

## Grao en Química

### Memoria do Traballo de Fin de Grao

**Reaccións Aza-Baylis-Hillman e de anulación de  
alenoatos con N-tosiliminocromanos**

**Reacciones Aza-Baylis-Hillman y de anulación de  
alenoatos con N-tosiliminocromanos**

**Aza-Baylis-Hillman and annulation reactions of  
allenoates with N-tosyliminochromans**



**Darío Otero Blanco**

**Curso: 2019- 2020. Convocatoria: Xullo**

*Director 1:* Teresa M. V. D. Pinho e Melo

*Director 2:* Marcos Daniel García Romero

## Índice

Resumo .....	2
Resumen .....	2
Abstract.....	3
1. Introducción .....	4
2. Reactividade dos alenos.....	7
3. Reacción de cicloadición [3+2] formal de alenos con iminas.....	8
4. Métodos de síntese de alenos.....	9
4.1. Isomerización de alquinos.....	9
4.2. Eliminación de $\beta$ -Hidruro de triflatos enólicos .....	11
4.3. Funcionalización enantioselectiva de alenos racémicos.....	12
4.4. Acoplamento de compostos diazo .....	15
5. Cicloadición con alenos.....	15
5.1. Reacción de Diels-Alder .....	15
5.2. Cicloadición [4+1] e [4+3] catalizada por paladio .....	16
5.3. Cicloadición [2+2] de alenos e alquinos.....	17
5.4. Ciclacóns de sulfonas bis(alénicas) .....	18
6. Métodos computacionais .....	19
6.1. Non empíricos.....	20
6.2. Semi-empíricos .....	21
6.3. Empíricos ou mecánica molecular .....	22
7. Resultados e discusión.....	24
8. Conclusións .....	33
Conclusiones.....	33
Conclusions.....	34
Bibliografía.....	35

## Resumo

O presente traballo tiña como obxectivo o estudo da reacción de cicloadición [3+2] formal de ésteres alénicos (alenoatos) con iminocromanos nas súas vertentes experimental e teórica. Sen embargo, debido á pandemia provocada polo COVID-19 non foi posible realizar a parte experimental deste proxecto. Tamén foi feita unha compilación de diferentes métodos de síntese de alenos e reaccións de cicloadición envolvendo estas estruturas. Abordarase a importancia de estruturas bioloxicamente activas como espirociclos e sistemas que conteñen aneis cromano. Foi realizado un estudo a nivel computacional da reacción de cicloadición [3+2] formal do buta-2,3-dienoato de bencilo coa N-(croman-4-ilideno)benzenosulfonamida, onde se pretende ver cal é a estrutura do produto final. De maneira xeral, serán vistas as diferenzas entre os distintos métodos computacionais usados en química e a súa importancia no estudo de compostos químicos máis complexos.

## Resumen

El presente trabajo tenía como objetivo el estudio de la reacción de cicloadición [3+2] formal de ésteres alénicos (alenoatos) con iminocromanos en sus vertientes experimental y teórica. Sin embargo, debido a la pandemia provocada por el COVID-19 no fue posible realizar la parte experimental de este proyecto. También fue hecha una compilación de diferentes métodos de síntesis de alenos y reacciones de cicloadición envolvendo estas estructuras. Se abordará la importancia de estructuras biológicamente activas como espirociclos y sistemas que contienen anillos cromano. Fue realizado un estudio a nivel computacional de la reacción de cicloadición [3+2] formal del buta-2,3-dienoato de bencilo con la N-(croman-4-ilideno)benzenosulfonamida, donde se pretende ver cuál es la estructura del producto final. De manera general, serán vistas las diferencias entre los distintos métodos computacionales usados en química y su importancia en el estudio de compuestos químicos más complejos.

## Abstract

This job had the objective the study of the formal [3+2] cycloaddition reaction of allenoates with iminochromenes, experimentally and theoretically. However, due to the COVID-19 pandemic it couldn't realize the experimental part of this project. It was also made a compilation of different allenes synthesis methods and cycloaddition reactions involving this structure. It will be studied the importance of biologically active structures like spirocyclic and chromane ring systems. It was accomplished a computational study of the formal [3+2] cycloaddition reaction of benzyl buta-2,3-dienoate with the N-(chroman-4-ylidene)benzenesulfonamide, with the objective of elucidate the structure of the final product. It will be seen generally the differences between the different computational methods in chemistry and their importance in the study of more complex chemical compounds.

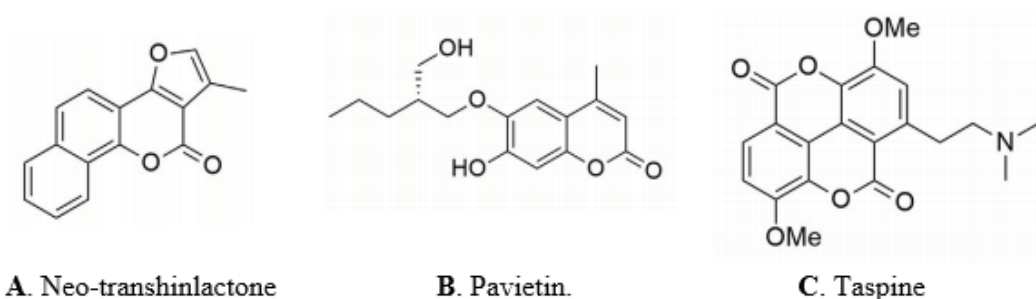
**Palabras chave:** aleno, cicloadición, cromanos e química computacional.

**Palabras clave:** aleno, cicloadición, cromanos y química computacional.

**Key words:** allene, cycloaddition, chromane and computational chemistry.

## 1. Introdución

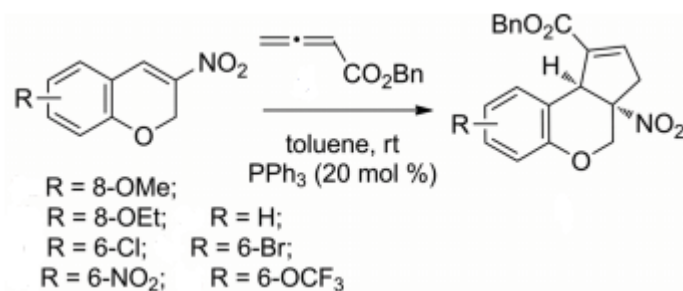
O deseño de novos compostos con propiedades biolóxicas é un dos principais obxectivos na investigación de novos fármacos. Particularmente relevantes son os que teñen aplicación en enfermidades infecciosas e tamén no cancro (Afifi, et al. 2017). O cromano (ou benzopirano) é un bloque de construción encontrado frecuentemente en moitos compostos, tanto naturais coma sintéticos, con innumerables actividades biolóxicas (Patil, et al. 2013, Costa, et al. 2016, Pratap e Ram 2014) e propiedades fotocromáticas (Paramonov, Lokshin e Fedorova 2011, Helmy e de Alaniz 2015). Na **Figura 1** poden verse exemplos de fármacos utilizados para combater diferentes enfermidades.



**Figura 1.** Exemplos de fármacos usados contra o cancro (A), como anti-inflamatório e antioxidante (B) e contra o Alzheimer (C) (Costa, et al. 2016).

No caso concreto do cancro, os aneis de tipo cromano foron identificados como axentes anti-tumorais, sendo demostrada unha forte citotoxicidade contra células cancerixenas humanas por diversos métodos como: despolimerización de microtúbulos, detención da fase G2/M do ciclo celular e morte celular por apoptose dependente da captasa (grupo de proteasas baseadas na cisteína) (Patil, et al. 2013).

O traballo desenvolvido no grupo de investigación de Química Orgánica envolvendo o estudo da reacción de cicloadición [3+2] formal de alenoatos con nitrocromenos catalizada por fosfinas permitiu a obtención dunha gama alargada de derivados de ciclopenta[*c*]cromenos (Esquema 1) (Soares, et al. 2019). O actual proxecto ten como obxectivo o estudo da reacción de cicloadición [3+2] formal de alenoatos con outros dipolarófilos derivados de cromanos, os iminocromanos, na presenza de fosfinas, con vista á obtención de estruturas espirocíclicas.



**Esquema 1.** Síntese de ciclopenta[*c*]cromenos vía reacción de cicloadición [3+2] formal de alenoatos con nitrocromenos.

Os alenos son moléculas orgánicas que teñen dous enlaces dobres C=C consecutivos contendo dous orbitais  $\pi$  perpendiculares entre si. Son bloques de construción versátiles en síntese orgánica, podendo reaccionar con nucleófilos, electrófilos, radicais e tamén poden participar en reaccións de ciclación e cicloadición. Poden actuar como dipolarófilos ou como dipolos. Estas características fan que este tipo de moléculas séa, desde fai moito tempo, un dos intereses do grupo de investigación de Química Orgánica da Universidade de Coimbra.

O método de cicloadición [3+2] formal de alenos con alquenos ou iminas catalizado por fosfinas é unha estratexia moi eficiente para a formación de carbociclos e heterociclos de cinco membros, respectivamente (Cardoso e Soares 2019). Cando se utiliza DABCO como catalizador, en vez dunha fosfina, a reacción observada é unha cicloadición [2+2] ou unha reacción de aza-Baylis-Hilman. (Santos, et al. 2010). A primeira dá lugar á formación dun anel de catro membros, mentres que a segunda conduce á obtención de cromanos funcionalizados con alenos.

A reactividade abordada neste proxecto ten como obxectivo a formación dun composto espirocíclico, neste caso un espiro-cromano, constituído por dous aneis unidos unicamente por un átomo de carbono (carbono espirocíclico). Os compostos espirocíclicos posúen un bo equilibrio entre rixidez e flexibilidade conformacional. Isto permite a ese tipo de moléculas non ter problemas de absorción e permeabilidade, típicos das conformacións máis flexíbeis. (Chupakhin, et al. 2019). No ámbito da química medicinal as estruturas espirocíclicas teñen un papel importante na investigación e desenvolvemento de novos fármacos. Para alén da maior facilidade de absorción anteriormente referida, a súa estrutura tridimensional ríxida permite, en moitos casos,

maior selectividade para os obxectivos moleculares relevantes. Tamén son importantes para modular outras propiedades importantes dos fármacos, tais como a solubilidade en auga, o log P ou a estabilidade metabólica. En relación á solubilidade en auga, a presenza do carbono  $sp^3$  do espirociclos fai que se agarde que a solubilidade séa maior que, como no exemplo anterior, unha molécula semellante formada por aneis aromáticos planos (Zheng e Tice 2016).

Para obter unha visión mais completa da reactividade que se vai estudar recórrase á química computacional para investigar o comportamento dos sistemas a nivel molecular. A aplicación dos métodos de modelización computacional permite investigar diferentes propiedades e comportamentos moleculares como poden ser (Suárez 2012):

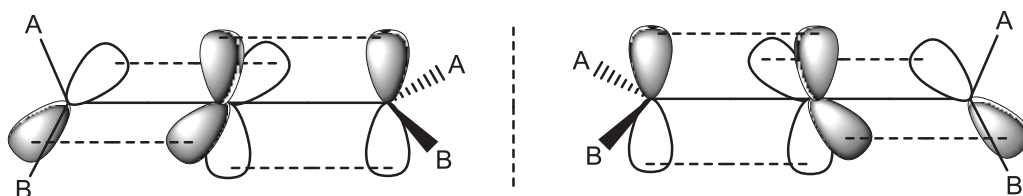
- Xeometría molecular: non só distancias e ángulos de enlace, tamén é posíbel caracterizar a forma e as dimensións de todo tipo de moléculas e macromoléculas, facéndoo, ademais, para conxuntos de confórmeros representativos.
- A enerxía de todos os tipos de especies químicas, incluíndo intermediarios, estados de transición, estados excitados, etc. É posíbel, ademais, estimar distintos tipos de propiedades termodinámicas, tanto en fase gasosa coma en fases condensadas.
- A reactividade química. Pode ser cuantificada en forma de índices de reactividade con axuda da química computacional. Tamén é capaz de determinar a xeometría e estabilidade relativa dos intermediarios e estados de transición da reacción, o que quere dicir, caracterizar o mecanismo da reacción. Ademais, a química computacional dispón de ferramentas para o cálculo de todo tipo de parámetros cinéticos como constantes de velocidade, efectos cinéticos isotópicos, seccións eficaces de reacción, factores de efecto de túnel, etc.
- Propiedades espectroscópicas, mais tamén de todo tipo de propiedades eléctricas e magnéticas de moléculas individuais. A química computacional predí de rutina os espectros IR, UV e RMN, sendo en moitos casos unha ferramenta indispensable para a correcta interpretación/atribución dos datos experimentais.

- Propiedades físicas das fases condensadas e materiais. A descrición correcta das interaccións intermoleculares é posíbel afrontala con éxito con axuda de varios métodos.

## 2. Reactividade dos alenos

Inicialmente, os alenos eran compostos que se consideraban moi inestábeis, por iso eran vistos máis como unha curiosidade química. En 1875 Van't Hoff elucidou a estrutura química dos alenos, non obstante, debido á súa suposta inestabilidade non foron considerados compostos de interese. (Van't Hoff 1875). Non foi até 1954 (Jones, Mansfield e Whiting) cando se estudou a súa estrutura e confirmou a súa estabilidade. Actualmente son coñecidos preto de 150 produtos naturais que conteñen alenos na súa estrutura, o que fai que xa non se poidan considerar simplemente unha curiosidade (Hoffmann-Röder e Krause 2004, INDILI 2016).

Debido á súa estrutura de dous orbitais  $\pi$  consecutivos e perpendiculares entre si, se estes fosen asimetricamente substituídos, os alenos presentan isomería óptica (Figura 2), o que fai que sexan estruturas moi útiles na síntese de compostos orgánicos. Os tipos de reaccións nas que poden participar son moi variadas: reaccións radicalares, adicións nucleofílicas, hidrometilacións, etc. A súa natureza fai que poidan actuar como dipolo ou dipolarófilo, polo que participan en innúmeras reaccións de cicloadición, concretamente na reacción que vai ser estudada neste traballo, a reacción de cicloadición [3+2].

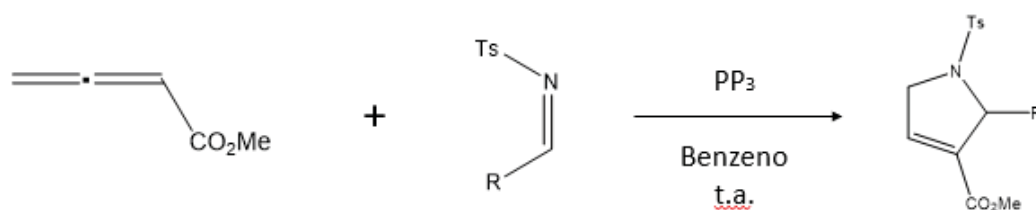


**Figura 2.** Sistema  $\pi$  de un aleno e representación do par de enantiómeros derivado da substitución asimétrica de A e B.



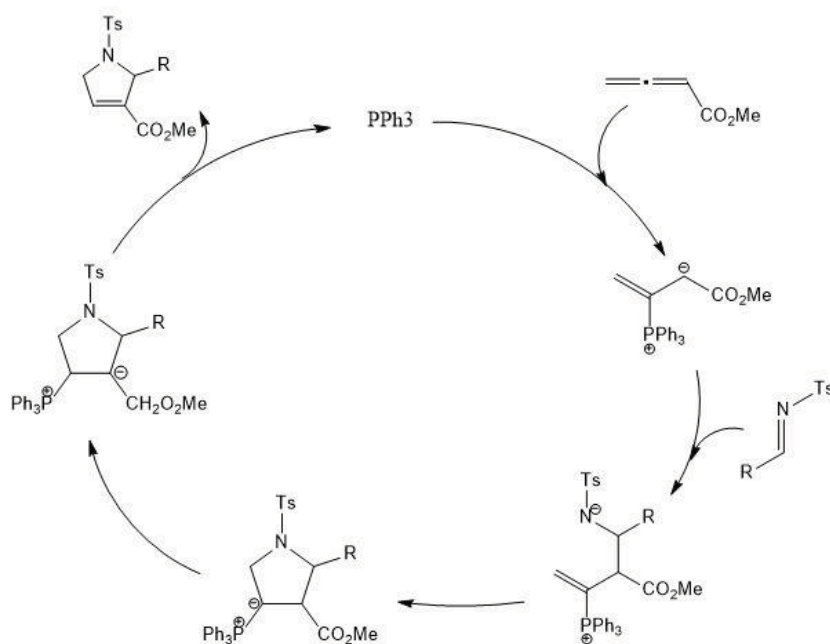
### 3. Reacción de cicloadición [3+2] formal de alenos con iminas

En 1997, Xu e Lu (Xu e Lu 1997) describiron a primeira reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre alenos e iminas catalizada por trifenilfosfina. Esta reacción de cicloadición [3+2] formal conduciu á formación de aneis de cinco membros a partir de alenoatos e iminas tosilada (Esquema 2). O mecanismo proposto por Xu e Lu está ilustrado no Esquema 3. Nese momento abriuse unha porta para a síntese de heterociclos de nitróxeno, particularmente eficiente se a imina está enlazada a un grupo aromático. Anteriormente (Zhang e Lu 1995) xa tiñan investigado outras reaccións de cicloadición [3+2] de alenos con dipolarófilos de carbono, alquenos e alquinos, catalizada por fosfinas, o que se lle chamaría “reacción de Lu.” O resultado nestes casos tamén é un anel de cinco membros, neste caso constituído por cinco átomos de carbono, polo que a reacción tamén é coñecida por “cicloadición [3+2] de Lu” (Wei e Shi 2017)



**Esquema 2.** Reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alenoato e iminas tosiladas (Xu e Lu 1997).

Dende o descubrimento, foron moitos os grupos de investigación que tentaron desenvolver esta reacción. En 2005 (Zhu, Henry e Kwon, Zhao e Shi) usaron a cicloadición [3+2] de Lu para sintetizar derivados da pirrolidina. Os rendementos obtidos para esta reacción eran moi altos, mais iso só acontecía cando a imina era unha aril imina, porque as alquil iminas descompóñense rapidamente por hidrólise. Non foi até 2011 (Sampath, Lee e Loh) cando se conseguiu formar dihidropirrois con rendementos satisfactorios. Partiron de un alquinoato, que isomeriza rapidamente a un alenoato en presenza dunha fosfina, como substrato da reacción (Wei e Shi 2017).

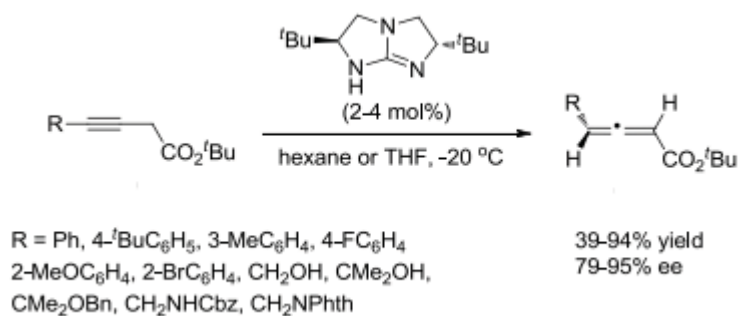


**Esquema 3.** Mecanismo proposto para a reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre un alenoato e iminas tosiladas (Xu e Lu 1997).

## 4. Métodos de síntese de alenos

### 4.1. Isomerización de alquinos

A isomerización de alquinos en medio básico é dende fai moito tempo un método directo de obtención de alenos. En 2000 (Oku, et al.) foi reportado un catalizador de transferencia de fase quiral que promovía esta isomerización, co inconveniente de que a enantioselectividade dos alenos obtidos era baixa. Máis tarde, Tan et al. (2009) descubriron unha reacción de isomerización catalizada por unha base de Brønsted, obtendo alenoatos quirais cun exceso enantiomérico do 79-95% (Esquema 4). A grande desvantaxe deste proceso é que os alenos obtidos eran inseparábeis dos alquinos que quedaban sen reaccionar (Chu, Zhang e Wang 2017).



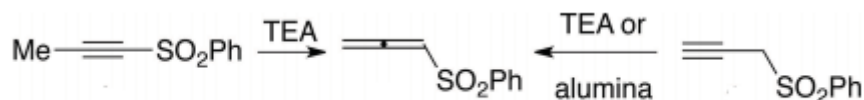
**Esquema 4.** Isomerización dun alquino catalizado por unha base de Brønsted (Chu, Zhang e Wang 2017).

Dous anos despois, Inokunha et al. (2011) describiron a isomerización altamente enantioselectiva de alquinoatos a alenoatos (Esquema 5). Para solucionar o problema de separar os alquinos que non reaccionaron dos alenos formados, desenvolveron unha isomerización e cicloadición en fervenza para producir compostos quirais máis avanzados sen unha perda significativa de enantioselectividade (Chu, Zhang e Wang 2017).



**Esquema 5.** Isomerización enantioselectiva de alquinoatos a alenoatos en presenza de un catalizador (CAT) (Chu, Zhang e Wang 2017)

Un caso concreto é a síntese de sulfonas alénicas, que son moi útiles en reaccións de cicloadición. O primeiro en reportar isto foi Stirling (1964), que observou que dous alquinos diferentes isomerizaban lixeiramente para un aleno en medio básico (Esquema 6). Esta reacción permite a síntese directa de sulfonas alénicas a partir de haloxenatos de proparxílicos oxidados a sulfonas (Yadav e Menon 2020).

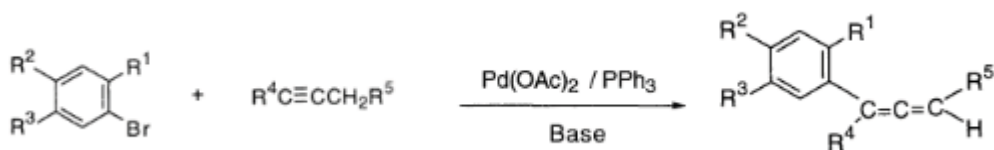


**Esquema 6.** Isomerización en medio básico de dous alquinos para unha sulfona alénica (Tata, Hampton e Harmata 2017)

## 4.2. Eliminación de $\beta$ -Hidruro de triflatos enólicos

A eliminación de  $\beta$ -hidruro dun alquilo metálico ou un complexo alcóxido é unha reacción elemental en catálise que é aproveitada na industria en transformacións como polimerización de alquenos, acoplamentos Mizoroki-Heck ou o proceso de Wacker entre outros. Os formatos e carboxilatos metálicos tamén sofren este tipo de eliminación para producir  $\text{CO}_2$  e hidruros metálicos (Rekhroukh, et al. 2016).

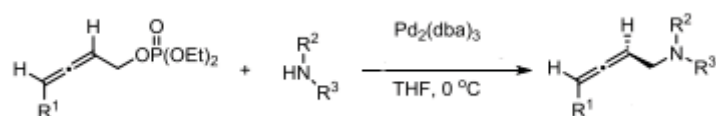
Pivsa-Art *et al.* (1997) reportaron que se podía sintetizar alenos a partir de reaccións de acoplamento, catalizadas por Pd, de dialquilacetilenos e bromuros de arilo por un proceso de eliminación de  $\beta$ -hidruro dun intermediario de vinil paladio a altas temperaturas (Esquema 7). Máis recentemente, Crouch *et al.* (2013) conseguiron desenvolver unha eliminación asimétrica catalizada por Pd para a síntese de alenoatos quirais. Ao contrario que a anterior reacción mencionada (Pivsa-Art, et al. 1997) esta pode ser realizada a temperatura ambiente, o que permite evitar a racemización *in situ* aleno quiral deficiente en electróns (Ye e Ma 2014).



**Esquema 7.** Formación de un aleno arílico a por  $\beta$ -H eliminación catalizada por paládio (Pivsa-Art, et al. 1997).

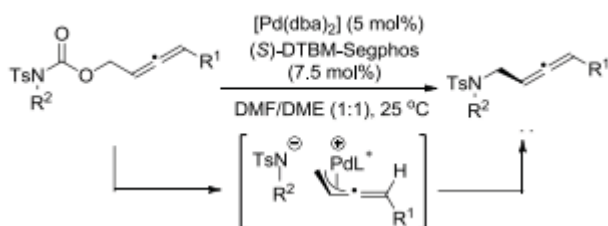
### 4.3. Funcionalización enantioselectiva de alenos racémicos

Este método é unha boa aproximación para sintetizar alenos con exceso enantiomérico. En 2005 (Imada, et al. 2005) foi reportada a aminación e imidación asimétrica, catalizada por Pd, de 2,3-alenil fosfatos con nucleófilos de nitróxeno para obter derivados da 2,3-alenilamina con un exceso enantiomérico do 76-97% (Esquema 8). Para obter os maiores niveis de enantioselectividade xeralmente é requirido un substituínte volumoso no aleno ( $R^1$ ) (Chu, Zhang e Wang 2017).



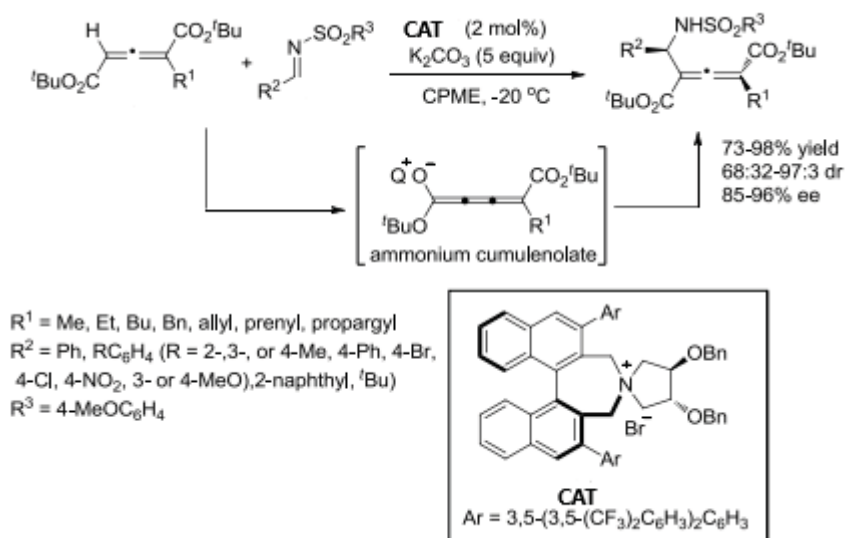
**Esquema 8.** Formación dun derivado da 2,3-alenilamina asimétrica catalizada por Pd (Imada, et al. 2005).

En 2013 (Wan e Ma), foi desenvolvida unha aminación asimétrica catalizada por Pd  $\pi$ -alílico de *N*-tosilcarbamatos para obter aminas alénicas con un exceso enantiomérico do 91-97% (Esquema 9). Coma no caso anterior (Imada, et al. 2005) é preciso un substituínte volumoso na fracción alénica ( $R^1$ ) para obter enantioselectividades altas (Chu, Zhang e Wang 2017).



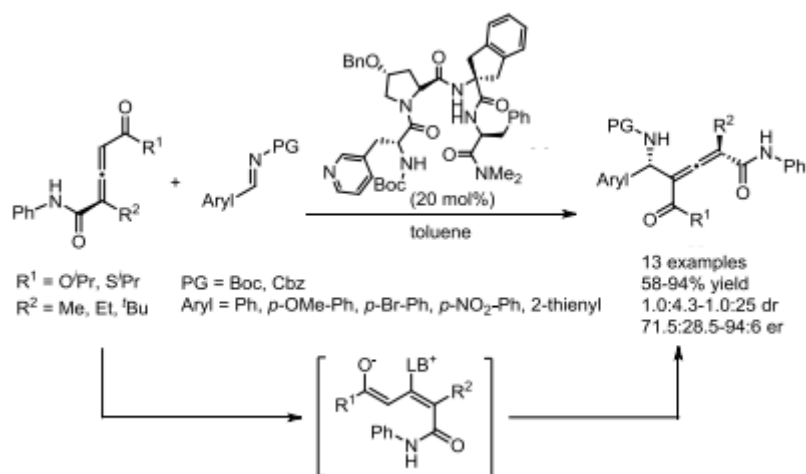
**Esquema 9.** Aminación asimétrica de *N*-tosilcarbamatos para obter aminas alénicas catalizada por Pd (Wan e Ma 2013).

O verdadeiro desafío é a obtención de alenos quirais tetra-substituídos. En 2013 Hassimoto *et al.* (Hashimoto, *et al.*), descubriron un catalizador de transferencia de fase para xerar alenos tetra-substituídos quirais (Esquema 10).



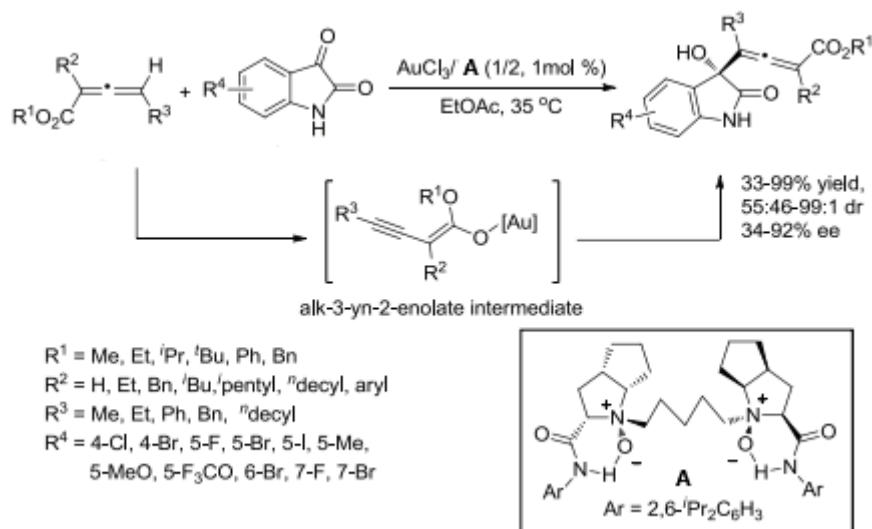
**Esquema 10.** Síntese dun aleno quiral tetrasubstituído catalizado por un catalizador (CAT) (Hashimoto, *et al.* 2013).

Máis tarde, Mbofana e Miller *et al.* (2014) desenvolveron unha catálise baseada en enlaces peptídicos para a adición diastereo- e enantioselectiva de ésteres alénicos a N-aciliminas (Esquema 11). Foron xerados alenos tetra-substituídos con un exceso enantiomérico do 43-88%. Os autores apuntan a que o mecanismo de reacción envolve unha catálise nucleófila análoga á dun mecanismo do tipo Morita-Baylis-Hillman, que xa foi mencionado mais arriba (Chu, Zhang e Wang 2017).



**Esquema 11.** Formación de alenos quirais tetra-substituídos en base a enlaces peptídicos (Mbofana e Miller 2014).

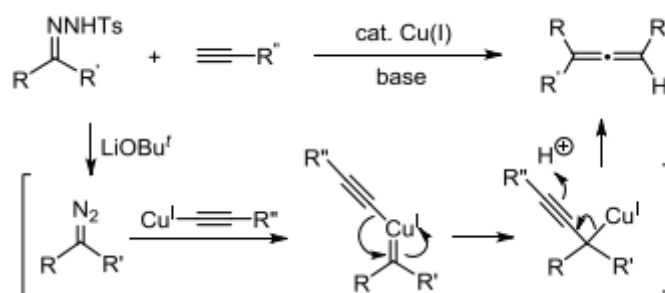
En 2016 (Fenge et al.) foi reportada a adición aldólica diastereo- e enantioselectiva de ésteres alénicos e isatinas para xerar carbinol-alenoatos tri e tetra-substituídos quirais, cun exceso enantiomérico do 34-92% (Esquema 12). Esta reacción ten como limitación a baixa enantioselectividade dos produtos obtidos (Chu, Zhang e Wang 2017).



**Esquema 12.** Reacción de adición aldólica de ésteres alénicos e isatinas para formar carbinol-alenoatos quirais, catalizados por **A** (Chu, Zhang e Wang 2017).

## 4.4. Acoplamento de compostos diazo

O primeiro método directo de obter alenos substituídos a partir de *N*-tosilhidrazonas e alquinos, con CuI como catalizador (Esquema 13), foi reportado por Wang *et al.* (2011). Este método de acoplamento é moi útil para construír de maneira eficiente estruturas base de alenos a partir de dous compostos fáceis de obter. A pesares disto, era desexábel unha versión asimétrica desta reacción. Máis tarde Lui *et al.* (2015) reportaron a primeira síntese enantioselectiva de alenoatos por acoplamento catalítico asimétrico.



**Esquema 13.** Formación dun aleno a partires dun alquino terminal e un tosilato de imina (Xiao, *et al.* 2011).

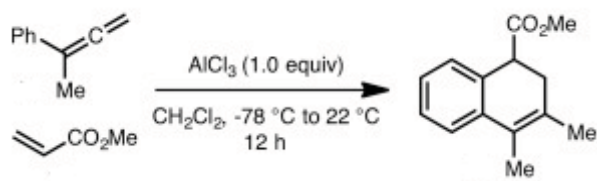
## 5. Cicloadición con alenos

### 5.1. Reacción de Diels-Alder

A reacción de Diels-Alder pode ser levada a cabo cun aleno que actúa como dienófilo e pode ser un bo camiño de síntese de metilenociclohexanos, un bloque de construción moi útil na obtención de terpenoides (Hayakawa, Nishiyama e Kanematsu 1985). Os alenos desactivados son pouco reactivos na reacción de cicloadición [4+2], porén, se se encontran activados por un grupo sulfonilo, participan en reaccións de Diels-Alder en condicións suaves. Có uso de ultrasóns o rendemento destas reaccións pode aumentar considerabelmente (Raj, *et al.* 1998). Debido á natureza dual dos alenos, tamén poden actuar como dienos na reacción de Diels-Alder. No traballo de Conner e Brown (2016) conseguen unha cicloadición [2+2] catalizada por un ácido de Lewis onde o aleno actúa como un dieno. Os alenos cíclicos poden actuar como un dieno tamén en reaccións de Diels-Alder, e debido á tensión dos ángulos de enlace, son moi reactivos (Barber, *et*



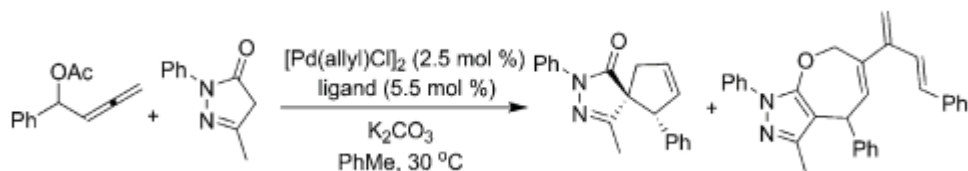
al. 2018). No [Esquema 14](#) pode verse un exemplo de reacción de Diels-Alder onde se forma un anel de seis membros.



**Esquema 14.** Reacción de Diels-Alder de formación dun anel de seis membros (*Conner e Brown 2016*).

## 5.2. Cicloadición [4+1] e [4+3] catalizada por paladio

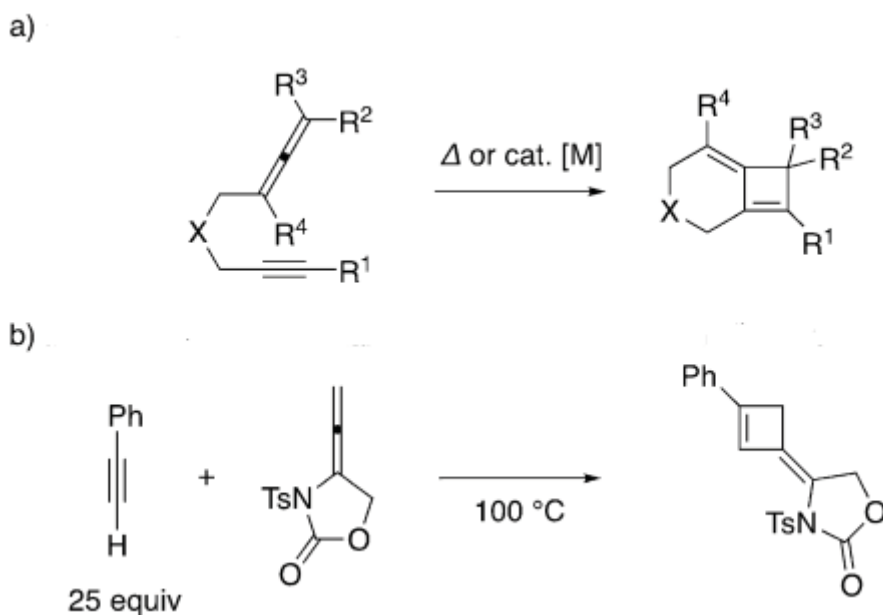
Son dúas reaccións descubertas por Li et al. (2019). Consisten na cicloadición de pirazolonas con intermediarios de butadienil paladio. É a primeira vez que se consegue que un compoñente alénico actúe como 1,4-biselectrófilo e aporta catro átomos na cicloadición. A primeira idea era só a de conseguir unha cicloadición asimétrica [4+1], mais unha modificación no catalizador deu lugar a unha cicloadición [4+3] sen precedentes até ese momento. As dúas reaccións permiten a obtención selectiva de diferentes produtos a partir de dous substratos iguais, apenas modificando os ligandos do catalizador. Unha cuestión de interese na cicloadición [4+1] é a formación de espirociclos, compostos de grande interese farmacolóxico como foi explicado na introdución. No [Esquema 15](#) pode verse a reacción de cicloadición [4+1] e [4+3] catalizada por Pd descuberta por Li *et al.* (2019). A pesares de ser unha reacción innovadora e sen apenas investigar, é unha maneira moi útil de sintetizar aneis de cinco e sete membros.



**Esquema 15.** Cicloadición [4+1] e [4+3] de un aleno pirazol catalizada por Pd, formando aneis de cinco e sete membros (*Li, Deng e Shao 2019*).

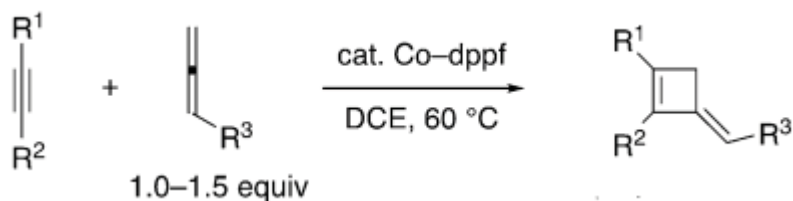
### 5.3. Cicloadición [2+2] de alenos e alquinos

Os derivados do ciclobutano e ciclobuteno son elementos estruturais importantes nos produtos naturais e bioloxicamente activos, así como intermediarios sintéticos versátiles debido á súa reactividade química provocada pola tensión do ciclo. As cicloadicións [2+2] son o camiño máis directo e atómicamente económico para obter ciclos de catro membros, onde o uso de alenos como reactivos insaturados recibiu unha gran atención. Usando alquinos como o outro reactivo insaturado, a cicloadición [2+2] ten como produto final un derivado do ciclobuteno ([Esquema 16a](#)), o que xa ten sido amplamente estudado en reaccións intramoleculares baixo condicións tanto termais como de catálise metálica. No caso das cicloadicións [2+2] intermoleculares, sen embargo, os exemplos son máis escasos e limitados a aquelas que envolven alquinos ou alenos activados baixo condicións termais, como por exemplo o reportado por Tamaru et al. ([1997](#), [2003](#)), que requiría un gran exceso de alquino terminal ([Esquema 16b](#)) ([Ding e Yoshikai 2019](#)).



**Esquema 16.** Reacción de ciclación (a) e cicloadición [2+2] (b) de alquinos con alenos para obter derivados do ciclobuteno ([Ding e Yoshikai 2019](#)).

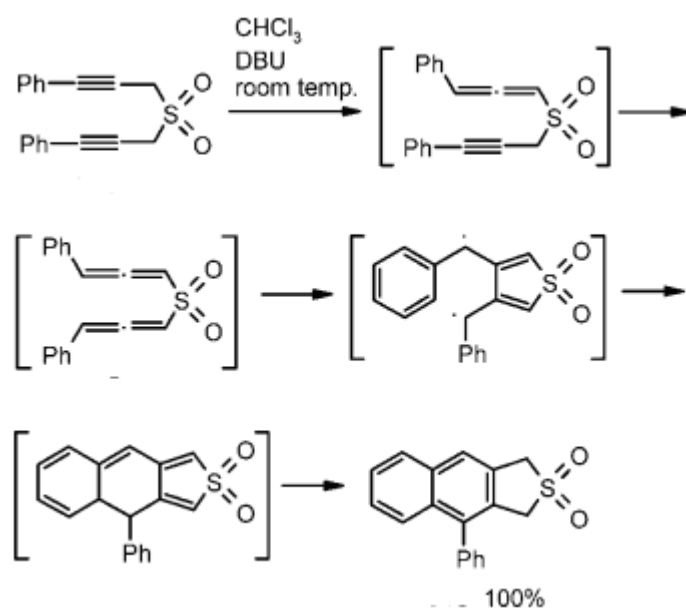
A cicloadición [2+2] intermolecular de alquinos e alenos catalizada por metais de transición era enganosa, até que Ding e Yoshikai (2019) reportaron unha reacción deste tipo usando un catalizador de Co/fosfina (Esquema 17). A reacción foi realizada con éxito tanto con alquinos non terminais como tamén alenos mono e di-substituídos, presentando unha alta rexioseletividade.



**Esquema 17.** Cicloadición [2+2] de alquinos e alenos catalizada por un complexo de Co/fosfina para obter derivados do ciclobuteno (Ding e Yoshikai 2019).

#### 5.4. Ciclacións de sulfonas bis(alénicas)

As sulfonas bis(alénicas) son estruturalmente interesantes porque sofren un variado número de reaccións complexas e inesperadas de ciclación, cicloadición e Claisen entre outras. Dúas vantaxes no uso do grupo sulfona como substituínte do aleno son activar o aleno por ser un grupo atractor de electróns (aumenta a reactividade) e tamén



**Esquema 18.** Reacción de cicloadición con formación de dous aneis a partir de unha sulfona bis(alénica).

pode ser facilmente removido por diversos métodos de desulfonación. As sulfonas bis(alénicas) teñen interese porque foi descuberto que presenta unha forte capacidade de quebrar as cadeas de ADN, o que fai que teña potencial como anticanceríxeno. Esta estrutura pódese conseguir por interconversión dun alquino como foi explicado mais arriba. Un exemplo deste tipo de reaccións é representada no [Esquema 18 \(Back, Clary e Gao 2010, Tata, Hampton e Harmata 2017\)](#).

## 6. Métodos computacionais

A química computacional serve para predicir, en principio, o comportamento de calquera composto químico. Non obstante, Dirac (1929) dixo que “A aplicación exacta das leis dá orixe a ecuacións moi complexas para seren resolvidas.” A complexidade das funcións de onda dun sistema cuántico crece exponencialmente co número de partículas, o que fai inviábel que os ordenadores poidan simular de maneira exacta os sistemas cuánticos de maneira eficiente. Décadas despois, Feynman (1982) suxeriu unha solución a este problema: para poder facer unha boa simulación da natureza o mellor é usar un equipamento cuántico. O desenvolvemento de ordenadores cuánticos levou trinta anos, polo que en breve poderase comprobar se a predición de Feynman foi acertada gracias aos novos avances.

A predición do estado de transición pode ser levada a cabo por métodos computacionais. Existen de tres tipos: empíricos, semi-empíricos e non empíricos. Escollerase un deles dependendo das necesidades. Na táboa do [Anexo I](#) aparecen representadas, resumidamente, as diferenzas a nivel xeral dos diferentes tipos de métodos.

## 6.1. Non empíricos

Son aqueles onde as expresións proveñen directamente dos principios teóricos. O custo computacional requirido é moi elevado, mais nos casos onde se require unha precisión maior é necesario recorrer a eles. Os mais usados son:

- *Ab initio*: neste método resolve-se de maneira aproximada a ecuación de Schrödinger para obter a enerxía e a función de onda electrónicas do sistema de interese. Ten ese nome porque non emprega ningunha información empírica que non seá a das constantes físicas fundamentais ( $h$ ,  $e$ , ...). Pártese do método variacional de Hartree-Fock (HF) de cálculo de orbitais moleculares (Suárez 2012). Este método de campo autoconsistente está baseado na aproximación de átomos de tipo hidróxeno (un só electrón) onde o movemento de cada electrón no campo efectivo de todos os outros electróns vén dado pola ecuación de Schrödinger para unha partícula (Gobato, Gobato, et al. 2019).

- *DFT*: foi desenvolvido inicialmente por Kohn e Hohenberg (1964) e posteriormente por Kohn e Sham (1965). O que diferencia principalmente o método de DFT dos métodos semi-empíricos e *ab initio* é que require unha magnitude observábel (a densidade electrónica) para determinar as propiedades para o estado fundamental de sistemas polieletrónicos, e non a función de onda polieletrónica.

A aproximación baseada en DFT inclúe as aproximacións de densidade local de spin e as de gradiente. Son usadas amplamente e con suceso para predicir, comprender e deseñar fenómenos físicos e químicos asociados a moléculas e materiais (Pederson e Baruah 2015).

Os métodos HF e DFT difiren na maneira como lidan coa interacción electrón-electrón. Porén, ambos teñen aproximacións en común, que son as seguintes (Cejka e van Bekkum 2005):

- Adoitan un Hamiltoniano non relativístico.
- É usada a aproximación de Born-Oppenheimer que separa os graos de liberdade dos núcleos e electróns.

- A función de onda monoelétrica é expresada como combinación linear de funcións de un conxunto de bases e úsase o principio variacional. Pode utilizarse o mesmo conxunto de bases para os métodos HF e DFT.
- O número de electróns considerado pode ser reducido trocando os electróns do core por un pseudo-potencial.

Neste traballo úsase o método B3LYP (Becke 1988, Becke 1993, Lee, Yang e Parr 1988), co conxunto de bases 6-31G\*\*. O primeiro número desta nomenclatura indica o número de primitivas que se utilizan na función do core (6). O número despois do guiño indica o número de primitivas usadas nas funcións de valencia. O primeiro asterisco quere dicir que se engaden un conxunto de funcións d para polarizar as funcións p e o segundo, implica as funcións p en H e He (Cramer e Bickelhaupt 2013).

## 6.2. Semi-empíricos

Están baseados no método variacional de Hartree-Fock, mais utilízanse parámetros empíricos e aproximacións (ou omisión) das interaccións electrónicas, que son as responsábeis da maior parte do custo computacional nos métodos non-empíricos. Úsanse amplamente en situacións onde o tamaño do composto a estudar fai o cálculo por DFT ou *ab initio* intratábel (por exemplo, unha molécula de mais de 200 átomos) (Patrascu, et al. 2019).

Os cálculos semi-empíricos son case tan rápidos coma os de mecánica molecular, sendo posíbel realizar cálculos en sistemas de millares de átomos. A súa fiabilidade é baixa, sobre todo cando son estudadas moléculas pouco representativas como, por exemplo, metais de transición e/ou cando se estudan propiedades que non se tiveron en conta na parametrización (Suárez 2012).

O método que se usa neste traballo é o Modelo Paramétrico 3 (PM3). Foi desenvolvido a partir do Modelo de Austin 1 (AM1), partindo da supresión da sobreposición diferencial atómica. A diferenza é que cada átomo ten limitadas dúas funcións gaussianas, a metade que no AM1. Esta optimización permite unha procura eficiente do parámetro espazo e o uso dunha maior cantidade de datos (Cramer e Bickelhaupt 2013).

### 6.3. Empíricos ou mecánica molecular

Os métodos de mecánica molecular están baseados nos seguintes principios (Gobato e Heidari 2018):

- Os núcleos e electróns están agrupados en partículas atómicas.
- As partículas atómicas son esféricas (o raio é obtido teoricamente ou experimentalmente) e teñen carga neta (obtéñense da teoría).
- As interaccións están baseadas en molas e potenciais clásicos e deben ser atribuídas previamente a un grupo específico de átomos.
- As interaccións determinan a distribución espacial das partículas atómicas e as súas enerxías.

Neste tipo de métodos estimase a variación na enerxía potencial dun sistema molecular como consecuencia de pequenas variacións nas distancias e ángulos de enlace e, sobre todo, nas alteracións conformacionais e a formación/rotura de interaccións intermoleculares. A súa formulación práctica require a adopción *a priori* de potenciais de interacción que conteñen parámetros optimizados a partir de información experimental e teórica. A grande vantaxe é a rapidez dos cálculos, facendo posíbel modelar sistemas con millares e centenas de millares de átomos. Os métodos moleculares permiten simular o comportamento dinámico e as propiedades termodinámicas das fases condensadas, mais non proporciona ningunha información ou propiedade electrónica e o seu ámbito de aplicación está determinado polos potenciais e parámetros empregados (Suárez 2012).

Para determinar a enerxía total pode usarse unha expresión matemática que dependa da enerxía dun sistema nas coordenadas das súas partículas (campo de forzas). Esta é obtida a partir da suma de diferentes enerxías: elongación (str), distorsión angular (bend), e torsión (tor) dentro das interaccións intramoleculares; Van der Waals (VdW) e electrostáticas (el) nas interaccións intermoleculares (Xu, et al. 2018, González 2011):

$$E_T = E_{str} + E_{bend} + E_{tor} + E_{VdW} + E_{el}$$

Normalmente é eliminado, mais tamén pode ser incluído outro termo de acoplamento entre as cinco contribucións enerxéticas ( $E_{\text{cross}}$ ). Existen moitos campos de forzas dispoñíbeis na literatura, con diferentes graos de complexidade e orientados para todo tipo de sistemas. Poden ser clasificados normalmente en tres categorías, dependendo do nivel de sofisticación: clase I, II e III (Xu, et al. 2018).

-Clase I. Son os campos de forza mais simples. Para a elongación e deformación angular soen usarse funcións harmónicas. As interaccións intermoleculares son estudadas usando potenciais electrostáticos de Coulomb, e o termo de acoplamento é eliminado. Ten un custo computacional moi baixo e pode modelar sistemas grandes, ao redor dos millares de átomos, como proteínas. Exemplos: CHARMM, AMBER e OPLS.

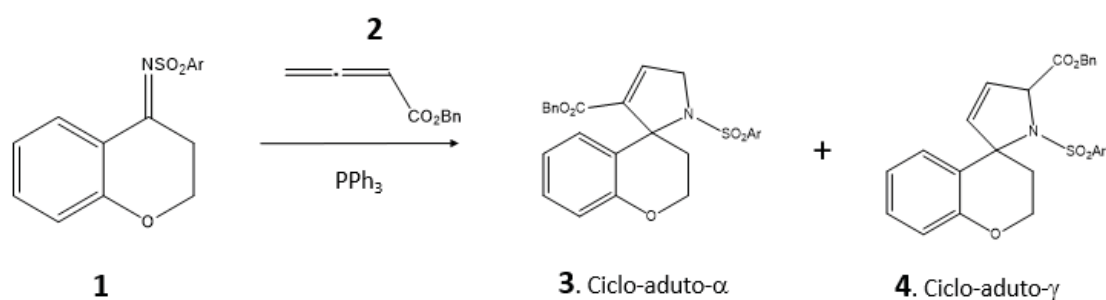
-Clase II. Os campos de forzas usan funcións mais sofisticadas e os termos de acoplamento son incluídos. Normalmente son parametrizados para reproducir propiedades moleculares concretas, como poden ser xeometrías e frecuencias vibracionais. Isto implica un aumento do custo computacional. Exemplos: MM3 e CFF.

-Clase III. Os campos de forzas inclúen efectos de polarización e hiperconxugación, o que implica custos computacionais maiores. Exemplos: versións polarizábeis de AMBER, OPLS e AMOEBA.



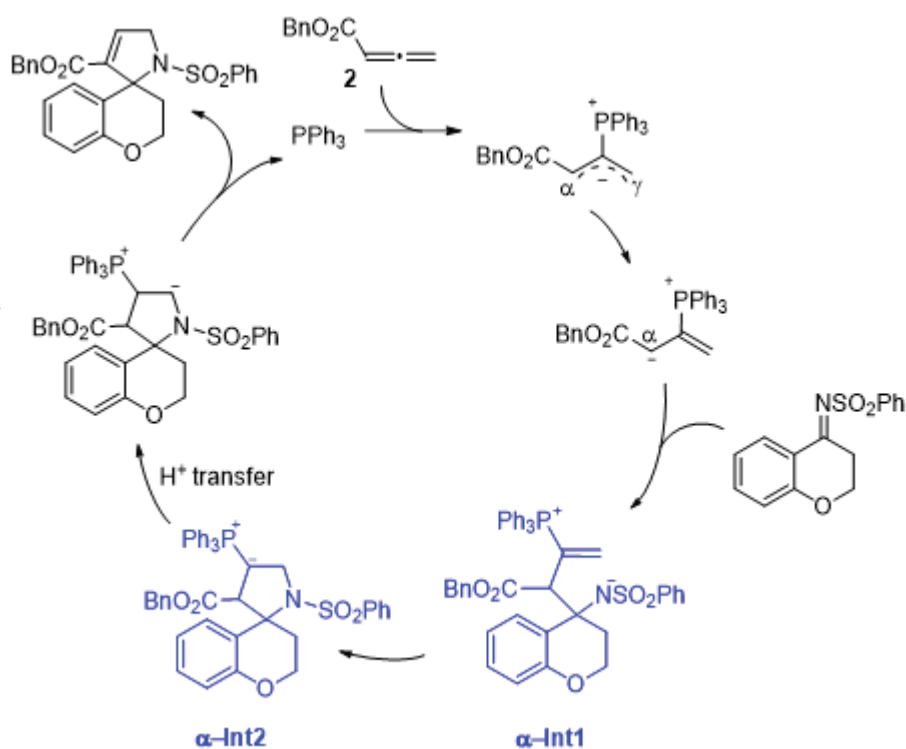
## 7. Resultados e discusión

A reacción global que se pretende estudar (**Esquema 19**) é cicloadición [3+2] formal do iminocromano **1** co alenoato **2** en presenza de trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ). Esta reacción pode conducir á formación de dous ciclo-adutos espirocíclicos, o ciclo-aduto- $\alpha$  **3** e o ciclo-aduto- $\gamma$  **4** resultantes do ataque ás posicións  $\alpha$  ou  $\gamma$  do 1,3-dipolo xerado *in situ*.



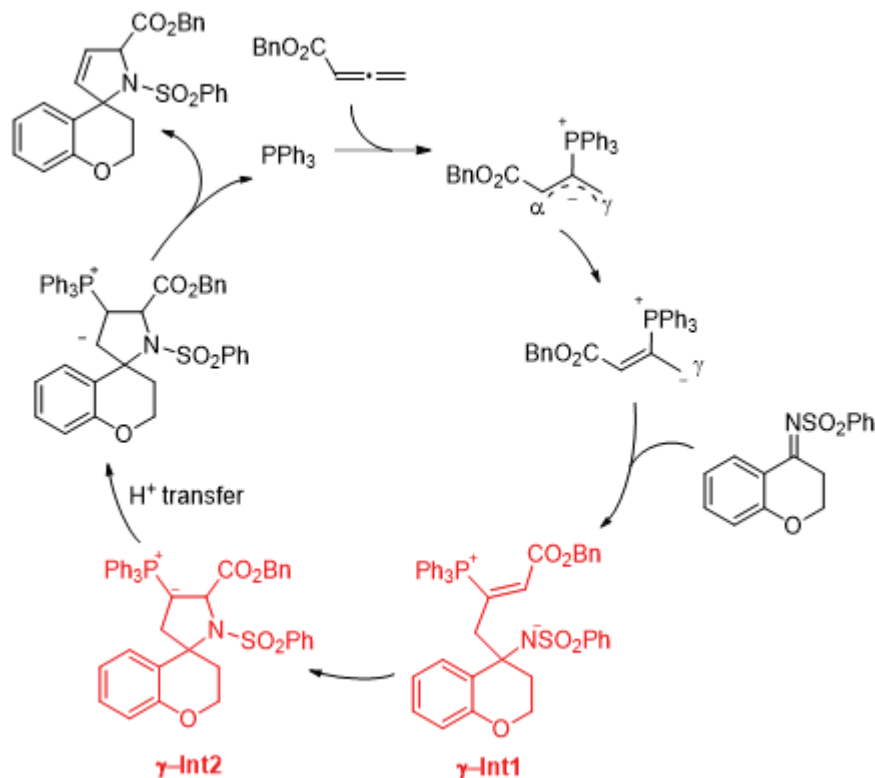
**Esquema 19.** Reacción global de cicloadición con formación de dous ciclo-adutos posibles.

Para poder predicir a estrutura do produto final é necesario determinar os estados de transición que participan directamente do proceso de ciclación. Existen dous posibles



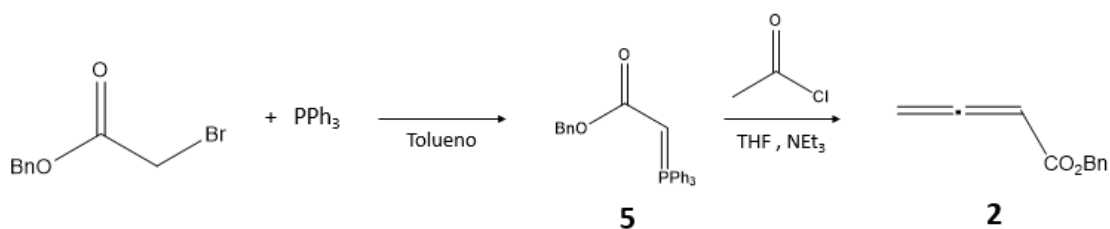
**Esquema 20.** Mecanismo de reacción (ataque  $\alpha$ ).

ataques do iminocromano sobre o aleno, en posición  $\alpha$  ou  $\gamma$  ao grupo carbonilo. As estruturas dos estados de transición aparecen nos [Esquema 20](#) (a cor azul no ataque  $\alpha$ ) e [Esquema 21](#) (en vermello no ataque  $\gamma$ ).



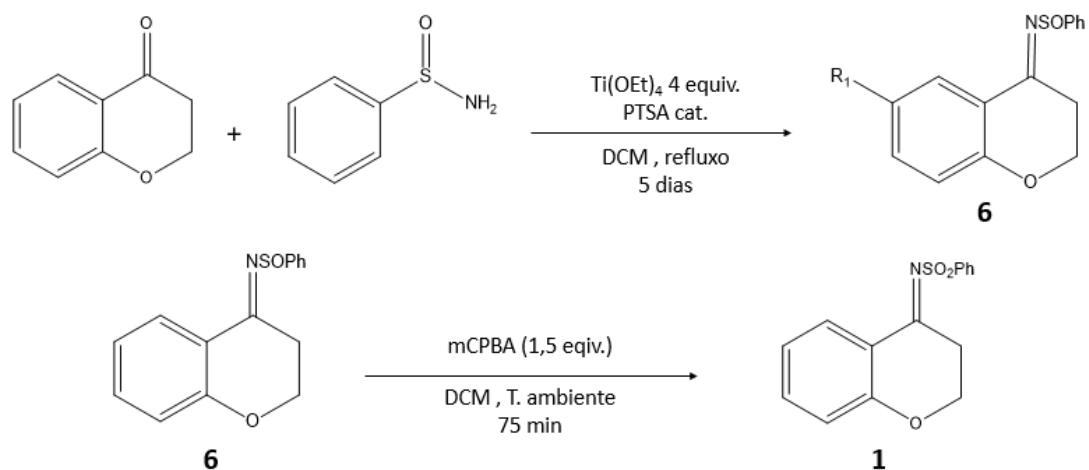
**Esquema 21.** Mecanismo de reacción (ataque  $\gamma$ ).

A síntese do buta-2,3-dienoato de bencilo (**2**) está ilustrada no [Esquema 22](#). O ileto de fósforo **5** é preparado por reacción do bromoacetato de bencilo con trifetilfosfina ( $\text{PPh}_3$ ) en tolueno á temperatura ambiente. A reacción do ileto de fósforo **5** con cloruro de acetilo en THF na presenza de trietilamina conduce á formación do aleno **2**.

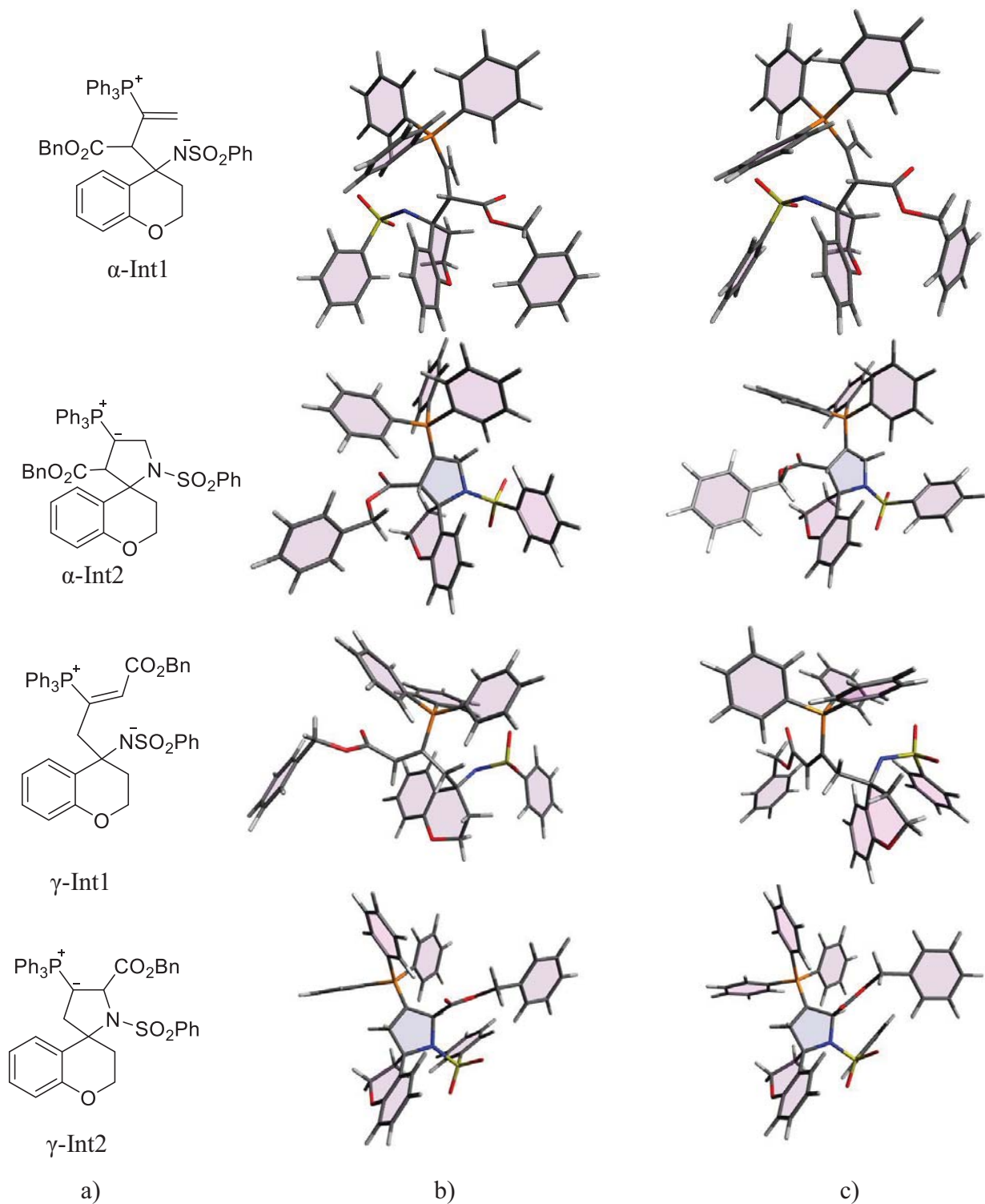


**Esquema 22.** Reacción de formación dun alenoato en presenza de trifetilfosfina.

A síntese do iminocromano **1** (Esquema 23) é feita a través da reacción da cromanona con benceno sulfonamida na presenza de  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  e dunha cantidade catalítica de ácido para-toluenosulfónico (PTSA) en diclorometano (DCM). O iminocromano **6** será obtido despois de 5 días en condicións de refluxo. Posteriormente a oxidación con ácido *meta*-cloroperbenzóico (mCPBA) en DCM durante 75 min a temperatura ambiente, conducirá á obtención do iminocromano **1**.



**Esquema 23.** Reacción de formación do iminocromano a partir da cromanona con PTSA como catalizador.



**Figura 3.** Estrutura bidimensional das catro moléculas de interese (a); estrutura optimizada ao nivel PM3 (b) e estrutura final despois da optimización ao nivel B3LYP/6-31G\*\* (c). Código de cores: A gris están representados os átomos de carbono, a branco os átomos de hidróxeno, a vermello os átomos de osíxeno, a azul os átomos de nitróxeno, a amarelo os átomos de xofre e a laranxa os átomos de fósforo.

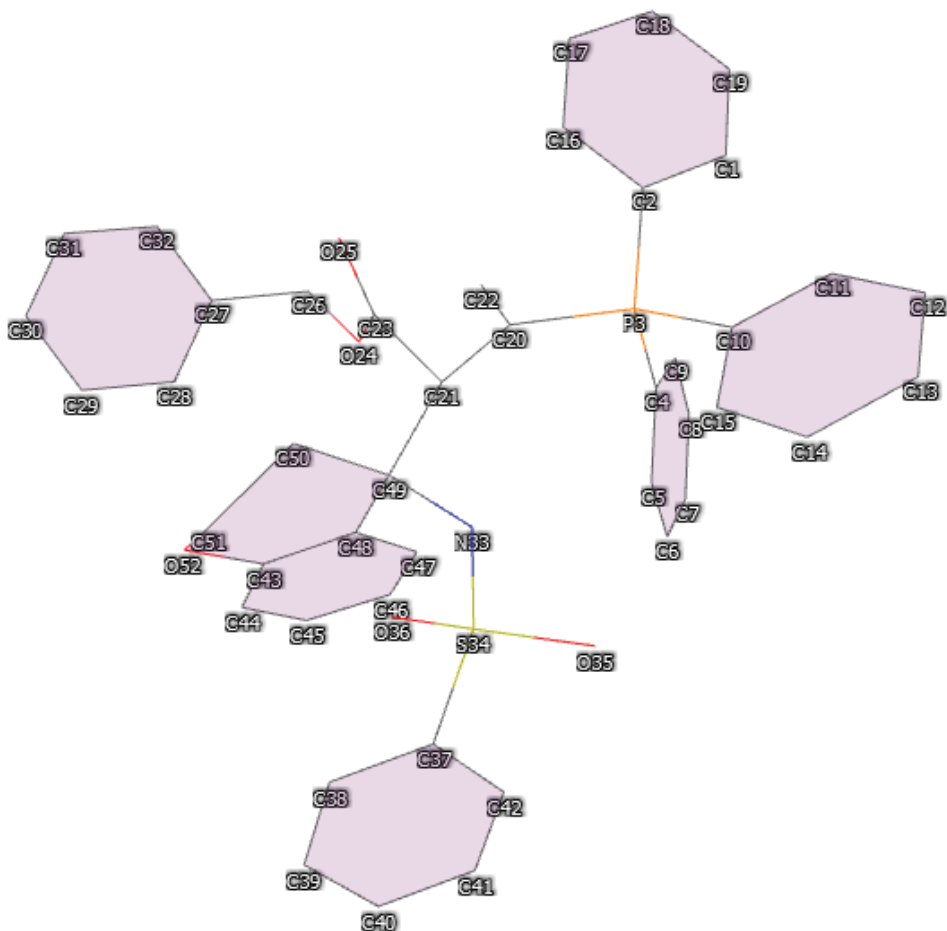
A estruturas das catro moléculas que participaron no proceso de cicloadición, da reacción que se pretende estudar (Figura 3a), foron optimizadas utilizando o método semi-empírico PM3, ver Figura 3b. Posteriormente, eses resultados foron contrastados cos obtidos por optimización ao nivel DFT (Figura 3c), usando o funcional B3LYP (Becke 1988, Becke 1993, Lee, Yang e Parr 1988) e a base de funcións 6-31G(d,p). Todos os cálculos de estrutura electrónica foron realizados usando o programa Gamess (Schmidt, et al. 1993). A visualización das estruturas optimizadas foi feita recorrendo aos programas Molden e Avogadro.

Na Táboa 1 preséntanse os valores de enerxía relativa para cada unha das catro estruturas optimizadas, sexa ao nivel PM3 ou ao nivel DFT.

Nas Táboa 2 a 5 están compilados os valores dos ángulos diedros considerados máis relevantes para caracterizar a estrutura de cada unha das moléculas obtidos ao nivel semi-empírico e ao nivel DFT. As Figura 4 a 7 están representadas as estruturas optimizadas dos catro intermediarios retiradas do programa Avogadro, onde se asinala numericamente cada átomo.

**Táboa 1.** Valores de estabilidade relativa (en termos de enerxía electrónica) obtidos para as catro moléculas de interese despois da optimización ao nivel PM3 e B3LYP/6-31G(d,p)

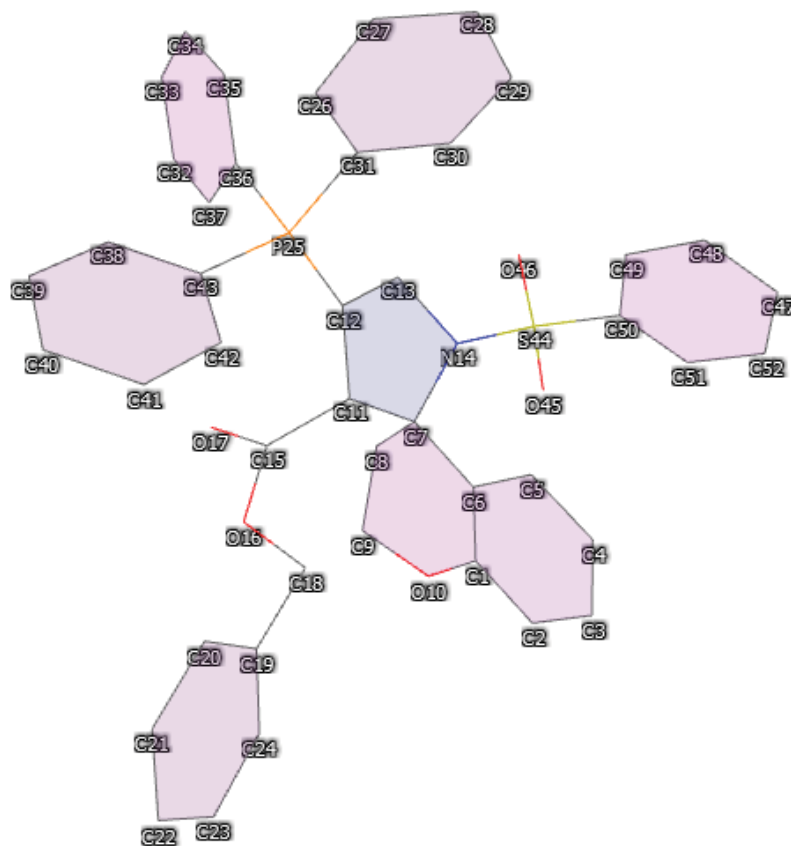
Estrutura	$\Delta E$ (kJ/mol)	
	PM3	B3LYP/6-31G(d,p)
$\alpha$ -Int1	112,9	55,6
$\alpha$ -Int2	16,4	62,9
$\gamma$ -Int1	142,0	48,5
$\gamma$ -Int2	0,0	0,0



**Figura 4.** Estrutura otimizada obtida no programa Avogadro do  $\alpha$ -Int1.

**Táboa 2.** Ângulos diedros máis importantes para a molécula  $\alpha$ -Int1.

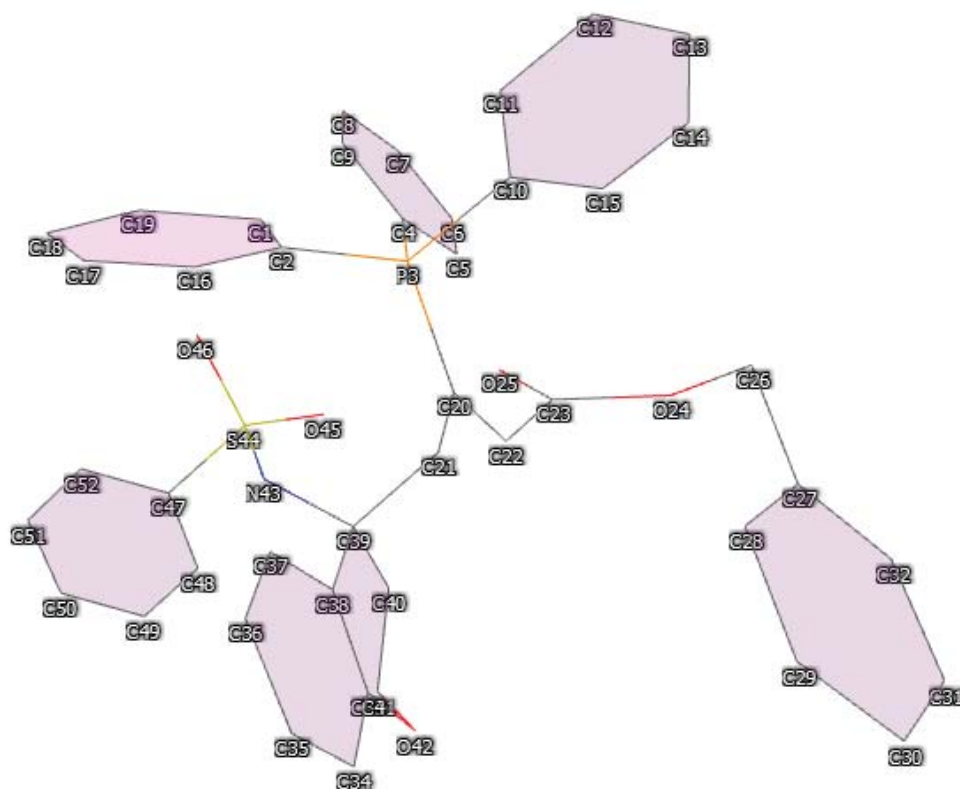
Átomos ( $\alpha$ -Int1)	Ângulo (°)	
	PM3	B3LYP/6-31G(d,p)
1-2-3-20	179	-173
5-4-3-20	-61	-80
11-10-3-20	-149	-122
2-3-20-22	-80	-85
2-3-20-21	104	90
20-21-49-33	-46	-46
21-49-33-34	161	147
49-33-34-37	74	82
33-34-37-38	-99	145
3-20-21-24	-108	-119
20-21-23-24	145	164
21-23-24-26	-178	178
23-24-26-27	-79	-85
24-26-27-28	-44	-72



**Figura 5.** Estrutura otimizada obtida no programa Avogadro do  $\alpha$ -Int2.

**Táboa 3.** Ângulos diedros máis importantes para a molécula  $\alpha$ -Int2.

Átomos ( $\alpha$ -Int2)	Ângulo (°)	
	PM3	B3LYP/6-31G(d,p)
21-20-43-54	-66	69
21-20-43-63	52	51
21-20-43-76	174	173
43-20-19-25	60	59
19-25-27-29	-6	5
25-27-29-30	168	-176
27-29-30-31	-86	-55
21-22-77-86	105	87
22-77-86-87	126	84

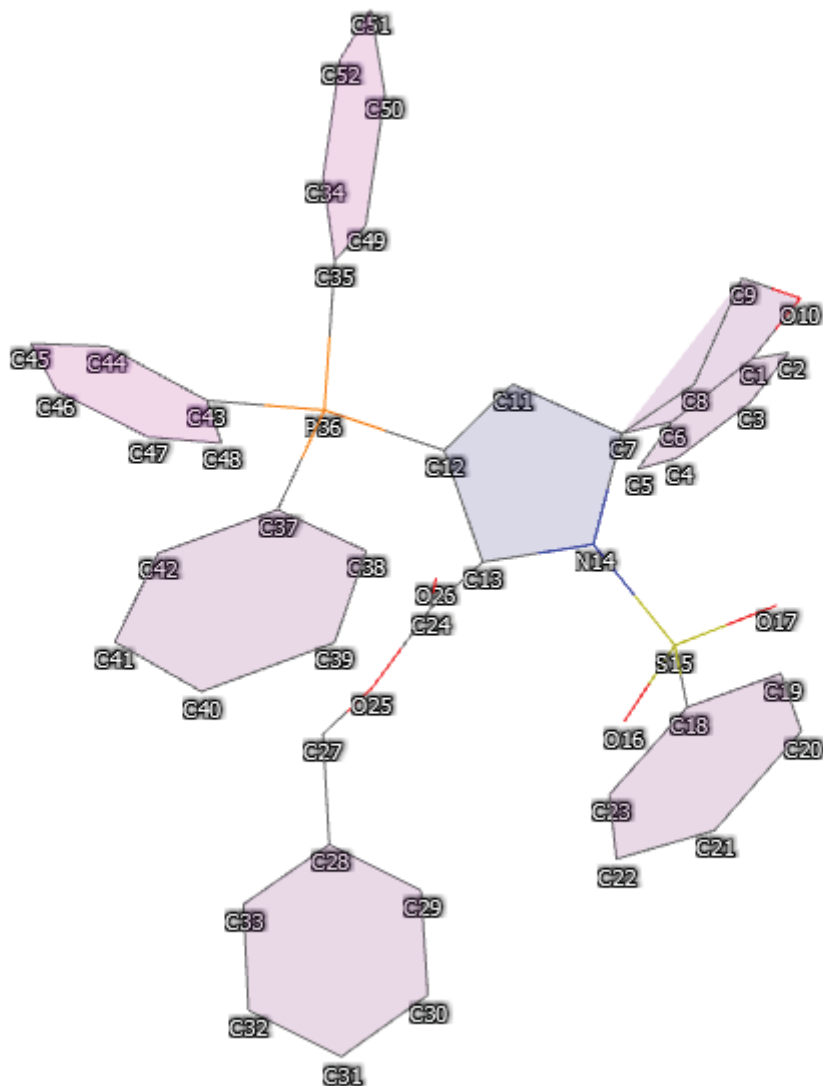


**Figura 6.** Estrutura otimizada obtida no programa Avogadro do  $\gamma$ -Int1.

**Táboa 4.** Ângulos diedros máis importantes para a molécula  $\gamma$ -Int1.

Átomos ( $\gamma$ -Int1)	Ângulo (°)	
	PM3	B3LYP/6-31G(d,p)
25-16-4-35	60	-5
2-3-4-35	86	129
6-5-4-35	-26	-85
3-4-35-36	100	-73
35-36-62-76	78	38
36-62-76-77	70	159
62-76-77-80	109	77
76-77-80-81	-71	-124
4-35-37-38	-4	4
35-37-38-40	-111	165
37-38-40-42	-173	180
38-40-42-43	90	177
40-42-43-44	-102	-101





**Figura 7.** Estrutura otimizada obtida no programa Avogadro do  $\gamma$ -Int2.

**Táboa 5.** Ângulos diedros máis importantes para a molécula  $\gamma$ -Int2.

Átomos ( $\gamma$ -Int2)	Ângulo (°)	
	PM3	B3LYP/6-31G(d,p)
19-20-60-61	-158	-160
19-20-60-59	-37	-40
19-20-60-72	-80	78
24-23-39-41	106	133
23-39-41-43	-170	180
39-41-43-44	173	137
41-43-44-45	-49	-59
23-24-25-28	-53	-61
24-25-28-29	-78	-92

## 8. Conclusións

Os resultados mostran que en termos dos valores dos ángulos as diferenzas entre os métodos PM3 e o método DFT usado son relativamente pequenas, como sería de esperar. Con todo, no que se refire aos ángulos diedros os valores difiren considerabelmente do método semi-empírico para o DFT. Esas alteracións son máis pronunciadas na molécula  $\gamma$ -Int1, aínda que non sexan desprezábais nas restantes tres, o que indica que as estruturas obtidas ao nivel semi-empírico non son mínimos locais na superficie de enerxía potencial destas moléculas ao nivel B3LYP coa base de funcións usada.

De acordo con resultados xa publicados en sistemas semellantes (Cardoso e Soares 2019) sería esperábel que a molécula máis estábel fose a resultante do ataque  $\alpha$ , xa que “a adición do alqueno sobre o carbono  $\gamma$  do dienolato de fosfonio é menos favorábel.” Porén, os resultados da optimización (Táboa 1) mostran que, neste caso, o ataque máis favorábel parece ser o  $\gamma$ . En ambos os niveis de teoría usados a molécula  $\gamma$ -Int2 é a que corresponde ao arranxo máis estábel. Este resultado vén mostrar a necesidade de obter máis información dende o punto de vista experimental que permita elucidar cal é a estrutura preferencialmente formada e así, corroborar ou non as indicacións dadas polos estudos computacionais.

## Conclusiones

Los resultados muestran que en términos de los valores de los ángulos las diferencias entre los métodos PM3 y el método DFT usado son relativamente pequeñas, como sería de esperar. Con todo, en lo que se refiere a los ángulos diedros los valores difieren considerablemente del método semi-empírico para el DFT. Estas alteraciones son más pronunciadas en la molécula  $\gamma$ -Int1, aunque no sean despreciables en las restantes tres, lo que indica que las estructuras obtenidas al nivel semi-empírico no son mínimos locales en la superficie de energía potencial de estas moléculas al nivel B3LYP con la base de funciones usada.

De acuerdo con los resultados ya publicados en sistemas similares (Cardoso e Soares 2019) sería esperable que la molécula más estable fuese la resultante del ataque  $\alpha$ , ya que “la adición del alqueno sobre el carbono  $\gamma$  del dienolato de fosfonio es menos

favorable.” Sin embargo, los resultados de la optimización (Táboa 1) muestran que, en este caso, el ataque más favorecido parece ser el  $\gamma$ . En ambos niveles de teoría usados la molécula  $\gamma$ -Int2 es la que corresponde al intermediario más estable. Este resultado viene a mostrar la necesidad de obtener más información desde el punto de vista experimental que permita elucidar cuál es la estructura que se forma preferencialmente y así, corroborar o no las indicaciones dadas por los estudios computacionales.

## Conclusions

The results show that in terms of the values of the angles the differences between the PM3 and DFT methods are relatively small, as would be expected. Yet, what concerns to the dihedral angles the values differ considerably in the semi-empirical method to DFT. These differences are bigger in the  $\gamma$ -Int2, even if in the other three are not negligible, which indicates that the structures obtained at semi-empirical method aren't local minimums in the surface of potential energy of these molecules at B3LYP level with the basis set used.

According to the results published previously in similar systems (Cardoso e Soares 2019) it would be expected that the molecule more stable was the resulting of the  $\alpha$  attack, because “the addition of the alkene in the  $\gamma$  carbon of the phosphonium dienolate is less favourable.” However, the results of the optimization (Táboa 1) show that, in this case, the most favourable attack seems to be  $\gamma$ . In both theoretical levels used the  $\gamma$ -Int2 seems to be the most stable intermediate. This result evidences that is needed to obtain more experimental information aiming of elucidate the structure formed preferentially and so, corroborate or not the indications obtained in the computational studies.

## Bibliografia

- Abbott, A. P., J. C. Barron, K. S. Ryder, e D. Wilson. "Eutectic-based ionic liquids with metal-containing anions and cations." *Chemistry—A European Journal*, 2007: 13(22), 6495-6501.
- Abbott, A. P., P. M. Cullis, M. J. Gibson, R. C. Harris, e E. Raven. "Extraction of glycerol from biodiesel into a eutectic based ionic liquid." *Green Chemistry*, 2007: 9(8), 868-872.
- Abranches, D. O., M. A. Martins, L. P. Silva, N. Schaeffer, S. P. Pinho, e J. A. Coutinho. "Phenolic hydrogen bond donors in the formation of non-ionic deep eutectic solvents: the quest for type V DES." *Chemical Communications*, 2019: 55(69), 10253-10256.
- Abranches, D. O., R. O. Martins, L. P. Silva, M. A. R. Martins, S. P. Pinho, e J. A. Coutinho. "Liquefying Compounds by Forming Deep Eutectic Solvents: A Case-Study for Organic Acids and Alcohols." *The Journal of Physical Chemistry B*, 2020.
- Afifi, T. H., R. M. Okasha, H. E. Ahmed, J. Ilaš, T. Saleh, e A. S. Abd-El-Aziz. "Structure-activity relationships and molecular docking studies of chromene and chromene based azo chromophores: A novel series of potent antimicrobial and anticancer agents." *EXCLI journal*, 2017: 16, 868.
- Back, T. G., K. N. Clary, e D. Gao. "Cycloadditions and cyclizations of acetylenic, allenic, and conjugated dienyl sulfones." *Chemical reviews*, 2010: 110(8), 4498-4553.
- Barber, J. S., et al. "Diels–Alder cycloadditions of strained azacyclic allenes." *Nature chemistry*, 2018: 10(9), 953-960.
- Baylis, A. B., e M. E. D. Hillman. German Patent. Patente 2155113. 1972.
- Becke, A. D. "Becke's three parameter hybrid method using the LYP correlation functional." *Journal of Chemical Physics*, 1993: 98(492), 5648-5652.
- Becke, A. D. "Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior." *Physical review A*, 1988: 38(6), 3098.

- Bewley, B. R., A. Berkaliev, H. Henriksen, D. B. Ball, e L. S. Ott. "Waste glycerol from biodiesel synthesis as a component in deep eutectic solvents." *Fuel Processing Technology*, 2015: 138, 419-423.
- Cardoso, Ana L., e Maria I.L. Soares. "1,3-dipolar Cycloadditions Involving Allenes: Synthesis of Five-membered Rings." *Bentham Science*, 2019: 3064-3134.
- Cejka, J., e H. (Eds.). van Bekkum. *Zeolites and ordered mesoporous materials: progress and prospects*. Prague, Czech Republic: Gulf Professional Publishing, 2005.
- Cerón-Carrasco, J. P., D. Jacquemin, C. Laurence, A. Planchat, C. Reichardt, e K. Sraïdi. "Solvent polarity scales: determination of new ET (30) values for 84 organic solvents." *Journal of Physical Organic Chemistry*, 2014: 27(6), 512-518.
- Chu, W. D., Y. Zhang, e J. Wang. "Recent advances in catalytic asymmetric synthesis of allenes." *Catalysis Science & Technology*, 2017: 7(20), 4570-4579.
- Chupakhin, E., O. Babich, A. Prosekov, L. Asyakina, e M. Krasavin. "Spirocyclic Motifs in Natural Products." *Molecules*, 2019: 24(22), 4165.
- Conner, M. L., e M. K. Brown. "An unexpected Lewis acid catalyzed Diels-Alder cycloaddition of aryl allenes and acrylates." *Tetrahedron*, 2016: 72(26), 3759-3765.
- Costa, M., T. A. Dias, A. Brito, e F. Proenca. "Biological importance of structurally diversified chromenes." *European journal of medicinal chemistry*, 2016: 123, 487-507.
- Cramer, C. J., e F. M. Bickelhaupt. *Essentials of computational chemistry*. ANGEWANDTE CHEMIE-INTERNATIONAL EDITION IN ENGLISH, 2013.
- Crouch, I. T., R. K. Neff, e D. E. Frantz. "Pd-catalyzed asymmetric  $\beta$ -hydride elimination en route to chiral allenes." *Journal of the American Chemical Society*, 2013: 135(13), 4970-4973.
- Ding, W., e N. Yoshikai. "Cobalt-Catalyzed Intermolecular [2+ 2] Cycloaddition between Alkynes and Allenes." *Angewandte Chemie*, 2019: 131(8), 2522-2526.

- Dirac, P. A. M. "Quantum mechanics of many-electron systems." *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 1929: 123(792), 714-733.
- Feynman, R.P. "Simulating physics with computers." *International Journal of Theoretical Physics*, 1982: 21, 467-488.
- Frías, M., A. C. Carrasco, A. Fraile, e J. Alemán. "A general asymmetric formal synthesis of Aza-Baylis-Hillman type products under bifunctional catalysis." *Chemistry-A European Journal*, 2018: 24 (13), 3117-3121.
- Gobato, R., e A. Heidari. "Infrared Spectrum and Sites of Action of Sanguinarine by Molecular Mechanics and ab initio Methods". *mechanics*, 2018: 30, 34.
- Gobato, R., M. R. R. Gobato, A. Heidari, e A. Mitra. "New nano-molecule kurumi-C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>BeLi<sub>2</sub>SeSi/C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>BeLi<sub>2</sub>SeSi, and Raman spectroscopy using ab initio, Hartree-Fock Method in the base set CC-pVTZ and 6-311G\*\*(3df, 3pd)." *J Anal Pharm Res*, 2019: 8(1), 1-6.
- González, M. A. "Force fields and molecular dynamics simulations." *École thématique de la Société Française de la Neutronique*, 2011: 12, 169-200.
- Hashimoto, T., K. Sakata, F. Tamakuni, M. J. Dutton, e K. Maruoka. "Phase-transfer-catalysed asymmetric synthesis of tetrasubstituted allenes." *Nature Chemistry*, 2013: 5(3), 240-244.
- Hayakawa, K., H. Nishiyama, e K. Kanematsu. "Reagent design and study of allene as a promising class of reagents (synthons) for cycloaddition. The site-selective and regioselective Diels-Alder reactions of (phenylsulfonyl) propadiene and alkylation of the adducts." *The Journal of Organic Chemistry*, 1985: 50(4), 512-517.
- Helmy, S., e J. R. de Alaniz. Em *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 117, 131-177. San Diego: Elsevier Academic Press Inc., 2015.
- Hoffmann-Röder, A., e N. Krause. "Synthesis and properties of allenic natural products and pharmaceuticals." *Angewandte Chemie International Edition*, 2004: 43(10), 1196-1216.

- Hohenberg, P., e W. Kohn. "Inhomogeneous electron gas." *Physical review*, 1964: 136(3B), B864.
- Horino, Y., M. Kimura, S. Tanaka, T. Okajima, e Y. Tamaru. "Preparation, Structure, and Unique Thermal [2+ 2],[4+ 2], and [3+ 2] Cycloaddition Reactions of 4-Vinylideneoxazolidin-2-one." *Chemistry—A European Journal*, 2003: 9(11), 2419-2438.
- Imada, Y., M. Nishida, K. Kutsuwa, S. I. Murahashi, e T. Naota. "Palladium-catalyzed asymmetric amination and imidation of 2, 3-allenyl phosphates." *Organic letters*, 2005: 7(26), 5837-5839.
- INDILI, R. B. "Síntesis de gamma-lactonas a partir de alenos tetrasustituídos, mediante la asistencia de microondas." Tese para optar ao grau de mestre em ciências, México D.F., 2016.
- Inokuma, T., et al. "Bifunctional Hydrogen-Bond Donors That Bear a Quinazoline or Benzothiadiazine Skeleton for Asymmetric Organocatalysis." *Chemistry—A European Journal*, 2011: 17(37), 10470-10477.
- Jones, E. R. H., G. H. Mansfield, e M. C. Whiting. "Researches on acetylenic compounds. Part XLVII. The prototropic rearrangements of some acetylenic dicarboxylic acids." *Journal of the Chemical Society*, 1954: 3208-3212.
- Kimura, M., Y. Horino, Y. Wakamiya, T. Okajima, e Y. Tamaru. "Pronounced chemo-, regio-, and stereoselective [2+ 2] cycloaddition reaction of allenes toward alkenes and alkynes." *Journal of the American Chemical Society*, 1997: 119(44), 10869-10870.
- Kohn, W., e L. J. Sham. "Self-consistent equations including exchange and correlation effects." *Physical review*, 1965: 140(4A), A1133.
- Lee, C., W. Yang, e R. G. Parr. "Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density." *Physical review B*, 1988: 37(2), 785.
- Li, L., Luo, P., Y. Deng, e Z. Shao. "Regioselectivity Switch in Palladium-Catalyzed Allenylic Cycloadditions of Allenic Esters:[4+ 1] or [4+ 3] Cycloaddition/Cross-Coupling." *Angewandte Chemie*, 2019: 131(14), 4758-4761.

- Liu, H., D. Leow, K. W. Huang, e C. H. Tan. "Enantioselective synthesis of chiral allenoates by Guanidine-catalyzed isomerization of 3-alkynoates." *Journal of the American Chemical Society*, 2009: 131(21), 7212-7213.
- Mbofana, C. T., e S. J. Miller. "Diastereo-and enantioselective addition of anilide-functionalized allenoates to N-acylimines catalyzed by a pyridylalanine-based peptide." *Journal of the American Chemical Society*, 2014: 136(8), 3285-3292.
- Oku, M., S. Arai, K. Katayama, e T. Shioiri. "Catalytic synthesis of allenes via isomerization of alkynes under phase-transfer catalyzed conditions." *Synlett*, 2000: 2000(04), 493-494.
- Paramonov, S. V., V. Lokshin, e O. A. Fedorova. "Spiropyran, chromene or spirooxazine ligands: insights into mutual relations between complexing and photochromic properties." *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 2011: 12(3), 209-236.
- Patil, S. A., R. Patil, L. M. Pfeffer, e D. D. Miller. "Chromenes: potential new chemotherapeutic agents for cancer." *Future medicinal chemistry*, 2013: 5(14), 1647-1660.
- Patrascu, M. B., J. Plescia, A. Kalgutkar, V. Mascitti, e N. Moitessier. "Computational methods for prediction of drug properties-application to Cytochrome P450 metabolism prediction." *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*, 2019: (part iv), 280-298.
- Pederson, M. R., e T. Baruah. "Self-interaction corrections within the Fermi-orbital-based formalism." Em *Advances In Atomic, Molecular, and Optical Physics* , Vol. 64, pp. 153-180. Academic Press, 2015.
- Pivsa-Art, S., T. Satoh, M. Miura, e M. Nomura. "Palladium-catalyzed reaction of aryl bromides with dialkylacetylenes to produce allenic compounds." *Chemistry letters*, 1997: 26(8), 823-824.
- Pratap, R., e V. J. Ram. "Natural and synthetic chromenes, fused chromenes, and versatility of dihydrobenzo [h] chromenes in organic synthesis." *Chemical reviews*, 2014: 114(20), 10476-10526.



- Raj, C. P., N. A. Dhas, M. Cherkinski, A. Gedanken, e S. Braverman. "Sonochemical synthesis of norbornane derivatives using allene cyclopentadiene Diels-Alder cycloaddition." *Tetrahedron letters*, 1998: 39(30), 5413-5416.
- Rekhroukh, F., L. Estevez, S. Mallet-Ladeira, K. Miqueu, A. Amgoune, e D. Bourissou. " $\beta$ -Hydride elimination at low-coordinate gold (III) centers." *Journal of the American Chemical Society*, 2016: 138(36), 11920-11929.
- Sampath, M., P. Y. B. Lee, e T. P. Loh. "Phosphine-catalyzed one-pot isomerization of 3-alkynoates and [2+ 3]-cycloaddition with imines: formal synthesis of Securinega alkaloid ( $\pm$ )-allosecurinine." *Chemical Science*, 2011: 2(10), 1988-1991.
- Santos, B. S., et al. "Diastereoselective Aza-Baylis–Hillman Reactions: Synthesis of Chiral  $\alpha$ -Allenylamines and 2-Azetines from Allenic Esters." *European Journal of Organic Chemistry*, 2010: 2010(17), 3249-3256.
- Schmidt, M. W., et al. "General atomic and molecular electronic structure system." *Journal of computational chemistry*, 1993: 14(11), 1347-1363.
- Soares, M. I., C. S. Gomes, S. C. Nunes, A. A. Pais, e T. M. Pinho e Melo. "Phosphane-catalyzed [3+ 2] Annulation of Allenates with 3-Nitro-2H-chromenes: Synthesis of Tetrahydrocyclopenta [c] chromenes." *European Journal of Organic Chemistry* 2019, n° 31-32 (2019): 5441-5451.
- Stirling, C. J. M. "Elimination–addition. Part IV. Additions of sulphur nucleophiles to allenic and acetylenic sulphones." *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1964: 5856-5862.
- Suárez, D. "Objetivos y características de la química computacional y su aplicación al estudio de los materiales de carbono." *Boletín del Grupo Español del Carbón*, 2012: (25), 23-28.
- Tang, Y., Q. Chen, X. Liu, G. Wang, L. Lin, e X. Feng. "Direct Synthesis of Chiral Allenates from the Asymmetric C–H Insertion of  $\alpha$ -Diazoesters into Terminal Alkynes." *Angewandte Chemie*, 2015: 127(33), 9648-9652.

- Tata, R. R., C. S. Hampton, e M. Harmata. "Preparation of Propargylic Sulfinates and their [2, 3]-Sigmatropic Rearrangement to Allenic Sulfones." *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2017: 359(7), 1232-1241.
- Van't Hoff, J. H. *La chimie dans l'espace (Vol. 1)*. Rotterdam: Bazendijk, 1875.
- Wan, B., e S. Ma. "Enantioselective decarboxylative amination: synthesis of axially chiral allenyl amines." *Angewandte Chemie*, 2013: 125(1), 459-463.
- Wei, Y., e M. Shi. "Lu's [3+ 2] cycloaddition of allenes with electrophiles: discovery, development and synthetic application." *Organic Chemistry Frontiers*, 2017: 4(9), 1876-1890.
- Wypych, G. (Ed.). *Em Handbook of Solvents, Volume 2: Volume 2: Use, Health, and Environment*. Elsevier, 2019.
- Xiao, Q., Y. Xia, H. Li, Y. Zhang, e J. Wang. "Coupling of N-Tosylhydrazones with Terminal Alkynes Catalyzed by Copper (I): Synthesis of Trisubstituted Allenes." *Angewandte Chemie International Edition*, 2011: 50(5), 1114-1117.
- Xu, P., E. B. Guidez, C. Bertoni, e M. S. Gordon. "Perspective: Ab initio force field methods derived from quantum mechanics." *The Journal of Chemical Physics*, 2018: 148(9), 090901.
- Xu, Z., e X. Lu. "Phosphine-catalyzed [3+ 2] cycloaddition reaction of methyl 2, 3-butadienoate and N-tosylimines. A novel approach to nitrogen heterocycles." *Tetrahedron letters*, 1997: 38(19), 3461-3464.
- Yadav, D., e R.S. Menon. "Recent developments in the chemistry of allenyl sulfones ." *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2020: 365-378.
- Ye, J., e S. Ma. "Conquering three-carbon axial chirality of allenes." *Organic Chemistry Frontiers*, 2014: 1(10), 1210-1224.
- Zhang, C., e X. Lu. "Phosphine-catalyzed cycloaddition of 2, 3-butadienoates or 2-butynoates with electron-deficient olefins. A novel [3+ 2] annulation approach to cyclopentenes." *Journal of Organic Chemistry*, 1995: 60(9), 2906-2908.

- Zhao, G. L., e M. Shi. "Aza-Baylis– Hillman Reactions of N-Tosylated Aldimines with Activated Allenes and Alkynes in the Presence of Various Lewis Base Promoters." *The Journal of organic chemistry*, 2005: 70(24), 9975-9984.
- Zheng, Y. J., e C. M. Tice. "The utilization of spirocyclic scaffolds in novel drug discovery." *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2016: 11:9, 831-834.
- Zhu, X. F., C. E. Henry, e O. Kwon. "A highly diastereoselective synthesis of 3-carbethoxy-2, 5-disubstituted-3-pyrrolines by phosphine catalysis." *Tetrahedron*, 2005: 61(26), 6276-6282.