

Trabajo Fin de Grado

Facultad de Ciencias Experimentales

Grado en Química

Síntesis y olefinación de espiro-1,2-oxafosfetanos.

Synthesis and olefination of spiro-1,2-oxaphosphetanes.

Irene Moreno Gutiérrez
Curso académico 2020-2021
22/05/2021



Tutor/es
Dr. Fernando López Ortiz
Departamento de Química y Física
Dr. Jesús García López
Departamento de Química y Física

Síntesis y olefinación de espiro-1,2-oxafosfetanos

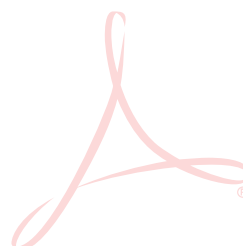
Memoria del Trabajo Fin de Grado en Química presentada por
Irene Moreno Gutiérrez

Almería, 22 de mayo de 2021

Fdo: Irene Moreno Gutiérrez



Fdo: Fernando López Ortiz



Fdo: Jesús García López

MEMORIA

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	5
4. OBJETIVOS.....	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
5.1. SÍNTESIS DE ESPIRO-1,2-OXAFOSFETANOS.....	13
5.1.1. SÍNTESIS DE BENCILFOSFACENOS.....	13
5.1.2. SÍNTESIS DE C-3-FENIL ESPIRO-1,2-OXAFOSFETANOS.....	15
5.3. ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA TERMÓLISIS DE LOS OXAFOSFETANOS <i>CIS</i> -38 Y <i>TRANS</i> -38.....	26
6. MÉTODOS EXPERIMENTALES.....	33
6.1. REACTIVOS.....	33
6.2. TÉCNICAS ANALÍTICAS Y DE ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL ..	33
6.3. ESTUDIO COMPUTACIONAL.....	33
6.4. PRODECIMIENTOS DE SÍNTESIS.....	34
6.4.1. SÍNTESIS DE AZIDOFORMIATO DE METILO.....	34
6.4.2 SÍNTESIS DE <i>P</i> -DIFENIL (BENCIL)-(<i>N</i> -METOXCARBONIL) FOSFACENO.....	34
6.4.3 SÍNTESIS DE <i>P</i> -DIFENIL (1-METIL BENCIL)-(<i>N</i> - METOXCARBONIL) FOSFACENO.....	35
6.4.5 SÍNTESIS DE 3', 4', 4'- TRIMETIL-3'-FENIL-1H-ESPIRO[2,1- BENZAFAFOSFOL-1,2'-[1,2]OXAFOSFETAN]-3(2 <i>H</i>)-ONAS.....	35
6.4.6 SÍNTESIS DEL 3'-METIL-4'-TERCBUTIL-1,3'-DIFENIL-1 <i>H</i> - ESPIRO[2,1-BENZAFAFOSFOL-1,2'-[1,2]OXAFOSFETAN]-3(2 <i>H</i>)-ONA	36
6.4.7 SÍNTESIS DEL 2,3'-DIMETIL-4'- <i>TERT</i> -BUTIL-1,3'-DIFENIL-1 <i>H</i> - ESPIRO[2,1-BENZAFAFOSFOL-1,2'-[1,2]OXAFOSFETAN]-3(2 <i>H</i>)-ONA	37
6.4.8 SÍNTESIS DE 2-(FENIL(1-FENILETIL)FOSFORIL) BENZAMIDA	37
6.4.9 SÍNTESIS DE 4,4-DIMETIL-2-FENIL-2-PENTENOS y ÓXIDO DE 1-FENIL-2-HIDRO-BENZO[C][1,2]AZAFOSFOL-3-ONA.....	38
.....	38
7. CONCLUSIONES.....	39
9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	41
ANEXOS.....	43

**ANEXO 1: COORDENADAS CARTESIANAS RELATIVAS A
REACTIVOS Y PRODUCTOS DE LA OLEFINACIÓN.....45**

1. RESUMEN

Se han sintetizado espiro-1,2-oxafosfetanos tri y tetrasustituidos derivados de iluros de fósforo semiestabilizados que contienen un grupo fenilo en el C3 del ciclo por reacción entre un fosfaceno C_{α} , C_{ortho} dilitiado y los correspondientes aldehídos y cetonas. Su estabilidad proviene de los ligandos *o*BA (*ortho*-benzamida) y *Mo*BA (*N*-metil *ortho*-benzamida). Por primera vez se ha obtenido la estructura cristalina de un intermedio tetrasustituido de esta naturaleza en la reacción de Wittig y se ha detectado mediante espectroscopía de RMN un derivado trisustituido. Cálculos DFT al nivel M06-L/6-31G(d) sobre un derivado C3-Ph tetrasustituido estabilizado por el ligando *Mo*BA muestran que la olefinación se produce a través de un canal B que va precedido de la formación de un estereoisómero del oxafosfetano de partida por un proceso de estereomutación M_{B2} sobre el átomo de fósforo. A partir de este isómero la descomposición del oxafosfetano ocurre en una sola etapa.

Palabras clave: *espiro-1,2-oxafosfetano, oBA, MoBA, Wittig, olefinación.*

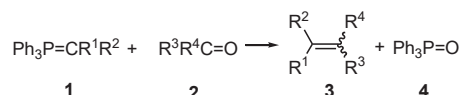
2. ABSTRACT

Several tri and tetrasubstituted spiro-1,2-oxaphosphetanes derived from semistabilized phosphorus ylides containing a phenyl group at C3 of the four-membered ring have been synthesized by reaction between a dilitiated C_{α} , C_{ortho} phosphazene and the corresponding aldehydes and ketones. Their stability is due to presence of the *o*BA (*ortho*-benzamide) and *Mo*BA (*N*-methyl *ortho*-benzamide) ligands. For the first time, the crystal structure of a tetrasubstituted intermediate in the Wittig reaction bearing a C3-phenyl moiety has been obtained and an analogous trisubstituted derivative has been detected by NMR spectroscopy. DFT calculations at the M06-L/6-31G(d) level show that olefination occurs through a channel B, which is preceded by the formation of a stereoisomer of the starting oxaphosphetane via a M_{B2} stereomutation process about the phosphorus atom. The thermal decomposition of this isomer is characterised as a single step [2+2] cycloreversion reaction.

Keywords: *spiro-1,2-oxaphosphetane, oBA, MoBA, Wittig, olefination.*

3. INTRODUCCIÓN

La reacción de Wittig es un método general de síntesis de alquenos **3** por reacción de un iluro de fósforo **1** con un aldehído o una cetona **2**, generando un óxido de fosfina **4** como subproducto (Esquema 1).¹ La elevada regio y estereoselectividad con que transcurre el proceso lo han convertido en una transformación fundamental en química orgánica con multitud de aplicaciones. Entre ellas se encuentran la preparación de olefinas multifuncionales o heterocíclicas² (reacción de Wittig intramolecular) y la obtención de intermedios clave en la construcción de diferentes productos naturales de gran potencial biológico,³ incluyendo la síntesis industrial de vitamina A.⁴ Además, se ha usado para sintetizar distintos antibióticos β -lactámicos⁵ o derivados de estructuras quinolónicas como ciprofloxacino,⁶ así como otras familias de medicamentos.⁷



Esquema 1. Reacción de Wittig.

La extensión del uso de esta reacción puede deberse a varias características que la convierten en una herramienta muy eficaz en la formación de dobles enlaces carbono-carbono. Entre ellas destacan las condiciones de reacción relativamente suaves y la fácil obtención de los materiales de partida necesarios, siendo actualmente algunos iluros de fósforo comerciales.⁸

Generalmente, la estereoselectividad de la reacción puede dirigirse variando el tipo de iluro utilizado. Al emplear iluros de trifenilfosfonio (Ph_3PCHR), los más habituales, la reacción conduce a la formación de alquenos *Z* cuando $\text{R}^1 =$ alquilo (iluros no estabilizados), a mezclas de alquenos *Z* y *E* cuando $\text{R}^1 =$ arilo, alqueniilo (iluros semiestabilizados); y a la formación del alqueno *E* en mayor medida cuando $\text{R}^1 = \text{CN}$ o CO_2R (iluros estabilizados). Esta clasificación parte de la capacidad del grupo unido al carbono ilídico de deslocalizar la carga negativa de dicho carbono, disminuyendo así su basicidad y nucleofilia.⁹

Si los grupos fenilo unidos directamente al fósforo se remplazan por grupos alquilo, normalmente aumenta la selectividad *E*. Otros factores tales como el disolvente o la presencia de sales de Li afectan de diversa forma a la estereoselectividad de la reacción. Atendiendo a esta clasificación de los iluros de fósforo en función del sustituyente R unido al C_α , se observa que los iluros no estabilizados son inestables al aire y muy reactivos.

Tras casi 70 años de desarrollo de la reacción de Wittig como método de olefinación en todo tipo de síntesis orgánicas, aun hoy su mecanismo continúa siendo objeto de

¹ Viktor I. Phosphorus Ylides and Related Compounds. *Organophosphorus Chemistry: From Molecules to Applications*. Wiley-VCH: New York, **2019**.

² Karanam, P.; Reddy, Ganapuram M.; Lin, W. *Synlett* **2018**, 29, 2608-2622.

³ Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Daraie, M.; Ghanbarian, M. *ChemistrySelect* **2020**, 31, 9654-9690.

⁴ Parker, G. L.; Smith, L. K.; Baxendale, I. R. *Tetrahedron* **2016**, 72, 1645-1652.

⁵ Zhang, K. L.; Liang-Qiu, X.; Wen-Jing. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8716-8721.

⁶ Mekheimer, R. A.; Al-Sheikh, M. A.; Medrasi, H. Y.; Sadek, K. U. *RSC Advances* **2020**, 10, 19867-19935.

⁷ Farfán, P.; Gómez, S.; Restrepo, A. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 14644-14658.

⁸ Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670-6696.

⁹ Robiette R., Richardson, J; Aggarwal, K. V.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2394-2409.

controversia, a pesar de los múltiples esfuerzos de la comunidad científica por elucidarlo, incluyendo estudios computacionales y experimentales. Dos de los mecanismos que generaron el mayor debate y continúan siendo objeto de investigación difieren en la consideración de la interacción inicial entre los reactivos: adición polar que produce una betaína frente a cicloadición [2+2] que origina un 1,2-oxafosfetano (OPA). En 1953, Wittig y Geissler¹⁰ proponen la participación de un 1,2-oxafosfetano **6** y/o una betaína **7** como intermedio en la reacción entre el iluro de fósforo $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ y la benzofenona, para formar 1,1-difeniletileno y el correspondiente óxido de fosfina (Figura 1). Curiosamente, la intervención del 1,2-oxafosfetano **5** en transformaciones análogas había sido propuesta varias décadas antes, en 1919,¹¹ por Staudinger y Meyer. Estos autores encontraron que al hacer reaccionar $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CPh}_2$ con fenilisocianato se generaba trifenilcetenimina y óxido de trifenilfosfina, posiblemente con la intermediación de un 1,2-oxafosfetano. Sin embargo, hubo que esperar hasta 1967 para que se lograra aislar y caracterizar mediante espectroscopía de RMN y difracción de rayos X el primer OPA intermedio de la reacción de Wittig.¹² Posteriormente, Vedejs y colaboradores, entre otros, contribuyeron significativamente a la identificación de 1,2-oxafosfetanos de iluros no estabilizados, como por ejemplo **8** (Figura 1), durante el seguimiento de la reacción mediante resonancia magnética nuclear (RMN) a baja temperatura.¹³

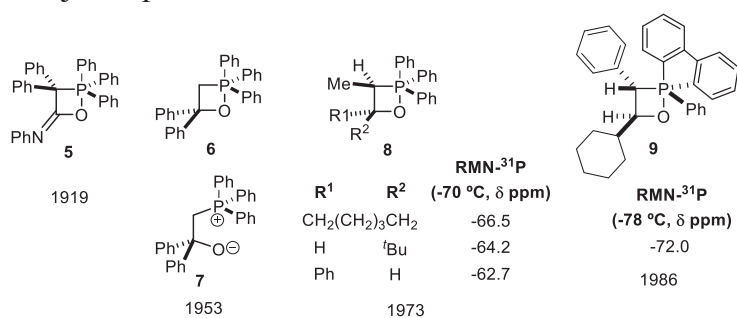


Figura 1. Primeros intermedios en una reacción de Wittig: **5**, **6** y **7** propuestos; **8** y **9** detectados.

Para la reacción a partir de iluros no estabilizados, los OPA han sido los únicos intermedios que se han observado.^{12,13} No obstante, aún no se han detectado 1,2-oxafosfetanos convencionales derivados de iluros semiestabilizados y estabilizados. Por lo tanto, se propone que estos oxafosfetanos son menos estables y se descomponen rápidamente en los correspondientes alquenos y óxidos de fosfina. Sin embargo, en 1986 la sustitución de dos de los sustituyentes fenilo unidos al fósforo por el ligando bifenilo permitió detectar a baja temperatura el primer espiro-1,2-oxafosfetano

¹⁰ Wittig, G.; Geissler, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, *580*, 44-57.

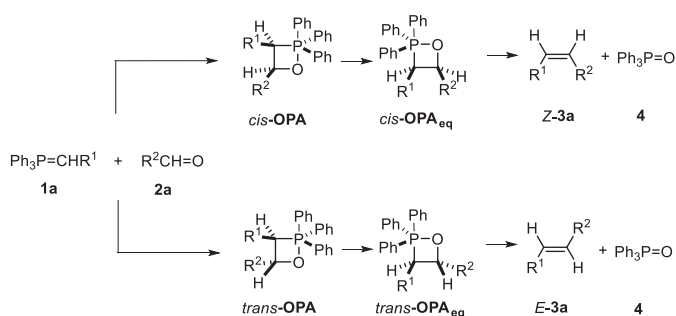
¹¹ Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta.* **1919**, *2*, 635-646.

¹² Birum, G. H.; Matthews, C. N. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3554-3559.

¹³ a) Vedejs, E.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5778-5780. b) Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2823-2831. c) Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1873-1875. d) Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1068-1070. e) Vedejs, E.; Marth, C. F.; Ruggeri, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3940-3948. f) Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3905-3909.

procedente de un iluro semiestabilizado **9**, destacando la poca estabilidad térmica del mismo con un tiempo de vida media a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ de 10 minutos.¹⁴

El descubrimiento de 1,2-oxafosfetanos a baja temperatura constituye la base del mecanismo generalmente aceptado de la reacción de Wittig para iluros no estabilizados en ausencia de sales de litio y bajo condiciones de control cinético (Esquema 2). Éste comienza con una cicloadición [2+2], formando un intermedio de 1,2-oxafosfetano (*cis*-OPA o *trans*-OPA) estabilizado por las reglas de apicofilia.¹⁵ En el estado de transición (TS) el enlace C-C está más avanzado que el enlace P-O. La descomposición del OPA implica una etapa previa de pseudorrotación respecto al átomo de fósforo en la que el átomo de oxígeno del ciclo queda en posición ecuatorial (*cis*-OPAEq/*trans*-OPAEq) seguida de una ciclorreversión [2+2] formando la correspondiente olefina y un óxido de fosfina como subproducto.⁸



Esquema 2. Mecanismo aceptado para la reacción de Wittig libre de sales de litio.

La descomposición de los OPA es estereoespecífica, irreversible y ocurre a través de una ciclorreversión *sin*. Por lo tanto, la estereoquímica del alqueno se decide en el TS de formación del OPA. En ausencia de sales de litio, el curso estereoquímico de la reacción puede explicarse por una combinación de interacciones [1,2], [1,3] [C-H...O] y dipolo-dipolo que controlan la energía relativa de los estados de transición de formación del oxafosfetano (*cis*-TS/ *trans*-TS).⁸

Por regla general, la proporción de los dos OPA diastereoisómeros (determinada por RMN-³¹P a baja temperatura) concuerda con la de los alquenos que derivan de ellos. Entonces hablamos de control cinético. Incluso en presencia de sales de litio, la formación del OPA es irreversible, por lo que no existe una interconversión entre los isómeros *cis*-OPA/*trans*-OPA que comenzaría con la transformación del OPA, de nuevo, al carbonilo e iluro de fósforo. Sin embargo, existen algunos casos en los que no se mantiene la relación entre los porcentajes de OPA diastereoisómeros y sus olefinas. Hablamos entonces de “deriva estereoquímica”. Normalmente, el efecto que produce es un aumento en la proporción de la olefina *E* en comparación a la proporción de *trans*-OPA del que proviene. Esto concuerda con que este OPA precise mayores temperaturas para evolucionar hacia el alqueno y óxido de fosfina, ya que está termodinámicamente favorecido.

¹⁴ Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7664-7678.

¹⁵ Corbridge, D. E. C. *Phosphorus 2000: Chemistry, Biochemistry and Technology*, 4th Edn, Elsevier: Amsterdam, **2000**, cap. 13, p. 1137-1142.

Cuando hablamos de iluros semiestabilizados, que son los que se tratarán en este trabajo, sólo se han podido detectar algunos casos concretos de estructuras oxafosfetánicas por espectroscopía de RMN a baja temperatura; por lo que es difícil, normalmente, establecer una relación entre OPAs isómeros. Con este tipo de iluros, el TS de descomposición es más tardío que en el caso de los no estabilizados.⁸

Según varios estudios computacionales,^{8,9,16} la formación del OPA es un proceso rápido cuando se parte de iluros no estabilizados, y es su descomposición la etapa limitante de la velocidad. Sin embargo, en iluros semiestabilizados, la formación y descomposición del OPA poseen barreras energéticas más parecidas.⁸ Los iluros semiestabilizados son menos estables al contacto con el aire y reaccionan completamente en cuestión de segundos o minutos, mientras que algunos iluros estabilizados se resisten a reaccionar según este mecanismo y/o requieren aporte calorífico.

Hoy en día, los 1,2-oxafosfetanos continúan siendo los únicos intermedios aislados en la reacción de Wittig; y en general son especies muy lábiles térmicamente, transformándose a la correspondiente olefina y derivado fosforílico al calentar la muestra. Se han podido aislar un pequeño número de este tipo de compuestos y se han caracterizado estructuralmente con estudios de difracción de rayos X,^{17,18} mostrándose en la Figura 2 algunos ejemplos representativos.

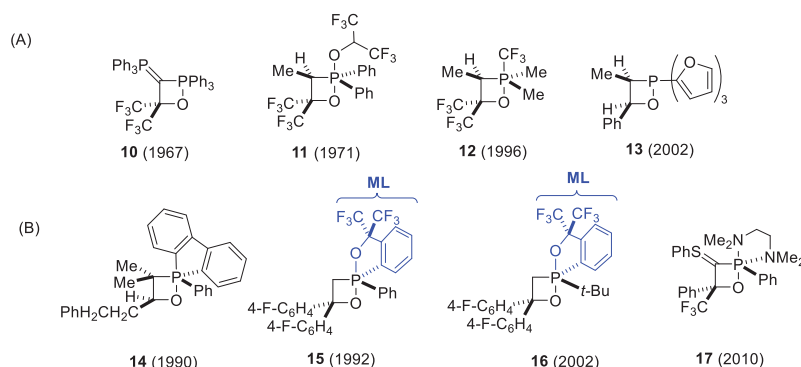


Figura 2. Ejemplos de 1,2-oxafosfetanos caracterizados mediante difracción de rayos X. El ligando ML queda resaltado en azul.

Según la causa de su estabilidad térmica podemos clasificarlos en:

Grupo A: Compuestos monoheterocíclicos estabilizados por fuertes sustituyentes aceptores de electrones, ejemplos **10**,¹² **11**,¹⁹ **12**,²⁰ **13**.²¹

Grupo B: Compuestos policíclicos que contienen una subestructura de 1,2-oxafosfetano y los anillos se conectan a través de un átomo de fósforo pentacoordinado

¹⁶ Harvey, J. N. *Faraday Discuss.* **2010**, *145*, 487-505.

¹⁷ López-Ortiz, F.; García-López, J.; Álvarez-Manzaneda, R.; Pérez-Álvarez, I. *MiniRev. Org. Chem.* **2004**, *1*, 65-76.

¹⁸ Kolodiazhna, A. O.; Kolodiazhnyi, O. I. *Molecules* **2016**, *21*, 1371.

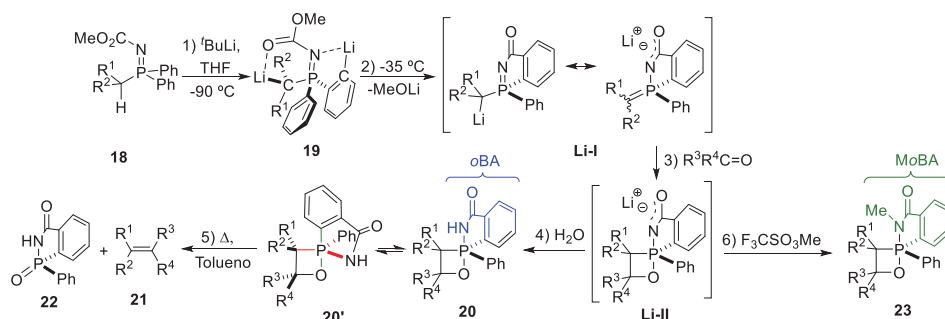
¹⁹ Ul-Haque, M.; Caughlan, C. N.; Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Smith, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5229-5235.

²⁰ Dieckbreder, U.; Lork, E.; Rösenthaler, G.-V.; Kolomeitsev, A. A. *Heteroatom Chem.* **1996**, *7*, 281-284.

²¹ Appel, M.; Blaurock, S.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1143-1148.

(**14**,^{13f} **15**,²² **16**,²³ **17**²⁴). En este grupo cabe destacar los efectos del ligando de Martin (ML) en los OPAs **15** y **16** para estabilizar este tipo de espirocompuestos.

El grupo de investigación del profesor López Ortiz ha trabajado en un nuevo grupo de 1,2-oxafosfetanos bicíclicos aislables²⁵ tri y tetrasustituidos, cuya estabilización se debe a la presencia del ligando *o*BA (*orto*-benzamida, Figura 3). Estos sistemas se obtienen por una dimetalación en el C_α y C_{orto} de *P*-alquil-*P,P*(difenil)(*N*-metoxicarbonil)fosfacenos **18** con *t*-BuLi a -90 °C. Se forma así un dianión²⁶ **19** que a -35 °C sufre una ciclocondensación, al atacar el anión orto al grupo carbonilo, perdiéndose MeOLi (Esquema 3). Este intermedio reacciona con un aldehído o una cetona, generando la especie litiada **Li-I**, que se protona originando el espiro-1,2-oxafosfetano **20**.²⁷ La descomposición de este oxafosfetano al calentar la muestra conduce a la correspondiente olefina **21** y óxido de benzalazafosfolona **22**. Por otra parte, la adición de triflato de metilo al intermedio **Li-I** proporciona los correspondientes OPAs *N*-metilados **23**. La presencia del ligando *N*-metil *orto*-benzamida (MoBA) en estos productos les proporciona una estabilidad térmica superior a la de sus homólogos **20** portadores del ligando *o*BA.²⁷



Esquema 3. Mecanismo de formación y olefinación de OPAs conteniendo el ligando *o*BA y MoBA a partir del correspondiente fosfaceno.

Se dispone así de una metodología general de síntesis de espiro-1,2-oxafosfetanos estables en una reacción “one-pot” en dos pasos con la que es posible incorporar una elevada diversidad estructural. Algunos miembros de esta familia de compuestos se han caracterizado mediante difracción de rayos X. Entre ellos se encuentran los OPAs trisustituidos **24**²⁸ y **25**²⁷ enantioméricamente puros y el derivado tetrasustituido **26**, junto con el tetrasustituido y *N*-metilado **27** (Figura 3).²⁷

²² Kawashima, T.; Kato, K.; Okazaki, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4008-4010.

²³ Kojima, S.; Supino, M.; Matsukawa, S.; Nakamoto, M.; Akiba, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7674-7675.

²⁴ Dellus, N.; Kato, T.; Bagán, X.; Saffron-Merceron, N.; Branchadell, V.; Baccaredo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 6798-6801.

²⁵ García-López, J.; Peralta-Pérez, E.; Forcén-Acebal, A.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. *Chem. Commun.* **2003**, 856-857.

²⁶ García-López, J.; Fernández, I.; Ruiz, M. S.; López-Ortiz, F. *Chem. Commun.* **2007**, 4674-4676.

²⁷ García-López, J.; Sansores-Peraza, P.; Iglesias, M. J.; Rocés, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14570-14591.

²⁸ García-López, J.; Ramallal, A. M.; González, J.; Iglesias, M. J.; Rocés, L.; García-Granda, S.; López-Ortiz, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19504-19507.

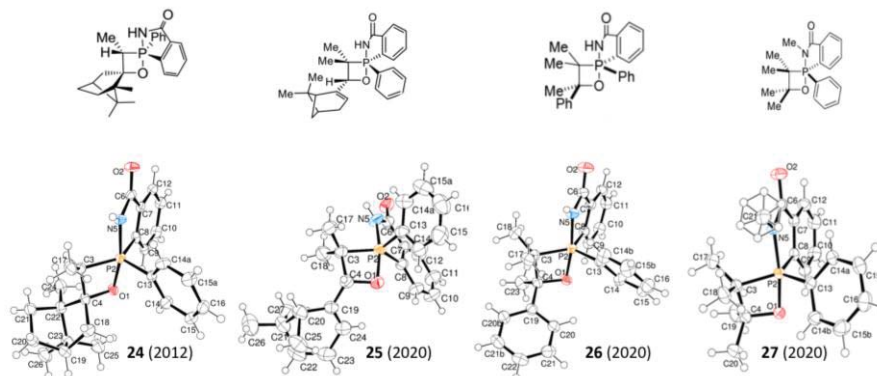
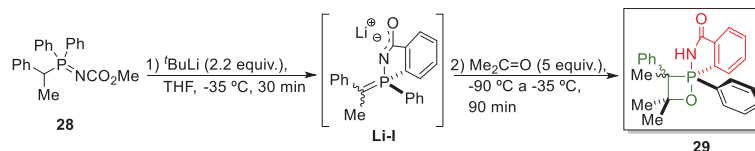


Figura 3. Estructura de rayos X de OPAs tri y tetrasustituidos conteniendo el ligando *o*BA y *Mo*BA.

Esta misma metodología ha permitido, además, caracterizar el primer ejemplo de 1,2-OPA derivado de un iluro semiestabilizado **29**. Para ello se empleó como sustrato de partida el fosfaceno **28** doblemente sustituido en el carbono α respecto al fósforo por un grupo fenilo y otro metilo. Tras la doble litiación α , orto, la reacción del anión **Li-I** con acetona a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 minutos, dejando que se alcance una temperatura de $-35\text{ }^\circ\text{C}$ conduce a **29** (Esquema 4). La conversión hacia los dos OPAs diastereómeros fue del 27 %, con una relación *cis:trans* de 66:34. Tras purificación por cromatografía de columna se consiguió aislar exclusivamente el isómero *cis*, aunque con un rendimiento de tan solo el 1 %.²⁷ Esto refleja la sensibilidad de estos oxafosfetanos conteniendo un grupo fenilo en el C3 respecto a la descomposición hacia la correspondiente olefina a temperatura ambiente.



Esquema 4. Síntesis del 1,2-oxafosfetanos derivado de iluro de fósforo semiestabilizado **29**.

Los espiro-1,2-oxafosfetanos obtenidos han servido como punto de partida para estudiar en detalle los factores cinéticos y termodinámicos que gobiernan la etapa de olefinación. Dicha descomposición transcurre a través de un estado de transición polar, cuya energía depende de los efectos estéricos entre las posiciones [1,2] y [1,3], es sensible al disolvente utilizado y a la capacidad de los sustituyentes de deslocalizar las cargas desarrolladas (Figura 5). Por ello los sistemas tetrasustituidos son los más estables térmicamente, teniendo unas barreras de olefinación más elevadas.

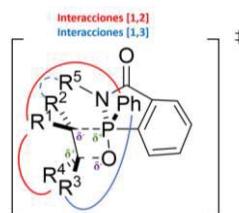


Figura 5. Factores estereoelectrónicos que afectan a la estabilización del TS de olefinación de espiro-OPA, a los que hay que añadir el disolvente.

La presencia de un grupo fenilo en el C3 del ciclo estabiliza la densidad de carga negativa presente en dicho carbono en el TS, disminuyendo así la barrera de olefinación unas 2.3 kcal/mol. Los OPAs trisustituidos disminuyen las interacciones [1,2] y [1,3] rebajando la barrera de olefinación unas 3.8-4.4 kcal/mol cuando el C3 está monosustituido. El efecto que produce el cambio de un sustituyente H por un Me en el nitrógeno es, principalmente, un aumento en las interacciones [1,2] lo que desestabiliza la estructura del TS dificultando la olefinación del OPA unas 1.7 kcal/mol.²⁷

Cálculos DFT al nivel M06-L/6-31G* (Figura 6) muestran que la olefinación de los OPA conteniendo el ligando *o*BA transcurre a través del OPA **30** (N,O)(Ph,C₆H₄,C),²⁹ canal A, mientras que la descomposición de los estabilizados por el ligando *M**o*BA tiene lugar a través de un canal B en el que el OPA anterior experimenta una isomerización al derivado **30'** (C₆H₄,O)(C, N, Ph) mediante un mecanismo permutacional M_{B2},³⁰ que posteriormente evoluciona hacia la olefina **31** y el benzoazafosfol **32**. Estos dos canales están asociados a la menor distorsión de la bipirámide trigonal en el estado de transición de olefinación. Para ambos canales la barrera energética de olefinación es mayor que la de rotación.

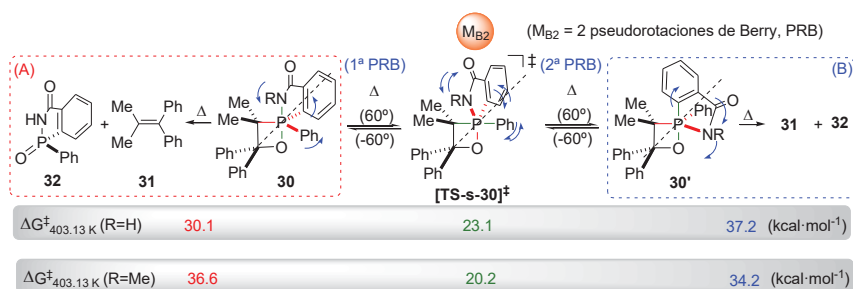


Figura 6. Canales A y B de olefinación calculados (DFT) para el espiro-1,2-oxafosfetano **30**.

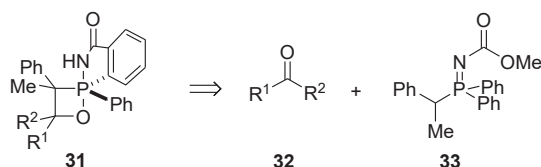
4. OBJETIVOS

En el presente Trabajo de Fin de Grado se pretenden alcanzar las competencias asociadas a un laboratorio de investigación del área de química orgánica, tanto de síntesis como de caracterización estructural de los productos obtenidos. El proyecto se apoya en las investigaciones llevadas a cabo en el grupo de investigación FQM-267 del Prof. F. López Ortiz.

Debido a la insuficiente estabilidad térmica de los OPA derivados de iluros semiestabilizados por la presencia de grupos deslocalizadores de carga, se tratará de optimizar un procedimiento de síntesis de C3-fenil-espiro-1,2-oxafosfetanos conteniendo el ligando *o*BA **31**, manteniendo el mismo análisis retrosintético (Esquema 5). Se propone así aislar estos OPAs con un mayor rendimiento que el descrito previamente (1 %).²⁷ Además, se tratará de extender esta metodología a la síntesis de C3-fenil espiro-1,2-oxafosfetanos trisustituidos, cuya barrera de olefinación es aun menor.

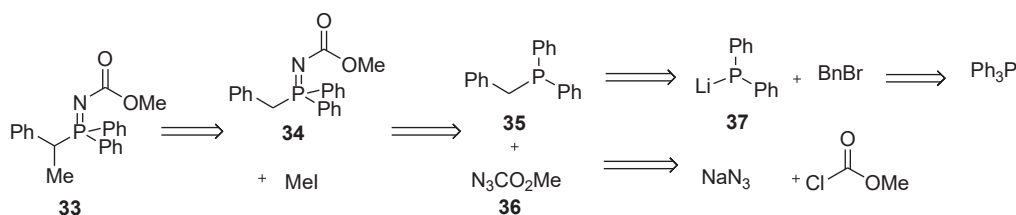
²⁹ Se indican en el primer paréntesis las posiciones apicales y en el segundo las ecuatoriales.

³⁰ 2 pseudorrotaciones de Berry (PRB).



Esquema 5. Análisis retrosintético para la preparación de **31**.

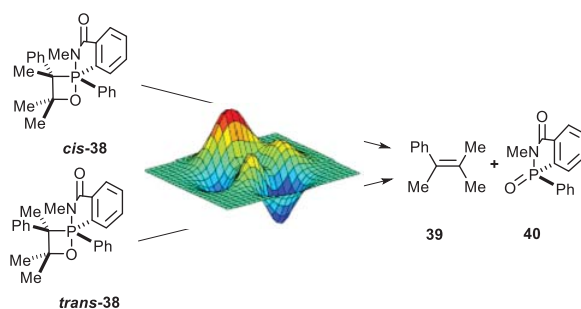
Para la formación del fosfaceno clave **33** se sigue una estrategia que consiste en la alquilación de un fosfaceno preformado **34** conforme al análisis retrosintético que se muestra en el Esquema 6. Dicho fosfaceno se preparará por reacción entre la bencilidendifenilfosfina sintetizada mediante un proceso *one-pot* entre difenilfosfuro de litio (que a su vez proviene de la reacción entre trifenilfosfina y bromuro de bencilo) y azidoformiato de metilo (generado a partir de azida sódica y cloroformiato de metilo).



Esquema 6. Análisis retrosintético de **33**

Por otra parte, se propone aprovechar la desestabilización adicional del TS de olefinación que produce el ligando MoBA respecto a su análogo no alquilado como elemento estabilizante en la síntesis de oxafosfetanos de iluros de fósforo semiestabilizados.

Por último, teniendo en cuenta la convergencia entre los parámetros termodinámicos hallados de forma experimental para la descomposición térmica de espiro-oxafosfetanos conteniendo el ligando oBA con los calculados mediante DFT, se propone aplicar esta metodología de cálculo al estudio de la olefinación de **38** (Esquema 7). De esta manera se establecerá la superficie de energía potencial para el canal de olefinación más favorecido, además de comparar el efecto de estabilización del ligando MoBA con los datos conocidos para su análogo no alquilado.



Esquema 7. Reacción de olefinación de **38** estudiada computacionalmente.

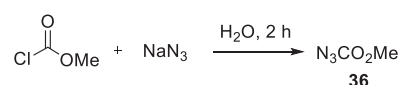
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5. 1. SÍNTESIS DE ESPIRO-1,2-OXAFOSFETANOS

De acuerdo con los objetivos planteados se abordó la síntesis del OPA **1** según el análisis retrosintético indicado en el Esquema 5. En la construcción de dicho compuesto intervienen un compuesto carbonilo y un fosfaceno *N*-metoxicarbonílico portando un sustituyente fenilo en el carbono α .

5.1.1. SÍNTESIS DE BENCILFOSFACENOS

Como se ha indicado anteriormente, en la obtención del fosfaceno **34** interviene el azidoformiato de metilo **36**, un reactivo no comercial que se sintetizó por tratamiento del cloroformiato de metilo con azida sódica usando agua como disolvente (Esquema 8).³¹ La reacción transcurrió a temperatura ambiente durante 2 horas. Tras una etapa de separación por decantación, secado y filtración se obtuvo el compuesto deseado con un rendimiento aislado del 54 %.



Esquema 8. Síntesis del azidoformiato de metilo **36**.

El azidoéster **36** se caracteriza por las bandas en el espectro IR (Figura 7) a $\tilde{\nu}$ 2162 y 2137 cm^{-1} correspondientes a las vibraciones de tensión del grupo azida y las que aparecen a $\tilde{\nu}$ 1727 y 1220 cm^{-1} originadas por las vibraciones de tensión de los grupos C=O y C-O, respectivamente.

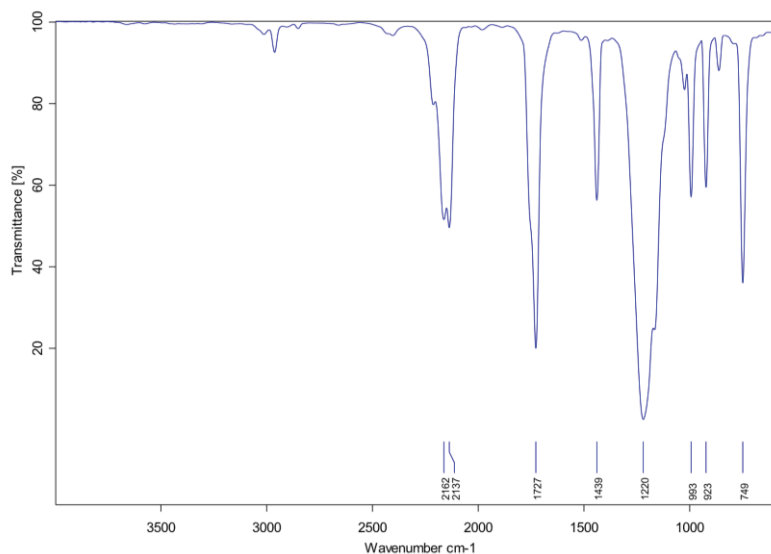
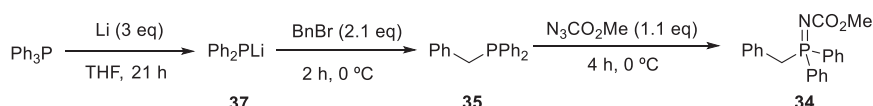


Figura 7. Espectro ATR-IR de **36**.

La síntesis del fosfaceno **34** es un proceso *one-pot* que transcurre en tres etapas (Esquema 9). Las dos primeras se invierten en la preparación de bencildifenilfosfina **35** mediante la formación de difenilfosfuro de litio **37** por reducción de trifenilfosfina con litio metálico en THF a temperatura ambiente, al que se adiciona bromuro de bencilo al cabo de 21 h a 0° C. En este caso, se introdujo una pequeña modificación

³¹ Cotter, R. J.; Beach, W. F. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 751-754.

respecto al procedimiento descrito en la bibliografía³² para explorar la posibilidad de ampliar la utilidad de la metodología con el aprovechamiento del fenil litio que se genera en la obtención de un subproducto como el difenilmetano, aplicable en otras transformaciones. Por este motivo, se utilizó un exceso de Li (3 eq, en lugar de 2 eq) y de BnBr (2.1 eq) que podría conducir a la formación de Ph₂CH₂. Sin embargo, el espectro de RMN-¹H de una alícuota de la reacción contenía las señales esperables para la bencildifenilfosfina **35**, pero no se detectó el singlete de los protones metilénicos del difenilmetano. Finalmente, sobre la bencildifenilfosfina **35** obtenida, se añade *in situ* azidoformiato de metilo a 0 °C y se deja alcanzar temperatura ambiente. La reacción termina cuando cesa la aparición de burbujas de N₂ (reacción de Staudinger¹¹), aislándose el fosfaceno **34** con un 47 % de rendimiento.



Esquema 9. Síntesis del fosfaceno **33**.

El fosfaceno **34** se ha descrito previamente y se identificó de forma inequívoca mediante espectroscopía de RMN de ¹H y ³¹P.²⁷

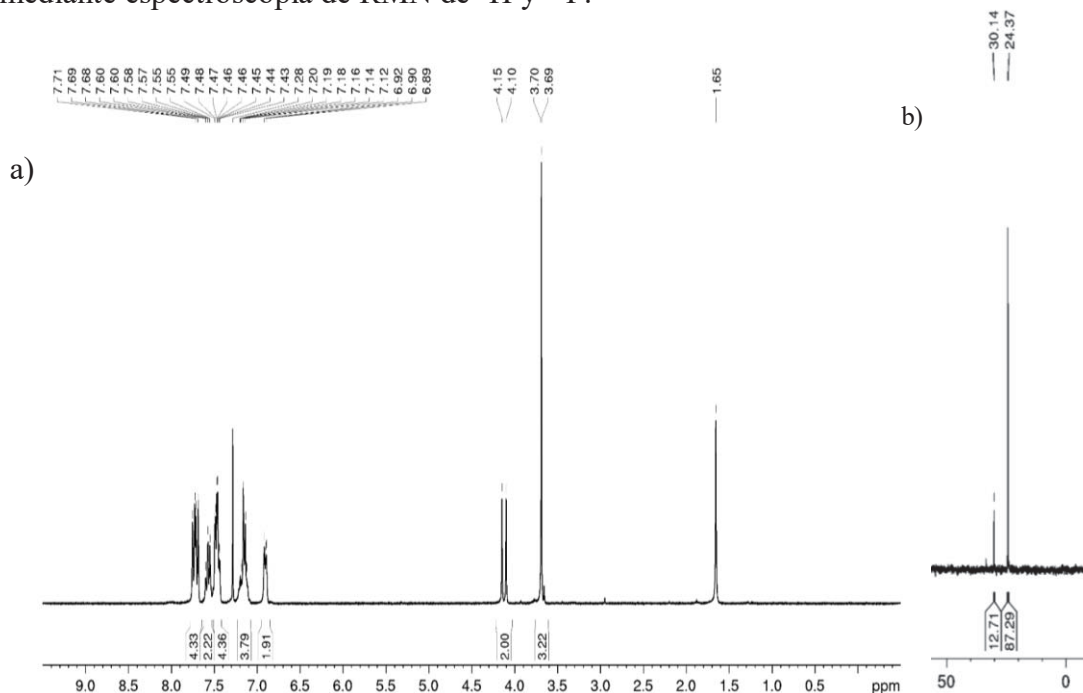


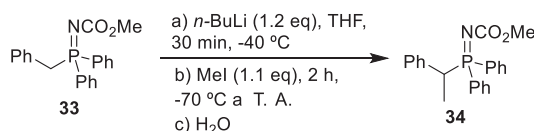
Figura 8. Espectros de RMN del fosfaceno **34**: a) ¹H (300.13 MHz) y b) ³¹P (121.50 MHz).

Entre las señales características en el espectro de RMN-¹H (Figura 8a) se encuentran un doblete a δ 4.13 ppm ($^2J_{\text{PH}} = 15$ Hz) para los protones metilénicos, un singlete a δ 3.70 ppm que proviene del grupo metoxilo y dos multipletes en la región aromática a δ 6.90 y 7.16 ppm que integran para cinco hidrógenos y confirman la sustitución de un grupo fenilo unido al fósforo de la trifenilfosfina por un grupo bencilo, además de la presencia del grupo -NCO₂Me. En el espectro de RMN-³¹P del

³² Aguiar, A. M.; Beisler, J.; Mills, A. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 1001-1005.

compuesto **34** (Figura 8b) se observa una señal a δ 24.37 ppm adecuada para un grupo fosfaceno, así como un 13 % de óxido de benzildifenilfosfina cuyo átomo de fósforo absorbe a δ 30.14 ppm. Sus señales apenas se distinguen en el espectro de RMN- ^1H porque debido al solapamiento con las del fosfaceno.

Una vez disponible el bencilfosfaceno **34**, se procedió a su metilación en el carbono P- C_α siguiendo el procedimiento descrito en la literatura.²⁷ El proceso consiste en una desprotonación en la posición bencílica por la acción de *n*-BuLi en THF durante 30 minutos a -40 °C seguida de la adición de MeI a -70 °C y permitiendo que se alcance la temperatura ambiente durante 2 h (Esquema 10). El procesado acuoso de la reacción proporcionó **33** con un rendimiento del 74 % tras precipitación en éter dietílico.



Esquema 10. Síntesis del C_α -fenil- C_α -metilfosfaceno **33**.

La caracterización estructural del fosfaceno **33** mediante espectroscopía de RMN confirma que la funcionalización en el C_α se ha llevado a cabo con éxito.²⁷ En el espectro de RMN- ^1H (Figura 9a) se aprecia a δ 4.55 el doble cuadruplete del CH acoplado a ^{31}P ($^2J_{\text{PH}} = 14.5$ Hz) y a los protones del grupo CH_3 ($^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz), que aparecen como un doble doblete a δ 1.65 ppm ($^3J_{\text{PH}} = 17.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz). El espectro de RMN- ^{31}P (Figura 9b) muestra exclusivamente una señal a δ 29.85 ppm, más desapantallada que la del precursor **34** debido al aumento del grado de sustitución del carbono α . Es decir, el procedimiento permite la eliminación completa de la contaminación de óxido de fosfina presente en el reactivo **34**.

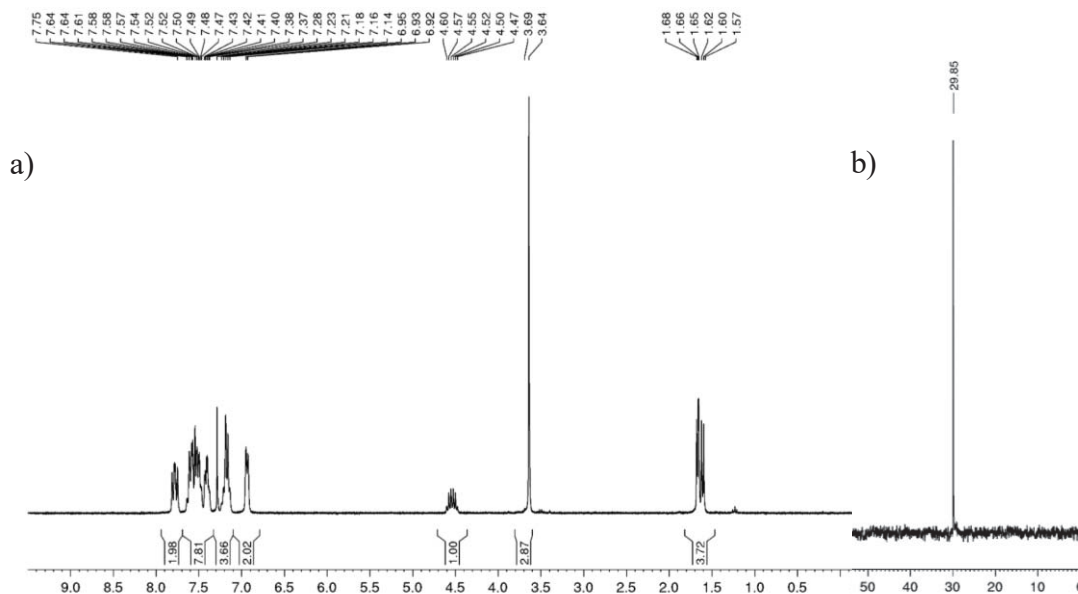


Figura 9. Espectros de RMN del fosfaceno **33**: a) ^1H (300.13 MHz) y b) ^{31}P (121.50 MHz).

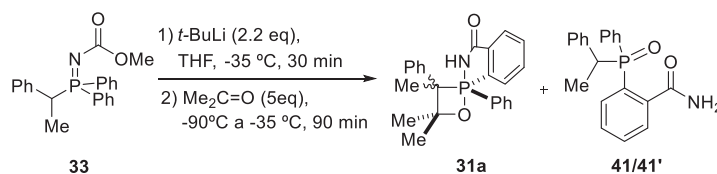
5.1.2. SÍNTESIS DE C-3-FENIL ESPIRO-1,2-OXAFOSFETANOS

Para la síntesis de los C3-fenil-1,2-oxafosfetasos se aplicarán sobre el fosfaceno **33**, inicialmente, las condiciones que han permitido aislar el único oxafosfetano de este tipo conocido con anterioridad, aunque con un rendimiento de tan solo el 1 %.²⁷ El

proceso consiste en una doble litiación en posiciones C_α y C_{orto} usando $t\text{-BuLi}$ como base a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ y posterior adición del compuesto carbonílico (véase Esquema 3, Introducción). Para tratar de mejorar el rendimiento de esta transformación, se optimizarán los parámetros de tiempo de litiación, y de tiempo y temperatura de reacción con el electrófilo.

Para comenzar la optimización de las condiciones de reacción se empezó usando acetona como compuesto carbonílico. Su simetría reduce el número de posibles estereoisómeros, reacciona eficazmente frente a aniones del tipo **Li-II** (Esquema 3) y conduce a un oxafosfetano tetrasustituído, más estable que los derivados con menor grado de sustitución.^{25,28}

Las condiciones descritas consisten en la desprotonación del fosfaceno **34** con 2.2 equivalentes de $t\text{-BuLi}$ en THF durante 30 minutos a $-35\text{ }^\circ\text{C}$ y posterior adición de acetona (5 equivalentes) a $-90\text{ }^\circ\text{C}$ dejando subir la temperatura hasta $-35\text{ }^\circ\text{C}$ durante 90 minutos (Esquema 11). El espectro de RMN-³¹P del crudo de la reacción pone de manifiesto que la conversión hacia los correspondientes OPA diastereoisómeros es de un 27 % (señales a δ -67.38 y -68.32 ppm), quedando un 38 % de fosfaceno de partida **33** sin reaccionar (δ 29.95 ppm) y detectándose un 34 % de subproductos identificados como la amida resultante de la hidrólisis del monoanión cíclico **Li-II** (diastereoisómeros **41** y **41'** a δ 39.62 y 38.63 ppm) (Figura 10).



Esquema 11. Condiciones iniciales para la síntesis del oxafosfetano **31a**.

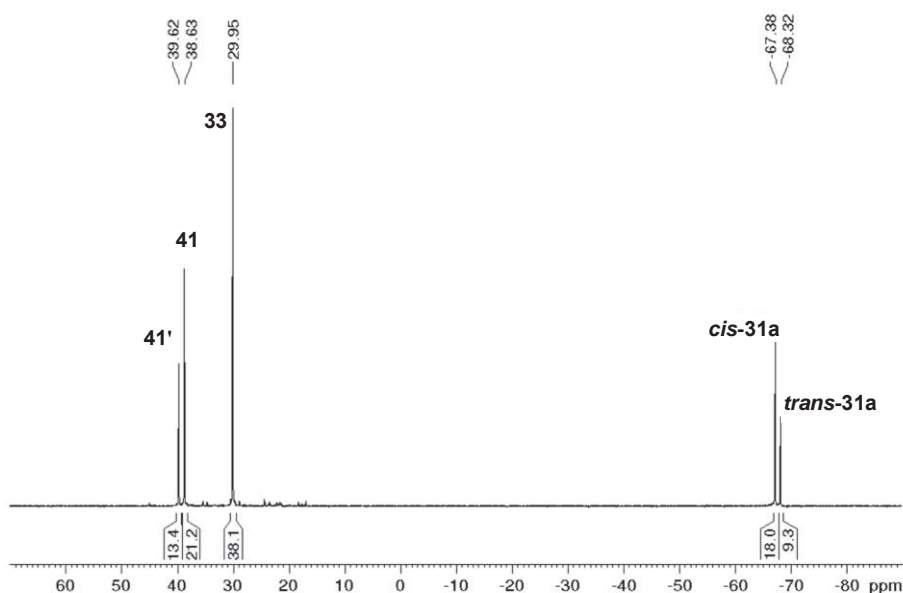
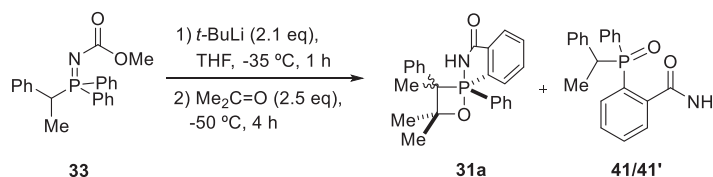


Figura 10. Espectro de RMN-³¹P (121.50 MHz) del crudo de la síntesis de **31a** bajo condiciones descritas en bibliografía.

La presencia de cantidades significativas de **33** y de **41/41'** indica que la doble litiación ha sido ineficiente. Para mejorar la etapa de desprotonación e incrementar la reactividad del anión de tipo bencílico que representa el iluro de fósforo **Li-II**, se

decidió aumentar el tiempo de metalación (1 h), así como la temperatura ($-50\text{ }^{\circ}\text{C}$) y el tiempo de reacción con la acetona (4 h) (condiciones A, Esquema 12).



Esquema 12. Condiciones A para la síntesis del OPA **31a**.

Del análisis mediante espectroscopía de RMN- ^{31}P del crudo de la reacción se puede concluir que la conversión hacia la mezcla de OPAs diastereoisómeros (señales a δ -67.46 y -68.48 ppm) alcanza el 42 % (dr = 44:56), valor muy superior al obtenido con las condiciones descritas en bibliografía (Figura 11). El porcentaje de fosfaceno **33** sin reaccionar se reduce casi a la mitad, un 20 % (δ 29.89 ppm) y la proporción de las amida **41/41'** permanece prácticamente inalterada (38 %, δ 39.82 y 38.56 ppm) (Figura 11). Es decir, hay una cantidad considerable de monoanión cíclico **Li-II** que no reacciona con el electrófilo y se hidroliza para dar los subproductos **41/41'**.

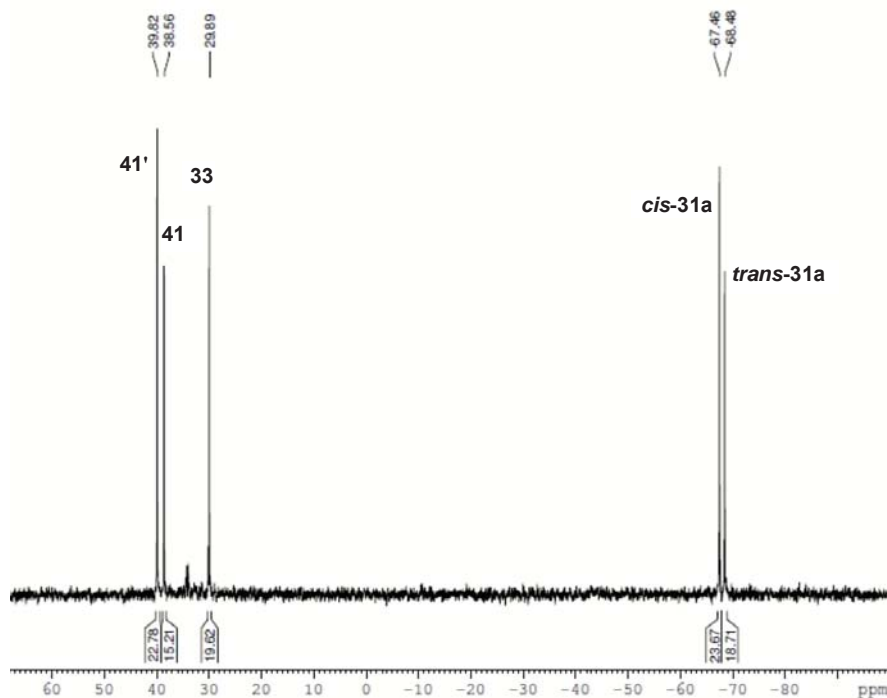


Figura 11. Espectro de RMN- ^{31}P (121.50 MHz) del crudo de la síntesis de **31a** (condiciones A).

El espectro de RMN- ^1H de esta muestra corrobora las deducciones basadas en los datos de ^{31}P (Figura 12). Los dobletes a δ 6.51 ($^2J_{\text{PH}} = 12\text{ Hz}$) y 6.24 ($^2J_{\text{PH}} = 9\text{ Hz}$) ppm pertenecen al N-H del ligando *o*BA de los OPA diastereoisómeros **31a** (relación de integrales de 56:44). Los singletes a δ 5.93 y 5.74 ppm corresponden a uno de los protones diastereotópicos de cada uno de los grupos CONH_2 . El singlete a δ 3.60 ppm proviene del grupo OMe del fosfaceno de partida **33**. Una vez normalizadas las integrales la relación entre compuestos **33:31a:41** es de 23:42:35.

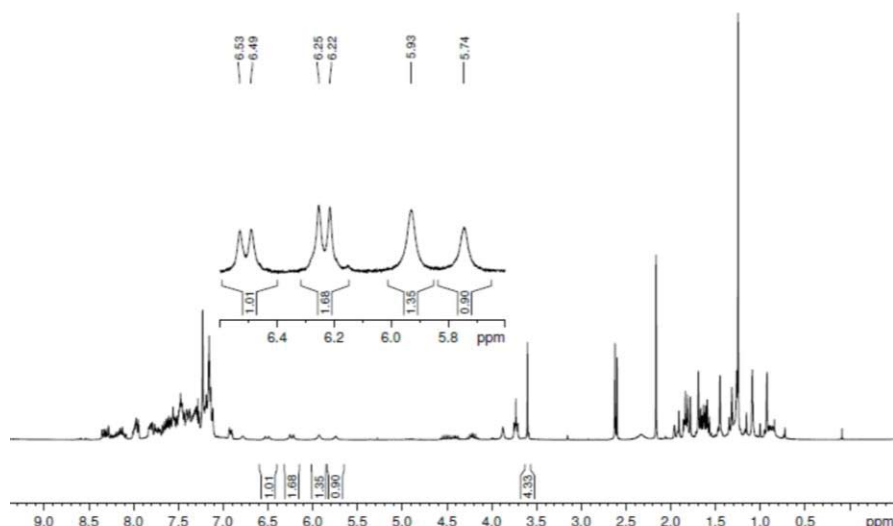
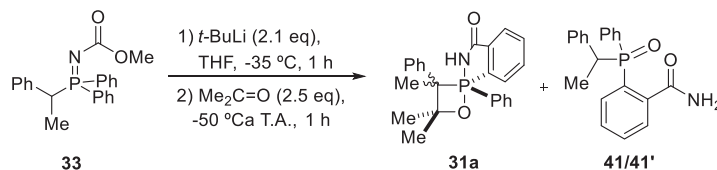


Figura 12. Espectro de RMN-¹H (300.13 MHz) del crudo de la síntesis de **31a** (condiciones A).

Para favorecer adicionalmente el ataque nucleofílico del anión **Li-II** al grupo carbonilo de la acetona, se llevó a cabo un nuevo ensayo introduciendo un cambio en la temperatura de la reacción con el electrófilo. Una vez completada la adición a -50 °C, se dejó subir la temperatura hasta la ambiente, manteniendo la agitación durante 4 h (condiciones B, esquema X).



Esquema 13. Condiciones B para la síntesis de **31a**.

Nuevamente, el progreso de la reacción se evaluó mediante espectroscopía de RMN-³¹P del crudo resultante del procesado acuoso (Figura 13). Sorprendentemente, en estas condiciones el espectro solamente contiene las señales características del fosfaceno de partida **33** y las dos amidas diastereotópicas **41/41'**. No se detectan señales de OPAs. El espectro de RMN-¹H apoya estas conclusiones a través de los singletes a δ 5.79 y 5.47 ppm procedentes de los grupos NH₂ de las amidas **41/41'** y del singlete a δ 3.62 ppm que origina el grupo OMe del fosfaceno **33**. El hecho de que en el espectro de RMN-¹H (Figura 14) no se observen señales propias de la olefina que provendría de la descomposición de oxafosfetanos elimina la posibilidad de que se hubiesen formado los OPAs y evolucionaran cuantitativamente hacia el alqueno.

Dado que en condiciones cinéticas la formación de OPAs en la reacción de Wittig es un proceso irreversible,⁸ los resultados de esta última reacción indican que el aumento de la temperatura en presencia de acetona favorece su comportamiento como fuente de protones en lugar de como electrófilo, debido también a la menor nucleofilia del anión **Li-II** de tipo bencílico respecto a los que derivan de iluros no estabilizados. La protonación de **Li-II** produciría un oxafosfetano cíclico inestable frente a la hidrólisis, que se transforma cuantitativamente en las amidas **41/41'** en la etapa de procesado acuoso.

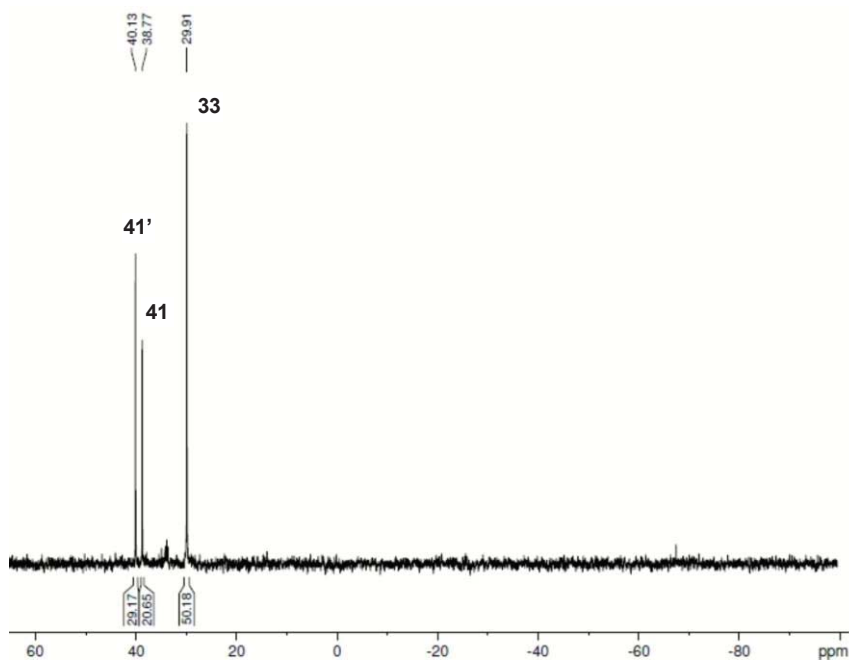


Figura 13. Espectro de RMN-³¹P (121.50 MHz) del crudo de la síntesis de **31a** (condiciones B).

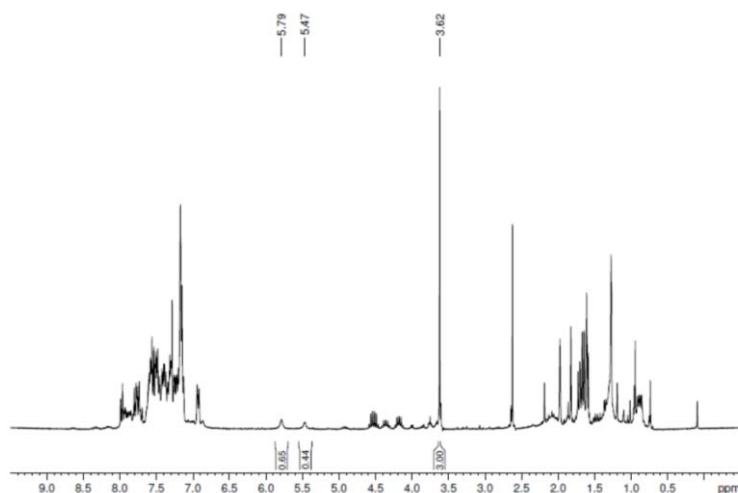


Figura 14. Espectro de RMN-¹H (300.13 MHz) del crudo de la síntesis de **31a** (condiciones B).

El crudo de reacción bajo condiciones B se purificó por cromatografía en columna usando una mezcla hexano/acetato de etilo (1:1). Se consiguieron separar 4 fracciones que contenían el fosfaceno **33**, uno de los dos OPAs diastereoisómeros *trans*-**31a** cuya configuración es la opuesta a la del aislado anteriormente,²⁷ una mezcla de los OPAs diastereoisómeros *cis*-**31a** y *trans*-**31a** en una relación 69:31 y una última fracción con las amidas **41/41'**. Los espectros de RMN-¹H y ³¹P del isómero puro *trans*-**31a** aislado se muestran en las Figuras 15a/c y 15b, respectivamente. La asignación de la configuración relativa se efectuó a partir de sus espectros de NOE (Figuras 15d). El rendimiento aislado del diastereoisómero *trans*-**31a** puro es del 3 %, y de la mezcla de diastereoisómeros un 15 %, valor superior al descrito previamente en bibliografía y con margen de mejora aumentando la conversión de **Li-II**.²⁷

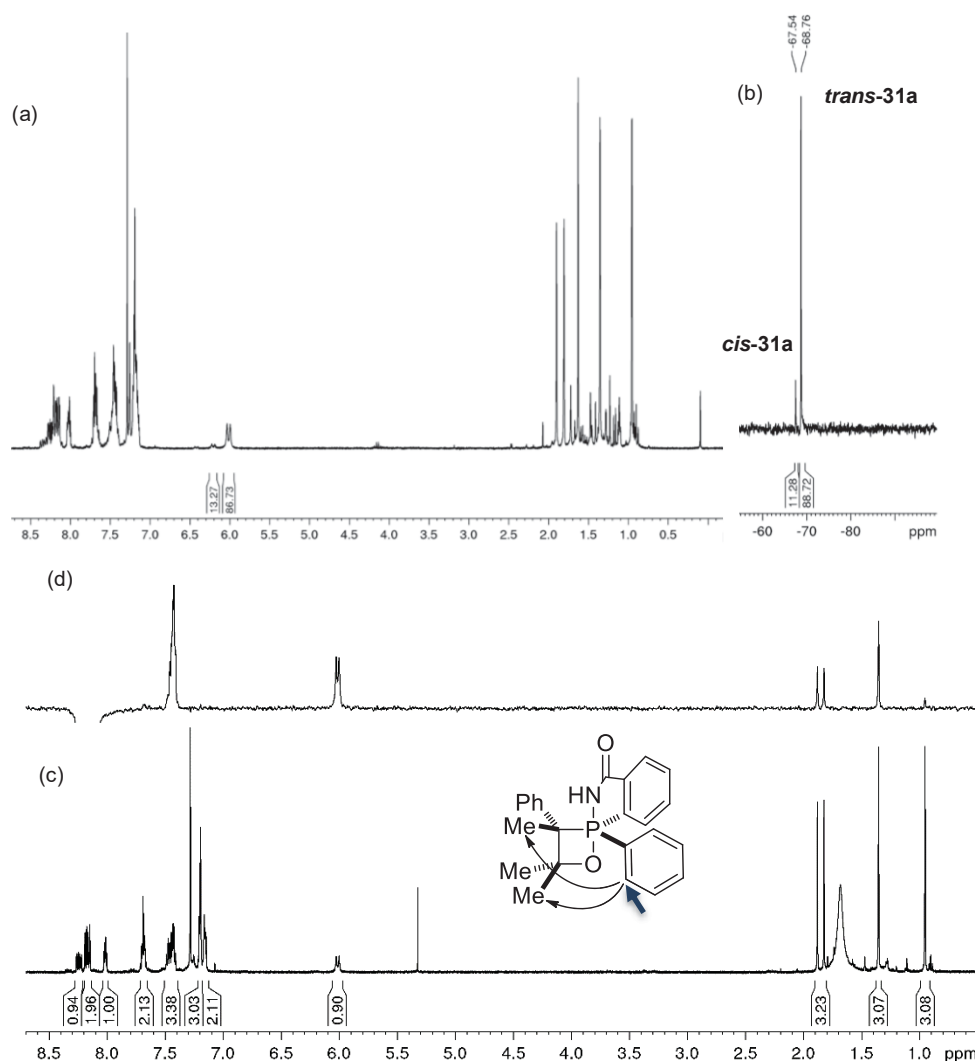


Figura 15 Espectro de RMN de la mezcla de OPAs 31 diastereoisómeros: a) ^1H (300.13 MHz), b) ^{31}P (121.50 MHz). c) Espectro de RMN- ^1H (500.13 MHz) de la fracción conteniendo el isómero *trans*-31a y d) 1D gNOESY resultante de la irradiación selectiva del multiplete a δ 8.18 ppm.

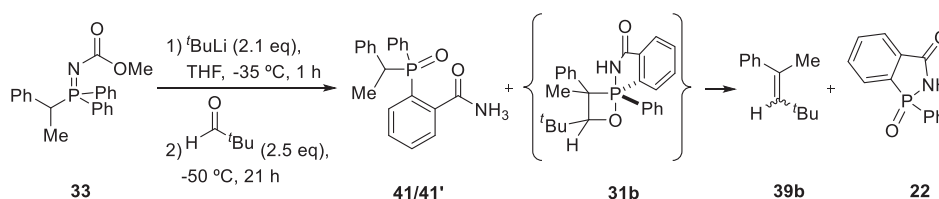
La recristalización de *trans*-31a en una mezcla de heptano y diclorometano proporcionó cristales adecuados para su estudio por difracción de rayos X de monocristal. La estructura en estado sólido, a falta de completar su refinado, corrobora la asignación realizada a partir de los datos espectroscópicos en disolución (Figura 16). Esta es la primera vez que se consigue caracterizar en estado sólido un 1,2-oxafosfetano que contiene un sustituyente fenilo en el carbono C3 del heterociclo, es decir, derivado de un iluro de fósforo semiestabilizado. El material monocristalino de *trans*-31a muestra una señal a δ -68.76 ppm en el espectro de RMN- ^{31}P , lo que permite la asignación inequívoca de las estructuras de los dos isómeros a sus respectivas señales de RMN.



Figura 16. Estructura en estado sólido de *trans*-**31a**.

Por tanto, se concluye que las condiciones de reacción A son las más adecuadas para la síntesis del OPA **31a**, consiguiendo una conversión que duplica la descrita en bibliografía.²⁷ Es importante destacar que bajo las condiciones de reacción A no se aprecia alqueno resultante de la descomposición del OPA, incluso teniendo éste un grupo Ph en el C3 de la estructura, que rebaja notablemente la barrera de olefinación.²⁷ Este hecho evidencia la capacidad del ligando *o*BA de estabilizar OPAs derivados de iluros semiestabilizados.

Como ya se ha mencionado, un factor importante en la estabilización del espiro-OPA **31a** es la tetrasustitución en el anillo de 1,2-oxafosfetano. Con el fin de explorar los límites de la estabilidad de OPAs de iluros semiestabilizados que incorporan el ligando *o*BA, se abordó la síntesis de un derivado trisustituido, cuya barrera energética de olefinación es apreciablemente inferior a la de sus homólogos tetrasustituidos.²⁷ En la búsqueda del primer ejemplo de 3-fenil-1,2-oxafosfetano trisustituido se seleccionó el pivalaldehído como agente carbonílico. Este aldehído, además de ser más reactivo que la acetona, no posee protones en alfa respecto al carbonilo, por lo que no participará en reacciones competitivas de protonación de especies litiadas como ocurría con la acetona. Además, cabe esperar una alta diastereoselectividad en la reacción debido a la diferencia de tamaños de los sustituyentes unidos al grupo C=O. Teniendo en cuenta estas premisas y los resultados previos, la etapa de reacción del anión bencílico **Li-II** con el pivalaldehído se realizó a -50 °C durante 21 h (condiciones C, Esquema 14). La baja temperatura minimizaría posibles procesos de protonación, por ejemplo, con el disolvente, y el aumento del tiempo de reacción favorecería la conversión del anión **Li-II** hacia los OPAs.



Esquema 14. Síntesis del oxafosfetano **31b** y del alqueno **39b** en las condiciones de reacción C.

Tras neutralizar la reacción con metanol y efectuar un procesado acuoso, el espectro de RMN-³¹P del crudo de reacción mostró una señal mayoritaria para el fosfaceno de partida **33**, junto con las ya conocidas de las amidas **41/41'** procedentes de la hidrólisis del intermedio litiado **Li-II** (Figura 17, relación **33:41** de 82:18). Es decir, no se detectan señales en la región de δ -70 ppm asignables a los OPA esperados.

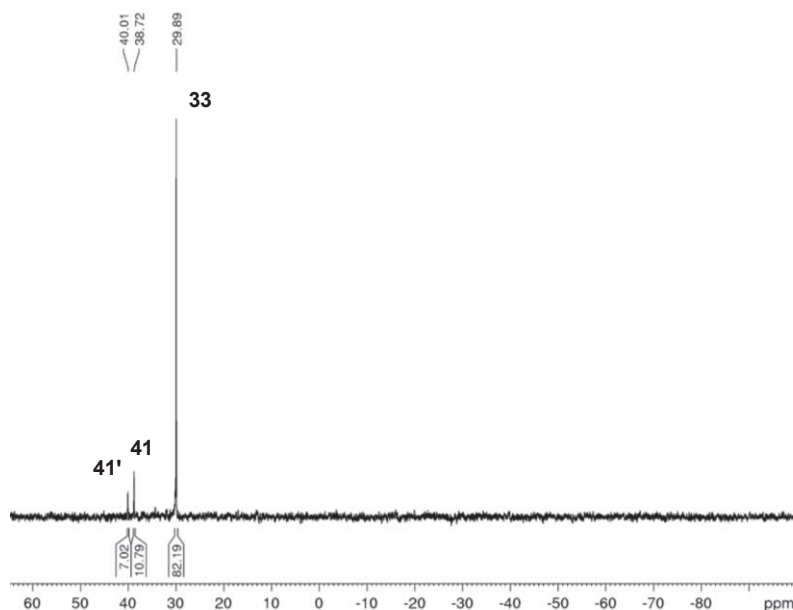


Figura 17. Espectro de RMN- ^{31}P (121.50 MHz) del crudo de la síntesis de **31b** en condiciones C.

En cambio, el espectro de RMN- ^1H de esta muestra contiene las señales esperables para los compuestos **33** y **41/41'**, junto con dos cuádrupletes a δ 5.77 ($^4J_{\text{HH}} = 1$ Hz) y 5.48 ($^4J_{\text{HH}} = 1$ Hz) ppm de protones olefinicos que muestran un acoplamiento alílico con los respectivos grupos metilo a δ 2.18 y 1.98 ppm (Figura 18). Estos datos son consistentes con la mezcla *E/Z* del alqueno **39** (dr *E:Z* de 90:10) que se formaría en la descomposición del oxafosfetano **31b**. Es decir, en las condiciones de reacción C el OPA trisustituido litiado es térmicamente inestable y evoluciona hacia los productos de olefinación con una elevada diastereoselectividad. Es preciso señalar que en los espectros anteriores tampoco se observan las señales propias del óxido de benzoazafosfolona **22** formado en la reacción de olefinación debido a que durante la extracción de la reacción queda retenido en la fase acuosa. Esta hipótesis, se comprobó eliminando disolventes de las aguas de filtrado y midiendo su espectro de RMN- ^1H . Los datos de espectroscopía de RMN- ^1H y ^{31}P de **22** coinciden con los descritos en la literatura.²⁵

La asignación de las configuraciones de los isómeros *Z-39* y *E-39* se confirmó mediante medidas de espectros de NOE. Al irradiar selectivamente el protón olefinico del alqueno mayoritario (cuádruplete a δ 5.77 ppm) se aprecia una interacción dipolar con los protones situados en la región aromática y con los del grupo ^tBu geminal que aparecen a δ 1.25 ppm (Figura 18b), lo que establece inequívocamente la configuración *E* del doble enlace carbono-carbono. Análogamente, la irradiación selectiva del cuádruplete a δ 5.45 ppm correspondiente al protón olefinico del isómero minoritario produce NOEs positivos sobre el grupo metilo a δ 1.98 ppm y sobre los protones del grupo ^tBu vecinal a δ 0.85 ppm, quedando así identificada la configuración *Z* del alqueno (Figura 18c).

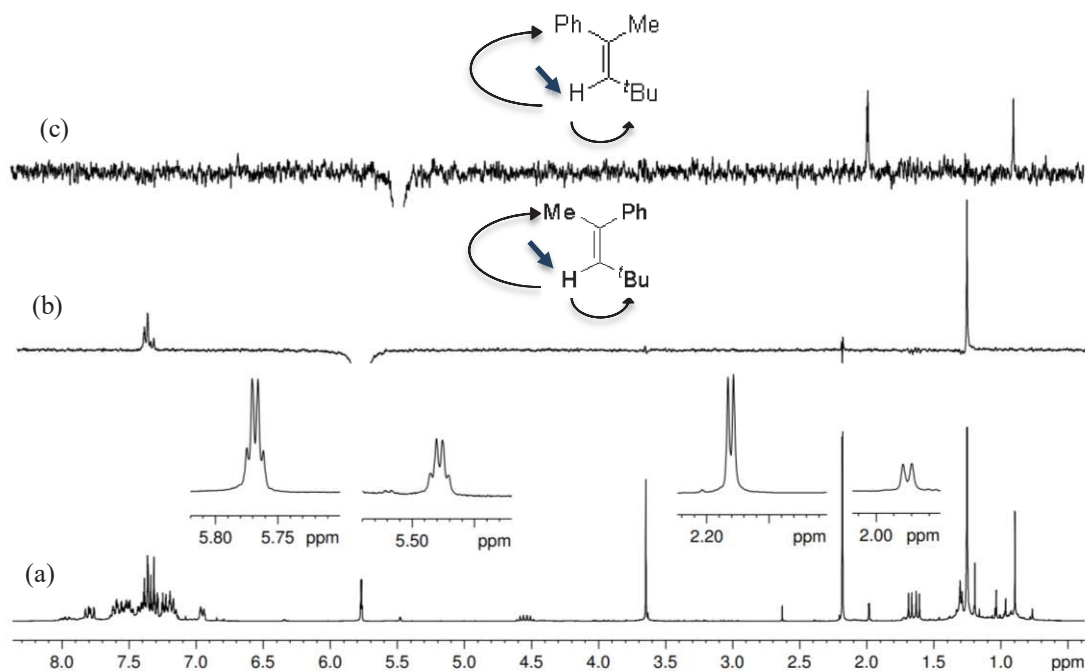
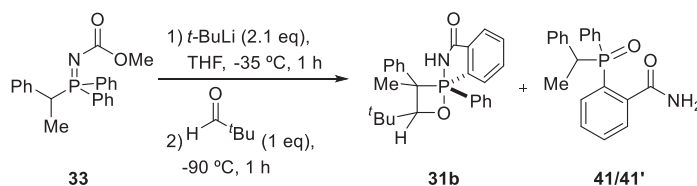


Figura 18. Espectros de RMN- ^1H (300.13 MHz) del crudo de la reacción en condiciones C: (a) estándar; (b) 1D gNOESY resultante de la irradiación selectiva del cuadruplete a δ 5.77 ppm y (c) 1D gNOESY resultante de la irradiación selectiva del cuadruplete a δ 5.45 ppm.

Con el fin de ralentizar la velocidad de olefinación una vez que se ha formado el espiro-OPA **31b** o su precursor litiado, y tener así la oportunidad de caracterizarlo espectroscópicamente, se efectuó la adición del aldehído a -90 °C y se mantuvo constante esta temperatura constante durante 1 h, momento en que se neutralizó la reacción añadiendo unas gotas de metanol también a -90 °C (condiciones de reacción D, Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis del oxafosfetano **31b** siguiendo las condiciones D.

El análisis mediante espectroscopía de RMN- ^1H y ^{31}P del crudo de la reacción demostró la validez de la hipótesis en cuanto a la detección de la presencia de los OPAs diastereoisómeros **31b** a través de las señales de ^{31}P a δ -67.1 y -68.3 ppm y del doblete del protón del NH del isómero mayoritario a δ 6.11 ppm ($^2J_{\text{PH}} = 12$ Hz) (Figura 19). Sin embargo, la mayor parte de los OPA formados (aproximadamente un 75 %) ha evolucionado hacia los correspondientes alquenos (δ 5.73 y 5.44 ppm). La integración del espectro de RMN- ^1H indica un proporción de compuestos **33:31b:39:41** de 41:6:24:29.

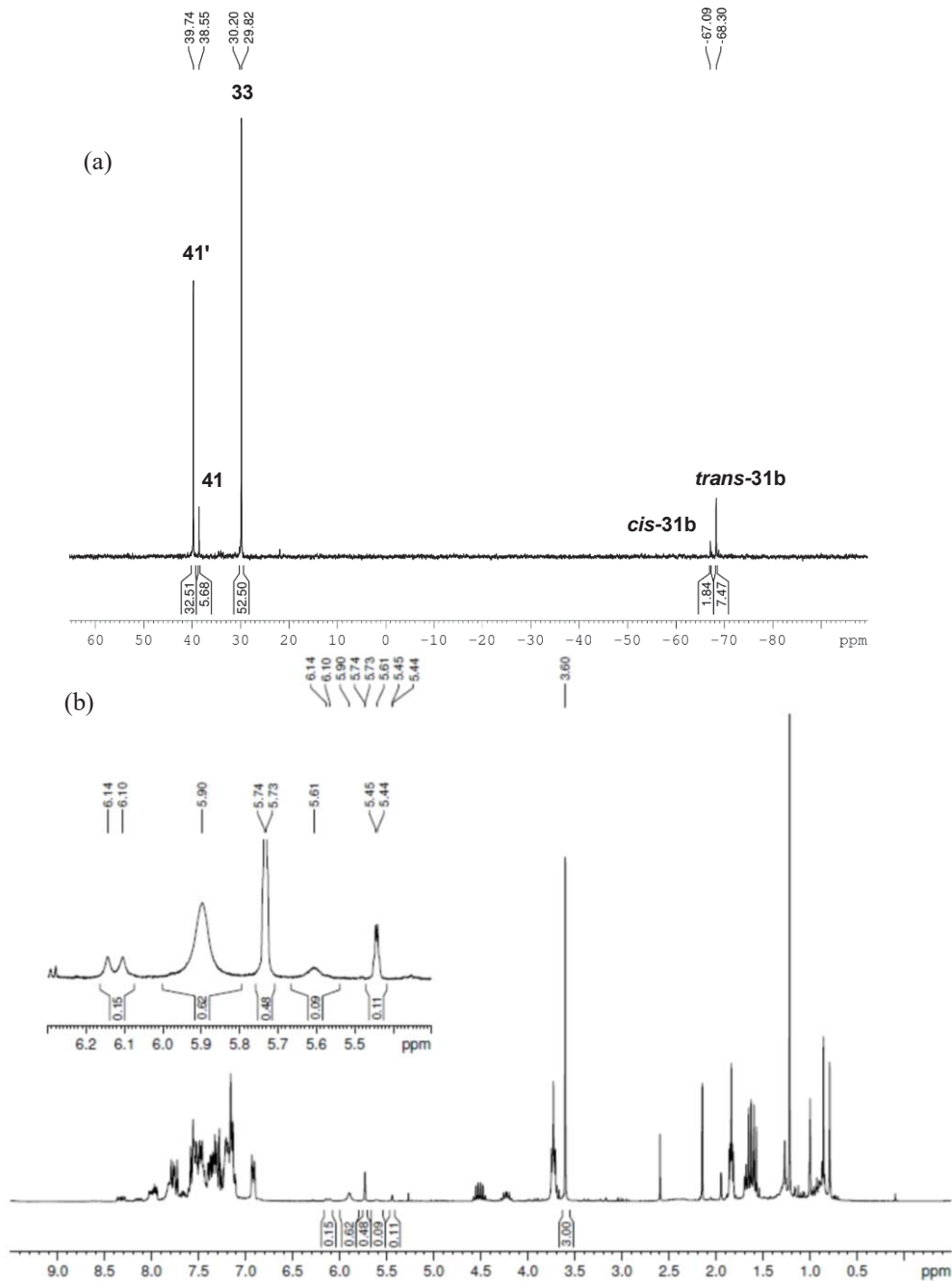


Figura 19. Espectros de RMN del crudo de reacción para la síntesis de **31b** en las condiciones D: (a) ^{31}P (121.50 MHz); (b) ^1H (300.13 MHz).

De los resultados obtenidos en la síntesis de OPAs trisustituido de iluros de fósforo semiestabilizados podemos concluir que la estabilización producida por el ligando LoBa (litio *orto*-benzamida, Figura 20) es significativamente inferior a la que proporciona el ligando oBa (*orto*-benzamida), un aspecto relevante no observado en la síntesis de OPAs derivados de iluros de fósforo no estabilizados. A temperaturas suficientemente bajas se logra detectar mediante espectroscopía de RMN los 1,2-oxafosfetanos trisustituidos. Sin embargo, la estabilización de la estructura espiránica es insuficiente para evitar una elevada descomposición hacia el alqueno.

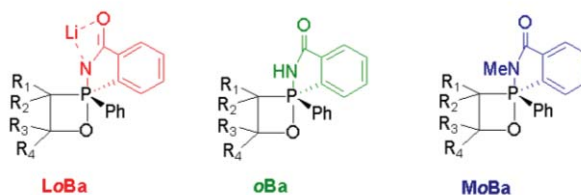
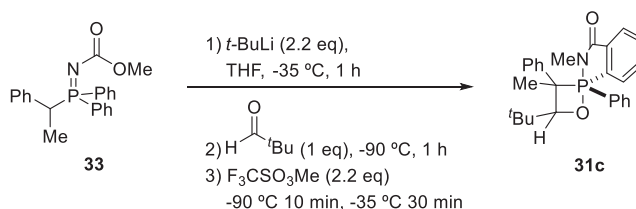


Figura 20. Comparación estructural de los ligandos LoBa, oBa y MoBa

Buscando una mayor estabilización del oxafosfetano trisustituido se intentó obtener el espirociclo *N*-metilado **31c**, tratando de aprovechar la superior capacidad de estabilización de OPAs del ligando MoBa (*orto*-metilbenzamida) respecto al ligando oBA, tal y como muestran estudios experimentales y computacionales.²⁷ Para ello, se incluyó una tercera etapa de reacción con el agente metilante F₃CSO₃Me a -90 °C durante 10 minutos y posteriormente 30 minutos a -35 °C (condiciones E, Esquema 16).



Esquema 16. Síntesis del oxafosfetano **31c** en las Condiciones E.

Del análisis del crudo de esta reacción podemos observar que, aunque el espectro de RMN-³¹P evidencia que se ha generado un elevado número de subproductos nuevos (señales en el intervalo de δ 30 a 46 ppm), también se ha producido una conversión hacia 4 especies con estructura de OPA del 22 % (señales a δ -44.53, -53.03, -57.58 y -58.68 ppm), y se ha recuperado un 12 % de fosfaceno sin reaccionar (Figura 21).

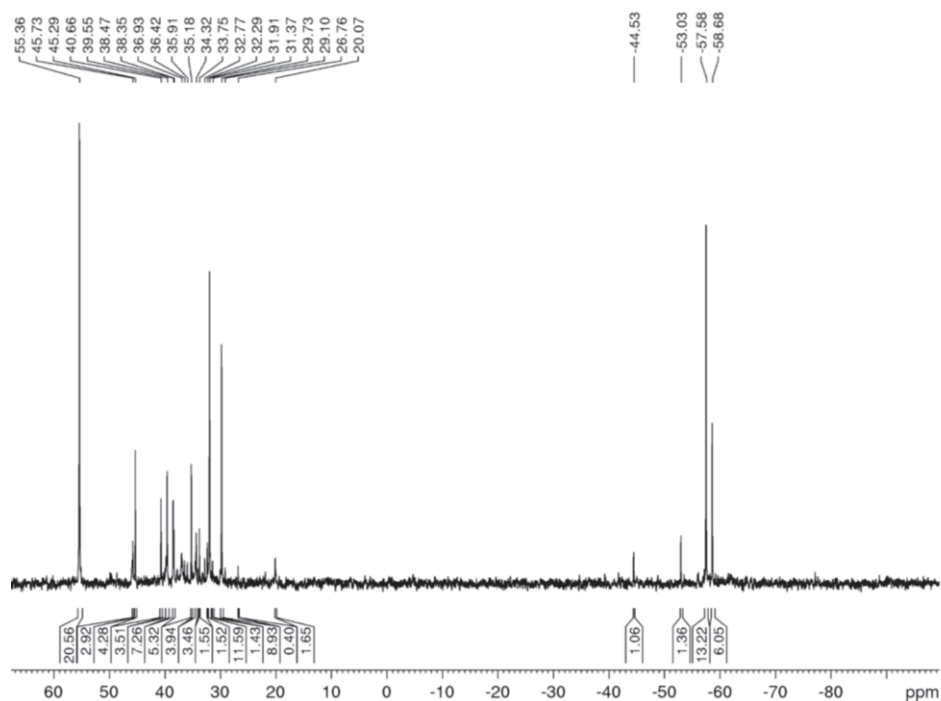


Figura 21. Espectro de RMN-³¹P (121.50 MHz), condiciones E de síntesis de **31c**.

Por lo tanto, una vez más queda comprobada la capacidad del ligando MoBA de estabilizar este tipo de OPAs. En el espectro de RMN- ^1H podemos comprobar que la *N*-metilación ha tenido lugar debido a las señales a δ 4.10 y 3.57, dobletes por acoplamiento con fósforo ($^2J_{\text{PH}} = 3 \text{ Hz}$) (Figura 22).

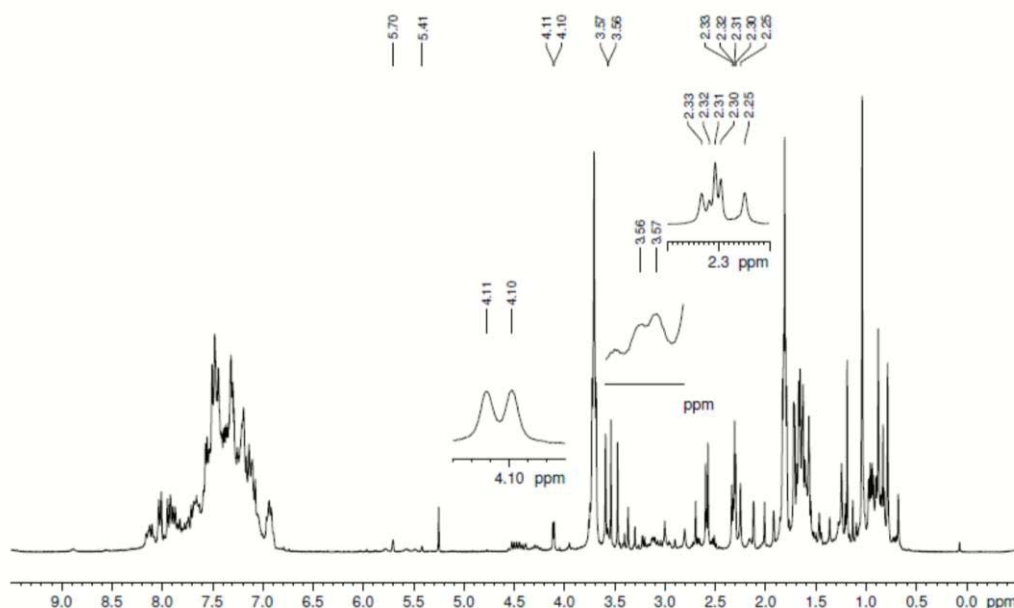


Figura 22. Espectro de RMN ^1H (300.13 MHz) del crudo de reacción para la síntesis de **31c**.

Debido a la complejidad de la mezcla, no se ha tratado de aislar ni caracterizar ninguno de los productos. En el futuro se continuará con la optimización de este método para conseguir aislar un espiro-1,2-oxafosfetano derivado de iluro estabilizado trisustituido con buen rendimiento. Para ello se tratará, en primer lugar, de aumentar el tiempo de reacción con la base con el fin de aumentar la conversión hacia los productos. También las temperaturas de reacción y las cantidades de reactivos usados deberán contemplarse como un factor para tener en cuenta e intentar lograr este objetivo.

5.3. ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LA TERMÓLISIS DE LOS OXAFOSFETANOS *CIS*-38 Y *TRANS*-38

Se han aplicado métodos computacionales de modelización molecular para conocer detalladamente los puntos estacionarios durante la transformación de los 1,2-oxafosfetanos espiránicos en alquenos. Para ello se ha estudiado la superficie de energía potencial de la descomposición de los dos espiro-OPAs diastereoisómeros *cis*-**38** y *trans*-**38** al nivel de cálculo M06-L/6-31G*. Todos los puntos estacionarios se han caracterizado mediante el cálculo de frecuencias vibracionales armónicas. Los cálculos se realizaron con el programa Gaussian09.³³ Además, se utilizó la coordenada

³³ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.;

de reacción intrínseca (IRC), la cual examina el camino de reacción a partir de una estructura de transición hacia los reactivos y los productos en una superficie de energía potencial.³⁴

A este nivel de cálculo se han localizado siete puntos estacionarios para cada uno de los diastereoisómeros: el oxafosfetano de partida *cis*-**38** y *trans*-**28**, el oxafosfetano *cis*-**38'** y *trans*-**38'**, tres estados de transición: uno de estereomutación siguiendo un mecanismo M_{B2} (*cis*-TSrot-**38** y *trans*-TSrot-**38**) y dos de olefinación (*cis*-TSol-**38**, *cis*-TSol-**38'**, *trans*-TSol-**38** y *trans*-TSol-**38'**), y los productos de la reacción (el alqueno **39** y el benzoazafosfol **40**) (Figura 23).

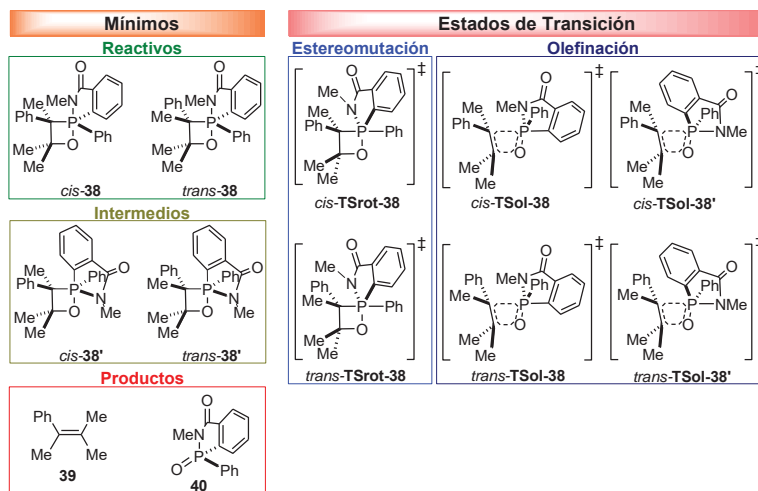


Figura 23. Puntos estacionarios calculados para la olefinación de *cis*-**38** y *trans*-**38**.

Las energías relativas de los puntos estacionarios que se discutirán a continuación se han recopilado en la Tabla 1.

<i>trans</i>	ΔH^a	ΔS^a	$\Delta G^{a,c}$	<i>cis</i>	ΔH^b	ΔS^b	$\Delta G^{b,c}$
	(kcal/mol)	(cal/mol·K)	(kcal/mol)		(kcal/mol)	(cal/mol·K)	(kcal/mol)
38	0	0	0	38	1.0 ^a	2.4 ^a	0.1 ^a
38'	7.8	-4.4	6.0	38'	6.5	1,5	5.9
TSrot-38	23.8	-1.3	24,3	TSrot-38	24.5	-3.1	25.7
TSol-38	36.6	4.8	34.6	TSol-38	35.7	1,4	35.1
TSol-38'	32.1	3.4	30.7	TSol-38'	29.9	3.1	28,7
Productos	-10.5	63.5	-36.1	Productos	-11.6	61.1	-36.2

Tabla 1. Datos de energías relativas para la olefinación de *cis*-**38** y *trans*-**38**.^a

Respecto a *trans*-**38**.^b Respecto a *cis*-**38**.^c Calculado a 403 K.

Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, M. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. (2010). Gaussian 09, Revision B.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT,.

³⁴ (a) Rassolov, V. A.; Ratner, M. A.; Pople, J. A.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 976–984. (b) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.

5.3.1 MÍNIMOS

Comenzando con los 1,2-oxafosfetanos al nivel de cálculo utilizado solamente se han encontrado los oxafosfetanos *cis/trans*-**38** y *cis/trans*-**38'** en fase gas (Figura 24). Ambos compuestos presentan una estructura de bipirámide trigonal distorsionada entorno al átomo de fósforo. Las geometrías de los OPAs más estables *cis/trans*-**38** coinciden con los compuestos aislados. En la Figura 24 se puede observar cómo los átomos más electronegativos, oxígeno y nitrógeno, se disponen en posición apical conforme a las reglas de apicofilia,¹⁵ configurando un ángulo de enlace N-P-O1 de 170.6° y 170.7°. Por el contrario, *cis/trans*-**38'** presentan permutados el N y el carbono *ipso* del anillo de benzoazafosfol C8, respecto a *cis/trans*-**38**, de tal forma que el oxígeno del anillo de oxafosfetano y el carbono *ipso* del anillo de benzoazafosfol se encuentran en apical y el nitrógeno en ecuatorial. En el nuevo 1,2-oxafosfetano *cis/trans*-**38'** los ángulos de enlace N-P-O1 y O1-P-C8 presentan un valor de 86.9° y 169.2°, respectivamente. A 130 °C *cis/trans*-**38** son 7.8 y 6.5 kcal/mol más estables que *cis/trans*-**38'**, respectivamente (Tabla 1), debido fundamentalmente al menor número de heteroátomos en posición apical. Esta diferencia de energía libre de Gibbs indica que las poblaciones **38/38'** a 25 °C son >99.99 %/<0.01 %, para el *cis*-**38** y >99.9999%/<0.0001% para el *trans*-**38**. Es decir, a esa temperatura el equilibrio está desplazado completamente hacia los 1,2-oxafosfetanos *cis/trans*-**38**, justificando de este modo que sólo se ha detectado un único diastereoisómero experimentalmente.

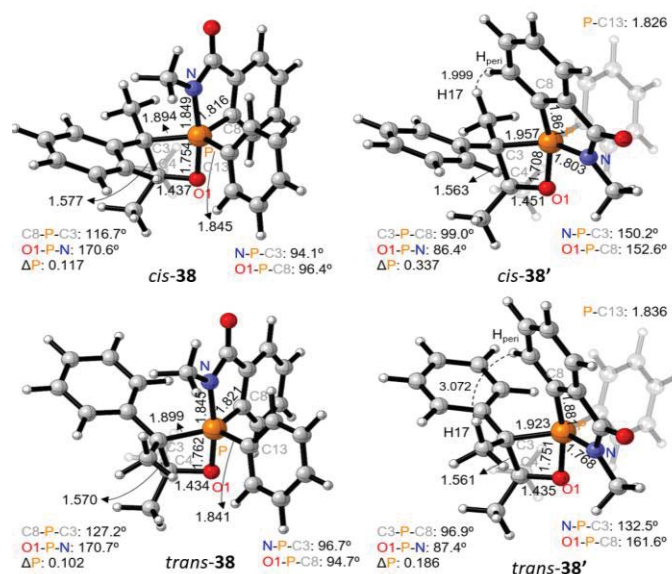


Figura 24. 1,2-Oxafosfetanos calculados para *cis/trans*-**38**. Distancias en Å.

Los puntos estacionarios localizados **39** y **40** (Figura 25, Tabla 1), productos de reacción, permitieron evaluar que la síntesis del alqueno **39** y el benzoazafosfol **40** a partir de los 1,2-oxafosfetanos *cis/trans*-**38** son reacciones exérgicas e irreversibles ($\Delta G^{403.15\text{ K}} = -36.1$ y -36.2 kcal/mol). Este proceso, en el cual se forman dos moléculas a partir de una, tiene un valor de ΔS relativamente grande y positivo ($\Delta S = 63.5$ y 61.1 u. e., respectivamente).

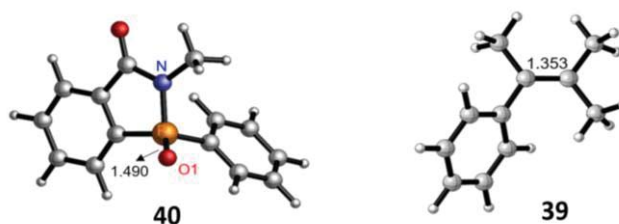


Figura 25. Productos de olefinación de **38** calculados. Distancias en Å.

5.3.2 ESTEREOMUTACIÓN

Las geometrías de los *cis*-TSrot-**38** y *trans*-TSrot-**38**, junto con el modo normal asociado a su frecuencia imaginaria ($\nu = -37.2$ y -48.3 cm^{-1} , respectivamente), muestran que estos puntos estacionarios corresponden a los estados de transición para la interconversión por estereomutación del átomo de fósforo mediante un mecanismo permutacional M_{B2} de los 1,2-oxafofsetanos **38** y **38'** entre sí (Figura 26). La geometrías de los estados de transición *cis*-TSrot-**38** y *cis*-TSrot-**38'** consisten en bpirámides trigonales muy distorsionadas entorno al átomo de fósforo, donde los átomos de oxígeno, nitrógeno y el carbono *ipso* del anillo bencénico disustituido ocupan posiciones ecuatoriales (C, Ph)(O, N, C₆H₄). De acuerdo con los datos obtenidos en la Tabla 1, la barrera de activación para la etapa de interconversión entre los 1,2-oxafofsetanos **38** y **38'** es de 25.7 kcal/mol para el isómero *cis* y 24.3 kcal/mol para el *trans*. El mecanismo que resume la transformación de **38** en **38'** se muestra en la Figura 27: **38** alcanza el estado de transición TSrot-**38** si el nitrógeno, el sustituyente fenilo y el anillo aromático del sistema benzoazafosfol se desplazan 60° en el sentido contrario de las agujas del reloj en torno al eje imaginario que pasa por el átomo de fósforo y el átomo de carbono C4 (equivalente a un mecanismo de pseudorrotación de Berry en el que el carbono ipso del anillo bencénico disustituido es el pivote). Un nuevo giro de unos 60° sobre al mismo eje en el mismo sentido, bastaría para obtener **38'** a partir del estado de transición (equivalente a un mecanismo de pseudorrotación de Berry en el que el nitrógeno es el pivote).

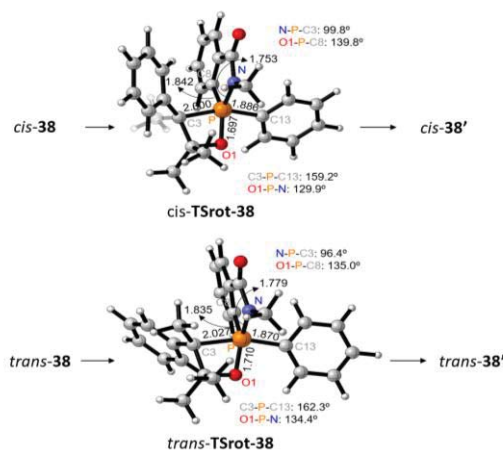


Figura 26. Estados de transición TSrot-**38** calculados para la interconversión por estereomutación de los 1,2-oxafofsetanos **38-38'**. Distancias en Å.

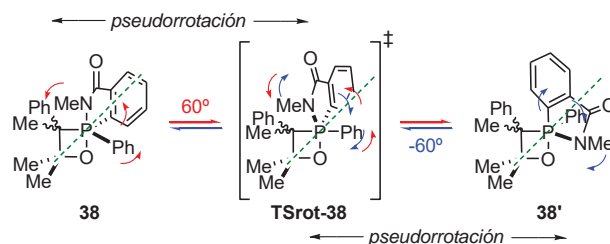


Figura 27. Mecanismo detallado M_{B2} de interconversión $38 \rightleftharpoons 38'$.

5.3.3 OLEFINACIÓN

Como se ha señalado en la introducción, existen dos posibles caminos de reacción para la transformación del 1,2-oxafosfetanos *cis/trans*-**38** en el alqueno **39a** y el benzoazafosfol **40**, atendiendo al pseudorrotámero **38** ó **38'** que experimenta la descomposición. La evolución de los 1,2-oxafosfetanos **38** hacia los productos transcurre a través del estado de transición **TSol-38** (*canal A*, Figura 28), mientras que el estado de transición **TSol-38'** conecta el oxafosfetano **38'** y los productos de reacción (*canal B*, Figura 31). Ambas barreras de olefinación son mayores que la barrera de estereomutación.

Las reacciones de apertura de los oxafosfetanos *cis/trans*-**38** son procesos concertados, que evolucionan a través de los estados de transición **TSol-*cis*-38** y **TSol-*trans*-38**, respectivamente, bastante asincrónicos, estando más avanzada la ruptura del enlace C3-P (2.7017 y 2.669 Å, respectivamente) que la del enlace C4-O1 (1.728 y 1.778 Å, respectivamente) (Figura 28). El modo normal asociado a las frecuencias imaginarias de estos estados de transición ($\nu = -484.64$ y -521.47 cm^{-1} , respectivamente) corresponde principalmente a la ruptura de los enlaces C3-P y C4-O1 y la formación de los dobles enlaces C3-C4 y P-O1.

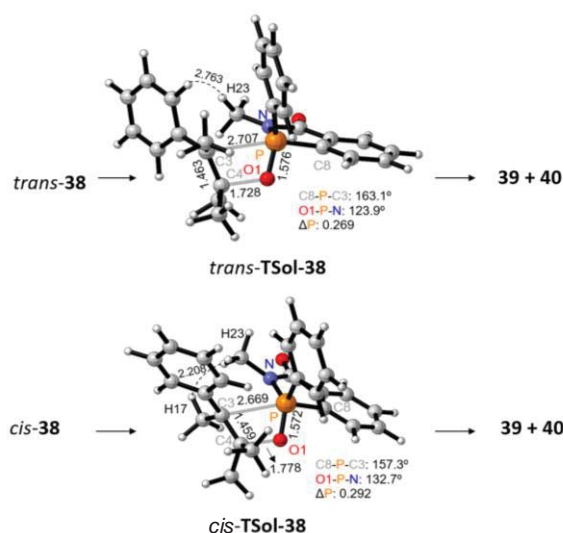


Figura 28. Estados de transición de olefinación de *cis/trans*-**12c** (*canal A*). Distancias en Å.

En los **TSol-38**, los átomos de fósforo muestran una geometría de bipirámide trigonal, como en **38**, pero con el nitrógeno, el oxígeno y el grupo fenilo en posición ecuatorial (C, C₆H₄)(O, N, Ph). La nueva disposición de los sustituyentes en torno al átomo de fósforo indica que paralelamente al avance en la ruptura y formación de enlaces, ha tenido lugar una etapa de pseudorrotación. La Figura 29 detalla el proceso

de flexión de enlaces (pseudorrotación) que han experimentado *cis/trans*-**38** hasta alcanzar los estados de transición **TSol-38**. Si se parte de *cis*-**38** y *trans*-**38** y se fija el grupo fenilo (pivote), la aproximación de los grupos apicales O1 y N cerrando el ángulo de enlace O1-P-N desde 170.6° y 170.7° a 132.7° y 123.9°, respectivamente, y el alejamiento de los carbonos C3 y C8 desde un ángulo de enlace C3-P-C8 de 116.7° y 127.2° hasta un valor de 157.3° y 163.1°, genera una nueva bipirámide trigonal centrada en el átomo de fósforo.

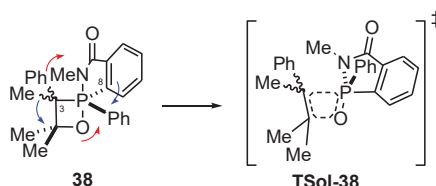


Figura 29. Combinación simultánea de olefinación y pseudorrotación. *Canal A*.

Las barreras de activación calculadas para la olefinación de *cis*-**38** y *trans*-**38** son de 35.1 y 34.6 kcal/mol (Figura 30).

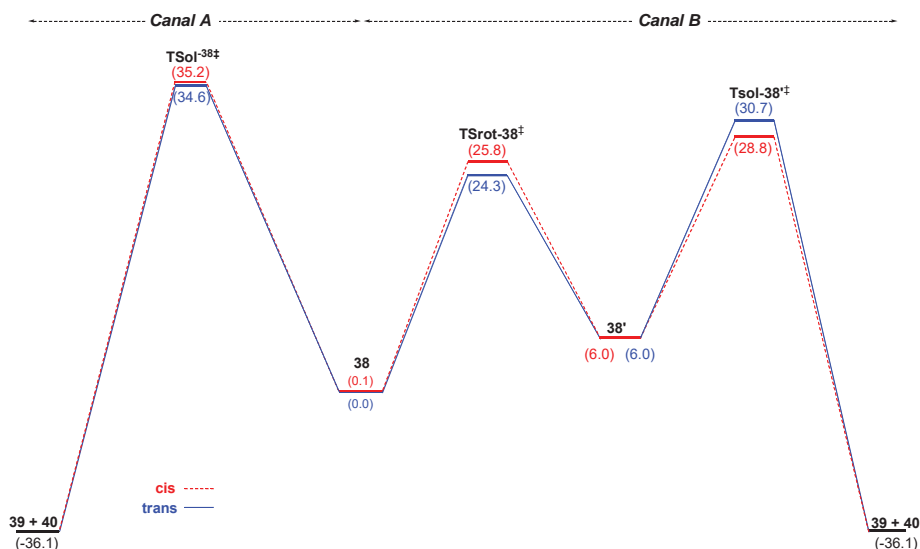


Figura 30. Caminos de reacción para la olefinación de **38** al nivel de teoría M06-L/6-31G*. Energía libre de Gibbs (ΔG) entre paréntesis en kcal/mol.

Además, se han localizado otros estados de transición **TSol-38'** (Figura 31) que conectan los intermedios *cis/trans*-**38'** con la olefina **139** y el óxido de fosfina **40** (*canal B*). Las reacciones de apertura de los oxafosfetanos *cis*-**38'** y *trans*-**38'** son también procesos concertados, bastante asincrónicos, estando más roto el enlace C3-P (2.575 y 2.609 Å, respectivamente) que el enlace C4-O1 (1.849 y 1.825 Å, respectivamente) y, además, el átomo de fósforo ha experimentado un proceso de pseudorrotación. El valor de frecuencia de vibración imaginaria ($\nu = -521.02$ y -526.1 cm^{-1}) y el modo normal asociado en **TSol-38'** es muy similar los estados de transición **TSol-38**. En los **TSol-38'** el átomo fósforo muestra una geometría de bipirámide trigonal con el oxígeno y los dos anillos aromáticos en posición ecuatorial (C, N)(O, Ph, C₆H₄).

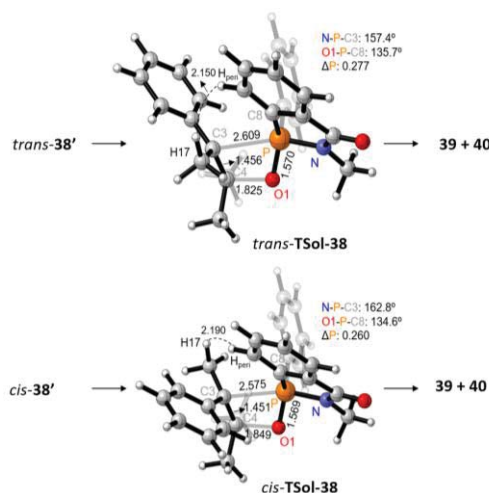


Figura 31. Estado de transición de olefinación de **38'** (*canal B*). Distancias en Å.

La geometría alrededor del átomo de fósforo en los **TSol-38'** indica, otra vez, que paralelamente a la ruptura y formación de enlaces ha tenido lugar una etapa de pseudorrotación. La Figura 32 detalla el proceso de flexión de enlaces (pseudorrotación) que han experimentado *cis/trans-38'* hasta alcanzar los estados de transición **TSol-38'**. En este caso, si partimos de los 1,2-oxafosfetanos *cis/trans-38'* y se fija el fenilo (pivote), la aproximación del oxígeno O1 y el carbono *ipso* C8, en posición apical, cerrando el ángulo de enlace O1-P-C8 y el alejamiento del carbono C3 y el nitrógeno de la función amida, en posición ecuatorial, abriendo el ángulo de enlace C3-P-N generando una nueva bipirámide trigonal entorno al átomo de fósforo.

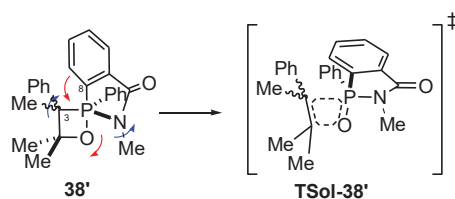


Figura 32. Combinación simultánea de olefinación y pseudorrotación. *Canal B*.

Desde el punto de vista energético, la barrera de activación (ΔG^\ddagger) para la obtención del alqueno **39**, a través del *canal B*, presenta un valor de 30.7 kcal/mol para *trans-38'* y 28.7 kcal/mol para *cis-38'*, es decir, el *canal B* precisa una barrera de activación 3.9 y 6.4 kcal/mol más baja que la energía necesaria para alcanzar los estados de transición **TSol-38'** (*canal A*) y, por tanto, podemos proponer que el canal mayoritario de reacción para la descomposición térmica de los 1,2-oxafosfetanos *cis/trans-38'* es el *canal B*. Una diferencia de 3.6 y 6.4 kcal/mol entre un canal de reacción u otro implica que a 130 °C (403.15 K) el 99 % y 99.99 % de las moléculas olefinan a través del *canal B* y tan solo el 1 % y 0,04 % discurren por el *canal A*, respectivamente.

El aumento de la congestión estérica en torno al enlace C3-P en los estados de transición del *canal A* como consecuencia de la inclusión de un grupo metilo en el nitrógeno de la función amida de los oxafosfetanos, es responsable de la preferencia por el *canal B*.

6. MÉTODOS EXPERIMENTALES

En este apartado se muestran los experimentos llevados a cabo en este trabajo. En los procesos de optimización sólo se exponen las mejores condiciones observadas.

6.1. REACTIVOS

De la casa Acros Organics (USA) se emplearon como reactivos el cloroformiato de metilo (ClCO_2CH_3) con una pureza del 97 %, la trifenilfosfina sólida (PPh_3), el bromuro de bencilo (PhCH_2Br) con una pureza del 98 % y el pivalaldehído al 96 %.

De la casa Sigma-Aldrich (Alemania) se usaron el litio metálico, el *n*-butil litio (1,6 M en hexano), el *t*-butil litio (1,7 M en pentano) y el yoduro de metilo (CH_3I) con una pureza del 99 %.

Del proveedor TCI se usó el triflato de metilo ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{CH}_3$) con una pureza superior al 98 %.

De la casa VWR se obtuvo acetona (CH_3COCH_3) anhidra.

La casa Fisher proveyó su azida sódica (NaN_3) sólida con pureza del 99 %.

6.2. TÉCNICAS ANALÍTICAS Y DE ELUCIDACIÓN ESTRUCTURAL

Los espectros de infrarrojo (IR) se midieron en un espectrofotómetro FT-IR Bruker ALPHA con módulo de ATR-Di, depositando una fina capa de la muestra.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se adquirieron en un espectrómetro Bruker Avance III-HD-300/500. Las frecuencias básicas para los núcleos analizados son 300.13/500.13 MHz para el caso de ^1H , 75.47 MHz para ^{13}C y 121.50 MHz para ^{31}P . Los desplazamientos químicos (δ) se han expresado en ppm respecto a las referencias de TMS (tetrametilsilano) para ^1H y ^{13}C y ácido fosfórico al 85 % (ac) para ^{31}P . Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertzios (Hz) y la multiplicidad de las señales se ha indicado mediante las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), m (multiplete), dd (doble doblete), ddd (doble doble doblete) y dt (doble triplete). Las medidas se realizaron con una sonda GS(Z)-QNP (^1H , ^{13}C y ^{31}P) (Bruker 300) o PABBFO (Bruker 500) de 5 mm dotada de gradientes de campo magnético.

En el procesamiento de los espectros de RMN- ^1H y $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ no se aplicaron funciones de pesada. En los espectros de NOE se multiplicaron las FIDs por una exponencial de factor $\text{LB} = 0.3$ Hz, mientras que para los espectros de RMN- ^{13}C y ^{31}P se multiplicaron las FIDs por una exponencial de $\text{LB} = 2$ Hz, para mejorar la relación señal-ruido.

6.3. ESTUDIO COMPUTACIONAL

El estudio computacional se basa en la construcción de la superficie de energía potencial de dicha reacción. Los cálculos se han realizado en el supercomputador Alhambra del Centro de Servicios de Informática y Redes de Comunicaciones de la Universidad de Granada (CSIRC) usando el programa Gaussian09.³³ Se realiza el estudio DFT de la reacción con un nivel de cálculo M06-L/631G*.³⁴

La geometría de cada punto estacionario encontrado se ha optimizado al nivel de cálculo expuesto anteriormente y se ha verificado gracias al cálculo de frecuencias. Además, para cada uno de los estados de transición se calcula la coordenada de

reacción intrínseca (IRC)³⁵ que comprueba la correlación entre el estado de transición en cuestión y los mínimos que lo preceden y posponen. Es decir, nos asegura que entre cierto mínimo y estado de transición no existe otro punto estacionario. Las correcciones térmicas a la energía libre de Gibbs se realizaron usando la aproximación del oscilador armónico a 403.15 K.

6.4. PRODECIMIENTOS DE SÍNTESIS

6.4.1. SÍNTESIS DE AZIDOFORMIATO DE METILO

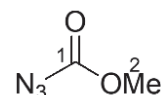
Para la síntesis de **36** se utilizó un procedimiento descrito en bibliografía.³² Se disuelve azida sódica (110 mmol; 7,16 g) en 40 mL de H₂O y se adiciona gota a gota desde un embudo de decantación a un matraz conteniendo cloroformiato de metilo previamente destilado (100 mmol; 7,75 mL) y una barra agitadora a temperatura ambiente. Se mantiene en agitación la mezcla durante 2 horas. Una vez transcurrido dicho tiempo se transfiere el crudo a un embudo de decantación, donde se aprecian dos fases. La fase inferior se seca con Na₂SO₄ anhidro y se filtra. No se requirió para esta reacción ninguna etapa de purificación posterior.

Azidoformiato de metilo

Rendimiento: 54 %

F. Empírica: C₂H₃O₃N₃.

Aspecto: Líquido incoloro.



RMN-¹H: (300.13 MHz, CDCl₃) δ: 3.83 (s, 3H, H₂) ppm.

RMN-¹³C: (75.47 MHz, CDCl₃) δ: 55.11 (C₂), 158.03 (C₁) ppm.

IR (ATR_Di, v cm⁻¹): 2162 y 2137 (st, N₃), 1727 (st, C=O), 1720 (st, C-O).

6.4.2 SÍNTESIS DE P-DIFENIL (BENCIL)-(N-METOXICARBONIL) FOSFACENO

El compuesto **34** se obtuvo mediante una síntesis en 3 etapas.²⁷ Se comienza secando trifenilfosfina (11.44 mmol, 3 g) en un matraz Schlenk con una barra agitadora. Se lleva el contenido a atmósfera inerte y se disuelve en THF seco (40 mL). Se adiciona el Li cortado en pequeños trozos (3 eq, 0.24 g). Se mantiene la reacción en atmósfera inerte con agitación durante 21 h. Se filtran los trozos restantes de Li con ayuda de una cánula pasando la disolución a otro Schlenk. Se prepara un baño de hielo-agua a 0 °C para adicionar al Schlenk el bromuro de bencilo (29 mmol, 2.91 mL). Se mantiene la reacción a dicha temperatura durante 1 h para después mantenerse en agitación hasta alcanzar temperatura ambiente durante 1 h. Se adiciona azidoformiato de metilo (12.6 mmol, 1.27 g) gota a gota en un baño de hielo-agua en atmósfera inerte. Pasadas 4 h se adiciona H₂O hasta dejar de apreciar burbujeo y se filtra. El procesado se lleva a cabo con una extracción con diclorometano y agua (2x50 mL), un lavado con agua (1x40 mL), secado con Na₂SO₄ anhidro y evaporación de los restos de disolvente. Se añade Et₂O para favorecer el precipitado del producto y éste se filtra.

³⁵ (a) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154–2161.

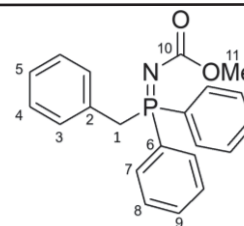
(b) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523–5527.

***P*-difenil (bencil)-(*N*-metoxicarbonil)fosfaceno**

Rendimiento: 47 %

F. Empírica: C₂₁H₂₀O₂NP

Aspecto: Sólido blanco.



RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃) δ: 7.72 (m, 4H, H7), 7.57 (m, 2H, H9), 7.48 (m, 4H, H8) 7.47 (m, 2H, H9), 7.16 (m, 3H, H4, H5), 6.93 (m, 2H, H3), 4.12 (d, ²J_{PH} = 14.3 Hz, 2H, H1), 3.68 (s, 3H, H11) ppm.

RMN-³¹P (121.50 MHz, CDCl₃) δ: 24.37 ppm.

6.4.3 SÍNTESIS DE *P*-DIFENIL (1-METIL BENCIL)-(*N*-METOXCARBONIL) FOSFACENO

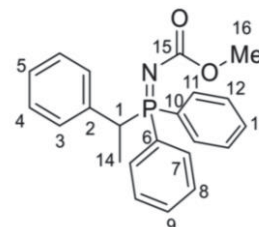
Se seca el fosfaceno **34** (4.3 mmol, 1.5 g) en un Schlenk con un imán y se disuelve en 40 mL de THF seco. Se prepara un baño de N₂-MeOH a -40 °C. Añadir (4.83 mmol, 3.2 mL) de *n*-BuLi. Pasados 30 minutos, se lleva el baño a -70 °C y se añade CH₃I (4.3 mmol, 0.27 ml) y se deja en agitación bajo atmósfera inerte durante 2h. Se realiza una extracción con DCM y H₂O (2x40 mL) con salmuera. Se lava con H₂O (1x40 mL) se seca con Na₂SO₄ anhidro y se filtra. Se eliminan los restos de disolvente.²⁷

***P*-difenil (1-metil bencil)-(*N*-metoxicarbonil)fosfaceno**

Rendimiento: 74 %

F. Empírica: C₂₂H₂₂O₂NP

Aspecto: Sólido blanco.



RMN-¹H (300.13 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (m, 2H, H11), 7.55 (m, 4H, H7, H9, H13), 7.48 (m, 2H, H12), 7.38 (m, 2H, H8), 7.16 (m, 3H, H4, H5), 6.92 (m, 2H, H3), 4.51 (dq, ²J_{PH} = 15.9 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H, H1), 3.61 (s, 3H, H16), 1.61 (dd, ³J_{PH} = 16.9 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H14) ppm.

RMN-³¹P (121.50 MHz, CDCl₃) δ: 29.85 ppm.

6.4.5 SÍNTESIS DE 3', 4', 4'- TRIMETIL-3'-FENIL-1H-ESPIRO[2,1-BENZAZAFOSFOL-1,2'-[1,2]OXAFOSFETAN]-3(2*H*)-ONAS

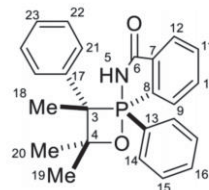
Se seca el fosfaceno **33** (275 mmol, 100 mg) en un Schlenk con un imán y se disuelve en 10 mL de THF seco. Se prepara un baño de N₂-MeOH a -35 °C y se introduce dentro el Schlenk. Se añade el *t*-BuLi (0.34 mL, 2.1 eq) y, transcurrida 1 hora se pasa el Schlenk a un criostato previamente programado a la temperatura de -50 °C. Se adiciona la acetona (0.051 mL, 2.5 eq) y se deja reaccionar durante 4 h manteniendo constante la temperatura. Se procesa la reacción con unas gotas de MeOH. Se realiza una extracción con DCM y H₂O (2x40 mL) y se lava la fase orgánica con 40 mL de H₂O. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporan disolventes.

***trans*-3',4',4'-trimetil-3'-fenil-1*H*-espiro[2,1-benzazafosfol-1,2'-[1,2]oxafosfetan]-3(2*H*)-ona**

Rendimiento: 3 %

F. Empírica: C₂₄H₂₅NO₂P

Aspecto: Sólido blanco.



RMN ¹H: (300.13 MHz, CDCl₃): δ : 8.08–8.28 (m, 3H, H₉, H₁₄), 8.02 (m, 1H, H₁₂), 7.35–7.75 (m, 5H, H₁₁, H₁₀, H₁₅, H₁₆), 7.11–7.21 (m, 5H, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 6.07 (d, ²J_{PH} = 11.7 Hz, H₅), 1.85 (d, ³J_{PH} = 28.4 Hz, 3H, H₁₈), 1.34 (s, 3H, H₂₀), 0.95 (s, 3H, H₁₉) ppm.

RMN ³¹P (121.50 MHz, CDCl₃): δ: -68.73 ppm.

H₂O. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporan disolventes.

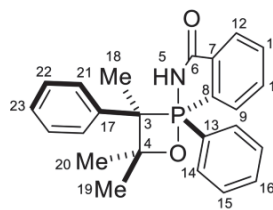
***cis*-3',4',4'-trimetil-3'-fenil-1*H*-espiro[2,1-benzazafosfol-1,2'-[1,2]oxafosfetan]-3(2*H*)-ona**

Identificado de una mezcla de isómeros *cis*-**31a**/*trans*-**31a** con una relación diastereomérica 69:31.

Rendimiento: 15 %

F. Empírica: C₂₄H₂₅NO₂P

Aspecto: Sólido blanco.



RMN ¹H: (300.13 MHz, CDCl₃): δ: 8.33 (m, 2H, H₁₄), 8.13 (m, 1H, H₉), 8.02 (m, 1H, H₁₂), 7.65 (m, 1H, H₁₀), 7.62 (m, 1H, H₁₁), 7.5 (m, 1H, H₁₆), 7.47 (m, 2H, H₁₅), 7.25 (m, 5H, H₂₁, H₂₂, H₂₃), 6.19 (d, ²J_{PH} = 11.8 Hz, H₅), 1.76 (d, ³J_{PH} = 27.1 Hz, 3H, H₁₈), 1.47 (s, 3H, H₂₀), 1.10 (s, 3H, H₁₉) ppm.

RMN ³¹P (121.50 MHz, CDCl₃): δ: -68.73 ppm.

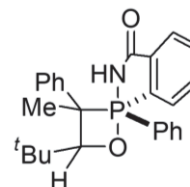
6.4.6 SÍNTESIS DEL 3'-METIL-4'-TERCBUTIL-1,3'-DIFENIL-1*H*-ESPIRO[2,1-BENZAZAFOSFOL-1,2'-[1,2]OXAFOSFETAN]-3(2*H*)-ONA

Se seca el fosfaceno **33** (413 mmol, 150 mg) en un Schlenk con un imán y se disuelve en 15 ml de THF seco. Se añade el *t*-BuLi (0.34 ml, 2.1 eq) en un criostato a -35 °C y, transcurrida 1 hora se disminuye la temperatura hasta -90 °C. Se añade el pivalaldehído (0.044 mL, 1 eq) y se deja reaccionar durante 1 h manteniendo constante la temperatura. Se procesa la reacción con unas gotas de MeOH. Se realiza una extracción con DCM y H₂O (2x40 mL) y se lava la fase orgánica con 40 mL de H₂O. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporan disolventes.

3'-metil-4'-*tert*-butil-1,3'-difeníl-1*H*-espiro[2,1-benzazafosfol-1,2'-[1,2]oxafosfetan]-3(2*H*)-ona

Conversión: 6 %

F. Empírica: C₂₅H₂₈NO₂P



Nota: No aislado. Se indican las señales de los espectros RMN del crudo de reacción que apoyan la identificación.

RMN ^1H : (300.13 MHz, CDCl_3): δ : 6.11 (d, $^2J_{\text{PH}}=12.0$ Hz, NH) ppm.

RMN ^{31}P (121.50 MHz, CDCl_3): δ : -67.09 y -68.30 ppm.

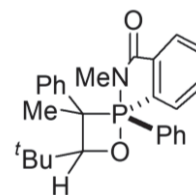
6.4.7 SÍNTESIS DEL 2,3'-DIMETIL-4'-TERT-BUTIL-1,3'-DIFENIL-1H-ESPIRO[2,1-BENZAZAFOSFOL-1,2'-[1,2]OXAFOSFETAN]-3(2H)-ONA

Se seca el fosfaceno **33** (413 mmol, 150 mg) en un Schlenk con un imán y se añaden 10 mL de THF seco. Se prepara un criostato a -35 °C, en el que se introduce el matraz. Se añade el *t*-BuLi (0.54 mL, 2.2 eq) y una hora después se programa la temperatura a -90 °C. Se adiciona el pivalaldehído (0.044 mL, 1 eq) y se deja reaccionar durante 1 h. A continuación, se añade el triflato de metilo (0.1 mL, 2.2 eq), a los 10 minutos se pasa el matraz a un baño de N_2 -MeOH a -35 °C. A los 30 minutos se procesa la reacción con unas gotas de MeOH. Se realiza una extracción con DCM y H_2O (2x40 mL) y se lava la fase orgánica con 40 mL de H_2O . Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporan disolventes.

2,3'-dimetil-4'-tert-butil-1,3'-difenil-1H-espiro[2,1-benzazafosfol-1,2'-[1,2]oxafosfetan]-3(2H)-ona

Conversión: 22%

F. Empírica: $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{P}$



Nota: No aislado. Se indican las señales de los espectros RMN del crudo de reacción que apoyan la identificación.

RMN ^1H : (300.13 MHz, CDCl_3): δ : 4.10 (d, $^3J_{\text{PH}}= 3.0$ Hz), 3.57 (d, $^3J_{\text{PH}}= 3.0$ Hz) ppm.

RMN ^{31}P (121.50 MHz, CDCl_3): δ : -58.68, -57.58, -53.03, -44.53 ppm

6.4.8 SÍNTESIS DE 2-(FENIL(1-FENILETIL)FOSFORIL) BENZAMIDA

Se seca el fosfaceno **33** (275 mmol, 100 mg) en un Schlenk con un imán y se disuelve en 10 mL de THF seco. Se introduce el Schlenk en un criostato a -35 °C. Se añade el *t*-BuLi (0.34 mL, 2.1 eq) y, transcurridos 30 minutos se pasa el Schlenk a un baño de N_2 -MeOH a -35 °C. Se adiciona la acetona (0.020 mL, 1 eq) y se deja reaccionar durante 4 h hasta alcanzar temperatura ambiente. Se procesa la reacción con unas gotas de MeOH. Se realiza una extracción con DCM y H_2O (2x40 mL) y se lava la fase orgánica con 40 mL de H_2O . Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporan disolventes.

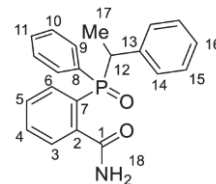
Este producto se ha identificado a partir de sus datos de espectroscopía de RMN- ^1H y ^{31}P obtenidos del crudo de la reacción de síntesis de 3',4',4'-trimetil-3'-fenil-1H-espiro[2,1-benzazafosfol-1,2'-[1,2]oxafosfetan]-3(2H)-ona bajo condiciones B.

2-(fenil(1-feniletil)fosforil) benzamida

En el crudo se obtuvo una mezcla de amidas diastereoisómeras 40/40' en una proporción 62:37. La mayoritaria (40) se ha caracterizado previamente.²⁷

Conversión: 50%

F. Empírica: C₂₁H₂₀NO₂P



RMN ¹H: (300.13 MHz, CD₃OD): δ 8.33 (m, 1H, H6'), 7.76 (m, 3H, H9, H9'), 7.42 (m, 7H.ar.), 7.08 (m, 3H, H15, H16), 4.76 (dq, ²J_{PH}=9.1 Hz, ²J_{HH}=7.7 Hz, 1H, H12), 4.54 (dq, ²J_{PH}=9.1 Hz, ²J_{HH}=7.7 Hz, 1H, H12'), 1.75 (dd, ³J_{PH} = 16.9 Hz, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 3H, H17) 1.53 (dd, ³J_{PH} = 17.2 Hz, ³J_{HH} = 7.4 Hz, 3H, H17') ppm.

RMN ³¹P (121.50 MHz, CD₃OD): δ: 41.37 y 40.39' ppm.

6.4.9 SÍNTESIS DE 4,4-DIMETIL-2-FENIL-2-PENTENOS y ÓXIDO DE 1-FENIL-2-HIDRO-BENZO[C][1,2]AZAFOSFOL-3-ONA

Se seca el fosfaceno **33** (413 mmol, 150 mg) en un Schlenk con un imán y se disuelve en 15 mL de THF seco. Se introduce el Schlenk en un criostato a -35 °C. Se añade el *t*-BuLi (0.53 mL, 2.2 eq) y, transcurrida 1 h se programa la temperatura del criostato a -50 °C. Se adiciona el pivalaldehído (0.044 mL, 1eq) y se deja reaccionar durante 21 h. Se procesa la reacción con unas gotas de MeOH. Se realiza una extracción con DCM y H₂O (2x40 mL) y se lava la fase orgánica con 40 mL de H₂O. Se seca con sulfato de sodio anhidro y se evaporan disolventes.

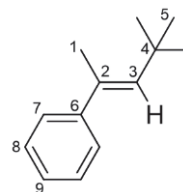
Las olefinas se han identificado a partir de sus datos de espectroscopía de RMN-¹H y ³¹-P obtenidos del crudo de la reacción bajo condiciones C y el óxido de fosfina del análisis de las aguas de procesado.

(E)-4,4-dimetil-2-fenil-2-penteno

Esta olefina ha sido previamente caracterizada.³⁶

Conversión: 20%

F. Empírica: C₁₃H₁₈



RMN ¹H: (300.13 MHz, CDCl₃): δ: 7.38-7.27 (m, 3H, H7 y H8), 7.24-7.17 (m, 1H, H9), 5.77 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H, H3), 2.18 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H1), 1.25 (s, 9H, H5) ppm.

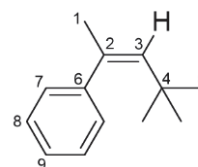
(Z)-4,4-dimetil-2-fenil-2-penteno

³⁶ Corpet, M.; Gosmini, C. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11561-11563.

Esta olefina ha sido previamente caracterizada.³⁷

Conversión: 4 %

F. Empírica: C₁₃H₁₈

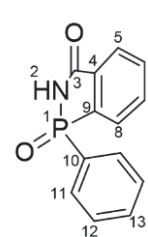


RMN ¹H: (300.13 MHz, CDCl₃): δ: 7.30-7.19 (m, 3H, H7 y H8), 7.14-7.11 (m, 1H, H9), 5.45 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H, H3), 1.98 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, H1), 0.85 (s, 9H, H5) ppm.

Óxido de 1-fenil-2-hidro-benzo[C][1,2]azafosfol-3-ona

Este producto se ha identificado a partir de sus datos de espectroscopía de RMN-¹H y ³¹P obtenidos de las aguas de la reacción bajo condiciones C. Ha sido caracterizado previamente.²⁸

F. Empírica: C₁₃H₁₀NO₂P



RMN-¹H (300.13 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7.54 (m, 2H, H12), 7.63 (m, 1H, H13), 7.69-7.79 (m, 5H, H6, H7, H8 y H11), 8.05 (m, 1H, H5), 8.14 (d, ²*J*_{PH} 12.8 Hz, 1H, H5) ppm

RMN-³¹P (121.50 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 21.97 ppm.

7. CONCLUSIONES

1. Se ha optimizado el método de síntesis de C3-fenil espiro-1,2-oxafosfetanos tetrasustituídos derivados de iluros de fósforo semiestabilizados conteniendo el ligando *o*BA, descrito en la literatura, mejorando el rendimiento del producto aislado descrito para estos productos. Además, por primera vez se ha obtenido la estructura de rayos X de un 1,2-oxafosfetano de esta naturaleza (*trans*-**31a**)

2. La extensión de la metodología a C3-fenil espiro-1,2-oxafosfetanos trisustituídos ha permitido la detección por primera vez mediante espectroscopía de RMN de este tipo de intermedios en la reacción de Wittig estabilizados por los ligandos *o*BA y *Mo*BA oxafosfetanos.

3. La etapa de olefinación del derivado *N*-metilado del producto *trans*-**31a**, estabilizado por el ligando *Mo*BA, se ha estudiado computacionalmente al nivel de teoría M06-L/631G* y se ha comparado con los datos existentes en bibliografía para su análogo no metilado. La barrera de olefinación de los espiro-1,2-oxafosfetanos estudiados es 3.9 y 6.4 kcal/mol (isómeros *trans* y *cis* respectivamente) más baja en el canal B, siendo este el progreso mayoritario de la reacción. Esto se debe al aumento de la congestión estérica en los TS de olefinación A al incluir el grupo *N*-Me.

³⁷ Terao, J.; Bando, F.; Kambe, N. *Chem. Commun.* **2009**, 7336-7338.

9. ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

BnBr: Bromuro de bencilo.

DFT: Teoría funcional de densidad

Eq: Equivalentes

IRC: Coordenada de reacción intrínseca

MB₂: 2 pseudorrotaciones de Berry

MoBA: *N*-Metil *orto*-benzamida.

NOE: Efecto Overhauser nuclear

*o*BA: *Orto*-benzamida

ol: Olefinación

OPA: Oxafosfetano

rot: Estereomutación M_{B2}

RMN: Resonancia magnética nuclear

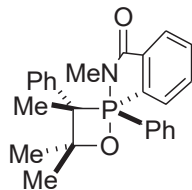
T. A.: Temperatura ambiente

TS: Estado de transición

ANEXOS

ANEXO 1: COORDENADAS CARTESIANAS RELATIVAS A REACTIVOS Y PRODUCTOS DE LA OLEFINACIÓN

1. *trans*-38



M06-L/6-31G* SCF energía en disolución: -1.514,735416 a.u.

M06-L/6-31G* entalpía en disolución: -1514,254035 a.u.

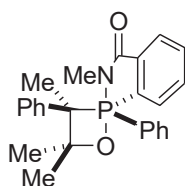
M06-L/6-31G* energía libre de Gibbs en disolución: -1514,33363 a.u.

Coordenadas cartesianas:

ÁTOMO	X	Y	Z
C	-0.39102200	2.49158900	-0.18535900
C	-0.58949700	1.53408100	0.81108500
C	-0.85254800	1.92721400	2.12112500
C	-0.91040500	3.28985800	2.41386900
C	-0.70405500	4.24362700	1.41492400
C	-0.44066000	3.84896700	0.10504700
H	-1.00099100	1.17100200	2.88829000
H	-1.11454300	3.61249300	3.43335700
H	-0.74766500	5.30260300	1.66412800
H	-0.27464400	4.56840900	-0.69485300
P	-0.53667000	-0.18003200	0.19799100
N	-0.15856400	0.56132000	-1.44821800
C	-0.11866700	1.92711800	-1.53112900
O	0.09905300	2.59451400	-2.53834200
O	-0.61513500	-0.90759300	1.80040800
C	0.94183700	-1.37093800	0.24803200
C	0.71805200	-1.43683300	1.80091900
C	0.50706600	-2.67602200	-0.42983000
C	-2.20521800	-0.78248100	-0.29436700
C	-2.82434500	-1.81320600	0.42764700
C	-2.90980200	-0.19492300	-1.35529800
C	-4.09807900	-2.25585300	0.08382000
H	-2.30180500	-2.24895400	1.27465600
C	-4.19026500	-0.62753600	-1.68426500
H	-2.45875900	0.61314100	-1.92549200
C	-4.78567500	-1.66494900	-0.97211700
H	-4.55738600	-3.06232400	0.65290600
H	-4.72186000	-0.15077100	-2.50574600
H	-5.78445300	-2.00828500	-1.23663300
C	1.64153500	-0.53170400	2.60474900
H	1.29793500	-0.50699000	3.64577600
H	2.67778100	-0.89115900	2.58893100
H	1.63687600	0.49805300	2.23276200
C	0.72637900	-2.82850500	2.41047100
H	1.71294700	-3.29919700	2.30404800
H	0.50205300	-2.76247500	3.48105300
H	-0.02121400	-3.48425200	1.95451000
C	2.29464700	-0.90664800	-0.24061400
C	3.24830300	-1.82592700	-0.69984600
C	2.66481300	0.44576400	-0.21356600
C	4.51269300	-1.41348600	-1.11259400
H	3.00838800	-2.88632500	-0.74028400
C	3.92130100	0.86373800	-0.63531700
H	1.95397500	1.19220300	0.13623700

C	4.85413800	-0.06554500	-1.08782800
H	5.23050800	-2.15398200	-1.46182100
H	4.16819000	1.92349500	-0.61362300
H	5.83800700	0.25979200	-1.42078200
H	0.57388800	-2.59935400	-1.51931200
H	1.14417400	-3.51066000	-0.11534900
H	-0.52166800	-2.95004500	-0.17513600
C	0.08784400	-0.20444300	-2.64570900
H	1.08155900	-0.67629800	-2.62612600
H	-0.67212300	-0.98830700	-2.77076000
H	0.04924400	0.47630300	-3.50269700

2. *cis*-38



M06-L/6-31G* SCF energía en disolución: -1514,733563 a.u.

M06-L/6-31G* entalpía en disolución: -1514,252389 a.u.

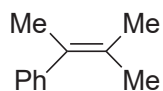
M06-L/6-31G* energía libre de Gibbs en disolución: -1514,333158 a.u.

Coordenadas cartesianas:

ÁTOMO	X	Y	Z
C	-2.69515800	-0.65545000	0.95905300
C	-2.11592600	-0.47887500	-0.29885300
C	-2.87037000	-0.66880500	-1.45411600
C	-4.20782000	-1.04389800	-1.32879900
C	-4.77912400	-1.23293400	-0.06827100
C	-4.02416500	-1.04017600	1.08631000
H	-2.40625500	-0.52839300	-2.42812700
H	-4.81105200	-1.19382600	-2.22251700
H	-5.82306900	-1.53218700	0.00985300
H	-4.44277200	-1.17702800	2.08180500
P	-0.37688000	0.04165300	-0.23314700
N	-0.57072100	0.00951900	1.60516800
C	-1.78093500	-0.39303800	2.09991200
O	-2.08450700	-0.51002400	3.28425700
O	-0.04552900	-0.17083100	-1.94265200
C	0.92513200	-1.33397400	-0.25698400
C	0.73354100	-1.37268500	-1.82133700
C	2.31734600	-0.93435300	0.20267600
C	3.15033600	-1.84831000	0.86100800
C	2.83294400	0.34757600	-0.03630800
C	4.43305100	-1.49379100	1.27259800
H	2.79862800	-2.85596400	1.06930600
C	4.10963600	0.70810700	0.37808900
H	2.22195100	1.08596500	-0.55235400
C	4.91900200	-0.21211700	1.03911900
H	5.05166600	-2.22864500	1.78525300
H	4.47025300	1.71694800	0.18461600
H	5.91748200	0.06817000	1.36925600
C	-0.23503700	1.87890500	-0.32546200
C	0.31307200	2.49116400	-1.46261500
C	-0.75214600	2.69842700	0.68867400
C	0.35907600	3.87751600	-1.57098600
H	0.69411500	1.86565100	-2.26453800

C	-0.71757200	4.08411000	0.56945300
H	-1.19530400	2.25178000	1.57461800
C	-0.15515300	4.67925100	-0.55608600
H	0.79510400	4.33134100	-2.45929500
H	-1.13155600	4.69960500	1.36599500
H	-0.12120800	5.76399900	-0.64307800
C	0.41718200	-2.55972700	0.49759600
H	0.94288600	-3.46561800	0.16922500
H	0.57259600	-2.45140500	1.57616300
H	-0.65156000	-2.73390400	0.33821500
C	-0.07843000	-2.56440400	-2.31670200
H	-0.31157700	-2.41801900	-3.37778100
H	0.47959100	-3.50439900	-2.22110000
H	-1.02804500	-2.67180800	-1.78326900
C	1.99641900	-1.25363200	-2.65752400
H	2.66388500	-2.10841300	-2.48857000
H	1.72911300	-1.23493000	-3.72041800
H	2.55561200	-0.34136000	-2.43392200
C	0.48050700	0.34182000	2.53800500
H	1.20101700	-0.48022800	2.66358000
H	1.03753500	1.22220900	2.19169900
H	0.02703100	0.55161900	3.51287800

3. Olefina 39



M06-L/6-31G* SCF energía en disolución: -427,52398498 a.u.

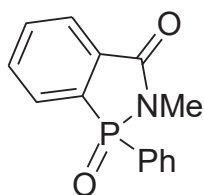
M06-L/6-31G* entalpía en disolución: -427,293687 a.u.

M06-L/6-31G* energía libre de Gibbs en disolución: -427,34322 a.u.

Coordenadas cartesianas:

ÁTOMO	X	Y	Z
C	1.97555800	-0.35965500	0.13974300
C	1.01696300	0.55167800	-0.14501100
C	3.44753800	-0.10786100	-0.00030800
H	3.92453500	-0.93810400	-0.54086000
H	3.70277400	0.81324700	-0.52923000
H	3.93752100	-0.07322100	0.98406300
C	1.68431900	-1.73077500	0.67871100
H	1.89316800	-2.51284700	-0.06678000
H	2.34575800	-1.94722600	1.53010400
H	0.65167800	-1.85815500	1.01343100
C	-0.43096300	0.23195700	-0.06304900
C	-1.32214700	1.07760300	0.61403700
C	-0.96500500	-0.89230500	-0.70988400
C	-2.68356400	0.79764700	0.66544500
H	-0.93877800	1.95976700	1.12613200
C	-2.32682500	-1.17223100	-0.66640400
H	-0.29319200	-1.54457100	-1.26709000
C	-3.19332400	-0.32904000	0.02462300
H	-3.35077800	1.46427400	1.20991900
H	-2.71385500	-2.04982900	-1.18219000
H	-4.25966000	-0.54531400	0.05918000
C	1.30163000	1.96226100	-0.57986100
H	0.84688300	2.17520400	-1.55706900
H	0.86191000	2.68688800	0.11903500
H	2.36695600	2.19421300	-0.64689700

4. Óxido de fosfina 40



M06-L/6-31G* SCF energía en disolución: -1087,22497414 a.u.

M06-L/6-31G* entalpía en disolución: -1086,977109 a.u.

M06-L/6-31G* energía libre de Gibbs en disolución: -1087,03736 a.u.

Coordenadas cartesianas:

ÁTOMO	X	Y	Z
P	0.18763000	0.32687500	1.02762000
C	-1.62488900	1.49337000	-0.50604900
O	-2.20700000	2.34859700	-1.15024500
N	-0.41882100	1.68490000	0.16282500
O	0.43802300	0.48860500	2.48720000
C	1.67318800	-0.16624600	0.12731900
C	1.70021700	-0.23364900	-1.27079000
C	2.81871700	-0.48636600	0.86160000
C	2.86345900	-0.61963700	-1.92641200
H	0.80909300	0.02231500	-1.84535500
C	3.98230900	-0.87128400	0.20087200
H	2.78244000	-0.41929100	1.94774400
C	4.00407900	-0.93892600	-1.18986400
H	2.88358900	-0.66923000	-3.01345000
H	4.87483400	-1.11681200	0.77334200
H	4.91467400	-1.23962400	-1.70510700