visualizar la disposición de los átomos (Figura 3.16). Se observa en esta figura que la imina se dispone en la conformación adecuada para la conjugación con el ciclopropano (véase la Figura 1.3, página 4).

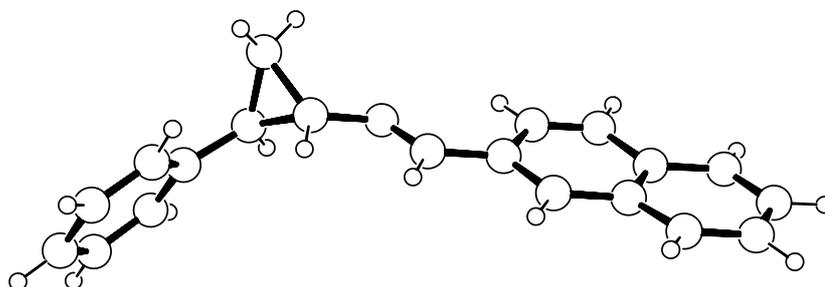


Figura 3.16: estructura de la *N*-ciclopropilimina *t*-**3x** obtenida por difracción de rayos-X.

3.3. Reactividad de *N*-ciclopropiliminas

Las propiedades químicas de las *N*-ciclopropiliminas se pueden agrupar en dos clases: la reactividad general de las iminas, de la cual estos compuestos también participan, y la reactividad específica que deriva de la presencia del anillo de ciclopropano en la estructura.

3.3.1. Reactividad genérica

De entre las reacciones generales de las iminas cabe destacar, en el contexto de este estudio, la hidrólisis, inversa a la reacción de formación (por condensación de una amina y un carbonilo), que puede suponer un problema para la estabilidad de la molécula en diversas condiciones (en disolventes no totalmente secos, etc.). En algunos casos, este proceso se acentúa dado que el equilibrio de formación de la imina no está totalmente desplazado hacia la formación de productos. Por ejemplo, en el caso de cetiminas de la 1-fenilciclopropanamina se observa una dificultad para completar la reacción en las condiciones habituales, que probablemente se debe a la menor nucleofilia de la amina cuyo nitrógeno está unido a un carbono terciario (Figura 3.17).

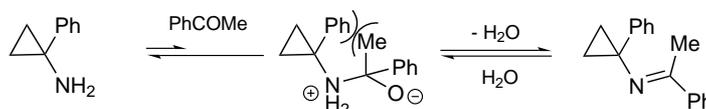


Figura 3.17: hidrólisis de *N*-ciclopropiliminas.

Como resultado de la interacción de los sustituyentes en α del nitrógeno de la amina con los del carbonilo al formar el intermedio tetrahédrico, la nucleofilia se reduce y sólo reaccionan eficazmente los electrófilos más fuertes (aldehídos), mientras que las cetonas sólo reaccionan en condiciones más enérgicas (que a menudo destruyen la ciclopropilamina), o empleando otros métodos de síntesis, o por catálisis de la reacción.

Fotoquímicamente, la reacción más conocida para las iminas es la fotorreducción,²³ que puede darse con acoplamiento o sin él, formándose diaminas y aminas, respectivamente. Esta fotorreacción requiere sensibilización, dado que el estado excitado reactivo es el triplete, y la presencia de un dador de hidrógeno, que habitualmente es el disolvente

²³P. J. Campos, J. Arranz, M. A. Rodríguez, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7285–7289.

(p. ej., alcoholes como el isopropanol, metanol, etc.), como se ilustra en la Figura 3.18.

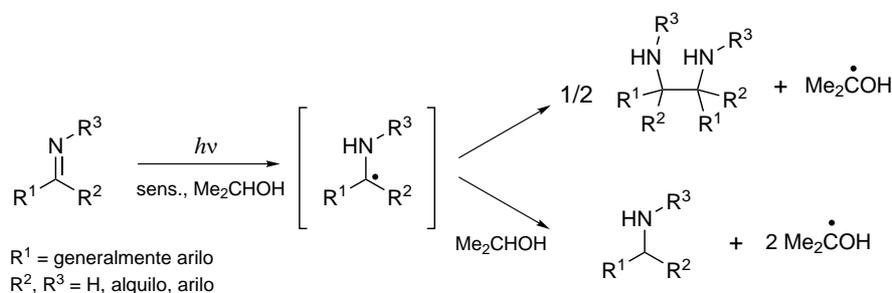


Figura 3.18: fotorreducción de iminas en disolvente dador de H (isopropanol).

También existen otras fotorreacciones, como la isomería *sin/anti* (*Z:E*) del enlace de imina, de gran importancia como proceso fotofísico, y otras reacciones en las que interviene el resto de la estructura molecular, a menudo conjugada con la imina (fotociclaciones de iminas insaturadas, reacciones tipo di- π -metano, diversas transposiciones sigmatrópicas, etc.).²⁴

3.3.2. Fototransposición *N*-ciclopropilimina–1-pirrolina

La irradiación directa de un grupo representativo de *N*-ciclopropiliminas, tal y como se describe en esta sección, conduce a la reacción de transposición esperada. En aquellos casos en los que existe un sustituyente sobre el C2 del ciclopropano, se observa otro fotoproceso paralelo: la isomerización *cis/trans* del ciclopropano. En adelante, se entenderá por «transposición» el primer proceso, mientras que el segundo se denominará «isomerización» de modo genérico.

Por otro lado, teniendo en cuenta el precedente de las reacciones de fotorreducción, muy generales para las iminas, es de esperar que las *N*-ciclopropiliminas también puedan reaccionar en este sentido. Para evitar este proceso, que puede interferir en el principal, además de evitar la sensibilización (que puede darse involuntariamente si se hidroliza parcialmente la imina, dado que se genera cierta cantidad de un compuesto carbonílico, típico sensibilizador de triplete), se emplean disolventes que no actúen como dadores de hidrógeno.

Inicialmente, a partir de los precedentes de la reacción de fotocicloación de los iminocarbenos de Fischer (véase la sección 2.1, página 14),

²⁴A. Padwa, *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 37–68.

se escogió el hexano como disolvente, dado que era el idóneo en la reacción precedente y no es un típico dador de hidrógenos. Así, las primeras irradiaciones descritas se realizaron en dicho disolvente.²⁵ Posteriormente, como se muestra en el capítulo del estudio mecanístico al discutir el efecto del disolvente, se comprobó que otros disolventes como el acetonitrilo o los aromáticos dan mejores resultados.

Como resultado de estas irradiaciones se puede afirmar que la reacción de fototransposición es bastante general para estos sistemas (Figura 3.19). De las moléculas ensayadas, el único caso en el que no se logró la transposición fue en el de la imina *t*-**3p**, cuyo caso se expone más adelante, además del compuesto **3h**, para el que existe un problema de síntesis y purificación,²⁶ y los sustratos **3r** y **3s**, cuya fototransposición es problemática y se tratan más adelante al abordar la pirólisis a vacío de las *N*-ciclopropiliminas (sección 3.3.3, página 54). Los resultados de estas irradiaciones se detallan en el Cuadro 3.4.

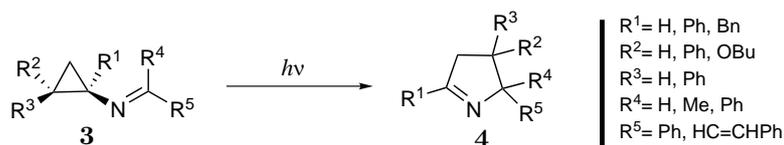


Figura 3.19: fototransposición de las *N*-ciclopropiliminas.

El método de irradiación se describe con detalle en la parte experimental, pero básicamente se irradiaron los sustratos a una concentración del orden de $2 \cdot 10^{-2}$ M (≈ 1 mmol en 50 ml) con una lámpara de arco de Hg (media presión) de 400 W nominales. El dispositivo empleado fue un reactor de inmersión (Figura 3.20; véase también la Figura 4.10, página 87). La radiación UV-visible procede de la lámpara situada en el centro, refrigerada exteriormente por agua que circula en una camisa interior. El reactor está construido en cuarzo, con lo que resulta transparente a un amplio espectro de radiación (≈ 200 nm $< \lambda < 2$ μ m), aunque es posible colocar diversos filtros rodeando la lámpara, o usar refrige-

²⁵P. J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M. A. Rodríguez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4087–4089.

²⁶No fue posible desplazar totalmente el equilibrio ni separar la imina de cierta cantidad no reaccionada de sus precursores (acetofenona y 1-fenilciclopropanamina) y de otras impurezas. Probablemente, la acetofenona (que puede actuar como sensibilizador) y la ciclopropilamina (que puede actuar como dador de H) son las responsables del fracaso de la fototransposición.

Cuadro 3.4: resultados de las irradiaciones de las *N*-ciclopropiliminas.

Imina	Filtro Pyrex	tiempo (h) ^a	Rdto. ^b	1-pirrolina
3a	No	6	65	4a
3b	No	6	70	4b
3c	No	5	80	4c
<i>t</i> - 3d	Sí	5	55	<i>t</i> - 4d + <i>c</i> - 4d ^c
<i>c</i> - 3d	Sí	5	60	<i>t</i> - 4d + <i>c</i> - 4d ^c
<i>t</i> - 3e	Sí	5	60	<i>t</i> - 4e + <i>c</i> - 4e
<i>t</i> - 3f	Sí	4	85	4f
<i>c</i> - 3f	Sí	4	80	4f
3g	No	0,75	70	4g
3h	No	0,75	—	(<i>d</i>)
3i	No	0,50	80	4i
3j	Sí	5	50	4j
3k	Sí	4	80	4k
3l	No	4	60	4l ^e
<i>t</i> - 3m	No	5	45	<i>t</i> - 4m ^f
<i>t</i> - 3n	Sí	5	65	<i>t</i> - 4n + <i>c</i> - 4n
<i>c</i> - 3n	Sí	5	65	<i>t</i> - 4n + <i>c</i> - 4n
<i>t</i> - 3p	Sí	8	—	(<i>g</i>)

^aTiempos para 1 mmol de sustrato en un reactor de 50 ml, con una lámpara de arco de Hg (media presión) de 400 W. Se irradia hasta que no se detecta el sustrato inicial por cromatografía de capa fina.

^bRendimiento de pirrolina(s) en % respecto de los moles iniciales de sustrato.

^cSe oxidan con relativa facilidad para formar el 1,2-difenilpirrol.

^dSe irradió la imina **3h** impura (véase Cuadro 3.1), pero sólo se obtienen productos de descomposición y polimerización.

^eSe da una transposición [1, 3] de hidrógeno adicional, por lo que la pirrolina que se aísla tiene el doble enlace exocíclico (es decir, el tautómero enamínico; véase la parte *experimental*).

^fSe obtiene una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*, pero después de la purificación prácticamente sólo se aísla el isómero *trans*, probablemente porque el *cis* sufre reacciones de β -eliminación de *n*-butanol con facilidad.

^gSólo se produce la isomerización del anillo; no se detectan productos de transposición.

rantes contruidos en otros materiales. También hay una entrada para gases (p. ej., para desoxigenar burbujando argón) y es posible colocar un agitador magnético en el fondo del reactor.

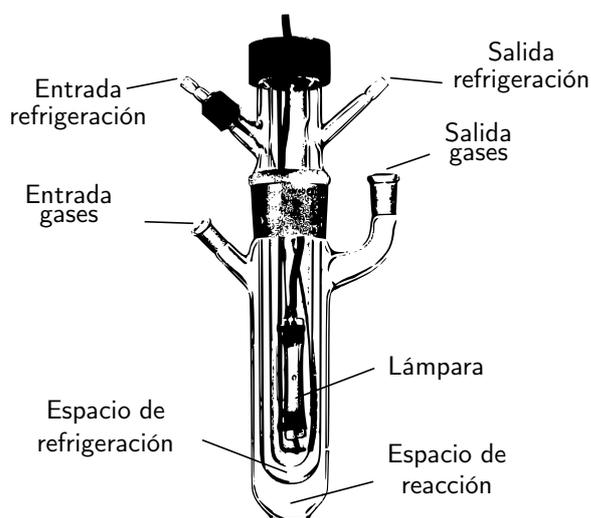


Figura 3.20: reactor de inmersión empleado en las fotólisis.

El estudio de los fotoproductos de esta reacción permite enunciar algunas características de la misma, que se exponen a continuación:

Perfil fotoquímico de la reacción

Si se comparan los espectros de absorción UV de una *N*-ciclopropilimina y la 1-pirrolina que se forma como producto de reacción (en el ejemplo de la Figura 3.21, la imina *t*-**3f** que forma la pirrolina **4f**) se pone de manifiesto la ausencia de competencia por la absorción entre sustrato y producto, siempre que se trabaje con filtro de Pyrex ($\lambda > 290$ nm). Así, la pirrolina queda «protegida» frente a otras posibles fotorreacciones paralelas.

Esta menor absorción se debe a que la transposición implica la pérdida de conjugación del C=N con los grupos fenilo unidos al carbono imínico. No obstante, en los casos en los que no se emplea el filtro es

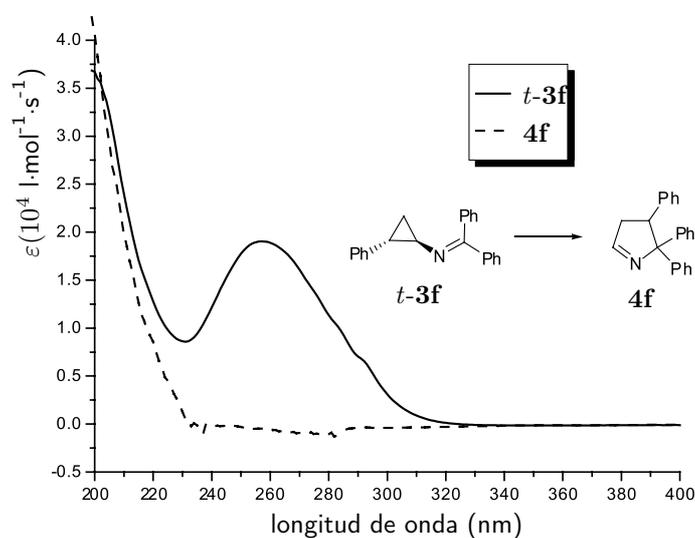


Figura 3.21: perfil de la absorción UV en la fototransformación $t\text{-}3f \rightsquigarrow 4f$.

posible una pequeña absorción por parte de la pirrolina.²⁷ Además, en algunas iminas (**3g–j**) no hay pérdida de esa conjugación, que se establece con otro grupo fenilo, por lo que en estos casos sí se dará esta competencia.

Regioquímica

En todos los casos la regioquímica es idéntica, con especificidad por el regioisómero que presenta el sustituyente de la posición 2 del ciclopropano en la posición 4 de la pirrolina después de la transformación. Este hecho es indicativo de que el grupo en la posición 2 del ciclopropano, independientemente de su naturaleza, activa la ruptura del enlace contiguo (y que a la vez sea contiguo del C–N=C), por lo que «guía» la transposición y dirige el cierre del ciclo. Este movimiento se visualiza fácilmente planteando un intermedio birradicálico (Figura 3.22), pero de un modo similar se podría explicar esta regioquímica en el contexto de una reacción concertada.

²⁷La emisión de las lámparas de Hg de media y alta presión por debajo de 250 nm es bastante baja, por lo que absorción efectiva de estos cromóforos C=N aislados no puede ser muy elevada.



Figura 3.22: regioquímica de la transposición.

Estereoquímica

En las iminas con un único grupo (generalmente fenilo) en el C2 del ciclopropano y diferentes sustituyentes sobre el carbono imínico, existe la posibilidad de la formación de los correspondientes estereoisómeros *cis-trans*, en función de la posición relativa de los sustituyentes en las posiciones 4 y 5 de la pirrolina. En todos los casos, se observó la formación de ambos isómeros, pero con preferencia de unos de ellos: cuando la *N*-ciclopropilimina es *trans*, la pirrolina obtenida mayoritariamente es la *trans*, y del mismo modo, el sustrato *cis* produce preferencialmente el producto *cis*.

En el caso de que los sustituyentes sean fenilos (*t-3d* y *c-3d*), la preferencia es acusada (> 5:1), aunque se reduce para irradiaciones prolongadas. También se reduce de modo notable si se irradia sin filtro de Pyrex, probablemente por un efecto análogo al de la irradiación prolongada, ya que en estas condiciones la absorción es muy grande.

En el caso de la imina derivada de acetofenona, *t-3e*, la selectividad es moderada (en torno a 2:1), lo que sugiere que las diferencias de requerimiento estérico de los grupos implicados es la que desencadena la selectividad, por lo que en este caso ($\text{Me} \approx \text{Ph}$) se reduce bastante.

La asignación de los isómeros *cis-trans* de las pirrolinas **4d** se realizó a través de experimentos NOESY (experimento de RMN bidimensional en el que se detecta el efecto NOE de cada protón con el resto). En una muestra con prácticamente sólo la pirrolina mayoritaria que aparece en la transposición de *t-3d*, no se detectó un valor significativo para el NOE entre los protones de las posiciones 4 y 5. Sin embargo, para las señales de la otra pirrolina isómera (en otra muestra en este caso enriquecida en dicho isómero), sí se midió un NOE significativo entre los mismos protones (Figura 3.23).

Usando el mismo método se asignaron las pirrolinas **4e**, en este caso sobre una muestra de una mezcla de ambas pirrolinas, en las que la distinta integración sirve para diferenciar las señales de un isómero y de

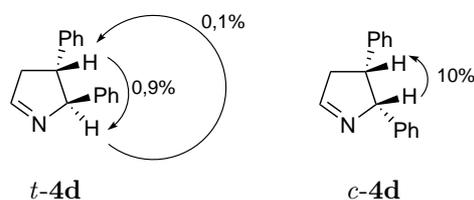


Figura 3.23: asignación de *t*-4d y *c*-4d por NOE.

otro. Nuevamente, el isómero mayoritario que resulta de la irradiación de *t*-3e es la pirrolina *t*-4e. (Figura 3.24).

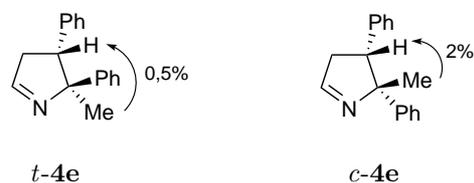


Figura 3.24: asignación de *t*-4e y *c*-4e por NOE.

Con otros grupos distintos de fenilo (COR,²⁸ OBU), los resultados son similares. En el caso de la pirrolinas **4m** (sustituyente OBU), el isómero *cis* de la misma no es muy estable en las condiciones de aislamiento y prácticamente se obtiene el isómero *trans* únicamente. Para las pirrolinas con grupos atractores, sintetizadas a través de la fotorreacción de los iminocarbenos de Fischer, aparecen de modo casi exclusivo los correspondientes isómeros *cis*,²⁹ lo que lleva a pensar que las *N*-ciclopropiliminas intermedias en esos casos tienen una estereoquímica *cis* en el anillo de ciclopropano, aunque este punto no ha podido determinarse por el momento.

N-ciclopropiliminas sin cromóforo en la posición 2 del ciclopropano

Así como las *N*-ciclopropiliminas sustituidas con uno o más grupos fenilo en la posición 2 reaccionan perfectamente bajo irradiación en la cola de la última banda (por encima del corte del filtro de Pyrex, en

²⁸Estudiadas indirectamente en las fotocicloaddiciones de iminocarbenos de Fischer a olefinas (sección 2.1, página 14).

²⁹D. Sampedro, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja 2001.

torno a 300 nm), el resto de iminas requieren la irradiación en la banda centrada en 190 nm. Así, en estos casos es necesario irradiar empleando un reactor de cuarzo sin filtro.

Este efecto parece estar asociado a la conjugación del ciclopropano como auxocromo con dos cromóforos (en las posiciones 1 y 2): para este tipo de compuestos, el ciclopropano hace de «puente» de conjugación (generalmente, entre un fenilo y el N=C de la imina), lo que se asocia al desplazamiento batocrómico de la banda de absorción. Como se verá más adelante, para que haya transposición el estado excitado reactivo es S_2 , que está asociado a la banda más energética. Sin embargo, en los casos en los que aparece esta conjugación «extra», la irradiación en la cola de la banda por encima de 300 nm sí es capaz de llevar a la molécula al estado excitado requerido.

3.3.3. Pirólisis a vacío

El único precedente encontrado de reacciones térmicas de *N*-ciclopropiliminas data de principios de los setenta y fue descrito por el grupo de Huisgen,³⁰ en el contexto de un estudio sobre cicloadiciones 1,3-dipolares. Describe la termólisis (en disolución, a temperaturas en torno a 150 °C) de las *N*-ariliden-2,2-difenilciclopropanaminas, un caso particular de *N*-ciclopropiliminas muy activadas por los dos fenilos geminales sobre el ciclopropano. Tras la comprobación de que los sustratos que principalmente se han estudiado en nuestro grupo no reaccionan a temperaturas por debajo de los 110 °C (reflujo de tolueno) para evidenciar la naturaleza fotoquímica de las transposiciones observadas,³¹ surgió el interés por estudio más general y que abarcase más altas temperaturas.

El montaje experimental usado fue el de la Figura 3.25. Básicamente, se trata de un dispositivo de destilación (o sublimación en su caso) a presión reducida, modificado de modo que se conducen los vapores del sustrato a través de un tubo caliente ubicado en el interior de un horno de pirólisis con la temperatura controlada (± 1 °C).

La transposición térmica de las *N*-ciclopropiliminas se encontró de un modo general para temperaturas por encima de los 300 °C, por el procedimiento de pirólisis a vacío.³² A menores temperaturas no se ob-

³⁰a) R. Huisgen, R. Sustmann, K. Bunge, *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 1324–1339. b) P. Caramella, R. Huisgen, B. Schmolke, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2997–3000.

³¹No obstante, algunos sustratos (*c-3e*, *c-3f*) sí dan la isomerización de anillo a dicha temperatura.

³²P. J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M. A. Rodríguez, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8811–8813.

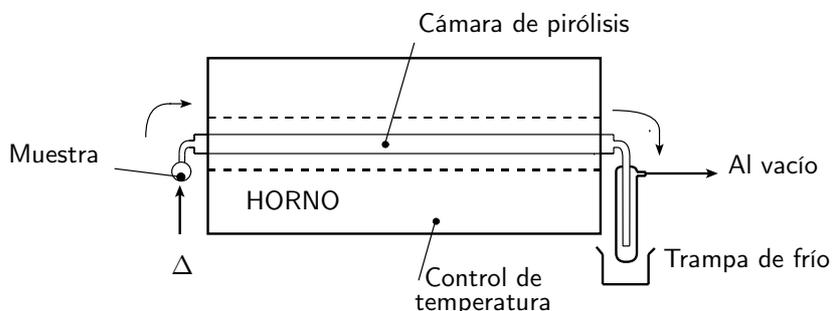


Figura 3.25: dispositivo para la pirólisis a vacío.

servó reacción; por encima de unos 500 °C, el producto mayoritario es un γ -fenilbutironitrilo sustituido, producto de la apertura del ciclo de pirrolina. La temperatura del horno que se empleó de modo general fue de 350 °C. Los rendimientos son de moderados a buenos, pero dependen en gran medida del tiempo medio de contacto de las moléculas de sustrato con las zonas calientes, que depende de la velocidad con la que se evapora el sustrato al interior del tubo (esto a su vez es función de la presión —del vacío logrado— y de la temperatura aplicada en el matraz que contiene la muestra de partida). Esto se hace especialmente notable en las iminas más ligeras: si el vacío es elevado, se «aspiran» rápidamente y no se observa prácticamente la transposición. Otra limitación, que también procede de los aspectos técnicos del montaje, es que sólo es posible hacer reaccionar una pequeña cantidad de muestra, 40–50 mg normalmente, en el tiempo del experimento (3–4 horas).

Se pirolizaron las iminas **3a–j** como representativas y de modo adicional **3r** y **3s**, que no se transponen bien por irradiación, dado que existen procesos fotofísicos y fotoquímicos extra asociados a los heterociclos aromáticos (piridina y furano) que bien desactivan eficazmente el estado excitado, bien dan lugar a subproductos. Por ello, se trató de mejorar los rendimientos de transposición en estos casos empleando la vía térmica (Figura 3.26). En el Cuadro 3.5 se resumen los experimentos de pirólisis realizados.

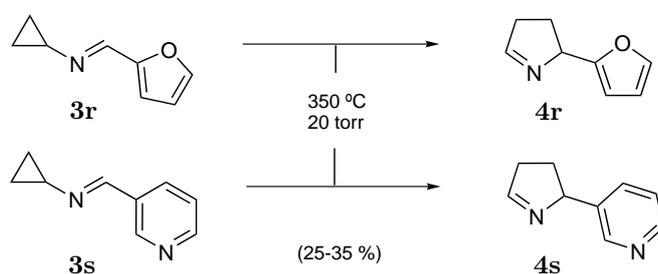


Figura 3.26: pirólisis a vacío de *N*-ciclopropiliminas heterocíclicas.

Cuadro 3.5: pirólisis a vacío realizadas sobre *N*-ciclopropiliminas.

Sustrato	T (°C)	P (mm Hg)	Rdto. ^a	Producto
3a	350	0,012	67	4a
3a	400	0,012	58	4a
3a	500	0,012	51	γ -fenilbutironitrilo
3b	430	0,009	40	4b
3b	450	0,009	55	4b
3c	430	0,009	24	4c
3c	450	0,009	35	4c
<i>t</i> - 3d	350	0,009	50	4d ^b
<i>c</i> - 3d	350	0,009	60	4d ^b
<i>t</i> - 3e	350	0,009	55	4e ^b
<i>t</i> - 3f	350	0,009	62	4f
3g	350	0,009	48	4g
3i	350	0,009	74	4i
3j	350	0,009	68	4j
3r	350	20	32	4r
3s	350	20	26	4s

^aRendimientos en % relativos a la cantidad de sustrato evaporado.

^bSuma de los isómeros *cis* y *trans* de la correspondiente pirrolina.

De los resultados reflejados en el Cuadro 3.5, al margen de los aspectos de la estereoquímica que se comentan más adelante, cabe destacar

que no se han observado diferencias respecto de la fotorreacción en el tipo de productos formados (1-pirrolinas o nitrilos derivados de ellas). No se han detectado heterociclos de más de cinco miembros ni otros posibles productos de transposición. En el caso de las iminas **3b** y **3c**, la temperatura mínima requerida para la transposición crece (es necesario superar los 400 °C y el rendimiento aumenta al subir a 450 °C).

Este efecto se atribuye al mayor impedimento estérico de las cetiminas respecto de las aldiminas, que de algún modo dificulta la formación (por cierre) del anillo de pirrolina, y sólo se observa para estos compuestos (**3a–c**) sin sustitución adicional en el anillo. En los demás sustratos no se advierte este incremento en la temperatura mínima de transposición con la sustitución de la imina, probablemente a causa de que la activación electrónica (por parte de los grupos fenilo en las posiciones 1 y 2) predomina sobre el efecto del impedimento estérico.

Estereoquímica

En los casos en los que pueden formarse los estereoisómeros *cis-trans* de la pirrolina se observan ambos, con una selectividad poco pronunciada, que tiende a la proporción 1:1 a medida que se aumenta la temperatura: en la pirólisis de *t*-**3d** a 350 °C la proporción *cis:trans* observada fue de 1:2,7, que se reduce a 1:1,3 a 450 °C. Para el isómero de anillo, *c*-**3d**, la proporción *cis:trans* a 350 °C fue de 1:1,9 (también favorable a la pirrolina *trans*). En el caso del sustrato *t*-**3e** la selectividad es prácticamente inexistente.

La preferencia estereoquímica en estas reacciones de pirólisis, opuesta a la observada en la fotorreacción de las *N*-ciclopropiliminas, tiene su correlato en la reacción de termólisis de la *N*-(4-nitrobenciliden)-1,2-difenilciclopropanamina,³⁰ en la que el calentamiento a 100 °C del isómero *trans* conduce a la formación de las correspondientes pirrolinas en proporción *cis:trans* = 28:72 y el isómero *cis* lo hace con *cis:trans* = 20:80. La diferencia es mínima y la selectividad es del mismo signo en ambos casos (también se favorece la pirrolina *trans*). Este comportamiento es análogo al descrito para el sistema carbonado³³ 1-estiril-2-fenilciclopropano, análogo de **3d** (Figura 3.27).

En ambos precedentes, se observa que los isómeros *cis* producen la pirrolina (o CP) *trans* aún con mayor eficiencia que los isómeros de ciclopropano *trans*. Este hecho es justificado en el trabajo de Baldwin³³ aludiendo a la mayor diferencia de energía entre los estados fundamentales

³³L. A. Asuncion, J. E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10672–10677.

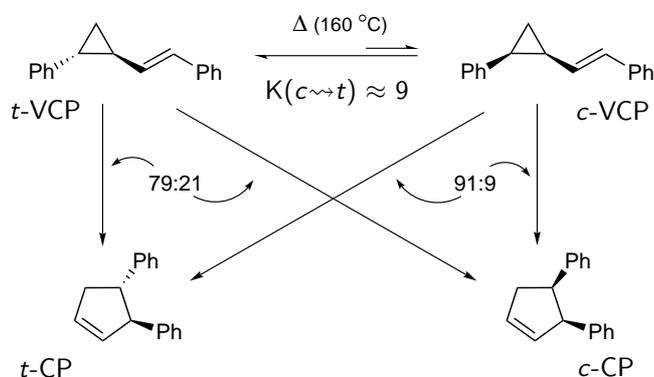


Figura 3.27: termólisis de *cis* y *trans* 1-estiril-2-fenilciclopropano.

en $c\text{-VCP} \rightsquigarrow t\text{-CP}$ que en $t\text{-VCP} \rightsquigarrow t\text{-CP}$. Por otro lado, en dicho trabajo se describe una rápida isomerización de anillo $c\text{-VCP} \rightsquigarrow t\text{-VCP}$, que es común a todos los casos y explica en gran medida la poca selectividad del proceso.

3.3.4. Limitaciones en la transposición

Fundamentalmente, se han encontrado dos tipos de limitaciones en la transposición:

- a) Limitaciones de tipo «mecanístico», relacionadas, en principio, con el mecanismo de la transposición. Sólo se han estudiado en el contexto del proceso fotoquímico:
- la sustitución con dos grupos metilo geminales en el C3 del ciclopropano. Esta circunstancia se da en el compuesto *t*-**3p**, en el que por irradiación sólo se observa isomerización del anillo, sin que se detecten productos de transposición.
 - en el contexto de la transposición 2-aza-di- π -metano, estudiada por el grupo de Armesto,³⁴ los fotoproductos son *N*-ciclopropiliminas, que en general son fotoestables, y no dan la transposición tipo VCP-CP salvo en algún caso muy concreto. En prácticamente todos los productos aparecen los metilos geminales en la posición 3

³⁴D. Armesto, O. Caballero, U. Amador, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12659–12660.

del anillo, o una sustitución similar, con grupos voluminosos, por lo que parece que en ambos casos existe un mismo efecto (en principio de origen estérico) que inhibe la transposición.

Este efecto se interpretará más adelante en el contexto del estudio computacional, en el capítulo del *estudio mecanístico*.

b) Limitaciones de índole «práctica», que no son intrínsecas de la reacción, sino que tienen que ver con la síntesis de las diferentes *N*-ciclopropiliminas. Por tanto, afectan tanto al proceso fotoquímico como al térmico. En principio, estas limitaciones pueden superarse modificando el método de síntesis o eligiendo unas condiciones de reacción adecuadas.

- la poca estabilidad de las iminas no conjugadas. Esta dificultad se ha descrito anteriormente, y se puede sortear mediante la síntesis cuidadosa o mediante la generación *in situ* de las *N*-ciclopropiliminas.
- la reducida nucleofilia de alguna de las ciclopropilaminas (**2g**) que dificulta la condensación con cetonas. También se ha tratado este hecho con anterioridad. En la *parte experimental* se describen métodos de síntesis alternativos que permiten efectuar la síntesis de la correspondientes iminas en algunos casos.

3.3.5. Otros ensayos realizados

Dentro del estudio de la reactividad de las *N*-ciclopropiliminas se realizaron otros experimentos en los que se analizó el comportamiento de otros sustratos con patrones de sustitución particulares (p. ej., derivados del ácido crisantémico) así como otras posibles formas de lograr la transposición, además de la irradiación y la pirólisis a vacío.

En general, estos experimentos no resultaron satisfactorios, bien por problemas en la síntesis de los sustratos necesarios, bien por la falta de reactividad. No obstante, hay dos casos que merecen cierta atención, dado que arrojan información que puede ser de interés. Por otro lado, en estos ensayos queda la puerta abierta a estudios ulteriores más amplios en los que pueda haber éxito.

Transposición catalizada por metales

A partir de los precedentes descritos en la bibliografía de transposición de azociclopropanos (*véase* la sección 2.3.3, página 26) catalizada

por SnCl₂ a temperaturas moderadas,³⁵ se decidió probar con las *N*-ciclopropiliminas una estrategia similar.

El empleo de SnCl₂ catalítico a temperatura de reflujo tolueno resultó en la formación de cierta cantidad de 1-pirrolina ($\approx 15\%$) para el caso del sustrato **3g**. En el caso de *t*-**3f**, también se aprecia transposición, pero con una eficacia bastante inferior ($\approx 5\%$), lo que pone de manifiesto un efecto del grupo fenilo en C1 del ciclopropano, que queda unido al C imínico en la 1-pirrolina, probablemente a causa de la estabilización adicional de la imina conjugada en estos casos.

El aumento de la temperatura de reacción (a reflujo de mesitileno, 165 °C), no condujo a un aumento notable en el rendimiento. También se ensayó como disolvente el 1,1,2-tricloroetano (el punto de ebullición es muy similar al del tolueno, pero solubiliza mejor el catalizador), aumentándose ligeramente los rendimientos.

También se encontraron resultados positivos empleando SnCl₄, aunque en varios casos se observó la formación de otros productos distintos a las 1-pirrolinas, probablemente a causa de isomerizaciones de posición del doble enlace u otros procesos no identificados. El ensayo con otros ácidos de Lewis (AlCl₃, BF₃, TiCl₄, LiCl) no condujo a transposición en ningún caso de los ensayados.

Irradiación de *C*-ciclopropiliminas

Con el objeto de establecer una comparación directa con las *N*-ciclopropiliminas y analizar el efecto de la posición del N imínico, se pensó en la síntesis e irradiación de alguna *C*-ciclopropilimina. Además, no se encontraron precedentes en la bibliografía de irradiación de estos sustratos, lo que añade interés a su estudio.

A partir de la (2-fenilciclopropil)metilcetona, que se sintetiza fácilmente empleando un iluro de azufre generado en condiciones de transferencia de fase (véase la Figura 3.9, página 40), se sintetizaron la correspondiente imina con anilina, **6a**, y la oxima, **6b**, de acuerdo con los métodos usuales. En ambos casos, la irradiación directa durante 6 horas (tanto a través de un filtro de Pyrex como a través de cuarzo) no condujo a productos de transposición detectables, lo que se opone claramente al caso de las *N*-ciclopropiliminas (Figura 3.28). La única transformación detectada fue la formación de material polimérico.

³⁵H. Nishiyama, H. Arai, Y. Kanai, H. Kawashima, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 361–364.

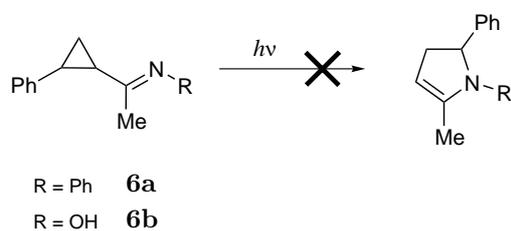


Figura 3.28: irradiación de dos ejemplos de *C*-ciclopropiliminas.

Estos resultados indican que la posición del N en la imina es clave para este tipo de reactividad. Tal y como se ha señalado en los antecedentes bibliográficos (sección 2.3.1, página 22), en el caso de la termólisis de las *C*-ciclopropiliminas el mecanismo de reacción es de tipo iónico y se opone al caso de las *N*-ciclopropiliminas, que en gran medida se asemejan bastante al correspondiente sistema carbonado.

3.4. Otros sistemas relacionados

3.4.1. *N*-ciclopropenilimininas

Este tipo de compuestos tiene una evidente analogía con las *N*-ciclopropilimininas, y en principio podrían dar una transposición de la misma clase, en este caso con formación de 2*H*-pirroles. De hecho, este tipo de compuestos son los fotoproductos de la reacción de iminocarbenos de Fischer con acetilenos, por lo que las *N*-ciclopropenilimininas podrían ser intermedios en esa reacción del mismo modo que en la fotocicloaddición con olefinas (Figura 3.29). No obstante, en este caso el mecanismo no está perfectamente aclarado y existen otras posibilidades para explicar dicha reactividad.³⁶

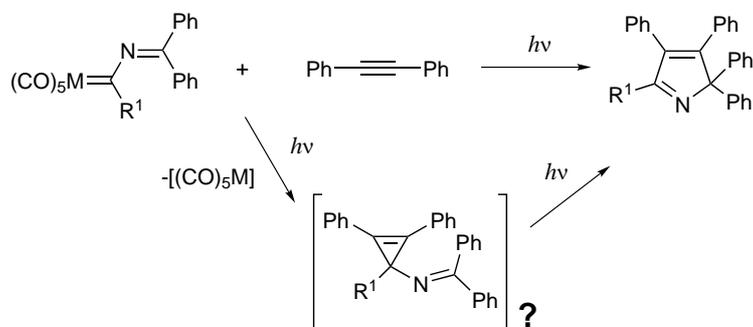


Figura 3.29: *N*-ciclopropenilimininas como posibles intermedios de reacción.

No existen antecedentes sobre estas moléculas, pero sí es conocida la transposición de vinilciclopropenos (térmica y fotoquímica³⁷) y la fototransposición de *C*-ciclopropenilimininas y *C*-ciclopropenilcarbonilos.³⁸ En estos casos, el mecanismo propuesto para la transposición difiere ligeramente de el de la VCP–CP (sea radicalario o no) para poder explicar la regioquímica, que es «inversa» a la esperable según el modelo de las transposiciones VCP–CP. Se postula un intermedio/estado de transición de tipo «housano» (Figura 3.30). Para una supuesta transposición *N*-ciclopropenilimina–2*H*-pirrol el mecanismo podría ser análogo, y explica

³⁶P. J. Campos, M. A. Rodríguez, D. Sampedro, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4674–4683.

³⁷H. E. Zimmerman, *CRC Handbook of Organic Photochemistry and Photobiology*, Eds. W. M. Horspool y P. -S. Song, CRC Press **1995**, ISBN 0-8493-8634-9, cap. 8, p. 115.

³⁸H. E. Zimmerman, C. W. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6603–6613.

la regioquímica encontrada en los 2*H*-pirroles productos de la reacción de iminocarbenos de Fischer con acetilenos. Si los grupos Ar de la Figura 3.30 son distintos, su capacidad de estabilizar un radical determinan su posición en el «housano» y el producto final mayoritario.

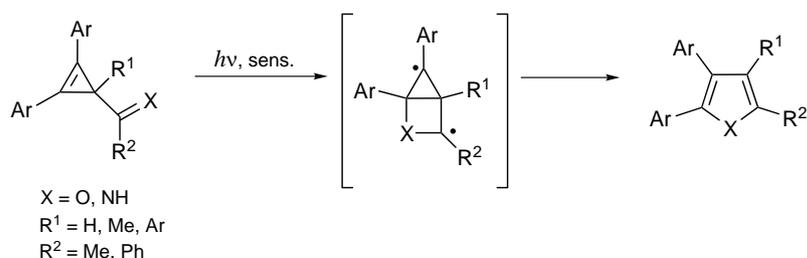


Figura 3.30: mecanismo de la transposición de acil- e imino-ciclopropenos.

Con el fin de valorar la posibilidad de una transposición análoga para las *N*-ciclopropeniliminas, se intentó la síntesis de algún compuesto de este tipo, para someterlo a irradiación. Lamentablemente, la síntesis no es sencilla, y tan sólo se pudo sintetizar uno de estos compuestos. Se partió de una sal de 1,2,3-trifenilciclopropenio³⁹ que se sintetizó de acuerdo con el esquema de la Figura 3.31, aunque son posibles otras vías de síntesis para este tipo de compuestos. Una vez sintetizada se hizo reaccionar con amoníaco y benzaldehído en acetonitrilo seco, en presencia de tamiz molecular (Figura 3.32). Los espectros de RMN y de CG-EM indican que se forma la benzaldimina **7**.

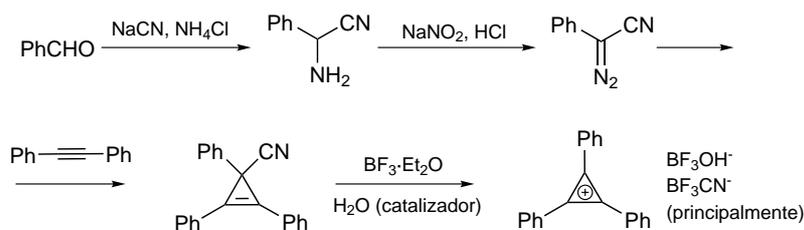


Figura 3.31: síntesis de la sal de trifenilciclopropenio.

Una síntesis similar empleando la imina de la benzofenona y alguna base (en el ejemplo anterior, el exceso de amoníaco neutraliza los proto-

³⁹a) R. Breslow, C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5991–5994.

b) R. Breslow, H. W. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2367–2375.

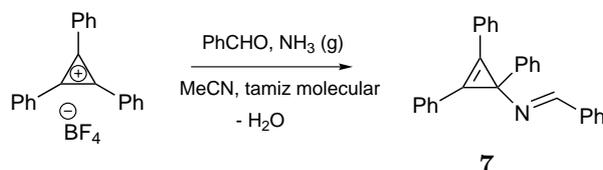


Figura 3.32: síntesis de la *N*-ciclopropenilimina **7**.

nes formados en la reacción), o directamente usando la imina previamente desprotonada con una base fuerte (BuLi), no permite la preparación de la correspondiente *N*-ciclopropenilimina. Los indicios que arrojan los análisis de electrospray y de CG que se realizaron para caracterizar el compuesto apuntan a que no se produce un enlace efectivo entre el catión trifenilciclopropenio y el nitrógeno imínico (probablemente por un efecto de congestión estérica unido a la gran estabilidad del catión trifenilciclopropenio) y se detectan los fragmentos por separado o los productos de descomposición/hidrólisis de los mismos.

Sin embargo, la irradiación de la *N*-ciclopropenilimina sintetizada (en disolución de acetonitrilo, empleando el filtro de Pyrex) sólo conduce a la formación de tolano (Figura 3.33) como producto de eliminación (el carbeno que ha de formarse con el resto de la molécula probablemente forma productos de descomposición volátiles o poliméricos). Este resultado unido a las dificultades en la síntesis de este tipo de compuestos han impedido progresar en este estudio.

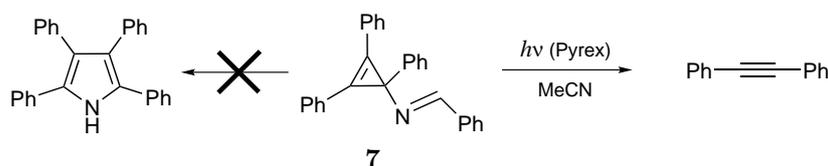


Figura 3.33: irradiación de la *N*-ciclopropenilimina **7**.

3.4.2. *N*-ciclobutiliminas

Como otra posible extensión del tipo de reactividad estudiada se examinaron las *N*-ciclobutiliminas, dado que los ciclobutanos, pese a tener una tensión de ciclo reducida respecto de los ciclopropanos, tienen características similares a las de estos últimos. En efecto, la transposición

térmica vinilciclobutano–ciclohexeno ha sido descrita,⁴⁰ y presenta bastantes similitudes con la VCP–CP.

Para tal fin, se sintetizaron los tres isómeros de posición de la fenilciclobutanamina, cuyas iminas derivadas (en principio de benzaldehído, por conveniencia sintética) podían ser sustratos adecuados para estudiar la reacción. También se sintetizaron derivados de la ciclobutilamina, que es comercial, pero no se encontró reactividad en estas moléculas, lo que en principio se achacó a la falta de activación de la apertura del ciclo. Los esquemas de síntesis se agrupan en la Figura 3.34 (síntesis de los derivados 3-fenil-sustituídos), la Figura 3.35 (síntesis de los derivados 2-fenil-sustituídos) y la Figura 3.36 (síntesis de los derivados 1-fenil-sustituídos). En los dos primeros, se sintetizan las correspondientes fenilciclobutanonas, de acuerdo con los métodos de la bibliografía,⁴¹ de las cuales se forman las oximas que por reducción dan lugar a las ciclobutilaminas. En ambos casos, la reducción se llevó a cabo con sodio en isopropanol, que da como resultado una mezcla de las correspondientes aminas *cis* y *trans*, siendo mayoritaria esta última. En el caso de la 2-fenilciclobutanamina está descrita la síntesis del isómero *trans* por este tipo de reducción más recrystalización del clorhidrato derivado; también la del *cis*, pero por reducción heterogénea con H₂ y Pd soportado en carbono.⁴²

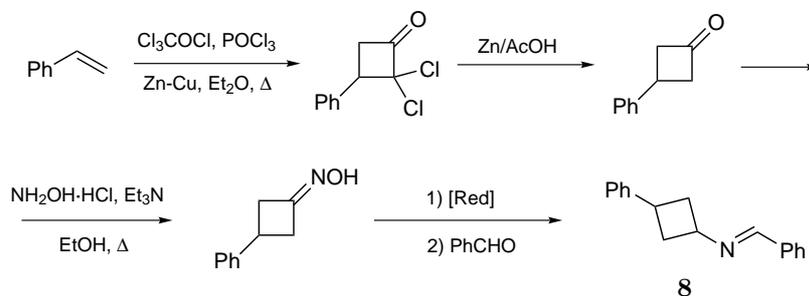


Figura 3.34: síntesis de *N*-ciclobutilimas 3-fenil-sustituídas.

⁴⁰a) P. A. Leber, J. E. Baldwin, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 279–287. b) W. von E. Doering, X. Cheng, K. Lee, Z. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11642–11652.

⁴¹2-fenilciclobutanona: H. Nemoto, M. Shiraki, K. Fukumoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1347–1353.

3-fenilciclobutanona: L. R. Krepski, A. Hassner, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2879–2882.

⁴²D. D. Miller, J. F. Bossart, K. Chelekis, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4449–4452.

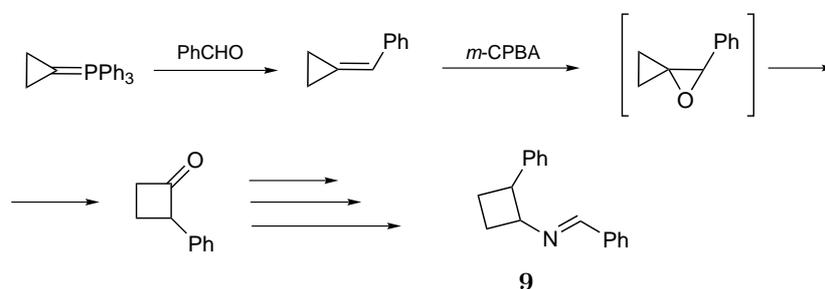


Figura 3.35: síntesis de *N*-ciclobutiliminas 2-fenil-sustituidas.

La síntesis del sustrato **9** resultó larga y compleja, obteniéndose el sustrato deseado con un rendimiento global bastante bajo, lo que dificultó su estudio. En varias ocasiones, se detectó la sobreoxidación de la 2-fenilciclobutanona, formándose la γ -lactona correspondiente.

Para la síntesis de la 1-fenilciclobutanamina, se sintetizó el correspondiente ácido 1-fenilciclobutanocarboxílico y se siguió una metodología análoga a la usada en la síntesis de ciclopropilaminas.

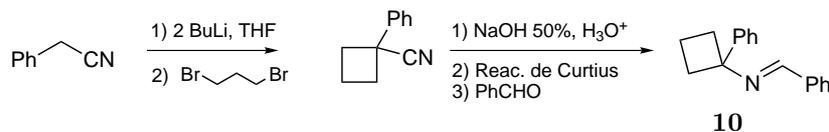


Figura 3.36: síntesis de *N*-ciclobutiliminas 1-fenil-sustituidas.

Lamentablemente, ninguno de estos compuestos mostró la reactividad deseada al ser irradiados en diversas condiciones:

La irradiación del sustrato sustituido en la posición 3 (**8**), constituido realmente por una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*, se llevó a cabo en el reactor de inmersión habitual, en disolución de acetonitrilo y sin filtrar la radiación con Pyrex (por analogía a lo observado para las *N*-ciclopropiliminas). Tras la irradiación se observó por RMN una mezcla compleja de compuestos, junto con el sustrato inicial. En el análisis por CG-EM aparecen bastantes picos, no bien definidos, entre los cuales se detecta la presencia de estireno y otros compuestos de masa inferior al sustrato. Un resultado similar se obtiene al realizar el análisis sobre el sustrato no irradiado, lo que puede indicar que esos procesos se den también por la vía térmica. Es posible que en este caso la reactividad esté dominada

por una reacción *retro*-[2+2], con apertura del ciclobutano y formación de una olefina y un azadieno, pero en ningún caso se observaron indicios de transposición de tipo vinilciclobutano-ciclohexeno.

La irradiación del sustrato sustituido en la posición 2 (**9**), se llevó a cabo tanto en presencia del filtro de Pyrex como sin él, pero de nuevo los resultados fueron negativos. De un modo similar al caso de **8**, en el análisis de CG del sustrato se observó la descomposición térmica, lo que puede ser indicio de que en este caso se dan también reacciones de cicloversión u otros procesos no identificados.

Por último, la imina sustituida en la posición 1 (**10**), se irradió a través de cuarzo, en las condiciones generales, sin detectarse la transposición nuevamente.

En todos los casos se observó además la consabida reacción de polimerización, propia de las iminas, sin que se aprecie ni transposición ni isomerizaciones en el ciclobutano. También se ensayó la pirólisis a vacío de la imina **10**, con idénticos resultados negativos, tanto a 350 °C (temperatura «estándar» para las *N*-ciclopropiliminas) como elevando la temperatura a 450 °C).

En un último intento de forzar la reacción, se intentó sintetizar la imina doblemente activada con dos grupos fenilo en la posición 2 (Figura 3.37). Sin embargo, la reducción con Na en isopropanol en este caso produce la ruptura del enlace del ciclobutano. Se probó la reducción heterogénea con H₂-Pd/C, pero no se produjo la reducción de la oxima. Como consecuencia de los problemas de este método, además de las limitaciones de esta síntesis, se abandonó esta estrategia.

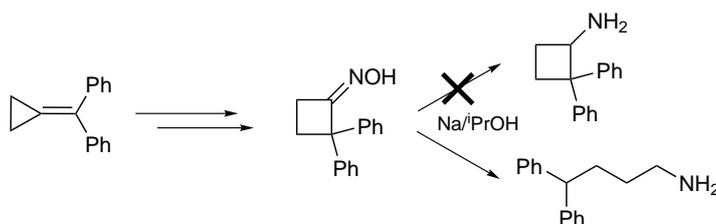


Figura 3.37: intento de síntesis de la 2,2-difenilciclobutanamina.

Como consecuencia de las dificultades en la síntesis y la falta de éxito en lograr la transposición, no se prosiguió en este estudio. A la vista de los resultados en la reacción de las *N*-ciclopropiliminas que se detallan a continuación en el estudio mecanístico, parece claro que las características singulares del enlace en el ciclopropano son clave para

que se dé la reactividad de tipo VCP-CP. En un ciclobutano, la tensión del ciclo es notablemente menor y el tipo de enlace está bastante más próximo al σ propio de carbociclos mayores, lo que justifica la falta de reactividad observada en este sentido.

4

Estudio mecanístico

El estudio del mecanismo de la transposición de las N -ciclopropiliminas constituye un complemento necesario al conocimiento de las posibilidades sintéticas de la reacción, expuestas en el capítulo precedente. Por otro lado, pese a la aparente simplicidad formal del proceso, éste presenta numerosas particularidades mecanísticas, comunes a las transposiciones de la familia vinilciclopropano-ciclopenteno, lo que añade un interés adicional al estudio del mecanismo de esta transformación.

Este estudio profundiza de manera especial en el mecanismo de la fotorreacción, que nunca ha sido estudiado en las N -ciclopropiliminas y solo escasamente en otras fototransposiciones de tipo VCP-CP. Se ha dividido en dos partes: en la primera, denominada *estudio experimental*, se exponen los resultados de diversas pruebas de laboratorio que aportan información acerca del mecanismo, complementaria al estudio de productos que ya se ha descrito en el capítulo de síntesis y reactividad. La segunda parte, denominada *estudio computacional*, se compone fundamentalmente de un estudio teórico de la fotorreacción, en el que se han calculado los caminos de reacción y se ha caracterizado las intersecciones cónicas entre S_2 , S_1 y S_0 , que condicionan el transcurso de la reacción. Este estudio computacional proporciona un marco teórico en el que se pueden justificar varios aspectos de la reacción, como la estereoquímica, las limitaciones del proceso, la eficacia del mismo, etc.

4.1. Estudio experimental

En esta primera parte, el estudio del mecanismo de la reacción se ha abordado desde el punto de vista experimental, fundamentalmente a través de las pruebas de laboratorio más «clásicas», como el efecto del disolvente y los estudios cinéticos, además de pruebas típicas de la fotoquímica (experimentos de sensibilización–desactivación, medida de rendimientos cuánticos, etc.). De modo complementario, recurriendo a técnicas instrumentales más modernas, se ha podido obtener alguna información empleando la técnica de fotólisis de destello láser.

4.1.1. Efecto del disolvente

En primer lugar, el abanico de disolventes que se pueden emplear para el estudio de la fototransposición se restringe a aquellos con poca o nula capacidad como dadores de hidrógeno. La reacción de fotorreducción (con o sin acoplamiento) de las iminas en disolventes dadores es bien conocida,¹ y puede interferir en la transposición. Aunque la fotorreducción se da en principio desde el estado excitado triplete (y en la irradiación directa fundamentalmente va a actuar el singlete, que sí da la transposición, tal y como se verá más adelante), pueden generarse en el medio pequeñas cantidades de compuesto carbonílico por hidrólisis de la imina a causa de pequeñas cantidades de agua presente en el disolvente, lo que finalmente puede sensibilizar las iminas e interferir globalmente en la reacción. Así, se evitaron los disolventes alcohólicos, típicos dadores de H. Los disolventes empleados no son dadores de H o sólo moderadamente: hexano, éter dietílico, THF, diclorometano, acetonitrilo, benceno y tolueno. Sí es posible emplear alcohol *terc*-butílico (alcohol terciario, no dador de hidrógeno), pero no se obtuvieron resultados sensiblemente diferentes y no se ha incluido en la lista.

Para estudiar el efecto de dichos disolventes en las fotorreacciones, se empleó un reactor de «carrusel», que permite irradiar varias muestras de modo que la dosis de radiación recibida sea la misma en todos los casos. Básicamente, el montaje consiste en una lámpara de mercurio convencional situada en el centro de una gradilla giratoria accionada por un motor eléctrico, que puede alojar varios tubos de cuarzo con las disoluciones (Figura 4.1). Se prepararon muestras de la imina *t*-**3d** en los correspondientes disolventes ($[imina] = 1,0 \cdot 10^{-2}$ M; tubos de 20 ml), que se irradiaron durante 7 h.

¹P. J. Campos, J. Arranz, M. A. Rodríguez, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7285–7289.

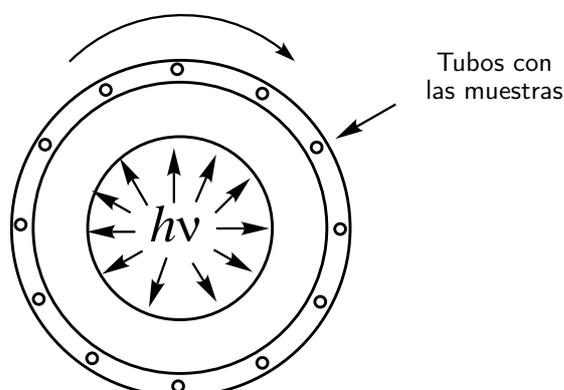


Figura 4.1: esquema del reactor de carrusel (visto desde arriba).

Para la comparación de las conversiones químicas en cada caso, se optó por emplear la resonancia magnética nuclear de protón con patrón interno, dado que las técnicas cromatográficas (HPLC, CG) no logran una buena separación de picos entre la *N*-ciclopropilimina y la correspondiente 1-pirrolina en las condiciones ensayadas. Por otra parte, las señales de ^1H -RMN de ambos compuestos son fácilmente distinguibles. En concreto, el protón en α del N en las 1-pirrolinas *t*-**4d** y *c*-**4d** (isómero *trans*, a 5,1 ppm; isómero *cis* a 5,5 ppm) es significativo y aparece en una zona relativamente despejada. Así, tras la irradiación, se evapora el disolvente de cada tubo y se redissuelve toda la muestra en una misma cantidad de CDCl_3 (0,6 ml) al que previamente se ha añadido el patrón interno. Como patrón se eligió el nitrometano,² que da una señal singlete clara a 4,2 ppm, en una zona bastante despejada en las proximidades del pico observado (Figura 4.2). Los resultados se recogen en el Cuadro 4.1. Se muestran los valores de la suma de los picos de las pirrolinas *cis* y *trans* para cada disolvente en una columna, y en la siguiente la suma de ambos isómeros de las ciclopropiliminas de partida (véase la Figura 4.4). En la última columna, los valores totales (pirrolinas + ciclopropiliminas). En todos los casos son valores relativos al pico patrón de nitrometano, mostrados en % respecto del valor del total para el caso del acetonitrilo.

Estos datos han de interpretarse cuidadosamente. La segunda columna (suma de los valores para las pirrolinas *cis* y *trans*) da una idea de la influencia del disolvente en la transposición. No existe una dependencia

² $[\text{MeNO}_2](\text{CDCl}_3) = 0,1 \text{ M}$, frente a una concentración de imina (para conversión cero) en el tubo de RMN de $1,0 \cdot 10^{-2} \text{ M} \times \frac{20 \text{ ml}}{0,6 \text{ ml}} = 0,33 \text{ M}$.

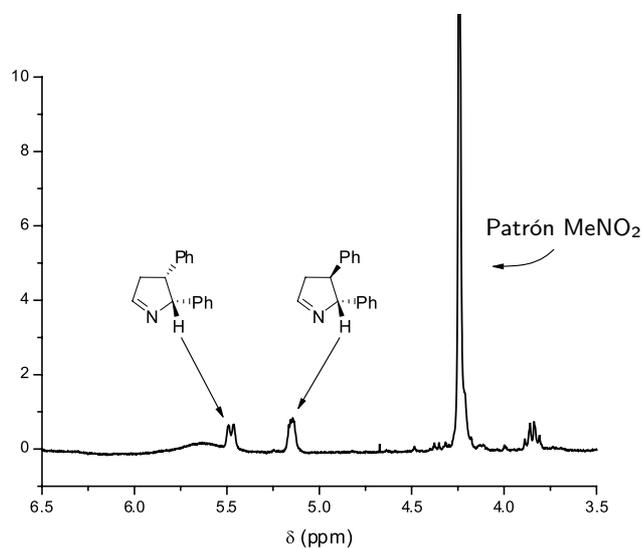


Figura 4.2: señales de RMN de las pirrolinas *c-4d* y *t-4d* y del patrón de nitrometano.

Cuadro 4.1: efecto del disolvente en la fotorreacción de *t-3d* (en % relativo al total para el caso del acetonitrilo).

Disolvente	Pirrolinas	Ciclopropiliminas	Total
acetonitrilo	51,7	48,3	100
benceno	59,8	27,0	86,8
tolueno	58,6	24,7	83,3
THF	20,7	58,0	78,7
diclorometano	47,1	27,6	74,7
éter dietílico	17,8	52,9	70,7
hexano	12,1	39,1	51,2

clara con la polaridad del disolvente, ni tampoco se encuentra para otros parámetros sencillos. Las diferencias de los valores entre sí no son muy acusadas y se mantienen en un mismo orden de magnitud. Parece claro que no existe un efecto del disolvente significativo, del tipo de los que ponen de manifiesto la intervención de intermedios de reacción iónicos, por ejemplo, que en general resultan en diferencias mucho mayores.

Los resultados observados se pueden explicar analizando la última columna del Cuadro 4.1. Ésta da una idea de la cantidad total de iminas (pirrolinas + ciclopropiliminas) que quedan en el medio tras la irradiación, y está bastante correlacionada con la primera columna. Queda patente que al cambiar de disolvente la cantidad total de iminas varía, por lo que han de existir procesos reactivos paralelos a la transposición y a la isomerización que afectan a la reacción, en función del disolvente, estableciendo una competencia. Dado que no se detectan otros subproductos en los espectros de RMN, o bien estas reacciones laterales son fragmentaciones que conducen a productos volátiles, o bien son reacciones de polimerización. En efecto, estos polímeros se pueden llegar a observar macroscópicamente, en especial para tiempos largos de irradiación, y sus señales de RMN son débiles y se pierden en el ruido de la línea base fácilmente.

La dependencia de dicha polimerización con el disolvente no es obvia, pero intuitivamente parece ser el resultado de la capacidad de la caja de disolvente de «apantallar» cada molécula de imina frente al resto (los pasos elementales de la polimerización son bimoleculares). De algún modo, el acetonitrilo y los disolventes aromáticos presentan una mayor afinidad por la imina en este contexto. Existe también cierta correlación con la escala solvatocrómica de polaridad de Taft,³ por lo que es posible que la polaridad (definida según esa escala) influya en parte en la polimerización. Por otro lado, los disolventes como el hexano, éter dietílico, THF, etc. son considerados como relativamente «sucios» en fotoquímica y con cierta capacidad de actuar como dadores de hidrógeno,⁴ lo que podría facilitar el inicio de las cadenas de polimerización a partir de la generación de especies radicalarias.

Como conclusión, no se ha encontrado una influencia del disolvente en la reacción de transposición. Este resultado es compatible con el obtenido para la reacción térmica de *N*-ariliden-2,2-difenilciclopropanaminas,⁵ (sección 2.3.2, página 25) en el que tampoco se halla una correlación

³M. J. Kamlet, J. L. Abboud, R. W. Taft, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6027–6038.

⁴H. E. Zimmerman, D. Armesto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3065–3112.

⁵P. Caramella, R. Huisgen, B. Schmolke, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2997–3000.

clara. No obstante, los resultados ponen de manifiesto que el hexano, utilizado en los experimentos iniciales,⁶ no es el disolvente más adecuado.⁷ Por ello, en adelante se eligió el acetonitrilo como disolvente general, para la síntesis y para el estudio mecanístico, dado que se genera poco material polimérico y presenta muy buenas características (amplio rango de transparencia, punto de ebullición adecuado, etc.).

4.1.2. Evolución de los fotoproductos

El siguiente experimento realizado dentro de este estudio mecanístico fue la monitorización de la composición durante el transcurso de la fotorreacción, de un modo bastante similar al de un análisis cinético típico, pero adaptado al caso particular de la fotorreacción estudiada. Este tipo de análisis ha resultado muy fructífero en la reacción análoga del sistema carbonado. En concreto, el estudio realizado por Baldwin para la transposición térmica del 1-[(*E*)-estiril]-2-fenilciclopropano a 3,4-difenilciclopenteno,⁸ sistema carbonado análogo al de las iminas **3d**, proporciona un detallado análisis cinético de todos los posibles caminos de reacción, contemplando las estereomutaciones en el anillo de ciclopropano (isomería *cis-trans*) y las transposiciones de ambos isómeros a ciclopentenos.

El análisis de Baldwin considera por separado cada enantiómero, pero dadas las particularidades de nuestro caso, no se ha podido hacer el análisis completo del modo descrito en dicho trabajo. La separación cromatográfica adecuada de los productos no es factible y se ha optado por un planteamiento más simple, sin contemplar los enantiómeros por separado (en el trabajo de Baldwin se hace una separación y cuantificación por CG quiral). Del mismo modo que lo dicho más arriba para el estudio del efecto del disolvente, la técnica idónea fue la RMN de protón. El esquema simplificado de las relaciones químicas existentes se muestra en la Figura 4.3, aplicado al caso de las iminas **3d**.

Por otro lado, el método de irradiación presenta la dificultad frente al de termólisis de que no resulta sencillo ajustar la intensidad de radiación a un valor dado en experimentos diferentes. Esto condiciona la

⁶P. J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro, M. A. Rodríguez, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4087–4089.

⁷Sí lo es cuando la transposición se da como paso intermedio en las fotorreacciones de iminocarbenos de Fisher (sección 2.1, página 14). El hexano, muy inerte químicamente, no interacciona con el complejo metálico y no es importante aquí la polimerización de la imina, que se transpone a medida que se va generando en pequeña concentración a lo largo de la irradiación.

⁸L. A. Asuncion, J. E. Baldwin, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10672–10677.

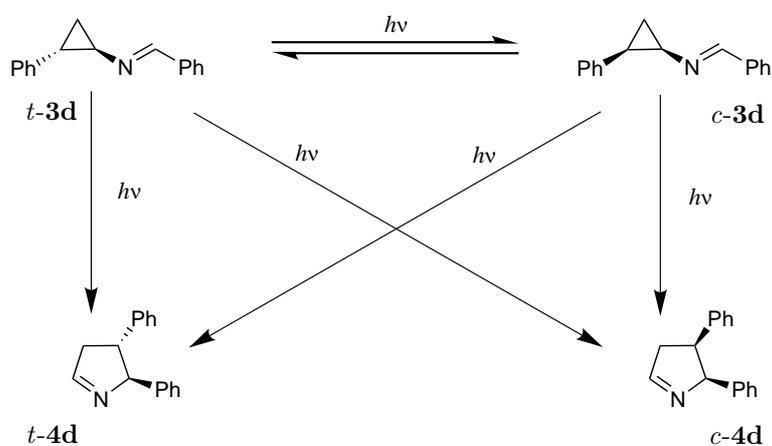


Figura 4.3: esquema de las fototransformaciones de **3d**.

necesidad de realizar las mediciones en un mismo experimento, a diversos intervalos temporales. En este caso, se optó por monitorizar el progreso de la reacción del siguiente modo: se empleó el montaje del reactor de carrusel (Figura 4.1) con varios tubos que contienen muestras idénticas de imina. A intervalos regulares, se apaga la lámpara, se retiran los tubos correspondientes a la muestra y se continúa la irradiación. Con este procedimiento la escala de tiempos no es perfectamente lineal, ya que hay periodos de irradiación irregular tras las interrupciones, dado que la lámpara tiene un periodo de calentamiento en el que varía la intensidad de su emisión, pero se asegura que todas las muestras reciben la misma dosis. Puesto que los intervalos son relativamente largos (la fotorreacción es lenta), se minimiza el efecto del calentamiento de la lámpara y es posible extraer información cualitativa de los procesos cinéticos, aunque no se puedan obtener constantes cinéticas con precisión.

En el experimento se partió de 10 tubos (5 pares de muestras *cis* y *trans*), cada uno con 20 ml de disolución $3,3 \cdot 10^{-2}$ M (de *t*-**3d** en los tubos «T»; de *c*-**3d** en los «C») en acetonitrilo. A intervalos regulares de tiempo se extrae un par de tubos (*C_n*-*T_n*) y se analizan por separado, empleando el mismo protocolo que el usado en el estudio del efecto del disolvente (RMN, patrón interno de nitrometano, etc.). Se miden, en unidades relativas, los picos de ambas pirrolinas y los de ambas *N*-ciclopropiliminas (Figura 4.4). Los resultados se engloban en el Cuadro 4.2.

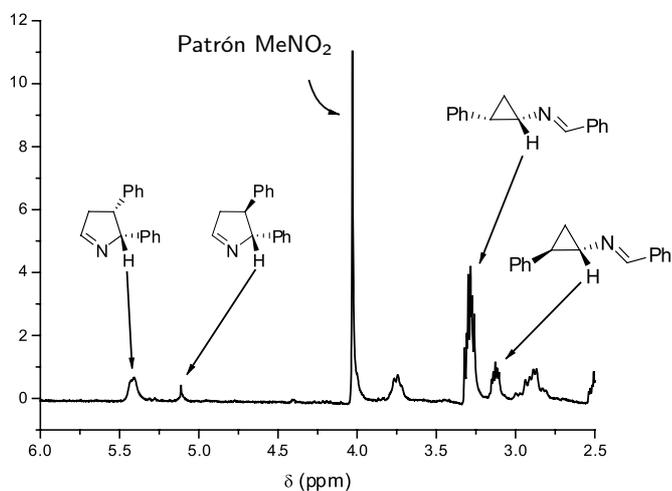


Figura 4.4: señales de RMN monitorizadas (muestra C4).

Cuadro 4.2: valores obtenidos para la composición durante la irradiación de **3d** (en % relativo al valor para $t = 0$).

Muestra	t(min)	t-3d	c-3d	t-4d	c-4d	TOTAL
C0	0	0	100	0	0	100
C1	30	1,8	80,3	0,0	0,6	82,7
C2	120	6,1	66,7	0,0	5,7	78,5
C3	240	7,9	47,9	0,3	9,7	65,8
C4	360	9,7	36,4	1,8	10,6	58,5
C5	540	13,3	21,2	3,6	10,9	49,0
T0	0	100	0	0	0	100
T1	30	83,6	1,2	1,2	0,0	86,0
T2	120	72,7	3,0	3,3	0,0	79,0
T3	240	64,8	4,8	6,4	0,6	76,6
T4	360	50,9	6,7	9,0	1,8	68,4
T5	540	36,4	9,0	11,5	2,1	59,0

Estos resultados se muestran de modo gráfico en la Figura 4.5. Los procesos elementales conducirían por sí solos a cinéticas de primer orden (son procesos intramoleculares), pero tomados en conjunto, dado que son interdependientes, la cinética resultante es compleja. Es posible un análisis riguroso de esta cinética y la obtención de valores para las constantes cinéticas de cada proceso, empleando herramientas informáticas para el cálculo,⁸ pero dado el carácter aproximado de la información obtenida no se intentó dicha estimación.

De igual modo que lo comentado anteriormente para el efecto del disolvente, se observa un descenso paulatino de la cantidad global de especies «imina» presentes en el medio, lo que apunta a la participación de otros procesos reactivos en competencia (polimerización). Por otro lado, el procedimiento experimental empleado permite la comparación de los pares *cis-trans*, que han sido sometidos a las mismas dosis de irradiación. Las diferencias son mínimas y se pueden entender como consecuencia de una velocidad de isomerización de anillo *cis*→*trans* ligeramente superior a la *trans*→*cis*.

La conclusión principal de este experimento es que, en las primeras etapas de la reacción, el isómero *trans* de la *N*-ciclopropilimina produce prácticamente de modo exclusivo la 1-pirrolina *trans*, y del mismo modo, la *N*-ciclopropilimina *cis* produce la pirrolina *cis*. Además de este proceso selectivo de transposición, también se observa la isomerización del ciclopropano, a un ritmo similar. A medida que la reacción progresa, aparece en cierta cantidad el producto de transposición de estereoquímica «contraria», lo que puede deberse bien al proceso de isomerización del ciclopropano (dado que el otro isómero de anillo produce la pirrolina de su misma asignación geométrica *cis-trans*), o bien a que la selectividad intrínseca de la transposición no sea completa.

Para intentar aclarar este punto, se repitió el experimento con el sustrato *t-3e*, en el que las diferencias de volumen de los grupos unidos al carbono imínico (Me y Ph) no son tan acusadas. En este caso, es previsible una menor diferencia entre las transposiciones «permitida» (*cis-cis* y *trans-trans*) y «prohibida» (a la inversa), por lo que podría discernirse si el camino de transposición es específico o si tan sólo es selectivo:

1. si es específico, en las primeras etapas de la reacción debería observarse exclusivamente la formación del isómero de pirrolina favorecido (para tiempos más largos de reacción, la formación del isómero de anillo y su transposición interferiría en la observación),

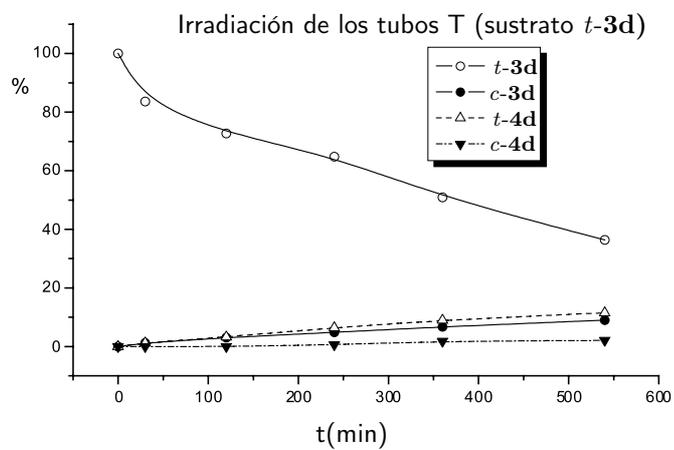
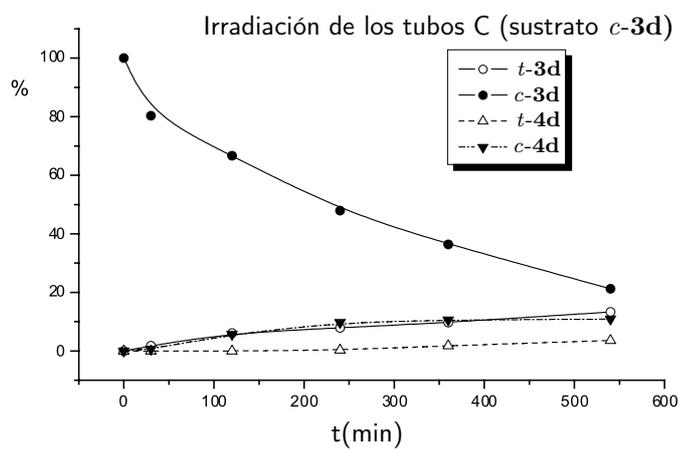


Figura 4.5: evolución de la composición durante la irradiación de **3d**.

2. mientras que si tan sólo es selectivo, desde el principio aparecerían ambas pirrolinas creciendo a un ritmo semejante, dado que proceden de un mismo sustrato.

Los resultados de este experimento se muestran en el Cuadro 4.3 y en la Figura 4.6.

Cuadro 4.3: valores obtenidos para la composición durante la irradiación de *t-3e* (en % relativo al valor para $t = 0$).

Muestra	t(min)	<i>t-3e</i>	<i>t-4e</i>	<i>c-4e</i>	TOTAL
T0	0	100	0	0	100
T1	50	85,6	8,0	0,0	93,6
T2	140	62,4	14,4	3,2	80,0
T3	260	53,6	25,6	5,6	84,8
T4	380	44,0	28,8	7,2	80,0
T5	560	24,0	35,2	12,0	71,2

A la vista de estos datos, llama la atención que el isómero *cis* de anillo de ciclopropano, *c-3e*, no se detecta durante la reacción (en los espectros de RMN de las muestras no aparecen las señales esperadas para dicho isómero).⁹ Esta circunstancia, bien puede deberse a una isomerización térmica eficaz *c-3e* \leftrightarrow *t-3e*, de modo que el primero de estos isómeros no se encuentra en el medio en concentraciones apreciables y no contribuye efectivamente al conjunto del proceso,¹⁰ o bien puede deberse a que el isómero *cis* reacciona (por transposición o por isomerización) con un rendimiento cuántico elevado (respecto del isómero *trans*), por lo que desaparece más rápidamente de lo que se forma. Esta última posibilidad es la más plausible, y queda confirmada por el estudio de la correspondiente imina de benzofenona, *t-3f*, que es similar estructuralmente ($Me \approx Ph$) y en cuya irradiación tampoco se observa la aparición de señales de RMN

⁹En el capítulo precedente se vio que no era posible sintetizar este compuesto por el método general. Sin embargo, como se verá en adelante, la causa de que no se detecte en el medio de irradiación no guarda relación directa con las limitaciones en su síntesis.

¹⁰Un ejemplo de este tipo de comportamiento es la isomería *Z:E* de la imina, que se produce durante la irradiación, pero que no afecta globalmente dada la rápida conversión *Z (sin)* \leftrightarrow *E (anti)* térmica.

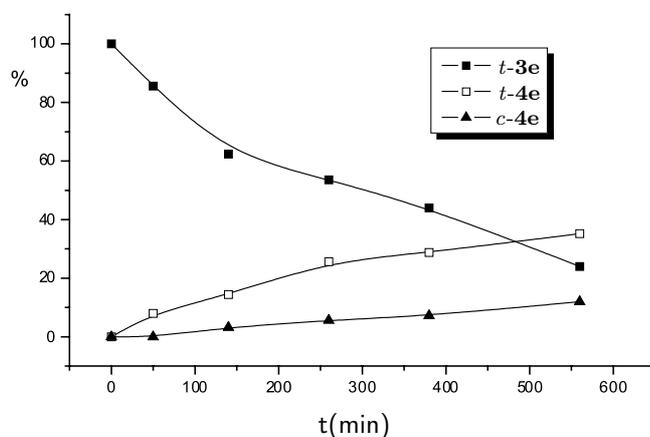


Figura 4.6: evolución de la composición durante la irradiación de **3e**.

del isómero *cis*. En este caso, la imina *cis*, **c-3f**, es estable térmicamente (por debajo de 80 °C, la temperatura a la que se sintetiza) por lo que se descarta la posibilidad de isomerización térmica eficaz $c\text{-3f} \rightarrow t\text{-3f}$, y análogamente se descarta esa posibilidad para la imina **c-3e** por debajo de esa temperatura.¹¹

La irradiación de **c-3f** muestra que su fotoisomerización a **t-3f** es aproximadamente el doble de eficaz que la fototransposición, de modo que esta parece ser la causa de que en las iminas de cetonas la irradiación del isómero *trans* no produzca cantidades significativas del isómero *cis*. Anteriormente, para el caso de los sustratos **3d**, se ha visto que estas velocidades eran prácticamente iguales. La causa última de este efecto ha de deberse a un factor estérico del sustituyente adicional de estas iminas, y se detalla más adelante a la luz de los resultados del estudio computacional (véase la sección 4.2, página 102).

De este modo, en el caso de las *N*-ciclopropiliminas derivadas de cetonas los isómeros *trans* son los que contribuyen a la transposición de manera principal. Esta observación y la de la evolución paralela de las pirrolinas **t-4e** y **c-4e**, tomadas en conjunto, muestran que la transposición del isómero *trans* produce ambas pirrolinas y, por tanto, no sólo la isomerización de anillo es responsable de la pérdida de selectividad

¹¹Sin embargo, a 110 °C (reflujo de tolueno) sí se da esa isomerización en ambos compuestos.

global, sino que también el camino de reacción de la transposición ha de justificar la aparición de las dos posibles pirrolinas. La selectividad intrínseca de ese camino de transposición es función de la diferencia de volumen de los sustituyentes unidos al carbono imínico en la *N*-ciclopropilimina.

Por último, de los datos mostrados en el Cuadro 4.3 es significativo el valor de la cantidad total de especies en el medio (*N*-ciclopropilimina + pirrolinas). En este caso, el descenso es mucho menos pronunciado que para el estudio anterior, lo que correspondería a un menor grado de polimerización en este caso. En efecto, parece lógico que las cetiminas se polimericen más lentamente que las aldiminas, por el efecto estérico alrededor del carbono imínico.

Irradiación de enantiómeros puros

Como complemento de esta parte del estudio, se decidió investigar el proceso fotoquímico sobre una molécula enantioméricamente pura, para observar el efecto en la pureza óptica y la existencia o no de enantioselectividad en la transformación. La síntesis es análoga a la descrita para la *N*-ciclopropilimina *t*-**3f** racémica, pero partiendo de los ácidos (+) y (-)-2-fenilciclopropanocarboxílicos por separado, que se obtienen por resolución del ácido racémico. En este caso, se eligió este sustrato ya que el producto de transposición es único, y simplifica el estudio dado que sólo hay dos productos de reacción (enantiómeros entre sí) que estudiar, en lugar de los cuatro (dos pares de enantiómeros, diastereómeros entre sí) que formaría la imina *t*-**3d**.

La resolución por cristalización fraccionada de la sal del ácido racémico con (-)-brucina¹² permite la obtención del ácido (-)-(1*R*,2*R*)-*trans*-2-fenilciclopropanocarboxílico, que se convierte en la (-)-2-fenilciclopropanamina por reacción de Curtius, sin pérdida de la configuración.¹³ La correspondiente imina, (-)-(1*R*,2*S*)-**3f**, se obtiene por el método descrito para el compuesto racémico (Figura 4.7). De manera análoga, el ácido (+) se resuelve por cristalización de su sal con (-)-quinina, y se obtiene (+)-(1*S*,2*R*)-**3f**.

La irradiación de estas iminas se llevó a cabo en un reactor de inmersión convencional. Para la determinación del exceso enantiomérico, el bruto de la irradiación se trató con NaBH₄ en metanol, para redu-

¹²H. M. Walborsky, L. Plonsker, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2138–2144.

¹³R. Csuk, M. J. Schabel, Y. von Scholz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3505–3512.

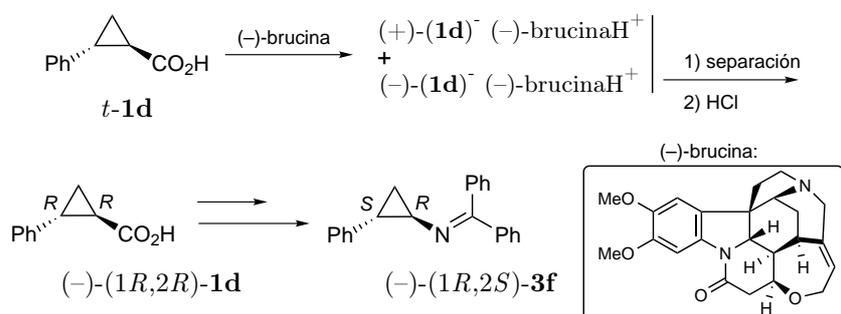


Figura 4.7: síntesis de (-)-(1R,2S)-3f.

cir la 1-pirrolina a la pirrolidina, y se mide el exceso enantiomérico por RMN empleando el ácido (+)-mandélico, según el método descrito en la bibliografía,¹⁴ basado en el desplazamiento químico distinto de las sales (diastereómeras entre sí) de (+)-mandélico y sendos enantiómeros de una amina (Figura 4.8; véase la página 175 en la parte experimental para una descripción más detallada). Como resultado de estos experimentos se observan excesos enantioméricos prácticamente nulos, que revelan la falta de enantioselectividad en el proceso global. Empleando este protocolo en irradiaciones cortas, en las que aún quede suficiente ciclopropilimina no transformada, se encuentran indicios de enantiomerización en el sustrato, que sería responsable de esa pérdida de pureza óptica, además de que el proceso de transposición pueda (o no) ser responsable también de esta enantiomerización. Estas observaciones tienen su paralelo en las reacciones térmicas de vinilciclopropanos,¹⁵ en las que se describen y analizan estos procesos de enantiomerización.

4.1.3. Aspectos fotoquímicos

Naturaleza fotoquímica de las reacciones

Con el fin de acotar el rango de temperaturas de las transposiciones térmicas, que se han descrito previamente, se calentaron a temperatura de reflujo de tolueno (110 °C) varias ciclopropiliminas durante tres días, protegidas de la luz, no observándose transposición. De este modo, se asegura la naturaleza fotoquímica de las transposiciones llevadas a cabo

¹⁴S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335–5341.

¹⁵W. von E. Doering, K. Sachdev, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1168–1187.

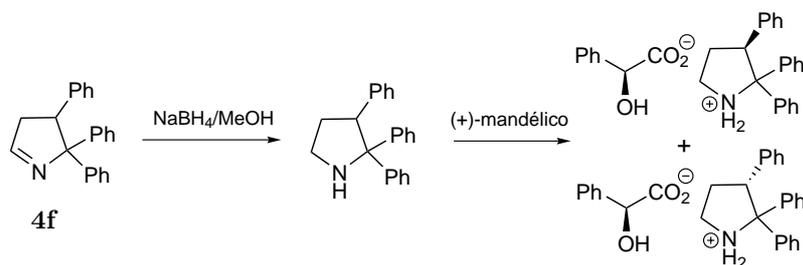


Figura 4.8: determinación del exceso enantiomérico por RMN.

por debajo de esa temperatura (Figura 4.9). No obstante, a esta temperatura son posibles los procesos de isomerización de anillo de algunos sustratos (*c*-**3f**, comentado anteriormente)¹¹ sin que se dé la transposición. En cualquier caso, ni siquiera estos procesos son accesibles a menos de 80 °C, lo que asegura su naturaleza fotoquímica cuando se han observado en las irradiaciones.

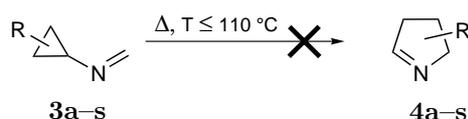


Figura 4.9: estabilidad térmica frente a la transposición por debajo de 110°C.

Multiplicidad del estado excitado reactivo

En muchos casos de fotorreacciones de iminas descritos en la bibliografía, es necesaria la sensibilización para observar la reactividad propia del estado excitado triplete. Esto es una indicación de que el rendimiento cuántico de cruce intersistemas de las iminas es, en general, bajo. Además, en una determinación directa del Φ_{ISC} (véase más adelante la sección 4.1.4, página 100) se confirmó para algunos sustratos esta circunstancia. Por tanto, no es de esperar la observación de procesos fotoquímicos desde el estado excitado triplete si no es a través de la sensibilización. La naturaleza del estado excitado reactivo (previsiblemente singlete, por tanto, en las irradiaciones directas) se confirmó en ensayos de irradiación en presencia de desactivadores de tripletes eficaces, como el oxígeno molecular y el *cis*-piperileno. El ensayo se realizó sobre el sustrato **3f** (0,5 mmol) que fue irradiado durante 45 minutos en el reactor

convencional (con filtro de Pyrex). El fotoproducto formado se cuantifica por el método empleado anteriormente en otras pruebas. Los resultados se recogen en el Cuadro 4.4. Para ambos casos se observaron ligeros descensos en la conversión química, que no obstante no se corresponden con la desactivación de un estado excitado triplete activo, en cuyo caso prácticamente hubiese desaparecido la formación de 1-pirrolina. Probablemente, estos descensos en la conversión se deben a reacciones laterales (polimerización, oxidaciones, etc.) e incluso a una posible desactivación parcial del estado excitado singlete en el caso del oxígeno.

Cuadro 4.4: experimento de desactivación de tripletes en la irradiación de **3f**.

Desactivador añadido	cantidad de 4f formada ^a
ensayo en blanco	100
<i>cis</i> -piperileno (4 equivalentes)	92
O ₂ ^b	78

a) cantidades relativas al ensayo en blanco (= 100).

b) se satura la disolución en O₂ burbujeando 15 minutos el gas antes de la irradiación.

Experimentos de sensibilización

Con objeto de investigar la posible fotoquímica de estos sustratos desde el triplete, se realizaron experimentos de irradiación sensibilizada. Los precedentes de reactividad de las iminas en estas condiciones indican que los tripletes se comportan como aceptores de hidrógenos (en presencia de dadores eficaces), generándose radicales de tipo cetilo que explican la fotorreducción y el acoplamiento observado en estos casos¹ (véase la Figura 3.18, página 47). Por ello, en estas irradiaciones es especialmente necesario evitar los disolventes que puedan dar hidrógeno.

Para asegurar la participación exclusiva del triplete y evitar la interferencia del singlete, las condiciones de irradiación han de ser tales que el sustrato no absorba la radiación y sólo el sensibilizador sea capaz de hacerlo. Para lograr esto, se dispuso el montaje habitual de reactor de inmersión en el que se intercaló una vasija adicional, lográndose un sistema de «tres camisas»: la primera, alrededor de la lámpara, por la que circula el agua de refrigeración; la segunda, que contiene una disolución

filtrante de la radiación (filtro de corte); la tercera, la que contiene la reacción propiamente dicha (Figura 4.10).

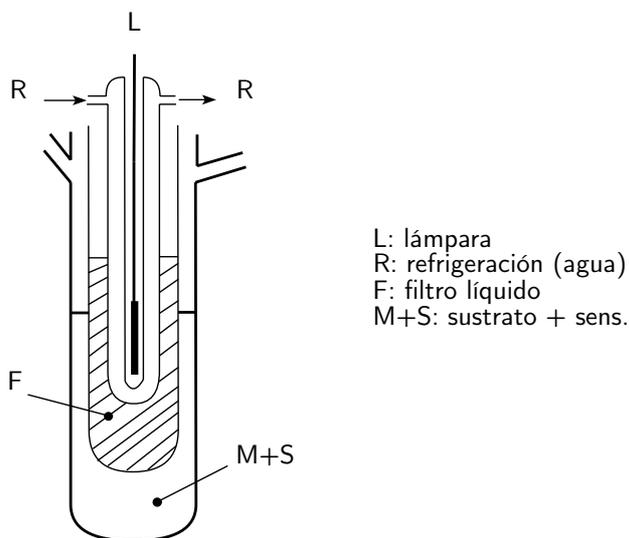


Figura 4.10: reactor de inmersión con tres camisas.

El filtro de corte empleado fue una disolución acuosa de 650 g/l de $\text{NaBr}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y 3 g/l de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$, que es opaco a toda la radiación por debajo de 330 nm.¹⁶ El sensibilizador empleado fue la xantona, que absorbe eficientemente por encima de los 330 nm (además, ejerce un efecto de filtro interno que limita aún más la posible absorción por parte del sustrato). El procedimiento experimental se describe con más detalle en la sección 5.5, página 175.

La irradiación en estas condiciones del sustrato *t*-**3d**, estudiado en detalle anteriormente en su fotorreactividad desde el estado singlete, conduce exclusivamente a la isomerización del anillo de ciclopropano, como se muestra en la Figura 4.11, sin que se llegue a detectar la formación de ninguna pirrolina.

En otros casos, sin embargo, sí se ha detectado la transposición: en ciclopropiliminas sustituidas en C1 (**31**) sí se forma la correspondiente 1-

¹⁶I. R. Gould, *Handbook of Organic Photochemistry*, Ed. J. C. Scaiano, CRC Press Inc. **1989**, ISBN 0-8493-2953-1, vol. I, cap.3, p. 37.

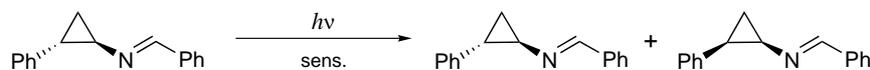


Figura 4.11: isomerización de anillo en la irradiación sensibilizada de *t-3d*.

pirrolina, y en la imina de benzofenona *t-3f* se da tanto la transposición como la isomerización de anillo.¹⁷

La fotoquímica desde el estado triplete de estos compuestos presenta características especiales y no totalmente comprendidas. Actualmente se está continuando esta línea de investigación, así como el correspondiente estudio computacional a partir de dicho estado excitado.

Medida de rendimientos cuánticos

El valor del rendimiento cuántico de una reacción fotoquímica es un dato fundamental, que se corresponde con el rendimiento químico de las reacciones térmicas. Se define como:

$$\Phi = \frac{\text{fotones que dan reacción química}}{\text{fotones absorbidos}} = \frac{P}{F}$$

donde P = moles de fotoproducto generados y $F = It$ = moles de fotones absorbidos (intensidad de la radiación absorbida, I , por el tiempo t de irradiación).

La cantidad de fotoproducto(s) generada se puede medir empleando cualquiera de las técnicas habituales de análisis. En este caso, se eligió la espectrometría de RMN con patrón interno (nitrometano) de igual manera que en los casos anteriores (efecto del disolvente y monitorización de la reacción). La conversión química ha de ser mínima (o mejor, extrapolada a conversión cero) para evitar la interferencia de los productos en la absorción de luz del sustrato.

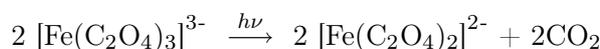
La intensidad de luz se puede medir por diversos métodos, pero el más frecuentemente utilizado es la actinometría química. Este método se basa en una fotorreacción cuyo Φ es conocido, que se somete a irradiación en las mismas condiciones que la muestra durante el mismo tiempo (o una fracción, siempre que la intensidad sea constante). Por comparación, es posible despegar el rendimiento cuántico desconocido:

¹⁷Anteriormente, en la irradiación directa de este compuesto, se vio que el isómero *cis* se isomeriza rápidamente al *trans* y no aparece en concentración apreciable a lo largo de la fotorreacción.

$$\Phi = \Phi(\text{actinómetro}) \times \frac{\text{cantidad de fotoproducto generada}}{\text{cantidad de actinómetro transformado}}$$

En este caso se empleó como actinómetro el ferrioxalato, del modo descrito en la bibliografía.¹⁸ En la irradiación de este sistema se produce una fotorreducción neta de Fe^{3+} a Fe^{2+} , que se determina por espectroscopía de absorción del complejo Fe^{2+} -1,10-fenantrolina.

El mecanismo de la fotorreacción del ferrioxalato no es sencillo e involucra varios procesos, pero globalmente se puede describir como:



De este modo, por cada mol de fotones absorbido se generarían 2 de Fe^{2+} ; realmente, la eficacia del proceso no es del 100 % y la cantidad es menor. El rendimiento cuántico de este proceso es 1,24 en las condiciones del experimento, de acuerdo con los valores tabulados en la bibliografía, lo que indica que esa es la cantidad real de moles de Fe^{2+} generados por cada mol de fotones absorbido.

Este método requiere que la anchura espectral de la radiación empleada sea pequeña, por lo que se usó un monocromador para lograrlo. El diseño experimental se recoge en la Figura 4.12. La radiación producida por una lámpara de Hg(Xe) de 500 W de potencia se recoge (por medio de un espejo y una lente) y se dirige a la rendija de entrada de un monocromador. De acuerdo con las especificaciones del fabricante, con las rendijas de entrada y salida ajustadas a 2 mm, la anchura espectral que se consigue es de unos 20 nm. Finalmente, la luz monocromada se focaliza en una cubeta de cuarzo (≈ 3 ml) en la que se puede introducir un agitador magnético de pequeño tamaño.

El procedimiento de medida se detalla en la parte experimental (sección 5.5, página 175). La determinación de Φ para el compuesto *t-3d* se realizó a 300 nm. A esta longitud de onda, el rendimiento cuántico de transposición *t-3d* \rightsquigarrow *t-4d* calculado para este caso fue $\Phi = 0,002(3)$. En el mismo experimento se puede estimar el rendimiento cuántico de isomerización *t-3d* \rightsquigarrow *c-3d*, para el cual se obtiene un valor prácticamente igual ($\Phi = 0,002(2)$), considerando el error experimental estimado.

El valor obtenido es bastante pequeño, indicando que la fototransposición es un proceso poco eficaz. Este resultado es bastante general para

¹⁸S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of photochemistry*, Marcel Dekker **1993**, ISBN 0-8247-7911-8, cap. 13, p. 298.

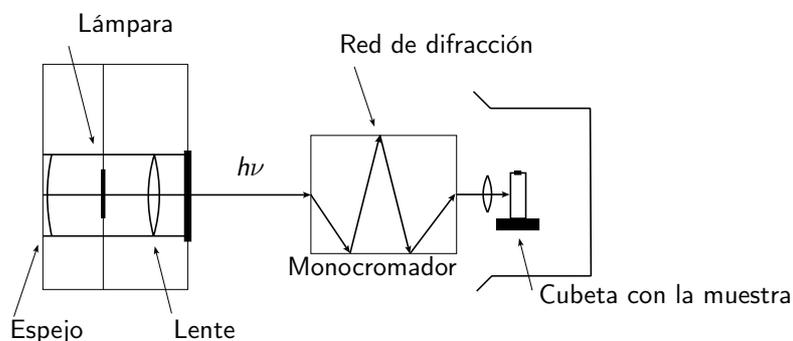


Figura 4.12: esquema del empleo del monocromador en la actinometría.

los otros sustratos estudiados. No obstante, con un valor tan pequeño y dado que el error experimental es relativamente alto (en especial la cuantificación por RMN del fotoproducto), no es adecuado determinar de modo directo otros rendimientos cuánticos (por ejemplo, diferencias de un 10 % respecto del valor calculado estarían dentro del error experimental), por lo que resultó más conveniente estimar los otros rendimientos cuánticos por comparación con la fotorreacción de *t-3d*, o con el sustrato con el que se quiere comparar, en irradiaciones paralelas, empleando el reactor de carrusel.

Medidas de fluorescencia

Se evaluó la fluorescencia de varios de los sustratos con el fin de determinar si tal proceso es un camino eficaz de desactivación (radiante) del estado excitado y para poder estimar, en su caso, el tiempo de vida de esa fluorescencia, que se puede relacionar con el tiempo de vida del estado excitado singlete.

En los sustratos ensayados, la fluorescencia detectada es débil y no permite realizar medidas fiables. Se puede concluir que este no es un camino de desactivación relevante para estos sistemas, de modo que la desactivación se producirá a través de procesos no radiantes.

4.1.4. Fotólisis de destello¹⁹

De entre las técnicas disponibles actualmente para el análisis de especies transitorias generadas fotoquímicamente en una muestra, la fotólisis de destello con láseres de nanosegundo es de especial utilidad para las reacciones con las que generalmente se enfrenta el químico orgánico. La técnica se basa en la generación cíclica de esas especies transitorias por irradiación con una fuente de luz pulsada, generalmente un láser. Los láseres son especialmente útiles por dos motivos:

1. La elevada intensidad de radiación genera una concentración relativamente alta de transitorios, lo que posibilita su detección con técnicas relativamente simples.
2. Los pulsos de luz (destello) son muy cortos, en general de unos pocos nanosegundos (en esta técnica), por lo que se reduce la interferencia del pulso incidente a esos primeros nanosegundos, si se emplea una técnica de detección óptica. A partir de ese tiempo, es posible examinar solamente emisiones/absorciones debidas a los transitorios.

En esta técnica la detección de los transitorios se realiza por absorción UV-visible, con una geometría perpendicular al rayo láser incidente. Básicamente, el dispositivo consiste en un espectrofotómetro UV-visible con resolución temporal. La luz de transmitancia que proviene de la muestra, tras el destello láser, se separa en longitudes de onda en un monocromador y se selecciona a una determinada λ , midiéndose la intensidad con un fotomultiplicador. La respuesta se analiza temporalmente y se visualiza a través de un osciloscopio (Figura 4.13).

En general, se acumulan varios ciclos (p. ej., diez pulsos) para mejorar la relación señal/ruido. La traza obtenida para estas señales suele corresponder a una desaparición exponencial de la señal (en este caso, la señal se debe a una absorción en el espectro UV-visible de las especies transitorias, que va desapareciendo a la vez que dichos transitorios van desactivándose). Para el caso de especies transitorias únicas con procesos de desactivación simples (p. ej., por colisiones con el disolvente; desactivación no radiante), la traza se ajusta a una monoexponencial, de la siguiente forma:

¹⁹Este estudio se realizó durante una estancia breve de tres meses en el laboratorio del Profesor Scaiano, en la Universidad de Ottawa, Canadá.

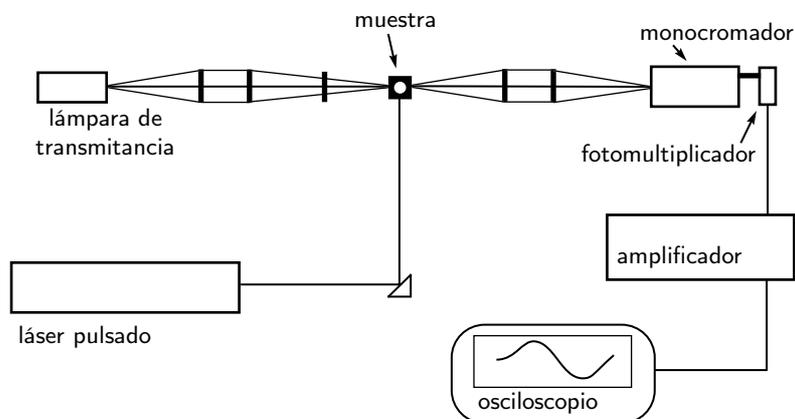


Figura 4.13: esquema del dispositivo de fotólisis de destello láser.

$$\Delta(D.O.) = A \exp(-K_D t)$$

donde $\Delta(D.O.)$ es el incremento en la densidad óptica de la muestra, es decir, la diferencia entre la transmitancia «base» (la que se mide antes del pulso láser) y la transmitancia medida en cada momento.²⁰ A es el factor preexponencial, t el tiempo y K_D la constante de desaparición del transitorio. La ecuación se puede formular de otros modos, por ejemplo considerando $K_D = 1/\tau$, donde τ es el tiempo de vida de la especie transitoria.

Estas trazas se pueden repetir para varias longitudes de onda y tomarse puntos en esas trazas para varios tiempos, iguales en todos los casos. Con estos puntos puede obtenerse el espectro de absorción del transitorio (que evidentemente va desapareciendo en el tiempo). En la Figura 4.14 se muestra este espectro para el triplete de la tioxantona, obtenido por excitación con un láser de Nd-YAG de frecuencia triplicada (355 nm). En la zona en torno a 370 nm, se observan valores negativos de la señal («blanqueamiento»). Este hecho se debe a que en esa zona existe una zona de absorción del compuesto en estado fundamental, de modo que al «bombear» moléculas al estado excitado se reduce la absorción

²⁰De este modo, la aparición de un transitorio que absorbe luz produce un aumento en la densidad óptica y una señal positiva.

total de fotones en esa zona, resultando en un $\Delta(D.O.) < 0$, con lo que aparece una señal negativa.

Para nuestro estudio elegimos el compuesto *t*-**3f**, dado que las iminas de benzofenona presentan mayor estabilidad, el cromóforo es semejante al de la benzofenona (bien conocida) y el producto de transposición es único, lo que podría simplificar los resultados en función de lo observado. No obstante, se hicieron medidas complementarias para los compuestos **3g** y **3j**, para descartar otras posibilidades al cambiar de sustrato. Como disolvente se empleó acetonitrilo de modo general. Como se verá en adelante, no se ha logrado encontrar ningún transitorio propio de las *N*-ciclopropiliminas (relacionado con la presencia del ciclopropano en la estructura y, por ende, con la transposición estudiada), por lo que el estudio se centra en aspectos generales de las iminas. No obstante, no existen prácticamente estudios al respecto, e indudablemente la fotofísica de las *N*-ciclopropiliminas participa de las características generales de las iminas, por lo que estos resultados mantienen su interés.²¹

Señales obtenidas en la irradiación directa

Dado el espectro de absorción de *t*-**3f** y los láseres disponibles, las longitudes de onda que se pudieron emplear fueron 266 nm (láser de Nd-YAG cuatuplicado en frecuencia), 308 nm (láser de excímero de Xe/Cl) y 355 nm (ya comentado), pero solo a concentraciones bastante altas en este caso.²² A 308 nm, las señales no fueron muy buenas y bastante débiles. Además presentan un acusado blanqueamiento al aproximarnos a 300 nm, por efecto de la absorción del estado fundamental de la imina. A 266 nm, cerca del máximo de absorción de la imina, es posible obtener señales mejores, aunque no muy intensas. El espectro de absorción de transitorios en estas condiciones se refleja en la Figura 4.15. No se observan variaciones notables al cambiar el disolvente de acetonitrilo a metanol o hexano.

Para elucidar la naturaleza de estas señales, se hizo un estudio de la influencia sobre las mismas de la presencia de una gran variedad de especies que pudieran interactuar con el transitorio analizado. Además del efecto de los disolventes comentados, se emplearon los desactivadores mostrados en el Cuadro 4.5, con diversos resultados.

²¹ Actualmente, se están realizando más estudios acerca de la fotofísica y fotoquímica de las iminas en nuestro grupo de investigación: María Ortega Martínez-Losa, Tesis Doctoral en curso, Universidad de La Rioja.

²² Para obtener señales adecuadas, la D.O. a la λ seleccionada ha de encontrarse en torno a 0,4-0,8.

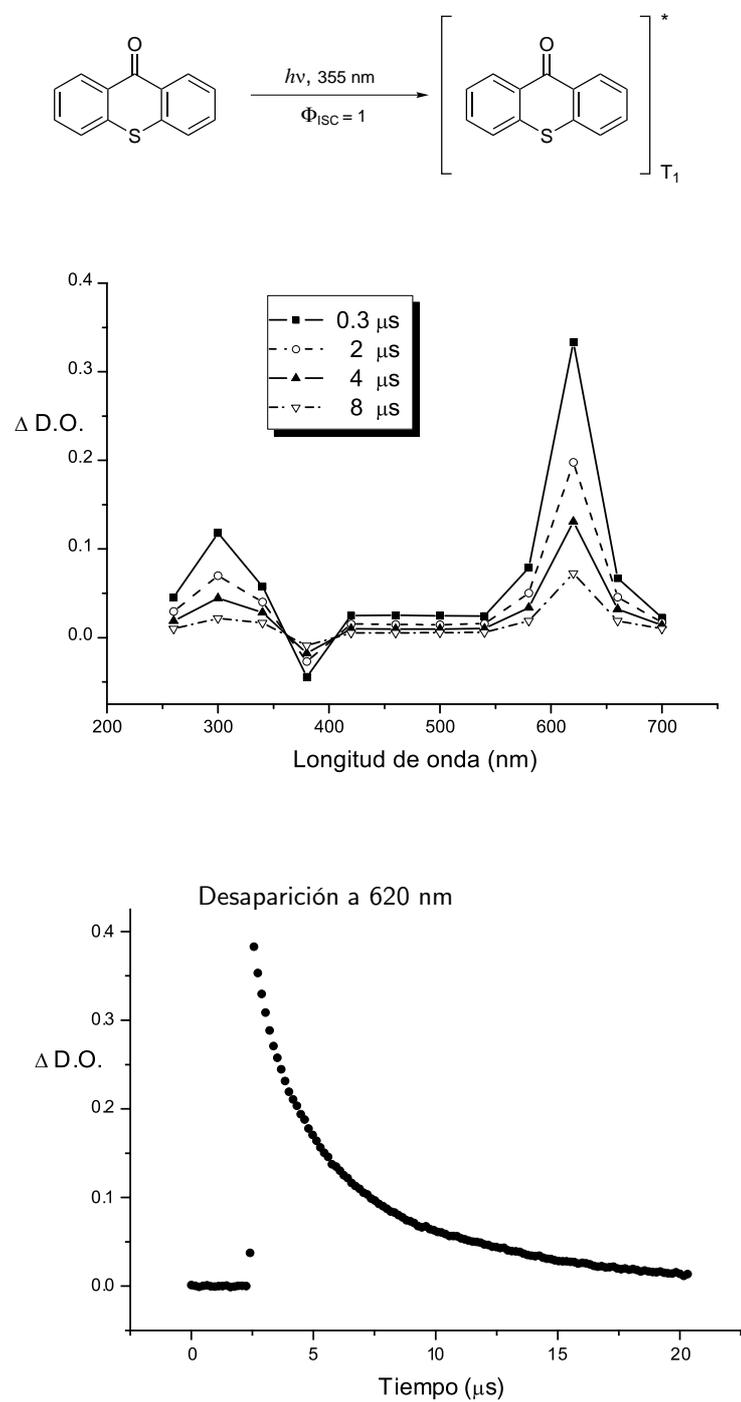


Figura 4.14: ejemplo de espectro de transitorios: triplete de la tioxantona.

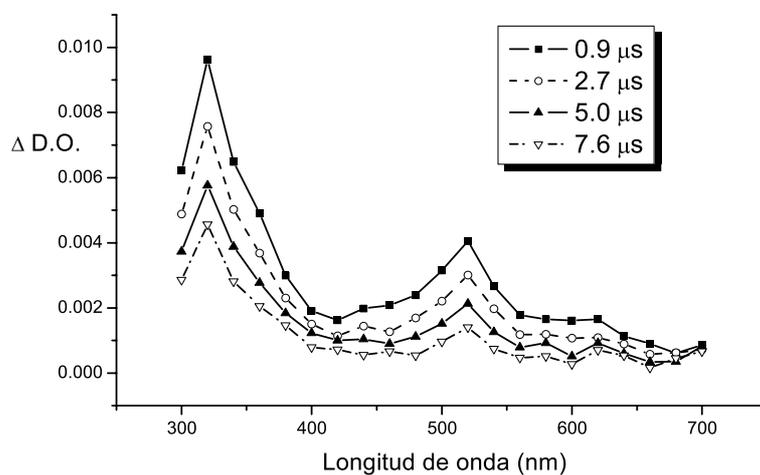


Figura 4.15: espectro de transitorios por irradiación de *t-3f* a 266 nm.

Cuadro 4.5: estudio de las señales observadas en presencia de diversos desactivadores.

Desactivador	K_D	Tipo de desactivación
Oxígeno	$2,7 \cdot 10^9$	D. de tripletes, radicales...
1,3-COD	No hay desactivación	D. de tripletes
TEMPO	$\approx 10^6$	D. de radicales
Ácido sórbico	Difusional	Ácido; D. de tripletes
Bu_4NCl	Difusional	D. de cationes
N_2O , MeOH	no hay desactivación	D. de e^- solvatados

El cálculo de la constante de desaparición con oxígeno se realizó burbujando en la celda de muestra mezclas variables de aire y nitrógeno, variando así la $[O_2]$ en disolución. El valor obtenido es prácticamente difusional, aunque este dato no resulta muy específico, dada la reactividad del oxígeno (puede ser un triplete, un radical u otra especie). La observación siguiente, el experimento con cantidades crecientes de 1,3-ciclooctadieno (típico desactivador de tripletes), indica que el transitorio no es un triplete. La desactivación con un radical estable, el TEMPO (radical 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo), parece indicar que se trata de una especie radical. No obstante, el proceso no es difusional, por lo que ha de existir algún elemento más en la interacción de ese radical con el TEMPO. El experimento con ácido sórbico no es muy ilustrativo, dado que por su carácter ácido desactiva la imina por protonación. Algo similar puede ocurrir con el Bu_4NCl , típico desactivador de cationes, en el que se observa desactivación difusional, pero también interacción con el estado fundamental, que se manifiesta en variaciones en la línea base en las adiciones sucesivas de desactivador (es posible que se establezca algún equilibrio de ataque nucleófilo del cloruro a la imina). Por último, el ensayo con óxido nitroso en metanol confirma la ausencia de electrones solvatados (no se observa desaparición de señal en torno a 700 nm, donde absorben los electrones solvatados), que aparecen en procesos bifotónicos. Además se confirmó esto último analizando la dependencia de la intensidad máxima de las señales frente a la potencia del haz láser incidente, que en este caso se ajusta a la linealidad (en procesos bifotónicos la dependencia se aleja de la linealidad).

Estos resultados no son totalmente concluyentes, por lo que se decidió ampliar el estudio a otras iminas, para comprobar si estos transitorios son genéricos o no de este grupo funcional. Se probó con la imina de la benzofenona y con la *N*-(difenilmetileno)-2-feniletanamina, análoga de *t-3f* pero sin ciclopropano (Figura 4.16), mostrando un comportamiento análogo todos los compuestos. La interpretación de estos resultados no es obvia, pero parece claro que no se deben a ningún transitorio propio de la transposición de las *N*-ciclopropiliminas.

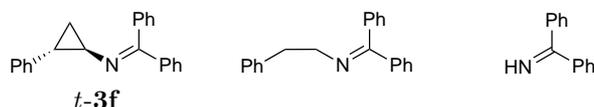


Figura 4.16: sustratos comparados en la fotólisis de destello.

Sensibilización por xantona

Dado que las señales propias del compuesto no fueron muy aclaratorias, se decidió estudiar la influencia de la presencia del compuesto estudiado sobre una señal bien conocida, la del triplete de la xantona. En este caso, es posible que se de un proceso de transferencia de energía desde dicho triplete a nuestra molécula (sensibilización). Si este proceso se da, se estarán formando tripletes del sustrato como resultado de esta transferencia energética (en la que ha de conservarse el spin total). La traza de la desaparición del triplete de la xantona para cantidades crecientes de imina, observada a 620 nm, se muestra en la Figura 4.17. A continuación, se extraen los valores de las constantes de desaparición, K_D , para cada traza (a partir del ajuste de la exponencial). La gráfica de esos valores frente a los correspondientes de la concentración de imina en cada caso (Figura 4.18), se ajusta a una recta de cuya pendiente se extrae el valor de la constante de desactivación. En este caso, $K_d = 8,1 \cdot 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, que corresponde a una cinética de desactivación difusional (la imina desactiva el triplete de la xantona cuando ambas moléculas se aproximan lo suficiente, sin que exista otro impedimento para ello que la libre difusión en el fluido).

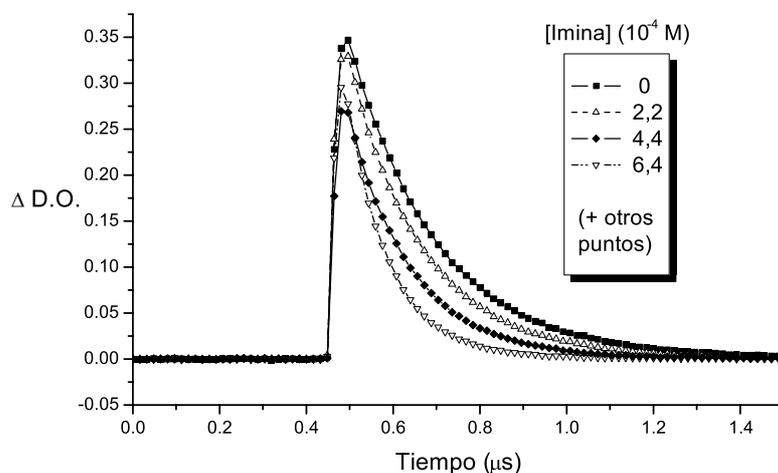


Figura 4.17: desactivación del triplete de la xantona por *t*-3f.

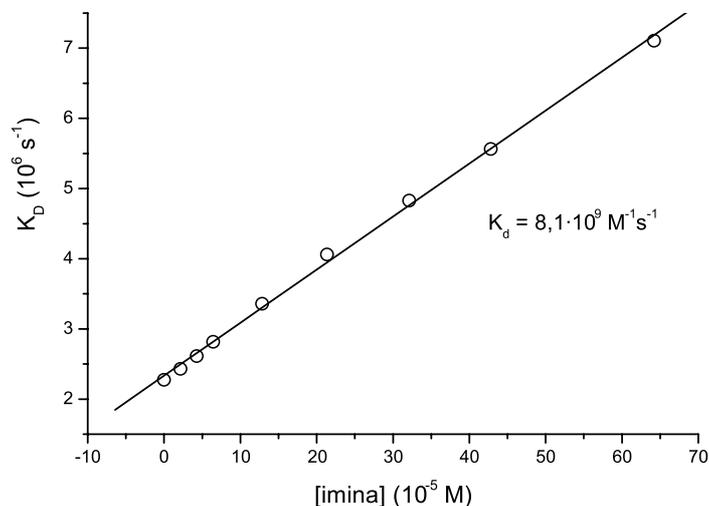


Figura 4.18: ajuste de las constantes de desaparición versus $[imina]$.

En este experimento se pone de manifiesto el proceso de sensibilización, y por tanto la formación de los tripletes de la imina estudiada. No obstante, deberían observarse las señales del nuevo triplete, primero como un crecimiento (relacionado con la desaparición del triplete del sensibilizador) y después con su propia desaparición. En el caso de que las absorciones se solaparan con las del triplete del sensibilizador, debiera observarse en la cinética de desaparición un comportamiento biexponencial, dado que ambos procesos contribuyen a la absorción. La ausencia de estas observaciones puede obedecer a dos causas:

1. La absorción UV-visible de ese triplete transitorio es muy débil o aparece en zonas espectrales no estudiadas.
2. La desaparición del triplete de la imina es mucho más rápida que la del triplete del sensibilizador, con lo que se desactiva rápidamente nada más formarse y no puede ser observado.

En la bibliografía no aparece prácticamente ningún estudio sobre la fotofísica de las iminas, lo que puede ser un indicio de la elusividad de los transitorios que genera su irradiación.

Otros sensibilizadores

El estudio precedente se repitió con otros sensibilizadores con el objeto de poder acotar la energía del triplete de la imina. Si no existe otro impedimento que la propia difusión de las moléculas, la transferencia de energía está gobernada por la diferencia energética entre los estados excitados del sensibilizador y del sustrato, de modo que solo habrá transferencia si el triplete del sensibilizador tiene una energía mayor que la del triplete que se va a formar. Para este estudio se emplearon, en orden descendente de energía de triplete (E_T), xantona (ya comentada), benzofenona, tioxantona, 1-metilnaftaleno y bencilo. En el caso de la benzofenona, el comportamiento es análogo al caso de la xantona. Para tioxantona, los resultados son similares, aunque para concentraciones bajas de imina se observa un comportamiento que se aleja de la linealidad, lo que puede deberse a que las energías de los tripletes involucrados están próximas, y se ponen de manifiesto otros factores en el proceso de transferencia energética además de la diferencia de los valores de E_T . Para 1-metilnaftaleno (este caso se estudia más adelante, para la determinación del cruce intersistemas) y bencilo, las señales de sus respectivos tripletes no se ven desactivadas por la adición de imina, por lo que no se produce sensibilización, lo que se debe a una E_T del sensibilizador insuficiente. En el Cuadro 4.6 se detallan estos resultados. A la vista de estos datos, la energía del triplete de la imina estudiada puede acotarse entre 60–65 kcal/mol. Este valor es consistente con los determinados previamente para otras iminas en nuestro grupo de investigación,²³ en torno a las 67 kcal/mol.

Cuadro 4.6: estudio de la sensibilización de *t*-**3f** con diversos sensibilizadores.

Sensibilizador	E_T (kcal/mol)	$K_D(10^9 \text{ s}^{-1})$
xantona	74	8,1
benzofenona	69	3,0
tioxantona	65,5	4,0
1-metilnaftaleno	60	—
bencilo	54	—

²³Joaquín Arranz Aperte, Tesis Doctoral, Universidad de La Rioja **2001**.

Estimación del valor de Φ_{ISC}

Otra aplicación interesante de estas técnicas es la estimación del rendimiento cuántico de cruce intersistemas, Φ_{ISC} , que se define como la relación de moléculas en estado excitado singlete, S_0 , que pasan al estado excitado triplete, T_1 . La estimación se basa en una comparación con una molécula de Φ_{ISC} conocido. En este caso se empleó la benzofenona, para la que $\Phi_{ISC} = 1$. El «medidor» de tripletes empleado fue el 1-metilnaftaleno, que por transferencia de energía pasa al estado triplete al interactuar con los tripletes formados (de molécula estudiada o de «patrón» de benzofenona) y produce una señal característica a 420 nm. Se emplea el láser de 355 nm, de modo que absorba la benzofenona y la imina (para ello, han de estar bastante concentradas) y no absorba el 1-metilnaftaleno. Éste último se adiciona en exceso, de modo que prácticamente todos los tripletes que se generen sean desactivados por esta molécula. Por comparación de la intensidad de la señal a 420 nm en cada caso (con imina o con benzofenona) para un tiempo fijo después del destello, se puede calcular el Φ_{ISC} de la molécula estudiada. En la Figura 4.19 se recogen los valores obtenidos para la imina *t-3f* y para la imina de la benzofenona, que también fue estudiada como modelo de iminas (permite la comparación directa con la benzofenona). Como se verá a continuación, el valor de 0,15 para *t-3f* probablemente sea demasiado alto, y realmente se aproxime más a 0,05 o incluso menos. En cualquier caso, demuestra que las iminas en general tienen valores muy bajos de Φ_{ISC} , por contraposición a los carbonilos, lo que justifica que por irradiación directa prácticamente sólo haya fotoquímica desde el singlete.

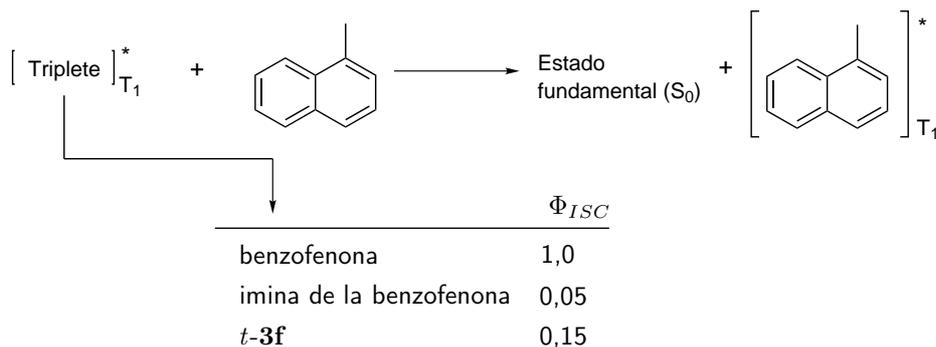


Figura 4.19: estimación del Φ_{ISC} por comparación con benzofenona.

Conclusión general

Tal y como se comentó en la introducción de esta sección, no se encontró ninguna señal que pudiera relacionarse con la presencia del ciclopropano en la estructura (debida a algún transitorio propio de la transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina). Así pues, tan solo tenemos un indicio de la ausencia de un intermedio en esta reacción (aunque podría no haber sido detectado en estos experimentos, por ejemplo si su vida es inferior a los 10 ns que dura el pulso del láser empleado). No obstante, la opción de la ausencia de intermedio es consistente con el resto de datos experimentales obtenidos, y con el resultado del estudio teórico, como se verá más adelante.

La interpretación de las señales observadas en la irradiación directa no resulta inmediata, pero parece claro que se debe a un transitorio genérico de las iminas. Una explicación plausible de lo observado es que se produce una hidrólisis parcial de las iminas en el disolvente (acetonitrilo), que aproximadamente parece llegar hasta un 10 % en el caso de *t*-**3f**. Así, aparece una cierta cantidad de compuesto carbonílico (benzofenona) en el medio, además de una amina (2-fenilciclopropanamina). La irradiación en este caso conduciría a la absorción de fotones por parte la benzofenona, cuyo estado excitado (triplete) es capaz de interactuar con la amina y producir una fotorreducción, que genera radicales cetilo, que serían las especies detectadas por fotólisis de destello (Figura 4.20). Este tipo de reacciones son bien conocidas y han sido estudiadas desde hace bastantes años.²⁴ No obstante, no se pueden descartar otras posibilidades en la interpretación de estos resultados, que quedan para un futuro estudio más amplio de la fotofísica de las iminas en general.

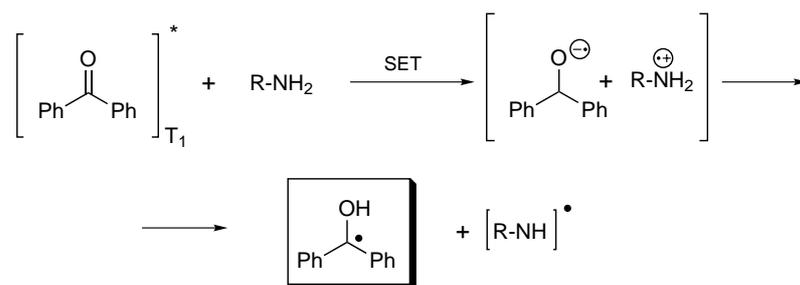


Figura 4.20: fotorreducción por aminas – formación de radicales cetilo.

²⁴S. G. Cohen, A. Parola, G. H. Parsons Jr., *Chem Rev.* **1973**, *73*, 141–161.

4.2. Estudio computacional

En esta segunda parte del estudio mecanístico, se han realizado diversos cálculos *ab initio* con el fin de obtener un modelo teórico en el que entender los fotoprocesos que sufren las *N*-ciclopropilinas, de modo que puedan encontrarse explicaciones razonables para la reactividad observada: reacciones de isomerización del ciclopropano y transposición a pirrolinas, ambas con unas características particulares para los compuestos estudiados (regioquímica, estereoquímica, falta de reactividad en algunos casos, etc. Véase la sección 3.3.2 en la página 47). El estudio se ha limitado a los procesos fotoquímicos, cuyo análisis con herramientas computacionales resulta bastante novedoso. En cuanto a la reacción térmica, parece que es posible establecer buenas analogías con la correspondiente del sistema carbonado, por lo que no se ha abordado su estudio. De modo semejante, este estudio del mecanismo fotoquímico probablemente es aplicable en gran medida a la fototransposición VCP-CP (el sistema carbonado), por lo que puede considerarse complementario a los realizados previamente para la termólisis de vinilciclopropanos.

A continuación se describen los resultados obtenidos. Algunos detalles computacionales se han recogido en el Apéndice B, junto con las coordenadas atómicas de las estructuras calculadas, los puntos calculados de los caminos de reacción, referencias bibliográficas y otros datos relevantes.

4.2.1. Introducción

Tal y como se ha visto en el capítulo primero, en la aproximación computacional al estudio de las reacciones fotoquímicas (página 7), los cálculos en el terreno fotoquímico fundamentalmente persiguen el conocimiento de las superficies de energía potencial y de las intersecciones cónicas que se establecen entre ellas, que muy frecuentemente son las que determinan el paso de un estado electrónico a otro y, en última instancia, la fototransformación resultante tras la excitación electrónica.

Los cálculos que involucran especies excitadas electrónicamente, como las que se intervienen en las fotorreacciones, requieren un tratamiento especialmente cuidadoso, fundamentalmente a causa de la presencia de electrones no apareados (tras la absorción de luz lo normal es que un único electrón salte al estado electrónico superior, vacío) y también a causa del efecto de la correlación electrónica, tanto estática como diná-

mica. Estas circunstancias se tratan más adelante en la descripción de la estrategia de cálculo empleada.

Otro elemento de gran importancia en estos cálculos es el espacio activo, por el que se entiende el conjunto de orbitales y electrones que intervienen activamente a lo largo del camino de reacción. Durante los cálculos es importante prestarle especial atención, dado que son el elemento clave del cálculo (el resto de orbitales también se optimizan y contribuyen a la energía total, pero de un modo más fácilmente cuantificable, al constituir una especie de «capa cerrada»). El espacio activo elegido en estos cálculos está formado por los dos electrones no enlazantes en el orbital n de la imina, los dos electrones en el orbital π -enlazante de la imina, los dos electrones en un orbital σ -enlazante del ciclopropano (el enlace del ciclopropano que se rompe) y los orbitales π -antienlazante y σ -antienlazante de la imina y del enlace del ciclopropano respectivamente, que están vacíos, lo que suma seis electrones en cinco orbitales. Habitualmente, esto se denota como (6,5). En el transcurso de los cálculos se ha verificado que en ningún momento se abandona este espacio activo. También se observa que el orbital no enlazante de la imina prácticamente no participa, por lo que podría sacarse del espacio activo, pero se ha mantenido por precaución.

En la estrategia inicial utilizada aquí, denominada *complete active space self-consistent field* (CASSCF), los cálculos se basan en la teoría del campo autoconsistente considerando el espacio activo completo. Así, se incluyen varias configuraciones electrónicas (se calculan todas las excitaciones posibles de la multiplicidad adecuada dentro del espacio activo considerado). Los cálculos CASSCF incluyen la correlación electrónica *estática* (que tiene en cuenta la repulsión coulombica entre electrones, permitiendo ocupaciones electrónicas parciales), pero pueden ser mejorados incluyendo la correlación *dinámica* (debida al movimiento electrónico). El método CASPT2 (*complete active space-perturbation theory of second order*) es capaz de calcular esta correlación, pero resulta muy costoso en términos de cálculo y no permite de momento la optimización de geometrías. La estrategia empleada en estos cálculos, resultante de una combinación de estos métodos, se denomina CASPT2//CASSCF. Esto hace referencia a que primero se calculan puntos del camino de reacción en el nivel CASSCF, en el que se realiza la optimización de las estructuras, para después mejorarse los valores de energía obtenidos con cálculos puntuales CASPT2, de mayor exactitud dado que incluye la correlación electrónica dinámica, empleando la geometría que arroja el cálculo

CASSCF (en CASPT2 no está bien implementada la optimización por el momento).

En este estudio, los cálculos se han orientado fundamentalmente hacia el cálculo de las energías en la superficie de energía potencial de las estructuras por las que va pasando un modelo molecular inicial a lo largo del camino de mínima energía (*minimum energy path*, MEP). Así, en primer lugar se contempla la excitación de la molécula, en la llamada región de Franck–Condon, FC, donde la geometría es la misma que en el estado fundamental (de acuerdo con el principio del mismo nombre). En esta zona, es posible realizar cálculos acerca de la absorción UV–visible de las moléculas y la transición entre estados electrónicos asociada a esa absorción.

Tras la excitación, se deja relajar energéticamente el sistema, lo que determina el camino MEP.²⁵ A lo largo de dicho camino se calculan puntos con los valores de energía del estado excitado involucrado (para el cual se optimiza el cálculo) y se examinan los valores de las energías de los otros estados (ya que a medida que se aproximan sus valores de energía se puede estar en las proximidades de una intersección cónica).

Para el cálculo del camino de reacción general se utilizó inicialmente la estructura básica **m1**, que es el modelo más simple con la estructura de *N*-ciclopropilimina completa. En la Figura 4.21 se muestran ésta y otras estructuras sobre las que se han realizado cálculos, que se irán introduciendo a lo largo del estudio.

4.2.2. Cálculo de los espectros de absorción

Se calcularon los espectros de absorción de varias *N*-ciclopropiliminas con distintos patrones de sustitución. En primer lugar, se calculó para la estructura de **3a** con el objeto de comprobar que los datos teóricos se correlacionan bien con los experimentales. La transición $S_0 \rightarrow S_1$ calculada presenta una fuerza del oscilador²⁶ $f = 0,003$ con λ_{\max} en 297 nm, mientras que la transición $S_0 \rightarrow S_2$ tiene una fuerza del oscilador de 0,38

²⁵Se entiende como el camino de máximo descenso en energía. Sobre una única coordenada se hallan proyectadas todas las coordenadas internas (distancias y ángulos) que varían a lo largo de la relajación, para posibilitar la representación bidimensional del camino.

²⁶La fuerza del oscilador, f , es proporcional al área de la banda de absorción, \mathcal{A} , de modo que está relacionada con la absorptividad, ε :

$$f = \frac{4\epsilon_0 m_e c^2 \ln(10)}{N_A e^2} \mathcal{A} = 4,319 \cdot 10^{-10} \text{ mol} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \mathcal{A}; \quad \mathcal{A} = \int \varepsilon(\lambda) d\lambda$$

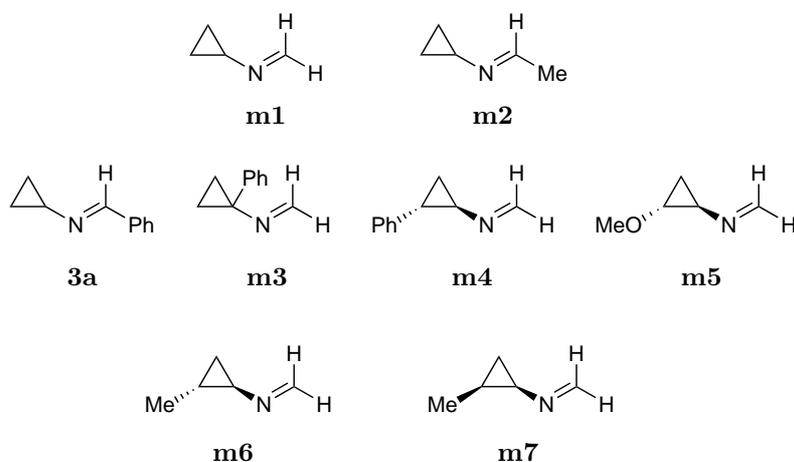


Figura 4.21: estructuras de los modelos empleados para el estudio computacional.

con λ_{max} en 227 nm, consistente con el espectro general encontrado experimentalmente,²⁷ donde la banda más débil aparece a 250 nm y la más intensa en torno a 190 nm con $f = 0,31$. (Véase la Figura 3.12, página 42.)

Esta asignación de las bandas concuerda con el efecto del disolvente encontrado, ya que la banda más débil no se afecta por la polaridad (S_1 tiene carácter de birradical, como veremos más adelante), mientras que la más intensa, asociada a la población de S_2 (que tiene carácter iónico), reduce su intensidad en disolventes más polares (acetonitrilo), debido a la interacción del S_2 con los dipolos del disolvente, que en este caso se traduce en una disminución de la eficacia de la transición.

A pesar de que no existen datos experimentales, también se calculó el espectro UV para los modelos **m3** y **m4**, para evaluar la influencia de la posición del sustituyente. Se encontraron las mismas dos bandas (las centradas en torno a 300 nm y 230 nm), siendo S_2 el estado espectroscópico en ambos casos. De modo similar, se comprobó el posible efecto de la naturaleza electrónica del sustituyente a través de cálculos sobre el modelo **m5**, que muestra el mismo comportamiento. Así, para todos los

²⁷El espectro aparece desplazado unos 40–50 nm; hay que tener en cuenta que el cálculo se realiza en el vacío y ha de tener, por tanto, una desviación relativamente amplia respecto de la medida experimental, en disolución.

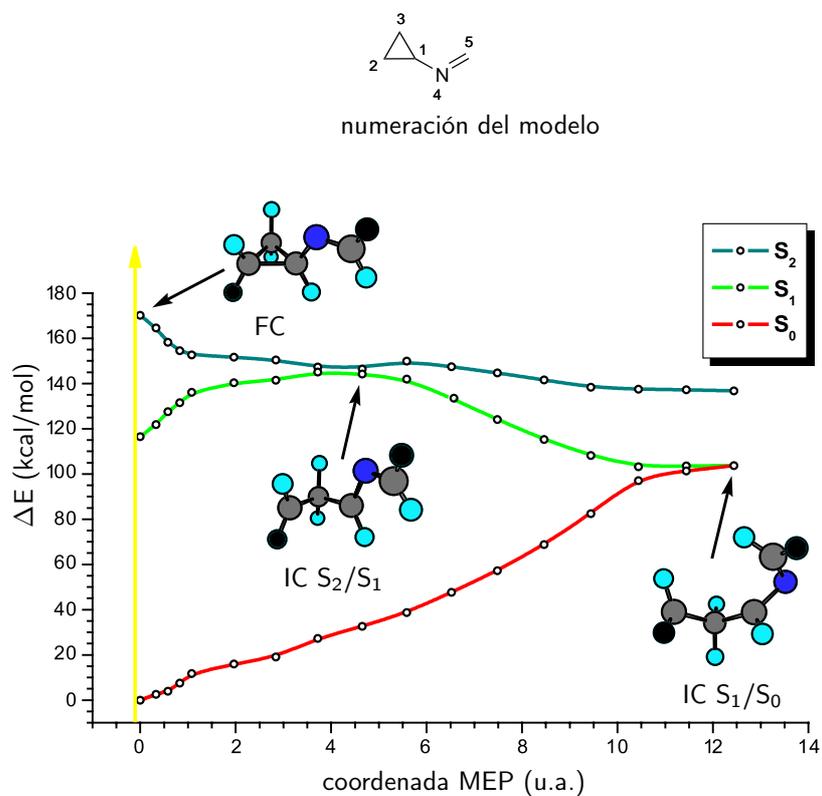
casos el estado excitado activo es el S_2 , siendo el S_1 un estado excitado «oscuro».

Esto puede justificar el requerimiento observado en muchas *N*-ciclopropiliminas de que la excitación se realice en la banda de menor λ , lo que se logra trabajando sin filtro de Pyrex. Sin embargo, los sustratos que presentan conjugación a través del ciclopropano (p. ej., iminas derivadas de la 2-fenilciclopropanamina, **3d-f**) sí son capaces de dar la transposición si se excita la cola de la banda en torno a 250 nm, que se extiende más allá de los 300 nm (el filtro de Pyrex corta a 290 nm), por lo que en estos casos ha de existir algún elemento más que considerar, probablemente relacionado con cambios en la estructura electrónica asociados a esa conjugación a través del ciclopropano.

4.2.3. Cálculos sobre el modelo básico de *N*-ciclopropilimina

El camino de mínima energía (MEP) de los estados excitados del modelo **m1** se muestra en la Figura 4.22. En esta parte del camino de reacción, el camino optimizado es el que transcurre por S_2 hasta la IC S_2/S_1 , a partir de la cual se optimiza en S_1 . Los otros valores representados para S_0 y S_2 o S_1 , en cada parte, son los que arroja el cálculo para el estado que se ha optimizado, pero no suponen por sí mismos caminos optimizados. En el Cuadro 4.7 se recogen los valores de energía calculados para los puntos principales de ese diagrama. (En el Apéndice B se detallan los puntos calculados para esos caminos y las coordenadas atómicas de las geometrías optimizadas.)

Tras la absorción de luz (FC, región de Franck–Condon), se puebla el S_2 a través de una transición $\pi-\pi^*$. La energía de la transición vertical es bastante elevada, de unas 170 kcal/mol. Como se verá más adelante, la inclusión de grupos en la estructura (en especial, grupos fenilo conjugados) rebaja considerablemente este salto. La excitación implica una redistribución de la carga en FC, que supone una disminución de carga negativa en el ciclopropano y un aumento en la imina (Figura 4.23). Una vez que se ha iniciado la separación de C1 y C2, el acoplamiento entre orbitales permite la ocupación del orbital σ^* del ciclopropano, lo que posibilita la estabilización por elongación del enlace C1–C2 a medida que se avanza en el camino de relajación de S_2 , hasta producirse su ruptura en última instancia. En esta parte de la superficie de energía potencial S_2 tiene una naturaleza iónica, mientras que S_1 presenta carácter de birradical, como se desprende de las ocupaciones electrónicas de los orbitales



FC: región de Franck–Condon

IC S_2/S_1 : intersección cónica entre S_2 y S_1

IC S_1/S_0 : intersección cónica entre S_1 y S_0

Estructura	Distancia C1–C2 (Å)	Distancia C2–C5 (Å)
FC	1,53	3,61
IC S_2/S_1	1,92	3,68
IC S_1/S_0	2,45	3,57

Figura 4.22: caminos de mínima energía (MEP) desde FC hasta IC S_1/S_0 en **m1** (en negro se han marcado arbitrariamente dos hidrógenos, para que pueda seguirse la estereoquímica).

Cuadro 4.7: energías de las estructuras calculadas en el modelo **m1**.

Estructura	Estado	CASSCF ^a	CASPT2(*) ^b	ΔE^c
FC	S ₂	-209,647581	-210,362940(0,78)	170,2
	S ₁	-209,758324	-210,438349(0,81)	122,8
	S ₀	-209,997202	-210,634096(0,82)	0,0
IC S ₂ /S ₁	S ₂	-209,784893	-210,431153(0,81)	127,3
	S ₁	-209,785050	-210,431155(0,81)	127,3
	S ₀	-209,797808	-210,453598(0,81)	113,3
IC S ₁ /S ₀	S ₂	-209,704761	-210,369320(0,79)	166,1
	S ₁	-209,802144	-210,450758(0,81)	115,0
	S ₀	-209,802150	-210,458209(0,82)	110,4
Pirrolina	S ₀	-210,041545	-210,675892(0,82)	-26,2

(*) Entre paréntesis, el *reference weight*; es un parámetro de la bondad del cálculo: si los valores para los tres estados son similares (en un rango de $\approx 10\%$), el cálculo está equilibrado respecto del tratamiento de la correlación electrónica y los valores de energía obtenidos son correctos.

a) Energía obtenida en el cálculo CASSCF (6,5) con un conjunto de base 6-31G* optimizando la geometría, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

b) Energía obtenida en el cálculo CASPT2 (6,5) con un conjunto de base 6-31G* empleando la geometría optimizada por el cálculo CASSCF, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

c) ΔE relativo a la energía de S₀ en el punto de partida (FC), en kcal/mol, a partir del cálculo CASPT2.

del espacio activo: aproximadamente, hay tres orbitales ocupados con tres electrones en la zona de C1NC5 (lo que constituye una especie de radical alílico) y un orbital semiocupado en C2 (a modo de «radical» aislado). El orbital no enlazante del N permanece ocupado por su par electrónico.

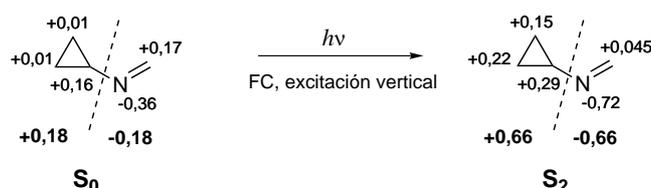


Figura 4.23: distribución de cargas de Mulliken en el modelo **m1** antes y después de la excitación vertical.

A medida que σ^* se va poblando, S_2 se estabiliza y el salto energético entre S_2 y S_1 se reduce, hasta llegar al punto de intersección (cónica) de ambos estados excitados, IC S_2/S_1 , unas 43 kcal/mol por debajo de la energía de la excitación vertical. A partir de este punto, la coordenada de reacción (MEP) está dominada por la rotación del enlace N–C5, que en este punto pierde su naturaleza de doble enlace y puede girar libremente. La estabilización del «radical azaalílico» se logra por combinación de la rotación en torno a N–C5 y C1–N. De modo intuitivo, se podría entender este proceso como la transformación de un radical centrado en C1 en un radical deslocalizado por resonancia alílica, como se ilustra en la Figura 4.24. Geométricamente, en IC S_2/S_1 se conservan en parte las diferencias iniciales entre el enlace C1–N (que era simple en FC) y el enlace N–C5 (que era doble en FC). Los átomos implicados se encuentran en un mismo plano, con ángulos cercanos a los 120° correspondientes a la hibridación sp^2 , lo que permitiría la deslocalización (no obstante, los átomos todavía no han reajustado sus posiciones a esa situación). Por otro lado, en IC S_1/S_0 los enlaces C1–N y N–C5 son prácticamente iguales, lo que encaja con un «radical» de tipo azaalílico deslocalizado. En los ángulos, se observa una cierta piramidalización en torno al N, que suele ser habitual en estos sistemas.

Como resultado de estas modificaciones geométricas se produce una estabilización adicional de unas 15 kcal/mol (58 kcal/mol respecto de la energía de la excitación vertical) y se llega al punto de intersección cónica entre S_1 y S_0 . En la zona entre IC S_2/S_1 y IC S_1/S_0 , las estructuras tienen carácter de birradical, como se ha mencionado anteriormente.

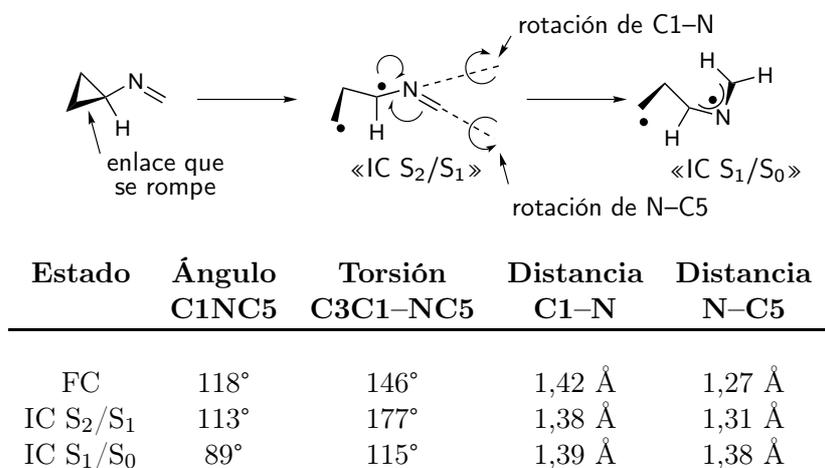


Figura 4.24: representación esquemática de la transición entre IC S₂/S₁ y IC S₁/S₀ en m1.

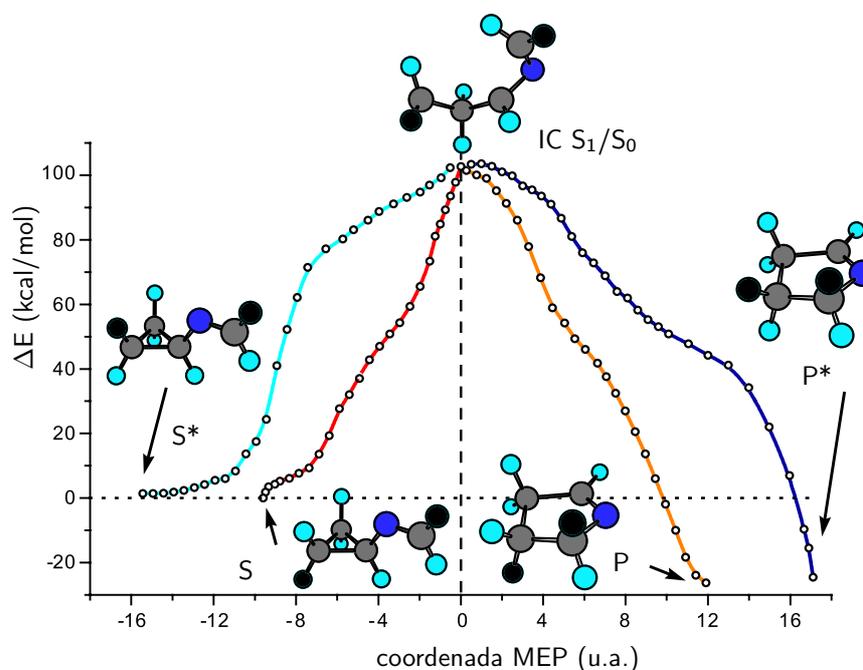
Por otro lado, la geometría de la IC S₁/S₀ a la que finalmente se llega depende de que la rotación sobre N-C5 ocurra en un sentido o en otro: si los sustituyentes unidos a C5 son iguales (H en este caso), ambos giros conducen a una misma IC S₁/S₀. Más adelante se contemplará el caso de sustituyentes diferentes, en el que aparecen dos posibles intersecciones cónicas.

La región de la superficie de energía potencial en las proximidades de la IC S₁/S₀ se caracteriza por lo llano de su perfil. Esta característica ha sido descrita previamente para reacciones semejantes (en la versión térmica de la transposición del sistema carbonado).²⁸ El libre giro en torno a cualquiera de los enlaces sencillos permite la ocurrencia de múltiples estructuras prácticamente isoenergéticas en esa zona, que conducen finalmente a los fotoproductos. Este hecho implica que los efectos dinámicos pueden ser relevantes, tanto más cuanto más alta sea la temperatura.

A partir de la IC S₁/S₀, son posibles varios caminos de relajación hacia las superficies de S₀ de los fotoproductos. En el caso de la formación de un ciclopropano, la estabilización desde IC S₁/S₀ es de unas 112 kcal/mol, mientras que en el caso de formación de la pirrolina hay una estabilización adicional de 26 kcal/mol, que responde a la mayor estabilidad termodinámica del ciclo de cinco miembros, no tensionado.

²⁸a) E. R. Davidson, J. J. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10543–10544.
b) M. Nendel, D. Sperling, O. Wiest, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3259–3268.

Para el modelo **m1**, se han encontrado cuatro caminos a partir de la IC S_1/S_0 , que se muestran en la Figura 4.25.



IC S_1/S_0 : intersección cónica entre S_1 y S_0

S: estructura de partida

S*: isómero de ciclopropano

P: pirrolina formada a través del camino más favorable energéticamente

P*: pirrolina formada a través del camino menos favorable energéticamente

Figura 4.25: caminos de mínima energía (MEP) desde IC S_1/S_0 hasta los foto-productos (en negro se han marcado arbitrariamente dos hidrógenos, para que pueda seguirse la estereoquímica).

Dos de los caminos calculados conectan la IC S_1/S_0 con la estructura de partida (para diferenciarlos, se les ha asignado la coordenada MEP negativa; Figura 4.25), pero cada uno a través de distintos caminos, en función del giro o no del C2–C3. Uno de ellos conduce al estado idéntico al inicial, mientras que el otro conduce al isómero de anillo de la estructura de *N*-ciclopropilimina (en este caso particular, ambas estructuras son iguales, no así los caminos; en las Figuras 4.22 y 4.25 se han marca-

do los H involucrados con color negro, con el fin de poner de manifiesto esta diferencia estereoquímica). Estos dos caminos se corresponden con el proceso de desactivación del estado excitado y con el de isomerización *cis/trans* del anillo de ciclopropano, ambos detectados experimentalmente en las *N*-ciclopropiliminas.

Los otros dos caminos (coordinada MEP positiva) conducen a la formación de 1-pirrolinas. Del mismo modo, la rotación en torno a C2–C3 es responsable de los dos caminos distintos, que en este caso conducen a la misma estructura, pero que reflejan la posibilidad de formación de los isómeros *cis/trans* de las pirrolinas, proceso que también se ha verificado experimentalmente.

Tal y como se refleja en la Figura 4.25, los cuatro posibles caminos tienen diferentes pendientes de descenso energético a partir de la intersección cónica, que implican la distinta probabilidad de que ocurra cada proceso asociado a esos caminos.²⁹ Claramente, el camino más favorable (es decir, el de mayor descenso de energía con un movimiento de los átomos más pequeño) es el que conduce a la desactivación del estado excitado hasta el punto inicial, lo que justifica el pequeño rendimiento cuántico medido para estas transformaciones³⁰ (véase la sección 4.1.3, página 88). También se justifica que los procesos de isomerización de anillo y de transposición a la pirrolina favorecida tengan un Φ semejante, tal y como se ha determinado experimentalmente. La justificación de la preferencia estereoquímica encontrada en la transposición (sustrato *trans* \rightsquigarrow pirrolina *trans*, sustrato *cis* \rightsquigarrow pirrolina *cis*; véase la sección 3.3.2 donde se trata la estereoquímica, página 52) claramente se deduce de la diferencia de pendiente entre las dos ramas que conducen a sendos productos, de acuerdo con el marcado (arbitrario) que se ha hecho de los H correspondientes, en negro.

De acuerdo con estos cálculos, la transposición a la pirrolina isómera, poco favorable energéticamente, ha de ser un proceso muy poco eficaz y, en principio, prácticamente descartable. Como se verá a continuación en la sección 4.2.4, la explicación de la formación de este producto (que en algunos casos se detecta experimentalmente en cantidades considerables) viene de la mano de la intervención de otra posible IC.

²⁹Con este tipo de cálculos sólo es posible una estimación cualitativa de la distribución de los fotoproductos. El análisis cuantitativo requeriría cálculos dinámicos de moléculas individuales sobre las superficies de potencial calculadas.

³⁰Además de este hecho, hay que sumar el efecto de la isomerización *Z:E* de la imina, que tendría sus propias superficies de energía potencial y su IC, y que disminuye aún más el Φ global.

Por último, cabe reseñar que la geometría de esta intersección cónica (Figura 4.26) se afecta por los sustituyentes sobre C5 y C2: la introducción de grupos voluminosos en esas posiciones, aunque no conduzca a interacciones estéricas en el estado fundamental, puede dar lugar a las mismas en la IC. En la Figura 4.26, si el H de C5 dirigido hacia «dentro» de la estructura es reemplazado por grupos más voluminosos, es posible la interacción estérica con otros grupos (en incluso con los hidrógenos) en C2 y C3. Por ejemplo, en el caso de *c-3f*, en C5 se situarían dos grupos fenilo, uno de los cuales estaría lo suficientemente próximo a C2 y C3 como para interactuar (Figura 4.27). Como consecuencia de esta interacción estérica, se puede inducir una rotación en el grupo metileno terminal (girando C2–C3) para estabilizar la geometría de la IC S_1/S_0 , que finalmente se traduce en un camino de isomerización del anillo facilitado, por estar ya iniciada la rotación del enlace C2–C3 al atravesar el vértice del embudo de la IC. Este efecto se ha observado experimentalmente en el caso de la imina *c-3f*, que se isomeriza a *t-3f* más rápidamente que la isomerización inversa $t-3f \rightsquigarrow c-3f$, lo que explica que ni *c-3f* ni *c-3e* (su caso es similar) se detecten en el transcurso de las irradiaciones de los correspondientes isómeros *trans*, *t-3f* y *t-3e* (véase la sección 4.1.2, página 76, al tratar la irradiación de *c-3f*).

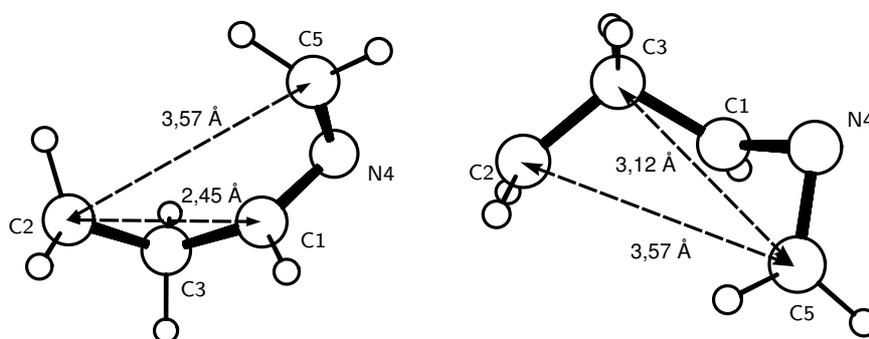


Figura 4.26: geometría de la IC S_1/S_0 del modelo **m1**.

4.2.4. Efecto de los sustituyentes en C5

Para analizar esta circunstancia, se realizaron cálculos empleando el modelo **m2**, que añade un grupo metilo sobre C5 respecto del modelo básico **m1**. Tal y como se ha señalado más arriba, la formación de la

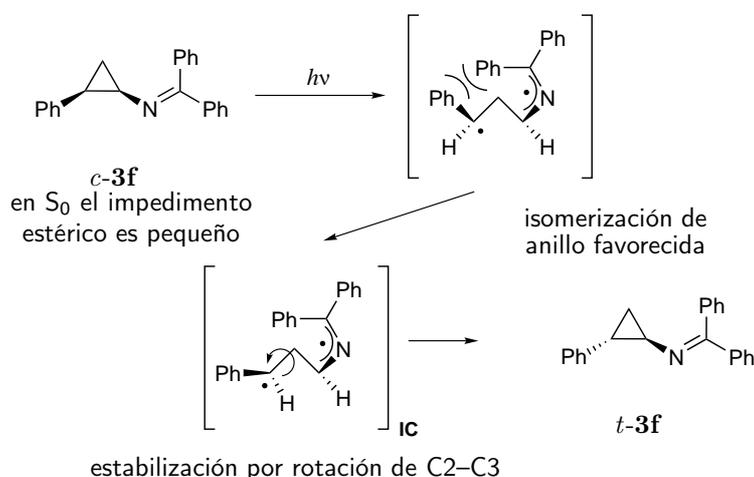


Figura 4.27: interacciones estéricas en la IC S_1/S_0 formada a partir de $c\text{-3f}$.

pirrolina isómera, no favorecida (transposición con inversión), se puede explicar también a partir de otra posible intersección cónica. Cuando los sustituyentes unidos a C5 son diferentes, surgen dos caminos a partir de la IC S_2/S_1 , en función de que el enlace N-C5 gire en un sentido o en otro. En la Figura 4.28 se ilustran los caminos de reacción calculados para **m2**, y en el Cuadro 4.8 se recogen los valores de energía calculados. Estos dos caminos conducen a sendas intersecciones cónicas entre S_1 y S_0 que difieren ligeramente en energía, siendo la menos estable la que presenta el grupo más voluminoso (de los dos unidos a C5) dirigido hacia el interior de la estructura, interaccionando con C2 y C3 (IC $S_1/S_0\text{-B}$, Figura 4.28).

La diferencia energética entre estas dos posibles intersecciones cónicas, de unas 25 kcal/mol, es función directa de la diferencia en requerimiento estérico de los sustituyentes unidos a C5 (en este caso, del grupo metilo C6 y el H unido a C5). Si los sustituyentes son iguales (en **m1**, por ejemplo) sólo interviene una IC, por coincidencia de «A» y «B». Algo similar ocurre si la diferencia en requerimiento estérico es muy acusada: la diferencia energética es muy grande y sólo intervendrá la IC más estable.

Así, si se aplica este modelo al caso de la molécula real $t\text{-3d}$, la diferencia se establece entre un hidrógeno y un grupo fenilo, lo que supone una diferencia energética grande. Así, en este caso sólo intervendrá una de las dos posibles IC (Figura 4.29). De este modo, la distribución de productos se ajustará bastante bien al esquema de la Figura 4.25, lo

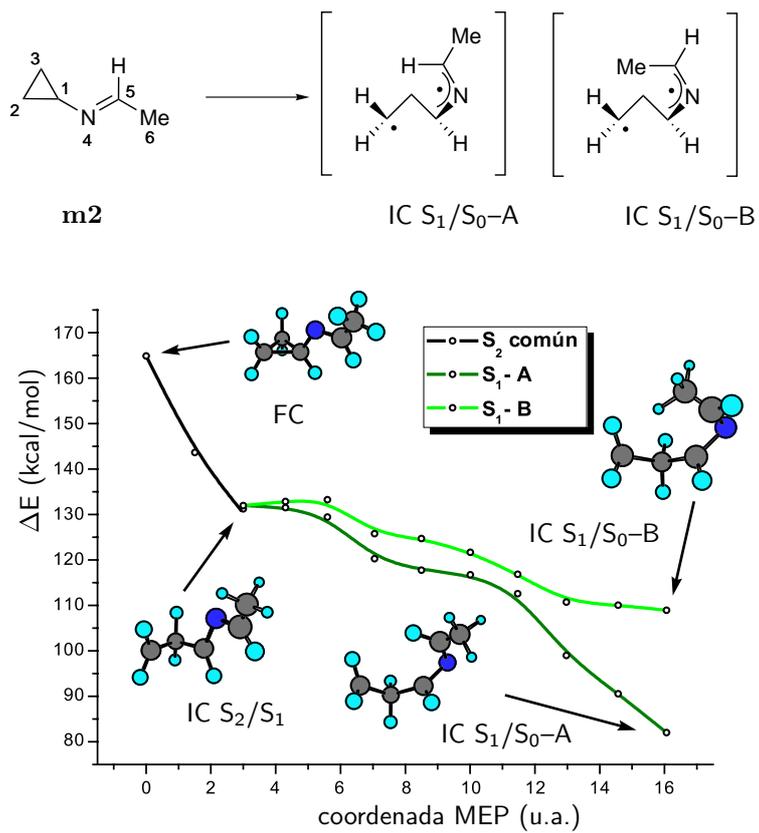


Figura 4.28: caminos MEP desde FC hasta las dos IC S₁/S₀ para el modelo **m2**.

Cuadro 4.8: energías de las estructuras calculadas en el modelo **m2**.

Estructura	Estado	CASSCF ^a	CASPT2(*) ^b	ΔE^c
FC	S ₂	-248,789198	-249,545860(0,75)	164,9
	S ₁	-248,841928	-249,608776(0,78)	125,4
	S ₀	-248,985532	-249,808664(0,79)	0,0
IC S ₂ /S ₁ -A	S ₂	-248,825770	-249,593496(0,77)	135,0 ^d
	S ₁	-248,825776	-249,594465(0,78)	134,4 ^d
	S ₀	-248,841002	-249,748683(0,79)	37,6
IC S ₂ /S ₁ -B	S ₂	-248,826527	-249,593308(0,73)	135,1 ^d
	S ₁	-248,826544	-249,598359(0,78)	132,0 ^d
	S ₀	-248,840682	-249,752381(0,80)	35,3
IC S ₁ /S ₀ -A	S ₂	-248,795743	-249,572825(0,78)	148,0
	S ₁	-248,838019	-249,634702(0,79)	109,2 ^d
	S ₀	-248,838073	-249,635039(0,79)	108,9 ^d
IC S ₁ /S ₀ -B	S ₂	-248,795836	-249,540126(0,78)	168,5
	S ₁	-248,844215	-249,673349(0,78)	84,9 ^d
	S ₀	-248,844239	-249,677916(0,79)	82,0 ^d

(*) Entre paréntesis, el *reference weight*; véase la explicación del Cuadro 4.7, página 108.

a) Energía obtenida en el cálculo CASSCF (6,5) con un conjunto de base 6-31G* optimizando la geometría, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

b) Energía obtenida en el cálculo CASPT2 (6,5) con un conjunto de base 6-31G* empleando la geometría optimizada por el cálculo CASSCF, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

c) ΔE relativo a la energía de S₀ en el punto de partida (FC), en kcal/mol, a partir del cálculo CASPT2.

d) En los puntos de IC (tanto «A» como «B») ha de producirse una coincidencia de los valores de energía de dos estados, por definición. En estos casos, han de examinarse los valores de energía CASSCF. Las energías CASPT2, aunque más exactas, no se calculan optimizando la geometría, por lo que aparecen las pequeñas diferencias energéticas que se observan en la última columna.

que concuerda con lo observado experimentalmente (desactivación importante — Φ pequeño—, isomerización y transposición a la pirrolina *trans* relativamente eficaces, y transposición a la pirrolina *cis* prácticamente ausente, de modo que su aparición a tiempos largos se justificaría a través de la isomerización previa del anillo). El esquema es análogo para *c-3d*, invirtiendo los términos.

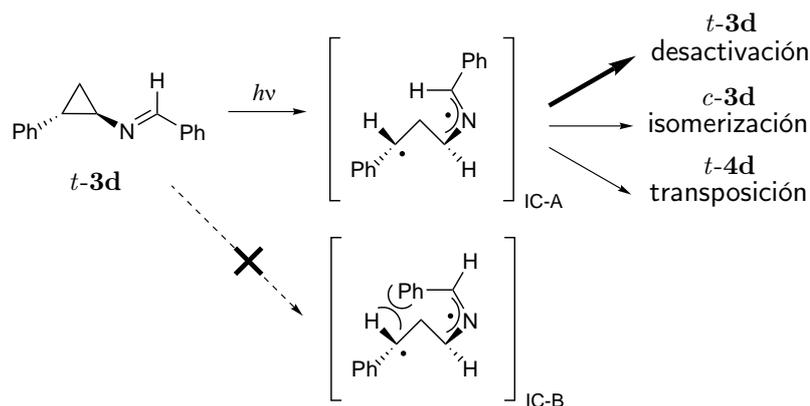
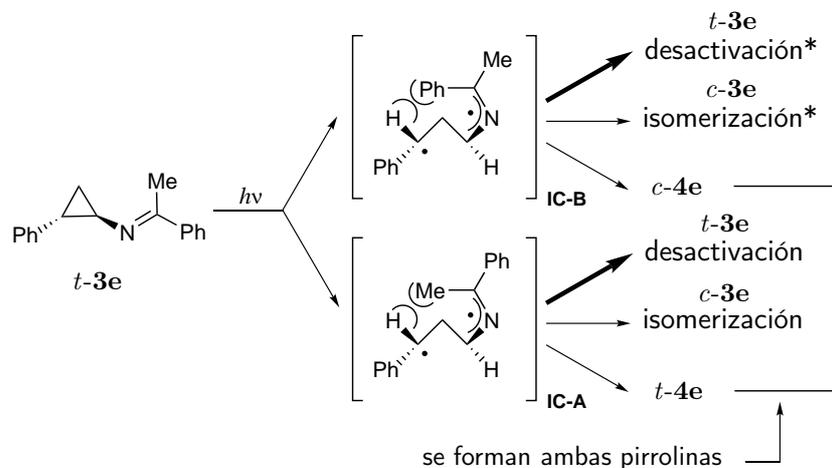


Figura 4.29: modelo de IC S_1/S_0 aplicado al compuesto *t-3d*.

En el caso de *t-3e*, sin embargo, las dos IC posibles tendrán energías similares, dado que el requerimiento estérico de un grupo metilo y uno fenilo es semejante.³¹ Las dos intersecciones cónicas (como en el modelo **m2**, Figura 4.28) estarán en este caso bastante más próximas entre sí, aproximándose al modelo **m1**. (Figura 4.22).

Cada una de esas IC tendrá sus correspondientes cuatro ramas que conducen a los fotoproductos, como las de la Figura 4.25, pero teniendo en cuenta que cada IC conduce a los productos de estereoquímica inversa respecto de los de la otra intersección. Considerando en este caso que las dos IC, A y B, participan de modo similar en el proceso, puede explicarse la reactividad observada en *t-3e*: pequeño Φ (lo que es general para todos los casos) y una selectividad muy moderada, dado que ambas ramas de transposición «favorecida», a partir de sendas IC (A y B), son caminos muy similares energéticamente, a pesar de que conducen a isómeros contrarios de la 1-pirrolina (Figura 4.30).

³¹P. ej., en ciclohexanos monosustituídos, $-\Delta G$ entre el conformero axial y el ecuatorial es de 1,8 kcal/mol para el grupo metilo y 2,9 kcal/mol para el fenilo, lo que supone un requerimiento estérico ligeramente superior para el grupo fenilo. F. A. Ca-



(*): en los procesos de desactivación e isomerización a partir de la IC S_1/S_0 -B, se forma el correspondiente isómero *Z* de la *N*-ciclopropilimina, que de modo eficaz pasa al *E* por vía térmica.

Figura 4.30: modelo de IC S_1/S_0 aplicado al compuesto *t-3e*.

Grupo fenilo unido a C5

En este caso, la estructura es la correspondiente al compuesto real **3a**. Para este cálculo, el espacio activo se amplía a 12 electrones en 11 orbitales, de modo que se incluye al grupo fenilo adicional. Se calcularon las energías de los estados S_2 , S_1 y S_0 en la región FC (Cuadro 4.9), lo que permite compararlas con las del modelo básico **m1**. Se observa como la energía de la transición vertical disminuye notablemente, quedando en unas 125 kcal/mol, 45 kcal/mol menos que en **m1**, lo que se asocia al efecto del grupo fenilo conjugado con la imina, que disminuye la energía de la absorción UV. Como ya se ha expuesto anteriormente, para el sustrato **3a** se realizó el cálculo del espectro de absorción UV, encontrándose un buen acuerdo entre el resultado teórico y el experimental.

4.2.5. Efecto de los sustituyentes sobre el ciclopropano

Con objeto de estudiar el efecto de la naturaleza y la posición de los sustituyentes unidos al ciclopropano, se realizaron cálculos sobre los modelos **m3**, **m4** y **m5**. En estos casos, se calcularon las energías de los estados S_2 , S_1 y S_0 en la región FC (Cuadro 4.10) para realizar una

rey, R. J. Sundberg, *Advanced organic chemistry. Part A: structure and mechanisms*, Plenum Press 1990, 3ª edición, ISBN 0-306-43440-7, cap. 3, p. 135.

Cuadro 4.9: energías de las estructuras calculadas en la región FC para la estructura de **3a**.

Estado	CASSCF ^a	CASPT2(*) ^b	ΔE^c
S ₂	-439,508765	-440,775074(0,64)	125,5
S ₁	-439.809153	-440,821739(0,64)	96,2
S ₀	-439.251884	-440,975073(0,69)	0,0

(*) Entre paréntesis, el *reference weight*; véase la explicación en el Cuadro 4.7, página 108.

a) Energía obtenida en el cálculo CASSCF (12,11) con un conjunto de base 6-31G* optimizando la geometría, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

b) Energía obtenida en el cálculo CASPT2 (12,11) con un conjunto de base 6-31G* empleando la geometría optimizada por el cálculo CASSCF, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

c) ΔE relativo a la energía de S₀ en el punto de partida (FC), en kcal/mol, a partir del cálculo CASPT2.

comparación de las energías de la transición vertical. Para **m3** y **m4**, el espacio activo se amplía para incluir el grupo fenilo.

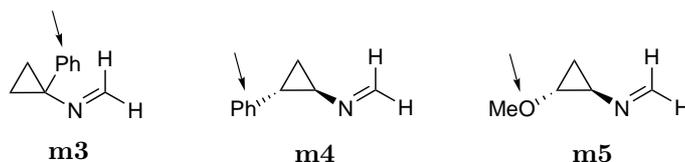
En el caso del modelo **m3**, se observa que la influencia del grupo fenilo unido a C1 es pequeña, siendo su transición muy similar a la del modelo básico **m1**. En esta posición, la falta de conjugación eficaz de ese fenilo con el resto de la molécula puede explicar este resultado, que además tiene su correlato con las observaciones experimentales realizadas en las *N*-ciclopropiliminas con este tipo de sustitución, cuyo comportamiento es bastante similar al de los sustratos no sustituidos en el ciclopropano.

En los casos de los modelos **m4** y **m5**, sustituidos en C2, sí se observa una disminución de la energía de la transición (de unas 20 kcal/mol), que además parece ser independiente de la naturaleza del sustituyente (es prácticamente igual en ambos casos: un grupo fenilo frente a un grupo metoxi).

Efecto de la posición del sustituyente en C2

Así como la naturaleza y la posición de los grupos sobre C5 tienen una influencia importante sobre los caminos de reacción, el tipo de sustituyente unido a C2 no afecta en gran medida al proceso más allá del efecto director de la regioquímica (la sustitución del ciclopropano determina qué enlace del ciclo se abre, independientemente de la naturaleza

Cuadro 4.10: energías de las estructuras calculadas en la región FC para los modelos **m3**, **m4** y **m5**.



Estructura	Estado	CASSCF ^a	CASPT2(*) ^b	ΔE^c
FC- m3	S ₂	-439,167710	-440,681465(0,62)	180,5
	S ₁	-439,323259	-440,793329(0,62)	110,3
	S ₀	-439,515104	-440,969078(0,69)	0,0
FC- m4	S ₂	-439,212599	-440,722705(0,65)	152,6
	S ₁	-439,305440	-440,793353(0,68)	108,3
	S ₀	-439,487208	-440,965879(0,69)	0,0
FC- m5	S ₂	-323,511743	-324,562399(0,71)	153,1
	S ₁	-323,628674	-324,625404(0,76)	113,6
	S ₀	-323,829323	-324,806425(0,77)	0,0

(*) Entre paréntesis, el *reference weight*; véase la explicación en el Cuadro 4.7, página 108.

a) Energía obtenida en el cálculo CASSCF —(6,5) para **m5**; (12,11) para **m3** y **m4**— con un conjunto de base 6-31G* optimizando la geometría, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

b) Energía obtenida en el cálculo CASPT2 —(6,5) para **m5**; (12,11) para **m3** y **m4**— con un conjunto de base 6-31G* empleando la geometría optimizada por el cálculo CASSCF, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

c) ΔE relativo a la energía de S₀ en el punto de partida (FC), en kcal/mol, a partir del cálculo CASPT2.

del sustituyente; véase la sección 3.3.2 al tratar la regioquímica, página 51).

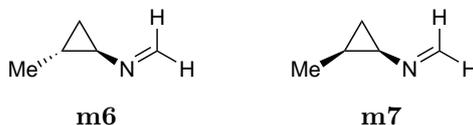
Para evaluar el efecto de la posición del sustituyente unido a C2 se calcularon algunos puntos críticos para los modelos **m6** y **m7**, que añaden un grupo metilo en *trans* o en *cis*, respectivamente, sobre el C2 del modelo básico **m1**. Los resultados se muestran en el Cuadro 4.11.

La comparación de las energías de **m6** y **m7** en el estado fundamental, revela que hay una diferencia de unas 9 kcal/mol en favor del isómero *trans*, más estable. Sin embargo, al llegar al punto de IC S_1/S_0 , que resulta determinante en la distribución de los fotoproductos, las energías son prácticamente idénticas (59,5 kcal/mol en ambos casos, tomando la media de los valores de energía CASPT2 para S_1 y S_0), por lo que el efecto de la posición del sustituyente en C2 parece poco relevante y es de esperar un comportamiento muy similar en estos sistemas isómeros. Este es el caso de los sustratos *t-3d* y *c-3d*: cada uno de ellos se transpone e isomeriza con una selectividad «simétrica» respecto de su isómero, de modo que en ambos casos se manifiesta la preferencia *trans*↔*trans* y *cis*↔*cis* con unas velocidades muy similares (Figura 4.31, en la que se puede asumir que el grosor de las líneas es proporcional a la eficacia del proceso). En el caso de la IC derivada de *c-3d*, se podría pensar en cierta interacción estérica entre el grupo fenilo en C5 y el H unido a C5, pero examinando la geometría de la IC S_1/S_0 calculada para **m1** (Figura 4.26), se observa que la orientación «hacia afuera» del enlace C2–H implicado permite a ese grupo fenilo mantenerse alejado del H en C5, pudiendo además girar de modo que presente el plano del fenilo hacia ese H sin que eso suponga otras interacciones adicionales.

Si comparamos los valores de energías calculados para **m6** y **m7** con las del sistema básico **m1**, se observa una disminución en la transición vertical $S_0 \rightarrow S_2$ (de unas 11 kcal/mol para **m6**; 15 kcal/mol para **m7**). El efecto es aún más pronunciado al comparar las IC S_1/S_0 (la diferencia respecto de la de **m1** es de unas 53 kcal/mol en **m6** y de 63 kcal/mol en **m7**). Este efecto se puede asociar a la estabilización que crea el sustituyente adicional (estabilización de un radical secundario sobre C2 en **m6** y **m7** frente al radical primario en **m1**). Esta importante estabilización es la responsable de la regioespecificidad encontrada en la transposición.

Sustituyentes sobre C3

El estudio de la sustitución en este carbono se reduce a los derivados con el ciclopropano trisustituido, siendo además el sustituyente sobre C3

Cuadro 4.11: energías de las estructuras calculadas en los modelos **m6** y **m7**.

Estructura	Estado	CASSCF ^a	CASPT2(*) ^b	ΔE^c
m6	FC	-248,691257	-249,487536(0,77)	159,2
	S ₁	-248,795238	-249,577845(0,77)	102,6
	S ₀	-248,920225	-249,741289(0,79)	0,0
m6	IC S ₁ /S ₀	-248,754412	-249,521933(0,76)	137,6
	S ₁	-248,840574	-249,643298(0,77)	61,5 ^d
	S ₀	-248,840682	-249,648171(0,79)	58,4 ^d
m7	FC	-248,692624	-249,479423(0,76)	164,3
	S ₁	-248,795004	-249,589456(0,77)	95,3
	S ₀	-248,918182	-249,726309(0,79)	9,4
m7	IC S ₁ /S ₀	-248,761464	-249,529941(0,75)	132,6
	S ₁	-248,839954	-249,644127(0,77)	61,0 ^d
	S ₀	-248,840033	-249,647544(0,79)	58,8 ^d

(*) Entre paréntesis, el *reference weight*; véase la explicación en el Cuadro 4.7, página 108.

a) Energía obtenida en el cálculo CASSCF (6,5) con un conjunto de base 6-31G* optimizando la geometría, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

b) Energía obtenida en el cálculo CASPT2 (6,5) con un conjunto de base 6-31G* empleando la geometría optimizada por el cálculo CASSCF, en Hartrees. Véase el apéndice B para más detalles.

c) ΔE relativo a la energía de S₀ de **m6** en el punto de partida (FC), en kcal/mol, a partir del cálculo CASPT2.

d) En los puntos de IC S₁/S₀ (tanto en **m6** como en **m7**) ha de producirse una coincidencia de los valores de energía de S₁ y S₀ por definición. En estos casos, han de examinarse los valores de energía CASSCF. Las energías CASPT2, aunque más exactas, no se calculan optimizando la geometría, por lo que aparecen las pequeñas diferencias energéticas que se observan en la última columna.

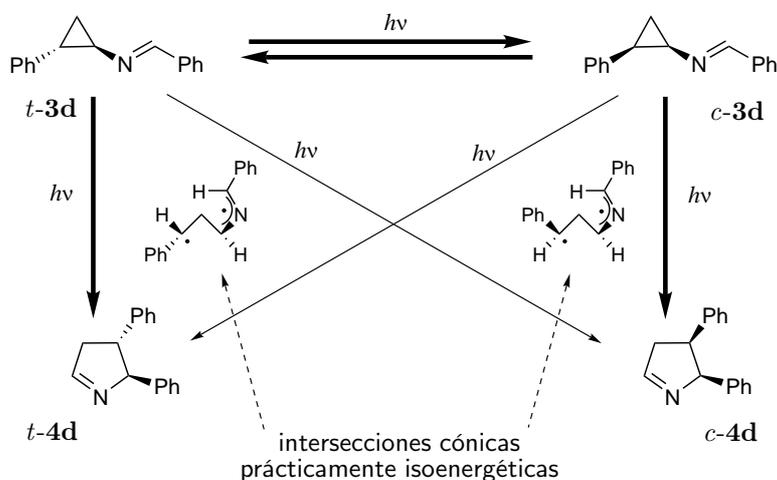


Figura 4.31: fototransformaciones en *t-3d* y *c-3d* a través de sus IC S_1/S_0 .

el menos activante de la apertura del ciclopropano (de acuerdo con el convenio adoptado en este estudio, el enlace que se rompe es el C1–C2). Este es el caso de la *N*-ciclopropilimina *t-3p*, que posee dos grupos metilo geminales unidos a C3, frente a un fenilo en C2.³² Como se señaló previamente (véase la sección 3.3.4, página 58), este compuesto es capaz de experimentar la isomerización del ciclopropano, pero no se ha detectado la transposición. Este parece ser un efecto bastante general, teniendo en cuenta otros precedentes de la bibliografía, asociado a la presencia de esos grupos metilos (u otros grupos suficientemente voluminosos) sobre C3.

Con objeto de estudiar este efecto, se analizó la influencia de la inclusión de dos metilos sobre C3 en la estructura de la IC S_1/S_0 calculada en el modelo básico **m1**. Tras la optimización de la correspondiente IC S_1/S_0 , se observa una reducción en la distancia C1–C2, que se reduce de 2,45 Å a 2,38 Å (Figura 4.32). Esta distorsión en la IC parece lógica y puede entenderse en términos geométricos teniendo en cuenta que la interacción estérica de esos dos metilos con C1 y C2 (y sus sustituyentes) es menor cuanto más pequeño es el ángulo C1C3C2. Dicho de otro mo-

³²Implícitamente, se está suponiendo que el grupo fenilo activa más la apertura que los dos metilos. Sin embargo, dado que no se ha observado transposición, no puede asegurarse este punto. Por otro lado, dado que sí se ha observado la isomerización del ciclopropano, parece razonable que en este sistema opere una IC semejante a las estudiadas en el resto de modelos.

do, los sustituyentes vecinales se acomodan mejor sobre un ciclo pequeño que sobre uno grande, como se ilustra en la Figura 4.32.

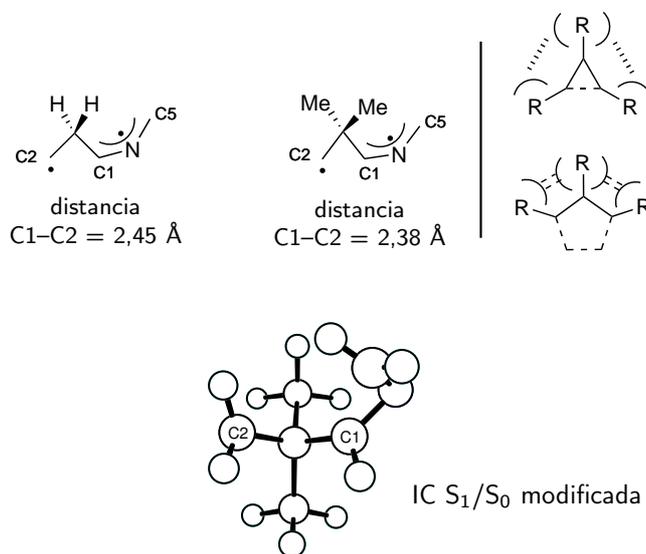


Figura 4.32: reducción de la distancia C1-C2 al introducir grupos sobre C3.

De este modo, en las estructuras con grupos voluminosos unidos a C3, al atravesar la región en torno al vértice de la IC S₁/S₀, que resulta determinante en la distribución de los productos, los carbonos C1 y C2 se hayan más próximos. Esto aumenta la interacción C1-C2 y facilita los caminos de reacción que forman ciclopropanos frente al cierre por C2-C5 que conduce a las pirrolinas, lo que concuerda con las observaciones experimentales. En la Figura 4.33 se aplica este esquema al compuesto *t*-**3p**. A la inversa, modificaciones estructurales que conduzcan al alejamiento de estos dos carbonos deberían favorecer la competencia entre la formación de ciclos de tres y de cinco miembros, y por tanto la observación de la transposición, siempre que no existan otras alternativas geométricas más accesibles.³³

³³Por ejemplo, en el caso de *c*-**3f**, se da una interacción estérica entre los grupos fenilo sobre C2 y C5 que indirectamente debería alejar C1 de C2 (Figura 4.27). En este caso, sin embargo, parece que el sistema se relaja más fácilmente por rotación del C3-C2, lo que indirectamente aleja los fenilos, justificándose así el mayor Φ de isomerización observado en este caso, sin que el Φ de transposición varíe notablemente.

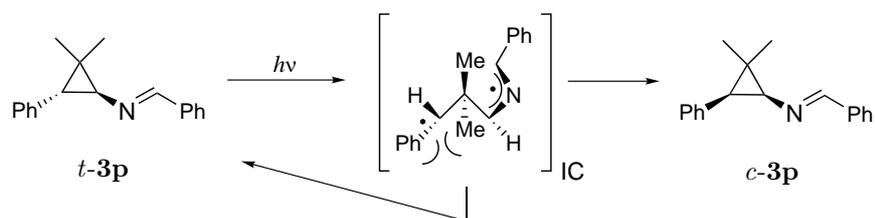


Figura 4.33: modelo de IC S_1/S_0 aplicado al compuesto $t\text{-3p}$.

En cuanto a la distancia C2–C5 en la IC modificada, tras su optimización se observa también una aproximación, reduciéndose la distancia de 3,57 Å (en **m1**) a 3,41 Å, lo que es una consecuencia indirecta del acercamiento de C2 y C1. Sin embargo, esto parece indicar que la presencia de los grupos metilo no impide la aproximación de C2 y C5 para formar el ciclo de cinco miembros de la pirrolina, que podría ser otra explicación para la ausencia de reactividad de sistemas como $t\text{-3p}$. Así, la propuesta inicial parece ser la única que explica lo observado. No obstante, esta es sólo una hipótesis plausible que explica la ausencia de transposición en este tipo de sistemas trisustituídos, no siendo descartables otras posibilidades.

4.3. Conclusiones acerca del mecanismo

Las observaciones experimentales realizadas con objeto de obtener información mecanística no han sido capaces de resolver el problema por sí mismas, pero suponen una importante base empírica sobre la que sustentar el estudio teórico. Por otro lado, dado el nivel relativamente alto de los cálculos, la información cualitativa que se desprende de ellos resulta bastante fiable. Combinando ambos estudios, es posible plantear una propuesta mecanística completa que dé cuenta de todas las características observadas en la fototransposición de las *N*-ciclopropiliminas.

En la Figura 4.34 se muestra un esquema global del proceso fotoquímico, de acuerdo con los resultados del estudio computacional: tras la absorción de un fotón que conduce al estado excitado S_2 , se produce la ruptura de uno de los enlaces del ciclopropano (el más activado). El sistema se relaja a través de una zona de S_1 que podría asimilarse a un birradical intermedio (sin embargo, no existe ningún mínimo ni en esa parte del camino ni en ninguna otra). Intuitivamente, se podrían visualizar los cambios conformacionales en esta zona como el paso de un «1,3-birradical» a un «birradical» con una parte estabilizada por resonancia de tipo alílica. Finalmente, se produce la desexcitación hasta los estados fundamentales S_0 , siendo el punto de intersección cónica S_1/S_0 el determinante de la distribución de productos. En función de que giren o no los enlaces C2–C3 y C1–C3 a partir de ese punto, aparecen los cuatro caminos posibles, condicionados por su diferente pendiente de descenso energético. Este esquema es bastante general para todos los sistemas, con la salvedad de los sistemas con dos grupos distintos unidos a C5, en los que aparecen dos IC S_1/S_0 , más o menos separadas energéticamente (sección 4.2.4, página 113). En función del salto energético entre ellas, bien intervendrá la más estable de modo exclusivo, resultando en un esquema análogo al de la Figura 4.34, o bien las dos intersecciones cónicas contribuirán en la formación de los productos.

De acuerdo con este esquema general, no parece posible encuadrar esta reacción dentro de los modelos mecanísticos más «tradicionales». El dilema proceso concertado–proceso por pasos no es aplicable en su sentido más ortodoxo. Si se clasifica como reacción por pasos, a través de un birradical, hay que identificar este último con la región entre la IC S_2/S_1 y la IC S_1/S_0 , en la que no existe ningún mínimo de energía, por lo que ese «birradical» pierde su entidad como intermedio de reacción. Por otro lado, bajo el punto de vista de las reacciones concertadas, aunque no existe ningún mínimo de energía en todo el camino y, por tanto,

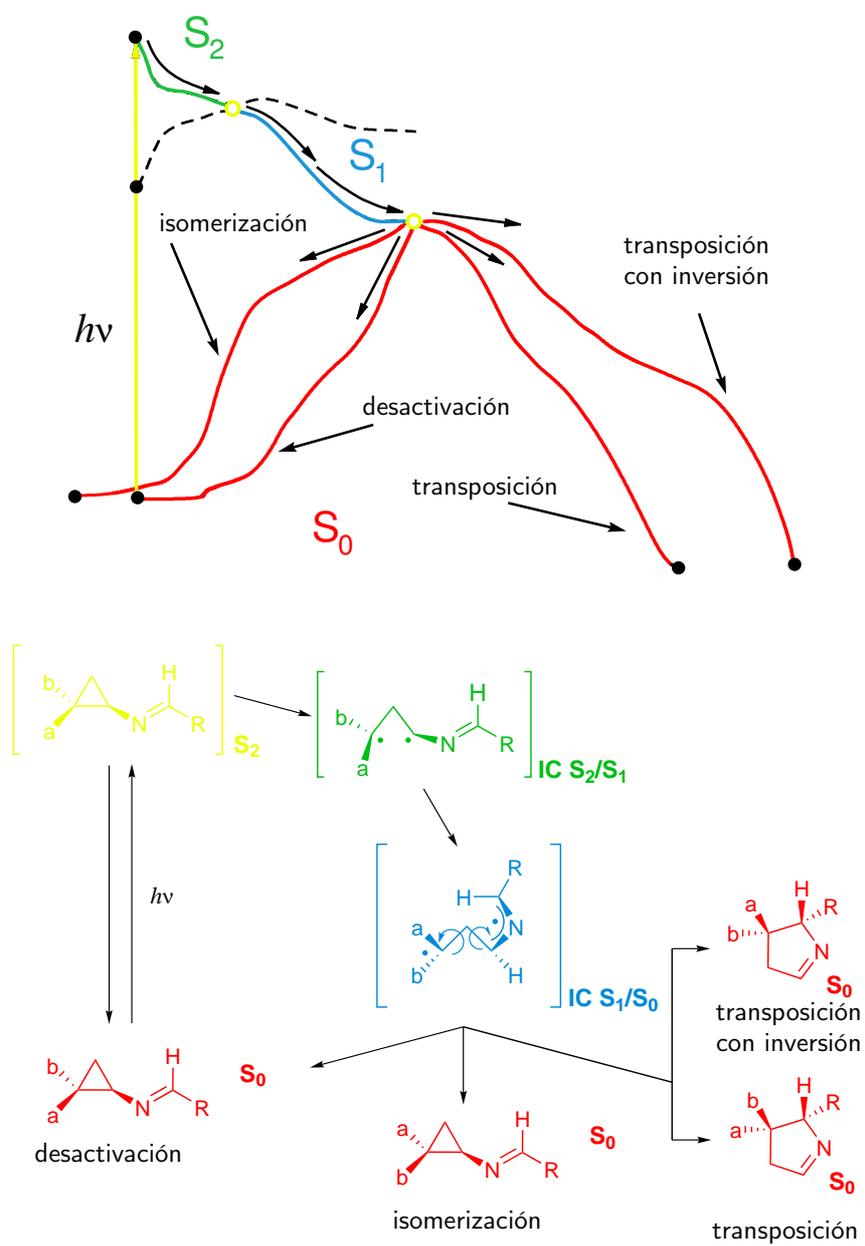


Figura 4.34: representación esquemática del proceso fotoquímico global.

no hay intermedio de reacción, no podemos hablar de proceso concertado ya que la formación de nuevos enlaces se inicia después de que se haya roto completamente el enlace del ciclopropano, no existiendo ninguna energía asociada a la simultaneidad de esos procesos elementales (la estabilización característica de los procesos concertados).

Lo más indicado en este caso parece ser hablar de reacción directa, lo que indica simplemente la ausencia de intermedios de reacción, aunque en las «estructuras intermediarias» del proceso predomina el carácter birradicálico. Como consecuencia de la ausencia de intermedios que puedan producir equilibración de conformaciones, es posible encontrar selectividad en el proceso, debido a las interacciones orbitálicas y los movimientos atómicos internos que conducen a los distintos caminos de reacción descritos. No obstante, esta circunstancia ha de estar bastante influenciada por los efectos dinámicos. En efecto, en las reacciones térmicas de los vinilciclopropanos (en las *N*-ciclopropiliminas todo indica que la situación es análoga) éstos efectos parecen ser los responsables últimos de la selectividad encontrada, mientras que en la fotorreacción, que se produce a temperatura ambiente, sí parece razonable que las superficies de energía potencial descritas y las intersecciones cónicas que las relacionan sean los principales determinantes de esa selectividad, siendo de importancia menor los efectos vibracionales (dinámica).

Este estudio computacional pone de manifiesto la importancia de las intersecciones cónicas en las reacciones fotoquímicas y cómo su estructura determina el transcurso de una fotorreacción. En este caso, la estructura de la IC S_1/S_0 es la clave que explica la eficacia de la transposición, la distribución de productos, la estereoquímica de los mismos, la eficacia relativa entre la transposición y la isomerización de anillo, etc.

Por último, cabe la posibilidad de una generalización de estas conclusiones a las transposiciones VCP-CP fotoquímicas. Como se ha visto, la influencia del N en la posición adyacente al ciclopropano es mínima; el orbital no enlazante casi no participa en el espacio activo en los cálculos realizados. Esta generalización requeriría nuevos experimentos y cálculos, pero es de esperar un gran número de similitudes con las conclusiones aquí presentadas, por lo que este modelo para la transposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina podría suponer una buena base para la comprensión de este tipo de fototransformaciones.

5

Parte experimental

En este capítulo, se describen los métodos de síntesis de los compuestos objeto de estudio, así como las condiciones de reacción a las que se sometieron. También se recogen los datos de caracterización de los sustratos empleados y de los productos obtenidos.

Consideraciones generales

Disolventes: para la síntesis de iminas, se emplearon tolueno y diclorometano de calidad, que se utilizaron sin purificación previa. Para las irradiaciones, en general se emplearon hexano y acetonitrilo, que se secaron en un destilador bajo atmósfera de argón, tras varias horas a reflujo (el hexano se secó con LiAlH_4 ; el acetonitrilo con CaH_2). Otros disolventes empleados puntualmente se emplearon de alta calidad y sin purificación previa, o bien fueron destilados y secados por los métodos usuales, en los casos requeridos.

Reactivos: los reactivos comerciales usados fueron del mayor grado de pureza posible y se utilizaron sin purificación previa.

Lámparas de fotólisis: se usaron lámparas de arco de Hg (media presión) de 125 W y de 400 W nominales (sólo se usaron éstas últimas en los experimentos referenciados), marca Photochemical Reactors. Para las irradiaciones en paralelo (reactor giratorio de carrusel) se

emplearon las lámparas de 400 W en conjunto con la gradilla giratoria (Applied Photophysics Ltd., modelo APQ40).

Dispositivo de pirólisis: se empleó un horno de pirólisis eléctrico Thermolyne 21100. Para el vacío se empleó una bomba rotatoria convencional y se usó un medidor de vacío digital tipo Pirani.

Técnicas analíticas:

UV-visible: los espectros de absorción molecular se realizaron en un espectrofotómetro de fila de diodos modelo HP 8451A. Se emplearon cubetas de cuarzo de 1 cm de paso óptico. Las disoluciones se realizaron en acetonitrilo y hexano. Los espectros representativos se han descrito en el cuerpo del texto (sección 3.2, página 42).

RMN: la medida de los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C se efectuó en un equipo Bruker ARX-300. Como disolvente deuterado se empleó el CDCl_3 . Los valores de desplazamientos químicos se expresan en ppm en la escala δ , respecto de una referencia interna de tetrametilsilano (TMS; $\delta = 0$). En el Apéndice A se recoge una selección de los espectros obtenidos.

Cromatografía: los análisis de cromatografía de gases se efectuaron en un cromatógrafo HP G1800B equipado con una columna HP-5. Para la cromatografía de capa fina se usaron cromatofolios de gel de sílice de 0,2 mm de espesor, con indicador ultravioleta (F_{254}).

EM: los análisis de espectrometría de masas se llevaron a cabo utilizando un equipo HP 5989B. Se utilizaron procedimientos de impacto electrónico o de ionización química por introducción vía CG. Entre paréntesis se indican las abundancias relativas en % respecto del pico base. Los análisis de ES (electrospray) se realizaron en el mismo equipo provisto de una interfase HP 59987A y se registraron en modo de ión positivo.

IR: los espectros de infrarrojo se obtuvieron de un espectrofotómetro Perkin-Elmer FT-IR Spectrum 1000, empleando los productos puros colocados entre láminas de film de polietileno.

Análisis elemental: los microanálisis se realizaron en un aparato CE Instruments EA-1110.

Punto de fusión: se realizó en un aparato Büchi modelo B-545, en tubos capilares y sin corrección.

Difracción de rayos X: el análisis de monocristales se realizó en un difractómetro Enraf Nonius de tres círculos, con geometría kappa y detector de área CCD.

Monocromador: se utilizó un monocromador de red de difracción Oriel Cornerstone 130 1/8m, alimentado por una lámpara de Hg(Xe) de 500 W del mismo fabricante colocada en una carcasa adecuada. Se empleó un filtro de agua para eliminar la radiación infrarroja antes de entrar al monocromador.

Polarimetría: las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro Perkin-Elmer 341, en celdas de 1 dm de longitud y 1 ml de capacidad, empleando la línea D del sodio como luz de análisis.

Fluorimetría: para las medidas de fluorescencia se utilizó un espectrofluorímetro Jobin-Yvon Horiba Fluorolog 3-22 Tau-3, que puede operar mediante la técnica de modulación de fase para medidas de tiempo de vida. La fuente de radiación es una lámpara de xenón de 450 W y dispone de doble monocromador (excitación y emisión).

Equipo de fotólisis de destello láser: se empleó el equipo del laboratorio del profesor Scaiano, en la Universidad de Ottawa. Se utilizó un láser de Nd-YAG en el tercer armónico (355 nm) o en el cuarto armónico (266 nm), que generan pulsos inferiores a los 10 ns, con energía por debajo de los 20 mJ/pulso. También se empleó un láser de excímero de HCl/Xe/Ne (308 nm, pulsos de ≈ 6 ns con energía por debajo de 90 mJ/pulso). Las señales de los transitorios se adquirieron mediante un osciloscopio digital Tetronix-2440 conectado a un ordenador, que controla el experimento. El sistema es operado por software escrito en el entorno labVIEW 3.1.1 de National Instruments. Otros aspectos de la técnica se han descrito previamente en la bibliografía.¹

¹J. C. Scaiano, M. Tanner, D. Weir, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4396–4403.

5.1. Síntesis de los precursores

A continuación, se describen los métodos generales empleados en la síntesis de los ácidos ciclopropanocarboxílicos y las ciclopropiliminas, precursores de las *N*-ciclopropiliminas estudiadas.

Síntesis de ácidos ciclopropanocarboxílicos

Se resumen brevemente los métodos generales que se han señalado previamente en el Cuadro 3.3, página 38.

Método general de ciclopropanación con diazoacetato de etilo²

Ejemplo de reacción con estireno: el diazoacetato de etilo (40 mmol, 4,56 g), comercial o preparado antes de su uso,³ se añade gota a gota sobre la correspondiente olefina (40 mmol, 4,16 g para el caso del estireno) pura o disuelta en una pequeña cantidad de tolueno, a la que previamente se ha añadido una cantidad catalítica de $\text{Cu}(\text{acac})_2$ ($\approx 0,1\%$ mol, 10 mg). Antes de la adición y durante la misma, el matraz se calienta en un baño de aceite a 120 °C. Inmediatamente se produce el desprendimiento de nitrógeno gaseoso. Una vez añadido todo el reactivo, se mantiene el calentamiento 2–3 horas. La purificación se realiza por destilación o por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano:acetato de etilo (8:2). El éster obtenido se saponifica con NaOH ⁴ en etanol/ H_2O a reflujo para obtener el carboxilato, que se protona con HCl al 20%. El ácido se extrae con éter y puede purificarse por cristalización en hexano:diclorometano (8:2), en los casos en que es sólido.

Método de ciclopropanación con difenildiazometano⁵

Preparación del difenildiazometano: en un matraz de 100 ml se colocan 1,3 g (6,6 mmol) de hidrazona de la benzofenona, $\approx 1,5$ g de Na_2SO_4 anhidro y 20 ml de éter etílico. Se agita a temperatura ambiente y se

²Adaptado de: C. Kaiser, J. Weinstock, M. P. Olmstead, *Org. Synth.* **1970**, 50, 94 (CV 6, p. 913).

³N. E. Searle, *Org. Synth.* **1963**, 36, 25 (CV 4, p. 424).

⁴Se emplea un ligero exceso si sólo hay un tipo de éster; en el caso de que haya isómeros *cis/trans*, se usan 0,6 equivalentes de la cantidad del isómero *trans* (medida por CG), que se hidroliza más rápidamente, y se separa el ácido *trans* del éster *cis*, que se termina de saponificar por separado.

⁵Adaptado de: H. M. Walborsky, F. M. Hornyak, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6026–6029.

añaden 0,5 ml de EtOH saturado con KOH, seguidos de 3,5 g de HgO amarillo. Se mantiene la agitación 75 minutos, se filtra (con cuidado en la eliminación de los residuos de Hg) y se evapora el éter a presión reducida. Se redissuelve en hexano (en unos 15–20 ml) y se emplea inmediatamente.

Ciclopropanación: la disolución de difenildiazometano en hexano se gotea lentamente sobre un ligero exceso de acrilato de etilo (8 mmol, 800 mg), calentado a 40 °C, observándose la desaparición progresiva del color morado del diazocompuesto. Una vez acabada la adición, se mantiene la agitación toda la noche (o hasta total desaparición del difenildiazometano). El éster así obtenido se hidroliza por el método general (ver más arriba) y se obtiene finalmente el ácido.

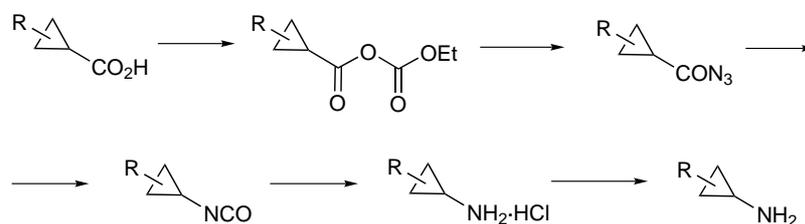
Método de ciclopropanación con isopropilidentrifetilfosfonio⁶

1,3 g (3 mmol) de yoduro de trifetilisopropilfosfonio se suspenden en 30 ml de THF seco en atmósfera de argón, a 0 °C. Se gotean lentamente sobre la suspensión 1,4 ml (3,5 mmol) de disolución 2,5 M de BuLi en hexanos y se mantiene la agitación durante 1 hora. A continuación se añaden 532 mg (2,8 mmol) de cinamato de isopropilo y se deja alcanzar la temperatura ambiente, manteniéndose la agitación 3 horas. Se añade entonces agua para la hidrólisis y se extrae la reacción con éter etílico. La fase orgánica se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose el éster en bruto. Éste se hidroliza por el método general y se obtiene finalmente el ácido.

Síntesis de ciclopropilaminas

Se resumen brevemente los métodos que se han señalado previamente en el Cuadro 3.2, página 37.

Método general de reacción de Curtius (modificación de Weinstock)⁷



⁶Adaptado de: A. Krief, P. Dubois, *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2691–2694.

⁷Adaptado de: C. Kaiser, J. Weinstock, *Org. Synth.* **1971**, 51, 48 (CV 6, p. 910).

Ejemplo de síntesis de la 2-fenilciclopropanamina: 970 mg del ácido 2-fenilciclopropanocarboxílico (6 mmol) se disuelven en 30 ml de acetona, se añaden 667 mg (6,6 mmol) de trietilamina y se enfría en baño de hielo, con buena agitación. Lentamente se gotean 780 mg (7,2 mmol) de cloroformiato de etilo y se deja que se forme el anhídrido mixto durante 10–15 minutos. A continuación se gotea una disolución de 780 mg (12 mmol) de azida de sodio en 6 ml de agua y se mantiene la agitación y la temperatura durante 30 minutos. La reacción se extrae con tolueno (3×20 ml) y se seca cuidadosamente con Na₂SO₄ anhidro. La disolución de la acilazida se calienta a reflujo durante 1 hora y se evapora el disolvente, obteniéndose el isocianato como un aceite. Se agita vigorosamente y se añaden 20 ml de ácido clorhídrico al 20 %, calentando a 80–100 °C hasta la hidrólisis completa del isocianato (3–8 horas).

La disolución acuosa del clorhidrato de la ciclopropilamina se filtra y se lava con éter si es necesario. Se neutraliza y se basifica (hasta pH >10) con NaOH concentrado y la amina se extrae con éter (3×20 ml). La fase orgánica se seca y se evapora el disolvente, obteniéndose la ciclopropilamina prácticamente pura.

Método de reacción de nitrilos con especies de Ti(II) (tipo reacción de Kulinkovich)⁸

Síntesis de la ciclopropilamina 2l: en un bulbo (tipo Schlenk) se crea una atmósfera inerte de argón y se añaden 470 mg (4 mmol) de cianuro de bencilo, 1,25 g (4,4 mmol) de isopropóxido de Ti(IV) y 25 ml de éter dietílico seco, con agitación a temperatura ambiente. Lentamente se gotean 2,67 ml (8 mmol) de una disolución 3M de bromuro de etilmagnesio en éter, y se mantiene la agitación 1 h. A continuación se gotean 1,14 g (8 mmol) de BF₃·Et₂O y se continúa la agitación media hora más. Finalmente, se añaden 20 ml de NaOH al 10 % para la hidrólisis y se extrae con éter etílico. La ciclopropilamina **2l** se puede purificar por cromatografía de columna «flash» o por extracción ácido–base (protonándola con HCl, lavando con éter o diclorometano y reextrayendo la amina libre tras basificar con NaOH).

⁸Tomado de: P. Bertus, J. Szymoniak, *Chem. Commun.* **2001**, 1792–1793.

5.2. Síntesis de *N*-ciclopropiliminas

Generalidades

Tal y como se ha comentado anteriormente, estas iminas se sintetizaron por el método general de condensación de la correspondiente amina con compuestos carbonílicos. Se emplearon para ello diferentes métodos que se describen con más detalle en adelante, en cada caso concreto. Fundamentalmente, el método de síntesis varía en función del compuesto carbonílico empleado. Así, mientras que los aldehídos reaccionan fácilmente, incluso a temperatura ambiente (p. ej., síntesis de *t*-**3d**), las cetonas requieren mayores temperaturas (en especial las diaril cetonas) u otras variaciones en el esquema de síntesis.

El esquema de síntesis general es el de la condensación con eliminación de agua, como ilustra la Figura 5.1.

Para el caso de las iminas de benzofenona, la modificación general más relevante es el empleo de la imina de la benzofenona, comercial, en lugar de la propia cetona, poco reactiva. De este modo, el producto de condensación es amoníaco (que se evapora fácilmente) y el equilibrio se desplaza sin dificultad. Para el caso de ciclopropilaminas con impedimento estérico y/o sensibles a la temperatura (p. ej., 1-fenilciclopropanamina), existe un método de síntesis de estos derivados de benzofenona bastante general y que permite la reacción a temperatura ambiente en disolución de diclorometano y transcurre con la precipitación del cloruro de amonio como producto de condensación⁹ (Figura 5.2).



Figura 5.1: condensación de aminas y aldehídos.

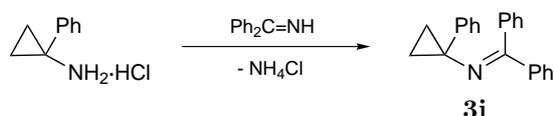
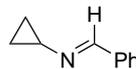


Figura 5.2: síntesis de iminas de benzofenona a temperatura ambiente.

⁹M. J. O'Donnell, R. L. Polt, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2663–2666.

***N*-[(1*E*)-Fenilmetilen]ciclopropanamina (**3a**)**

Peso molecular: 145,20
Fórmula empírica: C₁₀H₁₁N
Rendimiento: 98 %



285 mg de ciclopropilamina (5 mmol) y 530 mg de benzaldehído (5 mmol) se disuelven en 30 ml de diclorometano. Se añade ≈ 1 g de tamiz molecular de 3 Å y se agita a temperatura ambiente con agitación durante 2 h. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtienen 710 mg (4,9 mmol) de **3a** como un aceite incoloro prácticamente puro. En este caso, no es conveniente el calentamiento dada la volatilidad de la ciclopropilamina (p. eb.: 50 °C).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,88 (m, 2H); 0,98 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 7,37 (m, 3H); 7,65 (m, 2H); 8,42 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 8,8; 41,9; 127,5; 128,5; 130,0; 136,5; 158,4.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1635 (m) (C=N).

CG-EM: 145 (M, 52), 144 (78), 117 (100), 104 (22), 90 (93).

EM-ES(+): 146 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 82,72; H 7,64; N 9,65.

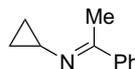
Análisis elemental encontrado: C 82,83; H 7,30; N 9,87.

***N*-[(1*E*)-1-Feniletiliden]ciclopropanamina (**3b**)**

Peso molecular: 159,23

Fórmula empírica: C₁₁H₁₃N

Rendimiento: 90 %



570 mg de ciclopropilamina (10 mmol) y 600 mg de acetofenona (5 mmol) se disuelven en 30 ml de tolueno. Se añade ≈ 1 g de tamiz molecular de 3 Å y se calienta a 80 °C con agitación durante 48 h, añadiéndose en este período cantidades adicionales de ciclopropilamina. El progreso de la reacción se sigue por cromatografía de capa fina. Una vez completada, tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtienen 716 mg (4,5 mmol) de **3b** como un aceite débilmente amarillento prácticamente puro. La elevada volatilidad de la amina en estas condiciones requiere emplear exceso de la misma, así como rebajar la temperatura respecto de las condiciones típicas (reflujo).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,98 (m, 4H); 2,40 (s 3H); 3,16 (m, 1H); 7,2-7,4 (m, 3H); 7,7-7,8 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 9,2; 34,2; 15,8; 126,4; 128,3; 129,1; 141,3; 163,4.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1628 (m) (C=N).

CG-EM: 159 (M, 51), 144 (73), 130 (73), 117 (30), 104 (100), 91 (48), 77 (42).

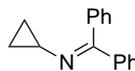
EM-ES(+): 160 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 82,97; H 8,23; N 8,80.

Análisis elemental encontrado: C 82,91; H 8,30; N 8,79.

***N*-(Difenilmetilén)ciclopropanamina (3c)**

Peso molecular: 221,30
Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N
Rendimiento: 94 %



570 mg de ciclopropilamina (10 mmol) y 905 mg de imina de la benzofenona (5 mmol) se disuelven en 30 ml de tolueno. Se añade ≈ 1 g de tamiz molecular de 3 Å y se calienta a 80 °C con agitación durante 48 h, añadiéndose en este período cantidades adicionales de ciclopropilamina. Tras filtrar y evaporar el disolvente, se obtienen 1,04 g (4,7 mmol) de **3c** como un aceite incoloro prácticamente puro. En este caso se aplica lo mismo que en el precedente en cuanto a la volatilidad de la ciclopropilamina, modificando ulteriormente el método con el empleo de la imina de la benzofenona.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,77 (m, 2H); 1,03 (m, 2H); 2,88 (m, 1H); 7,2-7,5 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 9,9; 35,8; 127,7; 127,8; 128,0; 128,2; 128,3; 129,2; 136,9; 139,8; 165,9.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1660 (m) (C=N).

CG-EM: 221 (M, 14), 144 (10), 165 (100), 55 (25).

EM-ES(+): 222 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 86,84; H 6,83; N 6,33.

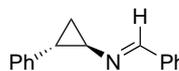
Análisis elemental encontrado: C 86,75; H 6,99; N 6,26.

***trans*-2-Fenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetil]ciclopropanamina (*t*-3d)**

Peso molecular: 221,30

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N

Rendimiento: 96 %



Se emplea el método descrito en la síntesis de **3a**, reaccionando *trans*-2-fenilciclopropanamina (*t*-**2d**) con benzaldehído. En este caso, la ciclopropilamina no es especialmente volátil y se calienta la reacción a reflujo (40 °C). Se obtienen 1,1 g (4,8 mmol) de producto como aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,46 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 2,52 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 7,1-7,4 (m, 8H); 7,68 (m, 2H); 8,38 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 18,5; 26,8; 53,2; 125,8; 126,0; 127,7; 128,4; 128,6; 130,3; 136,3; 141,3; 159,1.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1632 (m) (C=N).

CG-EM: 221 (M, 19), 118 (10), 117 (100), 115 (11), 90 (46).

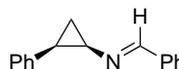
EM-ES(+): 222 (M+1).

***cis*-2-Fenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetil]ciclopropanamina (*c*-3d)**

Peso molecular: 221,30

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N

Rendimiento: 94 %



(El método de síntesis es idéntico al del isómero *trans*, pero empleando la *cis*-2-fenilciclopropanamina, *c*-**2d**.)

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,52 (m, 2H); 2,34 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 7,1-7,3 (m, 8H); 7,52 (m, 2H); 8,32 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 16,8; 26,3; 48,5; 125,7; 127,7; 127,8; 128,5; 129,1; 130,1; 136,7; 138,8; 159,2.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1632 (m) (C=N).

CG-EM: 221 (M, 19), 118 (10), 117 (100), 115 (11), 90 (46).

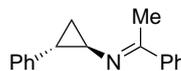
EM-ES(+): 222 (M+1).

***trans*-2-Fenil-*N*-[(1*E*)-1-feniletiliden]ciclopropanamina (*t*-**3e**)**

Peso molecular: 235,33

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N

Rendimiento: 90 %



665 mg de *trans*-2-fenilciclopropanamina (*t*-**2d**, 5 mmol) y 600 mg de acetofenona (5 mmol) se disuelven en 30 ml de tolueno. Se añade ≈ 1 g de tamiz molecular de 3 Å y se calienta a reflujo con agitación durante unas 48 h. La reacción se sigue por capa fina y una vez completada se filtra y evapora, obteniéndose 1,1 g (4,7 mmol) de *t*-**3e** prácticamente puro en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,48 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 2,46 (m, 1H); 3,26 (m, 1H); 2,32 (s, 3H); 7,1-7,4 (m, 8H); 7,76 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 16,1; 18,9; 27,2; 45,7; 125,7; 126,4; 126,7; 128,0; 128,2; 129,3; 141,0; 141,8; 164,2.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1685 (m) (C=N).

CG-EM: 235 (M, 18), 220 (5), 131 (88), 130 (93), 104 (100), 78 (39).

EM-ES(+): 236 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 86,77; H 7,28; N 5,95.

Análisis elemental encontrado: C 86,85; H 7,35; N 5,80.

***trans*-N-(Difenilmetilen)-2-fenil-ciclopropanamina (*t*-3f)**

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento: 92 %



La síntesis es idéntica a la de **3c**, pero aquí es posible calentar a temperatura de reflujo: 665 mg de *trans*-2-fenilciclopropanamina (*t*-**2d**, 5 mmol) y 905 mg de imina de la benzofenona (5 mmol) se disuelven en 30 ml de tolueno, calentándose a reflujo durante 24 h. Cuando la reacción ha acabado (cromatografía de capa fina) se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,3 g (4,5 mmol) de *t*-**3f** como un aceite incoloro, que lentamente se solidifica en la nevera en forma de sólido amorfo.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,35 (m, 1H); 1,62 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 3,14 (m, 1H); 7,0-7,7 (m, 15H);

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 14,2; 37,3; 39,5; 127,3; 127,6; 127,7; 127,9; 128,1; 128,4; 128,6; 128,9; 129,2; 135,3; 136,5; 139,1; 165,8.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1660 (m) (C=N).

CG-EM: 297 (M, 22), 220 (23), 165 (100), 143 (9).

EM-ES(+): 298 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 88,85; H 6,44; N 4,71.

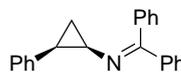
Análisis elemental encontrado: C 88,98; H 6,57; N 4,45.

***cis*-N-(Difenilmetilen)-2-fenil-ciclopropanamina (c-3f)**

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento: 88 %



El método de síntesis es idéntico al del isómero *trans*, pero empleando la *cis*-2-fenilciclopropanamina, *c*-**2d** y disminuyendo la temperatura de trabajo a 80 °C, para evitar la formación del isómero *trans*. Así, 665 mg de *trans*-2-fenilciclopropanamina (*t*-**2d**, 5 mmol) y 905 mg de imina de la benzofenona (5 mmol) se disuelven en 30 ml de tolueno, calentándose a reflujo durante 30 h. Cuando la reacción ha acabado (cromatografía de capa fina) se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose 1,3 g (4,4 mmol) de *t*-**3f** como un aceite incoloro, que lentamente se solidifica en la nevera en forma de sólido amorfo.

¹**H**-RMN (CDCl₃): δ 1,47 (m, 1H); 1,66 (m, 1H); 2,33 (m, 1H); 3,23 (m, 1H); 7,1-7,5 (m, 15H).

¹³**C**-RMN (CDCl₃): δ 17,4; 27,3; 42,6; 125,6; 128,0; 128,4; 128,6; 128,7; 128,9; 129,1; 130,1; 137,2; 139,0; 140,1; 166,8.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1660 (m) (C=N).

CG-EM: 297 (M, 42), 194 (16), 193 (100), 166 (58), 165 (76), 115 (10).

EM-ES(+): 298 (M+1).

(-)-(1*R*, 2*S*)-3f y (+)-(1*S*, 2*R*)-3f

La resolución por cristalización fraccionada de la sal del ácido *trans*-2-fenilciclopropanocarboxílico racémico con (-)-brucina¹⁰ permite la obtención del ácido (-)-(1*R*-2*R*)-*trans*-2-fenilciclopropanocarboxílico, que se convierte en la (-)-2-fenilciclopropanamina por reacción de Curtius, sin pérdida de la configuración.¹¹ La correspondiente imina, (-)-(1*R*, 2*S*)-**3f**, se obtiene por el método descrito para el compuesto racémico. ([α]_D²⁶ = -203°; *c* = 1,2; CHCl₃.) De manera análoga, el ácido (+) se resuelve por cristalización de su sal con (-)-quinina, y se obtiene tras el proceso (+)-(1*S*, 2*R*)-**3f**. ([α]_D²⁵ = +201°; *c* = 0,98; CHCl₃.)

¹⁰H. M. Walborsky, L. Plonsker, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2138–2144.

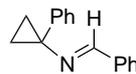
¹¹R. Csuk, M. J. Schabel, Y. von Scholz, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 3505–3512.

1-Fenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilén]ciclopropanamina (3g)

Peso molecular: 221,30

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N

Rendimiento: 98 %



Este compuesto se sintetiza por el método general para aldiminas (véase el caso de *t*-**3d**), a partir de benzaldehído y 1-fenilciclopropanamina (**2g**). Se obtiene **3g** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,32 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 7,3-7,4 (m, 8H); 7,62 (m, 2H); 7,76 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 16,8; 50,5; 127,4; 127,7; 128,4; 128,5; 130,0; 130,2; 136,6; 140,6; 157,7.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1637 (m) (C=N).

CG-EM: 221 (M, 72), 220 (32), 193 (100), 165 (37), 117 (36), 89 (75).

EM-ES(+): 222 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 86,84; H 6,83; N 6,33.

Análisis elemental encontrado: C 86,74; H 6,82; N 6,44.

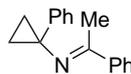
1-Fenil-*N*-[(1*E*)-1-feniletilden]ciclopropanamina (3h)

Peso molecular: 235,33

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N

Rendimiento: ≈ 60 %

(junto con impurezas)



La síntesis de este compuesto, como se ha comentado previamente, no resulta adecuada. Se emplea el método general de síntesis de iminas de acetofenona (véase *t-3e*) empleando acetofenona y 1-fenilciclopropanamina (**2g**), pero se obtiene una mezcla del producto, de los reactivos y de productos de descomposición no identificados. No obstante, se recoge aquí la síntesis dado que se empleó esta mezcla para el ensayo de su irradiación.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,28 (m, 2H); 1,42 (m, 2H); 2,22 (s, 3H); 7,1-7,4 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 18,7; 44,5; 19,2; 126,4; 126,8; 127,2; 128,2; 130,0; 130,2; 140,2; 143,6; 173,1.

CG-EM: 235 (M, 14), 234 (30), 220 (86), 206 (74), 166 (30), 115 (31), 104 (100), 78 (62).

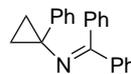
EM-ES(+): 236 (M+1).

***N*-(Difenilmetilen)-1-fenilciclopropanamina (3i)**

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento: 85-90 %



Se sintetiza de acuerdo con el método ilustrado más arriba en la Figura 5.2. Así, 847,5 mg del clorhidrato de la 1-fenilciclopropanamina¹² (5 mmol) y 905 mg de imina de la benzofenona (5 mmol) se disuelven en 30 ml de diclorometano seco y se agitan a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 24 h. Una vez completada la reacción, por filtración y evaporación del disolvente se obtiene la imina **3i** junto con pequeñas cantidades de benzofenona, que pueden eliminarse por cromatografía de columna en gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de hexano:acetato de etilo (8:2).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,13 (m, 4H); 6,9-7,8 (m, 15H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 19,6; 46,1; 125,3; 127,6; 127,9; 128,2; 128,5; 128,6; 130,0; 132,4; 132,8; 138,2; 140,6; 145,3; 172,0.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1660 (m) (C=N).

CG-EM: 297 (M, 38), 296 (17), 269 (60), 193 (12), 165 (100), 115 (32), 91 (14), 77 (15).

EM-ES(+): 298 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 88,85; H 6,44; N 4,71.

Análisis elemental encontrado: C 89,01; H 6,41; N 4,55.

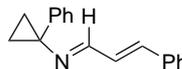
¹²Se obtiene en la síntesis de la 1-fenilciclopropanamina, en el paso de la hidrólisis ácida del correspondiente isocianato.

1-Fenil-*N*-[(1*E*,2*E*)-3-fenilprop-2-en-1-iliden]ciclopropanamina (3j)

Peso molecular: 247,34

Fórmula empírica: C₁₈H₁₇N

Rendimiento: 94 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldiminas), a partir de cinamaldehído y 1-fenilciclopropanamina (**2g**). Se obtiene **3j** como un aceite débilmente amarillento que se solidifica en nevera.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,32 (m, 2H); 1,44 (m, 2H); 6,70 (d, 1H, *J* = 15Hz); 6,92 (dd, 1H, *J*(1) = 15Hz, *J*(2) = 9Hz); 7,2-7,4 (m, 10H); 7,50 (d, 1H, *J* = 9Hz).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 16,8; 50,8; 127,0; 127,5; 128,5; 128,6; 128,7; 128,7; 130,6; 136,0; 140,2; 159,7.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1631 (m) (C=N), 1682 (m) (alqueno).

CG-EM: 247 (M, 98), 219 (14), 170 (7), 143 (14), 128 (27), 119 (76), 115 (100), 104 (28), 91 (19), 77 (25).

EM-ES(+): 248 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 87,41; H 6,93; N 5,66.

Análisis elemental encontrado: C 87,62; H 6,73; N 5,65.

2,2-Difenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilen]ciclopropanamina (3k)

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento: 92 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldiminas), a partir de benzaldehído y 2,2-difenilciclopropanamina (**2k**). Se obtiene **3k** como un aceite incoloro. Este compuesto está descrito en la bibliografía,¹³ pero no se detalla ni su síntesis ni su caracterización.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,92 (m, 1H); 2,06 (m, 1H); 3,64 (m, 1H); 7,1-7,4 (m, 13H); 7,50 (m, 2H); 8,44 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 24,4; 39,0; 55,4; 126,0; 126,2; 127,6; 127,8; 128,3; 128,4; 129,0; 129,7; 130,9; 136,5; 141,3; 145,7; 158,8.

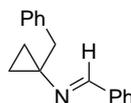
CG-EM: 297 (M, 16), 220 (28), 165 (100), 143 (12).

EM-ES(+): 298 (M+1).

¹³P. Caramella, R. Huisgen, B. Schmolke, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 2997–3000.

1-Bencil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilen]ciclopropanamina (**3l**)

Peso molecular: 235,32
 Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N
 Rendimiento: 92 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldiminas), a partir de benzaldehído y 1-bencilciclopropanamina (**2l**). Se obtiene **3l** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,96 (m, 2H); 1,08 (m, 2H); 3,14 (s, 2H); 7,1-7,3 (m, 8 H); 7,62 (m, 2H); 8,04 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 14,4; 41,6; 46,4; 126,1; 127,8; 128,2; 128,5; 129,0; 130,2; 136,5; 138,9; 157,7.

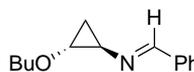
IR (film): ν (cm⁻¹) 1637 (m) (C=N).

CG-EM: 235 (M, 25), 234 (12), 206 (21), 130 (15), 118 (10), 117 (16), 91 (100), 90 (16), 89 (24).

EM-ES(+): 236 (M+1).

trans-2-Butoxi-*N*-[(1*E*)-fenilmetilen]ciclopropanamina (*t*-**3m**)

Peso molecular: 217,31
 Fórmula empírica: C₁₄H₁₉NO
 Rendimiento: 94 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldiminas), a partir de benzaldehído y 2-butoxiciclopropanamina (*t*-**2m**). Se obtiene *t*-**3m** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H); 1,26 (t, 2H); 1,36 (m, 2H); 1,58 (m, 2H); 3,16 (t, 1H); 3,54 (t, 2H); 3,66 (t, 1H); 7,38 (m, 3H); 7,66 (m, 2H); 8,40 (s, 1H).

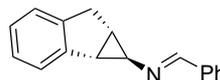
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 13,8; 17,1; 19,3; 31,6; 48,7; 61,4; 70,4; 127,5; 128,5; 130,2; 136,2; 158,9.

CG-EM: 217 (M, 3), 143 (12), 117 (100), 105 (12), 101 (12), 91 (11), 90 (24), 89 (13).

EM-ES(+): 218 (M+1).

***trans*-*N*-[(1*E*)-Fenilmetilen]-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[*a*]inden-1-amina**
(*t*-**3n**)

Peso molecular: 233,31
Fórmula empírica: C₁₇H₁₅N
Rendimiento: 96 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldiminas), a partir de benzaldehído y la ciclopropilamina *t*-**2n**. Se obtiene *t*-**3n** como un aceite incoloro que se solidifica fácilmente.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,34 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 3,16 (m, 2H); 3,28 (m, 1H); 7,0-7,4 (m, 9H); 8,41 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 26,4; 32,3; 34,4; 49,8; 123,5; 124,1; 125,6; 127,7; 128,4; 128,4; 130,0; 136,8; 141,7; 145,5; 160,2.

CG-EM: 233 (M, 26), 129 (21), 128 (20), 117 (100), 90 (31), 89 (16).

EM-ES(+): 234 (M+1).

***cis*-*N*-[(1*E*)-Fenilmetilen]-1,1a,6,6a-tetrahidrociclopropa[*a*]inden-1-amina**
(*c*-**3n**)

Peso molecular: 233,31
Fórmula empírica: C₁₇H₁₅N
Rendimiento: 95 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3c** (síntesis general de aldiminas), a partir de benzaldehído y la ciclopropilamina *t*-**2c**. Se obtiene *t*-**3c** como un aceite incoloro que se solidifica fácilmente.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,42 (m, 1H); 2,56 (s, 1H); 3,00 (d, 1H, *J* = 9 Hz); 3,10 (d, 1H, *J* = 18 Hz); 3,34 (dd, 1H, *J* = 18 Hz, *J* = 9 Hz); 7,0-7,5 (m, 9H); 8,30 (s, 1H).

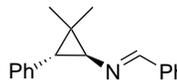
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 27,0; 35,3; 35,5; 58,8; 123,8; 125,1; 126,6; 128,7; 129,4; 129,4; 131,0; 134,6; 142,9; 144,1; 158,5.

CG-EM: 233 (M, 29), 129 (21), 128 (19), 118 (11), 117 (100), 90 (27), 89 (15).

EM-ES(+): 234 (M+1).

***trans*-2-Fenil-3,3-dimetil-*N*-[(1*E*)-
fenilmetilén]ciclopropanamina
(*t*-3p)**

Peso molecular: 249,35
Fórmula empírica: C₁₈H₁₉N
Rendimiento: 92%



La síntesis es análoga a la de *t*-3d (síntesis general de aldiminas), a partir de benzaldehído y la 2-fenil-3,3-dimetilciclopropanamina (*t*-2p). Se obtiene *t*-3p como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,96 (s, 3H); 1,48 (s, 3H); 2,50 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 3,24 (d, 1H, *J* = 4 Hz); 7,1-7,8 (m, 10H); 8,49 (s, 1H).

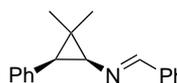
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 21,0; 22,1; 28,7; 39,5; 59,2; 125,9; 127,7; 128,2; 128,7; 128,9; 130,2; 134,6; 138,9; 158,9.

CG-EM: 249 (M, 13), 234 (16), 129 (13), 117 (100), 91 (16), 90 (30), 89 (14).

EM-ES(+): 250 (M+1).

***cis*-2-Fenil-3,3-dimetil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilén]ciclopropanamina
(*c*-3p)**

Peso molecular: 249,35
Fórmula empírica: C₁₈H₁₉N
Rendimiento: ≈ 30%



Esta imina se sintetiza por irradiación (véase el método general de irradiación, página 155) de su isómero *trans*, con lo que se obtiene (tras 8 horas de irradiación) una mezcla *cis/trans* aproximadamente 1:2.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,17 (s, 3H); 1,33 (s, 3H); 2,26 (d, 1H, *J* = 7 Hz); 3,17 (d, 1H, *J* = 7 Hz); 7,1-7,8 (m, 10H); 8,43 (s, 1H).

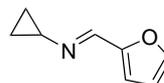
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 27,9; 28,6; 37,4; 57,9; 125,9; 126,1; 127,4; 127,7; 128,2; 128,4; 128,6; 129,0; 136,8; 138,2; 158,0.

CG-EM: 249 (M, 12), 234 (14), 129 (13), 117 (100), 91 (14), 90 (28), 89 (13).

EM-ES(+): 250 (M+1).

***N*-[(1*E*)-2-furilmetilen]ciclopropanamina (3r)**

Peso molecular: 135,16
Fórmula empírica: C₈H₉NO
Rendimiento: 92 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldquinas), a partir de furfural y ciclopropilamina (**2a**). Se obtiene **3r** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,88 (m, 2H); 0,98 (m, 2H); 2,94 (m, 1H); 6,45 (m, 1H); 6,58 (m, 1H); 7,46 (m, 1H); 8,24 (s, 1H).

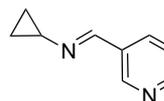
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 9,0; 42,1; 111,4; 112,9; 144,1; 147,1; 151,6.

CG-EM: 135 (M, 37), 134 (25), 108 (95), 107 (87), 106 (46), 94 (25), 81 (20), 80 (100), 79 (34).

EM-ES(+): 136 (M+1).

***N*-[(1*E*)-3-piridilmetilen]ciclopropanamina (3s)**

Peso molecular: 146,19
Fórmula empírica: C₉H₁₀N₂
Rendimiento: 98 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldquinas), a partir de 3-piridinocarboxaldehído y ciclopropilamina (**2a**). Se obtiene **3r** como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,96 (m, 4H); 3,06 (m, 1H); 7,30 (dd, 1H, *J* = 3 Hz, *J* = 10 Hz); 8,03 (dd, 1H, *J* = 10 Hz, *J* = 10 Hz); 8,46 (s, 1H); 8,60 (dd, 1H, *J* = 10 Hz, *J* = 10 Hz); 8,81 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 9,1; 42,2; 123,5; 131,9; 133,8; 149,5; 150,8; 155,1.

CG-EM: 146 (M, 2), 145 (12), 118 (100), 91 (39).

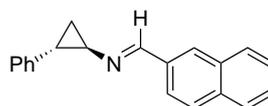
EM-ES(+): 147 (M+1).

trans-2-Fenil-*N*-[(1*E*)-(2-naftil)metilen]ciclopropanamina
(*t*-**3x**)

Peso molecular:

Fórmula empírica: C₂₀H₁₇N

Rendimiento: 96 %



La síntesis es análoga a la de *t*-**3d** (síntesis general de aldiminas), a partir de 2-naftaldehído y 2-fenilciclopropanamina (*t*-**2d**). Se obtiene *t*-**3x** como un sólido incoloro, que se recrystaliza de hexano:diclorometano (9:1).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,46 (m, 1H); 1,70 (m, 1H); 2,55 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 7,0-7,4 (m, 7H); 7,7-7,9 (m, 5H); 8,48 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 18,6; 26,9; 53,3; 123,6; 125,8; 126,4; 127,1; 127,9; 128,0; 128,4; 129,0; 129,1; 129,2; 133,2; 133,9; 134,5; 141,3; 159,2.

Punto de fusión: 98 °C.

Estructura por difracción de rayos X: apéndice C.

5.3. Síntesis de 1-pirrolinas

En la síntesis de las 1-pirrolinas, a través de la transposición *N*-ciclopropilimina–1-pirrolina, los métodos se corresponden con las dos modalidades descritas para la transposición: la fotólisis en disolución y la pirólisis a vacío (en fase gas).

5.3.1. Irradiaciones

En general, salvo los casos particulares de las pruebas mecánicas (que se detallan más adelante, en la página 174), las irradiaciones se llevaron a cabo en reactores de inmersión (*véase* la Figura 3.20, página 50 y la Figura 4.10, página 87; el reactor es análogo, pero sin el filtro líquido «extra» incluido en ese montaje), con disoluciones de las *N*-ciclopropiliminas (**3**) en acetonitrilo, en concentraciones alrededor de $2 \cdot 10^{-2}$ M (1 mmol en 50 ml de disolvente). Se usaron las lámparas de arco de Hg (media presión) de 400 W nominales. Los reactores empleados están contruidos en cuarzo (transmite todo el UV emitido por la lámpara; $\lambda > 200$ nm). Se empleó el filtro de Pyrex (transmite a partir de $\lambda > 290$ nm) en los casos indicados explícitamente. Todo el montaje se halla en el interior de armarios cerrados que evitan la exposición directa a la radiación UV, con los pertinentes orificios para el paso de cables eléctricos, tubos de agua de refrigeración, etc.

5.3.2. Pirólisis a vacío

Para las pirólisis a vacío, se emplea el montaje de la Figura 3.25 (página 55). Los sustratos (unos 100 mg generalmente) se destilan bajo presión reducida (entre 0,009 y 0,012 mm Hg, medida al final del tubo) de modo que los vapores pasan a través del tubo horizontal calentado por el horno eléctrico. Las temperaturas de evaporación de las iminas (temperatura aplicada a la muestra para vaporizarla a la presión dada) oscilaron entre 40 °C (para las iminas más ligeras) y 130 °C. El pirolizado se recoge en la trampa de vacío, enfriada con nitrógeno líquido. Tras el tiempo de pirólisis (≈ 4 h), se detiene la destilación y se arrastra el pirolizado de la trampa y del extremo del tubo con diclorometano, que se evapora para obtenerse el bruto de la reacción.

Los rendimientos se calculan sobre la cantidad de sustrato evaporada (generalmente 30–60 mg) y varían bastante en función de la velocidad de la destilación (del tiempo medio de contacto), lo que es especialmente notable en las iminas más ligeras.

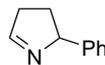
3,4-Dihidro-2-fenil-2H-pirrol (4a)

Peso molecular: 145,20

Fórmula empírica: C₁₀H₁₁N

Rendimiento fotorreacción 65 %

Rendimiento pirólisis 58-67 %



Se obtiene a partir de **3a** por irradiación (6 horas) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice o por destilación (con mejores resultados en este caso), obteniéndose como un aceite incoloro de olor característico.

¹**H**-RMN (CDCl₃): δ 1,68 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,62 (m, 1H); 2,72 (m, 1H); 5,10 (m, 1H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,80 (s, 1H).

¹³**C**-RMN (CDCl₃): δ 30,3; 37,4; 75,9; 126,4; 126,8; 128,5; 144,0; 167,6.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1634 (m) (C=N).

CG-EM: 145(M, 85), 144(50), 117(100), 104(16), 90(42).

EM-ES(+): 146 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 82,72; H 7,64; N 9,65.

Análisis elemental encontrado: C 82,89; H 7,41; N 9,70.

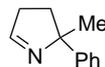
3,4-Dihidro-2-fenil-2-metil-2H-pirrol (4b)

Peso molecular: 159,23

Fórmula empírica: C₁₁H₁₃N

Rendimiento fotorreacción 70 %

Rendimiento pirólisis 55 %



Se obtiene a partir de **3b** por irradiación (6 horas) o por pirólisis a vacío a 450 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice o por destilación (con mejores resultados en este caso), obteniéndose como un aceite incoloro de olor característico.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,52 (s, 3H); 2,06 (m, 2H); 2,64 (m, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,68 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 29,7; 36,8; 78,4; 35,9; 125,2; 126,2; 128,1; 148,6; 164,8.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1625 (m) (C=N).

CG-EM: 159(M, 60), 144(80), 131(67), 130(77), 117(25), 104(100), 91(31), 77(35).

EM-ES(+): 160 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 82,97; H 8,23; N 8,80.

Análisis elemental encontrado: C 82,82; H 8,12; N 9,06.

2,2-Difenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (4c)

Peso molecular: 221,30

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N

Rendimiento fotorreacción 80 %

Rendimiento pirólisis 35 %



Se obtiene a partir de **3c** por irradiación (5 horas) o por pirólisis a vacío a 450 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se obtiene con bastante pureza (si se ha consumido totalmente el sustrato), pero se puede purificar por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2), aislándose en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,56 (t, 2H); 2,68 (t, 2H); 7,2-7,6 (m, 10H); 7,90 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 36,0; 37,3; 89,1; 125,9; 126,1; 126,4; 127,4; 127,7; 128,1; 137,1; 147,1; 166,3.

CG-EM: 221(M, 5), 144(16), 165(100), 55(25).

EM-ES(+): 222 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 86,84; H 6,83; N 6,33.

Análisis elemental encontrado: C 86,92; H 6,49; N 6,59.

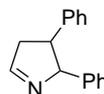
***cis-* y *trans*-2,3-Difenil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (*c*-4d + *t*-4d)**

Peso molecular: 221,30

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N

Rendimiento fotorreacción 55-60 %

Rendimiento pirólisis 50 %



La mezcla de pirrolinas se obtiene a partir de *t*-**3d** o *c*-**3d** por irradiación (5 horas) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Por irradiación (con filtro de Pyrex) se obtiene una mezcla aproximadamente 5:1 (pirrolina *trans* : pirrolina *cis*) si se parte de *t*-**3d**, invirtiéndose la relación si se parte de *c*-**3d**. En la irradiación a través de cuarzo o en las pirólisis a vacío, la proporción es prácticamente 1:1. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. Las pirrolinas se purifican por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2), de modo cuidadoso (el oxígeno atmosférico puede oxidarlas al 2,3-difenil-1*H*-pirrol en la columna con cierta facilidad). En un caso, se pudo aislar la pirrolina *trans* de modo casi exclusivo (véase el espectro de RMN en el apéndice A).

¹H-RMN (CDCl₃): δ *trans*: 2,78 (m, 2H); 3,24 (m, 1H); 5,14 (m, 1H); 7,1-7,4 (m, 10H); 7,86 (s, 1H); *cis*: 2,88 (m, 2H); 3,86 (m, 1H); 5,46 (m, 1H); 7,1-7,4 (m, 10H); 8,08 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 43,8; 46,8; 47,4; 51,3; 79,7; 84,3; 126,0; 126,1; 126,2; 126,4; 126,6; 127,0; 127,2; 127,4; 127,6; 127,7; 128,1; 128,4; 138,4; 140,1; 142,8; 143,5; 166,5; 168,3.

CG-EM: 221 (M, 32), 118 (11), 117 (100), 90 (32), 89 (17).

EM-ES(+): 222 (M+1).

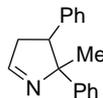
cis- y *trans*-2,3-Difenil-2-metil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (*c*-4e + *t*-4e)

Peso molecular: 235,33

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N

Rendimiento fotorreacción 60 %

Rendimiento pirólisis 55 %



La mezcla de pirrolinas se obtiene a partir de *t*-3e por irradiación (5 horas, con filtro de Pyrex) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Por irradiación se obtiene una mezcla aproximadamente 2:1 (pirrolina *trans* : pirrolina *cis*). En la pirólisis a vacío, la proporción es prácticamente 1:1. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. Las pirrolinas se purifican por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2).

¹H-RMN (CDCl₃): δ *trans*: 1,18 (s, 3H); 2,82 (dd, 1H, *J* = 18 Hz, *J* = 8 Hz); 3,04 (d, 2H, *J* = 10 Hz); 6,9-7,3 (m, 10H); 7,92 (s, 1H); *cis*: 1,76 (s, 3H); 3,10 (dd, 1H, *J* = 18 Hz, *J* = 8 Hz); 3,40 (t, 2H); 6,9-7,3 (m, 10H); 8,02 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 23,0; 29,2; 43,1; 44,4; 54,6; 54,7; 79,8; 81,4; 125,4; 125,7; 126,0; 126,1; 126,4; 126,5; 126,8; 127,3; 127,6; 128,1; 128,2; 128,5; 139,4; 140,8; 147,8; 148,6; 165,3; 165,8.

CG-EM: 235 (M, 38), 132 (10), 131 (100), 130 (94), 117 (16), 116 (11), 115 (24), 105 (12), 104 (79), 103 (36), 91 (14), 78 (27), 77 (21).

EM-ES(+): 236 (M+1).

2,2,3-Trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (4f)

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento fotorreacción 80-85 %

Rendimiento pirólisis 62 %



La pirrolina se obtiene a partir de *t*-**3f** o *c*-**3f** por irradiación (4 horas, filtro de Pyrex) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se obtiene con bastante pureza y no es necesaria su purificación, aunque se puede separar de restos del sustrato (si no se ha completado la reacción) por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2). El compuesto se aísla en forma de un aceite incoloro que lentamente se solidifica en forma de sólido amorfo.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,91 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 4,31 (m, 1H); 6,8-7,6 (m, 15H); 7,92 (m, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 46,8; 51,4; 93,9; 125,8; 125,9; 126,1; 126,3; 126,4; 127,1; 127,3; 127,7; 128,1; 141,4; 142,7; 146,9; 165,9.

CG-EM: 297 (M, 15), 220 (18), 165 (100), 143 (16).

EM-ES(+): 298 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 88,85; H 6,44; N 4,71.

Análisis elemental encontrado: C 89,12; H 6,21; N 4,67.

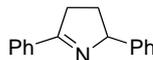
2,5-Difenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (4g)

Peso molecular: 221,3

Fórmula empírica: C₁₆H₁₅N

Rendimiento fotorreacción 70 %

Rendimiento pirólisis 48 %



Se obtiene a partir de **3g** por irradiación (45 minutos) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2), obteniéndose como un aceite incoloro.

¹**H-RMN** (CDCl₃): δ 1,94 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 3,04 (m, 1H); 3,16 (m, 1H); 5,32 (m, 1H); 7,2-7,5 (m, 8H); 7,96 (m, 2H).

¹³**C-RMN** (CDCl₃): δ 32,4; 35,5; 76,0; 126,5; 127,8; 128,2; 128,4; 128,7; 130,5; 134,0; 144,6; 173,8.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1616 (m) (C=N).

CG-EM: 221 (M, 100), 220 (38), 193 (79), 165 (19), 117 (62), 89 (58).

EM-ES(+): 222 (M+1).

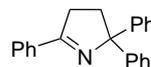
2,2,5-Trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (4i)

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento fotorreacción 80 %

Rendimiento pirólisis 74 %



La pirrolina se obtiene a partir de **3i** por irradiación (30 minutos) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2), obteniéndose en forma de aceite incoloro que se solidifica lentamente en la nevera.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,75 (t, 2H); 3,07 (t, 2H); 7,2-8,0 (m, 15H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 35,4; 37,6; 83,8; 126,3; 126,6; 127,9; 128,1; 128,2; 128,3; 130,0; 130,5; 132,4; 134,6; 137,5; 147,7; 172,4.

CG-EM: 297 (M, 27), 296 (25), 269 (27), 220 (15), 193 (100), 165 (50), 115 (43), 91 (19), 77 (16).

EM-ES(+): 298 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 88,85; H 6,44; N 4,71.

Análisis elemental encontrado: C 89,03; H 6,52; N 4,45.

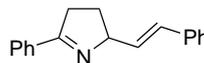
5-Fenil-2-[(E)-2-fenilvinil]-3,4-dihidro-2H-pirrol (4j)

Peso molecular: 247,34

Fórmula empírica: C₁₈H₁₇N

Rendimiento fotorreacción 50 %

Rendimiento pirólisis 68 %



La pirrolina se obtiene a partir de **3j** por irradiación (5 horas, filtro de Pyrex) o por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con los métodos generales. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2). Se obtiene en forma de aceite débilmente amarillento.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,88 (m, 1H); 2,38 (m, 1H); 2,98 (m, 1H); 3,10 (m, 1H); 4,92 (m, 1H); 6,34 (dd, 1H, *J* = 15 Hz, *J* = 9 Hz); 6,64 (d, 1H, *J* = 15 Hz); 7,2-7,5 (m, 8H); 7,92 (m, 2H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 29,7; 35,1; 74,3; 126,3; 127,2; 127,8; 127,9; 128,4; 129,9; 130,5; 131,8; 134,4; 137,2; 173,4.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1613 (m) (C=N), 1682 (m) (alqueno).

CG-EM: 247 (M, 75), 207 (33), 156 (100), 119 (61), 115 (92), 104 (27), 91 (22), 77 (27).

EM-ES(+): 248 (M+1).

Análisis elemental calculado: C 87,41; H 6,93; N 5,66.

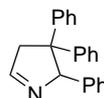
Análisis elemental encontrado: C 87,62; H 7,08; N 5,30.

2,3,3-Trifenil-3,4-dihidro-2H-pirrol (4k)

Peso molecular: 297,40

Fórmula empírica: C₂₂H₁₉N

Rendimiento fotorreacción 80 %



La pirrolina se obtiene a partir de **3k** por irradiación (4 horas, filtro de Pyrex), de acuerdo con el método general. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2), obteniéndose como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,88 (d, *J* = 17 Hz, 1H); 3,70 (d, *J* = 17 Hz, 1H); 6,00 (s, 1H); 6,9-7,3 (m, 15H); 7,86 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 47,2; 52,6; 87,5; 125,8; 125,9; 126,2; 126,5; 126,7; 127,1; 127,3; 127,7; 128,2; 141,4; 142,7; 146,9; 167,4.

CG-EM: 297 (M, 11), 220 (18), 165 (100), 143 (18).

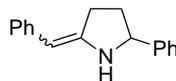
EM-ES(+): 298 (M+1).

2-Benciliden-5-fenilpirrolidina (4l)

Peso molecular: 235,32

Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N

Rendimiento fotorreacción 60 %



La pirrolidina se obtiene a partir de **3l** por irradiación (4 horas), de acuerdo con el método general. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2). Se obtiene en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,82 (m, 1H); 2,48 (m, 1H); 2,86 (m, 1H); 2,94 (m, 1H); 5,28 (m, 1H); 6,96-7,44 (m, 12H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 32,6; 35,7; 76,0; 126,3; 127,4; 126,0; 128,4; 129,3; 130,1; 135,5; 138,3; 144,8; 176,1.

IR (film): ν (cm⁻¹) 1600 (m), 1682 (m) (alqueno).

CG-EM: 235 (M, 18), 206 (14), 117 (22), 91 (100), 90 (54), 89 (28).

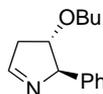
EM-ES(+): 236 (M+1).

***trans*-3-Butoxi-2-fenil-3,4-dihidro-2*H*-pirrol (*t*-4*m*)**

Peso molecular: 217,31

Fórmula empírica: C₁₄H₁₉NO

Rendimiento fotorreacción 45 %



La pirrolidina se obtiene a partir de *t*-**3m** por irradiación (4 horas), de acuerdo con el método general. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 0,94 (t, 3H); 1,34 (m, 2H); 1,56 (m, 2H); 2,66 (d, 1H); 2,84 (dd, 1H); 3,42 (m, 1H); 3,54 (t, 2H); 3,94 (m, 1H); 7,18-7,36 (m, 5H); 7,84 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 14,0; 19,5; 32,0; 43,6; 69,3; 81,9; 84,0; 126,4; 127,2; 128,7; 132,5; 166,4.

CG-EM: 217 (M, 2), 144 (18), 143 (64), 131 (21), 129 (28), 120 (15), 117 (28), 116 (14), 105 (80), 92 (100), 91 (80), 89 (12).

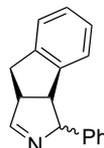
EM-ES(+): 218 (M+1).

cis- y *trans*-3-Fenil-3,3a,8,8a-tetrahidroindeno[1,2-*c*]pirrol
(*c*-4n + *t*-4n)

Peso molecular: 233,31

Fórmula empírica: C₁₇H₁₅N

Rendimiento fotorreacción 65 %



La mezcla de pirrolinas se obtiene a partir de *t*-**3n** o *c*-**3n** por irradiación (5 horas, filtro de Pyrex), de acuerdo con el método general. Se obtiene una mezcla aproximadamente 5:1 (pirrolina *trans* : pirrolina *cis*) si se parte de *t*-**3d**, invirtiéndose la relación si se parte de *c*-**3d**. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. Las pirrolinas se purifican por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2).

¹H-RMN (CDCl₃): δ *trans*: 3,28 (m, 2H); 3,92 (m, 1H); 3,94 (m, 1H); 5,64 (m, 1H); 6,9-7,6 (m, 9H); 7,83 (s, 1H); *cis*: 3,28 (m, 2H); 3,94 (m, 1H); 4,30 (m, 1H); 5,98 (m, 1H); 6,9-7,6 (m, 9H); 7,83 (s, 1H).

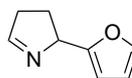
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 34,1; 34,2; 52,4; 53,1; 54,0; 55,6; 79,1; 84,4; 123,4; 123,7; 124,2; 124,6; 125,1; 126,3; 126,8; 127,0; 127,2; 127,3; 127,5; 127,6; 127,8; 128,1; 128,3; 128,6; 128,7; 139,8; 140,7; 169,8; 170,7.

CG-EM: 233 (M, 27), 129 (22), 128 (20), 118 (11), 117 (100), 90 (27), 89 (14).

EM-ES(+): 234 (M+1).

2-(2-Furil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (4r)

Peso molecular: 135,16
 Fórmula empírica: C₈H₉NO
 Rendimiento pirólisis 32 %



La pirrolina se obtiene a partir de **3r** por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con el métodos general. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2). Se obtiene en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,96 (m, 1H); 2,22 (m, 1H); 2,66 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 5,16 (m, 1H); 6,18 (m, 1H); 6,32 (m, 1H); 7,36 (m, 1H); 7,73 (m, 1H).

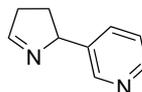
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 26,3; 37,2; 69,8; 105,4; 110,1; 141,8; 155,8; 168,0.

CG-EM: 135 (M, 85), 134 (18), 108 (100), 107 (83), 106 (45), 94 (17), 81 (37), 80 (89), 79 (70).

EM-ES(+): 136 (M+1).

3-(3,4-Dihidro-2H-pirrol-2-il)piridina (4s)

Peso molecular: 146,19
 Fórmula empírica: C₉H₁₀N₂
 Rendimiento pirólisis 26 %



La pirrolina se obtiene a partir de **3s** por pirólisis a vacío a 350 °C, de acuerdo con el métodos general. Tras la reacción, se filtra y se evapora el disolvente a vacío. La pirrolina se purifica por filtración rápida a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (8:2). Se obtiene en forma de aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,65 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 2,69 (m, 1H); 2,76 (m, 1H); 5,13 (m, 1H); 7,26 (dd, 1H, *J* = 3 Hz, *J* = 10 Hz); 7,58 (dd, 1H, *J* = 10 Hz, *J* = 10 Hz); 7,86 (m, 1H); 8,52 (dd, 1H, *J* = 3 Hz, *J* = 10 Hz); 8,62 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 30,1; 37,5; 73,5; 130,1; 136,4; 148,2; 149,6; 154,8; 168,2.

CG-EM: 146 (M, 4), 145 (11), 118 (100), 91 (19).

EM-ES(+): 147 (M+1).

5.4. Otros sustratos estudiados

A continuación se detalla la síntesis y la caracterización de los derivados con estructura de *C*-ciclopropilimina **6a** y **6b**, de la *N*-ciclopropenilimina **7** y de las *N*-ciclobutiliminas **8**, **9** y **10**.

Estructuras de *C*-ciclopropilimina

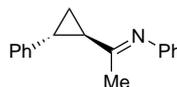
Síntesis de la (trans-2-fenilciclopropil)metilcetona: 730 mg (5 mmol) de *trans*-4-fenil-3-buten-2-ona se disuelven en 25 ml de diclorometano. Se añaden 1,21 g (5,5 mmol) de yoduro de trimetilsulfoxonio y una cantidad catalítica de bromuro de tetrabutilamonio (\approx 60 mg, 0,2 mmol). Se agita la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente y se añaden con cuidado 20 ml de NaOH al 40 %. De este modo, la ciclopropanación se produce en condiciones de transferencia de fase (véase la Figura 3.9, página 40). Tras la adición, se calienta la mezcla a 40 °C durante 5 horas. Se deja enfriar y se extrae la fase orgánica, lavando la acuosa con diclorometano (2×20 ml). Las fases orgánicas se juntan, se secan con sulfato de sodio anhidro y se evapora el disolvente. El aceite que se obtiene se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo, 8:2), obteniéndose la cetona como un aceite incoloro.

Imina derivada de anilina (6a): 640 mg (4 mmol) de (*trans*-2-fenilciclopropil)metilcetona y 372 mg (4 mmol) de anilina se disuelven en 30 ml de tolueno. Se calienta la mezcla a reflujo y se emplea un dispositivo Dean-Stark para la eliminación azeotrópica del agua de condensación. Transcurridas unas horas, se añade una cantidad catalítica de AlCl₃ y una pequeña cantidad adicional de anilina. La reacción se sigue por capa fina, y una vez consumido el sustrato (\approx 24 horas) se enfría, se filtra y se evapora el disolvente, obteniéndose la imina como un aceite débilmente amarillento.

Oxima (6b): 640 mg (4 mmol) de (*trans*-2-fenilciclopropil)metilcetona se disuelve en 30 ml de etanol y se añaden 334 mg (4,8 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se agita y se añaden 375 mg (4,8 mmol) de piridina. Se calienta a reflujo del etanol durante unas 3 horas, hasta que se completa la reacción. Se deja enfriar y se evapora la mayor parte del etanol. El residuo se extrae con éter etílico (3×20 ml) y se lava esta fase orgánica con HCl al 5 %. Se seca el disolvente con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se evapora, obteniéndose la oxima como un aceite incoloro que se solidifica con el tiempo.

Fenil[1-(*trans*-2-fenilciclopropil)etiliden]amina (6a)

Peso molecular: 235,32
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N
Rendimiento: 88 %

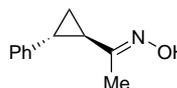


¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,33 (m, 1H); 1,64 (m, 1H); 2,16 (m, 1H); 2,24 (s, 3H); 2,51 (m, 1H); 7,0-7,4 (m, 10H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 15,8; 17,4; 26,5; 38,7; 123,7; 125,4; 126,5; 127,6; 128,2; 129,3; 141,1; 141,6; 164,6.

oxima de la (*trans*-2-fenilciclopropil)metilcetona (6b)

Peso molecular: 175,23
Fórmula empírica: C₁₁H₁₃NO
Rendimiento: 92 %



¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,18 (m, 1H); 1,41 (m, 1H); 1,70 (s, 1H); 1,81 (m, 1H); 1,86 (s, 3H); 2,18 (m, 1H); 7,0-7,3 (m, 5H).

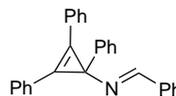
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 16,8; 17,2; 25,5; 39,8; 125,4; 127,6; 129,3; 142,5; 164,2.

N*-ciclopropenilimina*[(1*E*)-Fenilmetilen](1,2,3-trifenilcicloprop-2-en-1-il)amina (7)**

Peso molecular: 371,47

Fórmula empírica: C₂₈H₂₁N

Rendimiento: 50-60 %



En un bulbo Schlenk, bajo atmósfera inerte de argón, se suspenden 150 mg ($\approx 0,5$ mmol) de la sal del trifenilciclopropenio en 10 ml de acetonitrilo seco. Se añade $\approx 0,5$ g de tamiz molecular de 3 Å y se agita a temperatura ambiente. Se añaden 53 mg (0,5 mmol) de benzaldehído y a continuación se burbujea un exceso de amoníaco en la disolución. Se mantiene la agitación durante 1 h, se filtra y se evapora el disolvente. El producto se aísla como un aceite amarillento y contiene diversas impurezas. Puede purificarse por medio de una filtración rápida cuidadosa a través de gel de sílice, eluyendo con hexano/acetato de etilo (9:1).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 7,1-7,8 (m, 20H); 8,4 (s, 1H).

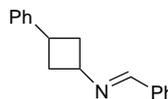
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 53,0; 116,6; 125,6; 126,7; 127,1; 128,0; 128,3; 128,6; 129,2; 129,9; 130,2; 134,4; 136,7; 144,4; 156,6.

CG-EM: se descompone.

EM-ES(+): 372 (M+1).

N*-Ciclobutiliminas*3-Fenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilen]ciclobutanamina (8)**

Peso molecular: 235,32
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N
Rendimiento: 90%



Se sintetiza a partir de la correspondiente ciclobutilamina y benzaldehído, de acuerdo con el método general para síntesis de aldiminas (*véase* la síntesis de *t*-**3d**). El sustrato **8** se obtiene como un aceite incoloro. De acuerdo con los espectros de RMN, se trata de una mezcla aproximadamente 1:1 de los isómeros *cis* y *trans*).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 2,36 (m, 2H); 2,62 (m, 4H); 2,78 (m, 2H); 3,32 (m, 1H); 3,86 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 7,1-7,8 (m, 20H); 8,23 (s, 2H).

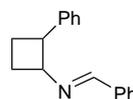
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 29,7; 33,6; 35,5; 36,8; 37,7; 37,7; 58,6; 61,8; 126,0; 126,5; 126,7; 128,1; 128,3; 128,4; 128,6; 129,0; 129,7; 130,0; 130,5; 130,6; 134,4; 136,1; 144,8; 145,8; 158,9; 159,1.

CG-EM: se descompone.

EM-ES(+): 236 (M+1).

2-Fenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilen]ciclobutanamina (9)

Peso molecular: 235,32
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N
Rendimiento: 89 %



Se sintetiza a partir de la correspondiente ciclobutilamina y benzaldehído, de acuerdo con el método general para síntesis de aldminas (véase la síntesis de *t*-**3d**). El sustrato **9** se obtiene como un aceite incoloro. De acuerdo con los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, se trata de una mezcla de los dos isómeros *cis* y *trans*, en proporción 1:3 aproximadamente).

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,72 (m); 2,00 (m); 2,24 (m); 2,60 (m); 3,66 (m); 4,12 (m), 7,1-7,5 (m); 8,19 (s); 8,25 (s).

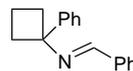
¹³C-RMN (CDCl₃): δ 22,5; 26,7; 29,2; 30,5; 35,7; 47,9; 61,6; 70,5; 125,6; 126,1; 126,7; 127,9; 128,1; 128,2; 128,4; 128,5; 129,0; 129,7; 130,5; 136,2; 143,5; 158,9; 160,8.

CG-EM: se descompone.

EM-ES(+): 236 (M+1).

1-Fenil-*N*-[(1*E*)-fenilmetilen]ciclobutanamina (10)

Peso molecular: 235,32
Fórmula empírica: C₁₇H₁₇N
Rendimiento: 92 %



Se sintetiza a partir de la correspondiente ciclobutilamina y benzaldehído, de acuerdo con el método general para síntesis de aldminas (véase la síntesis de *t*-**3d**). El sustrato **10** se obtiene como un aceite incoloro.

¹H-RMN (CDCl₃): δ 1,88 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,56 (m, 2H); 2,70 (m, 2H); 7,1-7,7 (m, 10H); 8,05 (s, 1H).

¹³C-RMN (CDCl₃): δ 14,9; 35,1; 69,7; 124,9; 126,5; 128,3; 128,5; 129,0; 129,7; 134,4; 145,6; 156,8.

CG-EM: 235 (M, 16), 234 (58), 206 (23), 104 (100), 103 (29), 91 (16), 89 (15).

EM-ES(+): 236 (M+1).

5.5. Experimentos mecanísticos

Se detallan los experimentos realizados en el estudio mecanístico, expuestos previamente en la sección 4.1.

Irradiaciones en el reactor de «carrusel»

En cada tubo de cuarzo, considerado como un reactor fotoquímico independiente, se coloca la cantidad correspondiente del sustrato y se tapa con un septum de goma. Por medio de una aguja de entrada de gas (larga) y otra de salida que perforan el tapón, se crea una atmósfera inerte de argón en el tubo y se añade el disolvente (20 ml). Alternativamente, se puede preparar en otro recipiente la disolución del sustrato en atmósfera inerte, con disolvente seco para luego transferirse al tubo. Se burbujea argón durante 15–20 minutos para desoxygenar, se retiran con cuidado las agujas y se asegura el cierre del septum con papel de parafina. Este procedimiento se repite para todos los tubos.

Una vez preparados, los tubos se colocan en la gradilla giratoria en torno a la lámpara (hasta 10–12 tubos). Se acciona el motor que gira la gradilla y se enciende el arco de la lámpara de mercurio (de media presión, 400 W nominales, marca Photochemical reactors), provista de un filtro de manga de Pyrex y un refrigerante de doble pared de cuarzo (refrigeración por agua corriente). Todo el montaje se encuentra en el interior de un armario fotoquímico para evitar la exposición a la radiación UV.

Cuantificaciones por RMN con patrón interno de nitrometano

El total de la muestra que se va a analizar, tras la evaporación del disolvente, se redisuelve en 0,6 ml de una disolución 0,1 M de nitrometano en CDCl_3 . La nueva disolución se transfiere a un tubo de RMN y se analiza, integrando cuidadosamente el singlete del nitrometano (a 4,2 ppm) y las señales propias de cada especie analizada. En el caso más habitual, cuando la señal observada se debe a un único protón en la molécula, la concentración viene dada por la expresión:

$$[\text{analito}] = \frac{\text{integración del pico observado}}{\text{integración del nitrometano}} \times \frac{3}{1} \times 0,1 \text{ M}$$

Determinación de excesos enantioméricos por RMN

La muestra (en torno a 1 mmol generalmente), tras la evaporación del disolvente, se redissuelve en 20 ml de MeOH y se agita a temperatura ambiente, añadiéndose poco a poco durante 1 h un exceso de NaBH₄ sólido (\approx 2–3 equivalentes). Al cabo de 2–3 horas la reducción de la 1-pirrolina a pirrolidina se ha completado. Si hay restos de N-ciclopropilimina, ésta se reduce a la correspondiente ciclopropilamina secundaria, sin que el ciclopropano se afecte. Se añaden entonces 20 ml de agua y la reacción se extrae con diclorometano (2×20 ml), se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente. Se prepara una muestra para RMN en CDCl₃ y se analiza. A continuación, se van añadiendo cantidades crecientes de ácido (+)-mandélico (unos cristallitos cada vez) al tubo, se agita para disolverlos y se repite el análisis, observando el desplazamiento químico diferencial de las señales de la pirrolidina correspondientes a protones próximos al N. Se pueden añadir unas gotas de acetona deuterada para aumentar la solubilidad del ácido.¹⁴

Irradiación sensibilizada (reactor de «tres camisas»)

El método de irradiación es análogo al de las irradiaciones directas, pero empleando el montaje de la Figura 4.10, página 87. La muestra (\approx 1 mmol) se disuelve en 100 ml diclorometano seco, junto con 490 mg de xantona (2,5 equivalentes) y se desoxigena el conjunto burbujando argón durante 15–20 minutos. Como disolución filtrante de la radiación (corte a 330 nm) se empleó la señalada en el texto previamente.

Actinometría

La radiación producida por una lámpara de Hg(Xe) de 500 W de potencia se recoge (por medio de un espejo y una lente) y se dirige a la rendija de entrada del monocromador. De acuerdo con las especificaciones del fabricante, con las rendijas de entrada y salida ajustadas a 2 mm, la anchura espectral que se consigue es de unos 20 nm (Figura 4.12, página 90).

La lámpara se precalienta durante una hora, para estabilizar la intensidad de la emisión. Se evita que la radiación pase del monocromador, que va provisto de un interruptor de luz. A continuación se realiza una

¹⁴Adaptado de: S. C. Benson, P. Cai, M. Colon, M. A. Haiza, M. Tokles, J. K. Snyder, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335–5341.

actinometría, irradiando durante 5 minutos una disolución del ferrioxalato, preparada según la bibliografía,¹⁵ siempre protegida de otras fuentes de luz aparte de la del monocromador. Tras la irradiación, esta muestra se procesa de acuerdo al método descrito en la bibliografía, y se calcula la intensidad de luz recibida, de acuerdo con la ecuación:

$$I \text{ (moles de fotones/min)} = \frac{AV_2V_3}{\varepsilon d\phi_\lambda tV_1}$$

donde A es la absorbancia (a 510 nm) de la disolución del actinómetro irradiada corregida tras la absorción del blanco (tras el tratamiento descrito en la bibliografía, por el cual los iones Fe^{2+} generados fotoquímicamente se complejan con 1,10-fenantrolina), d es el paso óptico (en cm) de la celda con la que se ha medido A (1 cm), ε el coeficiente de extinción del complejo de Fe^{2+} -1,10-fenantrolina a 510 nm ($1,1 \cdot 10^4 \text{ l} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), ϕ_λ el rendimiento cuántico de producción de iones ferrosos a la longitud de onda empleada (1,24 a 300 nm), V_1 el volumen (en ml) de disolución de actinómetro irradiada que se ha tomado (1 ml), V_2 el volumen (en l) de actinómetro irradiado ($3 \cdot 10^{-3}$ l), V_3 el volumen (en ml) del matraz aforado usado para diluir la alícuota irradiada (10 ml) y t el tiempo de irradiación en minutos.

Tras esta medida, se irradia la muestra estudiada. En nuestro caso, dado el bajo rendimiento cuántico, el tiempo de irradiación fue de cinco horas, para el cual se consiguen conversiones adecuadamente bajas. Finalmente, se repite la actinometría para verificar que la intensidad de la radiación no ha variado notablemente, y se toma la media de las dos medidas como valor de esa intensidad.

La actinometría realizada para el compuesto ***t-3d*** se realizó a 300 nm. A esta longitud de onda, la absorbancia del actinómetro es elevada y se absorbe prácticamente toda la radiación. Así, la concentración de ***t-3d*** se ajustó a 0,1 M, para la que la transmitancia a 300 nm es del orden de 10^{-2} , de modo que se absorbe más del 99 % de la radiación.

¹⁵S. L. Murov, I. Carmichael, G. L. Hug, *Handbook of photochemistry*, Marcel Dekker **1993**, ISBN 0-8247-7911-8, cap. 13, p. 298.

Conclusiones

1. Se ha descrito por primera vez la fototransposición *N*-ciclopropilimina-1-pirrolina, de la cual sólo existían algunos precedentes de transposición por vía térmica, bastante limitados en la variabilidad estructural de los sustratos. En el terreno de las transposiciones térmicas, se ha descrito el proceso para un mayor número de casos, de un modo bastante general, a través de la técnica de pirólisis a vacío. También se han dado algunos pasos, aunque con un éxito limitado, en la posibilidad de catalizar la transposición térmica empleando compuestos metálicos, especialmente de estaño. Como consecuencia de todo lo anterior, se puede afirmar que se ha explorado la obtención de 1-pirrolinas a través de la transposición de *N*-ciclopropiliminas de un modo bastante amplio y se abre la puerta a su aplicación como herramienta de síntesis. En la parte experimental (capítulo quinto) se describen las 1-pirrolinas sintetizadas.
2. Al mismo tiempo que se han explorado las posibilidades sintéticas de la transposición, también se han acotado las limitaciones del proceso, en lo que respecta a los problemas de síntesis de algunos de los sustratos (que indirectamente limitan la reacción) y en lo relativo a los verdaderos impedimentos del proceso, de origen mecanístico (sección 3.3.4, página 58).
3. Se han analizado las diferencias entre la transposición térmica y la fotoquímica. En general, en la reacción térmica predomina la isomerización de anillo rápida y el control termodinámico, por lo que la selectividad es pequeña, mientras que en el fotoproceso es posible obtener en muchos casos una buena estereoselectividad (sección 3.3, página 46).
4. Se ha estudiado la regio y estereoselectividad del proceso. En el caso fotoquímico, que es el que presenta una selectividad más pronunciada, se ha analizado el origen de dicha selectividad, entendiéndola en el marco del estudio computacional (sección 4.2, página 102).

5. Se ha realizado un estudio bastante completo del mecanismo de la fototransposición, abordándolo tanto desde el punto de vista experimental como desde el teórico, a través del estudio computacional en este caso. Se ha encontrado una buena concordancia entre ambas aproximaciones, lo que refuerza la validez de las conclusiones mecanísticas (sección 4.3, página 126).
 - a) En el estudio experimental, se ha estudiado la evolución de los fotoproductos, la influencia del medio (disolvente), la eficacia del fotoproceso y otros elementos fotoquímicos relevantes.
 - b) En el estudio computacional, se han calculado espectros de absorción y las energías y geometrías de las intersecciones cónicas que intervienen en el proceso, que determinan los caminos de reacción, la eficacia de la transposición, la distribución de productos, la estereoquímica de los mismos, la eficacia relativa entre la transposición y la isomerización de anillo, etc.
6. Con la información obtenida, se ha elaborado una propuesta para el mecanismo de la transposición: se trata de un proceso directo, sin intermedios de reacción, en el que no aparece la estabilización propia de un proceso concertado, controlado fundamentalmente por la energía y la geometría de la intersección cónica entre el estado S_1 y el S_0 . El estado excitado involucrado es de multiplicidad singlete, aunque también es posible la transposición a través del estado triplete en algunos casos. En el dominio temporal, se puede hablar de un proceso ultrarrápido, en el orden de los picosegundos. Este mecanismo parece bastante general para este tipo de fotoprocesos de la familia VCP-CP.

Índice alfabético

- Abreviaturas, XV
Ácidos ciclopropanocarboxílicos
 síntesis de, 38–40, 134
Acoplamiento fotorreductor, 46, 86
Actinometría, 88, 175
Agradecimientos, XIV
Análisis elemental, 132
Armesto, 26, 58
Asignación *cis/trans* de pirrolinas, 52
Atomismo, 1
Azociclopropanos, 26

Baldwin, 5, 20, 57, 76
Berzelius, 2
Blanqueamiento, 92
Brucina, 83

Camino de mínima energía, XVI
 Δ^3 -Careno, 19
CASPT2, XV, 103
CASSCF, XV, 103
CE, *véase* cruce evitado
N-Ciclobutiliminas, 64–68
Ciclopropanocarboxílicos
 síntesis de ácidos, 38–40, 134
Ciclopropanos
 apertura del ciclo, 33
 conjugación, 4, 53
 modelos de enlace, 3
N-Ciclopropeniliminas, 15, 62–64
Ciclopropilaminas
 síntesis de, 35–38, 135
C-Ciclopropiliminas
 irradiación, 60
 termólisis, 22–25
N-Ciclopropiliminas
 estabilidad térmica, 84
 propiedades físicas y estructurales, 42–45
 síntesis, 32–35, 137
 transposición catalizada por metales, 59
 transposición por vía fotoquímica, 47
 transposición por vía térmica, 25–26, 54
Conjugación con el ciclopropano, 4, 53
Conversión interna, 9
Correlación electrónica, 102, 103
Cromatografía, 132
Cruce evitado, XV, 9
Cruce intersistemas, XV, 85, 100
Cuantificaciones por RMN, 73, 77, 174
Curtius, reacción de, *véase* Weinstock, DPPA

Davidson, 28
DCN, *véase* 1,4-dicianonaftaleno
Desactivación no radiante, 9
Di- π -metano, 26, 47, 58
Diazoacetato de etilo, 39, 134
Diazometanos sustituidos, 40
1,4-Dicianonaftaleno, XV, 20
Difenildiazometano, 40, 134
Difracción de rayos-X, 45, 133, 187
Dinámica de la reacción, 28
Disolventes, 131
Dispositivo de pirólisis, 132
Doering, 20
Doubleday, 29
DPPA, XV, 36

 E_T , *véase* energía del triplete
Efecto nuclear Overhauser, *véase* NOE
Enantiómeros puros, irradiación de, 83
Energía del triplete, XV, 99
Espectrometría de masas, 132
Espectros de RMN, 132, 187
Espectros IR, 132
Espectros UV, 42–44, 104–106, 132
Estado de transición, 9
Estereoquímica
 en la fotorreacción, 52
 en la pirólisis a vacío, 57

- Estimación del Φ_{ISC} , 100
Estudio computacional, 28, *véase también* mecanismo fotoquímico, 102–128, 187
Excesos enantioméricos, determinación, 83, 175
- FC, *véase* Franck–Condon
Ferrioxalato, 89
Fluorescencia, 90, 133
Fotólisis de destello, 91–101, 133
Fotólisis de VCPs, 18
Fotociclaciones de iminas, 47
Fotorreducción, 86
 de carbonilos, 101
 de iminas, 46
Franck–Condon, XV, 104, 106
Fuerza del oscilador, XV, 104
- Gajewski, 28
Grandisol, 19
- Hidrólisis de iminas, 46
Houk, 28
Huisgen, 54
- IC, *véase* intersección cónica
Iluros
 de azufre, 40
 de fósforo, 40, 135
Iminocarbonos de Fischer, 6, 14–15
Infrarrojos, 132
Intersección cónica, XV, 9
ISC, *véase* cruce intersistemas
Isomería, 2
Isomería *E:Z*, 47
Isomería *E:Z*, 44
- Kulinkovich, reacción de, 35, 136
- Lámparas de fotólisis, 131
- Mandélico, 84
Mecanismo fotoquímico, 7, 126
Mecanismos de transposición, 7, 19, 28, 126
Medida de rendimientos cuánticos, 88
MEP, *véase* camino de mínima energía
Michl, 29
Microanálisis, *véase* análisis elemental
- Monocromador, 89, 133, 175
Multiplicidad del estado excitado, 85
- Neureiter, 5, 16
NOE, XVI, 44
Notación, XV
Numeración de los compuestos, 32
- Objetivos de la tesis, 11
Olivucci, 29
- Patrón interno, 73, 77, 174
Perfil fotoquímico de la reacción, 50
Pirólisis
 dispositivo de, 132
 método empleado, 155
Pirólisis flash a vacío, definición de, 17
Pirólisis, definición de, 17
2-Pirazolinas, 26
Polarimetría, 133
Procesos ultrarrápidos, 9
Propuesta mecanística, 126
Punto de fusión, 133, 154
- Quinina, 83
- Rayos-X, 45, 133, 187
Reacción tipo *retro*-eno, 16
Reacciones directas, 20, 29, 128
Reactividad genérica de iminas, 46
Reactivos, 131
Reactor de carrusel, 72, 174
Reactor de inmersión de tres camisas, 86, 175
Regioquímica, 51
Rendimiento cuántico, XVI, 88
- Síntesis
 de 1-pirrolinas, 155
 de ácidos ciclopropanocarboxílicos, 38–40, 134
 de *N*-ciclopropiliminas, 32
 de *N*-ciclopropiliminas, 35
 de ciclopropilaminas, 35–38, 135
 de *N*-ciclopropiliminas, 137
- Santonina, 2
Sensibilización, 85, 86
 con xantona, 97
Sensibilizadores, 99
Stevens, 22

- Técnicas analíticas, 132
TEMPO, XVI, 96
Termólisis, definición de, 17
Tranilcipromina, 36
Transposición aza-[2,3]-Wittig, 27
Transposición aza-[3,3]-Claisen, 27
Transposición de Cloke, 5, 22
Transposición sigmatrópica [1,3], 4, 19
Transposición VCP-CP, 3, 16-20
 a través de cationes radicales, 20
 catalizada por ácidos y bases, 17
 catalizada por metales, 17
 fotoquímica, 18
- Vinilaziridinas, 27
Viniloxiranos, 27
- Weinstock, reacción de, 36, 135
- Xantona, 87, 97
- YAG, XVI, 92, 133
- Zimmerman, 29

Apéndices

A: Espectros de RMN seleccionados

Páginas A1–A45

B: Datos del estudio computacional

Páginas B1–B14

C: Estructura de Rayos-X

De la *N*-ciclopropilimina *t*-**3x**.
Páginas C1–C5