

**ESTUDIO TEÓRICO DE LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-
DIPOLAR DE LAS NITRONAS ISÓMERAS *orto*-ALIL-(E)-*N*-
BENCILIDENANILINA *N*-ÓXIDO Y *orto*-ALIL-(Z)-*N*-BENCILIDENANILINA
N-ÓXIDO**

Ciro Eduardo Rozo Correa, Químico

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN BIOQUÍMICA TEÓRICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA
2010**

**ESTUDIO TEÓRICO DE LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-
DIPOLAR DE LAS NITRONAS ISÓMERAS *orto*-ALIL-(E)-*N*-
BENCILIDENANILINA *N*-ÓXIDO Y *orto*-ALIL-(Z)-*N*-BENCILIDENANILINA
N-ÓXIDO**

Autor:

Ciro Eduardo Rozo Correa, Químico

Trabajo de investigación para optar el título de:

Magister en Química

Directores:

Martha Cecilia Daza Espinosa, Doctora en Ciencias – Química

Alirio Palma Rodríguez, Químico, Ph.D

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN BIOQUÍMICA TEÓRICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA**

2010

Agradecimientos

A los calificadores, los profesores Cristian Blanco y José Luis Villaveces por el tiempo dedicado a la evaluación de este proyecto.

Este trabajo fue financiado por COLCIENCIAS (proyectos No 1102-405-20350 y 1102-05-1692).

Los autores también agradecen a la Vicerrectoría de Investigación y Extensión de la UIS por la beca del PRODEIN y a la UIS por la beca de sostenimiento durante la maestría.

Mis padres por el aguante y brindarme la oportunidad para formarme como profesional.

A los Profes Alirio Palma y Martha Daza por su perseverancia, dedicación, y grandes aportes para la realización de este proyecto.

A mis amigos y compañeros de trabajo.

De nuevo por supuesto a mis padres Ciro y Magdalena

Tabla de Contenido

1. Introducción	17
2. Estado del Arte	19
2.1. Antecedentes de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.....	19
2.2. Análisis topológico de la densidad de carga utilizando la teoría de átomos en moléculas.	26
2.3. Análisis topológico de la función de localización electrónica.....	29
3. Metodología	32
3.1. Localización de puntos estacionarios sobre las superficies de energía potencial de las nitronas isómeras E y Z.	32
3.2. Construcción de los perfiles de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.	32
3.3. Análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica.....	33
3.4. Análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica para diferentes puntos en la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.	34
4. Análisis de resultados	35
4.1. Análisis de las superficies de energía potencial de las nitronas isómeras E y Z. ...	35
4.1.1. Análisis geométrico.	36
4.1.2. Análisis topológico de la densidad de carga.	37
4.1.3. Análisis de la función de localización electrónica (ELF).....	46
4.2. Reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. Análisis de los reactivos, estados de transición y de los productos.	49
4.2.1. Análisis topológico de la densidad de carga	51
4.2.2. Análisis topológico de la función de localización electrónica.....	56
4.2.3. Análisis energético de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.	59
4.3. Análisis de la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.	61
4.3.1. Análisis geométrico.	62

4.3.2. Análisis topológico de la función de localización electrónica.....	65
4.3.3. Análisis topológico de la densidad de carga.	72
5. Conclusiones	79
6. Divulgaciones.....	80
7. Recomendaciones	81
8. Referencias bibliográficas.....	82
9. Anexos.....	85

Lista de Gráficas

- Gráfica 1. Valores de $\rho(r)$ (a.u.) de algunos enlaces covalentes de interés del mínimo global (Z-MG y E-MG) y los mínimos locales (ML1 y ML2) de las nitronas E y Z. 41
- Gráfica 2. Valores de $\nabla^2\rho(r)$ (a.u.) de algunos enlaces covalentes de interés del mínimo global (Z-MG y E-MG) y los mínimos locales (ML1 y ML2) de las nitronas E y Z. 42
- Gráfica 3. Elipticidad (ε) de algunos enlaces covalentes de interés de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z. 44
- Gráfica 4. Población electrónica $N(e)$ de las cuencas principales de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z. 48
- Gráfica 5. Valores de $\rho(r)$ (a.u.) en algunos puntos críticos (3,-1) de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y de los productos (oxa-azabicyclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 53
- Gráfica 6. Valores de $\nabla^2\rho(r)$ (a.u.) en algunos puntos críticos (3,-1) de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y de los productos (oxa-azabicyclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 54
- Gráfica 7. Valores de Elipticidad en algunos puntos críticos (3,-1) de reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y productos (oxa-azabicyclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 56
- Gráfica 8. Población electrónica $N(e)$ para las cuencas principales de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabicyclos endo y exo). 58
- Gráfica 9. Perfil energético de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 60
- Gráfica 10. Coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 61

Gráfica 11. Evolución de enlaces importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. for: hacia la izquierda, hacia los reactivos y rev: hacia la derecha, hacia los productos.	63
Gráfica 12. Evolución de enlaces importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E. for: hacia la izquierda, hacia los reactivos y rev: hacia la derecha, hacia los productos.	63
Gráfica 13. Ángulos diedros importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z, a lo largo de la coordenada de reacción.	64
Gráfica 14. Ángulos diedros importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E, a lo largo de la coordenada de reacción.	65
Gráfica 15. Puntos analizados en la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.	66
Gráfica 16. Puntos analizados en la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.	66
Gráfica 17. Evolución de $\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.	73
Gráfica 18. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.	74
Gráfica 19. Evolución de la elipticidad en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.	75
Gráfica 20. Evolución de $\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.	76
Gráfica 21. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.	77
Gráfica 22. Evolución de la elipticidad en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.	78

Lista de figuras

Figura 1. Posible formación de los oxa-azabiciclos exo (3A) y endo (3B).	18
Figura 2. Estado de transición de la oxidación de la hidroxilamina con el trióxido metilrenio (8).	21
Figura 3. Estado de transición de la oxidación de una amina secundaria con complejos peroxo de Mo (VI) y W (VI).	22
Figura 4. Acercamiento del complejo oxo-diperoxotungsteno a la amina.	23
Figura 5. Tipos de interacción HOMO-LUMO, según Sustman.	24
Figura 6. Dominios de localización ELF para el ácido fulmínico (14), el acetileno (15) y el 1-oxa-2-azaciclopentadieno (16). Las cuencas V(N) y V(O) corresponden a pares de electrones libres.	25
Figura 7. Regiones de localización ELF para la cicloadición 1,3-dipolar del ácido fulmínico y el acetileno. a) Reactivos, b) complejo activado, c) regiones II-IV, d) TS, e) regiones V-VI, f) producto.	26
Figura 8. Dominios de localización ELF de la molécula de metanol.	31
Figura 9. Estructuras de las nitronas isómeras Z (17) y E (18) y sus correspondientes oxa-azabiciclos exo (19) y endo (20).	33
Figura 10. Representación geométrica para los mínimos globales (Z-MG (17) y E-MG (18)) y locales (Z-ML1 (21), E-ML1 (22), Z-ML2 (23) y E-ML2 (24)) de las nitronas isómeras E y Z.	36
Figura 11. Representación estructural de las nitronas E y Z indicando la numeración de los diferentes núcleos que se utilizará en todo el texto.	36
Figura 12. Grafos moleculares de los mínimos globales (MG) y locales (ML1 y ML2) de las nitronas isómeras E y Z.	38
Figura 13. División en fragmentos de las nitronas isómeras E y Z.	40
Figura 14. Dominios de localización ELF de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.	47
Figura 15. Estados de transición (TS), TS E-endo (25), TS Z-exo (26), oxa-azabiciclo endo (20) y oxa-azabiciclo exo (19).	49

Figura 16. Grafos moleculares de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), estados de transición y de los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 52

Figura 17. Dominios de localización ELF de reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. 57

Figura 18. Regiones de la Población electrónica N(e) a lo largo de la coordenada de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. 69

Figura 19. Regiones de la Población electrónica N(e) a lo largo de la coordenada de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. 72

Lista de tablas

Tabla 1. Energía total para los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.	35
Tabla 2. Distancias O(20)-C(15) y C(11)-C(17) y ángulos diedros importantes en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. MG: mínimo global, ML1: mínimo local 1 y ML2: mínimo local 2.	37
Tabla 3. Parámetros geométricos (distancia (Å), ángulo (°)), y topológicos de la densidad de carga ($\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε) de las interacciones débiles de las nitronas isómeras E y Z.	45
Tabla 4. Distancias O(20)-C(15) y C(11)-C(17) y ángulos diedros importantes en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.	50
Tabla 5. Energías de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos oxa-azabiciclos (endo y exo).	60
Tabla 6. Población electrónica N(e) para algunas cuencas a lo largo de la coordenada de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.	67
Tabla 7. Población electrónica N(e) para algunas cuencas a lo largo de la coordenada de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.	70

RESUMEN

TITULO:

ESTUDIO TEÓRICO DE LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS NITRONAS ISÓMERAS *ORTO*-ALIL-(E)-*N*-BENCILIDENANILINA *N*-ÓXIDO Y *ORTO*-ALIL-(Z)-*N*-BENCILIDENANILINA *N*-ÓXIDO*

Ciro E. Rozo, Martha C. Daza**, Alirio Palma**.

Palabras claves: cicloadición 1,3-dipolar, Nitrona, átomos en moléculas, función de localización electrónica, coordenada intrínseca de reacción, superficie de energía potencial, oxa-azabicyclo, estado de transición.

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se diseñó y se implementó con éxito una ruta sintética con el fin de acceder a nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina-2,4-disustituída. La etapa crucial en esta ruta, es la oxidación selectiva de *orto*-alil-*N*-bencilanilinas y la subsiguiente cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z generadas in situ. En el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de una mezcla de nitronas isómeras E y Z se espera que a partir de una nitrona Z se forme un oxa-azabicyclo *exo*, y que a partir de una nitrona isómera E se forme el oxa-azabicyclo *endo*. Sin embargo, los resultados obtenidos indican inequívocamente que sólo se forme el estereoisómero *exo*. En esta serie de compuestos y en las condiciones de reacción utilizadas, no se ha registrado la formación del estereoisómero *endo*.

En esta investigación se realizó una exploración de la superficie de energía potencial (PES) de las nitronas isómeras E y Z, localizando mínimos y un estado de transición. Una vez localizados los puntos estacionarios sobre la PES se realizó el cálculo de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) que conecta reactivos y productos en la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. Por último se hizo un análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica.

*Trabajo de investigación

**Facultad de Ciencias, Escuela de química, directora Martha Cecilia Daza Espinosa, Doctora en Ciencias – Química

** Facultad de Ciencias, Escuela de química, director Alirio Palma Rodríguez, Químico, Ph.D

ABSTRACT

TITLE:

THEORETICAL STUDY OF INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR CYCLOADDITION OF ISOMER NITRONES *ORTHO*-ALLYL-(E)-N-BENZYLIDENEANILINE N-OXIDE AND *ORTHO*-ALLYL-(Z)-N-BENZYLIDENEANILINE N-OXIDE*

Ciro E. Rozo, Martha C. Daza**, Alirio Palma**.

Keywords: 1,3-dipolar cycloaddition, nitrone, atoms in molecules, electron localization function, intrinsic reaction coordinate, potential energy surface, oxa-azabicyclic, transition state.

In the Laboratory of Organic Synthesis of the UIS was designed and implemented a successful synthetic route in order to access new derivatives of tetrahydro-1-benzazepine-2,4-disubstituted. The key step in this route is the selective oxidation of ortho-allyl-N-benzylanilines and subsequent intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of isomers nitrones E and Z generated in situ. In the process of intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of a mixture of isomers nitrones E and Z is expected from a nitrone Z forming an oxa-azabicyclic exo, and from a isomer nitrone E obtain an oxa-azabicyclic endo. However, the results strongly suggest that only stereoisomer exo is formed. In this series of compounds and reaction conditions used, there has been the formation of stereoisomer endo.

This research was conducted an exploration of the potential energy surface (PES) of the isomers nitrones E and Z, locating minima and transition state. Once you have located the stationary state on the PES was calculated from the intrinsic reaction coordinate (IRC) connecting reactants and products in the reaction of 1,3-dipolar intramolecular cycloaddition. Finally, we made a topological analysis of charge density and electron localization function.

*Research Work

**Facultad de Ciencias, Escuela de química, directora Martha Cecilia Daza Espinosa, Doctora en Ciencias – Química

** Facultad de Ciencias, Escuela de química, director Alirio Palma Rodríguez, Químico, Ph.D

Abreviaturas

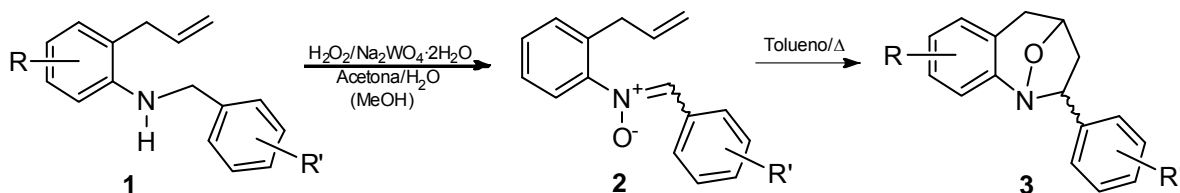
AIM	Átomos en moléculas
B3LYP	Funcional híbrido que incluye los 3 parámetros del funcional de intercambio de Becke combinado con el funcional de correlación de Lee, Yang y Parr.
6-31G(d)	Base de Pople en la que todos los electrones del core se describen por un conjunto de 6 funciones gaussianas y los orbitales de valencia por dos conjuntos de orbitales, uno compuesto por 3 gaussianas y el otro con una única gaussiana. Incluye funciones de polarización.
FMO	Orbitales moleculares de frontera
HOMO	Orbitales moleculares ocupado más alto
LUMO	Orbitales moleculares ocupado más bajo
ELF	Función de localización electrónica
$\rho(r)$	Densidad de carga
$\nabla^2\rho(r)$	Laplaciano de la densidad de carga
ε	Elipticidad
$T(r)$	Densidad de energía cinética local
$T_h(r)$	Densidad de energía cinética de Thomas-Fermi
$\varphi_i(r)$,	Función de onda
Ω_i	Cuencas de atractores
\tilde{N}_i y $N(e)$	Población electrónica
PES	Superficie de energía potencial
Nitrona Z	Óxido de (Z)-orto-alil-N-bencilidenanilina
Nitrona E	Óxido de (E)-orto-alil-N-bencilidenanilina
oxa-azabicyclo exo	Exo-2-fenil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-bezoazepina
oxa-azabicyclo endo	Endo-2-fenil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-bezoazepina
QST	<i>Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton</i>
IRC	coordenada intrínseca de reacción
Z-MG	Mínimo global de la nitrona Z
Z-ML1	Mínimo local 1 de la nitrona Z
Z-ML2	Mínimo local 2 de la nitrona Z
E-MG	Mínimo global de la nitrona E
E-ML1	Mínimo local 1 de la nitrona E
E-ML2	Mínimo local 2 de la nitrona E
TS	Estado de transición
TS Z-exo	Estado de transición de la cicloadición de la nitrona Z
TS E-endo	Estado de transición de la cicloadición de la nitrona E
C-H \cdots O	Puente de hidrógeno
a.u.	Unidades atómicas

1. Introducción

En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS se diseñó y se implementó con éxito una ruta sintética con el fin de acceder a nuevos derivados de la tetrahidro-1-benzoazepina-2,4-disustituida (Esquema 1).^{1,2} La etapa crucial en esta ruta, es la oxidación selectiva de *orto*-alil-*N*-bencilanilinas (1) con peróxido de hidrógeno en la presencia de cantidades catalíticas de tungstanato de sodio y la subsiguiente cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras generadas in situ (Esquema 1). En los casos estudiados, como producto de esta secuencia de reacciones se obtiene un único oxa-azabicyclo del tipo 2-*exo*-aril-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-bezoazepina (3).

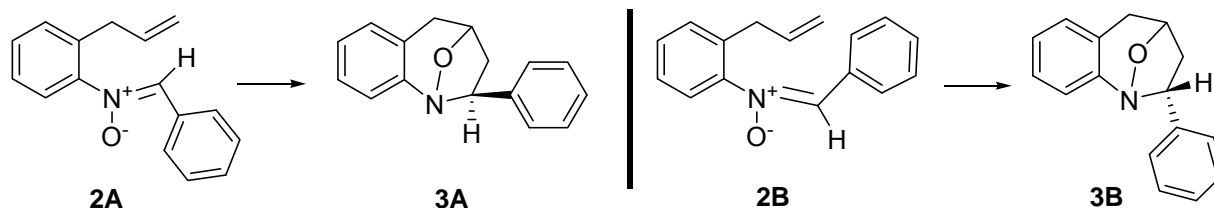
La generación de nitronas a partir de aminas secundarias y peróxido de hidrógeno en la presencia de tungstanato de sodio es una reacción ampliamente utilizada en la síntesis orgánica. Murahashi y colaboradores³ propusieron un mecanismo mediante el cual explican la manera como transcurre dicho proceso de oxidación, siendo una hidroxilamina (4) y una hidroxilamina *N,N*-disustituida (5) las especies que preceden la generación de las nitronas isómeras *Z* y *E*.

Esquema 1. Síntesis de 1,4-epoxi-2-ariltetrahidro-1-benzoazepinas a partir de *orto*-alilanilinas *N*-bencil sustituidas.



En el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de una mezcla de nitronas isómeras *E* y *Z* se espera que a partir de una nitrona *Z* (2A) se forme un oxa-azabicyclo *exo* (3A), y que a partir de una nitrona isómera *E* (2B) se forme el oxa-azabicyclo *endo* (3B) (Figura 1). Sin embargo, los resultados obtenidos indican inequívocamente que sólo se forme el estereoisómero *exo*. En esta serie de compuestos y en las condiciones de reacción utilizadas, no se ha registrado la formación del estereoisómero *endo*.^{1,2}

Figura 1. Posible formación de los oxa-azabiciclos exo (3A) y endo (3B).



Con base en estos resultados surge el siguiente interrogante: si el mecanismo de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z es el mismo, ¿se podrán explicar estos resultados con base en un estudio mecanocuántico de esta reacción? ¿Cuáles son los factores que están favoreciendo la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar exclusiva de la nitrona Z (2A)?.

En esta investigación se realizó una exploración de la superficie de energía potencial (PES) de las nitronas isómeras E y Z. Para esto se utilizó el funcional B3LYP y la base 6-31G(d). Una vez localizados los puntos estacionarios sobre la PES se seleccionaron aquellos que conducen a la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. Por último, se hizo un análisis topológico a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción.

2. Estado del Arte

2.1. Antecedentes de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar

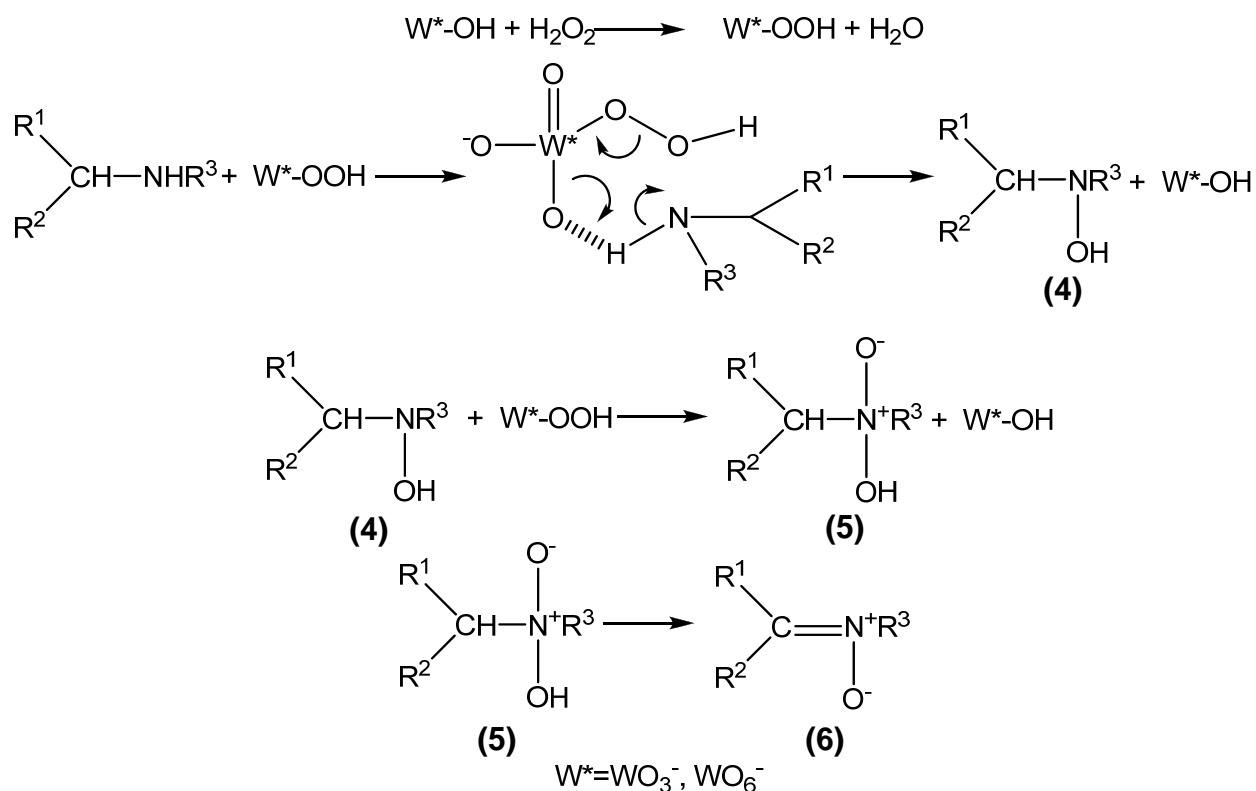
En el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la UIS, se diseñó una ruta sintética con el fin de acceder a derivados nuevos de la tetrahidro-1-benzoazepina-2,4-disustituida,^{1,2} mediante la aplicación de reacciones clásicas tales como: la reducción de iminas a aminas secundarias, la N-alilación de las aminas secundarias, la transposición amino-Claisen de N-alilanilinas, la oxidación de las aminas secundarias, la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de nitronas y la reducción de oxa-azabiciclos.

En la oxidación de las aminas aromáticas secundarias con peróxido de hidrógeno, usando tungstanato de sodio como catalizador, se obtiene como producto una nitrona. Murahashi y colaboradores trabajaron en el estudio de esta reacción y propusieron un mecanismo que explica dicha transformación química (Esquema 2). Una de las especies intermediarias iniciales que se generan, es la hidroxilamina (4), la cual detectaron cuando llevaron la reacción a bajas temperaturas; además, aislaron y caracterizaron la nitrona (6) como el producto final. Para explicar el paso de la hidroxilamina (4) a la nitrona (6), ellos proponen la generación de la hidroxilamina N,N-disustituida N-óxido (5). Según estos autores, las aminas realizan una sustitución nucleofílica sobre el peroxitungstanato para dar la hidroxilamina (4), la posterior oxidación de la hidroxilamina con la especie activa genera rápidamente la hidroxilamina N,N-disustituida N-óxido (5), que por deshidratación se convierte en la nitrona (6).³

En esta reacción, el catalizador activo es el peroxitungstanato (W-OOH) que resulta de la reacción entre el tungstanato de sodio y el peróxido de hidrógeno. Estudios de polarografía revelaron que en la oxidación de aminas secundarias con peróxido de hidrógeno catalizada con tungstanato de dimetil sulfóxido participan dos tipos de

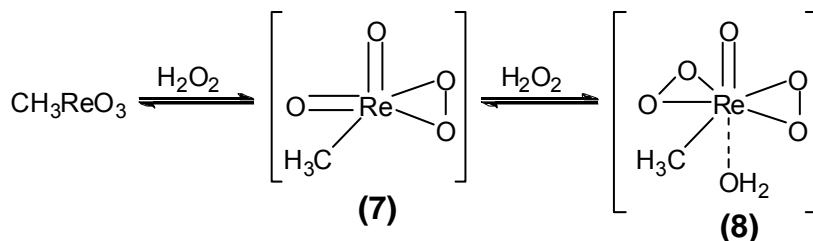
peroxitungstanatos: el Na_2WO_5 y el Na_2WO_8 . Las especies activas que promueven la oxidación son el HOOWO_3^- y el HOOWO_6^- .³

Esquema 2. Mecanismo propuesto por Murahashi para la oxidación de aminas secundarias con peróxido de hidrógeno y tungstato de sodio.



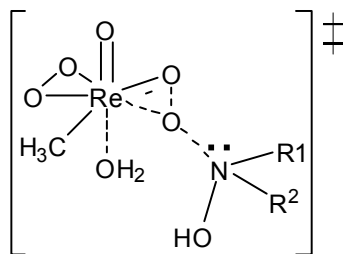
Zauche y Espenson estudiaron el mecanismo y la cinética de la oxidación de hidroxilaminas a nitronas con peróxido de hidrógeno catalizada por trióxido de metilrenio.⁴ Estos autores proponen la formación de las especies activas (7) y (8) del metilrenio, que se encuentran en equilibrio por mediación del peróxido de hidrógeno, las cuales fueron caracterizadas por absorción atómica (Esquema 3).⁴

Esquema 3. Especies activas del trióxido metilrenio en la oxidación de hidroxilaminas.



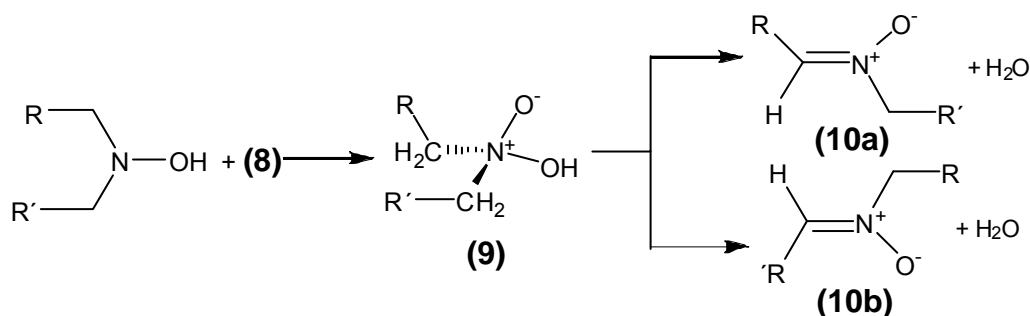
La formación de (7) y (8) depende de la concentración del peróxido de hidrógeno. Los autores encontraron que el complejo (8) es el dominante, y va a reaccionar con la hidroxilamina para formar la nitrona. La oxidación se realiza a través de un ataque nucleofílico del par de electrones del nitrógeno a uno de los cuatro oxígenos peroxo de (8), los cuales tienen características electrofílicas por la coordinación con el centro electropositivo +7 del renio. El estado de transición para el ataque nucleofílico que los autores proponen, es el que se muestra en la Figura 2.⁴

Figura 2. Estado de transición de la oxidación de la hidroxilamina con el trióxido metilrenio (8).



También proponen la generación de una especie de tipo hidroxilamina N-óxido (Esquema 4), que conduce a la formación de dos posibles nitronas por pérdida de una molécula de agua.

Esquema 4. Mecanismo de la oxidación de una hidroxilamina a las nitronas isómeras E y Z.

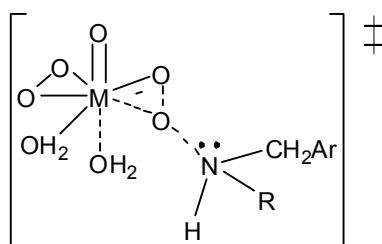


Como recién se mencionó, estas dos posibles nitronas (10a, 10b) resultan de la deshidratación de (9); ésta es una eliminación E2, donde se favorece la formación del

producto insaturado más sustituido y conjugado, es decir, la nitrona isómera termodinámicamente más estable.^{4,5}

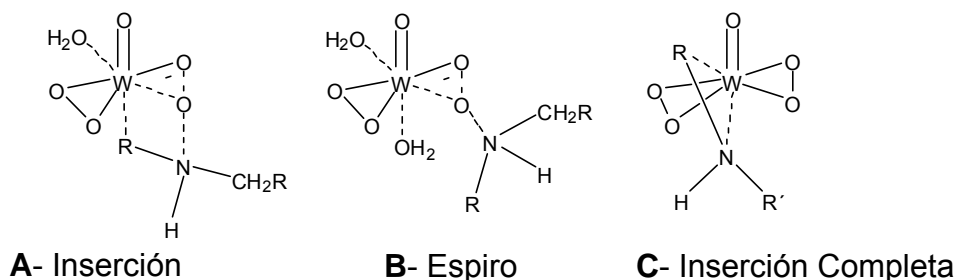
Tomaselli y colaboradores estudiaron la cinética de la reacción de oxidación de aminas secundarias y proponen un proceso de transferencia de oxígeno por complejos peroxo de Mo(VI) y W(VI).⁶ Los autores trabajaron con N-bencilaminas-N-sustituidas y propusieron que la transferencia de oxígeno involucra un ataque nucleofílico de la amina al grupo peroxo del oxidante y la generación de un estado de transición en el que se forma el enlace N-O y se rompe el enlace O-O de manera concertada (Figura 3).^{7,6}

Figura 3. Estado de transición de la oxidación de una amina secundaria con complejos peroxo de Mo (VI) y W (VI).



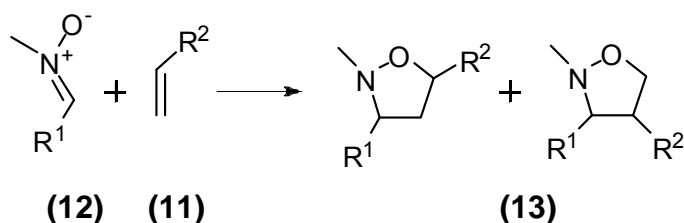
Los autores concluyeron que la reactividad de la amina depende de los efectos estéricos de los sustituyentes (R) durante el ataque nucleofílico, y que la oxidación de N-bencilalilaminas-N-sustituidas con complejos peroxo de Mo(VI) y W(VI) produce las correspondientes nitronas por medio de un mecanismo de reacción que depende del ligando del complejo. Cuando el ligando está enlazado fuertemente al metal, éste no permite a la amina tener acceso a un sitio de coordinación (oxidante aniónico), por lo tanto, ataca externamente al grupo peroxo (Figura 4-B) y por medio de un estado de transición tipo Bartlett forma la correspondiente hidroxilamina que rápidamente se convierte a nitrona. Por otra parte, cuando el metal presenta un sitio de coordinación libre (oxidante neutro), el sustituyente R de la amina ataca al centro metálico (Figura 4-A) y, bajo las condiciones experimentales empleadas, se pierde el ligando y se obtiene una nueva especie oxidante, la cual contiene la molécula del substrato en la esfera de coordinación (Figura 4-C); además, esta nueva especie activa puede actuar como oxidante electrofílico de otra molécula de amina.^{6,7}

Figura 4. Acercamiento del complejo oxo-diperoxotungsteno a la amina.



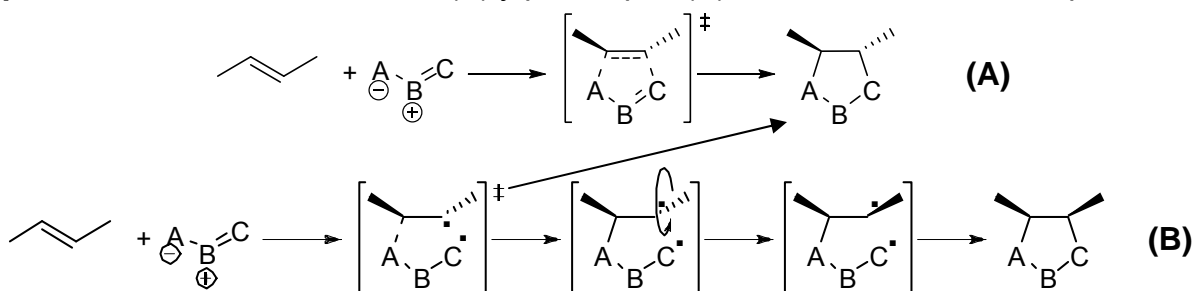
Las nitronas son compuestos reactivos que se utilizan ampliamente en la síntesis orgánica, especialmente en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Esta reacción ocurre entre un dipolarófilo (olefina) (11), y un dipolo 1,3 (nitrona) (12), que se combinan para formar un heterociclo de cinco miembros (13) con diferente estereoquímica (Esquema 5). El dipolo 1,3 tiene una distribución de carga positiva, negativa y 4 electrones π sobre 3 átomos, mientras el dipolarófilo contiene 2 electrones π .^{8,9}

Esquema 5. Cicloadición 1,3-dipolar entre el dipolarófilo (olefina) (11) y el dipolo-1,3 (nitrona) (12).



En general, la cicloadición 1,3-dipolar puede ocurrir de manera concertada (Esquema 6A), conservando la estereoquímica de los reactivos, y por etapas (Esquema 6B). El mecanismo por etapas puede implicar la formación de una especie bi-radicalaria, lo que ocasionaría un cambio en la estereoquímica de los cicloaductos finales.¹⁰

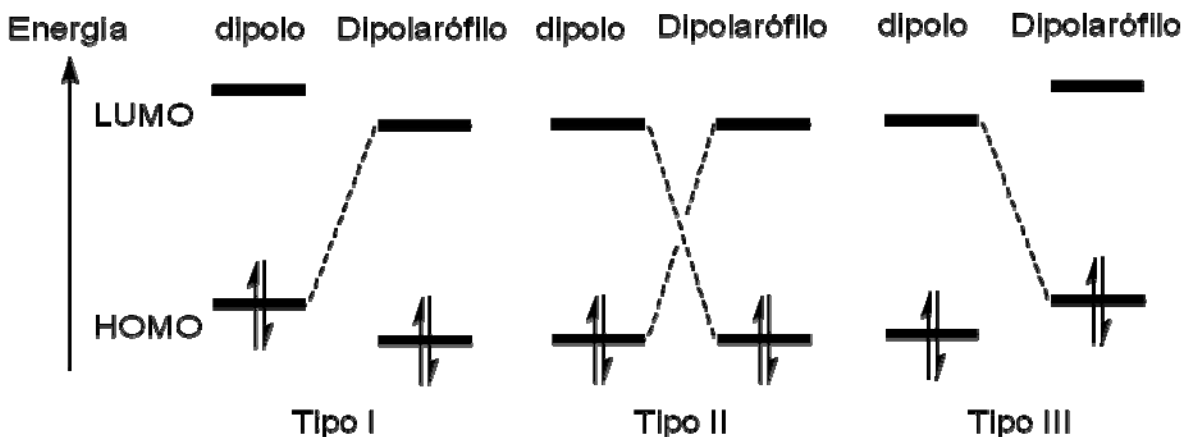
Esquema 6. Reacción concertada (A) y por etapas (B) de la cicloadición 1,3-dipolar.



Di Valentin y colaboradores¹⁰ encontraron que el mecanismo por etapas es viable, pero no una alternativa competitiva con el mecanismo concertado. Ellos estudiaron por métodos computacionales el mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar de la reacción del óxido de formonitrilo y las olefinas eteno y ciclobutadieno. Encontraron que con el óxido de formonitrilo y el eteno se favorece el mecanismo concertado. En el caso de la reacción del óxido de formonitrilo y el ciclobutadieno, que es un dipolarófilo propenso a generar diradicales, la cicloadición por el mecanismo por etapas ocurre, pero también se favorece la cicloadición por el mecanismo concertado.¹⁰

El mecanismo de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar concertada está determinado por las interacciones de los orbitales moleculares de frontera (FMO) de los substratos.^{8,9} Estas interacciones pueden ocurrir de dos formas: que interaccione el HOMO del dipolo con el LUMO del dipolarófilo (demanda normal de electrones) o que interaccione el LUMO del dipolo con el HOMO del dipolarófilo (demanda inversa de electrones). Sustman¹¹ clasificó la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en tres tipos, basados en las energías relativas de los FMO entre el dipolo y el dipolarófilo (Figura 5). En la reacción tipo I, la interacción predominante de los FMO es la del HOMO del dipolo con el LUMO del dipolarófilo. En la reacción tipo II, la poca diferencia en las energías relativas de los FMO en el dipolo y en el dipolarófilo determina que la interacción de ambos HOMO-LUMO sea importante y, por tanto, igualmente probable. En la reacción tipo III, la interacción predominante de los FMO es la del LUMO del dipolo con el HOMO del dipolarófilo.^{8,9,11,12}

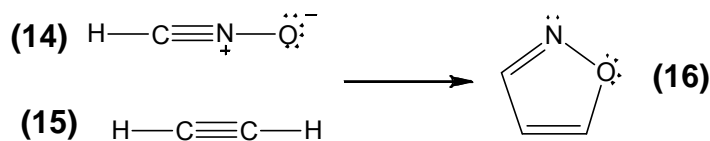
Figura 5. Tipos de interacción HOMO-LUMO, según Sustman.



Kuznetsov y colaboradores realizaron un estudio teórico de la cicloadición 1,3-dipolar de nitronas ($\text{CH}_2=\text{N}(\text{CH}_3)\text{O}$) con nitrilos (RCN) doblemente activados (por el cloruro de platino (PtCl_2) y por el grupo aceptor de electrones ($\text{R}=\text{CF}_3$)), y concluyeron que la reacción de los nitrilos activados está dominada por la interacción del HOMO de la nitrona con el LUMO del nitrilo, que según lo propuesto por sustman,¹¹ sería un proceso tipo I (demanda normal de electrones).¹³

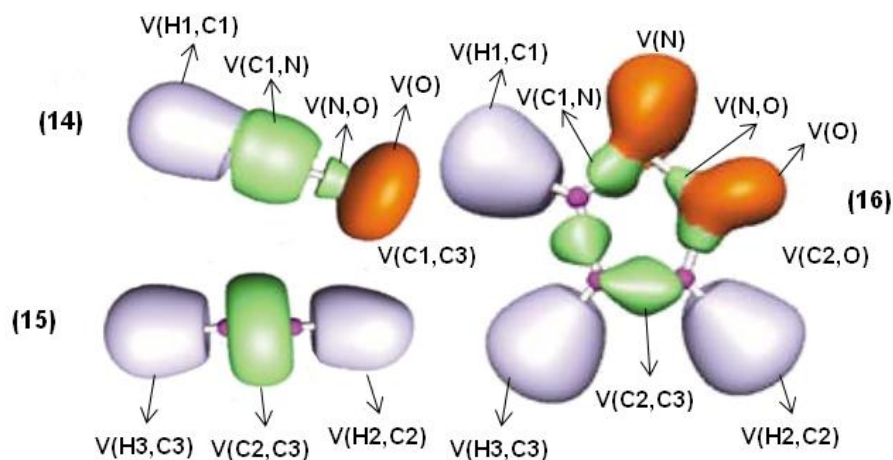
Silvi y colaboradores¹⁴ utilizando la función de localización electrónica (ELF) estudiaron la cicloadición 1,3-dipolar del ácido fulmínico (14) y el acetileno (15) para formar el 1-oxa-2-azaciclopentadieno (16) (Esquema 7).

Esquema 7. Cicloadición 1,3-dipolar del ácido fulmínico (14) y el acetileno (15) y el 1-oxa-2-azaciclopentadieno (16).



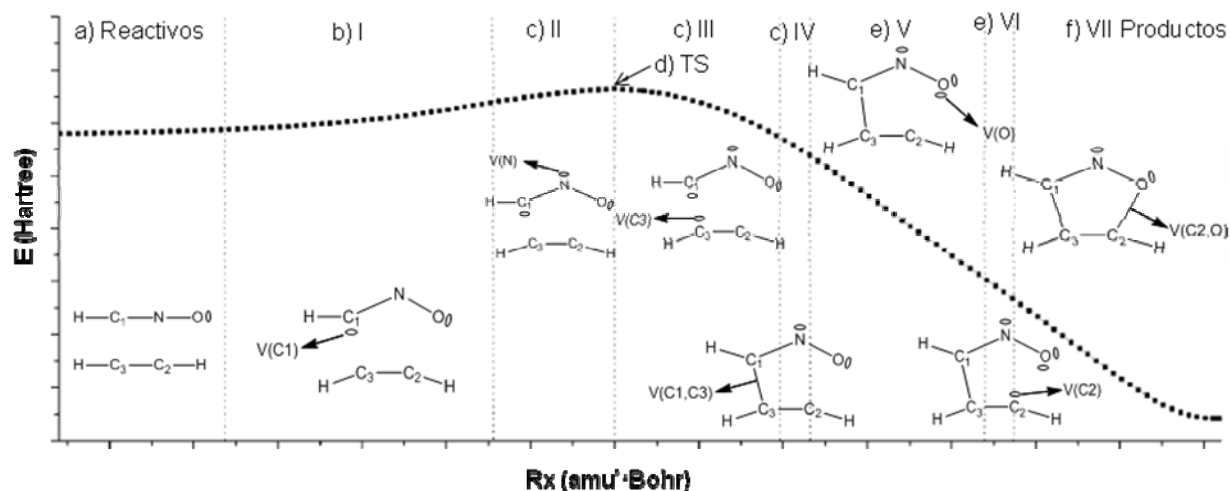
Ellos encontraron que la densidad electrónica se distribuye hasta formar las cuencas $V(\text{C}1,\text{C}3)$, $V(\text{N})$, $V(\text{C}2,\text{O})$ que confirman el cierre del cicloaducto (Figura 6).¹⁴

Figura 6. Dominios de localización ELF para el ácido fulmínico (14), el acetileno (15) y el 1-oxa-2-azaciclopentadieno (16). Las cuencas $V(\text{N})$ y $V(\text{O})$ corresponden a pares de electrones libres.



Ellos proponen que la evolución de la población electrónica a lo largo de la coordenada de reacción proporciona información para entender las interacciones químicas que ocurren durante la reacción.¹⁴ Esta reacción puede dividirse en ocho regiones (Figura 7). En la región I aparece el complejo activado en el que se observa la aparición de la cuenca V(C1). En la región II aparece la cuenca V(N), y en la región III la cuenca V(C3). La formación de una nueva cuenca V(C1,C3) a partir de las cuencas V(C1) y V(C3) se puede observar en la región IV. El cierre del anillo se confirma con la formación de la cuenca V(C2,O), en un proceso dativo entre las cuencas V(O) y C(2), ver región VII.¹⁴

Figura 7. Regiones de localización ELF para la cicloadición 1,3-dipolar del ácido fulmínico y el acetileno. a) Reactivos, b) complejo activado, c) regiones II-IV, d) TS, e) regiones V-VI, f) producto.



Hasta la fecha no se han publicado estudios teóricos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar nitrona-olefina en los que el dipolo y el dipolarófilo estén localizados en la misma molécula.

2.2. Análisis topológico de la densidad de carga utilizando la teoría de átomos en moléculas.

La teoría de átomos en moléculas de Bader ofrece información acerca de los átomos y cómo ellos existen en una molécula y cómo son los enlaces entre ellos. La teoría se basa en el análisis topológico de la densidad electrónica ($\rho(r)$), que es una cantidad física que

tiene un valor definido en cada punto del espacio es, por tanto, un campo escalar definido sobre un espacio de tres dimensiones. Además, representa la probabilidad de encontrar a cualquier electrón en un determinado volumen y se calcula con el cuadrado de la función de onda. Las propiedades topológicas se pueden determinar por la clase y el número de puntos críticos presentes.^{15,16}

Los puntos críticos en los que las primeras derivadas de $\rho(r)$ son cero, pueden ser máximos, mínimos o puntos de silla. Si una función es un máximo o un mínimo, se determina por el signo de su segunda derivada. Si la segunda derivada del punto es negativa, entonces este punto es un mínimo. Por el contrario, si la segunda derivada del punto es positiva, entonces este punto es un máximo. En general para cualquier punto se tendrán 9 segundas derivadas en la determinación de la curvatura de $\rho(r)$. El arreglo ordenado de 3×3 de estas segundas derivadas se llama matriz hessiana de la densidad de carga. Si se diagonaliza esta matriz tal que las segundas derivadas fuera de la diagonal sean cero, se obtienen los valores propios.^{15,16}

Se definen ahora dos conceptos que permiten clasificar los puntos críticos siguiendo la notación utilizada por Bader: (rango, firma). Se denomina rango de un punto crítico al número de valores propios no nulos de la matriz hessiana, y se define firma de un punto crítico como la diferencia entre el número de valores propios positivos menos el número de valores propios negativos. Cuando hay algún valor propio nulo, el rango es menor que tres, y este punto se dice que es degenerado. Los puntos críticos no degenerados se clasifican de la siguiente manera:^{15,16}

- a) Máximos locales, con tres valores propios negativos y que se denominan puntos críticos (3,-3), son máximos de la densidad de carga, y en el caso de la densidad electrónica coinciden con las posiciones nucleares. Son denominados atractores nucleares.

- b) Puntos de silla de primer orden, con dos curvaturas negativas y una positiva, puntos (3,-1), se encuentran entre cada pareja de núcleos que se consideran químicamente enlazados. Son denominados puntos de enlace.
- c) Puntos de silla de segunda especie con dos curvaturas positivas y una negativa, puntos (3,+1) suelen encontrarse en el interior de un polígono delimitado por enlaces o puntos tipo (3,-1), y son denominados puntos de anillo. Existe, por ejemplo, un punto de anillo en el centro del hexágono de carbonos en la molécula de benceno.
- d) Mínimos locales, con tres valores propios positivos, los puntos (3,+3), son denominados punto de caja. Se pueden encontrar puntos de caja, por ejemplo, en moléculas como el tetraedrano, el cubano o los norbornanos.

Un análisis complementario de la densidad de carga es aportado por el Laplaciano de la densidad de carga ($\nabla^2\rho(r)$) y la elipticidad. Se ha establecido que cuando hay concentración de carga, el $\nabla^2\rho(r)$ es menor que cero ($\nabla^2\rho(r)<0$), se presenta en las interacciones tipo covalentes. Un segundo tipo de interacción atómica es cuando $\nabla^2\rho(r)$ es mayor que cero ($\nabla^2\rho(r)>0$), en este caso hay desconcentración de carga, y se presenta entre sistemas de capa cerrada tales como las encontradas en gases nobles, en enlaces iónicos, enlaces de hidrógeno y en moléculas Van der Waals.^{17,18,19,20} La elipticidad (ε) proporciona una medida de la desviación de la simetría de la densidad de carga a lo largo de un enlace y de su acumulación preferencial en un plano particular que lo contiene, es decir, mide el carácter π de un enlace.

Con base en esta información Bader¹⁵ define los enlaces como dos tipos de interacciones enlazantes: de electrones compartidos ($\rho(r)$ para el: etano=0,253 a.u., eteno=0,364 a.u. y benceno=0,327 a.u.) y $\nabla^2\rho(r)<0$.¹⁹ Los enlaces tipo covalente, enlace covalente coordinado o dativo y metálico son subclases de la interacción de electrones compartidos y de electrones no compartidos ($\rho(r)$ entre -2 y 0,034 a.u.)^{21,22} y $\nabla^2\rho(r)>0$, los enlaces tipo

iónico, puente de hidrógeno y de Van der Waals pertenecen a la subclase de electrones no compartidos.²³

Con respecto a la elipticidad el ejemplo clásico es el del enlace C-C en la molécula de eteno, cuya elipticidad cercana a 0,3, indica una acumulación de carga en el plano perpendicular a la molécula. El benceno presenta un valor de 0,23 que se toma como un claro indicador del enlace doble deslocalizado. Es necesario, no obstante, tomar precauciones ante este tipo de generalizaciones. El carácter π de un enlace no es una magnitud observable, sino que está ligado a un determinado tipo de descripción orbital. Existen ejemplos como el de la molécula de acetileno, en la que $\varepsilon=0$ está en desacuerdo con la interpretación π , esto debido a que el enlace triple tiene dos interacciones π perpendiculares que le confieren su simetría cilíndrica, y enlaces a los que raramente se le asignan carácter π como el enlace entre un puente de hidrógeno y el boro en el dímero de la molécula de borano (B_2H_6), con $\varepsilon=0,33$.^{21,22,24}

Los valores $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε se correlacionan entre sí. Un valor alto de $\rho(r)$, implica un valor más negativo de $\nabla^2\rho(r)$ y un valor alto de ε , y una longitud de enlace más corta, estas características son típicas de un enlace covalente.^{17,18,19} Los puentes de hidrógeno se caracterizan por tener valores de $\rho(r)$ en el rango de -2 - 0,034 a.u. y el laplaciano de la densidad de carga $\nabla^2\rho(r)$ en el rango de 0,024 - 0,139 a.u.^{20,23}

2.3. Análisis topológico de la función de localización electrónica.

La función de localización electrónica (ELF) fue introducida por Becke y Edgecombe.²⁵ Su análisis topológico fue desarrollado por Silvi y Savin.²⁶ La ELF está definida en términos del exceso de densidad de energía cinética local, el cual es debido a la repulsión de Pauli ($T(r)$), y a la densidad de energía cinética de Thomas-Fermi ($T_h(r)$),

$$ELF = \frac{1}{1 + \left[\frac{T(r)}{T_h(r)} \right]^2},$$

Para una función de onda de un solo determinante, $\varphi_i(r)$, las expresiones quedan de la siguiente manera:

$$T_h(r) = 2,871\rho(r)^{5/3},$$

$$T(r) = \frac{1}{2} \sum_i |\nabla \varphi_i(r)|^2 - \frac{1}{8} \frac{|\nabla \rho(r)|^2}{\rho(r)},$$

$$\rho(r) = \sum_i |\nabla \varphi_i(r)|^2.$$

El campo gradiente de la función ELF proporciona cuencas de atractores (Ω_i) cuyas propiedades describen características importantes del enlace químico. En este contexto, estas propiedades han sido relacionadas con conceptos intuitivos de la localización y deslocalización de la densidad electrónica.

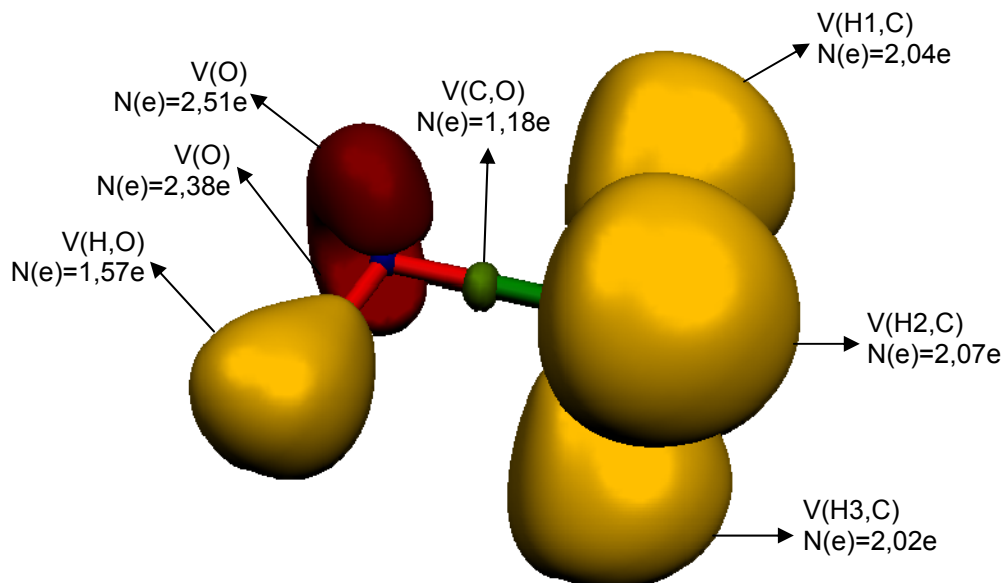
La población electrónica de una cuenca, \tilde{N}_i , está definida como la integral de la densidad de un electrón $\rho(r)$ en la cuenca.

$$\tilde{N}(\Omega_i) = \int_{\Omega_i} \rho(r) dr$$

La función de localización electrónica proporciona una división del espacio molecular en cuencas de atractores que puede ser interpretada con base en el modelo de Lewis del enlace químico. La ELF es útil para identificar la naturaleza del enlace químico. Desde un punto de vista químico hay tres tipos de atractores: nuclear, enlazante (localizado entre atractores nucleares de diferentes átomos) y no enlazante.²⁷

En la Figura 8 se muestra los dominios de localización ELF para el metanol. El atractor de enlace entre los atractores nucleares C y O se indica como V(C,O). El átomo de hidrógeno es especial porque éste no tiene un atractor nuclear, la forma de localización de los dominios es alrededor del protón V(H,O) y V(H,C). Por último se tienen los atractores no enlazantes V(O) que corresponden a los dos pares de electrones libres del oxígeno.²⁸

Figura 8. Dominios de localización ELF de la molécula de metanol.



La molécula de metanol tiene tres cuencas $V(H,C)$, dos cuencas $V(O)$ y una cuenca $V(C,O)$. La población electrónica para cada cuenca está indicada en la Figura 8.²⁸

El análisis topológico de la ELF se ha empleado en el estudio de reacciones químicas. Por ejemplo, en el estudio de la inversión del amoniaco, en el rompimiento del enlace C-C en el etano,²⁹ en la reacción de cicloadición [3+2] polar de carbonilos con cetonas,³⁰ en la cicloadición 1,3-dipolar entre el ácido fulmínico y el acetileno,¹⁴ en la reacción Diels-Alder polar de dienos con carbonilos³¹ y en la reacción 1,3-sigmatrópica del flúoro en el flúoro-propeno.²⁷

3. Metodología

3.1. Localización de puntos estacionarios sobre las superficies de energía potencial de las nitronas isómeras E y Z.

Una superficie de energía potencial (PES) es una relación matemática que liga una determinada configuración nuclear con su respectivo valor de energía. La localización de un punto estacionario sobre una PES se realiza mediante una optimización de geometría, la cual consiste en la búsqueda de conformaciones estables. Estas conformaciones pueden corresponder a mínimos o a puntos de silla. Un punto de silla es un mínimo con respecto a algunas direcciones sobre la superficie y un máximo en una o más direcciones distintas. Un punto de silla de primer orden tiene un máximo en una única dirección y es un mínimo en todas las otras direcciones ortogonales a ésta, y corresponde a una estructura de transición que comunica dos mínimos. Para la corroboración de los puntos estacionarios sobre la superficie de energía potencial, es decir, para saber si se trata de mínimos o de estados de transición, después de una optimización de la geometría, se realiza un cálculo de frecuencias.

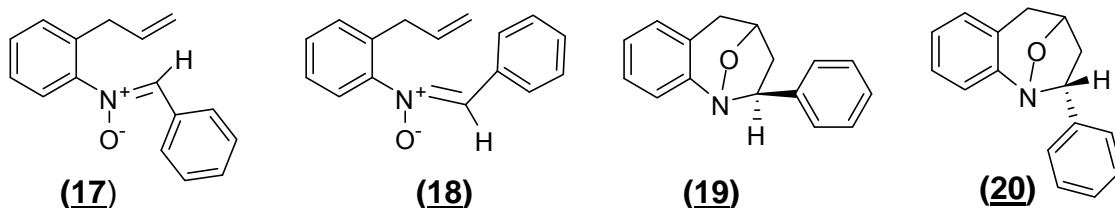
Para la construcción de las superficies de energía potencial de las nitronas isómeras E y Z se utilizaron el funcional híbrido de intercambio y correlación B3LYP^{32,33,34} y la base 6-31g(d),³⁵ implementados en el programa Gaussian 03.³⁴

3.2. Construcción de los perfiles de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

El proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras óxido de (Z)-orto-alil-N-bencilidenanilina (nitrona Z) (17) y óxido de (E)-orto-alil-N-bencilidenanilina (nitrona E) (18) conduce a la formación de los oxa-azabiciclos exo-2-fenil-1,4-epoxi-

2,3,4,5-tetrahidro-1-bezoazepina (oxa-azabicyclo exo) (19), y endo-2-fenil-1,4-epoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1-bezoazepina (oxa-azabicyclo endo) (20) (Figura 9).

Figura 9. Estructuras de las nitronas isómeras Z (17) y E (18) y sus correspondientes oxa-azabicyclos exo (19) y endo (20).



Para estudiar estas reacciones primero se hizo un análisis geométrico de las estructuras estables localizadas en la PES de las nitronas E y Z. Luego se seleccionó la conformación en la que el dipolo y el dipolarófilo están coplanares y se utilizó para la búsqueda del estado de transición que conectara con el producto oxa-azabicyclo. Para realizar esto se utilizó el método *Synchronous Transit-Guided Quasi-Newton* (QST).³⁶ Una vez se obtuvo el estado de transición, se hizo un cálculo de la coordenada intrínseca de reacción (IRC).^{37,38}

3.3. Análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica.

Para la construcción de las superficies de densidad de carga y de la función de localización electrónica se utilizaron las funciones de onda de los diferentes puntos estacionarios localizados sobre la superficie de energía potencial (PES) de las nitronas E y Z. La obtención de las superficies de densidad de carga se realizó con el programa AIM2000.³⁹ Para el análisis de la función de localización electrónica se empleó el programa TOPMOD.⁴⁰

3.4. Análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica para diferentes puntos en la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

El análisis topológico se realizó para diferentes conformaciones nucleares a lo largo de la coordenada intrínseca de reacción. Las funciones de onda se obtuvieron mediante un cálculo puntual con el funcional híbrido de intercambio y correlación B3LYP^{32,33,34} y la base 6-31g(d),³⁵ implementados en el programa Gaussian 03.³⁴ La obtención de las superficies de densidad de carga se realizó con el programa AIM2000.³⁹ Para el análisis de la función de localización electrónica se empleó el programa TOPMOD.⁴⁰ La selección de las conformaciones nucleares se hizo tomando como referencia la longitud del enlace C(15)-O(20) y se consideró un punto sobre la IRC cada 0,1 Å.

4. Análisis de resultados

4.1. Análisis de las superficies de energía potencial de las nitronas isómeras E y Z.

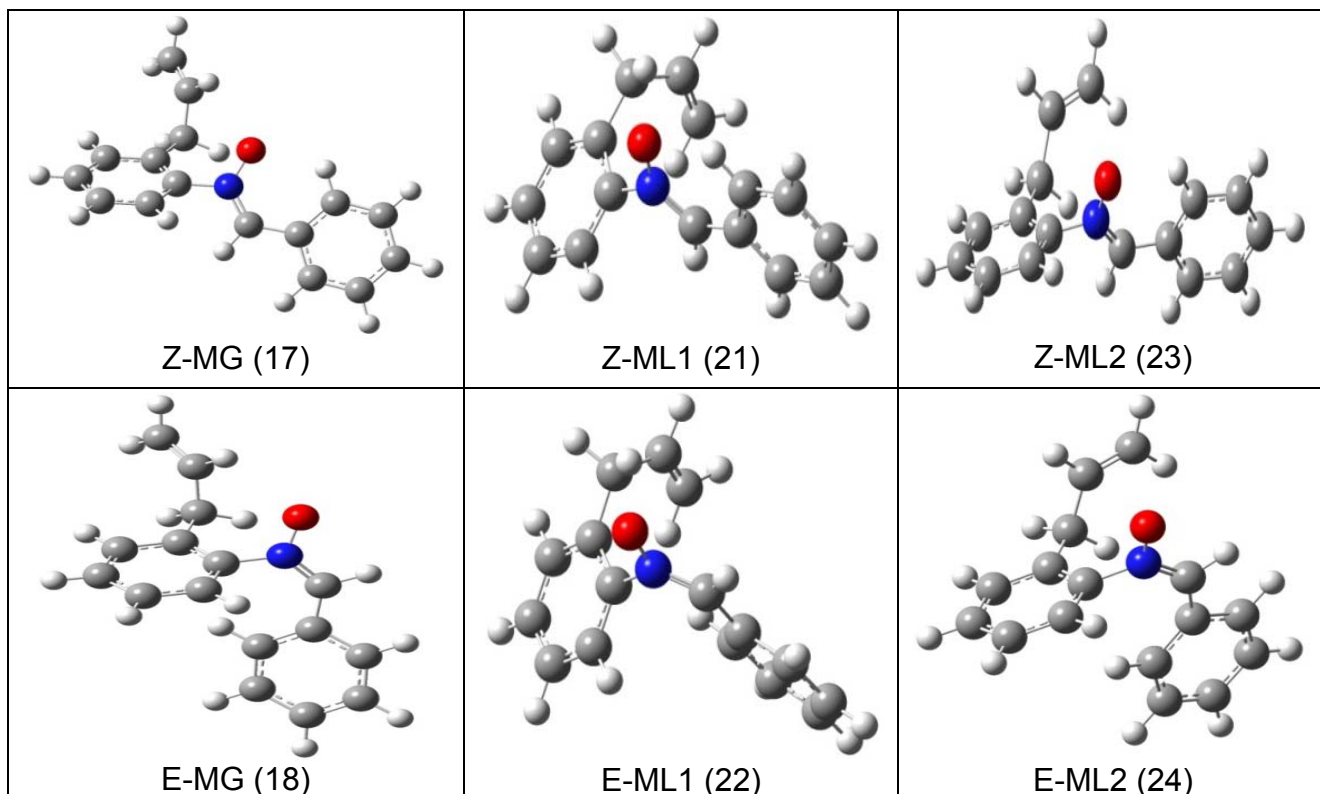
Sobre las superficies de energía potencial (PES) de las nitronas E y Z se localizaron un mínimo global Z-MG (17) y E-MG (18) y dos mínimos locales para cada nitrona. Los mínimos locales se denominaron mínimo local 1: Z-ML1 (21), E-ML1 (22) y mínimo local 2: Z-ML2 (23) y E-ML2 (24). En la Tabla 1 se presentan los valores para la energía, y en la Figura 10 una representación geométrica para estas estructuras energéticamente estables. Además se localizaron dos estados de transición (TS) que conectan a los mínimos locales Z-ML2 y E-ML2 con los oxa-azabiciclos exo y endo. En esta sección se presentará un análisis geométrico y energético, y un análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica para los mínimos representados en la Figura 10. El análisis de los TS se presentará en el análisis detallado de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z (Sección 4.2).

Tabla 1. Energía total para los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.

Energía	Nitrona E (kcal/mol)	Nitrona Z (kcal/mol)	ΔE (Z – E) (kcal/mol)
Punto estacionario			
MG	-469761,5	-469768,2	-6,7
ML1	-469760,0	-469767,0	-7,0
ML2	-469758,9	-469765,0	-6,1
ΔE ML1-MG	1,5	1,2	-
ΔE ML2-ML1	1,1	2,0	-

La diferencia de energía entre Z-MG y Z-ML1 es de 1,2 kcal/mol y de 2,0 kcal/mol entre Z-ML1 y Z-ML2. Un comportamiento similar se observa para la nitrona E (Tabla 1). Los diferentes puntos estacionarios localizados sobre la PES de la nitrona Z son energéticamente más estables que los localizados sobre la PES de la nitrona E (Tabla 1).

Figura 10. Representación geométrica para los mínimos globales (Z-MG (17) y E-MG (18)) y locales (Z-ML1 (21), E-ML1 (22), Z-ML2 (23) y E-ML2 (24)) de las nitronas isómeras E y Z.



4.1.1. Análisis geométrico.

En la Tabla 2 se presentan algunos parámetros geométricos (longitud de enlace y ángulo diedro) para los mínimos globales y locales de las nitronas E y Z. La numeración de los diferentes núcleos se indica en la Figura 11.

Figura 11. Representación estructural de las nitronas E y Z indicando la numeración de los diferentes núcleos que se utilizará en todo el texto.

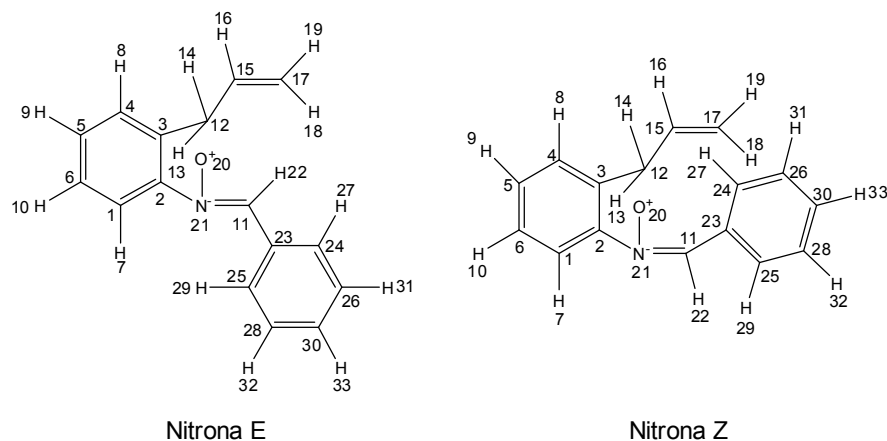


Tabla 2. Distancias O(20)-C(15) y C(11)-C(17) y ángulos diedros importantes en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. MG: mínimo global, ML1: mínimo local 1 y ML2: mínimo local 2.

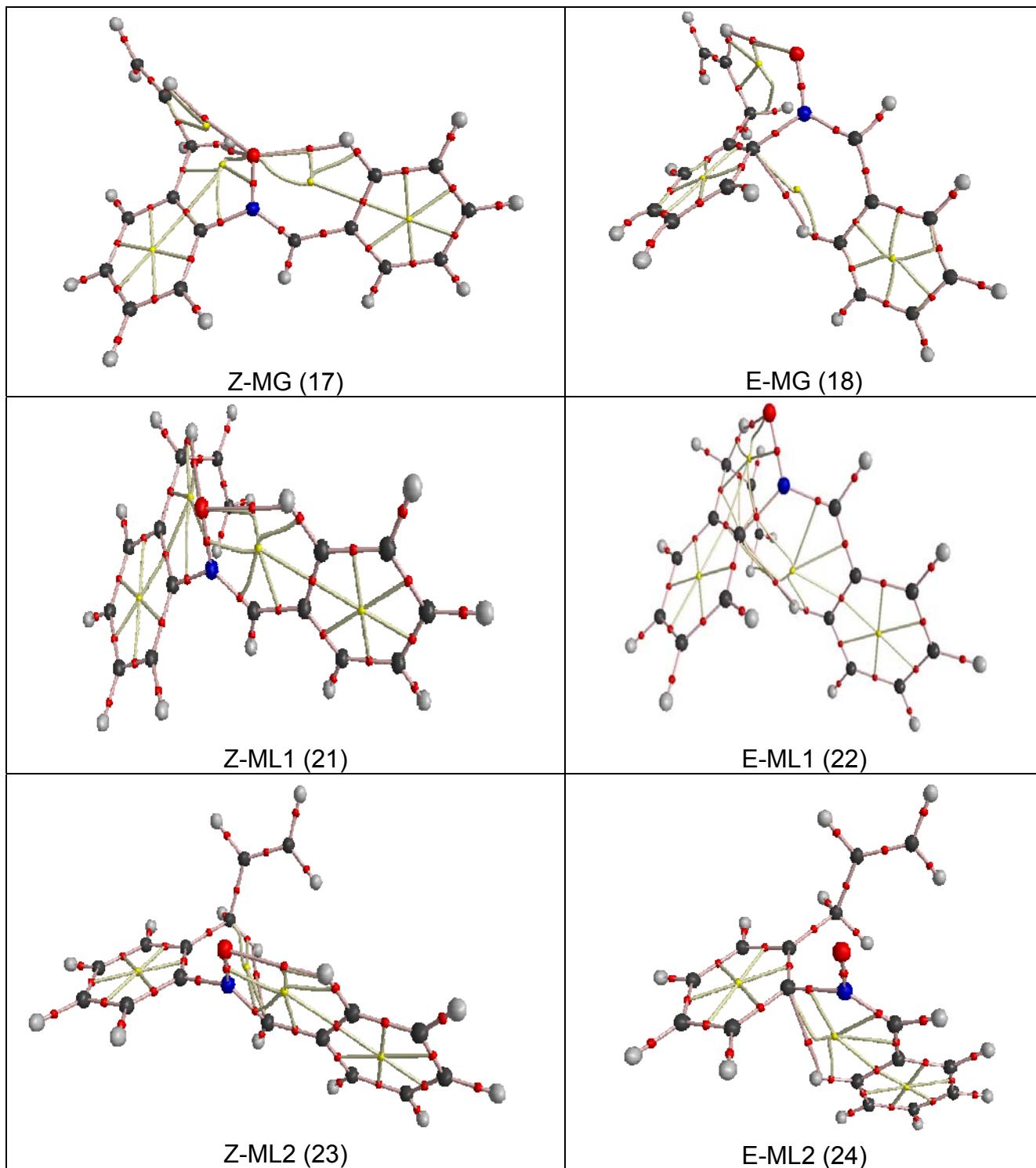
Punto estacionario	E-MG	Z-MG	E-ML1	Z-ML1	E-ML2	Z-ML2
Distancia (Å)						
O(20)-C(15)	3,258	3,207	4,148	3,984	3,393	3,741
C(11)-C(17)	6,122	6,248	4,669	4,186	3,765	3,810
Ángulos diedros (°)						
a. C(3)-C(12)-C(15)-C(17)	241,2	241,9	9,2	3,9	134,9	125,2
b. C(2)-C(3)-C(12)-C(15)	261,6	260,7	98,6	89,9	297,3	291,1
c. C(3)-C(2)-N(21)-O(20)	64,3	53,5	62,6	60,9	104,8	117,8
d. C(2)-N(21)-C(11)-C(23)	7,7	182,0	7,3	181,7	355,3	179,5

Los cambios geométricos más importantes entre el mínimo global y los mínimos locales se presentan en las distancias O(20)-C(15) y C(11)-C(17) y en los ángulos diedros C(3)-C(12)-C(15)-C(17), C(2)-C(3)-C(12)-C(15), C(3)-C(2)-N(21)-O(20) y C(2)-(N21)-C(11)-C(23). En el mínimo global las distancias C(11)-C(17) y O(20)-C(15) son más largas (6,122 y 3,258 Å, respectivamente). Los cambios conformacionales en los mínimos locales 1 y 2 (ML1 y ML2) favorecen el acercamiento del fragmento olefínico (dipolarófilo) a la nitrona (dipolo) de manera que quedan coplanares. Este acercamiento espacial también produce cambios en los ángulos diedros a, b, c y d (Tabla 2). En el fragmento *orto*-alilo se aprecian variaciones en los ángulos diedros a y b. En el fragmento del dipolo, el ángulo diedro c se mantiene casi invariable. El ángulo diedro d es de 180° en la nitrona E y de 0° en la nitrona Z (Tabla 2).

4.1.2. Análisis topológico de la densidad de carga.

Se realizó un análisis topológico de la densidad de carga utilizando la teoría AIM para las diferentes conformaciones estables de las nitronas isómeras E y Z (mínimos globales (MG) y mínimos locales 1 (ML1) y 2 (ML2)). También se obtuvieron grafos moleculares los cuales se presentan en la Figura 12.

Figura 12. Grafos moleculares de los mínimos globales (MG) y locales (ML1 y ML2) de las nitronas isómeras E y Z.



Los grafos moleculares correspondientes a los puntos estacionarios sobre la superficie de energía potencial de las nitronas isómeras E y Z presentan una topología correcta. Es decir, el número de puntos críticos cumple con la relación de Poincaré- Hopf:¹⁵

$$n + r = b + c + 1$$

Donde, n es el número de puntos críticos (3,-3), b el número de puntos críticos de enlace (3,-1), r el número de puntos críticos de anillo (3,+1), y c el número de puntos críticos de caja (3,+3). La colección de números (n , b , r , c) se denomina conjunto característico de la molécula. El conjunto de líneas de enlace, atractores y puntos críticos forman lo que se llama un grafo molecular.

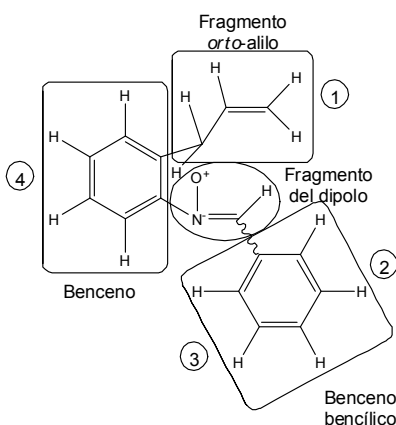
Los puntos críticos de enlace (3,-1) presentes en la superficie de densidad de carga de los mínimos globales y locales de las nitronas E y Z se agruparon en covalentes y en puentes de hidrógeno. Cada punto estacionario localizado sobre la PES de las nitronas isómeras E y Z tiene 34 enlaces covalentes. El número de puentes de hidrógeno varía, dependiendo del punto estacionario. En el mínimo global de la nitrona Z (Z-MG) hay tres y en los mínimos locales 1 y 2 (Z-ML1 y Z-ML2) hay dos. La nitrona E presenta un patrón de puentes de hidrógeno diferente. El mínimo global de la nitrona E (E-MG) tiene dos, el mínimo local 1 (E-ML1) tres y el mínimo local 2 (E-ML2), uno.

Tanto los mínimos globales como los locales tienen dos puntos críticos de anillo (3,+1) localizados en los dos bencenos. Adicionalmente, por cada puente de hidrógeno hay un punto crítico de anillo. Es decir, en el mínimo global de la nitrona Z hay cinco puntos críticos de anillo: dos correspondientes a los anillos aromáticos y los otros son debidos a los puentes de hidrógeno. La presencia de un mayor número de puentes de hidrógeno en Z-MG está correlacionada con una mayor estabilidad energética que E-MG.

El análisis del comportamiento de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε se realizó con 22 de los 34 enlaces. Se eligieron los enlaces implicados en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar y se agruparon de la siguiente manera: fragmento del dipolo (nitrona), fragmento *orto*-alilo (olefina), benceno bencílico (anillo unido al dipolo) y benceno (anillo con los dos fragmentos) (Figura 13):

Figura 13. División en fragmentos de las nitronas isómeras E y Z.

1	Enlaces	2	Enlaces	3	Enlaces	4	Enlaces
Fragmento del dipolo	N21-C2	Fragmento <i>orto</i> -alilo	C12-C3	Benceno bencílico	C23-C25	Benceno	C1-C2
	N21-O20		C12-H13		C23-C24		C1-H7
	C11-N21		C12-H14		C25-H29		C2-C3
	C11-H22		C12-C15		C24-H27		C3-C4
	C11-C23		C15-H16		C4-H8		
	C15-C17						
	C17-H18						
	C17-H19						



En la Gráfica 1 y el Anexo 1 se muestran los valores de $\rho(r)$ de los 22 enlaces covalentes de interés del mínimo global (Z-MG y E-MG) y los mínimos locales (ML1 y ML2) de las nitronas E y Z (Figura 12).

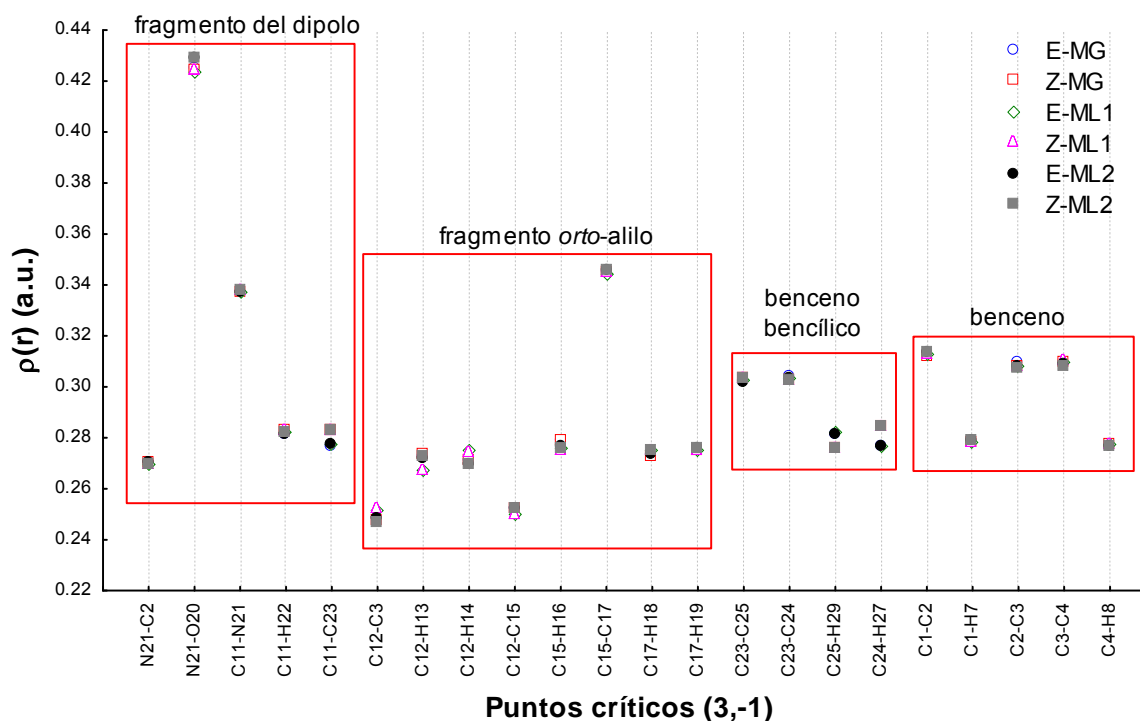
Los valores de $\rho(r)$ para el mismo enlace en los diferentes puntos estacionarios de las nitronas E y Z varían muy poco. Las diferencias son menores de -6 a.u. Los cambios más notorios se presentan en los enlaces C-H en los que el H hace parte de un puente de hidrógeno. Por ejemplo, en el fragmento *orto*-alilo en los enlaces C(12)-H(13), C(12)-H(14) y C(15)-H(16) y en el benceno bencílico en los enlaces C(24)-H(27) y C(25)-H(29).

En el benceno bencílico se aprecia una pequeña diferencia de aproximadamente -5 a.u. entre las nitronas E y Z, en los enlaces C(25)-H(29) y C(24)-H(27) en estos enlaces se presenta un hidrógeno *orto* como máximo y el complementario como mínimo. El valor máximo de $\rho(r)$ en cada enlace es atribuido a un puente de hidrógeno, en la nitrona Z al puente de hidrógeno (C-H...O) entre el oxígeno O(20) y el hidrógeno *orto* H(27) del

benceno bencílico y en la nitrona E al puente de hidrógeno ($C-H \cdots \pi_{\text{benceno}}$) entre el carbono C(2) del benceno de la anilina y el hidrógeno H(29) del benceno bencílico. Ésta es, probablemente, la causa por la cual el segundo hidrógeno *orto* del benceno bencílico, se presenta con un mínimo valor de $\rho(r)$ respecto al otro hidrógeno, ver Tabla 3.

En el fragmento *orto*-alilo en el mínimo local 1 de la nitrona E y Z, se aprecian diferencias en la $\rho(r)$ en los enlaces C(12)-H(13) y C(12)-H(14). Estas diferencias son atribuidas al puente de hidrógeno $O(20) \cdots H(14)-C(12)$, debido a que H(13) está en el mismo carbono (C(12)) con H(14) el incremento en la $\rho(r)$ de C(12)-H(14) por el puente de hidrógeno, disminuye la $\rho(r)$ en C(12)-H(13).

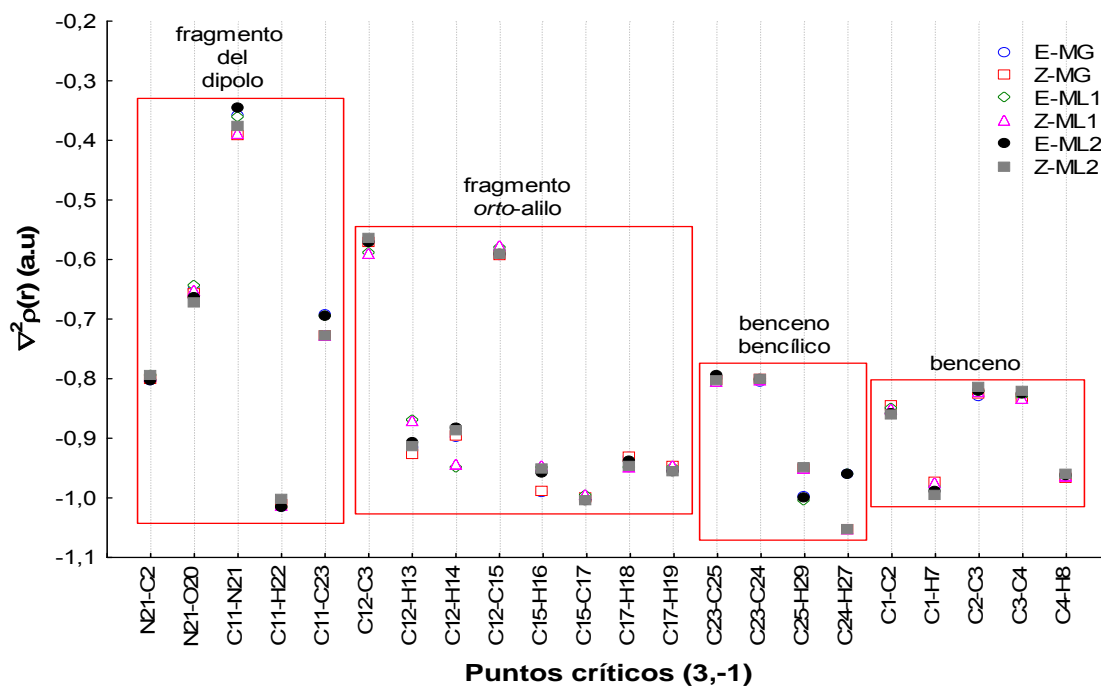
Gráfica 1. Valores de $\rho(r)$ (a.u.) de algunos enlaces covalentes de interés del mínimo global (Z-MG y E-MG) y los mínimos locales (ML1 y ML2) de las nitronas E y Z.



Los puntos críticos (3,-1) con los valores de $\rho(r)$ más altos están localizados entre N(21)-O(20), C(11)-N(21) y C(15)-C(17). Los enlaces C(11)-N(21) y C(15)-C(17) corresponden a enlaces dobles, mientras que en el enlace N(21)-O(20), la alta concentración de carga es debida a los tres pares de electrones presentes en el oxígeno.

En la Gráfica 2 y en el Anexo 2 se muestran los valores de $\nabla^2\rho(r)$ de los 22 puntos críticos (3,-1) para el mínimo global y los mínimos locales de las nitronas E y Z (Figura 12), para los 22 enlaces considerados.

Gráfica 2. Valores de $\nabla^2\rho(r)$ (a.u.) de algunos enlaces covalentes de interés del mínimo global (Z-MG y E-MG) y los mínimos locales (ML1 y ML2) de las nitronas E y Z.



En los diferentes puntos estacionarios de las nitronas isómeras E y Z, los enlaces C-C en el benceno y en el benceno bencílico tienen valores del $\nabla^2\rho(r)$ similares, salvo en el enlace C(1)-C(2) que une con el átomo de N del dipolo. Por otra parte, los valores del $\nabla^2\rho(r)$ en los enlaces C-H son semejantes con excepción de los enlaces C(24)-H(27) y C(25)-H(29). Los átomos de H de estos enlaces forman puentes de hidrógeno. El valor de valor del $\nabla^2\rho(r)$ en el enlace C(24)-H(27) de Z-MG, Z-ML1 y Z-ML2 es más negativo que para los mismos puntos estacionarios correspondientes a la nitrona E. El átomo H(27) en la nitrona E no forma puentes de hidrógeno. Un comportamiento semejante se observa con los valores del $\nabla^2\rho(r)$ para los mínimos localizados sobre la PES de la nitrona E en los que H(29) forma puente de hidrógeno.

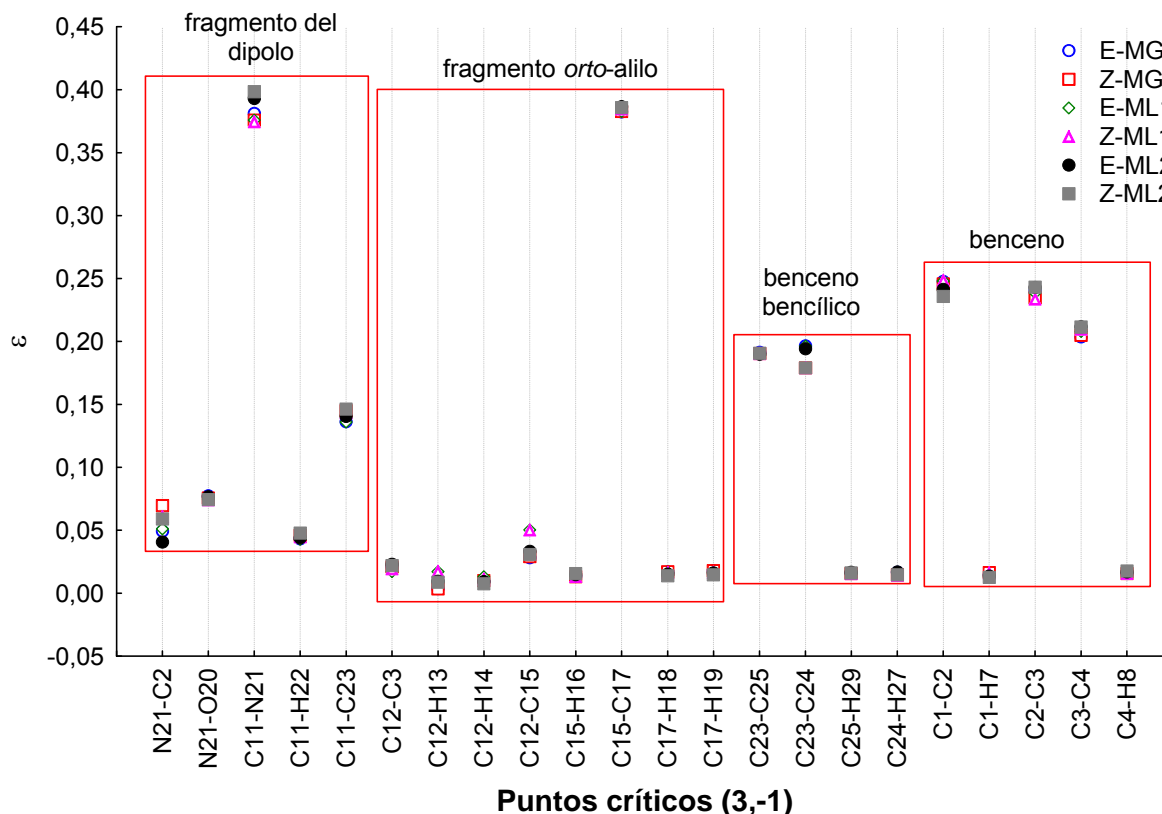
De otro lado, en el fragmento *orto*-alilo también se aprecia el efecto de los puentes de hidrógeno. Así, el enlace C(15)-C(17) presenta un valor de $\nabla^2\rho(r)$ cercano al valor de los enlaces C-H debido a una alta concentración de carga en el doble enlace, y los enlaces C(12)-C(3) y C(12)-C(15) presentan un valor de $\nabla^2\rho(r)$ superior a los enlaces C-C del benceno, característicos para un enlace sencillo.¹⁷

En el fragmento del dipolo, en los enlaces C(11)-C(23), C(11)-N(21) y N(21)-O(20) a causa de la deslocalización electrónica en el dipolo, se aprecia una pequeña diferencia entre las nitronas E y Z. Por otra parte, el enlace N(21)-O(20) presenta un valor alto de $\rho(r)$ debido a los pares de electrones del oxígeno, pero el valor de $\nabla^2\rho(r)$ tiene un valor similar al valor de los enlaces C-C del benceno, evidenciando la deslocalización electrónica que presenta este enlace, al igual que los enlaces C(11)-C(23) y C(11)-N(21) presentan deslocalización electrónica del dipolo hacia el benceno bencílico.

En la Gráfica 3 y en el Anexo 3 se presentan los valores de ε de los 22 puntos críticos (3,-1) para el mínimo global y los mínimos locales de las nitronas E y Z. En esta propiedad se aprecia el efecto de los puentes de hidrógeno presentes en los diferentes puntos estacionarios. Los valores de ε cercanos a cero son típicos para enlaces sencillos, tal es el caso de los enlaces C-H, C-C, N(21)-C(2) y N(21)-O(20). Los enlaces C-C en el benceno y en el benceno bencílico, el enlace C(15)-C(17) en el fragmento *orto*-alilo y los enlaces C(11)-N(21) y C(11)-C(23) en el fragmento del dipolo presentan un leve carácter π debido al valor de $\varepsilon=0,2$.

El carácter π del enlace C(11)-C(23) es debido a que el C(11) presenta un doble enlace con N(21); por ende, los orbitales π se encuentran en el mismo plano de la nube π del benceno bencílico. El valor de ε para el enlace N(21)-O(20) presentó una disminución, indicando que se trata de un enlace sencillo. Adicionalmente, se aprecian cambios en los valores de ε en los enlaces N(21)-C(2), C(11)-N(21), C(12)-C(3), C(12)-C(15) y C(23)-C(24), que se pueden atribuir a las diferencias estereoquímicas de las nitronas E y Z.

Gráfica 3. Elipticidad (ε) de algunos enlaces covalentes de interés de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.



Las interacciones débiles se caracterizan por que tienen valores $\rho(r)$ entre $-2 - 0,034$ a.u. y $\nabla^2\rho(r) > 0$. En la Tabla 3 se muestran los valores de longitud de enlace (Å), ángulo ($^\circ$), $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε de las interacciones débiles de los diferentes puntos estacionarios de las nitronas isómeras E y Z, la numeración de los enlaces es la misma que se presenta en la Figura 11.

Como se observa en la Tabla 3, los valores de $\rho(r)$ y del $\nabla^2\rho(r)$ para las interacciones intramoleculares están en el rango que las clasifica como interacciones tipo puente de hidrógeno. El número de puentes de hidrógeno varía, dependiendo del punto estacionario. En el mínimo global de la nitrona Z hay tres y en los mínimos locales 1 y 2 hay dos puentes de hidrógeno. En el mínimo global de la nitrona E hay dos, en el mínimo local 1 hay tres, y en el mínimo local 2, uno.

Tabla 3. Parámetros geométricos (distancia (Å), ángulo (°)), y topológicos de la densidad de carga ($\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε) de las interacciones débiles de las nitronas isómeras E y Z.

Nitrona	Descripción	Distancia (Å)	Ángulo (°)	$\rho(r)$ (a.u)	$\nabla^2\rho(r)$ (a.u)	ε
E-MG	O(20)···H(16)-C(15)	2,636	115,7	-8	0,030	0,440
	C(25)-H(29)···C(2) π_{benceno}	2,529	-	0,011	0,040	0,365
Z-MG	O(20)···H(27)-C(24)	2,184	120,5	0,020	0,068	0,089
	O(20)···H(16)-C(15)	2,638	111,9	-8	0,031	1,022
	O(20)···H(13)-C(12)	2,472	103,9	0,012	0,051	0,246
E-ML1	O(20)···H(14)-C(12)	2,287	125,6	0,016	0,054	0,147
	C(25)-H(29)···C(2) π_{benceno}	2,552	-	0,011	0,038	0,323
	C(17)-H(18)···H(29)-C(25)	2,458	-	-5	0,016	0,238
Z-ML1	O(20)···H(27)-C(24)	2,186	120,7	0,020	0,067	0,089
	O(20)···H(14)-C(12)	2,281	125,1	0,016	0,054	0,140
E-ML2	C(25)-H(29)···C(2) π_{benceno}	2,498	-	0,012	0,041	0,332
Z-ML2	O(20)···H(27)-C(24)	2,190	120,7	0,020	0,067	0,091
	C(11)···H(13)-C(12)	2,705	-	-9	0,033	1,087

En el mínimo global y en los mínimos locales de la nitrona Z (MG, ML1 y ML2), el puente de hidrógeno entre el oxígeno O(20) y el hidrógeno *orto* H(27) del benceno bencílico (C(24)-H(27)···O(20)) tiene una longitud de enlace entre 2,184 Å y 2,190 Å y un ángulo diedro C-H···O entre 120,5° y 120,7°. Este puente de hidrógeno es el de mayor densidad de carga en comparación con los demás, eso quiere decir que es el más estable. Este puente de hidrógeno en el mínimo global y en los mínimos locales de la nitrona Z (MG, ML1 y ML2) presenta características similares de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε , (Tabla 3).

El mínimo global de la nitrona Z (Z-MG) presenta tres puentes de hidrógeno, mientras que el de la nitrona E, dos. Los puentes de hidrógeno en Z-MG son más estables que los de E-MG como se puede ver por la densidad electrónica y la longitud de enlace intramolecular (Tabla 3). Esto se puede correlacionar con la mayor estabilidad de Z-MG (-6,7 kcal/mol más estable que E-MG). Un comportamiento semejante al de los mínimos globales se aprecia para los mínimos locales 1 y 2, los puentes de hidrógeno de Z-ML1 y Z-ML2 son más fuertes que los de E-ML1 y E-ML2.

En el mínimo global y en los mínimos locales de la nitrona E (MG, ML1 y ML2) se presentó una interacción tipo puente de hidrógeno entre el carbono C(2) del benceno de la anilina y el hidrógeno *orto* H(29) del benceno bencílico, que es una interacción entre el hidrógeno con la nube π del anillo aromático (C(25)-H(29)···C(2) π_{benceno}). La longitud de este puente de hidrógeno está entre 2,498 Å y 2,529 Å. Los valores de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ε son muy parecidos entre el mínimo global y los mínimos locales.

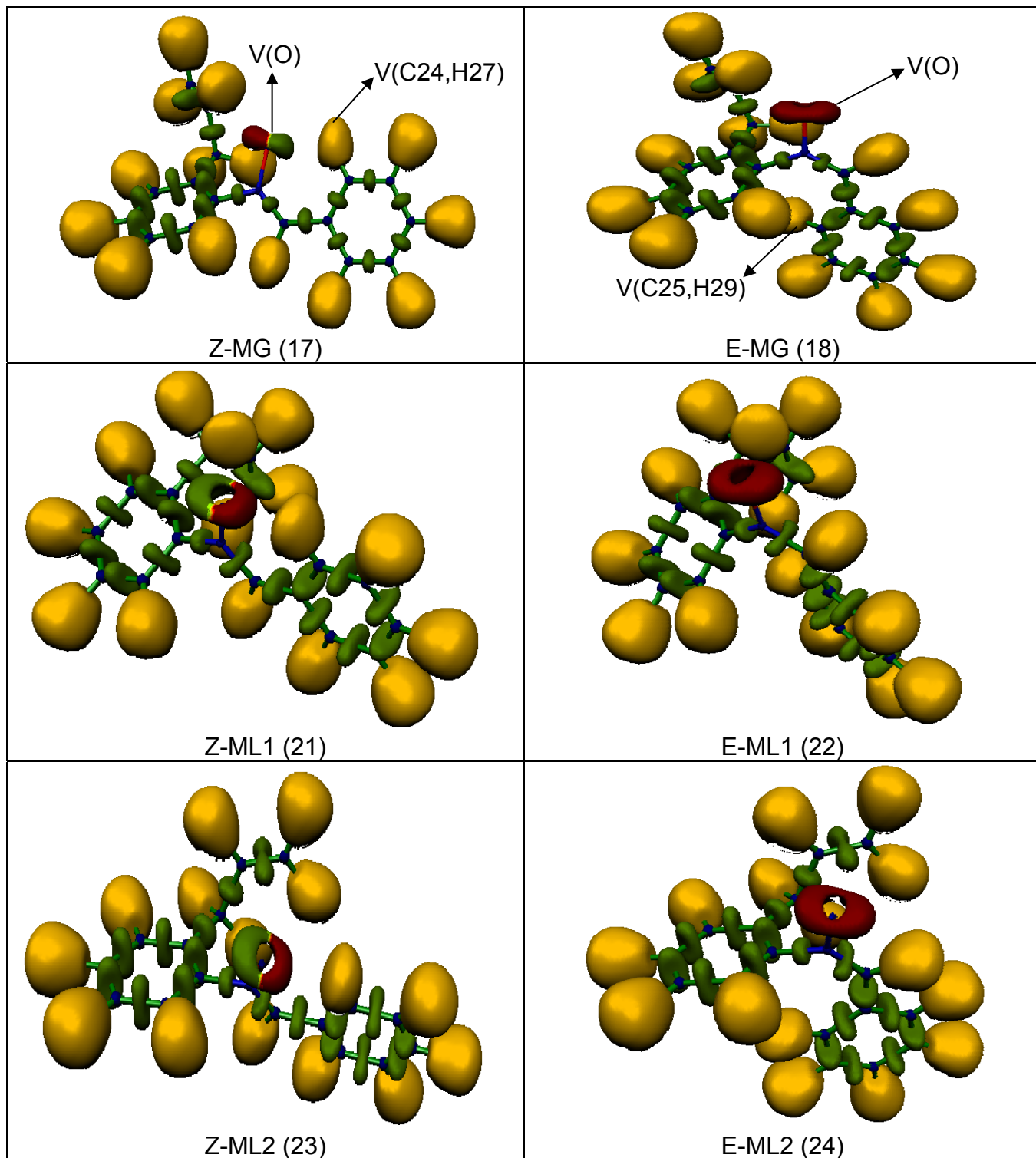
El análisis de los grafos moleculares obtenidos, también muestra la existencia de un punto crítico (3,-1) entre dos átomos enlace de H (C(17)-H(18)···H(29)-C(25)) en el mínimo local 1 de la nitrona E (E-ML1). Además, en el mínimo local 2 de la nitrona Z se observa la formación de un puente de hidrógeno entre el carbono C(11) de la nitrona y el hidrógeno H(13) del fragmento *orto*-alilo.

4.1.3. Análisis de la función de localización electrónica (ELF).

En la Figura 14 se muestran los dominios de localización ELF para los puntos estacionarios localizados sobre la PES de las nitronas isómeras E y Z.

En la Figura 14 se muestran las cuencas que están presentes en los diferentes puntos estacionarios de las nitronas isómeras E y Z. Se observa que en todas las geometrías aparece la misma cantidad de cuencas: en amarillo, las cuencas de los enlaces C-H, en verde las de los enlaces C-C, N-O y C-N (enlaces sencillos y dobles), y en rojo, los pares de electrones libres.

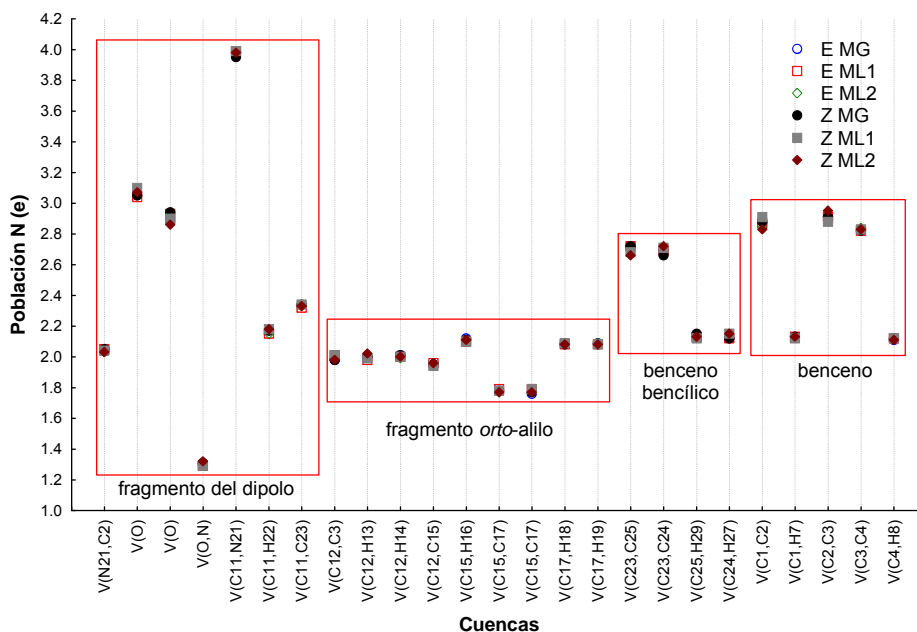
Figura 14. Dominios de localización ELF de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.



Las cuencas del oxígeno presentan un contorno circular indicando la presencia de tres pares de electrones libres. También se observa que los pares de electrones están orientados hacia los hidrógenos con los que forman puentes de hidrógeno (C-H...O), y que los hidrógenos, a su vez, presentan un pequeño cambio. En los bencenos, las cuencas C-C están orientadas perpendicularmente al enlace σ , evidenciando el carácter π y la deslocalización electrónica de los enlaces. En el fragmento del dipolo y *orto*-alilo los enlaces C(11)-N(21) y C(15)-C(17) tienen un carácter π , y los enlaces sencillos C(2)-N(21), C(3)-C(12), N(21)-O(20) y C(12)-C(15) un carácter σ .

En la Gráfica 4 y en el Anexo 4 se reportan los valores de población electrónica ($N(e)$) de las cuencas principales presentes en los puntos estacionarios de las nitronas isómeras E y Z. Los cambios geométricos no afectan la población electrónica $N(e)$ en las cuencas. En el benceno y en el benceno bencílico, los enlaces deslocalizados C-C tienen valores de $N(e)$ cercanos a 3,00e. El valor de $N=2,70e$ de las cuencas C(23)-C(24) y C(23)-C(25) es debido a la deslocalización electrónica que tiene el benceno con el fragmento del dipolo C(11).

Gráfica 4. Población electrónica $N(e)$ de las cuencas principales de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.



En el fragmento del dipolo, la población electrónica en los enlaces C(2)-N(21), C(11)-C(23) y C(11)-H(22) es de 2,00e, 2,30 y 2,20e, respectivamente, lo que indica una deslocalización electrónica. El oxígeno tiene dos cuencas V(O) con una población de 3,00e cada una, que corresponden a los tres pares de electrones libres. La baja población electrónica de 1,30e en la cuenca V(O,N) se debe a una fuerte polarización en la cuenca. El doble enlace C(11)-N(21) presenta una sola cuenca con un valor de N=4e, esto es debido a la deslocalización electrónica que se presenta en el fragmento del dipolo.²⁷

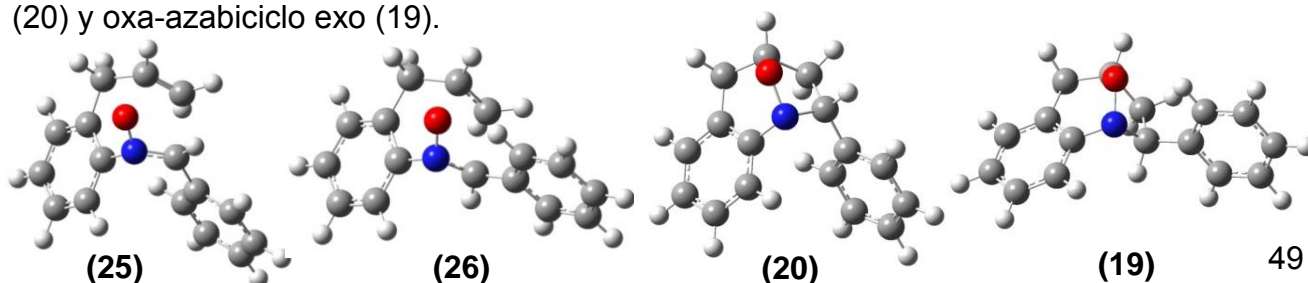
En el fragmento *orto*-alilo los enlaces sencillos C-H y C-C tienen un valor de N=2,00e; mientras que la población electrónica correspondiente al enlace doble C(15)-C(17), presenta dos cuencas, cada una con un valor de N=1,80e. En este caso no se presenta deslocalización, por lo que se diferencian la región σ y la π .⁴¹

Con el objeto de contribuir a una mejor comprensión de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z, se realizó un análisis topológico de la densidad de carga y de la ELF siguiendo la coordenada intrínseca de reacción.

4.2. Reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. Análisis de los reactivos, estados de transición y de los productos.

En la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z los reactivos (mínimos locales E-ML2 y Z-ML2) se cicloadicionan para formar los productos (oxa-azabicyclos endo y exo). En la Figura 15 se presentan las geometrías de los estados de transición (TS E-endo (25) y TS Z-exo (26)) y de los oxa-azabicyclos (endo (20) y exo (21)).

Figura 15. Estados de transición (TS), TS E-endo (25), TS Z-exo (26), oxa-azabicyclo endo (20) y oxa-azabicyclo exo (19).



En los estados de transición (25 y 26) al igual que en los reactantes (E-ML2 y Z-ML2), los centros reactivos (dipolarófilo y dipolo) están en posición coplanar. Esta disposición espacial favorece el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar que conduce a la formación de los oxa-azabiciclos endo y exo. Los TS tienen una frecuencia imaginaria de TS E-endo= $-418,4 \text{ cm}^{-1}$ y TS Z-exo= $-461,0 \text{ cm}^{-1}$. En los oxa-azabiciclos endo y exo (20, 19) se observa la formación de los enlaces C(15)-O(20) y C(11)-C(17) resultado de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.

En la Tabla 4 se reportan los parámetros geométricos (longitud de enlace y ángulo diedro) para los estados de transición y los productos (oxa-azabiciclos) de la reacción de cicloadición intramolecular de las nitronas isómeras E y Z.

Tabla 4. Distancias O(20)-C(15) y C(11)-C(17) y ángulos diedros importantes en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

Punto estacionario	Reactivos		Estados de transición		Productos	
	E-ML2	Z-ML2	TS E-endo	TS Z-exo	Oxa-azabiciclo endo	Oxa-azabiciclo exo
Distancia (Å)						
O(20)-C(15)	3,393	3,741	2,114	2,090	1,451	1,447
C(11)-C(17)	3,765	3,810	2,263	2,236	1,556	1,569
Ángulos diedros (°)						
C(3)-C(12)-C(15)-C(17)	134,9	125,2	54,1	49,9	67,7	68,3
C(2)-C(3)-C(12)-C(15)	297,3	291,1	22,9	25,6	8,0	8,0
C(3)-C(2)-N(21)-O(20)	104,8	117,8	44,0	38,6	29,2	30,4
C(2)-N(21)-C(11)-C(23)	355,3	179,5	324,1	187,4	303,9	204,6

Se aprecia el acercamiento de los átomos C(11) y C(17), y O(20) y C(15) que conduce a la cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. Este acercamiento genera un nuevo enlace σ y está acompañado de cambios en algunos ángulos diedros. Los ángulos diedros de fragmento *orto*-alilo C(2)-C(3)-C(12)-C(15) se reduce y C(3)-C(12)-C(15)-C(17) se reduce en el TS y amplía en los productos, mientras en el fragmento del dipolo el ángulo diedro C(3)-C(2)-N(21)-O(20) se reduce.

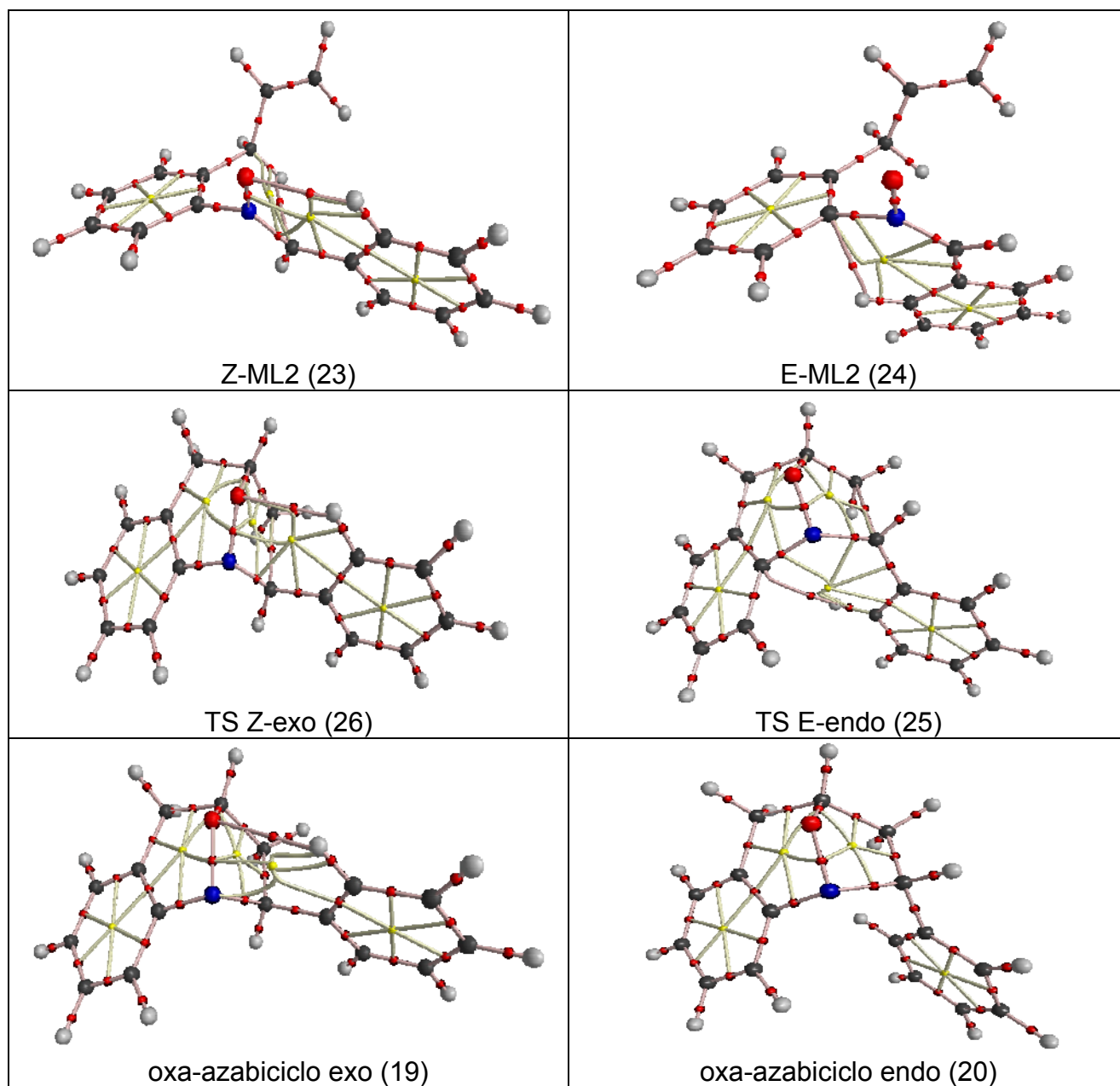
4.2.1. Análisis topológico de la densidad de carga

En la Figura 16 se muestran los grafos moleculares de los reactantes, estados de transición y de los oxa-azabicyclos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

En los grafos moleculares de los estados de transición (TS E-exo y TS Z-endo) se aprecia la aparición de los puntos críticos (3,-1) entre el O(20) y el C(15) y entre el C(11) y el C(17), con una densidad de carga y un laplaciano de la densidad de carga (Anexo 5) que los clasifica como interacciones débiles, mientras que en los productos (oxa-azabicyclos endo y exo) la densidad de carga y el laplaciano de la densidad de carga (Anexo 6) evidencian la formación de enlaces covalentes. Además, se puede ver la presencia de dos puntos críticos de anillo tanto en los TS como en los productos que confirman la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.

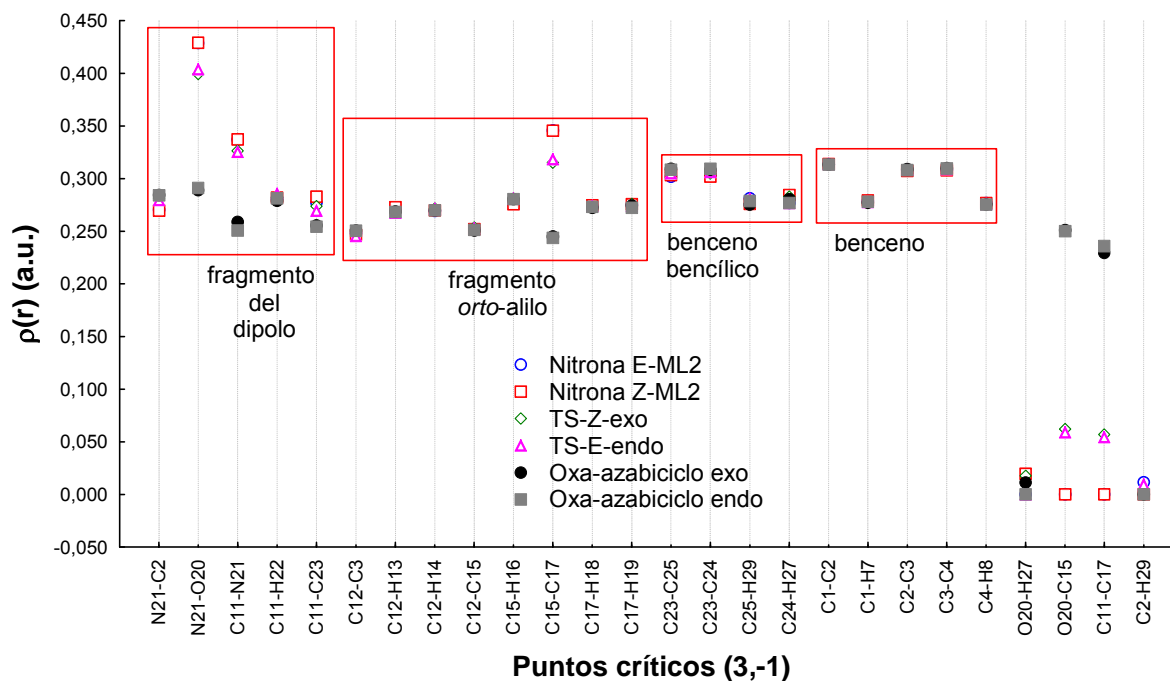
Tanto en los estados de transición como en los reactivos (E-ML2 y Z-ML2) hay el mismo número y tipo de puentes de hidrógeno. Adicionalmente, se observa que en el oxa-azabicyclo exo se conserva el puente de hidrógeno entre el oxígeno O(20) y el hidrógeno *orto* H(27) del benceno bencílico, (C(24)-H(27)⋯O(20)), mientras que en el producto oxa-azabicyclo endo, la interacción entre el hidrógeno *orto* H(29) y la nube π del anillo aromático, (C(25)-H(29)⋯C(2) π_{benceno}), desaparece.

Figura 16. Grafos moleculares de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), estados de transición y de los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



En la Gráfica 5 y en el Anexo 5 se registran los valores de la densidad de carga para los puntos críticos importantes en la formación de los nuevos enlaces.

Gráfica 5. Valores de $\rho(r)$ (a.u.) en algunos puntos críticos (3,-1) de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y de los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



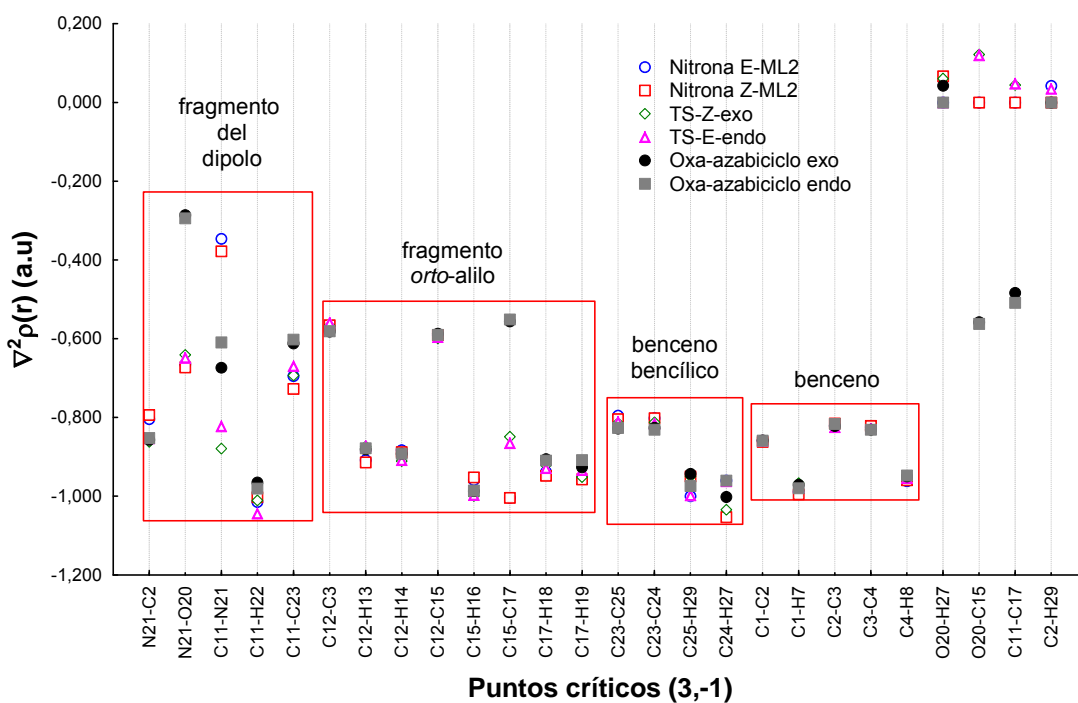
Los resultados consignados en la Gráfica 5 y en el Anexo 5 muestran que la densidad de carga disminuyó fuertemente en los puntos críticos (3,-1): N(21)-O(20), C(11)-N(21) y C(11)-C(23) del fragmento del dipolo, y C(15)-C(17) del fragmento *orto*-alilo. Estos enlaces son los que participan en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. En estos enlaces se aprecia una disminución progresiva en la densidad de carga siendo ésta menor en el respectivo oxa-azabiciclo. Esta disminución de $\rho(r)$ en esos enlaces está correlacionada con la pérdida del carácter de doble enlace y de deslocalización electrónica. En los puentes de hidrógeno se aprecia que la densidad de carga disminuye progresivamente en el paso de reactivos a productos

En los valores de la $\rho(r)$ de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) se aprecia la formación de los nuevos enlaces O(20)-C(15) y C(11)-C(17), la reducción del carácter doble a sencillo de los enlaces C(15)-C(17) y C(11)-N(21) y el reordenamiento con respecto a la

deslocalización electrónica en C(11)-C(23), N(21)-O(20) y N(21)-C(2). En donde la densidad de carga disminuye de reactivos a productos en los enlaces C(15)-C(17), C(11)-N(21), C(11)-C(23), N(21)-O(20) y N(21)-C(2), mientras en los enlaces que se forman O(20)-C(15) y C(11)-C(17) aumenta la densidad de carga de reactivos a productos.

En la Gráfica 6 y en el Anexo 6 se presentan los valores del laplaciano de la densidad de carga $\nabla^2\rho(r)$ de algunos puntos críticos (3,-1) de los reactivos, estado de transición y productos.

Gráfica 6. Valores de $\nabla^2\rho(r)$ (a.u.) en algunos puntos críticos (3,-1) de los reactivos (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y de los productos (oxa-azabicyclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



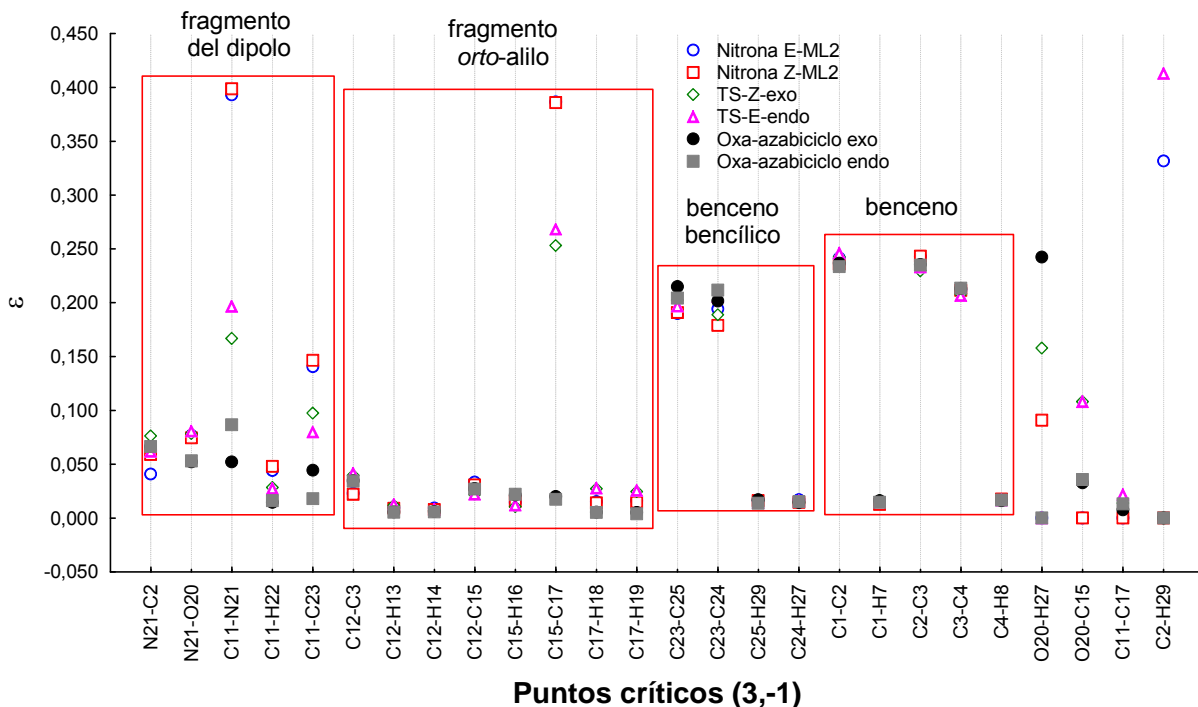
Los puntos críticos (3,-1): N(21)-C(2), N(21)-O(20), C(11)-N(21) y C(11)-C(23) del fragmento del dipolo, y C(15)-C(17) del fragmento *orto-alilo* mostraron una variación significativa en el laplaciano de la densidad de carga, pero en este caso, el laplaciano de la densidad de carga de los enlaces disminuyó gradualmente desde los reactivos hasta los

productos en los enlaces N(21)-O(20), C(11)-C(23) y C(15)-C(17), mientras aumentó en el enlace N(21)-C(2), en C(11)-N(21) se aprecia una reducción en el TS con valor del $\nabla^2\rho(r)$ semejante a los del benceno, lo cual evidencia una deslocalización electrónica en este enlace, y por último adquiere un valor de $\nabla^2\rho(r)$ de enlace sencillo.

Los valores del $\nabla^2\rho(r)$ de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) se diferencian en los puntos críticos de enlace (3,-1): C(25)-H(29) y C(24)-H(27), esto es debido a los puentes de hidrógeno. Se aprecia la formación de los nuevos enlaces sencillos O(20)-C(15) y C(11)-C(17), la reducción del carácter doble a sencillo de los enlaces C(15)-C(17) y C(11)-N(21) y el reordenamiento con respecto a la deslocalización electrónica en C(11)-C(23), N(21)-O(20) y N(21)-C(2).

En la Gráfica 7 y en el Anexo 7 se presentan los valores de la elipticidad de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabiciclos endo y exo). Los valores encontrados revelan una disminución del carácter π de los enlaces C(11)-N(21) y C(15)-C(17) y la desaparición de la deslocalización electrónica en C(11)-C(23). En general se aprecia una disminución gradual en la elipticidad de los enlaces desde los reactivos que poseen la mayor elipticidad, hasta el correspondiente oxa-azabiciclo que contiene la menor elipticidad, vía el estado transición.

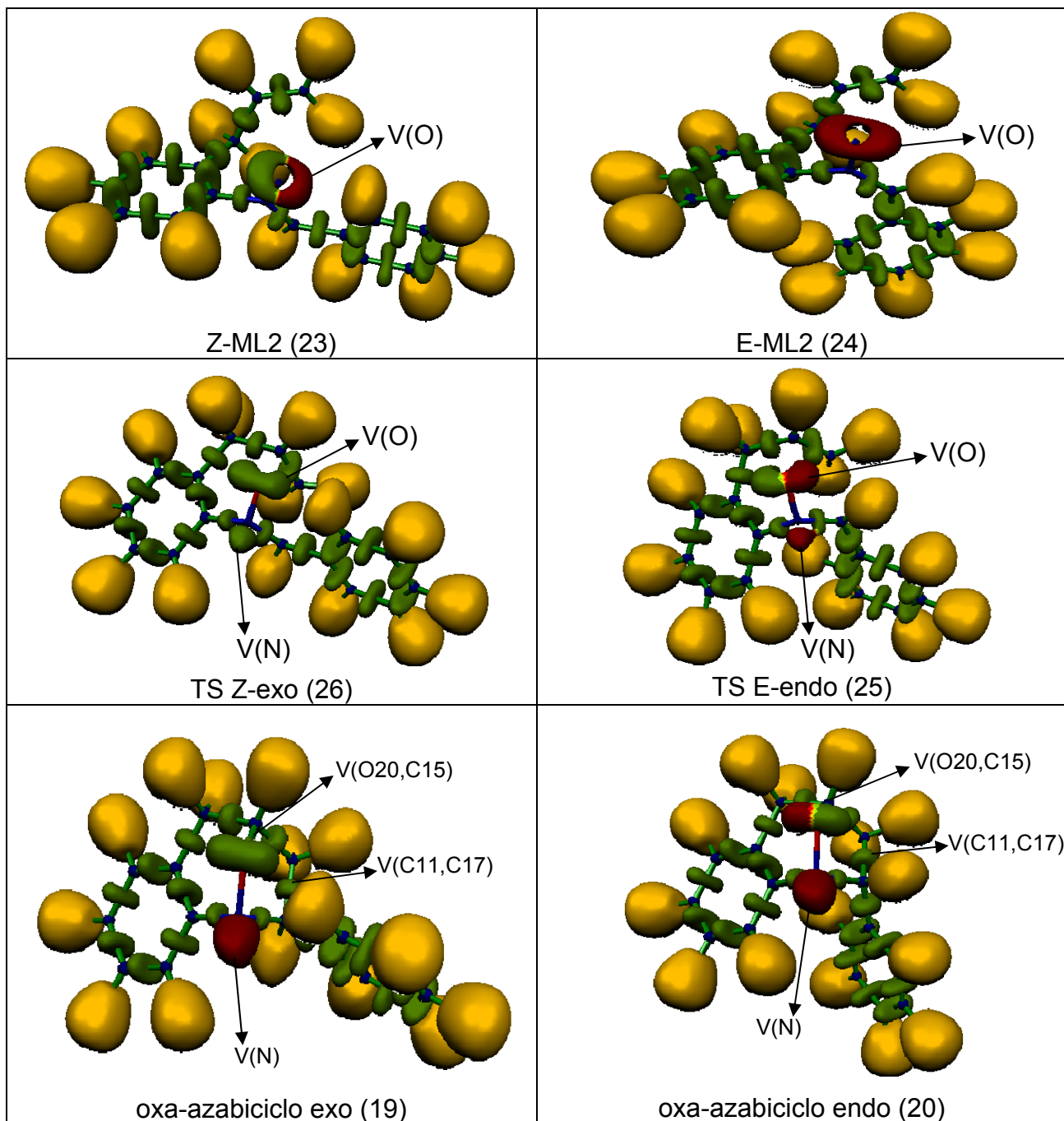
Gráfica 7. Valores de Elipticidad en algunos puntos críticos (3,-1) de reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y productos (oxa-azabiciclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



4.2.2. Análisis topológico de la función de localización electrónica.

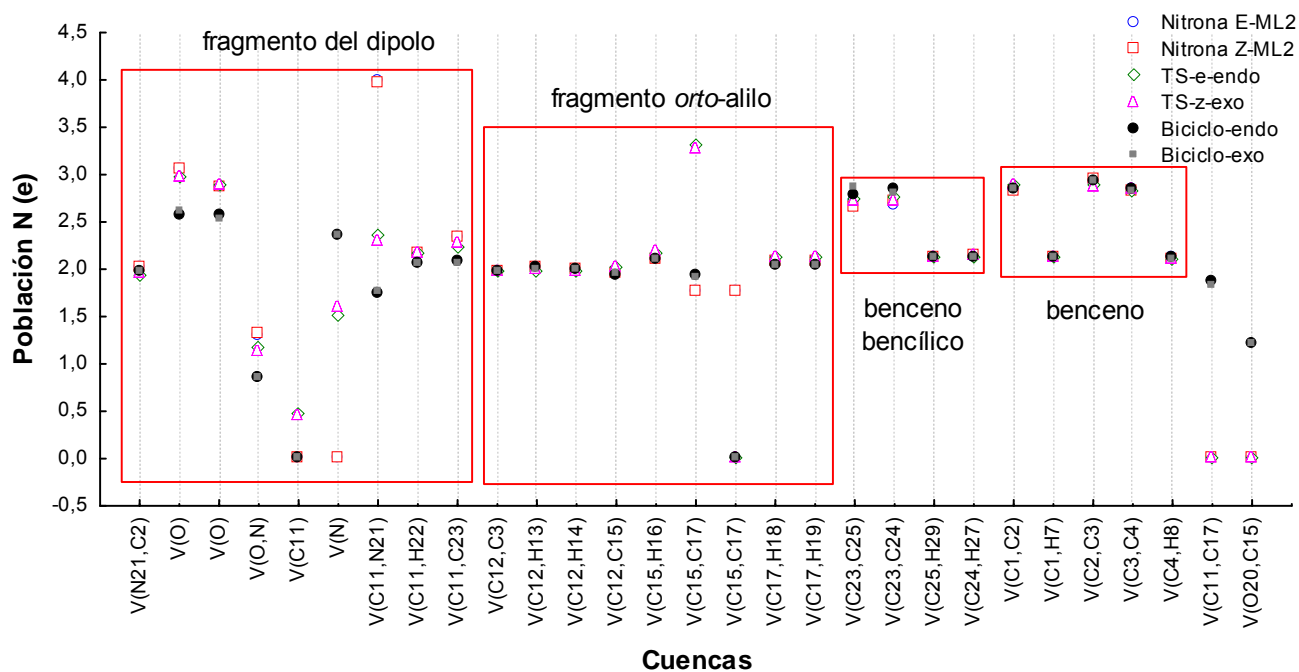
En la Figura 17 se muestran los dominios de localización ELF para reactivos, estados de transición y productos de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de las nitronas isómeras E y Z. En la Gráfica 8 y en el Anexo 8 se reportan los valores de población electrónica en las cuencas principales de reactivos, estados de transición y productos.

Figura 17. Dominios de localización ELF de reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabiciclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



En la Figura 17 se aprecian las cuencas que están presentes en los reactivos (Z-ML2 y E-ML2), estados de transición y los productos oxa-azabiciclos (endo y exo). Se puede observar que aparecieron tres cuencas nuevas: una cuenca V(N) correspondiente a un par de electrones sobre el átomo de nitrógeno tanto en el estado de transición como en los productos oxa-azabiciclos, y las dos cuencas restantes V(C11,C17) y V(O20,C15) únicamente en los productos oxa-azabiciclos. Además, el contorno circular (tres pares de electrones) de las cuencas del oxígeno en los reactivos (Z-ML2 y E-ML2) cambió en los TS y en los productos oxa-azabiciclos. Esto debido a la reducción a dos pares de electrones. En los TS aparece una cuenca adicional, V(C11), que evidencia la redistribución electrónica del doble enlace C(11)-N(21), ver Gráfica 8 y Anexo 8.

Gráfica 8. Población electrónica N(e) para las cuencas principales de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabiciclos endo y exo).



La población electrónica cambió en las cuencas involucradas en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. En los reactivos (Z-ML2 y E-ML2), en el fragmento del dipolo se ve el carácter doble en la cuenca C(11,N21), los tres pares de electrones en el oxígeno V(O), una población electrónica baja en la cuenca V(O,N) y la deslocalización electrónica

en la cuenca V(C11,C23). En el fragmento *orto*-alilo se observa el carácter doble en la cuenca V(C15,C17).

En el fragmento del dipolo de los TS se observa que la población sobre el oxígeno se redistribuye homogéneamente en las dos cuencas, también se aprecia la reducción del enlace doble a enlace sencillo en la cuenca V(C11,N21), además se evidencia mejor la reducción del orden de enlace en la cuenca C(11)-N(21), con la aparición de una cuenca V(N) sobre el nitrógeno y una cuenca V(C11) sobre el carbono. En el fragmento *orto*-alilo se observa un cambio de las dos cuencas V(C15,C17) a una sola, esto debido a la deslocalización electrónica que se presenta con el fragmento del dipolo.

La concentración de la población electrónica en la cuenca V(C15,C17), la generación de la cuenca V(N), la formación de la cuenca C(11) y la redistribución de la población electrónica en la cuenca V(O) evidencian que el estado de transición presenta interacciones entre el dipolo y el dipolarófilo.

En los productos oxa-azabicyclos se observa que las cuencas V(C11,N21), V(C15,C17) V(C11,C17) corresponden a enlaces sencillos; mientras que las cuencas V(C15,O20) y V(N21,O20) presentan valores menores que $N=1,30e$ debido a una fuerte polarización por los pares de electrones de la cuenca del oxígeno V(O) y la cuenca del nitrógeno V(N).

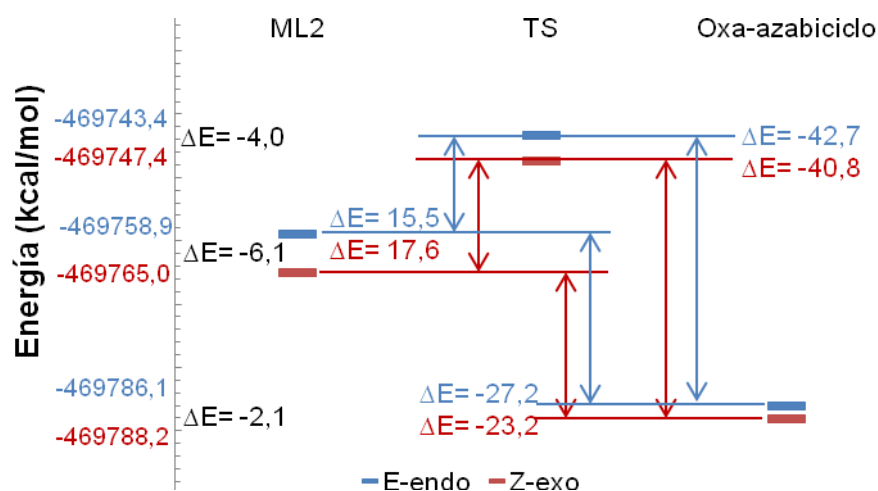
4.2.3. Análisis energético de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

Con los valores de energía de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos oxa-azabicyclos (endo y exo) se construyó un perfil de reacción de la cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z (Tabla 5 y Gráfica 9), ΔE es la diferencia energética entre los reactivos, los estados de transición y los productos oxa-azabicyclos (TS-ML2, oxa-azabicyclo – TS y ML2 - oxa-azabicyclo) y ΔE (Z-exo – E-endo) es la diferencia energética entre los reactivos, los estados de transición y los productos de la cicloadición de la nitrona E y la nitrona Z.

Tabla 5. Energías de los reactivos (E-ML2 y Z-ML2), los estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos oxa-azabiciclos (endo y exo).

Energía	E-endo (kcal/mol)	Z-exo (kcal/mol)	ΔE Z-exo – E-endo (kcal/mol)
Punto estacionario			
ML2	-469758,9	-469765,0	-6,1
oxa-azabicyclo	-469786,1	-469788,2	-4,0
TS	-469743,4	-469747,4	-2,1
ΔE TS-ML2	15,5	17,6	-
ΔE TS - oxa-azabicyclo	-42,7	-40,8	-
ΔE ML2 - oxa-azabicyclo	-27,2	-23,2	-

Gráfica 9. Perfil energético de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



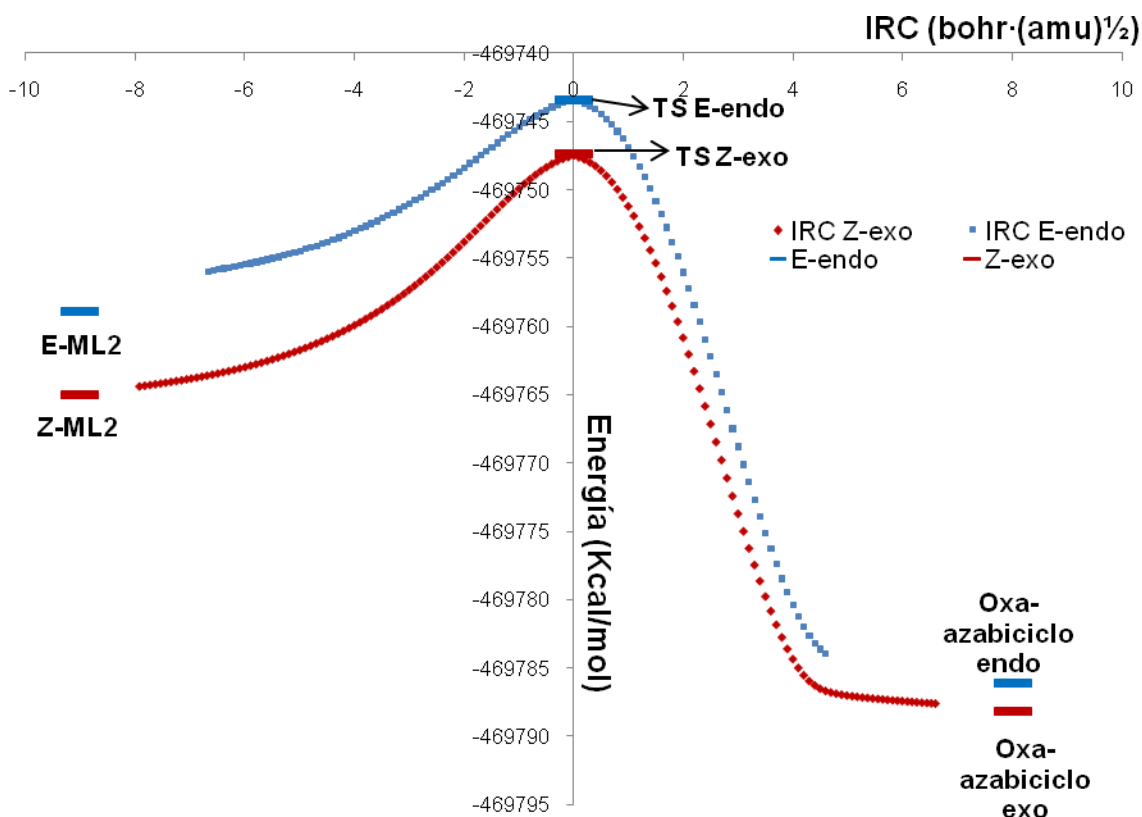
Los valores de la tabla 5 indican que el mínimo local 2 de la nitrona Z y el producto oxa-azabicyclo exo son más estables que el mínimo local 2 y el producto oxa-azabicyclo de la nitrona E. Los productos de la reacción (oxa-azabicyclos) son más estables que los reactivos. El oxa-azabicyclo endo (producto) es -27,2 kcal/mol más estable que el reactivo E-ML2, en tanto que el oxa-azabicyclo exo (producto) es -23,2 kcal/mol más estable que el reactivo Z-ML2, ambas reacciones son exotérmicas. La energía de activación para Z-ML2 es 17,6 kcal/mol, mientras que para E-ML2 es 15,5 kcal/mol. Los estados de transición evolucionan a la formación de los oxa-azabicyclos endo y exo con una liberación de -42,7

kcal/mol y -40,8 kcal/mol, respectivamente. Con base en la energía de activación, se puede deducir que la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E es más rápida ($E_a=15,5$ Kcal/mol), por tanto el cicloaducto endo es el producto de control cinético, mientras que el cicloaducto exo que resulta de la cicloadición de la nitrona Z ($E_a=17,6$ Kcal/mol), es el producto de control termodinámico.

4.3. Análisis de la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

Una vez obtenido el estado de transición para la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z, se calculó el camino de reacción utilizando para ello la aproximación de la coordenada intrínseca de reacción (IRC).^{37,38} Los resultados obtenidos se presentan en la Gráfica 10.

Gráfica 10. Coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.



La IRC permitió encontrar una conexión entre los reactivos (Z-ML2 y E-ML2), los estados de transición (TS Z-exo y TS E-endo) y los productos (oxa-azabicyclo exo y endo) (Gráfica 10). La IRC de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z incluye 81 puntos hacia la izquierda, hacia los reactivos (for), y 63 puntos hacia la derecha, hacia los productos (rev).

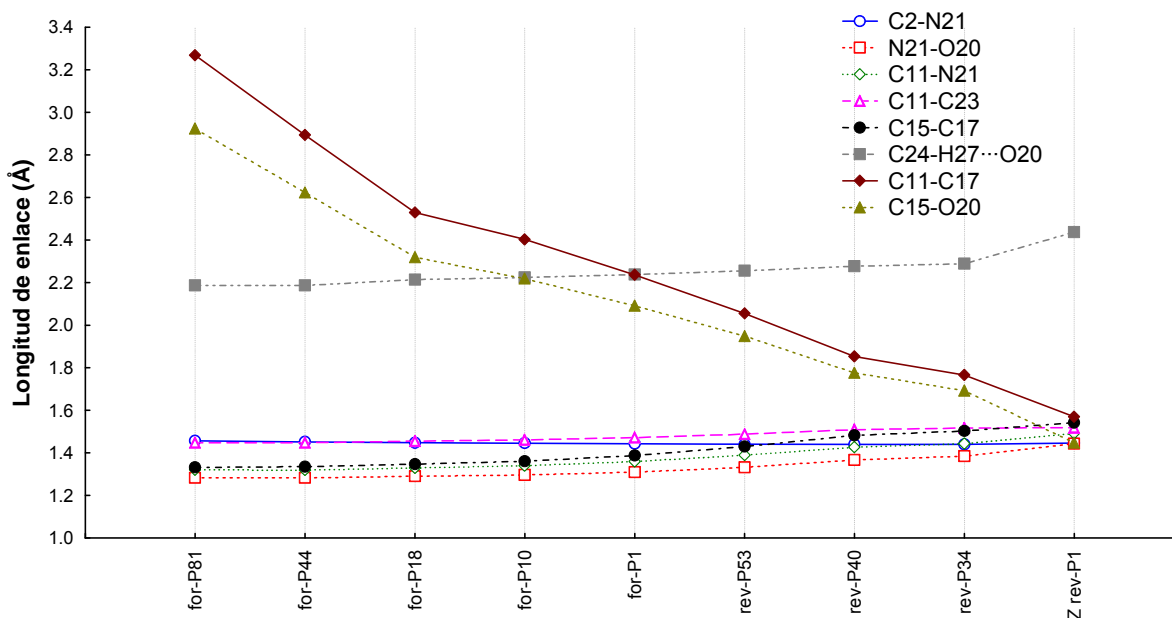
La IRC de la nitrona E tiene 68 puntos hacia la izquierda, hacia los reactivos (for), y 47 puntos hacia la derecha, hacia los productos (rev). A continuación se realizará un análisis geométrico y topológico de algunos puntos interesantes, localizados sobre las IRC.

4.3.1. Análisis geométrico.

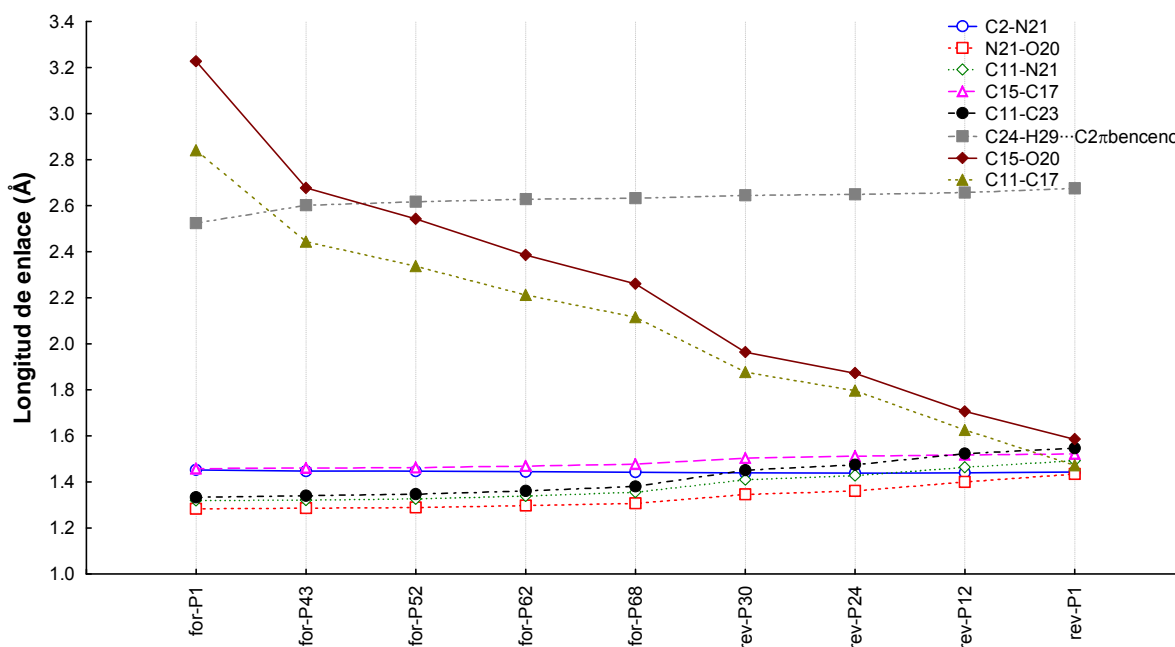
En los Anexo 9 al 12 y en las Gráfica 11 a 14 se presentan los parámetros geométricos (longitud de enlace y ángulo diedro) para algunos enlaces relevantes en la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z. A continuación se realizará el análisis de los cambios en la longitud de enlace a lo largo de la IRC de la cicloadición de la nitrona Z (Anexo 9 y Gráfica 11) y de la cicloadición de la nitrona E (Anexo 10 y Gráfica 12).

Las longitudes de los enlaces considerados durante el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z evolucionan de una manera semejante. Se aprecia el mutuo acercamiento de los átomos C(11), C(17), O(20) y C(15), evidenciando la formación del enlace sigma entre el C(11) y el C(17) y entre el O(20) y el C(15). Además, se observa un aumento en la longitud de los enlaces dobles C(11)-N(21) y C(15)-C(17), un indicativo de la transición paulatina de enlace doble a enlace sencillo. El enlace C(11)-C(23) también presenta un aumento en su longitud, debido posiblemente a la tensión angular que surge al formarse el oxa-azabicyclo. Igualmente, para el enlace N(21)-O(20) se observa un aumento considerable en su longitud, debido a una fuerte polarización ejercida por el átomo de oxígeno y sus tres pares de electrones libres, que al formarse el oxa-azabicyclo se disminuyen a dos.

Gráfica 11. Evolución de enlaces importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. for: hacia la izquierda, hacia los reactivos y rev: hacia la derecha, hacia los productos.



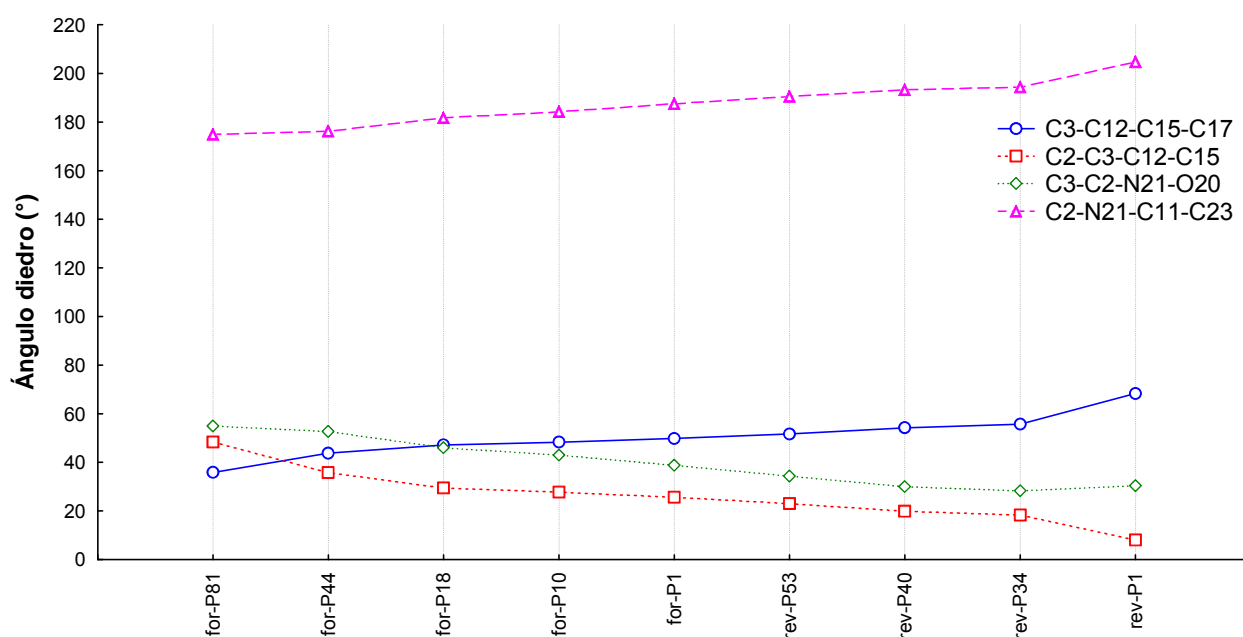
Gráfica 12. Evolución de enlaces importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E. for: hacia la izquierda, hacia los reactivos y rev: hacia la derecha, hacia los productos.



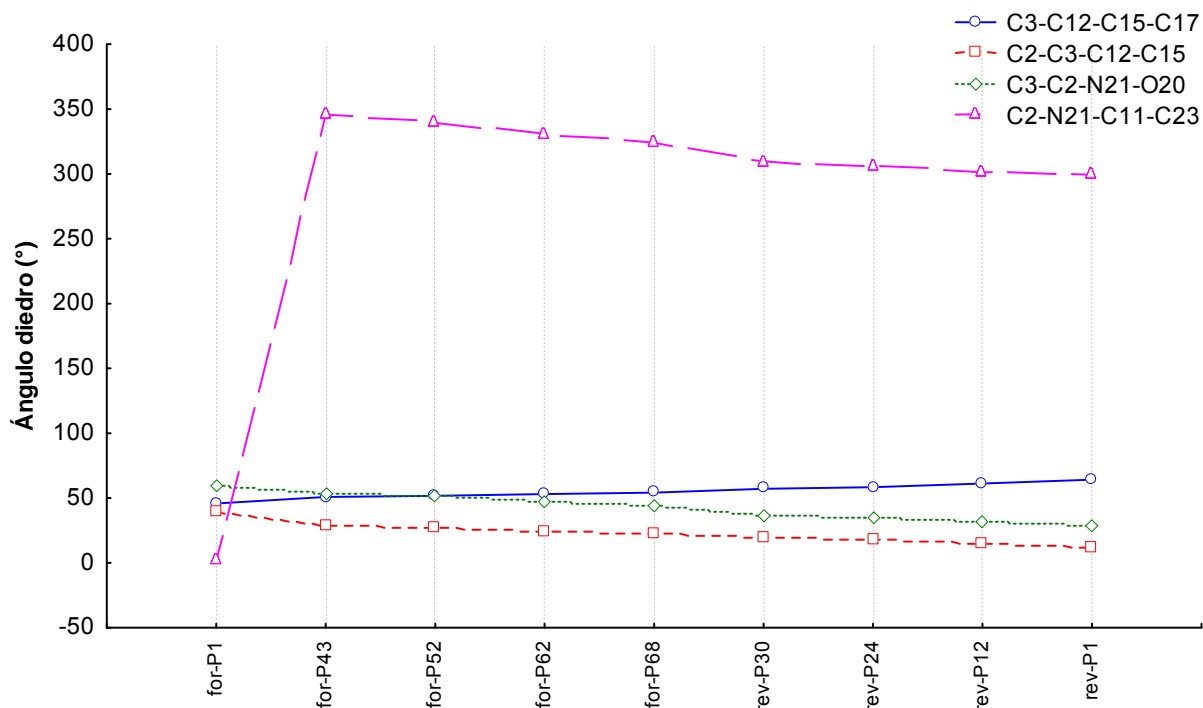
A continuación se realizará el análisis de los cambios en los ángulos diedros más relevantes en la cicloadición de la nitrona Z (Anexo 9 y Gráfica 13) y de la cicloadición de la nitrona E (Anexo 10 y Gráfica 14). Estos ángulos diedros son C(3)-C(12)-C(15)-C(17), C(2)-C(3)-C(12)-C(15), C(3)-C(2)-N(21)-O(20) y C(2)-N(21)-C(11)-C(23).

En la medida que los reactivos evolucionan a productos se observa que los ángulos diedros C(2)-C(3)-C(12)-C(15) y C(3)-C(2)-N(21)-O(20) se acercan, evidenciando la unión entre el fragmento *orto*-alilo y el fragmento del dipolo. Por el contrario, el ángulo diedro C(3)-C(12)-C(15)-C(17) del fragmento *orto*-alilo, se aleja.

Gráfica 13. Ángulos diedros importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z, a lo largo de la coordenada de reacción.



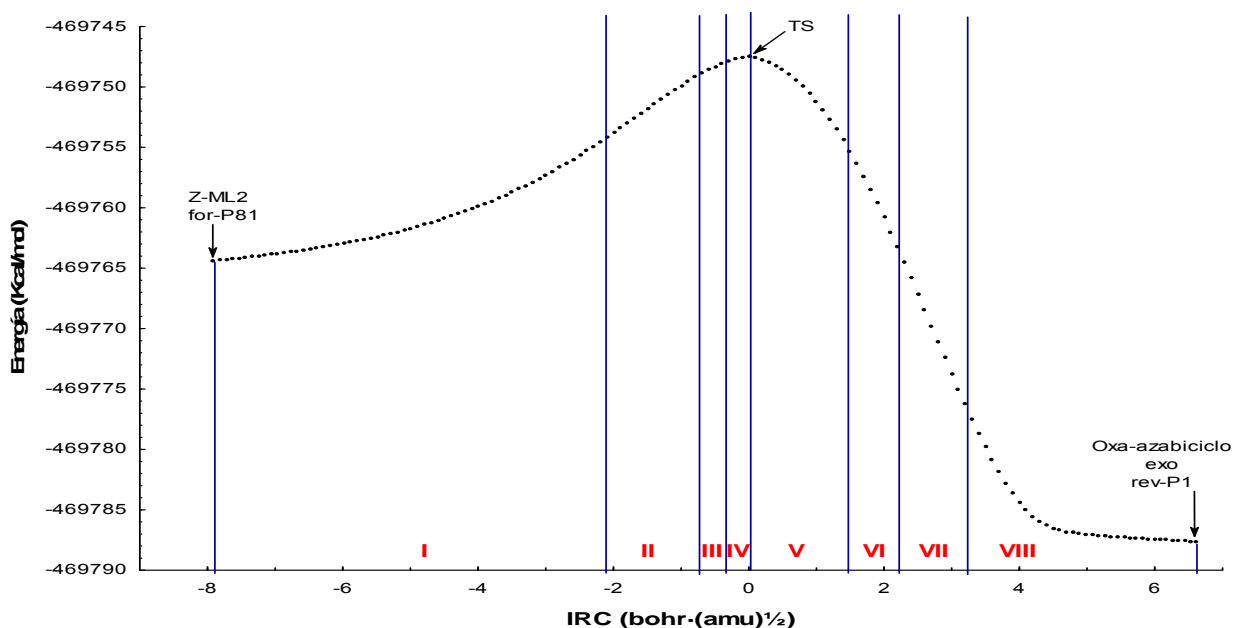
Gráfica 14. Ángulos diedros importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E, a lo largo de la coordenada de reacción.



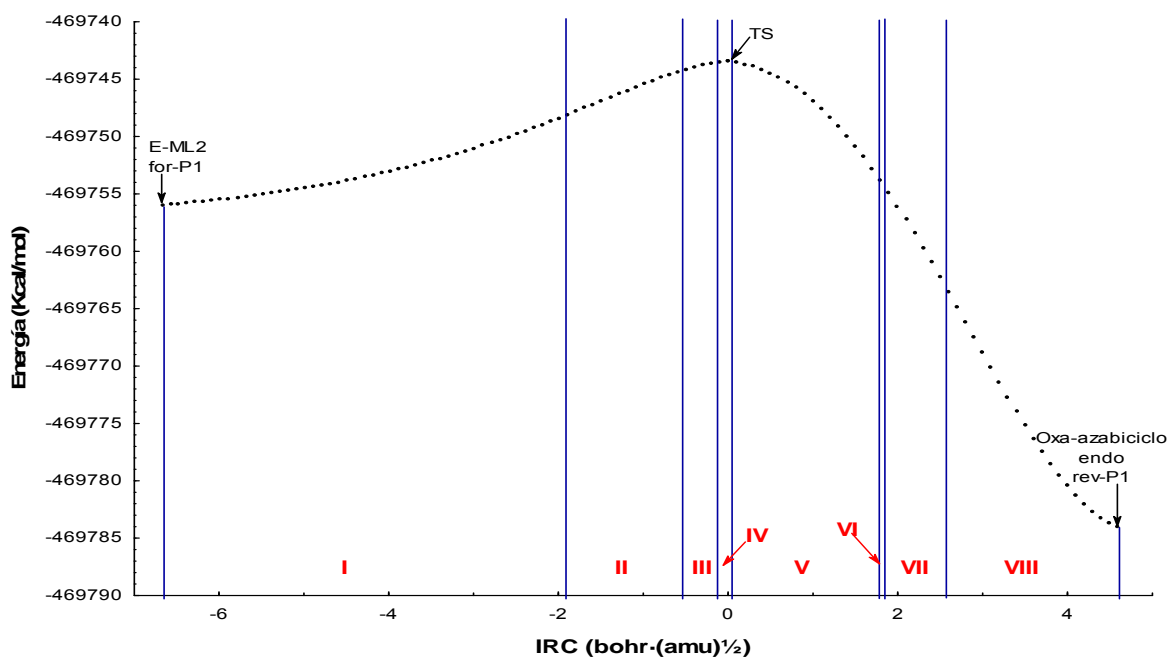
4.3.2. Análisis topológico de la función de localización electrónica.

Se hizo un análisis topológico ELF de algunos puntos localizados sobre la IRC de la cicloadición intramolecular de las nitronas E y Z. A partir del TS hacia la derecha (for) y hacia la izquierda (rev). En total se tomaron 37 puntos para la cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona Z (Gráfica 15) y 35 puntos para la cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona E (Gráfica 16).

Gráfica 15. Puntos analizados en la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. El punto for-P81 corresponde al reactivo Z-ML2, el punto for-P1 al estado de transición, y el punto rev-P1 al producto oxa-azabiciclo exo



Gráfica 16. Puntos analizados en la coordenada intrínseca de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E. el punto for-P1 corresponde al producto E-ML2, el punto for-P68 al estado de transición, y el punto rev-P1 al producto oxa-azabiciclo endo.



Los puntos seleccionados en las IRC de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas Z y E se agruparon en ocho regiones. En la Tabla 6 se presentan los valores de población electrónica en las 13 cuencas involucradas directamente en la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. En la Figura 18 se muestra una representación bidimensional de la nitrona Z y en la Tabla 6 los valores de población electrónica de algunas configuraciones nucleares de la nitrona Z.

Tabla 6. Población electrónica N(e) para algunas cuencas a lo largo de la coordenada de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.

Cuenca	Región I		Región II	Región III			Región IV		Región V		Región VI		Región VII		Región VIII	
	for-P81	for-P24	for-P23	for-P11	for-P10	for-P5	for-P4	for-P1	rev-P62	rev-P55	rev-P54	rev-P47	rev-P46	rev-P38	rev-P37	rev-P1
V(C11,N21)	3,93	3,94	3,12	2,87	2,58	2,44	2,40	2,30	2,25	2,13	2,11	2,02	2,00	1,91	1,90	1,77
V(C11,C23)	2,36	2,37	2,37	2,35	2,34	2,31	2,31	2,28	2,25	2,20	2,19	2,16	2,15	2,11	2,10	2,06
V(C15,C17)	1,78	1,75	1,75	1,78	1,79	1,75	3,30	3,28	2,89	2,69	2,53	2,31	2,28	2,13	2,12	1,92
V(C15,C17)	1,74	1,71	1,69	1,58	1,57	1,56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V(O)	3,05	3,02	3,02	2,99	3,01	2,97	2,98	2,98	2,94	2,95	2,95	2,94	2,97	3,33	2,83	2,61
V(O)	2,89	2,91	2,91	2,90	2,92	2,91	2,91	2,90	2,92	2,95	2,92	2,91	2,90	2,86	2,72	2,54
V(O,N)	1,32	1,28	1,27	1,22	1,21	1,18	1,17	1,14	1,12	1,09	1,07	1,05	1,04	0,99	0,98	0,86
V(N)	-	-	0,85	1,22	1,26	1,42	1,45	1,59	1,66	1,84	1,87	2,02	2,04	2,19	2,20	2,36
V(C15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,15	0,24	-	-	-	-
V(C11)	-	-	-	-	0,29	0,37	0,39	0,46	0,50	0,61	0,63	0,70	-	-	-	-
V(C17)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,38	0,56	0,58	0,69	-	-	-	-
V(C11,C17)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,42	1,59	1,60	1,84
V(C15,O)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,66	1,22

Cada una de las regiones se caracteriza por:

Región I comprendida entre los puntos for-P81 y for-P24 todos los puntos tienen el mismo número de cuencas que el mínimo local 2 de la nitrona Z (reactivo).

Región II constituida por los puntos for-P23 y for-P11. En esta región aparece una cuenca sobre el nitrógeno V(N) que evidencia el comienzo de la redistribución electrónica del enlace V(C11,N21). Esta redistribución se ve reflejada en la disminución de la población electrónica en el enlace V(C11,N21).

Región III conformada por los puntos for-P10 y for-P5 en la que aparece una cuenca sobre el carbono V(C11) y, además, se observa un incremento en la población electrónica sobre el nitrógeno, cuenca V(N).

Región IV formada por los puntos for-P4 y for-P1 (TS). En esta se presenta la desaparición de una de las dos cuencas V(C15,C17), lo que conduce a una deslocalización electrónica en el doble enlace.

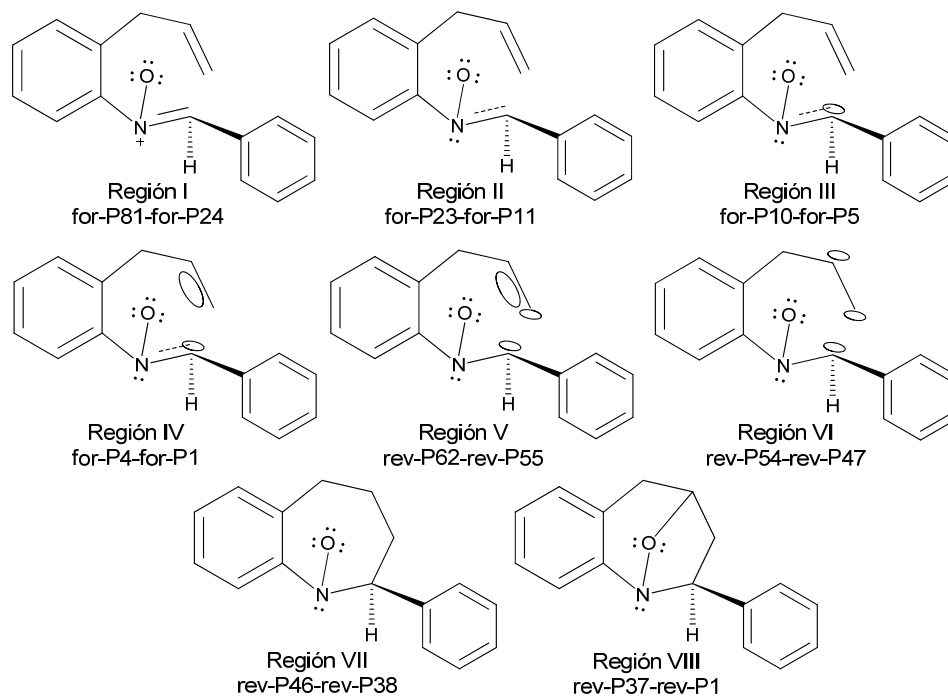
Región V comprendida por rev-P62 y rev-P55. En esta zona aparece una cuenca sobre el carbono V(C17) que corresponde a la redistribución electrónica del enlace doble V(C15,C17). En esta región, además del incremento en la población electrónica sobre el carbono V(C11) y el nitrógeno V(N), también se aprecia que las poblaciones electrónicas de las cuencas V(C15,C17) y V(C11,N21) disminuyen hasta las de un enlace sencillo.

Región VI (naranja) conformada por los puntos rev-P54 y rev-P47, a diferencia de la región V, presenta una cuenca adicional V(C15) que evidencia la transición del enlace doble V(C15,C17) a un enlace sencillo.

Región VII constituida por los puntos rev-P46 y rev-P38, caracterizada por la aparición de una cuenca (V(C11,C17)) que indica el inicio del cierre anular que origina el cicloducto exo. En esta región también se aprecia un incremento en la población electrónica del oxígeno V(O) y una disminución del carácter doble del enlace V(C15,C17).

Región VIII formada por los puntos rev-P37 y rev-P1. En esta región aparece una nueva cuenca V(C15,O) que indica la finalización del cierre anular y la formación definitiva del cicloducto exo.

Figura 18. Regiones de localización electrónica ELF para la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.



Las configuraciones nucleares analizadas a lo largo de la IRC de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E se organizaron en ocho regiones. En la Tabla 7 se presentan los valores de población electrónica en las 13 cuencas involucradas directamente en la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar. En la Figura 19 se muestran una representación bidimensional de la nitrona E y en la Tabla 7 los valores de población electrónica de algunas configuraciones nucleares de la nitrona E.

Tabla 7. Población electrónica N(e) para algunas cuencas a lo largo de la coordenada de reacción de la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.

Cuenca	Región I		Región II		Región III		Región IV		Región V		Región VI	Región VII		Región VIII	
	for-P1	for-P48	for-P49	for-P63	for-P64	for-P66	for-P67	for-P68	rev-P46	rev-P30	rev-P29	rev-P28	rev-P22	rev-P21	rev-P1
V(C11,N21)	3,93	3,97	3,12	2,90	2,51	2,48	2,45	2,37	2,30	2,03	2,01	2,00	1,92	1,89	1,77
V(C11,C23)	2,35	2,33	2,33	2,27	2,27	2,26	2,25	2,23	2,22	2,14	2,13	2,12	2,10	2,10	2,07
V(C15,C17)	1,75	1,76	1,75	1,78	1,78	1,82	3,29	3,31	2,94	2,32	2,30	2,28	2,15	2,11	1,95
V(C15,C17)	1,78	1,69	1,69	1,57	1,57	1,50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V(O)	3,04	3,05	3,06	2,99	2,99	3,00	2,99	2,98	2,97	2,94	2,95	2,96	3,27	2,79	2,61
V(O)	2,88	2,88	2,88	2,91	2,89	2,90	2,91	2,90	2,91	2,93	2,93	2,94	2,89	2,76	2,56
V(O,N)	1,31	1,29	1,27	1,23	1,22	1,19	1,19	1,17	1,15	1,04	1,04	1,03	0,99	0,96	0,86
V(N)	-	-	0,87	1,28	1,32	1,40	1,42	1,51	1,58	2,00	2,02	2,04	2,14	2,19	2,35
V(C11)	-	-	-	-	0,38	0,40	0,42	0,48	0,53	0,75	0,76	-	-	-	-
V(C15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,19	0,19	0,03	-	-
V(C17)	-	-	-	-	-	-	-	-	0,35	0,69	0,70	-	-	-	-
V(C11,C17)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,48	1,59	1,64	1,85
V(C15,O)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,67	1,17

Cada una de las regiones se caracteriza por:

Región I comprendida entre los puntos for-P1 y for-P48 todos los puntos tienen el mismo número de cuencas que el mínimo local 2 de la nitrona E (reactivo).

Región II constituida por los puntos for-P49 y for-P63. En esta región aparece una cuenca sobre el nitrógeno V(N) que evidencia el comienzo de la redistribución electrónica del enlace V(C11,N21). Esta redistribución se ve reflejada en la disminución de la población electrónica en el enlace V(C11,N21).

Región III conformada por los puntos for-P64 y for-P66 en la que aparece una cuenca sobre el carbono V(C11) y, además, se observa un incremento en la población electrónica sobre el nitrógeno, cuenca V(N).

Región IV formada por los puntos for-P67 y for-P68 (TS). En esta se presenta la desaparición de una de las dos cuencas V(C15,C17), lo que conduce a una deslocalización electrónica en el doble enlace.

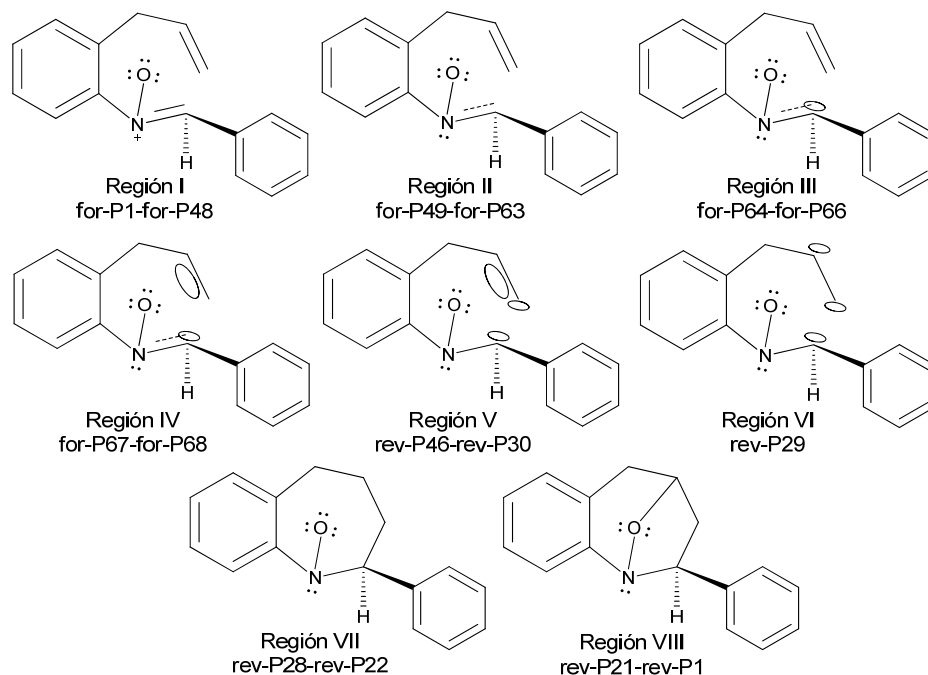
Región V comprendida por rev-P46 y rev-P30. En esta zona aparece una cuenca sobre el carbono V(C17) que corresponde a la redistribución electrónica del enlace doble V(C15,C17). En esta región, además del incremento en la población electrónica sobre el carbono V(C11) y el nitrógeno V(N), también se aprecia que las poblaciones electrónicas de las cuencas V(C15,C17) y V(C11,N21) disminuyen hasta las de un enlace sencillo.

Región VI conformada por el punto rev-P29, a diferencia de la región V, presenta una cuenca adicional V(C15) que evidencia la transición del enlace doble V(C15,C17) a un enlace sencillo.

Región VII constituida por los puntos rev-P28 y rev-P22, caracterizada por la aparición de una cuenca (V(C11,C17)) que indica el inicio del cierre anular que origina el cicloaducto endo. En esta región también se aprecia un incremento en la población electrónica del oxígeno V(O) y una disminución del carácter doble del enlace V(C15,C17).

Región VIII formada por los puntos rev-P21 y rev-P1. En esta región aparece una nueva cuenca V(C15,O) que indica la finalización del cierre anular y la formación definitiva del cicloaducto endo.

Figura 19. Regiones de localización electrónica ELF para la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.



4.3.3. Análisis topológico de la densidad de carga.

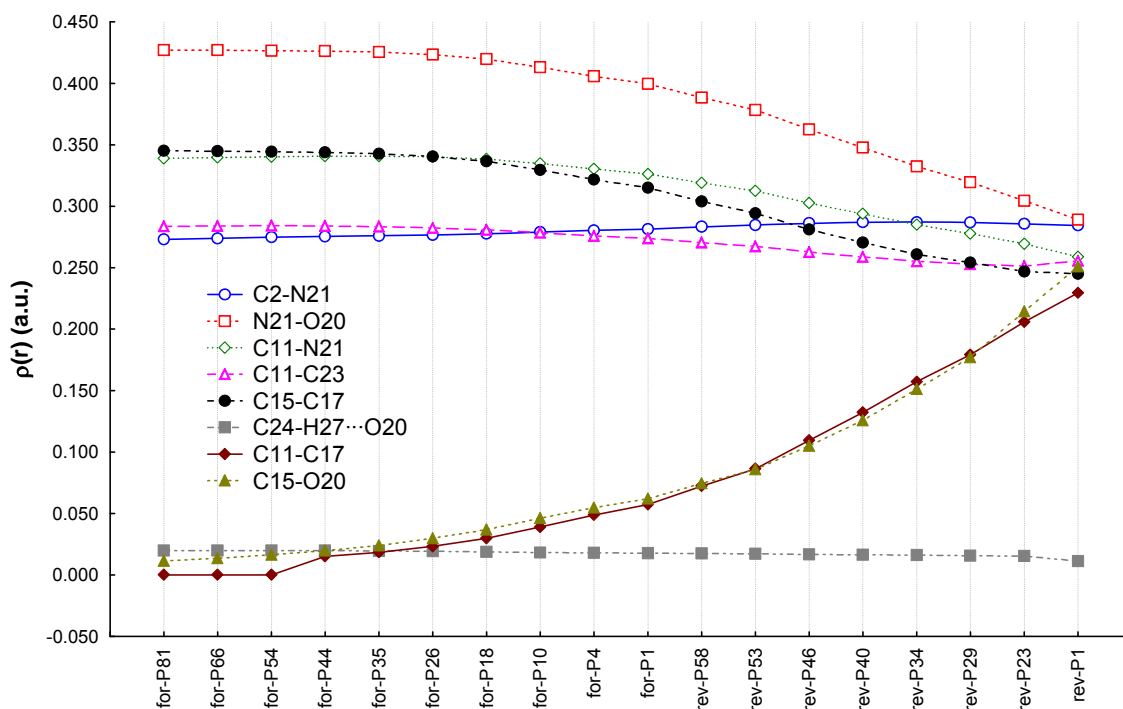
También se hizo un análisis de los cambios topológicos en la densidad de carga electrónica a lo largo de la IRC de las reacciones de cicloadición intramolecular de las nitronas E y Z. este análisis se realizó para cada una de las configuraciones nucleares indicadas en las gráficas 15 y 16 y para los enlaces que desempeñan un rol importante en la reacción. En las siguientes seis gráficas se muestran los valores de $\rho(r)$, $\nabla^2\rho(r)$ y ϵ , de algunos puntos críticos de enlace (3,-1) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

En primer lugar se presentan los resultados para la cicloadición de la nitrona Z.

En la Gráfica 17 y en el Anexo 13 se aprecia una disminución de la densidad de carga de los puntos críticos (3,-1) en los enlaces N(21)-C(11), C(15)-C(17), N(21)-O(20) y C(11)-C(23), un incremento en la densidad de carga en los enlaces C(11)-C(17) y C(15)-O(20), y

ninguna variación en la densidad de carga en el puente de hidrógeno C(24)-H(27)···O(20) y en el enlace C(2)-N(21).

Gráfica 17. Evolución de $\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.



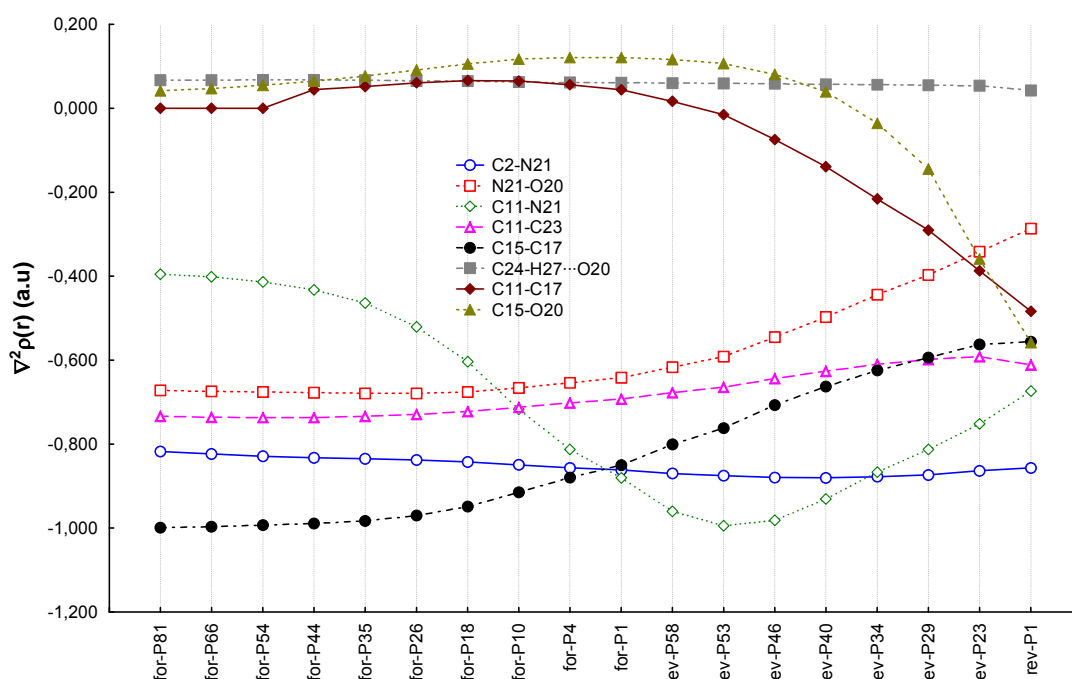
La disminución de la densidad de carga $\rho(r)$ en los enlaces N(21)-C(11), C(15)-C(17) es una consecuencia del cambio del carácter de enlace doble a enlace sencillo; mientras que la disminución de $\rho(r)$ en el enlace N(21)-O(20) es una consecuencia de la reducción en el número de pares de electrones sobre el átomo de oxígeno.

Por otra parte, la disminución en la densidad de carga en el enlace C(11)-C(23) evidencia la resonancia que existía entre el fragmento del dipolo y el anillo de benceno bencílico. El incremento en la densidad de carga en los enlaces C(11)-C(17) y C(15)-O(20) evidencia la formación de los nuevos enlaces que originan el cicloaducto.

En la Gráfica 18 y en el Anexo 14 se presentan los datos del laplaciano de la densidad de carga para algunos puntos críticos (3,-1) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona Z. En esta gráfica, el punto de cruce entre C(15)-C(17) y C(11)-N(21), designado

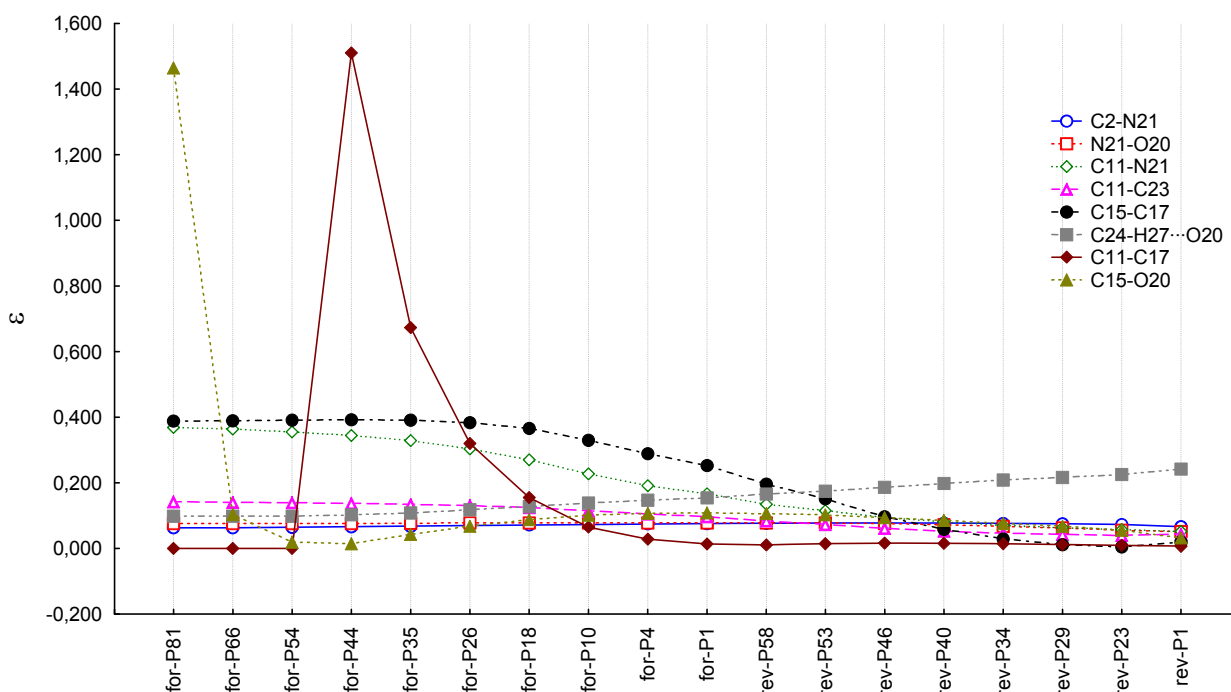
como for-P1, corresponde al estado de transición. En este punto se observa un cambio en el laplaciano de la densidad de carga, aumentando en el enlace C(15)-C(17) y disminuyendo hasta el TS y aumentando después del TS el enlace C(11)-N(21); al final ambos enlaces alcanzan un valor similar de $\nabla^2\rho(r)$ en el oxa-azabicyclo exo. Adicionalmente, se aprecia que en el enlace C(11)-C(23) aumentó el $\nabla^2\rho(r)$, y que el puente de hidrógeno C(24)-H(27)···O(20) y el enlace C(2)-N(21) no presentaron variaciones en el $\nabla^2\rho(r)$. Por último, se observa que el laplaciano de la densidad de carga en los enlaces C(11)-C(17) y C(15)-O(20) disminuye desde un valor para una interacción débil ($\nabla^2\rho(r)>0$), hasta un valor típico de un enlace covalente ($\nabla^2\rho(r)<0$).

Gráfica 18. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.



En la Gráfica 19 y en el Anexo 15 se registran los datos de la elipticidad para algunos puntos críticos de enlace (3,-1) de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. Se observa claramente cómo el carácter π de los enlaces dobles C(15)-C(17) y C(11)-N(21) disminuye la elipticidad (ϵ), además se aprecia cómo los enlaces C(15)-O(20) y C(11)-C(17) se forman, formándose primero el enlace C(15)-O(20).

Gráfica 19. Evolución de la elipticidad en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.

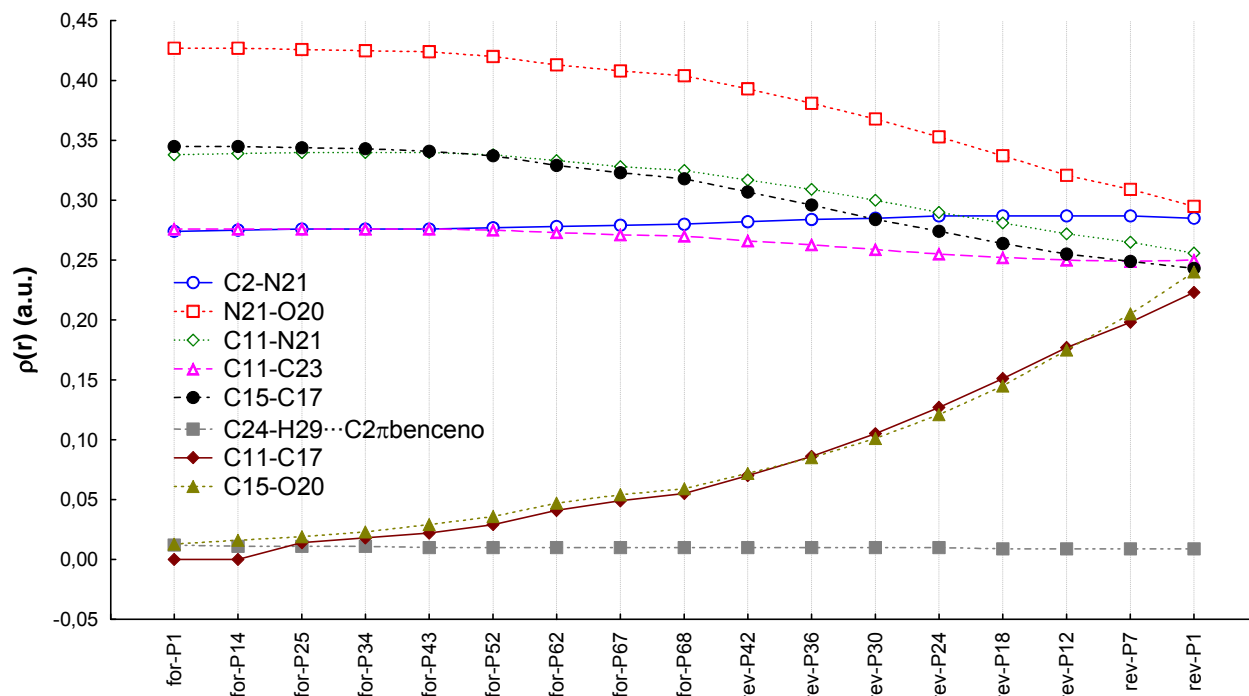


A continuación se analizará la cicloadición de la nitrona E. En la Gráfica 20 y en el Anexo 16 se encuentran los datos de la densidad de carga para algunos puntos críticos (3,-1) de la reacción de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E. Éstos presentan un comportamiento similar a los de la cicloadición de la nitrona Z: una disminución de la densidad de carga de los puntos críticos de enlace (3,-1) en N(21)-C(11), C(15)-C(17), N(21)-O(20) y C(11)-C(23), un incremento en la densidad de carga en los enlaces C(11)-C(17) y C(15)-O(20), y ninguna variación en la densidad de carga en el puente de hidrógeno C(25)-H(29)···C(2) π_{benzeno} y en el enlace C(2)-N(21).

La disminución de la densidad de carga en N(21)-C(11), C(15)-C(17) se debió a la reducción del carácter de enlace doble a enlace sencillo, mientras que la disminución de la densidad de carga en N(21)-O(20) se debió a que el oxígeno con tres pares de electrones pasa a tener dos pares de electrones. Así mismo, la disminución de la densidad de carga en C(11)-C(23) evidencia la resonancia que existía entre el fragmento del dipolo y el anillo

de benceno bencílico. El incremento en la densidad de carga en los enlaces C(11)-C(17) y C(15)-O(20) evidencia la formación de los nuevos enlaces que originan el cicloaducto.

Gráfica 20. Evolución de $\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.

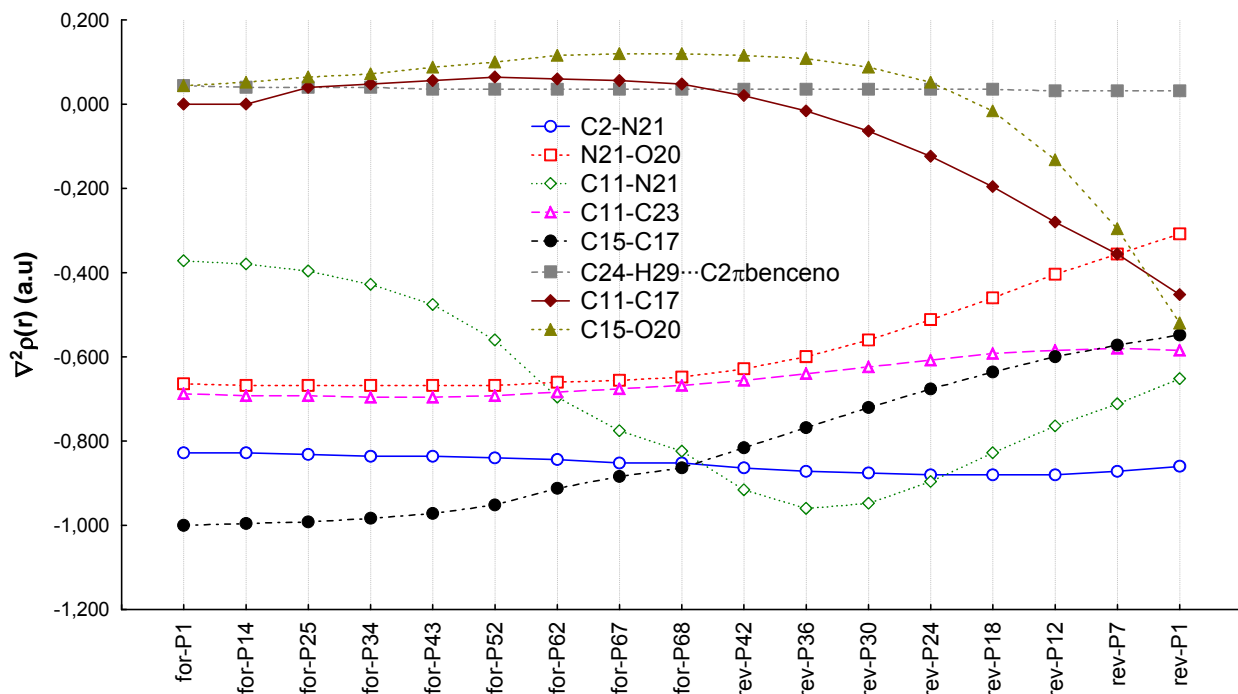


En la Gráfica 21 y en el Anexo 17 se encuentran los datos del laplaciano de la densidad de carga para algunos puntos críticos (3,-1) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona E. Al igual que en la nitrona Z, el punto de cruce entre C(15)-C(17) y C(11)-N(21), designado ahora for-P68, corresponde al estado de transición. Se observa un cambio en el laplaciano de la densidad de carga, aumentando en el enlace C(15)-C(17) y disminuyendo hasta el TS y aumentando después del TS el enlace C(11)-N(21), pero alcanzando un valor similar del $\nabla^2\rho(r)$ en el oxa-azabicyclo endo.

Adicionalmente, se aprecia que en el enlace C(11)-C(23) aumentó el $\nabla^2\rho(r)$, y cómo el puente de hidrógeno C(25)-H(29)···C(2) π_{benceno} y el enlace C(2)-N(21) no presentan variaciones en el $\nabla^2\rho(r)$. Por último, se observa que en los enlaces C(11)-C(17) y C(15)-

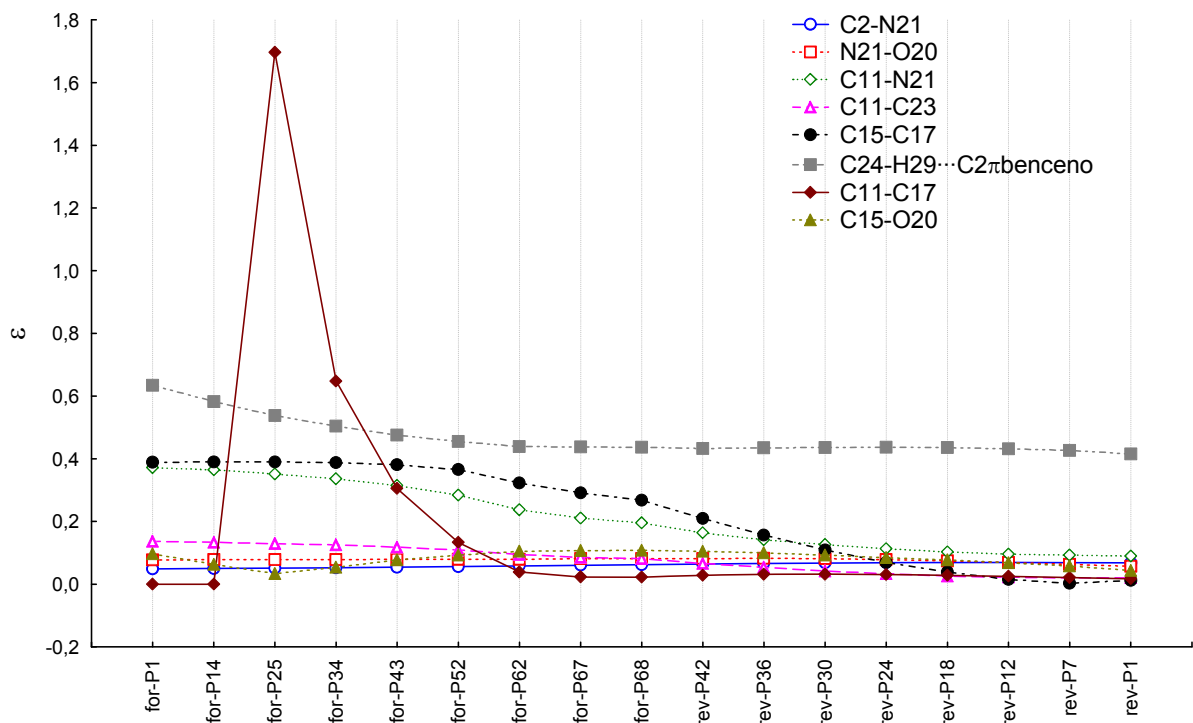
O(20) el laplaciano de la densidad de carga disminuye desde un valor para una interacción débil ($\nabla^2\rho(r)>0$), hasta un valor para un enlace covalente ($\nabla^2\rho(r)<0$).

Gráfica 21. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.



En la Gráfica 22 y en el Anexo 18 se encuentran los datos de la elipticidad para algunos puntos críticos (3,-1) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de la nitrona E. En esta gráfica que es muy similar a la de la nitrona Z, también se observa muy bien cómo el carácter π de los enlaces dobles C(15)-C(17) y C(11)-N(21) disminuye la elipticidad (ϵ), y cómo el enlace C(15)-O(20) se forma y adquiere una mayor estabilidad antes que el enlace C(11)-C(17), al disminuir la elipticidad (ϵ) antes en C(15)-O(20) que en C(11)-C(17)

Gráfica 22. Evolución de la elipticidad en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.



5. Conclusiones

Con los resultados teóricos se puede afirmar que si en el medio de reacción existen las nitronas E y Z, es de esperar, entonces, que se formen los correspondientes oxa-azabiciclos endo y exo. Sin embargo, esta conclusión entra en contradicción con los resultados experimentales obtenidos en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO), en los que solamente se ha logrado el aislamiento e identificación del oxa-azabicyclo exo.

Se localizaron tres mínimos estabilizados por puentes de hidrógeno sobre las superficies de energía potencial de las nitronas E y Z con una diferencia energética entre ellos inferior a 3,2 kcal/mol. La superficie de energía potencial de la nitrona Z es aproximadamente 7 kcal/mol más estable que la de la nitrona E.

El mínimo local menos estable (ML2) localizado sobre las PES de las nitronas E y Z presenta el dipolo (nitrona) y el dipolarófilo (olefina) en una orientación coplanar que facilita la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar.

Se obtuvo una coordenada intrínseca de reacción (IRC) para la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas E y Z y se hizo un análisis topológico de la evolución de la densidad de carga y de la función de localización electrónica (ELF).

El análisis topológico de la densidad de carga y de la función de localización electrónica a lo largo de la IRC permitió hacer un seguimiento de la ruptura de los dobles enlaces y la formación de nuevos enlaces intramoleculares durante la cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de las nitronas E y Z.

6. Divulgaciones

- Partes de este trabajo fue presentado en el "XV Congreso Colombiano de Química" Bogotá D.C, ASQUIMCO, Octubre 29 – 31, 2008, en la modalidad de póster, titulado **“ESTUDIO TEÓRICO DE LA CICLOADICIÓN INTRAMOLECULAR 1,3-DIPOLAR DE LAS NITRONAS ISÓMERAS ORTO-ALIL-(E)-N-BENCILIDENANILINA N-ÓXIDO Y ORTO-ALIL-(Z)-N-BENCILIDENANILINA N-ÓXIDO”** Además, fue publicado en las memorias del evento (ISBN 978-958-98759-0-2) y el resumen en la revista Noticias Químicas (ISSN 0120-2170) de ASQUIMCO.

7. Recomendaciones

Realizar un estudio dinámico de la reacción cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas E y Z con el fin de analizar los efectos de la temperatura en los reactivos, estados de transición y productos.

8. Referencias bibliográficas

- 1 Gómez, S. L.; Palma, A.; Stashenko, E. E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M.; *Synlett*. **2006**, 14, 2275.
- 2 Yépez, A. F.; Palma, A.; Stashenko, E. E.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. M.; *Tetrahedron Lett*, **2006**, 47, 5825.
- 3 Murahashi, S.; Mitsui, H.; Shiota, T.; Tsuda, T.; Watanabe, S.; *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1736.
- 4 Zauche, T. H.; Espenson, J. H.; *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 5257.
- 5 March, J. Smith, M. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, mechanism, and structure. 5th ed. *Wiley*. New York. **2001**. 1300.
- 6 Ballistreri, F. P.; Barbuzzi, E. G.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 6381.
- 7 Ballistreri, F. P.; Barbuzzi, E. G.; Tomaselli, G. A.; Toscano, R. M.; *J. Mol. Cat. A.* **1996**, 114, 229.
- 8 Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A.; Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. 1st ed. *Wiley-VCH*. Weinheim. **2001**. 213, 321.
- 9 Staffan Karlsson, Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides, Thiocarbonyl Ylides, and Nitrones. Doctoral thesis, Royal Institute of Technology, Estocolmo. **2003**. <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:kth:diva-3524>. (2007-04-15)
- 10 Valentin, C.; Freccero, M.; Gandolfi, R.; Rastelli A.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6112.
- 11 Sustmann, R. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 29, 2717.
- 12 Houk, K. N.; Sims, J.; Watts, C. R.; Lusku, L. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7301.
- 13 Kuznetsov, M. L.; Kozlova, L. V.; Dement'ev, A. I.; *Russ. J. Inorg. Chem.* 2006, 51, 1602.
- 14 Polo, V.; Andres, J.; Berski, S.; Domingo, L. R.; Silvi, B.; *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 5165.
- 15 Richard F. Bader. Atoms in molecules: A quantum theory. Oxford. New York. **1990**. 13-103.
- 16 Popelier, P. L. A.; *J. Phys. Chem. A.* **1998**, 102, 1873.

-
- 17 Carey, F. A.; Sundberg, R. J.; *Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms*. 5th ed. *Springer Science Business Media*. New York. **2007**. 85, 740.
- 18 Howard, S. T.; Krygowski, T. M.; *Can. J. Chem.* **1997**, *75*, 1174.
- 19 Matta, C. F.; Hernandez-Trujillo, J.; *J. Phys. Chem. A*. **2003**, *107*, 7496.
- 20 Gillespie, R. J.; Popelier, P.; *Chemical Bonding and Molecular Geometry: From Lewis to Electron Density*. *Oxford University Press*. New York. **2001**. 163–180.
- 21 Grabowski, S. J.; *Hydrogen Bonding: New Insights (Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics)*. *Springer*. Dordrecht. **2006**. 345-347.
- 22 Matta, C. F.; Boyd, R. J.; *The Quantum Theory of Atoms in Molecules*. *Wiley-VCH*. Weinheim. **2007**. 12.
- 23 Koch, U.; Popelier, P. L. A. ; *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9747.
- 24 Pendás, A. M.; *Análisis de la densidad electrónica*. *Universidad de Oviedo*. Oviedo. **2005**. 33-38.
- 25 Becke, A. D.; Edgecombe, K. E.; *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 5397
- 26 Silvi, B.; Savin, A.; *Nature*, **1994**, *371*, 683.
- 27 Chamorro, E.; Santos, J. C.; Gómez, B.; Contreras, R.; *J. Chem. Phys.* **2001**, *114*, 23.
- 28 Calatayud, M.; Andrés, J.; Beltrán, A.; Silvi, B.; *Theor. Chem. Acc.* **2000**, *105*, 299.
- 29 Krokidis, X.; Noury, S.; Silvi, B.; *J. Phys. Chem. A*. **1997**, *101*, 7277.
- 30 Benchouk, W.; Mekelleche, S. M.; Aurell, M. J.; Domingo, L. R.; *Tetrahedron*. **2009**, *65*, 4644.
- 31 Domingo, L. R.; Chamorro, E.; Pérez, P.; *J. phys. Chem. A*. **2008**, *112*, 4046.
- 32 Becke, A. D.; *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
- 33 Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G.; *Phys. Rev. B*. **1988**, *37*, 785.
- 34 Gaussian 03, Revision D.1: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.;Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Keith, T.; Petersson, G. A.; Montgomery, J. A.; Raghavachari, K.; Al-Laham, M. A.; Zakrzewski, V. G.; Ortiz, J. V.; Foresman, J. B.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Peng, C. Y.; Ayala, P. Y.; Chen, W.; Wong, M. W.; Andres, J. L.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Binkley, J. S.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. P.; Head-Gordon, M.; Gonzalez, C.; Pople J. A. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
- 35 Krishnan, R.; Binkley, J.; Seeger, R.; Pople, J.; *J. Chem. Phys.***1980**, *72*, 650.

-
- 36 Peng, C.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B.; Frisch, M. J.; *J. Comp. Chem.*, **1996**, 17, 49.
Peng, C.; Schlegel, H. B.; *Israel J. of Chem.*, **1993**, 33, 449.
- 37 Fukui, K.; *Acc. Chem. Res.* **1981**, 12, 363.
- 38 Gonzalez, C.; Schlegel, H. B.; *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523.
- 39 Biegler-König, F.; Schönbohm, J.; Bayles, D.J.; *J. Comput. Chem.* **2001**, 22, 545.
- 40 Noury, S.; Krokidis, X.; Fuster, F.; Silvi, B.; *Comput. Chem.* **1999**, 23,597
- 41 Toro-Labbé, A.; *Theoretical Aspects of Chemical Reactivity. Elsevier B.V. Amsterdam.* **2007**. 57.

9. Anexos

Anexo 1. Valores de $\rho(r)$ (a.u.) de algunos enlaces covalentes de interés del mínimo global (Z-MG y E-MG) y los mínimos locales (ML1 y ML2) de las nitronas E y Z.

	Enlace	Nitrona					
		E-MG	Z-MG	E-ML1	Z-ML1	E-ML2	Z-ML2
Fragmento del dipolo	N21-C2	0,271	0,271	0,269	0,270	0,271	0,270
	N21-O20	0,425	0,424	0,423	0,424	0,429	0,429
	C11-N21	0,337	0,337	0,337	0,338	0,337	0,338
	C11-H22	0,282	0,283	0,282	0,283	0,282	0,282
	C11-C23	0,277	0,283	0,277	0,283	0,277	0,283
Fragmento orto-alilo	C12-C3	0,248	0,248	0,252	0,252	0,248	0,247
	C12-H13	0,272	0,274	0,267	0,268	0,272	0,273
	C12-H14	0,271	0,271	0,275	0,275	0,269	0,270
	C12-C15	0,252	0,253	0,250	0,250	0,252	0,252
	C15-H16	0,279	0,279	0,275	0,275	0,276	0,276
	C15-C17	0,345	0,345	0,344	0,345	0,346	0,346
	C17-H18	0,273	0,273	0,275	0,275	0,274	0,275
	C17-H19	0,275	0,275	0,275	0,275	0,276	0,276
Benceno bencílico	C23-C25	0,302	0,303	0,303	0,303	0,302	0,303
	C23-C24	0,304	0,302	0,304	0,302	0,303	0,302
	C25-H29	0,281	0,276	0,282	0,276	0,281	0,276
	C24-H27	0,277	0,285	0,277	0,284	0,277	0,284
Benceno	C1-C2	0,312	0,312	0,313	0,313	0,314	0,314
	C1-H7	0,278	0,278	0,279	0,278	0,279	0,279
	C2-C3	0,309	0,308	0,308	0,308	0,308	0,307
	C3-C4	0,310	0,310	0,310	0,310	0,309	0,308
	C4-H8	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277	0,277

Anexo 2. $\nabla^2\rho(r)$ (a.u.) de algunos enlaces covalentes de interés de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.

	Enlace	Nitrona					
		E-MG	Z-MG	E-ML1	Z-ML1	E-ML2	Z-ML2
Fragmento del dipolo	N21-C2	-0,803	-0,802	-0,795	-0,798	-0,804	-0,794
	N21-O20	-0,650	-0,657	-0,643	-0,654	-0,664	-0,673
	C11-N21	-0,360	-0,393	-0,362	-0,391	-0,347	-0,378
	C11-H22	-1,016	-1,012	-1,017	-1,013	-1,015	-1,003
	C11-C23	-0,694	-0,729	-0,696	-0,729	-0,695	-0,727

Fragmento orto-alilo	C12-C3	-0,572	-0,571	-0,590	-0,592	-0,572	-0,566
	C12-H13	-0,916	-0,928	-0,869	-0,873	-0,908	-0,914
	C12-H14	-0,898	-0,897	-0,949	-0,946	-0,883	-0,888
	C12-C15	-0,593	-0,594	-0,579	-0,579	-0,591	-0,591
	C15-H16	-0,992	-0,990	-0,949	-0,948	-0,959	-0,952
	C15-C17	-1,000	-1,000	-0,996	-0,997	-1,004	-1,004
	C17-H18	-0,931	-0,931	-0,949	-0,950	-0,939	-0,948
	C17-H19	-0,949	-0,947	-0,949	-0,947	-0,956	-0,957
Benceno bencílico	C23-C25	-0,798	-0,804	-0,802	-0,805	-0,795	-0,804
	C23-C24	-0,805	-0,802	-0,805	-0,803	-0,802	-0,802
	C25-H29	-0,998	-0,952	-1,005	-0,952	-1,000	-0,950
	C24-H27	-0,961	-1,054	-0,961	-1,053	-0,960	-1,053
Benceno	C1-C2	-0,850	-0,846	-0,851	-0,852	-0,859	-0,862
	C1-H7	-0,983	-0,975	-0,983	-0,975	-0,989	-0,995
	C2-C3	-0,830	-0,825	-0,822	-0,823	-0,821	-0,815
	C3-C4	-0,832	-0,834	-0,831	-0,834	-0,825	-0,821
	C4-H8	-0,967	-0,968	-0,966	-0,966	-0,962	-0,960

Anexo 3. Valores de ε de los puntos críticos (3,-1), considerados, para los enlaces covalentes presentes en los puntos estacionarios de las nitronas isómeras E y Z.

Enlace	Nitrona						
	E-MG	Z-MG	E-ML1	Z-ML1	E-ML2	Z-ML2	
Fragmento del dipolo	N21-C2	0,049	0,070	0,051	0,061	0,041	0,059
	N21-O20	0,077	0,076	0,075	0,074	0,077	0,074
	C11-N21	0,381	0,376	0,376	0,375	0,393	0,398
	C11-H22	0,043	0,046	0,043	0,045	0,044	0,048
	C11-C23	0,136	0,145	0,136	0,143	0,140	0,146
Fragmento orto-alilo	C12-C3	0,021	0,021	0,017	0,019	0,023	0,022
	C12-H13	-4	-3	0,017	0,017	0,010	-9
	C12-H14	-9	0,010	0,013	0,011	-9	-8
	C12-C15	0,028	0,029	0,050	0,051	0,033	0,031
	C15-H16	0,013	0,013	0,013	0,013	0,015	0,016
	C15-C17	0,383	0,383	0,383	0,385	0,386	0,386
	C17-H18	0,017	0,017	0,017	0,016	0,015	0,014
	C17-H19	0,018	0,018	0,016	0,017	0,016	0,014

Benceno bencilico	C23-C25	0,191	0,190	0,190	0,190	0,190	0,191
	C23-C24	0,197	0,179	0,196	0,179	0,194	0,179
	C25-H29	0,016	0,016	0,015	0,016	0,017	0,016
	C24-H27	0,017	0,015	0,017	0,014	0,017	0,015
Benceno	C1-C2	0,248	0,246	0,248	0,249	0,241	0,236
	C1-H7	0,015	0,016	0,015	0,016	0,014	0,013
	C2-C3	0,240	0,235	0,238	0,234	0,243	0,243
	C3-C4	0,049	0,070	0,051	0,061	0,041	0,059
	C4-H8	0,077	0,076	0,075	0,074	0,077	0,074

Anexo 4. Valores de población electrónica N(e) de las cuencas principales de los mínimos globales y locales de las nitronas isómeras E y Z.

Cuenca	Población N (e)						
	E-MG	E-ML1	E-ML2	Z-MG	Z-ML1	Z-ML2	
Fragmento del dipolo	V(N21,C2)	2,04	2,05	2,03	2,05	2,04	2,03
	V(O)	3,05	3,04	3,06	3,05	3,10	3,07
	V(O)	2,89	2,93	2,87	2,94	2,90	2,86
	V(O,N)	1,30	1,29	1,31	1,31	1,29	1,32
	V(C11,N21)	3,99	3,99	3,99	3,95	3,99	3,98
	V(C11,H22)	2,15	2,15	2,15	2,17	2,18	2,18
	V(C11,C23)	2,33	2,32	2,33	2,34	2,34	2,33
Fragmento orto-alilo	V(C12,C3)	1,98	2,01	1,99	1,98	2,01	1,98
	V(C12,H13)	2,00	1,98	2,01	2,00	1,99	2,02
	V(C12,H14)	2,01	2,00	1,99	2,01	2,00	2,00
	V(C12,C15)	1,96	1,96	1,96	1,95	1,94	1,96
	V(C15,H16)	2,12	2,10	2,11	2,11	2,10	2,11
	V(C15,C17)	1,78	1,79	1,77	1,78	1,78	1,77
	V(C15,C17)	1,76	1,79	1,77	1,77	1,79	1,77
	V(C17,H18)	2,08	2,08	2,09	2,08	2,09	2,08
Benceno bencilico	V(C17,H19)	2,09	2,08	2,09	2,08	2,08	2,08
	V(C23,C25)	2,72	2,72	2,71	2,72	2,68	2,66
	V(C23,C24)	2,69	2,69	2,68	2,66	2,71	2,72
	V(C25,H29)	2,13	2,13	2,13	2,15	2,12	2,13
Benceno	V(C24,H27)	2,12	2,12	2,12	2,12	2,15	2,15
	V(C1,C2)	2,87	2,87	2,84	2,88	2,91	2,83
	V(C1,H7)	2,13	2,13	2,13	2,13	2,12	2,13
	V(C2,C3)	2,91	2,91	2,91	2,91	2,88	2,95
	V(C3,C4)	2,82	2,82	2,84	2,82	2,83	2,83
V(C4,H8)	2,11	2,12	2,12	2,12	2,12	2,11	

Anexo 5. Valores de $\rho(r)$ (a.u.) en algunos puntos críticos (3,-1), de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y los productos (oxa-azabicclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

Enlace	E-ML2	Z-ML2	TS E-endo	TS Z-exo	oxa- azabicclo endo	oxa- azabicclo exo
N21-C2	0,271	0,270	0,280	0,282	0,284	0,284
N21-O20	0,429	0,429	0,404	0,399	0,291	0,289
C11-N21	0,337	0,338	0,325	0,326	0,251	0,259
C11-H22	0,282	0,282	0,286	0,282	0,282	0,279
C11-C23	0,277	0,283	0,270	0,274	0,254	0,256
C12-C3	0,248	0,247	0,246	0,247	0,251	0,251
C12-H13	0,272	0,273	0,268	0,268	0,268	0,269
C12-H14	0,269	0,270	0,272	0,272	0,270	0,270
C12-C15	0,252	0,252	0,253	0,254	0,251	0,251
C15-H16	0,276	0,276	0,281	0,281	0,281	0,281
C15-C17	0,346	0,346	0,318	0,315	0,244	0,245
C17-H18	0,274	0,275	0,274	0,273	0,273	0,272
C17-H19	0,276	0,276	0,274	0,276	0,272	0,274
C23-C25	0,302	0,303	0,305	0,306	0,309	0,309
C23-C24	0,303	0,302	0,306	0,305	0,309	0,309
C25-H29	0,281	0,276	0,281	0,276	0,279	0,275
C24-H27	0,277	0,284	0,277	0,283	0,277	0,280
C1-C2	0,314	0,314	0,314	0,314	0,313	0,313
C1-H7	0,279	0,279	0,278	0,277	0,278	0,277
C2-C3	0,308	0,307	0,309	0,308	0,308	0,309
C3-C4	0,309	0,308	0,309	0,310	0,310	0,310
C4-H8	0,277	0,277	0,276	0,276	0,275	0,276
O20-H27	-	0,020	-	0,018	-	0,011
O20-C15	-	-	0,059	0,062	0,250	0,251
C11-C17	-	-	0,054	0,057	0,236	0,230
C2-H29	0,012	-	0,010	-	-	-

Anexo 6. Valores de $\nabla^2\rho(r)$ (a.u.) en algunos puntos críticos (3,-1) de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y de los productos oxa-azabicclos (endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

Enlace	E-ML2	Z-ML2	TS E-endo	TS Z-exo	oxa- azabicyclo endo	oxa- azabicyclo exo
N21-C2	-0,804	-0,794	-0,853	-0,862	-0,852	-0,857
N21-O20	-0,664	-0,673	-0,649	-0,641	-0,295	-0,287
C11-N21	-0,347	-0,378	-0,822	-0,879	-0,610	-0,674
C11-H22	-1,015	-1,003	-1,044	-1,011	-0,980	-0,965
C11-C23	-0,695	-0,727	-0,670	-0,693	-0,603	-0,611
C12-C3	-0,572	-0,566	-0,559	-0,567	-0,581	-0,582
C12-H13	-0,908	-0,914	-0,872	-0,873	-0,879	-0,881
C12-H14	-0,883	-0,888	-0,909	-0,911	-0,892	-0,892
C12-C15	-0,591	-0,591	-0,595	-0,599	-0,590	-0,588
C15-H16	-0,959	-0,952	-0,997	-0,999	-0,986	-0,987
C15-C17	-1,004	-1,004	-0,865	-0,849	-0,551	-0,556
C17-H18	-0,939	-0,948	-0,929	-0,922	-0,909	-0,906
C17-H19	-0,956	-0,957	-0,934	-0,951	-0,909	-0,926
C23-C25	-0,795	-0,804	-0,811	-0,814	-0,826	-0,828
C23-C24	-0,802	-0,802	-0,816	-0,812	-0,831	-0,826
C25-H29	-1,000	-0,950	-0,998	-0,950	-0,975	-0,943
C24-H27	-0,960	-1,053	-0,962	-1,034	-0,960	-1,002
C1-C2	-0,859	-0,862	-0,859	-0,859	-0,858	-0,858
C1-H7	-0,989	-0,995	-0,976	-0,967	-0,979	-0,971
C2-C3	-0,821	-0,815	-0,825	-0,823	-0,817	-0,821
C3-C4	-0,825	-0,821	-0,829	-0,831	-0,831	-0,831
C4-H8	-0,962	-0,960	-0,954	-0,955	-0,947	-0,949
O20-H27	-	0,067	-	0,061	-	0,043
O20-C15	-	-	0,120	0,122	-0,562	-0,558
C11-C17	-	-	0,047	0,044	-0,508	-0,483
C2-H29	0,041	-	0,035	-	-	-

Anexo 7. Valores de Elipticidad en algunos puntos críticos (3,-1) de reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo), y productos (oxa-azabicyclos endo y exo) de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de las nitronas isómeras E y Z.

Enlace	E-ML2	Z-ML2	TS E-endo	TS Z-exo	oxa- azabicyclo endo	oxa- azabicyclo exo
N21-C2	0,041	0,059	0,062	0,076	0,067	0,066
N21-O20	0,077	0,074	0,081	0,078	0,053	0,052
C11-N21	0,393	0,398	0,197	0,167	0,087	0,052
C11-H22	0,044	0,048	0,028	0,028	0,016	0,014

C11-C23	0,140	0,146	0,080	0,097	0,018	0,044
C12-C3	0,023	0,022	0,042	0,039	0,034	0,035
C12-H13	0,010	-9	0,012	0,012	-5	-6
C12-H14	-9	-8	-8	-7	-6	-6
C12-C15	0,033	0,031	0,022	0,022	0,027	0,027
C15-H16	0,015	0,016	0,012	0,011	0,022	0,022
C15-C17	0,386	0,386	0,268	0,253	0,017	0,020
C17-H18	0,015	0,014	0,028	0,027	-5	-5
C17-H19	0,016	0,014	0,026	0,024	-4	-5
C23-C25	0,190	0,191	0,197	0,202	0,204	0,215
C23-C24	0,194	0,179	0,206	0,189	0,212	0,201
C25-H29	0,017	0,016	0,014	0,016	0,014	0,017
C24-H27	0,017	0,015	0,016	0,015	0,015	0,014
C1-C2	0,241	0,236	0,246	0,243	0,234	0,237
C1-H7	0,014	0,013	0,015	0,016	0,015	0,016
C2-C3	0,243	0,243	0,233	0,230	0,235	0,235
C3-C4	0,212	0,212	0,207	0,208	0,213	0,213
C4-H8	0,017	0,018	0,017	0,017	0,017	0,016
O20-H27	-	0,091	-	0,158	-	0,242
O20-C15	-	-	0,108	0,108	0,036	0,033
C11-C17	-	-	0,022	0,014	0,013	-8
C2-H29	0,332	-	0,413	-	-	-

Anexo 8. Población electrónica N(e) para las cuencas principales de los reactantes (nitronas E-ML2 y Z-ML2), estados de transición (TS E-endo y TS Z-exo) y los productos (oxa-azabicclicos endo y exo).

Cuenca	E-ML2	Z-ML2	TS-e-endo	TS-z-exo	oxa-azabicclico - endo	oxa-azabicclico -exo
V(N21,C2)	2,03	2,03	1,94	1,96	1,97	1,97
V(O)	3,06	3,07	2,98	2,97	2,58	2,61
V(O)	2,87	2,86	2,90	2,90	2,57	2,54
V(O,N)	1,31	1,32	1,18	1,14	0,86	0,86
V(C11)	-	-	0,48	0,46	-	-
V(N)	-	-	1,51	1,59	2,37	2,36
V(C11,N21)	3,99	3,98	2,37	2,30	1,75	1,77
V(C11,H22)	2,15	2,18	2,16	2,17	2,06	2,07
V(C11,C23)	2,33	2,33	2,23	2,27	2,08	2,06
V(C12,C3)	1,99	1,98	1,99	1,99	1,98	1,98
V(C12,H13)	2,01	2,02	1,99	2,00	2,02	2,01

V(C12,H14)	1,99	2,00	1,99	1,99	2,01	2,01
V(C12,C15)	1,96	1,96	2,02	2,02	1,94	1,95
V(C15,H16)	2,11	2,11	2,18	2,19	2,10	2,10
V(C15,C17)	1,77	1,77	3,31	3,28	1,93	1,92
V(C15,C17)	1,77	1,77	-	-	-	-
V(C17,H18)	2,09	2,08	2,12	2,13	2,05	2,05
V(C17,H19)	2,09	2,08	2,12	2,12	2,04	2,05
V(C23,C25)	2,71	2,66	2,74	2,73	2,79	2,86
V(C23,C24)	2,68	2,72	2,77	2,72	2,84	2,80
V(C25,H29)	2,13	2,13	2,13	2,12	2,12	2,12
V(C24,H27)	2,12	2,15	2,12	2,14	2,13	2,12
V(C1,C2)	2,84	2,83	2,88	2,90	2,85	2,85
V(C1,H7)	2,13	2,13	2,13	2,12	2,13	2,12
V(C2,C3)	2,91	2,95	2,89	2,87	2,93	2,93
V(C3,C4)	2,84	2,83	2,82	2,85	2,84	2,83
V(C4,H8)	2,12	2,11	2,11	2,11	2,12	2,11
V(C11,C17)	-	-	-	-	1,88	1,84
V(O20,C15)	-	-	-	-	1,22	1,22

Anexo 9. Evolución de enlaces importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z. for: hacia la izquierda, hacia los reactivos y rev: hacia la derecha, hacia los productos.

Distancia (Å) Nitrona Z	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H27...O20	C11-C17	C15-O20
for-P81	1,457	1,282	1,320	1,447	1,333	2,188	3,268	2,923
for-P44	1,452	1,283	1,319	1,447	1,335	2,187	2,893	2,623
for-P18	1,447	1,289	1,329	1,455	1,347	2,213	2,529	2,319
for-P10	1,445	1,296	1,339	1,460	1,360	2,224	2,403	2,218
for-P1	1,443	1,310	1,359	1,472	1,387	2,238	2,236	2,091
rev-P53	1,440	1,333	1,388	1,488	1,430	2,256	2,055	1,948
rev-P40	1,440	1,367	1,426	1,508	1,482	2,277	1,853	1,776
rev-P34	1,441	1,385	1,443	1,517	1,503	2,289	1,766	1,691
rev-P1	1,446	1,443	1,491	1,518	1,542	2,437	1,569	1,447

Anexo 10. Evolución de enlaces importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E. for: hacia la izquierda, hacia los reactivos y rev: hacia la derecha, hacia los productos.

Distancia (Å) Nitrona E	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H29...C2πbenceno	C11-C17	C15-O20
for-P1	1,452	1,283	1,319	1,459	1,333	2,524	3,227	2,840
for-P43	1,447	1,286	1,321	1,460	1,340	2,602	2,677	2,444
for-P52	1,446	1,290	1,326	1,463	1,347	2,617	2,542	2,336
for-P62	1,445	1,297	1,339	1,469	1,361	2,628	2,386	2,213
for-P68	1,443	1,307	1,355	1,477	1,381	2,632	2,261	2,116
rev-P30	1,439	1,345	1,409	1,503	1,451	2,645	1,963	1,876
rev-P24	1,438	1,362	1,428	1,512	1,475	2,648	1,872	1,796
rev-P12	1,439	1,399	1,463	1,518	1,524	2,657	1,706	1,625
rev-P1	1,444	1,434	1,493	1,522	1,547	2,675	1,585	1,472

Anexo 11. Ángulos diedros importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z, a lo largo de la coordenada de reacción.

Ángulos diedros (°) Nitrona Z	C3-C12-C15-C17	C2-C3-C12-C15	C3-C2-N21-O20	C2-N21-C11-C23
for-P81	35,9	48,3	55,0	174,9
for-P44	43,8	35,8	52,8	176,2
for-P18	47,1	29,5	46,0	181,8
for-P10	48,3	27,8	42,9	184,2
for-P1	49,8	25,6	38,7	187,4
rev-P53	51,7	23,0	34,3	190,5
rev-P40	54,2	19,8	30,0	193,3
rev-P34	55,7	18,3	28,3	194,3
rev-P1	68,3	8,0	30,4	204,6

Anexo 12. Ángulos diedros importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E, a lo largo de la coordenada de reacción.

Ángulos diedros (°) Nitrona E	C3-C12-C15-C17	C2-C3-C12-C15	C3-C2-N21-O20	C2-N21-C11-C23
for-P1	45,8	39,4	59,4	1,7
for-P43	50,8	28,1	53,8	345,8
for-P52	51,8	26,4	51,0	339,5
for-P62	53,1	24,4	47,3	331,0
for-P68	54,1	22,8	44,2	324,1
rev-P30	57,2	18,7	36,9	309,8
rev-P24	58,3	17,4	34,9	306,3
rev-P12	61,2	14,5	31,4	301,2
rev-P1	64,2	11,6	28,8	299,3

Anexo 13. Evolución de $\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.

Nitrona Z	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H27...O20	C11-C17	C15-O20
for-P81	0,273	0,427	0,339	0,284	0,345	0,020	-0	0,011
for-P66	0,274	0,427	0,340	0,284	0,345	0,020	-0	0,014
for-P54	0,275	0,427	0,340	0,284	0,344	0,020	-0	0,016
for-P44	0,275	0,426	0,341	0,284	0,344	0,020	0,015	0,020
for-P35	0,276	0,426	0,341	0,283	0,343	0,020	0,018	0,024
for-P26	0,277	0,423	0,340	0,282	0,340	0,019	0,023	0,030
for-P18	0,278	0,420	0,338	0,281	0,336	0,019	0,030	0,037
for-P10	0,279	0,413	0,335	0,278	0,330	0,018	0,039	0,046
for-P4	0,280	0,406	0,330	0,276	0,322	0,018	0,049	0,055
for-P1	0,281	0,399	0,326	0,274	0,315	0,018	0,057	0,062
rev-P58	0,283	0,388	0,319	0,270	0,304	0,017	0,072	0,074
rev-P53	0,285	0,378	0,313	0,267	0,294	0,017	0,086	0,086
rev-P46	0,286	0,363	0,303	0,263	0,281	0,017	0,110	0,105
rev-P40	0,287	0,348	0,294	0,259	0,270	0,016	0,132	0,126
rev-P34	0,287	0,332	0,285	0,255	0,261	0,016	0,157	0,151
rev-P29	0,287	0,319	0,278	0,253	0,254	0,016	0,179	0,177
rev-P23	0,286	0,304	0,270	0,251	0,247	0,015	0,206	0,214
rev-P1	0,284	0,289	0,259	0,256	0,245	0,011	0,230	0,251

Anexo 14. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.

Nitrona Z	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H27...O20	C11-C17	C15-O20
for-P81	-0,817	-0,672	-0,396	-0,734	-0,999	0,067	-0	0,042
for-P66	-0,823	-0,674	-0,401	-0,736	-0,996	0,067	-0	0,047
for-P54	-0,829	-0,676	-0,413	-0,737	-0,993	0,068	-0	0,055
for-P44	-0,832	-0,678	-0,432	-0,736	-0,989	0,067	0,044	0,065
for-P35	-0,835	-0,679	-0,464	-0,734	-0,983	0,067	0,052	0,077
for-P26	-0,838	-0,679	-0,521	-0,729	-0,970	0,066	0,060	0,092
for-P18	-0,842	-0,676	-0,604	-0,722	-0,949	0,064	0,066	0,106
for-P10	-0,849	-0,666	-0,717	-0,712	-0,915	0,063	0,065	0,117
for-P4	-0,857	-0,654	-0,812	-0,702	-0,879	0,062	0,056	0,121
for-P1	-0,862	-0,642	-0,880	-0,693	-0,850	0,061	0,044	0,121
rev-P58	-0,870	-0,617	-0,960	-0,678	-0,801	0,060	0,016	0,116
rev-P53	-0,875	-0,591	-0,994	-0,664	-0,762	0,059	-0,015	0,106
rev-P46	-0,879	-0,545	-0,981	-0,644	-0,707	0,058	-0,074	0,081

rev-P40	-0,880	-0,497	-0,930	-0,626	-0,663	0,057	-0,139	0,039
rev-P34	-0,878	-0,444	-0,867	-0,610	-0,624	0,056	-0,216	-0,036
rev-P29	-0,873	-0,397	-0,813	-0,598	-0,594	0,055	-0,290	-0,144
rev-P23	-0,864	-0,342	-0,752	-0,591	-0,563	0,054	-0,387	-0,359
rev-P1	-0,857	-0,287	-0,674	-0,611	-0,556	0,043	-0,483	-0,558

Anexo 15. Evolución de la elipticidad en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona Z.

Nitrona Z	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H27...O20	C11-C17	C15-O20
for-P81	0,063	0,076	0,369	0,142	0,388	0,099	-0	1,465
for-P66	0,063	0,076	0,364	0,141	0,390	0,098	-0	0,104
for-P54	0,064	0,076	0,356	0,140	0,391	0,099	-0	0,020
for-P44	0,066	0,076	0,345	0,138	0,392	0,103	1,510	0,015
for-P35	0,068	0,077	0,329	0,135	0,391	0,109	0,673	0,043
for-P26	0,070	0,078	0,304	0,131	0,384	0,118	0,320	0,069
for-P18	0,072	0,078	0,270	0,125	0,366	0,127	0,155	0,088
for-P10	0,074	0,078	0,227	0,115	0,330	0,139	0,065	0,102
for-P4	0,075	0,078	0,191	0,105	0,289	0,148	0,028	0,107
for-P1	0,076	0,078	0,167	0,097	0,253	0,154	0,014	0,108
rev-P58	0,077	0,078	0,135	0,084	0,196	0,166	0,011	0,106
rev-P53	0,078	0,078	0,115	0,074	0,151	0,175	0,014	0,102
rev-P46	0,078	0,076	0,094	0,061	0,096	0,187	0,017	0,094
rev-P40	0,077	0,073	0,081	0,052	0,059	0,198	0,016	0,086
rev-P34	0,076	0,068	0,070	0,046	0,030	0,208	0,014	0,077
rev-P29	0,075	0,062	0,063	0,043	0,012	0,217	0,012	0,069
rev-P23	0,074	0,056	0,058	0,040	-5	0,226	0,010	0,056
rev-P1	0,066	0,052	0,052	0,044	0,020	0,242	-8	0,033

Anexo 16. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.

Nitrona E	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H29...C2 π	C11-C17	C15-O20
for-P1	0,274	0,427	0,338	0,276	0,345	0,012	-0	0,013
for-P14	0,275	0,427	0,339	0,276	0,345	0,011	-0	0,016
for-P25	0,276	0,426	0,340	0,276	0,344	0,011	0,014	0,019
for-P34	0,276	0,425	0,340	0,276	0,343	0,011	0,018	0,023
for-P43	0,276	0,424	0,340	0,276	0,341	0,010	0,022	0,029
for-P52	0,277	0,420	0,338	0,275	0,337	0,010	0,029	0,036
for-P62	0,278	0,413	0,333	0,273	0,329	0,010	0,041	0,047

for-P67	0,279	0,408	0,328	0,271	0,323	0,010	0,049	0,054
for-P68	0,280	0,404	0,325	0,270	0,318	0,010	0,055	0,059
rev-P42	0,282	0,393	0,317	0,266	0,307	0,010	0,070	0,072
rev-P36	0,284	0,381	0,309	0,263	0,296	0,010	0,086	0,085
rev-P30	0,285	0,368	0,300	0,259	0,284	0,010	0,105	0,101
rev-P24	0,287	0,353	0,290	0,255	0,274	0,010	0,127	0,121
rev-P18	0,287	0,337	0,281	0,252	0,264	-9	0,151	0,145
rev-P12	0,287	0,321	0,272	0,250	0,255	-9	0,177	0,175
rev-P7	0,287	0,309	0,265	0,249	0,249	-9	0,198	0,205
rev-P1	0,285	0,295	0,256	0,250	0,243	-9	0,223	0,240

Anexo 17. Evolución de $\nabla^2\rho(r)$ en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.

Nitrona E	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H29...C2 π	C11-C17	C15-O20
for-P1	-0,828	-0,664	-0,372	-0,688	-1,000	0,044	-0	0,044
for-P14	-0,828	-0,668	-0,380	-0,692	-0,996	0,040	-0	0,052
for-P25	-0,832	-0,668	-0,396	-0,692	-0,992	0,040	0,040	0,064
for-P34	-0,836	-0,668	-0,428	-0,696	-0,984	0,040	0,048	0,072
for-P43	-0,836	-0,668	-0,476	-0,696	-0,972	0,036	0,056	0,088
for-P52	-0,840	-0,668	-0,560	-0,692	-0,952	0,036	0,064	0,100
for-P62	-0,844	-0,660	-0,696	-0,684	-0,912	0,036	0,060	0,116
for-P67	-0,852	-0,656	-0,776	-0,676	-0,884	0,036	0,056	0,120
for-P68	-0,852	-0,648	-0,824	-0,668	-0,864	0,036	0,048	0,120
rev-P42	-0,864	-0,628	-0,916	-0,656	-0,816	0,036	0,020	0,116
rev-P36	-0,872	-0,600	-0,960	-0,640	-0,768	0,036	-0,016	0,108
rev-P30	-0,876	-0,560	-0,948	-0,624	-0,720	0,036	-0,064	0,088
rev-P24	-0,880	-0,512	-0,896	-0,608	-0,676	0,036	-0,124	0,052
rev-P18	-0,880	-0,460	-0,828	-0,592	-0,636	0,036	-0,196	-0,016
rev-P12	-0,880	-0,404	-0,764	-0,584	-0,600	0,032	-0,280	-0,132
rev-P7	-0,872	-0,356	-0,712	-0,580	-0,572	0,032	-0,356	-0,296
rev-P1	-0,860	-0,308	-0,652	-0,584	-0,548	0,032	-0,452	-0,520

Anexo 18. Evolución de la elipticidad en algunos puntos críticos de enlace (3,-1) importantes en el proceso de cicloadición intramolecular 1,3-dipolar de la nitrona E.

Nitrona E	C2-N21	N21-O20	C11-N21	C11-C23	C15-C17	C24-H29...C2 π	C11-C17	C15-O20
for-P1	0,049	0,077	0,372	0,136	0,389	0,634	-0	0,097
for-P14	0,050	0,078	0,364	0,134	0,390	0,582	-0	0,063
for-P25	0,051	0,078	0,351	0,129	0,390	0,538	1,697	0,033

for-P34	0,052	0,078	0,336	0,125	0,388	0,504	0,648	0,054
for-P43	0,054	0,079	0,315	0,118	0,381	0,476	0,305	0,077
for-P52	0,056	0,080	0,284	0,109	0,365	0,455	0,133	0,093
for-P62	0,059	0,080	0,237	0,095	0,323	0,439	0,039	0,105
for-P67	0,061	0,081	0,211	0,086	0,291	0,438	0,023	0,107
for-P68	0,062	0,081	0,196	0,081	0,268	0,437	0,022	0,108
rev-P42	0,064	0,081	0,164	0,066	0,210	0,433	0,028	0,105
rev-P36	0,066	0,082	0,142	0,054	0,157	0,435	0,032	0,100
rev-P30	0,068	0,081	0,126	0,042	0,109	0,436	0,032	0,093
rev-P24	0,069	0,078	0,113	0,033	0,069	0,437	0,031	0,085
rev-P18	0,069	0,074	0,103	0,026	0,038	0,436	0,028	0,077
rev-P12	0,069	0,069	0,096	0,022	0,015	0,432	0,025	0,068
rev-P7	0,069	0,063	0,092	0,020	-3	0,427	0,021	0,058
rev-P1	0,068	0,057	0,089	0,020	0,012	0,415	0,017	0,044
