



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN
CIENCIAS QUÍMICAS

***“Estudio del efecto de la protonación en la manifestación de efectos
estereoelectrónicos en ciclohexanonas evaluado a través de las
constantes de acoplamiento $^1J_{CH}$ ”***

TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

VERÓNICA LEYVA NOVOA



TUTOR: Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo
AÑO: 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis se realizó en el laboratorio 1 – 1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, bajo la dirección del Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo, con el apoyo financiero otorgado por la Dirección General de Asuntos del Personal Académico IN209606 y el CONACyT (proyecto 49921) y la beca de Maestría concedida por esta misma Institución. También agradecemos a la Dirección de Servicios de Cómputo Académico (DGSCA) por el apoyo computacional prestado.

Para mi hermana Ale, mis papás que estuvieron pendientes, a Edith y mis amigos de La Salle,
a mis compañeros de equipo del Instituto en especial Karla, César y Mariana y el Dr. Cuevas.

CONTENIDO

Abstract	1
Introducción	5
Objetivo	7
Antecedentes	8
Análisis Conformacional y Métodos Computacionales	8
Compuestos cíclicos y sus análogos	13
Métodos Computacionales	18
Constantes de Acoplamiento	18
Análisis por Orbitales Naturales	21
Resultados y Análisis de Resultados de la ciclohexanona protonada sin restricciones	23
Resultados y Análisis de Resultados de la ciclohexanona protonada con restricciones	28
Resultados y Análisis de Resultados de la ciclohexanona litiada	49
Resultados y Análisis de Resultados de los confórmeros de la ciclohexanona en el proceso de inversión de la silla	51
Resultados y Análisis de Resultados de los confórmeros de la ciclohexanona protonada en el proceso de inversión de la silla	54
Conclusiones	62
Referencias Bibliográficas	63

Abstract

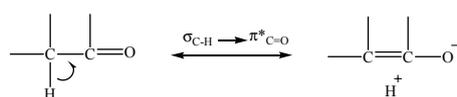
Hyperconjugation, or delocalization which involves σ bonds, refers to important interactions that deliver electron density from a high-energy donor orbital to electron-deficient, low-energy orbital. These interactions of electronic orbitals in space may influence conformational equilibrium, modify reactivity¹ and determine selectivity during a reaction². Hyperconjugative effects are proposed to be important components of intermolecular interactions, both in ground³ and transition states.⁴

One-Bond NMR spin-spin coupling constants are important to probe the participation of stabilizing effects such as the hyperconjugative interactions, stereoelectronic and dipolar effects, where the vicinal group is affected (like the substitution of a methylenic group, mainly with an heteroatom). It has been noticed that in cyclohexane the direct ^1H - ^{13}C coupling constants are smaller for axial hydrogens than equatorial hydrogens, and the axial C-H bond are longer and weaker than the equatorial bonds, as the result of the hyperconjugative $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-H}}$ interactions with the participation of antiperiplanar C-H bonds.⁵ Wolfe *et al.*⁶ called this phenomenon as normal Perlin effect.

Substituted cyclohexanes and heterocyclohexanes are popular models in studies of stereoelectronic effects.⁷ A number of recent theoretical⁸ and experimental⁹ works have found that in 1,3 heterosubstituted cyclohexanes (dithiane)¹⁰ some of the axial protons have coupling constants larger than those of the equatorial protons, which has been called reverse Perlin effect.

Different conformation in molecules gives different demonstration of stereoelectronic effects so it is important to understand electronic distribution in a molecule. The description of the electronic configuration and the net load associated to each atom in a polyatomic molecule and/or to the total molecule is the subject of frequent studies in quantum chemistry directed to determine the possible reactivity of these molecules. The NBO (Natural Bond Orbital) method (a measure of delocalization) developed by Weinhold *et al.*¹¹ is an excellent method for studying hyperconjugative interactions because transforms the canonical delocalised Hartree-Fock MOs into localized orbitals that are closely tied to the hypothetical, strictly

localised Lewis structure. Also, NBO can demonstrate the interactions between filled and non-bonding orbitals which represents the divergence of the molecule from Lewis structure. In substituted π systems a different form of hyperconjugation involving σ C-H donor bonds and the carbonyl π system as the acceptor orbital has been found¹² (Fig. **A**)^{13, 14}. Nevertheless, the changing attractor nature of the protonated carbonyl group has not been explored. This work intends to analyze the different modifications in one-Bond coupling constants in methylenic groups at α position respect to protonated carbonyl groups of oxygen and sulfur supported by NBO calculations. One of the most important goal is to look forward of additive stereoelectronic effects, where sigma C-H bond can participate both as an acceptor orbital ($n_X \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ hyperconjugation) and as a donor orbital ($\sigma_{C-H} \rightarrow \pi_{C=O}^*$ hyperconjugation).



A. Hyperconjugation in substituted π systems.

Computational Methods

Complete geometry optimizations of protonated cyclohexanone and its related molecules were carried out using the hybrid functional B3LYP with a 6-31G (d, p) basis set. These calculations were done with the program Gaussian 03.

The density functional calculation of ^1H and ^{13}C coupling constants of the methylenic groups α to protonated carbonyl groups was done using the approach proposed by Sychrovský, Gräfenstein y Cremer¹⁵ using the hybrid functional B3LYP with a 6-31G (d, p) basis set.

The NBO analysis was done using the 3.1 version included in Gaussian 03, using the hybrid functional B3LYP with a 6-31G (d, p) basis set.

Results and Discussion

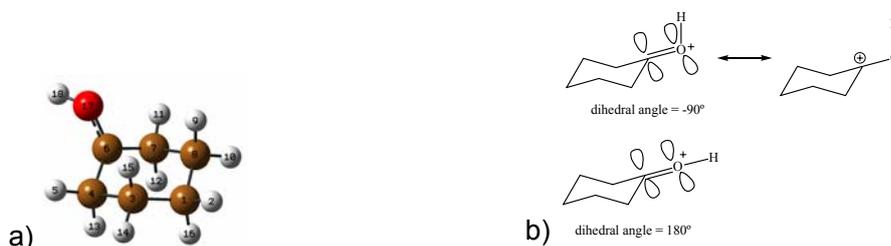
The dihedral angle (C-C=O⁺H) of protonated cyclohexanone was set each 10 degrees. Besides all the molecules present the normal Perlin effect (in C2 and C6, the methylenic groups α to the protonated carbonyl group), where C-Hec bonds are stronger and shorter and C-Hax are larger and weaker. Their coupling constants are: $J_{C-Hax} < J_{C-Hec}$, that means:

$\sigma_{C2,6-Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, It is seen that the values of the coupling constant change in the presence of the rotating proton, giving a difference in $\Delta J_{C2Hec/C2Hax}$ and $\Delta J_{C6Hec/C6Hax}$ of 7Hz between C2 and C6. In this results it has been found that the double bond in the protonated carbonyl group is broken when the proton reaches -90° generating a simple C-O bond.

The NBO calculations on protonated ciclohexanones give following Energy deletions:

$\sigma_{C2Hec} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C2Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, $\sigma_{C2Hec} \rightarrow \sigma^*_{OH}$, $\sigma_{C2Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C2Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$,
 $\sigma_{C2Hax} \rightarrow \sigma^*_{OH}$, $\sigma_{C6Hec} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C6Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, $\sigma_{C6Hec} \rightarrow \sigma^*_{OH}$, $\sigma_{C6Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$, $\sigma_{C6Hax} \rightarrow$
 $\pi^*_{C=O}$, $\sigma_{C6Hax} \rightarrow \sigma^*_{OH}$. These results confirm the theory of the simple bond C-O at -90° in the carbonyl group, Fig. B.

Additionally, the calculation of coupling constants was carried out for the methylenic groups (C2 and C6) α to the protonated carbonyl group and NBO in two different conformers, where the variation of the dihedral ($CC=O^+H$) angle was each 20° . Where the same phenomena is shown as the original protonated cyclohexanone.



B. a) Protonated Cyclohexanone at -90° , where de dihedral angle is $C_4C_6O_{17}H_{18}$. The fracture of the double bond of the protonated carbonyl group is observed. b) The difference between a molecule at -90° (which explains the fracture of the double bond) and at 180° .

Reference and notes

1. (a) Dewar, M. J. S. *Hyperconjugation*; Ronald Press Co.: New York, **1962**. (b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev* **1988**, *88*,899.
2. Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6919.
3. Weinhold, F. *THEOCHEM* **1997**, *398*, 181.
4. (a) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540. (b) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**,*111*, 8447.
5. Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *THEOCHEM* **1997**, *418*, 231.
6. Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051.
7. (a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, **1983**. (b) *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*; Thatcher, G. R. J., Ed.; ACS Symposium Series 539; American Chemical Society: Washington,DC, **1993**. (c) Juaristi, E.; Guevas, G. *The Anomeric Effect*; CRCPress: Boca Raton, FL, **1994**. (d) *Conformational Behavior of Six-Membered Rings*; Juaristi, E. Ed.; VCH Publishers: New York, **1995**.
8. (a) Wolfe, S.; Kim, C.-K. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1408. (b) Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *THEOCHEM* **1997**, *418*, 231. (c) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796.
9. (a) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1847.(b) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Flores-Vela, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**,*33*, 6927.(c) Bailey, W. F.; Rivera, A. D.; Rossi, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**,*29*, 5621.
10. Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, *69*, 1051.

11. Weinhold F. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer P.v. R., Ed.; Wiley: New York, **1998**, 1792.
12. (a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A, 3rd ed.*; Plenum Press: New York, **1990**, 54-59. (b) Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*; Oxford Science Publications: Oxford, **1996**, 25-26.
13. Cuevas, Gabriel.; Juaristi, Eusebio, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13088-13096.
14. Cuevas, G.; Martínez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. C.; Perrin C.L.; Jiménez-Barbero, J.; Juaristi, E.; López-Mora, N. One Bond C-H Coupling Constants in OCH Fragments Are Not Due to Primarily to $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ Delocalization. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2630-2633.
15. Sychrovský, V., Gräfenstein J., Cremer D. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113* (9), 3531.

Un problema importante en la actualidad para la Química es conocer la reactividad¹ y selectividad con la que suceden las reacciones químicas y su participación² en el reconocimiento y la interacción intermolecular.

El equilibrio conformacional que experimenta una molécula puede ser alterado por diversas interacciones estereoelectrónicas de naturaleza hiperconjugativa, que consiste en la deslocalización electrónica entre enlaces sigma, ocasionando que un orbital donador de alta energía ceda electrones a un orbital vacío de baja energía. Es por esto que los efectos hiperconjugativos son importantes componentes en las interacciones moleculares, tanto en estado basal³ como en estado excitado.⁴

Las constantes de acoplamiento a un enlace $^1J_{C-H}$ son un índice importante de la participación de los efectos estabilizantes como lo son las interacciones hiperconjugativas y estereoelectrónicas y los efectos dipolares, en donde el grupo vecinal es afectado (como sucede con la sustitución de un metileno en un cicloalcano por un heteroátomo). Se ha visto que las constantes de acoplamiento a un enlace $^1H-^{13}C$ en el ciclohexano son más pequeñas para hidrógenos axiales que para los hidrógenos ecuatoriales. A su vez, la longitud de enlace en el hidrógeno axial es más largo (débil) mientras que es más corto (fuerte) el del hidrógeno ecuatorial. Se ha propuesto que esto es resultado de las interacciones hiperconjugativas de tipo $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$ con la participación de los enlaces mutuamente antiperiplanares⁵ Wolfe *et al.*⁶ llamaron a este fenómeno efecto Perlin normal. Los ciclohexanos sustituidos y heterociclohexanos son modelos empleados con frecuencia para estudiar los efectos estereoelectrónicos.⁷ Una cierta cantidad de trabajos teóricos^{5,8,9} y experimentales^{10,11} han encontrado que los 1,3 ciclohexanos heterosustituidos (por ejemplo 1,3-dioxano)⁶ poseen protones axiales con valores de constantes de acoplamiento más grandes que aquellos en posición ecuatorial. Este fenómeno se le ha llamado "Efecto Perlin inverso".

Se sabe que a diferentes conformaciones le corresponden diferentes efectos estereoelectrónicos, por esta razón es muy importante poder conocer la distribución

electrónica en una molécula. La descripción electrónica de configuración en estado excitado de una molécula o de un átomo en una molécula es objeto de estudio frecuente de la Química cuántica, pues permite establecer la posible reactividad de la molécula. El método del Análisis por Orbitales Naturales, desarrollado por Weinhold *et al.*¹² permite en el estudio de la energía de interacción entre orbitales en una molécula. Es un excelente método para poder estudiar las interacciones hiperconjugativas porque transforma los orbitales moleculares deslocalizados en orbitales hipotéticos parecidos a las estructuras estrictamente localizadas de Lewis. Así, mediante una estructura de Lewis se conoce la asignación de orbitales, lo que permite evaluar la energía asociada a la interacción entre orbitales de interés en la molécula deslocalizada. A su vez, el Análisis por Orbitales Naturales permite establecer las interacciones existentes entre orbitales llenos y orbitales vacíos.

En los sistemas π sustituidos se han encontrado diferentes formas de hiperconjugación debidas a enlaces σ C-H como donadores y orbitales π^* como aceptores.¹³ Sin embargo, la modificación de la naturaleza atractora del grupo carbonilo no ha sido estudiado. En este trabajo se analizan los cambios en las constantes de acoplamiento a un enlace en los grupos metilenos que son afectados por grupos carbonilo.

OBJETIVO

Conocer la naturaleza de los efectos (estereoelectrónicos o dipolares) que controlan la magnitud de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ en la ciclohexanona protonada.

ANÁLISIS CONFORMACIONAL Y MÉTODOS COMPUTACIONALES

En 1858, Friedrich August Kekulé finalizó una serie de investigaciones acerca de la fórmula estructural de las series homólogas alifáticas, con lo cual lo llevó a considerar que el carbono es siempre tetraédrico, siendo la base del estereoisomerismo y el inicio del estudio del análisis conformacional.¹⁴ Gracias a esto, Kekulé logró incursionar en la creación de modelos físicos tetraédricos del carbono, haciendo uso extensivo de ellos entre sus alumnos, lo que permitió seguir difundiendo sus hipótesis.

Reforzando las ideas de Kekulé en 1861, Johann Josef Loschmidt, publicó un artículo de 368 estructuras moleculares cíclicas en donde muestra, mediante la diferencia de tamaño de los átomos y la variación de distancias de enlace, el arreglo “correcto” de los átomos de carbono en el anillo. Lamentablemente, la publicación de Loschmidt no logró atraer la atención de la comunidad química de su época a pesar de la breve mención que Kekulé hace acerca de sus trabajos en 1865 en su artículo de la estructura del benceno.

Siguiendo la incursión de Loschmidt en la estructuración de modelos moleculares August Wilhelm Hofmann (1865) publicó en “On the Combining Power of Atoms”, un conjunto de modelos moleculares propios de la Química orgánica, siendo el primero en publicar acerca de modelos moleculares (en dos dimensiones). En este escrito Hofmann hizo uso de bolas de críquet junto con palillos para poder representar las diferentes moléculas con carbono. Hofmann estableció un esquema de colores para cada tipo de átomo, que inclusive hoy día se sigue utilizando. Posteriormente, Crum-Brown en 1865 y Sir Edgard Franland junto con B.F. Duppa en 1867 continúan con la publicación de modelos moleculares en dos dimensiones que se basan en bolas y palillos.

En 1867, el estudiante W. Körner termina su tiempo de trabajo con Kekulé en Gent, y se dirige a Palermo para trabajar bajo la tutela de Cannizaro. En este grupo, en 1869, Emanelle Paternò conoce a W. Körner, quien lleva a cabo algunas investigaciones.¹⁵ Gracias a esto, Paternò logra conocer las ideas de Kekulé e incluso logra utilizar los modelos tetraédricos diseñados por Kekulé para demostrar la naturaleza de los productos

que obtenía en la síntesis de dibromoetano, en donde Paternò concluía la existencia de tres isómeros del dibromoetano.¹⁶ Con esto, Paternò se consolida como la primera persona que escribe acerca del carbono tetraédrico con modelos tridimensionales en compuestos orgánicos saturados en la literatura, puesto que habla en su artículo acerca de dos conformeros del 1,2-dibromoetano y dedujo un proceso, que en la actualidad se podría llamar como rotación interna “cinéticamente restringida”.¹⁵ Desgraciadamente, en la actualidad no se hace referencia al artículo de Paternò y se ha dejado en el olvido su aportación en el análisis conformacional, pues su hipótesis de tres isómeros del 1,2-dibromoetano fue equivocada, debido a que en realidad son sólo dos isómeros los que se obtienen de la reacción.

En 1872, Jacobs Henricus van't Hoff (que contaba con 20 años) se traslada del laboratorio de Kekulé a Bonn (donde conoce los modelos tetraédricos). Ya en 1874 van't Hoff atribuye la actividad óptica de las moléculas a la existencia de isómeros espaciales (estereoisomerismo) y admite que gracias a la teoría del carbono tetraédrico se puede fundamentar esta hipótesis.¹⁶ Van't Hoff logra obtener dos ventajas importantes de estos modelos: 1) Se puede describir perfectamente la asimetría molecular y sus consecuencias en las moléculas debido a la rotación de enlaces; 2) describe al carbono como un cristal sólido tetraédrico. Esta concepción junto con los conceptos bien establecidos de Pasteur (dados a conocer en 1860), permitió responder algunas de las preguntas sobre estereoquímica de la época.¹⁵

Al mismo tiempo (1874), Joseph Achille Le Bel sustentó la relación que existe entre la fórmula atómica en los compuestos orgánicos y la rotación de sus enlaces con la forma tetraédrica del carbono, logrando explicar las consecuencias originadas por estos fenómenos.¹⁸

La teoría de Van't Hoff y Le Bel introdujo el concepto del carbono tetraédrico, el cual es la base para la estereoquímica y el análisis conformacional. Gracias a esto el término de “estructura química” adquiere sentido.

Con el apoyo de la teoría de Van't Hoff y Le Bel, Adolf von Baeyer (en 1885) que también tuvo la oportunidad de trabajar con August Kekulé, propuso una interpretación teórica para

explicar la preponderancia de los anillos de cinco o de seis miembros sobre los demás. Sugirió que el carbono prefiere la geometría tetraédrica, con ángulos aproximados de enlace de 109° , las tensiones o deformaciones presentes en otros tamaños de anillo que no tengan cinco o seis carbonos podrían evitar su formación, es por esto que Baeyer llegó a la conclusión de que un cicloropropano –con una compresión de ángulo de enlace de 49° debe tener una gran cantidad de tensión angular y, en consecuencia, ser muy reactivo. Sin embargo, se equivocó al suponer la inexistencia de anillos pequeños o muy grandes.¹⁹ Ya con todos los estudios acumulados hasta 1890, Bischoff sugirió que Paternò no pudo anticipar los dos isómeros en el 1,2-dibromoetano puesto que no consideró la barrera de energía rotacional en el enlace entre los carbonos. En 1898 Van't Hoff, propuso la idea de una “configuración favorecida” mediante el ángulo torsional (hoy día la conformación más estable, es decir con menor energía). Con este concepto, Van't Hoff incide con esta hipótesis en la distribución electrónica dentro de las moléculas.

Durante el siglo XIX la naturaleza y el concepto del electrón permaneció en las sombras hasta que en 1898 se logra obtener una vasta evidencia experimental acerca de su existencia y su función en el átomo. Sin este conocimiento sería muy difícil entender la naturaleza del enlace químico y las valencias en los átomos.

Gracias a los incipientes estudios sobre el electrón en 1937, Freymann y Guéron,²⁰ establecieron que los enlaces C-H del metanol que tienen una relación antiperiplanar al par electrónico no compartido del oxígeno son más débiles que el enlace C-H que está antiperiplanar respecto al enlace O-H.

No fue hasta 1946 cuando se empezaron a utilizar nuevos métodos para evaluar la estabilidad de estructuras moleculares. Estos métodos usan la interacción estérica así como el modelo mecánico Newtoniano, que incluye: el estiramiento en los enlaces entre átomos, la flexión angular y los modos vibracionales debido a la torsión del enlace.

En los años subsecuentes, alrededor de 1950's, aparecieron tanto la publicación de Barton como de Pitzer ilustrando cómo los diferentes conformeros de los compuestos orgánicos pueden afectar sus propiedades, haciendo uso de modelos tridimensionales para la explicación de estos fenómenos.

Avanzando los años, a la par de los estudios químicos, la tecnología computacional logra desarrollarse y por fin, en 1953 un grupo de científicos de Los Alamos publica sus investigaciones en su trabajo llamado "Equation of State Calculations by Fast Computing Machines", y es cuando los científicos empiezan a apoyarse en la tecnología computacional para obtener información de las moléculas estudiadas.

A su vez, Bohlmann en 1957^{8,21} observó que en el espectro de infrarrojo de aminas conformacionalmente fijas, se presentaban frecuencias de elongación características en el enlace C-H antiperiplanar al par libre de electrones del nitrógeno vecinal.

Hoy día se ha propuesto que el par libre del átomo del nitrógeno ocasionan hiperconjugación con el orbital sigma de antienlace del carbono-hidrógeno antiperiplanar. Llamando a este fenómeno como las bandas de Bohlmann (o efecto de Bohlmann) que tiene un amplio uso para la determinación estructural (ver Figura 1).^{22,23}

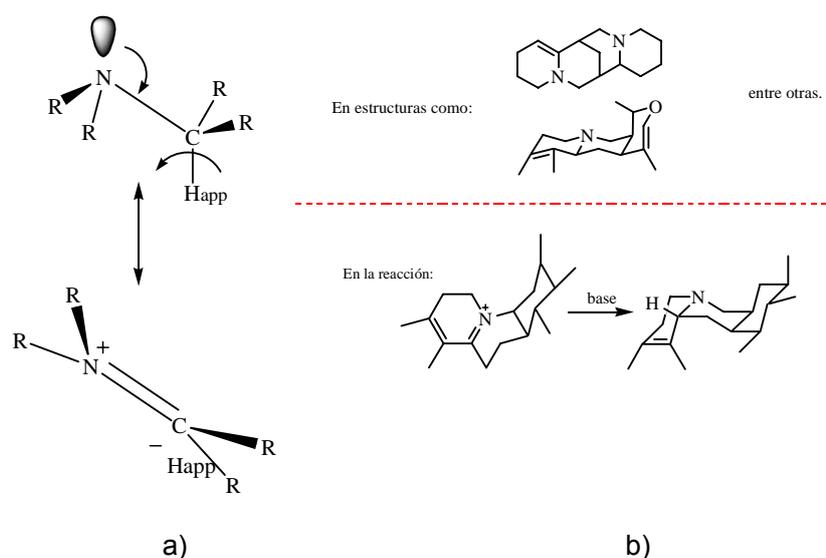


Figura 1. a) Origen del fenómeno de las bandas de Bohlmann, b) Ejemplo de estructuras analizadas por Bohlmann

Consecutivamente, en 1959, Corey y Bailar reportaron los resultados matemáticos de modelos moleculares (complejos isoméricos de cobalto) y Mulliken designó interacción hiperconjugativa al fenómeno de deslocalización electrónica en los sistemas saturados,²⁴ que en realidad es la combinación entre orbitales (uno donador de electrones con alta

energía, y el otro aceptor de electrones con baja energía) generando dos nuevos orbitales, uno estabilizante y el otro desestabilizante.^{7,10,25} Debido a que esta interacción estabilizante es inversamente proporcional a la diferencia de energía entre los orbitales interactuantes, las interacciones estabilizantes más fuertes tienen lugar usualmente entre los donadores de mayor energía y los aceptores de más baja energía.²⁶

Estas interacciones son muy importantes para conocer la reactividad de la molécula, y sus propiedades,¹ así como la selectividad en una reacción. A esto se le llama control estereoelectrónico.

La hiperconjugación se puede presentar ya sea en moléculas en estado basal³ o bien en estado de transición.^{4,27} Sin embargo, las interacciones hiperconjugativas se modifican conforme se incrementa la excitación molecular o de formación de iones y radicales moleculares.

Estas interacciones de deslocalización (únicas en sistemas saturados) a diferencia de lo ya establecido por las estructuras de Lewis, dictan que la distribución electrónica en una molécula dependerá de su arreglo conformacional.⁶ Esto es importante debido a que muchas reacciones dependen de la posibilidad que tiene la molécula del reactivo de adoptar una conformación determinada. El análisis conformacional puede ayudar a predecir qué conformaciones están favorecidas y qué reacciones se producirán con más probabilidad.

Es por esto que tanto la geometría como la reactividad de las moléculas están sujetas al control estereoelectrónico, que no es otra cosa que la transferencia electrónica acotada por el arreglo conformacional, al igual que las interacciones estéricas y electrostáticas.

Los efectos estereoelectrónicos pueden ser medidos mediante métodos espectroscópicos. La resonancia magnética nuclear ha sido empleada para este fin.^{5,28}

Las constantes de acoplamiento espín-espín en NMR (que transmiten información sobre la orientación de núcleos vecinos de un campo magnético, han mostrado ser de gran utilidad, como por ejemplo para asignar la configuración de carbohidratos)²⁹ son una prueba fehaciente de los efectos hiperconjugativos estereoelectrónicos (interacción de orbitales en el espacio)⁵ en la moléculas.

Debido a que Martín Karplus asistió a un simposio acerca del análisis conformacional, tuvo la posibilidad de conocer un conjunto amplio de constantes de acoplamiento, de tal manera que pudo establecer una relación entre la dependencia angular y la magnitud del acoplamiento $^3J_{HH}$, siendo esta una de las aportaciones de Karplus para la química conformacional.

Dada la aceptación en la comunidad científica de entonces, esta ecuación se publicó en 1963 en el *J. Am. Chem. Soc.*³⁰ logrando incluir métodos matemáticos para entender fenómenos de la Resonancia Magnética Nuclear. Debido a que esta ecuación representa un fragmento de las series de Fourier, ha tenido una gran aplicabilidad. En esta ecuación se relaciona la constante de acoplamiento $^3J_{HH}$ y el ángulo de torsión que mantienen los átomos de hidrógeno involucrados:

$$^3J_{HH} = A \cos^2 \tau + B \cos \tau + C$$

Donde A, B y C son los coeficientes de ajuste de la ecuación.

Cuando esta ecuación es analizada desde una perspectiva geométrica, se puede establecer que un protón interactúa con sus protones vecinos dependiendo de la conformación de la molécula. Protones ortogonales (que tienen un ángulo diedro de 90°) tienen interacción muy pequeña, mientras que si el ángulo toma valores diferentes a 90°, $^3J_{HH}$ tiene un valor que varía unívocamente.

Karplus observó que su relación podía ayudar a la asignación de la conformación en moléculas dado que a cada valor de $^3J_{HH}$ le corresponde un ángulo. Aplicó el concepto a los azúcares descritos por Lemieux quien los dio a conocer en 1958 y notó que los datos presentados por Lemieux se ajustaban perfectamente con sus resultados.

COMPUESTOS CÍCLICOS Y SUS ANÁLOGOS

Durante el desarrollo del análisis conformacional se reconoció la importancia de los compuestos que forman anillos. En un principio, cuando se les consideró planos se pensó que los anillos de cinco miembros deberían ser los más estables pues en estos el ángulo típico del carbono tetraédrico, de 109.5° se adapta mejor el ángulo propio del anillo, sin embargo, Sachse propuso, aunque no lo pudo probar, que los anillos de más de tres

átomos adoptan un arreglo no plano. Fue hasta 1969 cuando Jensen³¹ mediante el uso del RMN logra demostrar la existencia de la conformación de silla de los anillos de seis miembros al separar los conformeros axial y ecuatorial del clorociclohexano.

Cuando se demuestra que la conformación más estable de varios sistemas cíclicos como el ciclohexano es la silla, se inicia un estudio profundo sobre este conformero. La conformación de bote sufre tensión torsional, ya que hay eclipsamiento de enlaces. Se sabe³² que este conformero corresponde a un estado de transición del proceso de Topomerización.

El punto de energía más alto en este proceso corresponde a la conformación en la que cinco átomos son coplanares. Esta disposición inestable se denomina conformación de semisilla o sofá y corresponde a un estado de transición de inversión.

Es por esto que se estudia con amplitud el ciclohexano en conformación de silla puesto que puede proporcionar una geometría útil para producir un efecto estabilizante que permite calcular la energía molecular*, teniendo ángulos de enlace próximos al ángulo tetraédrico (sin tensión angular) y con la ausencia de eclipsamiento de enlaces (sin torsión angular).

¿Cuál es la conformación que prefieren los compuestos cíclicos? La respuesta está en buena medida en los efectos estereoelectrónicos, ya que de acuerdo con un postulado principal se acepta que enlaces o pares electrónicos de alta energía preferirán el arreglo en el que son antiperiplanares a orbitales de antienlace de baja energía.

Sabiéndose que los anillos de seis miembros son los más estables en conformación de silla, se profundiza el estudio en los análogos del ciclohexano.⁵ Perlin y Casu, quienes fueron los primeros investigadores en hacer contribuciones para el estudio de la relación entre la orientación del enlace C-H y la magnitud de sus correspondientes constantes de acoplamiento, observaron que las constantes de acoplamiento a un enlace $^{13}\text{C} - ^1\text{H}$ para un enlace axial C-H adyacentes a un átomo de oxígeno o de nitrógeno en un anillo de seis átomos es más pequeño que para un enlace C-H ecuatorial.^{6, 33} Para explicar este hecho,

* En Mecánica Molecular para calcular la energía molecular se toma en cuenta la tensión del anillo entre otros fenómenos que incluyen características estructurales específicas tales como: los ángulos de enlace y distancias de enlace, entre otros.

se propuso la existencia de un efecto estereoelectrónico al que se llama resonancia de doble enlace-no enlace que debilita el enlace C-H_{ax} y atenúa la contribución de Fermi para la constante de acoplamiento de C-H a un enlace^{34,35} Wolfe denominó a esto efecto Perlin.^{6, 36} Esta concepción del efecto Perlin refuerza la idea de que el Contacto de Fermi es la mayor contribución a la constante de acoplamiento y tiene una dependencia inversa a la distancia entre núcleos.

Se acepta que los enlaces σ_{C-H} son mejores donadores con respecto a los enlaces σ_{C-C} de modo que las interacciones estereoelectrónicas $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ deben ser tomadas en cuenta para cualquier análisis que se haga a las moléculas sobre del Efecto Perlin ya que esta hiperconjugación ocasiona el alargamiento y acortamiento de enlaces C-H (ver Figura 2).

Se debe entender que a pesar de que no siempre los enlaces C-H más largos se asocian a constantes de acoplamiento C-H grandes, los enlaces C-H más débiles sí se asociación a $^1J_{C-H}$ pequeñas.

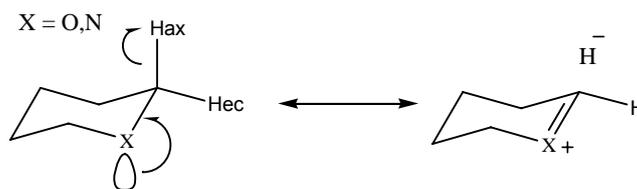


Figura 2. Efecto Perlin Normal: en el lenguaje de Cieplak: $n_X \rightarrow \sigma^*_{CH}$. Híbrido de resonancia de enlace-no enlace (X = O,N)

En 1988 Bailey *et al.* observaron que en el *cis*-4,6-dimetil-1,3-ditiano muestra un comportamiento diferente al descrito por Perlin, donde el enlace C-Hec presenta una constante de acoplamiento más pequeña que la de la posición axial. Hoy se nombra a este fenómeno como el efecto Perlin inverso. Este comportamiento de los metilenos cercanos al heteroátomo dependerá del sustituyente (heteroátomo) y en la dirección de enlace del dipolo del mismo.³⁷

También, se ha reportado recientemente en el caso de heterociclos, que en el 1,3-ditiano el comportamiento es opuesto al *cis*-4,6-dimetil-1,3-dioxano con valores de $^1J_{C-H_{ax}} = 157.4$

y $^1J_{C-H_{ec}} = 167.5$ Hz respectivamente, y para el 1,3-ditiano con valores de $^1J_{C-H_{ax}}=154.1$ y $^1J_{C-H_{ec}}=144.9$ Hz (ver Figura 3)⁹

Todos los enlaces C-H ecuatoriales del 1,3-ditiano se comportan de manera semejante ya que todos son antiperiplanares al enlace C-S del anillo, y exhiben constantes de acoplamiento más pequeñas que las axiales originando el efecto Perlin inverso.⁹ Este fenómeno refuerza la existencia de una interacción estereoelectrónica dominante entre el fragmento del orbital del enlace C-H_{ec} y el enlace C-S antiperiplanar.

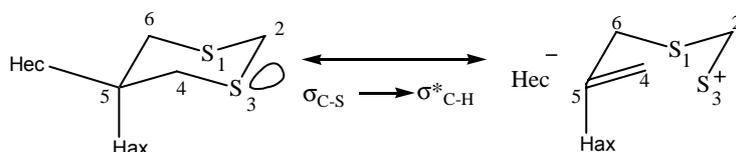


Figura 3. Representación de un efecto Perlin Normal ya que la interacción $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ec}}$ es dominante sobre la interacción $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$.

Wolfe^{6, 8, 33} explicó que la interacción $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ec}}$ es dominante sobre la interacción $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$ originando el efecto Perlin Inverso. Esta hiperconjugación explica además de los valores de las constantes de acoplamiento el desplazamiento químico a campo alto para el C₂-H_{ec} en 1,3-ditiano y sus derivados.

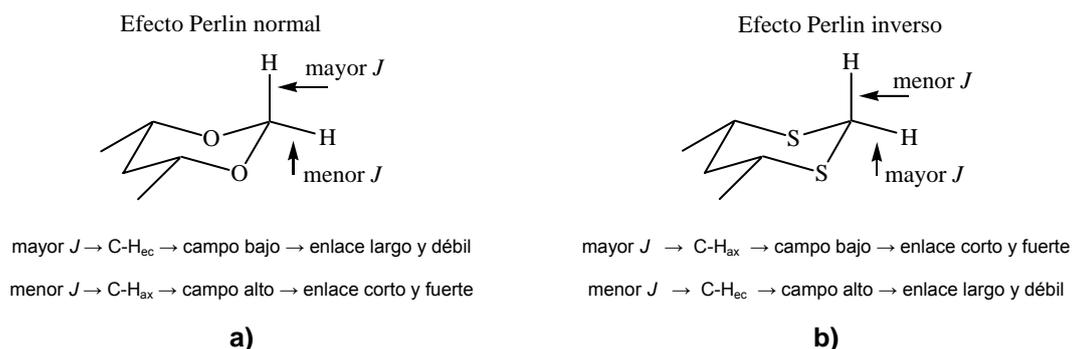


Figura 4. Diferencias entre el efecto Perlin Normal y el efecto Perlin inverso: a) Constantes de acoplamiento (Hz) b) cómo estas constantes se aprecian en un espectro de RMN

Resumiendo, se ha advertido que la orientación entre los enlaces y pares de electrones no compartidos en una molécula puede llevar a la formación o rompimiento estereoselectivo de los mismos, ocasionando las interacciones estereoelectrónicas.

Recientemente se describió una interacción hiperconjugativa que permite explicar la acidez de los protones ubicados en posición alfa respecto a un grupo carbonilo. Esta consiste en una interacción que se describe en la Figura 5.^{13,26,38} Sin embargo, la posibilidad de modificar la capacidad atractora del grupo carbonilo por medio de su protonación no ha sido estudiada aún. Un aspecto novedoso lo constituye el hecho de que en este trabajo se analiza el efecto de la protonación y su efecto conformacional.

Se sabe que la ciclohexanona presenta un efecto Perlin normal ($^1J_{C-H_{ax}} < ^1J_{C-H_{ec}}$ con diferentes valores en las distancias de enlace: $C-H_{ax} = 1.100\text{Å}$ y $C-H_{ec} = 1.093\text{Å}$), que son consecuencia de una interacción hiperconjugativa de tipo del $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, donde el donador es de un metileno alfa al carbonilo.²⁶

En trabajos anteriores, hechos con una base 4-31G, Wiberg *et al.* obtuvieron³⁹ que la longitud de enlace $C-H_{ec}$ es más pequeño que el $C-H_{ax}$.

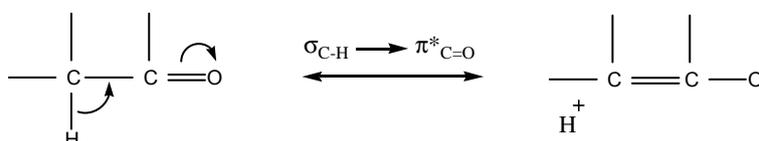


Figura 5. Hiperconjugación $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

En la diferencia de los enlaces del $C-H_{ec}$ y $C-H_{ax}$ tanto de la ciclohexanona como del ciclohexano, muestran un enlace más largo en la posición axial que en la posición ecuatorial, pero la $\Delta r_{ax}r_{ec}$ del ciclohexano es 0.002Å y la $\Delta r_{ax}r_{ec}$ de la ciclohexanona es 0.007Å esta diferencia radica en la presencia del grupo carbonilo,²⁶ que produce un efecto estereoelectrónico más intenso dado que el orbital $\pi^*_{C=O}$ es mejor aceptor que σ^*_{C-H} .

Una de las herramientas aplicadas hoy en día para el estudio de la Química es el uso de los diferentes métodos computacionales que permiten representar y predecir propiedades moleculares.

Cuando se habla del término “metodología de cálculo” se quiere hacer referencia al uso de diferentes bases y métodos en los cálculos. Las limitantes de la metodología consistirán en: el tiempo de máquina disponible y los recursos computacionales disponibles.

Para poder llevar a cabo el cálculo es primordial conocer las diferentes propiedades que se desean obtener (como geometría molecular, los momentos dipolares, las cargas atómicas, entre otras) y los recursos disponibles para realizarlos.⁴⁰ Para moléculas pequeñas, como en este caso y con la necesidad de obtener los conocimientos de estructura electrónica molecular, esto es, de la participación de efectos estereoelectrónicos en las diferentes conformaciones estudiadas, es necesario el uso de metodologías que consideren en forma explícita a los electrones.

Los diferentes conformeros de la ciclohexanona protonada, así como sus análogos aquí estudiadas fueron optimizados y caracterizados a través del análisis de sus modos normales de vibración a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p) usando Gaussian 03.⁴¹ El cual permite obtener los resultados confiables.

CONSTANTES DE ACOPLAMIENTO

Los tensores de protección de la resonancia magnética nuclear y otras propiedades espectroscópicas pueden ser calculadas mediante distintos métodos, de los cuales se escogió la metodología utilizada por Sychrovský, Gräfenstein y Cremer⁴² donde la interacción entre los momentos magnéticos nucleares pueden ser descritos usando la aproximación no-relativista de Ramsey⁴³ como una suma de los cuatro operadores como se ve en la ecuación 1.

$$H = \sum_{N < M} \hbar^2 \gamma_N \gamma_M \mathbf{I}_N^t \cdot \mathbf{h}_{NM}^{DSO} \cdot \mathbf{I}_M + \sum_N \hbar \gamma_N \mathbf{I}_N^t \cdot (\mathbf{h}_N^{FC} + \mathbf{h}_N^{SD} + \mathbf{h}_N^{PSO}) \quad (1)$$

Los términos: Contacto de Fermi (FC) y el Espín-dipolar (SD) representan la interacción entre los momentos magnéticos asociados con el espín nuclear y los espines de los electrones respectivamente. Los términos de PSO (Espín-órbita paramagnético) y DSO (espín-órbita diamagnético) son originados por la interacción existente entre los momentos nucleares magnéticos y las corrientes electrónicas. Las expresiones para cada término de perturbación son:

$$\mathbf{h}_{NM}^{\text{DSO}} = \frac{\alpha^4}{2} \sum_k \frac{(\mathbf{r}_{kN} \cdot \mathbf{r}_{kM}) \mathbf{l}_{kN} - \mathbf{r}_{kN} \mathbf{r}_{kM}^t}{r_{kN}^3 r_{kM}^3} \quad (2) \quad \mathbf{h}_N^{\text{PSO}} = \alpha^2 \sum_k \frac{\mathbf{l}_{kN}}{r_{kN}^3} \quad (3)$$

$$\mathbf{h}_N^{\text{SD}} = \alpha^2 \sum_k \mathbf{S}_k \cdot (\nabla_k \mathbf{F}_N) \quad (4) \quad \mathbf{h}_N^{\text{FC}} = \frac{8\pi}{3} \alpha^2 \sum_k \mathbf{S}_k \delta(\mathbf{r}_{kN}) \quad (5)$$

El término \mathbf{l}_{kN} es el momento angular del electrón respecto al núcleo N ; \mathbf{S}_k está asociado con del espín, y $(\nabla_k \mathbf{F}_N)$ es el operador del gradiente del campo electrónico del electrón k en el sitio del núcleo N .

El tensor del acoplamiento espín-espín, puede ser definido como (ecuación 6):

$$\mathbf{J}_{NM} = \frac{1}{\hbar} \frac{\partial^2 E}{\partial \mathbf{I}_N \partial \mathbf{I}_M} \quad (6)$$

E es la energía electrónica del sistema. En una fase isotrópica, donde no existe dirección preferida, el decaimiento molecular se hará un promedio de cualquier anisotropía promediando a cero (ec7).

$$J_{NM} = \frac{1}{3} \text{Tr}(\mathbf{J}_{NM}) \quad (7)$$

Porque el operador de DSO (ec2) es bilineal en los momentos nucleares acoplados, se puede obtener fácilmente la contribución de DSO al acoplamiento usando el estado basal electrónico del sistema. Los tres operadores restantes (ecs. 3-5) son lineales en los momentos nucleares. Por lo tanto, para evaluar los acoplamientos indirectos espín-espín, es necesario obtener la primera orden de corrección del estado basal. Esta corrección se puede derivar ya sea de la función de la onda base o en los acercamientos de DFT.

Para calcular el término de FC, se eligió la matriz de primer orden de la densidad, $P(1)$, para representar el cambio electrónico del primer orden en el estado basal en presencia de

una perturbación. Para obtener la corrección de primer orden, se emplearon dos esquemas diferentes de la perturbación, el método FPT15 y los métodos del CP. Ambos acercamientos se pueden utilizar dentro de la aproximación de Kohn-Sham (KS) o de los esquemas de Hartree-Fock (HF).

Un cálculo sin restricción de SCF se realiza en la presencia de la perturbación. Al ejecutar el cálculo de FPT se debe de considerar que los resultados no deben de depender de dónde se haya localizado la perturbación, si en el núcleo M o en el núcleo N . Una vez que haya convergido el procedimiento SCF, el término de FC se puede obtener a partir de las matrices resultantes de densidad de α y β .

Término del SD se calcula usando el esquema de FPT. El operador perturbativo SD (ec4) se puede repartir en tres operadores de una manera tal que cada uno contenga un componente cartesiano del espín electrónico. Para cada uno de estas proyecciones, se deben considerar seis perturbaciones,

$$h_{N,pq}^{SD} = \lambda \sum_k S_{k,p} (\nabla_k \mathbf{F}_N)_{pq}, \quad p, q = x, y, z \quad (12)$$

donde λ representa el tamaño de la perturbación. Por esta razón, la evaluación de la contribución del SD es en gran medida el “que consume más tiempo” de cómputo.

Se puede obtener el término PSO de la siguiente forma. La aproximación de FPT es una de las maneras más simples para introducir una perturbación al Hamiltoniano molecular básico en cualquier programa de estructura electrónica (e.g., Gaussian 98). Para las perturbaciones puramente imaginarias tales como el operador perturbativo de PSO, ec 3, a pesar de la implementación de la aproximación de FPT se requiere la función de la onda (o los orbitales moleculares de KS en el marco de DFT) para llegar a ser complejos, una opción no disponible en muchos programas de computadora. Por esta razón, en el presente trabajo el término de PSO fue evaluado usando el método de CP-KS en el actual trabajo. Los elementos de la matriz en el sistema atómico de la base fueron obtenidos usando el programa Dalton 1.0, que el primer paso es solucionar las ecuaciones del CP para una perturbación imaginaria, según lo dado por el ec 3. Después de que los requisitos de la convergencia estén satisfechos, la contribución isotrópica de PSO puede ser

obtenida a partir de μ y el ν , que son los subíndices se emplean para la representación de la matriz en el sistema atómico de la base.

El término DSO se obtiene directamente si está disponible la representación de la matriz del operador de DSO (ec 2) en el sistema de la base.

Para calcular las constantes de acoplamiento de la ciclohexanona protonada en el programa Gaussian 03⁴¹ con la metodología usada por Sychrovský, Gräfenstein y Cremer,⁴² con el nivel de teoría B3LYP/6-31G(*d,p*). Esta metodología también se empleó para calcular los diferentes conformeros de la ciclohexanona protonada.

ANÁLISIS POR ORBITALES NATURALES

La descripción de la configuración electrónica y la carga neta asociada a cada átomo en una molécula y/o la carga total de la molécula es objeto de frecuentes estudios en química cuántica, con la finalidad de conocer la posible reactividad de las moléculas. El análisis por Orbitales Naturales es una herramienta utilizada con frecuencia, ya que es un análisis de población. Con este análisis es posible transformar una función de onda canónica deslocalizada en una estructura de Lewis donde los pares libres electrónicos de los átomos y los enlaces (que corresponden a los orbitales sp^3 , sp^2 , sp para el átomo de carbono, por ejemplo) entre dos átomos se encuentran estrictamente localizados. Cuando ya se tiene la energía de esta molécula estrictamente localizada, es posible, conocer la denominación de los orbitales existentes. A través de un procedimiento llamado "eliminación" cuya aplicación requiere de establecer previamente el orbital que se desea eliminar, se determina la energía hipotética de la molécula deslocalizada en ausencia de la interacción estereoelectrónica estudiada. La energía de "eliminación" será dada por la diferencia entre la energía de la molécula deslocalizada y la energía de la molécula deslocalizada con la eliminación de electrones.

Si la densidad electrónica es transferida de un orbital donador (por ejemplo, par electrónico no compartido) a un orbital de antienlace, ésta es referida como una interacción intramolecular donador-aceptor.

Para este fin se empleó el Análisis por Orbitales Naturales para todas las moléculas reportadas en esta tesis empleando la versión 3.1 del programa incluida en Gaussian⁴¹ a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*).

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA CICLOHEXANONA PROTONADA OPTIMIZADA SIN RESTRICCIONES.

Se sabe que el mínimo global de la ciclohexanona es el conformero silla ya que la mayoría de los alcanos cíclicos adoptan conformaciones tridimensionales que permiten que los ángulos de enlace sean lo más próximo a un tetraedro. Además, no hay tensión torsional en ellos a menos que cualquier par de enlaces C-H vecinos se eclipsen entre si.

El ciclohexano, que ha sido estudiado con base 4-31G³⁹ y con base 6-31G (*d,p*)^{26, 45} ha sido considerado como molécula de referencia. En ambos casos se encontró un efecto Perlin Normal, con un enlace C-H_{ax} más débil y largo que aquel que se encuentra en posición ecuatorial.

En la ciclohexanona, por otro lado, que ya ha sido estudiada con anterioridad con una base 6-31G (*d,p*),^{26, 45} se encontró un efecto Perlin Normal en los grupos metileno en posición alfa al carbonilo en lo que se traduce en un efecto de hiperconjugación de tipo $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ que es el predominante, ocasionando debilitamiento de los enlaces axiales en los metilenos alfa al carbonilo y enlaces más fuertes que unen a los hidrógenos en posición ecuatorial. Esto ocasiona que $^1J_{C-H_{ax}} < ^1J_{C-H_{ec}}$.

También las distancias de enlace C-H corroboran el Efecto Perlin. La distancia de enlace C-H_{ax} = 1.100Å y la distancia C-H_{ec} es de 1.093Å lo cual confirma el efecto Perlin, el Análisis por Orbitales Naturales permitió establecer su origen se encuentra en la interacción de hiperconjugación de tipo $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.²⁶

El valor obtenido de la energía de eliminación obtenidas son pequeñas para $\sigma_{C2,6H_{ec}} \rightarrow \pi^*_{C=O} = 0.055$ kcal/mol pero se incrementa notablemente para $\sigma_{C2,6H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ que es de 5.523 kcal/mol, lo cual indica la acidez en los protones de C2 y C6 en posición axial. Además, estos valores confirman el efecto Perlin normal en los dos metilenos α al carbonilo.

En este trabajo la primera estructura a analizar es la ciclohexanona protonada en su estado basal para poder tomarla como referencia de los sistemas protonados (ver Figura 6) por lo que se le optimizó sin restricciones. Es interesante hacer notar que el protón se

une a uno de los orbitales de tipo np disponibles y no sobre el orbital π , como sucedería con una olefina normal, que claro está carece de orbitales n al no tener oxígeno.

La ciclohexanona protonada presenta un efecto Perlin normal en todos los metilenos presentes en la molécula (ver Figura 6). Sin embargo, la relación espacial del metileno en cuestión respecto al protón altera los valores de las constantes de acoplamiento. El metileno que se ubica del mismo lado que el protón en cuestión se llamará *syn* y el otro se denominará *anti*. Mientras que $^1J_{C6Hec}$ (*syn*) disminuye 4.96 Hz respecto a $^1J_{C2Hec}$ (*anti*) los enlaces axiales se comportan de manera diferente pues $^1J_{C2Hax}$ (*anti*) es 2.11 Hz menor que $^1J_{C2Hax}$ (*syn*).

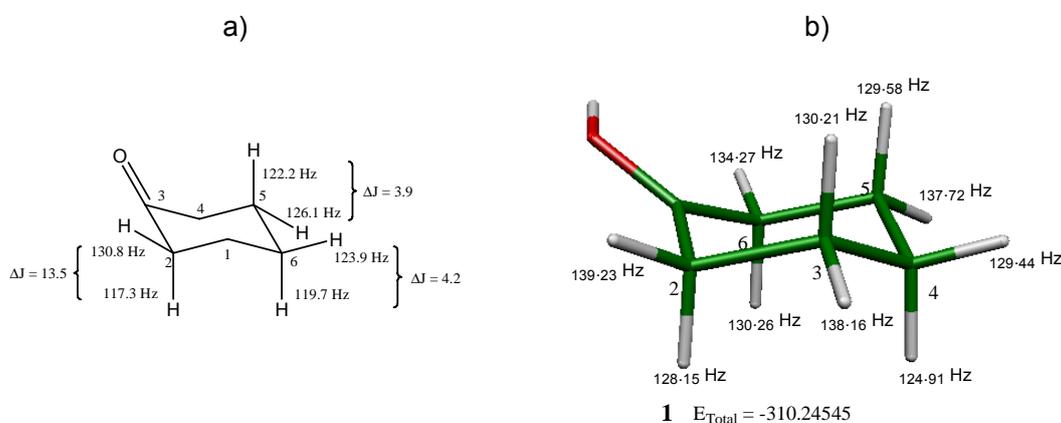


Figura 6. a) Ciclohexanona sin ninguna restricción con sus constantes de acoplamiento²⁶,
b) Valores de las constantes de acoplamiento de la Ciclohexanona protonada.

Se encuentra un resultado interesante en la ciclohexanona, el valor de $^1J_{C-Hax}$ en ausencia de la protonación es de 117.3 Hz, mientras que $^1J_{C-Hec}$ es de 130.8 Hz, con una diferencia de 13.5 Hz. En el caso de la ciclohexanona protonada el metileno anti, la protonación ocasiona $^1J_{C-Hax}$ de 128.15 Hz y $^1J_{C-Hec}$ de 139.23 Hz, esto es, la respuesta frente a la protonación del carbonilo ocasiona enlaces C-H más fuertes, tanto axiales como ecuatoriales. Lo mismo se confirma para el metileno C6 (*syn*) en donde $^1J_{C-Hax}$ es de 130.26 Hz y $^1J_{C-Hec} = 134.27$ Hz. La diferencia en las constantes de acoplamiento ($\Delta J_{ax - J_{eq}}$) es de 11.08 Hz y 4.01 Hz para C2 y C6 respectivamente, las cuales son más pequeñas a comparación de los valores observados en los metilenos alfa al carbonilo del ciclohexano. Este resultado parece un poco contradictorio, dado que se acepta que la acidulación del

medio ocasionará la mayor acidez de los protones alfa. Pero estos resultados reproducen el efecto visto en fase gaseosa, ya que se evita la separación de carga, puesto que en solución se puede presentar un contraión y el protón no es totalmente transferido. El ángulo diedro correspondiente para C2 es de 178.532° para el segmento CC=OH, para C6 es de 2.718° para CC=OH comprobando con el ángulo diedro de CC=OH para C2 (anti) es el más proclive a tener una interacción $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Para comprobar los resultados encontrados en las constantes de acoplamiento, se analizarán las distancias de enlace, las cuales muestran un patrón consecuente con los efectos esperados, los enlaces débiles ocasionan enlaces más largos.

Retomando el análisis de las constantes de acoplamiento para otros metilenos, hay una pequeña diferencia entre C₃-H_{ax} con valor de 130.21 Hz y C₅-H_{ax} 129.58 Hz, mientras que la diferencia es mayor para el átomo de hidrógeno ecuatorial con 138.16Hz en C3 y 137.27Hz en C5 para los átomos de hidrógeno ecuatoriales conservando los mismos valores en sus distancias de enlace. Al igual que los metilenos alfa al carbonilo, las constantes y las distancias de enlace son más pequeñas del lado en donde se encuentra el átomo de hidrógeno que protona al carbonilo. Como se puede esperar en términos estrictamente inductivos, el efecto del carbonilo disminuye con la distancia.

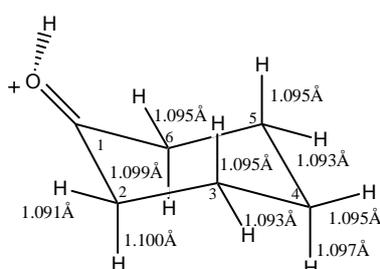


Figura 7. Distancias (en Å) de enlace de los grupos metilenos alfa al carbonilo.

Para poder entender el origen de estas propiedades moleculares se efectuó el Análisis por Orbitales Naturales en la molécula. Se puede corroborar que el hidrógeno axial del C6 tiene una interacción con el grupo carbonilo, con una energía de eliminación de 9.157 kcal/mol. El enlace C₂ - H_{ax} tiene una energía de eliminación de 9.047 kcal/mol, traduciéndose en lenguaje de Cieplak como producto de una interacción $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Además, si el orbital $\pi^*_{C=O}$ tiene una energía constante para las dos interacciones, se debe esperar a que esta pura interacción no sea la única responsable de la magnitud de la constante de acoplamiento.

El valor de la constante de acoplamiento del hidrógeno del C2, es de 128.15Hz, que representa el valor más pequeño a comparación de las otras tres constantes de acoplamiento. Se puede asegurar que este es el hidrógeno más débilmente unido a la molécula y que tiene la energía de interacción entre orbitales mas elevada. Este átomo de hidrógeno es aquel que se encuentra en el grupo metileno en posición anti respecto al protón del grupo carbonilo. El siguiente enlace que participa en una interacción similar es el C_6H_{ax} , con un arreglo *syn* respecto al protón adicionado al carbonilo.

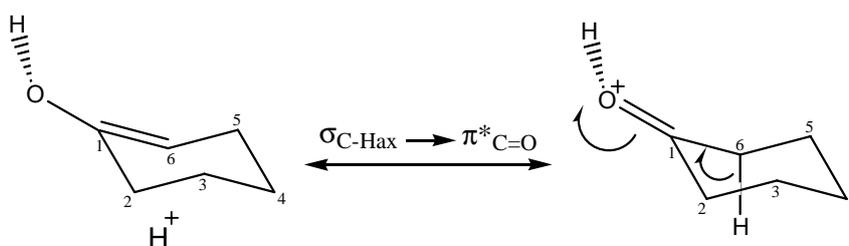


Figura 8. Hiperconjugación de enlace-no enlace en la ciclohexanona protonada sin restricciones.

Por otro lado, a diferencia del concepto que habitualmente se propone, el doble enlace del grupo carbonilo permanece, es decir, no es roto por la presencia del protón, conservándose el enlace π . Esto se puede apreciar en los resultados de Análisis por Orbitales Naturales. El enlace σ está formado por dos contribuciones, la primera es del carbono en donde participa con porcentaje aproximado de 25.78% de carácter s y 74.04% de carácter p, mientras que el oxígeno participa con un orbital con un porcentaje aproximado de 40.25% de carácter s y 59.50% de carácter p. La segunda es el enlace π que se produce con la participación de orbitales p “puros” por parte de los dos átomos involucrados (ver Tabla 1).

Tabla 1. Porcentajes de σ y π en el enlace C=O de la ciclohexanona protonada sin restricción.

				s (%)	p (%)	d (%)	
σ	C=O	C		25.78	74.04	0.18	sp ³
		O		40.25	59.50	0.25	sp ²
π	C=O	C		0.04	99.60	0.36	π
		O		0.14	99.61	0.25	π

Por lo tanto, el valor de la constante de acoplamiento es el producto de la suma de las interacciones estereoelectrónicas $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ y $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ tienen una interacción fuerte con el orbital $\pi^*_{C=O}$, pero la interacción $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ se ve fuertemente modificada por la presencia del protón. Como es de esperar el enlace C-H antiperiplanar al O-H tiene una interacción más fuerte (1.925 kcal/mol) respecto a la *syn*periplanar (1.439 kcal/mol). Al sumar estas interacciones se tiene que el enlace más débil es el que tiene una relación anti. En contraste los enlaces ecuatoriales tienen, como es de esperar una interacción pobre con el orbital $\pi^*_{C=O}$ por lo que domina la interacción con el orbital σ^*_{C-O} , siendo mayor para el protón *antiperiplanar* al OH (1.925 kcal/mol) que para el *syn*periplanar. Del análisis de estas dos contribuciones, se espera, tal y como se observa en el valor de $^1J_{C-H}$, que la debilidad del enlace (y por lo tanto menor J) siga el orden, $C-H_{axanti} < C-H_{axsyn} < C-H_{ecsyn} < C-H_{ecanti}$.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA CICLOHEXANONA PROTONADA CON RESTRICCIONES

Para poder abordar el efecto de la protonación del grupo carbonilo se estudió la dependencia de la energía molecular respecto a la posición de protón unido al grupo carbonilo de la ciclohexanona variando el ángulo diedro $C2C1=O^+H$. El giro se realizó cada 10 grados. La finalidad de esto es mover el protón alrededor del doble enlace y establecer el efecto que produce.

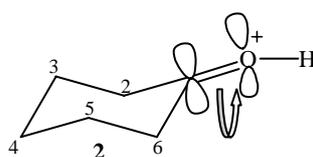


Figura 9: Ciclohexanona Protonada. Se dio giro al protón del grupo carbonilo cada 10 grados en el ángulo diedro $CC=OH$.

En las figuras 11, 12 y 13 se muestran los resultados de la evaluación de la constante de acoplamiento. Llama la atención el hecho de que para el caso en el que la posición del protón es de -180° el metileno C2 muestra un efecto Perlin normal con $\Delta J = 4.03$ Hz, mientras que el metileno de la posición C6 muestra un efecto Perlin inverso con $\Delta J = -2.50$ Hz. El Análisis por orbitales Naturales permite establecer que el efecto en C2 se debe a la interacción $\sigma_{CH} \rightarrow \pi^*$ y el efecto en C6 se debe a una interacción $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ hidrógeno ecuatorial, lo que lo debilita, haciéndolo el más débil de los cuatro enlaces C-H vecinos al carbonilo. Esta interacción se describe con detalle más adelante (ver Tabla 2). Conforme se incrementa el ángulo, el efecto perlin inverso en C6 disminuye paulatinamente. Se debe destacar que el cambio más importante no es en el enlace $C-H_{ec}$ que se cambia lentamente con el giro, sino en el $C-H_{ax}$, pues el enlace C_6-H_{ax} disminuye su valor.

Cuando se llega a -100° se encuentra un cambio importante en la magnitud de la constante de acoplamiento en donde se pierde la tendencia que se venía dando. Al pasar de -110° a -100° la constante de acoplamiento $C-H_{ax}$ pasa de 135 Hz a 148.9 Hz, mientras

que el ecuatorial pasa de 142.8 Hz a 146.9 Hz. En -90° el cambio es más importante ya que los valores de la constante de acoplamiento son $C-H_{ax} = 148.6$ y $C-H_{ec} = 136.9$ Hz, lo que constituye un efecto Perlin inverso. El Análisis por orbitales Naturales efectuado para cada intermediario a lo largo del giro permitió encontrar que en este trayecto el doble enlace $C=O$ desaparece, ocasionando la existencia de un enlace sencillo $O-C$, acompañado del incremento de la carga del átomo de carbono, (ver la figura 18 más adelante), de forma tal que queda claro que el átomo de hidrógeno que es antiperiplanar al orbital desocupado en el carbono es el enlace $C-H_{ec}$.

La energía molecular se incrementa notablemente en este punto. En la Figura 10 se muestra la evolución de la energía molecular con el giro. Como se puede ver ahí, la energía molecular aumenta en la medida en que el protón interactúa con el enlace π del carbonilo.

Energía Total de la Ciclohexanona protonada (HF) Hartrees vs Ángulo diedro

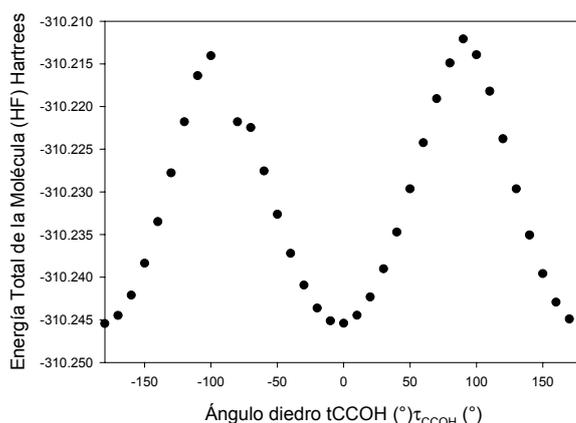


Figura 10. Relación del ángulo diedro τ_{CCOH} ($^\circ$) vs la energía total de la Ciclohexanona protonada (energía correspondiente a cada giro hecho sobre el ángulo diedro)^{***}

A -80° se repite el fenómeno visto a -100° , un efecto Perlin normal en ambos metilenos α al carbonilo, destacando que los valores son más pequeños en -80° . A partir de -70° se observa que la constante de acoplamiento en C_6H_{ec} reitera la conducta vista en los ángulos de -170° a -140° , esto es, el valor de las constantes de acoplamiento en posición ecuatorial disminuyen de manera imperceptible a diferencia de las constantes de

^{***} Se debe tomar en cuenta que la gráfica no es totalmente simétrica, ya que la molécula tiene dos caras (por arriba y por abajo, que no son iguales) en donde un hidruro preferiría atacar por la parte de arriba ya que se encuentra menos impedida.

acoplamiento en posición axial, ya que su cambio es más importante. Este comportamiento se observará hasta los 80°.

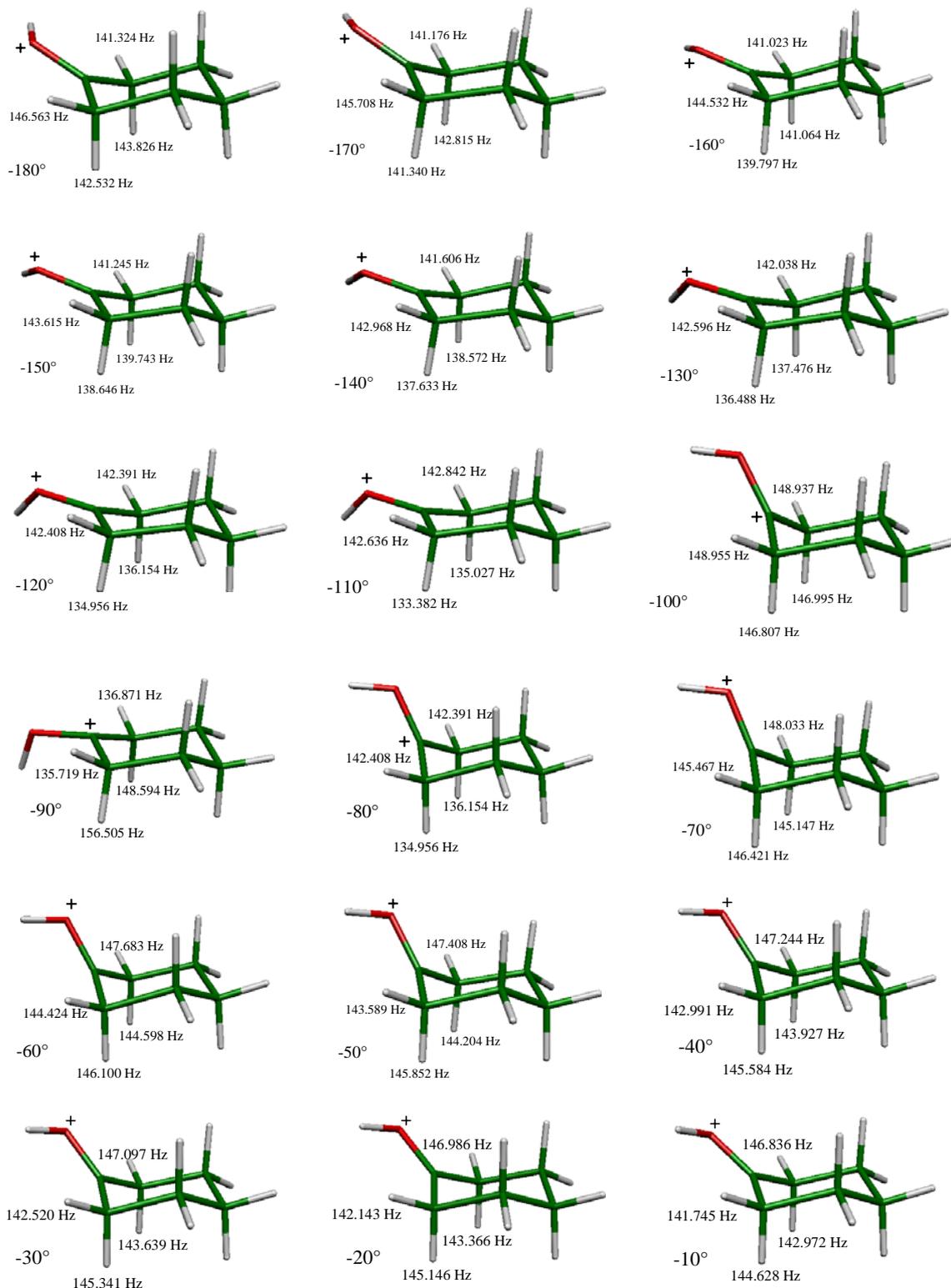


Figura 11. Constantes de acoplamiento de los enlaces H_{ax} y H_{ec} de los metilenos alfa al carbonilo.

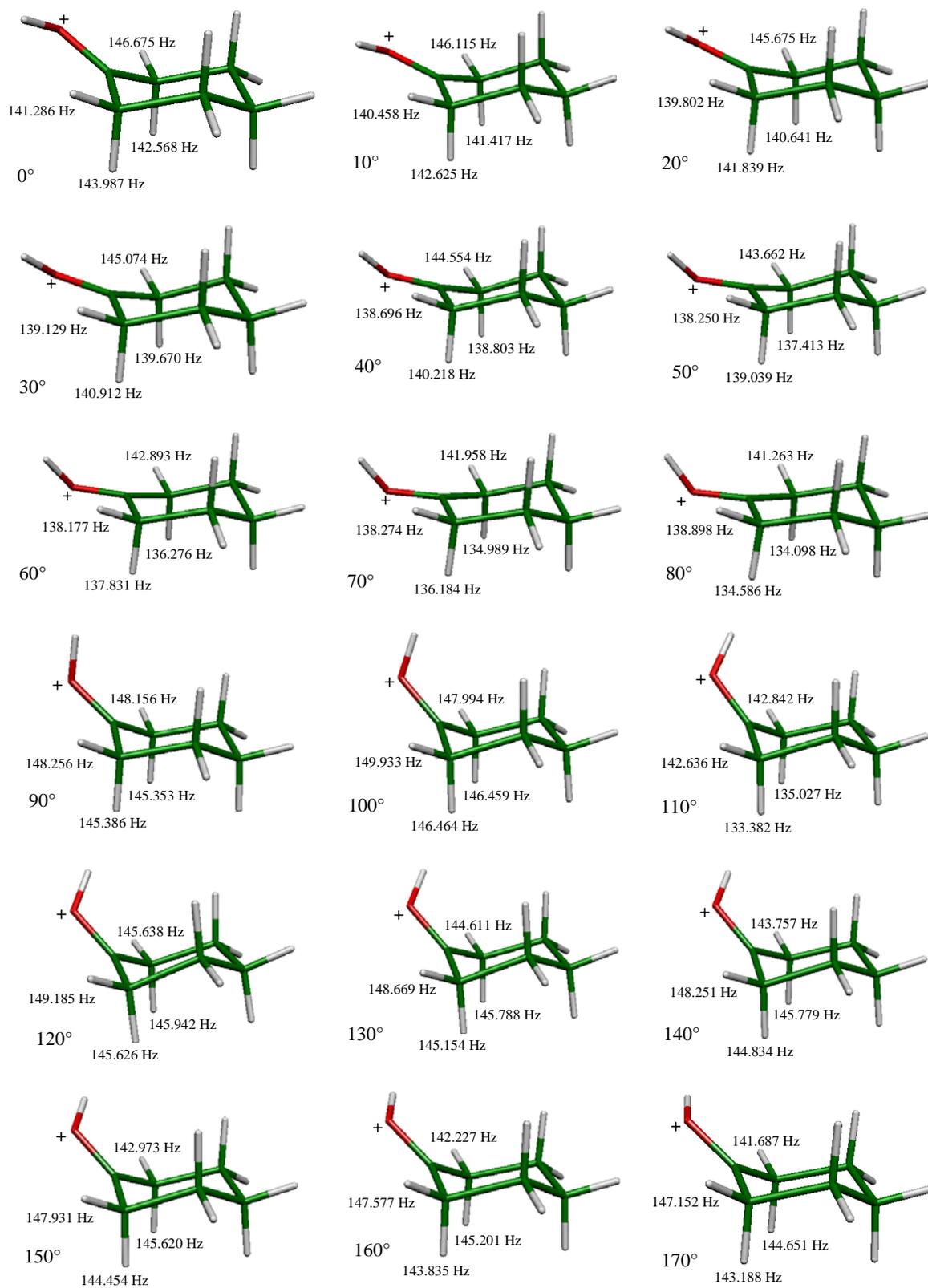


Figura 12. Constantes de acoplamiento de los enlaces H_{ax} y H_{ec} de los metilenos alfa al carbonilo.

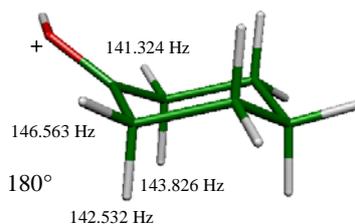


Figura 13. Constantes de acoplamiento de los enlaces H_{ax} y H_{ec} de los metilenos alfa al carbonilo.

C2 muestra la misma conducta vista en C6, dependiendo del lugar en donde se encuentre el protón, durante el giro, sobre el grupo carbonilo.

Tanto para 80° como para 100° existe un efecto Perlin normal para ambos metilenos α al carbonilo, y al igual que -80° y -100° los valores de las constantes de acoplamiento a 100° son más grandes en los dos grupos metileno cerca al $C=O$.

Lo destacable en la observación de las constantes de acoplamiento a diferentes ángulos diedros, es la disminución de la capacidad de interactuar de los enlaces $C-H_{ax}$ de los metilenos α al carbonilo cuando el orbital π (y π^*) desaparecen, haciendo importante la interacción $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, manifestándose en las $^1J_{CH}$.

Resulta interesante notar que cuando el ángulo diedro HOCC es de -90° el doble enlace $C=O$ desaparece para generar un catión centrado en el carbono, generando constantes de acoplamiento con un efecto Perlin Inverso (ver Figura 14).

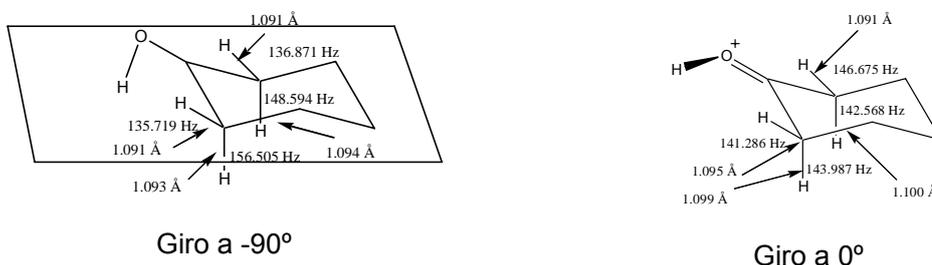


Figura 14. Valores de las constantes de acoplamiento de la ciclohexanona protonada con giro 0° (dibujo a la derecha) y -90° (dibujo a la izquierda) Donde el doble enlace se rompe a -90° , siendo que toda la figura se encuentra en el mismo plano.

Ya con anterioridad, Alabugin⁴⁸ había descrito diferentes conformaciones de la ciclohexanonas (ver Figura 15) en donde la aproximación del nucleófilo es favorecido en posición axial, esto es de las dos interacciones estabilizantes para el ciclohexanona es más eficiente la de posición axial sobre la de posición ecuatorial.

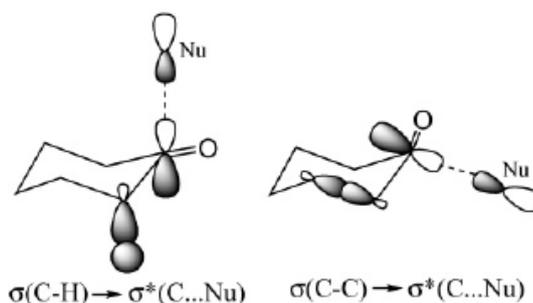


Figura 15. Ciclohexanonas con dos tipos de conformaciones durante una adición nucleofílica.⁴⁶

Sin embargo, lo que está sucediendo en la molécula a -90° , es que se generó un enlace sencillo C-O, ocasionando que la interacción $\sigma_{\text{C-HeC}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-OH}}$, sea dominante. Esta representación corresponde a la formación de un enol, explicando así el efecto Perlin Inverso observado en los resultados (ver Tabla 2).

En la tabla 2 se presentan las constantes de acoplamiento obtenidas para la ciclohexanona protonada en función del ángulo diedro, de donde, se obtuvieron varias gráficas para poder analizar qué efectos predominan en la molécula (ver Figuras 16 y 17)

Tabla 2. Constantes de acoplamiento (Hz) para cada Hidrógeno de los dos metilenos alfa al grupo carbonilo.

τ (°)	$^1J_{CH}$ (C ₆ H _{ec})	$^1J_{CH}$ (C ₆ H _{ax})	$^1J_{CH}$ (C ₂ H _{ec})	$^1J_{CH}$ (C ₂ H _{ax})
-180	141.3	143.8	146.6	142.5
-170	141.2	142.8	145.7	141.3
-160	141.0	141.1	144.5	139.8
-150	141.3	139.7	143.6	138.6
-140	141.6	138.6	143.0	137.6
-130	142.0	137.5	142.6	136.5
-120	142.4	136.2	142.4	135.0
-110	142.8	135.0	142.6	133.4
-100	148.9	147.0	149.0	146.8
-90	136.9	148.6	135.7	156.5
-80	142.4	136.2	142.4	135.0
-70	148.0	145.1	145.5	146.4
-60	147.7	144.6	144.4	146.1
-50	147.4	144.2	143.6	145.9
-40	147.2	143.9	143.0	145.6
-30	147.1	143.6	142.5	145.3
-20	147.0	143.4	142.1	145.1
-10	146.8	143.0	141.7	144.6
0	146.7	142.6	141.3	144.0
10	146.1	141.4	140.5	142.6
20	145.7	140.6	139.8	141.8
30	145.1	139.7	139.1	140.9
40	144.6	138.8	138.7	140.2
50	143.7	137.4	138.3	139.0
60	142.9	136.3	138.2	137.8
70	142.0	135.0	138.3	136.2
80	141.3	134.1	138.9	134.6
90	148.2	145.4	148.3	145.4
100	148.0	146.5	149.9	146.5
110	142.8	135.0	142.6	133.4
120	145.6	145.9	149.2	145.6
130	144.6	145.8	148.7	145.2
140	143.8	145.8	148.3	144.8
150	143.0	145.6	147.9	144.5
160	142.2	145.2	147.6	143.8
170	141.7	144.7	147.2	143.2
180	141.3	143.8	146.6	142.5

De los datos de la tabla 2, se tomará en cuenta los valores con una cifra significativa de una décima de los resultados obtenidos.

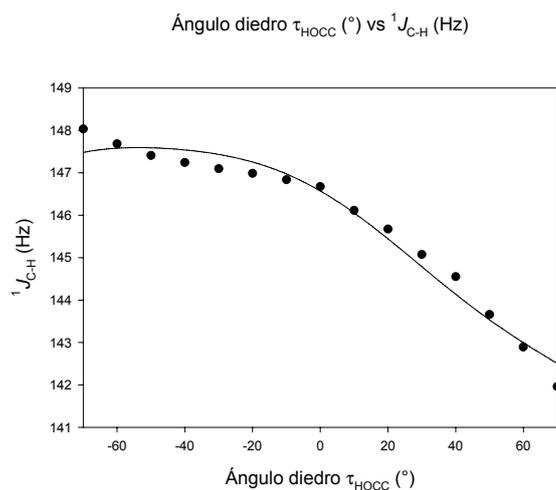


Figura 16. Ángulo diedro vs Constantes de acoplamiento. Las constantes de acoplamiento pertenecen al $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ec}}$ (ver Tabla 2) con línea de tendencia y ecuación derivada de Fourier.

$$^1J_{\text{C-H}} = 2.5792 \cos^3 \tau - 3.6960 \cos^2 \tau + 3.5993 \cos \tau - 2.6468 \sin \tau + 144.0911$$

$$R = 0.9865$$

Con la ecuación obtenida de la Figura 16, y según Pople⁴⁹, se puede observar que el término que incluye los efectos estereoelectrónicos, posee el coeficiente con un valor más alto de 3.6960, sin embargo es muy similar al coeficiente que incluye los efectos dipolares con un valor de 3.5993 y por último el término que incluye los estéricos con un valor de 2.5792, sin embargo, la diferencia entre estos tres es poco significativa, considerándose que los tres efectos predominan de manera importante el comportamiento del enlace $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ec}}$.

De la ecuación obtenida de la Figura 17 se concluye que a diferencia entre los efectos estereoelectrónicos (con 1.7481), dipolares (con 2.7310) y estéricos (con 2.1327) sigue siendo poco significativa confirmándose que los tres efectos son relevantes en la molécula para el caso del $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}}$.

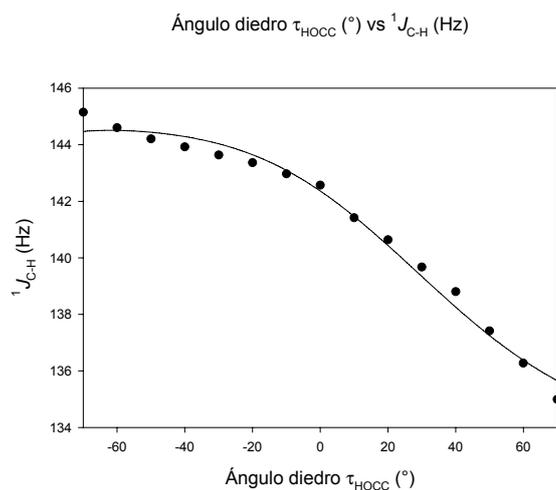


Figura 17. Ángulo diedro vs Constantes de acoplamiento. Las constantes de acoplamiento pertenecen al $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}}$ (ver Tabla 2) con línea de tendencia y ecuación derivada de Fourier.

$$^1J_{\text{C-H}} = 2.1327 \cos^3 \tau - 1.7481 \cos^2 \tau + 2.7310 \cos \tau - 4.6920 \sin \tau + 139.2480$$

$$R = 0.9935$$

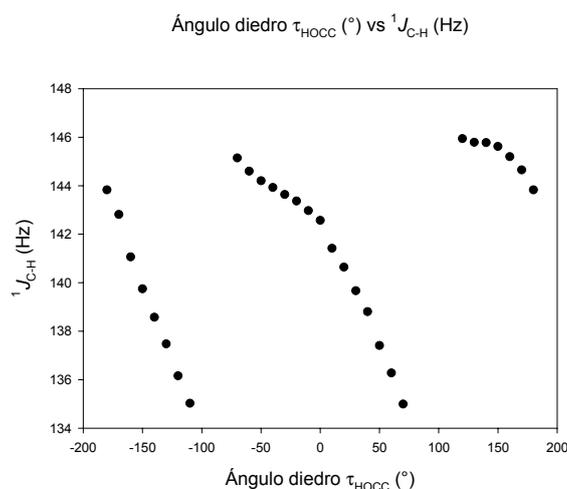


Figura 18. Ángulo diedro vs Constantes de acoplamiento. Las constantes de acoplamiento pertenecen al $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}}$.

La Figura 18 se representa los valores totales obtenidos con respecto a $\text{C}_6\text{-H}_{\text{ax}}$. Se observa que los valores que van de 0° a 70° tiene una pendiente menos vertical, esto es, una caída continua en los valores de las constantes de acoplamiento mostradas en la Figura, al contrario de los valores que van de -70° a 0° , donde se observa una pendiente más vertical, es decir, una caída rápida en estos valores. Los valores observados de -180°

a -110° reproducen los valores de 0° a 70° , y a su vez, los valores 110° a 180° reproducen los valores de -70° a 0° . Estos datos permiten establecer la diferente naturaleza química de las dos caras del grupo carbonilo en la ciclohexanona protonada, diferenciadas gracias a la presencia del protón. Este fenómeno también se presenta en los otros tres hidrógenos (C_6-H_{ec} , C_2-H_{ax} , C_2-H_{ec}) de los metilenos α al carbonilo y permite explicar la selectividad con la que suceden las reacciones en la ciclohexanona.

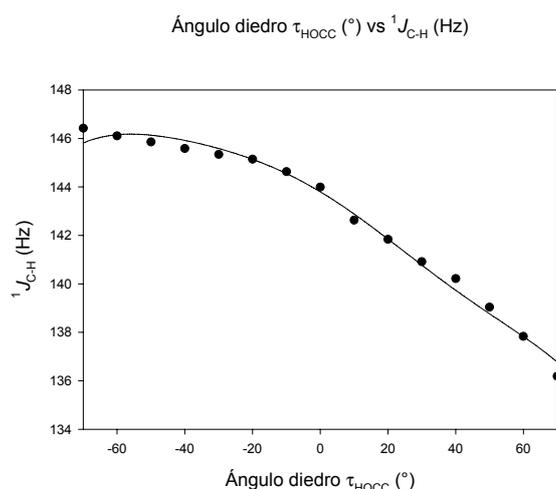


Figura 19. Ángulo diedro vs Constantes de acoplamiento. Las constantes de acoplamiento pertenecen al C_2-H_{ec} (ver Tabla 2) con línea de tendencia y ecuación derivada de Fourier

$$^1J_{C-H} = 7.5206 \cos^3 \tau - 15.0460 \cos^2 \tau + 13.0274 \cos \tau - 4.8087 \sin \tau + 138.2972$$

$$R = 0.9954$$

Con la ecuación obtenida de la figura 19 se puede observar que por mucho los efectos que predominan son los estereoelectrónicos con un valor de 15.0460 siguiéndole los dipolares con un valor de 13.0274 y por último los estéricos (donde el valor de los efectos estereoelectrónicos dobla a los estéricos) con un valor de 7.5206, sin embargo, esta diferencia no es muy grande, confirmando que los tres términos coexisten en la molécula para C_2-H_{ec} . Los valores de estos coeficientes, aunque diferentes en términos absolutos respecto a los de la ecuación de la figura C_6-H_{ec} , siguen la misma tendencia. El origen de la diferencia está en la dispersión de los datos.

Con la ecuación obtenida a partir de la figura 20 se puede observar que los efectos predominantes son los estéricos posteriormente los estereoelectrónicos y por último los dipolares, con valores de 5.1157, 4.3580 y 2.6385 respectivamente, sin embargo sigue predominando el hecho de que los tres existen en la molécula de manera importante, esto para el caso de C₂-H_{ax}.

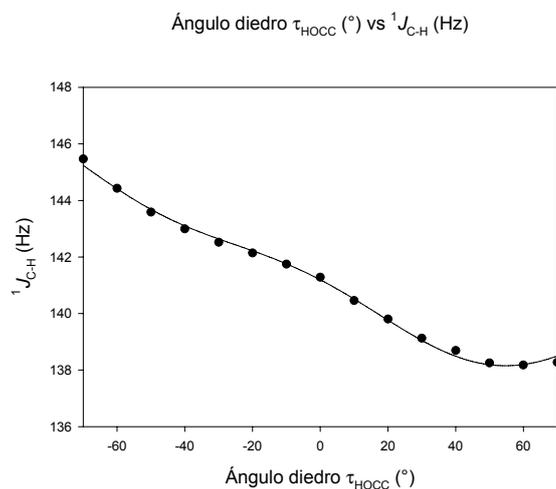


Figura 20. Ángulo diedro vs Constantes de acoplamiento. Las constantes de acoplamiento pertenecen al C₂-H_{ax} (ver Tabla 3) con línea de tendencia y ecuación derivada de Fourier.

$$^1J_{\text{C-H}} = 5.1157 \cos^3 \tau - 4.3580 \cos^2 \tau - 2.6385 \cos \tau - 3.5872 \sin \tau + 143.0749$$

$$R = 0.9987$$

Para poder comprobar lo anteriormente mencionado se efectuó, al igual que la ciclohexanona sin restricciones, un Análisis por orbitales Naturales sobre la molécula, a su vez, se confirmó si se conserva o no el doble enlace en el grupo carbonilo. Aunado a esto el Análisis por orbitales Naturales de esta molécula permitió obtener los resultados que se muestran en las Tablas 3,4.

Las interacciones más importantes (vistas en la Tabla 3) se llevan a cabo en las interacciones: $\sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$, y $\sigma_{\text{C6-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$, ya que los valores en sus eliminaciones a diferentes ángulos son los más grandes. Sin embargo, a pesar de que hay valores grandes tales como 24.981 kcal/mol para $\sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ a 60° existen valores muy pequeños como lo es 0.014 kcal/mol a -90°, corroborando en este confórmero su efecto

Perlin inverso debido al enlace sencillo C-O, generando así contrastantes valores de eliminación, ocasionados por la presencia del protón en el grupo carbonilo a diferentes ángulos diedros, tal y cual como se observó en los valores de las constantes de acoplamiento.

Tabla 3. Diferentes energías de eliminación hechas en la ciclohexanona protonada en (kcal/mol).

Energía de Eliminación (kcal/mol)								
Ángulo diedro τ (°)	$\sigma_{C2-Hec} \rightarrow \sigma_{C=O}^*$	$\sigma_{C2-Hec} \rightarrow \pi_{C=O}^*$	$\sigma_{C2-Hax} \rightarrow \sigma_{C=O}^*$	$\sigma_{C2-Hax} \rightarrow \pi_{C=O}^*$	$\sigma_{C6-Hec} \rightarrow \sigma_{C=O}^*$	$\sigma_{C6-Hec} \rightarrow \pi_{C=O}^*$	$\sigma_{C6-Hax} \rightarrow \sigma_{C=O}^*$	$\sigma_{C6-Hax} \rightarrow \pi_{C=O}^*$
-180	1.925	0.017	1.954	9.294	1.439	0.040	2.425	8.846
-170	1.899	-	1.876	11.609	1.465	0.111	2.363	8.267
-160	1.850	-	1.963	14.022	1.590	0.239	2.240	7.784
-150	1.777	0.007	2.426	15.929	1.795	0.360	2.282	6.949
-140	1.676	0.071	3.191	17.259	2.067	0.459	2.422	6.181
-130	1.568	0.154	4.238	17.777	2.394	0.506	2.704	5.579
-120	1.529	0.204	5.885	17.183	2.826	0.485	3.274	5.245
-110	1.642	0.193	8.016	14.368	3.174	0.266	4.599	5.054
-100	5.401	1.380	-	4.465	1.062	4.487	0.086	0.023
-90	4.966	0.752	0.205	0.014	1.031	0.028	0.033	0.032
-80	5.337	1.204	-	5.104	0.988	4.688	0.073	0.028
-70	1.150	0.015	6.012	0.254	0.994	2.323	6.935	3.802
-60	1.208	0.009	5.541	0.840	1.381	1.505	5.516	5.801
-50	1.250	0.034	5.134	1.609	1.639	0.868	4.588	7.019
-40	1.299	0.045	4.686	2.578	1.804	0.432	3.936	7.821
-30	1.352	0.044	4.167	3.802	1.899	0.167	3.370	8.243
-20	1.398	0.036	3.584	5.337	1.939	0.032	2.837	8.493
-10	1.430	0.300	2.937	7.260	1.940	-	2.340	8.766
0	1.434	0.023	2.279	9.542	1.906	0.044	1.863	8.979
10	1.400	0.330	1.557	12.466	1.843	0.218	1.286	9.571
20	1.335	0.027	1.023	15.254	1.750	0.484	0.869	9.764
30	1.249	0.023	0.575	18.123	1.625	0.903	0.505	9.969
40	1.161	0.019	0.238	20.802	1.463	1.465	0.241	10.090
50	1.049	0.060	-	23.513	1.204	2.431	0.021	10.443
60	0.920	0.195	-	24.981	0.827	3.629	-	10.646
70	0.664	0.686	0.941	23.170	0.290	4.988	0.396	10.225
80	5.518	1.083	0.376	0.082	1.059	0.029	-	0.000
90	1.509	0.355	0.666	8.763	1.556	0.303	0.618	9.129
100	5.454	1.472	-	4.392	1.180	4.767	0.052	0.018
110	1.207	0.762	2.887	3.537	2.470	0.035	1.223	10.581
120	1.300	0.711	3.172	3.125	2.320	0.099	1.581	10.837
130	1.444	0.581	3.120	3.277	2.099	0.097	1.901	10.777
140	1.593	0.426	2.927	3.777	1.889	0.062	2.170	10.465
150	1.724	0.280	2.671	4.612	1.708	0.024	2.365	10.119
160	1.833	0.169	2.359	5.843	1.566	-0.003	2.436	9.824
170	1.901	0.078	2.113	7.414	1.473	0.001	2.455	9.394
180	1.925	0.017	1.954	9.294	1.439	0.040	2.425	8.846

Tabla 4. Diferentes energías de eliminación (suma de eliminaciones, de posición axial y posición ecuatorial) en (kcal/mol)

Energía de Eliminación (kcal/mol)				
Ángulo diedro τ (°)	$\sigma_{C2-Hec} + \sigma_{C2-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C2-Hec} + \sigma_{C2-Hax} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$	$\sigma_{C6-Hec} + \sigma_{C6-Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C6-Hec} + \sigma_{C6-Hec} \rightarrow \sigma^*_{O-H}$
-180	9.547	0.382	9.139	1.711
-170	11.767	0.360	8.751	1.595
-160	14.119	0.334	8.540	1.357
-150	15.910	0.315	7.891	1.060
-140	17.133	0.257	7.239	0.762
-130	17.588	0.172	6.662	0.507
-120	16.978	0.107	6.248	0.286
-110	14.207	0.046	5.678	0.101
-100	6.335	-	4.493	-
-90	0.763	0.009	0.059	0.179
-80	6.799	0.051	4.694	0.004
-70	0.247	0.119	5.596	0.145
-60	0.870	0.276	6.747	0.207
-50	1.706	0.503	7.389	0.268
-40	2.718	0.786	7.863	0.353
-30	3.967	1.111	8.156	0.399
-20	5.520	1.413	8.428	0.392
-10	7.473	1.629	8.846	0.393
0	9.794	1.721	9.320	0.368
10	12.853	1.677	10.392	0.312
20	15.713	1.483	11.142	0.245
30	18.674	1.201	12.113	0.173
40	21.429	0.882	13.151	0.111
50	24.386	0.603	14.988	0.057
60	26.317	0.383	16.889	0.033
70	25.555	0.250	18.181	0.030
80	1.248	0.099	0.031	0.043
90	9.686	0.053	9.974	0.056
100	6.387	0.031	4.773	0.078
110	4.816	0.091	10.542	0.205
120	4.319	0.134	10.769	0.340
130	4.307	0.184	10.695	0.550
140	4.612	0.237	10.383	0.835
150	5.260	0.287	10.063	1.158
160	6.350	0.333	9.839	1.465
170	7.785	0.369	9.525	1.664
180	9.547	0.382	9.139	1.711

Cuando se llevó a cabo la suma de eliminaciones de C-H_{ax} y C-H_{ec} de C2 y C6 deslocalizados a C=O y O-H los valores más grandes, que indican mayor interacción fueron aquellos $\sigma_{C2-Hec} + \sigma_{C2-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ y $\sigma_{C6-Hec} + \sigma_{C6-Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$. Los valores muestran

dependencia con el giro del protón, lo cual generará un arreglo *anti* en C6 en ángulos de -40° a 70° o un arreglo *anti* en C2 en los ángulos -170° a -110° y de -60° a -40° .

También en los resultados del Análisis por Orbitales Naturales se pueden encontrar las cargas atómicas, que pueden obtenerse por el procedimiento descrito por Weinhold. Lo que ayuda a determinar que en el carbono del grupo carbonilo y el oxígeno a -90° tienen una carga atómica de $0.8115e^-$ y $-0.6835e^-$ respectivamente que serían los valores más grandes a comparación de todos los ángulos analizados, confirmando que el protón rompe el doble enlace C=O y lo transforma en uno sencillo.

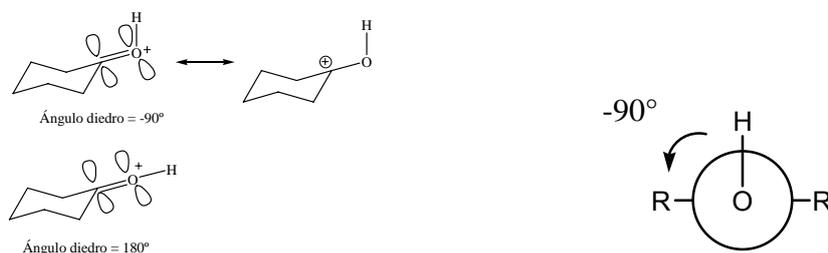


Figura 21. Representación del rompimiento del doble enlace a -90° y 180° .

En la Figura 21 se propone un modelo de cómo puede estar sucediendo el rompimiento del doble enlace con un giro de -90° , ya que el protón en esta posición interfiere con los orbitales π del doble enlace, logrando que este se rompa, por lo tanto, en las posiciones de -180° y 180° el protón a los orbitales se encuentra perpendicular al orbital π , logrando conservar el doble enlace, y conforme se modifica el ángulo entre estos dos extremos la perturbación del doble enlace es parcial, lo que disminuye el porcentaje de carácter π en el enlace, como se puede apreciar en la siguiente tabla.

Tabla 5. Valores de porcentaje de σ y π en el enlace C=O a diferentes ángulos diedro.

A -180°					a -120°					a -90°							
			s (%)	p (%)				s (%)	p (%)				s (%)	p (%)			
σ	C=O	C	25.8	74.02	sp^3	σ	C=O	C	20.02	79.75	sp^3	σ	C=O	C	24.43	75.31	sp^3
		O	40.26	59.50	sp^2			O	44.26	55.53	sp			O	31.56	68.35	sp^2
π	C=O	C	0.03	99.61	π	π	C=O	C	5.93	93.70	π	π	C=O	C	-	-	-
		O	0.13	99.61	π			O	0.9	98.87	π			O	-	-	-

La evaluación del valor de las cargas naturales en el carbono del carbonilo en función del giro del protón (ver Figura 22) permite establecer que existe un valor que sobresale de los demás, esto es a -90° con un valor de $0.8115e^-$, donde se forma el enlace sencillo en el grupo carbonilo, lo cual, representa un máximo. Aunado a esto, se observan dos cúspides en la gráfica, que es cuando el giro del protón es próximo a -90° o a 90° , esto es, que el valor de la carga natural sobre el carbono crecerá mientras el giro del protón vaya aproximándose a proporcionar un enlace sencillo y haya menos deslocalización electrónica del carbono al oxígeno.

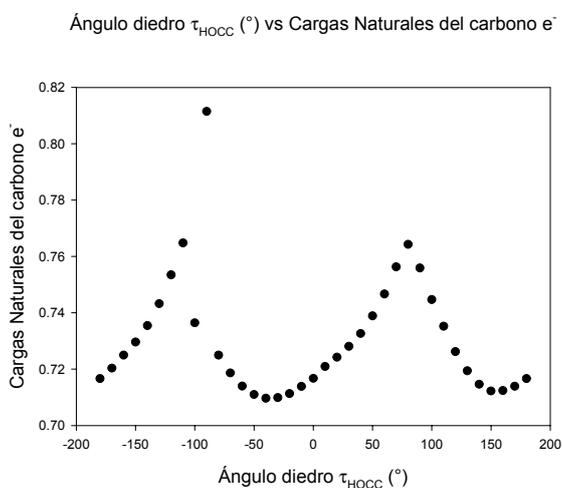


Figura 22. Valores de las cargas naturales (q) del carbono del grupo carbonilo protonado presente en la ciclohexanona protonada vs el Ángulo diedro τ_{HOCC} .

Al igual que en el carbono, el valor de la carga natural del oxígeno (ver Figura 23) decrecerá mientras el giro del protón se vaya aproximando a generar un enlace sencillo, alcanzando su máximo valor en toda la gráfica a -90° con un valor de $-0.6835e^-$.

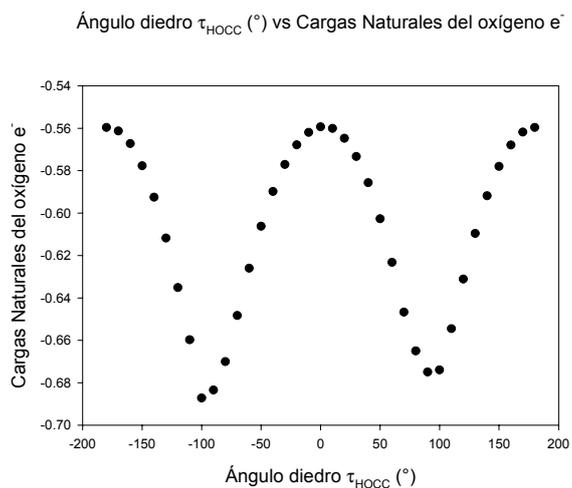


Figura 23. Valores de las cargas naturales (q) del oxígeno del grupo carbonilo protonado presente en la ciclohexanona protonada vs el Ángulo diedro τ_{HOCC} .

Los valores de la figura 24 se parecen a los obtenidos en el carbono, sin embargo, a diferencia del carbono, a -90° el valor decae, esto porque el átomo de oxígeno gana carga con la formación del enlace sencillo en el grupo carbonilo. También al realizar diferentes eliminaciones en el Análisis por Orbitales Naturales se podrán reforzar la participación de los efectos.

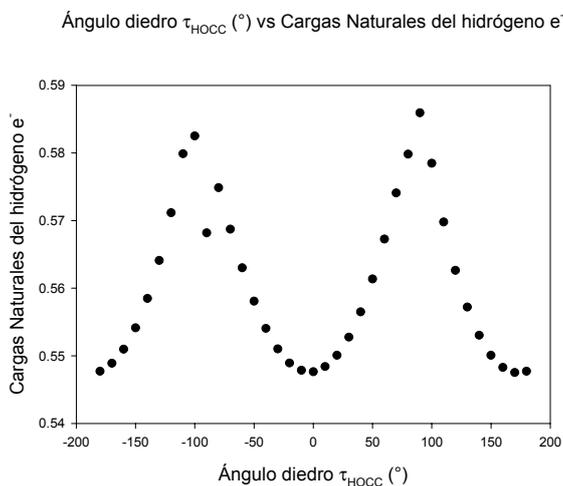


Figura 24. Valores de las cargas naturales (q) del hidrógeno del grupo carbonilo protonado presente en la ciclohexanona protonada vs el Ángulo diedro τ_{HOCC} .

En la Figura 25 se muestra los valores obtenidos de suma de eliminaciones $\sigma_{\text{C2-HeC}} + \sigma_{\text{C2-HaX}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$. Nuevamente la ruptura del carbonilo y la consecuente desaparición del orbital $\pi^*_{\text{C=O}}$ tienen el efecto de ocasionar la discontinuidad de la curva.

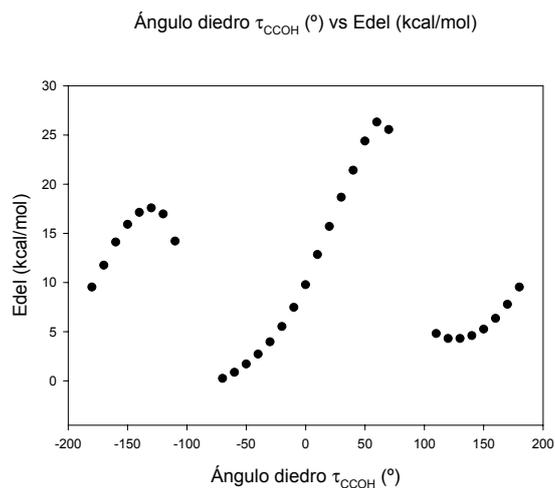


Figura 25. Eliminación hecha: $\sigma_{\text{C2-Hec}} + \sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ sin línea de tendencia.

En la Figura 26 se obtiene la ecuación de la Energía de eliminación para la interacción: $\sigma_{\text{C2-Hec}} + \sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ donde se observa que los efectos predominantes son los estereoelectrónicos siguiéndole los dipolares y por último los estéricos, con valores de 52.1190, 37.3857 y 19.2561 respectivamente, y confirmando las figuras obtenidas para las constantes de acoplamiento, los tres efectos son importantes en la molécula.

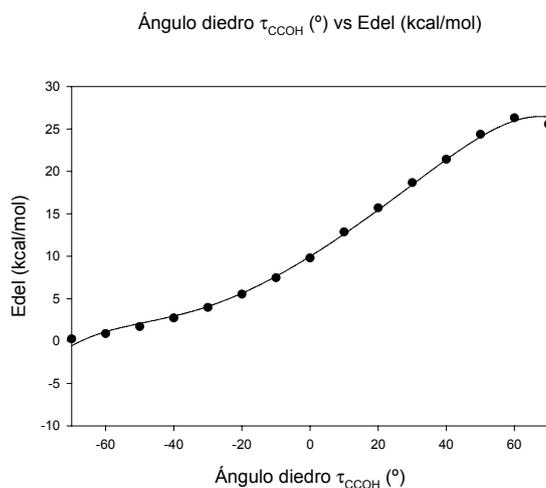


Figura 26. Datos de la eliminación hecha: $\sigma_{\text{C2-Hec}} + \sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$.^{****}

$$\begin{aligned} \text{Energía de elminación} &= 19.2561 \cos^3 \tau - 52.1190 \cos^2 \tau + 37.3857 \cos \tau + 14.3548 \sin \tau \\ &\quad + 5.4605 \\ R &= 0.9992 \end{aligned}$$

Es relevante observar que el de comportamiento predominante para la Figura 25 de la interacción $\sigma_{\text{C2-Hec}} + \sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$, la predominante sea la eliminación $\sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$

**** Donde "Edel" quiere decir energía de eliminación.

(ver Figura 27), demostrando que esta hiperconjugación es la que predomina en la molécula.

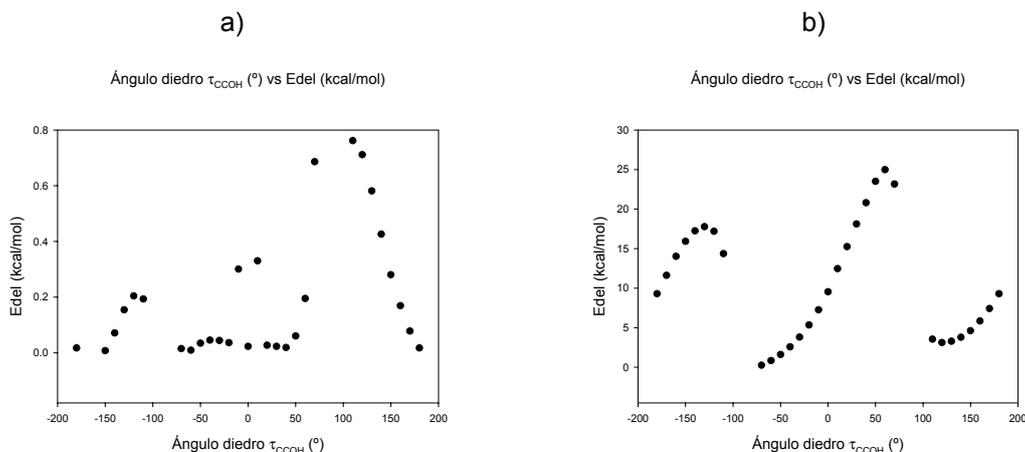


Figura 27. a) Eliminación hecha: $\sigma_{\text{C2-Hec}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$. b) Eliminación hecha: $\sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$.

Aquí curvas anteriores son discontinuas debido primero, a la desaparición del doble enlace del grupo carbonilo en la región de -90° y 90° , y en el segundo lugar a la diferente participación de la interacción $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$, que, como se demostró es diferente por la aproximación *syn* respecto a la *anti*.

Para demostrar el efecto de la rotación sobre este enlace se evaluó la interacción $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$, que se presenta en la Figura 28. Es de esperar que este hidrógeno sea más sensible al efecto que el hidrógeno axial.

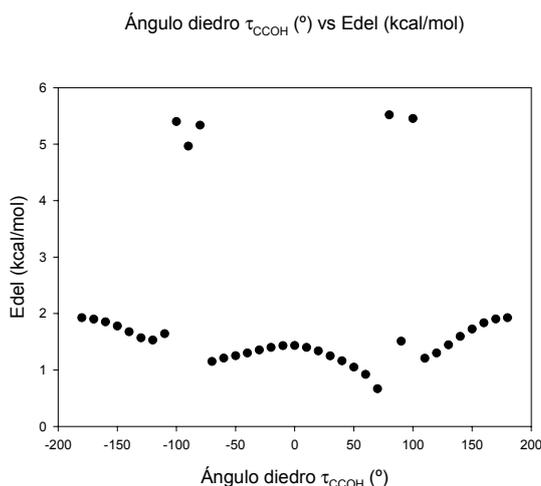


Figura 28. Datos de la eliminación hecha: $\sigma_{\text{C2-Hec}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$.

En ella, se observa discontinuidad en la región de los 90° y -90°. También se puede observar que a 0° y 180° el valor de la interacción es máximo, aunque es mayor a 180°, lo que recuerda la diferencia entre los efectos *antiperiplanar* y *synperiplanar*.

El enlace σ_{C-O} en la región de 180° tiene la composición que se muestra en la tabla 6 que es similar al de 0° y al del mínimo (ángulo diedro: $H^+O=C1C2 = 178.532^\circ$), pero son notablemente diferentes respecto al valor de 90°. La ruptura del enlace π ocasiona un cambio fundamental en la naturaleza del enlace σ que forma el carbonilo.

Tabla 6. Valores en porcentajes de s y p en el enlace C=O del conformero C protonado con diferentes ángulos diedros: 180°, -90°, 0° y mínimo (sin restricción).

Ángulo diedro τ_{CCOH}		s (%)		p (%)		
σ	180	C=O	O	25.8	74.02	sp^3
			C	40.26	59.5	sp^2
π		C=O	O	0.03	99.61	π
			C	0.13	99.61	π
σ	0	C=O	O	25.78	74.04	sp^3
			C	40.31	59.44	sp^2
π		C=O	O	0.07	99.57	π
			C	0.11	99.64	π
Ángulo diedro τ_{CCOH}		s (%)		p (%)		
σ	-90	C=O	O	24.43	75.31	sp^3
			C	31.56	68.35	sp^2
π		C=O	O	-	-	π
			C	-	-	π
σ	Mínimo (178.532°)	C=O	O	25.78	74.04	sp^3
			C	40.25	59.5	sp^2
π		C=O	O	0.04	99.6	π
			C	0.14	99.61	π

El protón de la posición C_2-H_{ax} muestra el perfil presentado en la figura 29. En esta nuevamente hay discontinuidad en la región de 90° y de -90°, sin embargo, la curva en la proximidad de este punto es un máximo, mayor para -90°, en donde el protón se ubica en posición *antiperiplanar*, mientras que a 110° se ubica *synperiplanar*. La composición del enlace sigma es la misma que la discutida anteriormente, por lo que el origen es común.

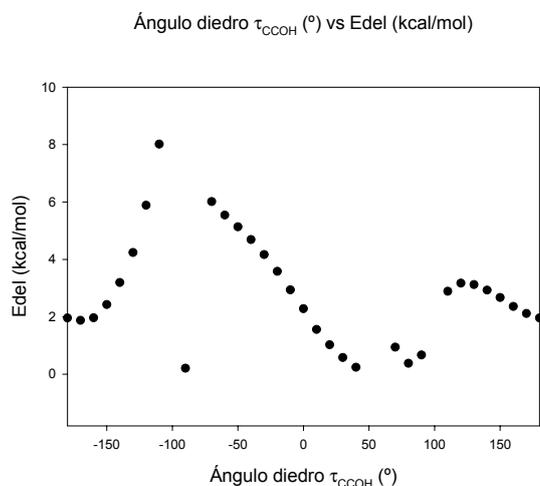


Figura 29. Datos de la eliminación hecha: $\sigma_{C_2-H_{ax}} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$.

La ecuación de Energía de eliminación (Figura 30) muestra la interacción existente entre los hidrógenos de los grupos metileno alfa al carbonilo y el enlace de O-H (interacción hiperconjugativa de los enlaces sigma de C-H_{ax} y C-H_{ec} de un metileno (C2) α al carbonilo al sigma antienlace del O-H, ver Figura 31) con una correlación del 99.69% que muestra que los efectos imperativos en esta eliminación son los estereoelectrónicos siguiendo en importancia los dipolares, como lo muestran los coeficientes para $\cos^3 \tau$ y $\cos^2 \tau$ donde, el primero es más pequeño que el segundo ($0.6014 < 1.0233$). Sin embargo, las diferencias presentes entre los tres coeficientes predominantes se consideran pequeñas, logrando reforzar el hecho de que los tres son importantes en la molécula.

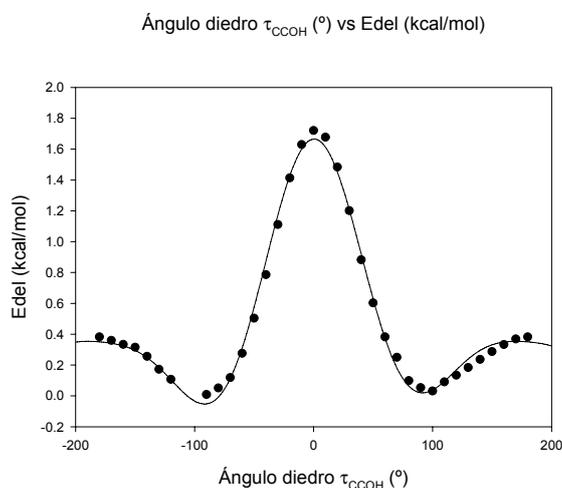


Figura 30. Eliminación hecha: $\sigma_{\text{C2-Hec}} + \sigma_{\text{C2-Hax}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$.

$$\text{Energía de eliminación} = 0.6014 \cos^3 \tau + 1.0233 \cos^2 \tau + 0.0559 \cos \tau + 0.0363 \sin \tau - 0.0153$$

$$R = 0.9969$$

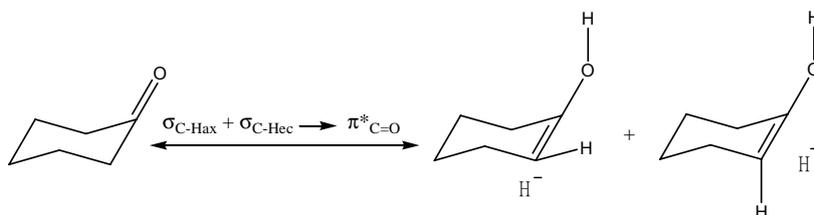


Figura 31. Eliminación hecha de los enlaces C-H_{ax} y C-H_{ec} de un metileno alfa a un carbonilo C2.

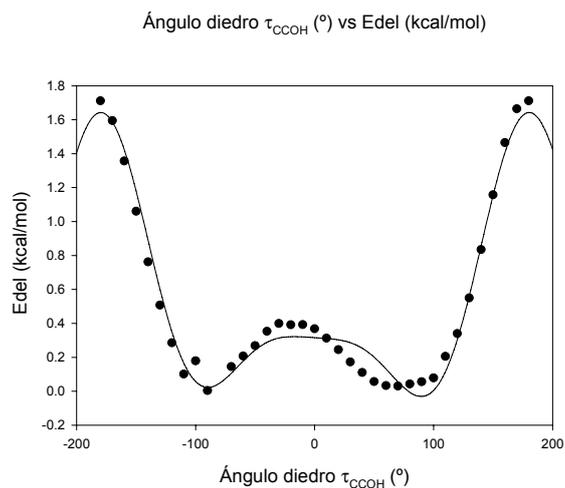


Figura 32. Eliminación hecha: $\sigma_{\text{C6-Hec}} + \sigma_{\text{C6-Hax}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$.

$$\text{Energía de eliminación} = -0.6513 \cos^3 \tau + 0.9831 \cos^2 \tau - 0.0121 \cos \tau - 0.0268 \sin \tau - 0.0038$$

$$R = 0.9901$$

En la interacción hiperconjugativa $\sigma_{\text{C6-Hec}} + \sigma_{\text{C6-Hax}} \rightarrow \sigma^*_{\text{O-H}}$ con una correlación de 99.01% de la figura 32 se observa que los efectos predominantes son los estereoelectrónicos seguidos de los estéricos y por último los dipolares.

Reuniendo los datos anteriores se puede concluir que tanto en las Figuras de las constantes de acoplamiento como las de energía de eliminación, se pueden demostrar que los efectos estereoelectrónicos, dipolares y estéricos se encuentran presentes en la molécula protonada, siendo los primeros los predominantes, como ya se había observado en la ciclohexanona sin protonar.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LA CICLOHEXANONA LITIADA

Sobre la ciclohexanona protonada sin restricciones, se eliminó el protón y se agregó el átomo de Litio (ver Figura 33).

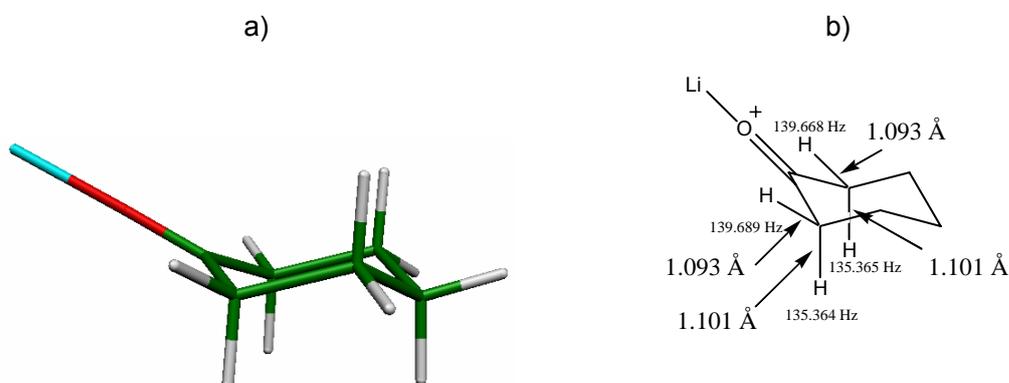


Figura 33. a) Ciclohexanona litiada en Molekel. b) Ciclohexanona litiada con las constantes de acoplamiento $^1J_{C-H}$ y longitudes de enlace C-H correspondientes a los metilenos alfa al carbonilo.

Es de llamar la atención el hecho de que el litio se encuentra en una posición intermedia entre los dos pares no compartidos del átomo de oxígeno. A través del análisis de los modos normales de vibración fue posible establecer que se trata de un mínimo en la superficie de energía potencial. Esto se puede deber al hecho de que el átomo de litio en esta posición intermedia es capaz de interactuar con los dos pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno.

El análisis de las constantes de acoplamiento permitió establecer la existencia de un efecto Perlín normal para ambos metilenos, tanto en sus constantes de acoplamiento, donde $^1J_{C2,6-Hec} > ^1J_{C2,6-Hax}$, como en sus distancias de enlace $\delta_{C2,6-Hec} < \delta^1J_{C2,6-Hax}$, dado que se observa simetría en la molécula, en la cual se puede considerar que el C6 y el C2 tienen los mismos valores porque son posiciones intercambiadas por un plano de referencia que atraviesa la molécula del C4 al C1.

En los resultados obtenidos de diferentes eliminaciones (ver Tabla 7), se observó la simetría presente en la ciclohexanona litiada, ya que los valores de C2 y C6 son

semejantes. En este caso se mantiene también el doble enlace C=O, cuya composición es similar a la de la ciclohexanona protonada. Para corroborar la existencia del doble enlace en el grupo carbonilo litiado, en el análisis de NBO se encontró la información que se presenta en la Tabla 8. Al igual que la ciclohexanona protonada sin restricciones, la ciclohexanona litiada, presenta un efecto Perlín normal, lo que da una prevaencia en la hiperconjugación: $\sigma_{C2,6-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$. También se logra apreciar que la interacción hiperconjugativa más importante es $\sigma_{C2,6-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, con un valor de 8.61 kcal/mol, que contrasta con el valor de la ciclohexanona protonada que tiene un valor de 9.152 kcal/mol. Sin embargo dos interacciones de 8.21 kcal/mol pueden ser mejores respecto a una interacción fuerte y otra débil como sucede en la ciclohexanona protonada. Para entender este sistema se llevaron a cabo las siguientes eliminaciones:

Tabla 7. Valores de las energías de diferentes eliminaciones para la ciclohexanona litiada.

Energía de eliminación (kcal/mol)	
$\sigma_{C2-Hec} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	1.531
$\sigma_{C2-Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.082
$\sigma_{C2-Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	1.565
$\sigma_{C2-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	8.606
$\sigma_{C6-Hec} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	1.530
$\sigma_{C6-Hec} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.082
$\sigma_{C6-Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	1.565
$\sigma_{C6-Hax} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	8.607
$\sigma_{C2-Hec} + \sigma_{C2-Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	9.048
$\sigma_{C6-Hec} + \sigma_{C6-Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	9.049

En la suma de eliminaciones: $\sigma_{C2,6-Hec} + \sigma_{C2,6-Hax} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$ el valor predominate es $\sigma_{C2,6-Hax}$, y tal y como sucede en el sistema protonado

Tabla 8. Porcentaje de enlace en la ciclohexanona litiada, información extraída del análisis de NBO.

		s(%)	p(%)
σ	C=O	C	28.05
		O	71.73
π	C=O	C	0.00
		O	99.91

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LOS CONFÓRMEROS DE LA CICLOHEXANONA EN EL PROCESO DE INVERSIÓN DE SILLA.

Ya con anterioridad se ha estudiado a la ciclohexanona, sin embargo, en esta tesis se hizo un estudio de la misma molécula pero con diferentes conformémeros asociados al proceso de inversión de la silla.⁴⁸ Esto permite tener distintas arreglos conformacionales del segmento HCC=O en estados estacionarios (mínimos o estados de transición) con la finalidad de establecer como varía la constante de acoplamiento con la conformación.²⁶

CONFÓRMERO A

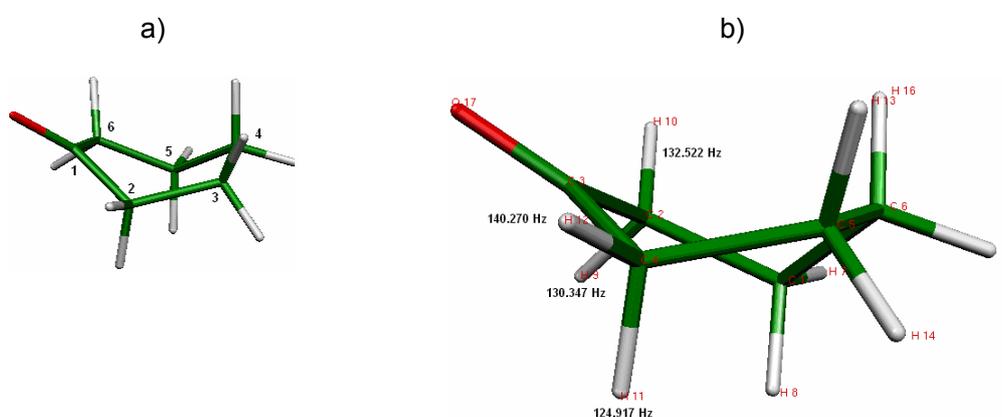


Figura 34. a) Confórmero A con la numeración correcta. b) Confórmero A con la numeración usada en el cálculo con constantes de acoplamiento de los metilenos α al carbonilo.

En los resultados del confórmero A, en la Figura 34, para los dos metilenos α al C=O, se observa que hay una mayor interacción por parte del hidrógeno 12 que el hidrógeno 11 en el C2, esto se puede concluir porque en $^1J_{C_2H_{12}}$: 140.270 Hz > $^1J_{C_2H_{11}}$: 124.917 Hz, para el C6 las constantes de acoplamiento fueron: $^1J_{C_6H_{10}}$: 132.522 Hz > $^1J_{C_2-H_9}$: 130.347 Hz, ocasionando una mayor interacción por parte del H10 que el H9. Esto también puede ser corroborado por sus distancias de enlace, que son C₆-H₁₂: 1.097 Å < C₆-H₁₁: 1.098 Å, y en C₂-H₁₀: 1.092 Å < C₂-H₁₁: 1.100 Å. Originando una interacción hiperconjugativa: $\sigma_{C_2-H_{12}}$

$\rightarrow \pi^*_{C=O}$ y $\sigma_{C_6-H_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Para apoyar los resultados de las constantes de acoplamiento, también se llevaron a cabo diferentes eliminaciones (ver Tabla 9):

Tabla 9. Valores de las diferentes eliminaciones hechas en el confórmero A.

Energía de eliminación (kcal/mol)	
$\sigma_{C2-H12} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.023
$\sigma_{C2-H11} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	6.125
$\sigma_{C6-H10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	4.869
$\sigma_{C6-H9} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	2.793
$\sigma_{C2-H11} + \sigma_{C2-H12} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	6.307
$\sigma_{C6-H9} + \sigma_{C6-H10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	9.246

Donde las interacciones más importantes son llevadas a cabo en C2 $\sigma_{C2-H11} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ con un valor de 6.125 kcal/mol confirmando una fuerte interacción, siguiéndole de cerca el C6 con una interacción hiperconjugativa: $\sigma_{C6-H10} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ de 4.869 kcal/mol confirmado lo ya visto en las constantes de acoplamiento. Este efecto hiperconjugativo es mayor para el enlace C-H que es paralelo al orbital aceptor, y disminuye cuando los enlaces C-H no tienen la estereoquímica apropiada. Este fenómeno es resultado de la deformación de la silla.

CONFÓRMERO B

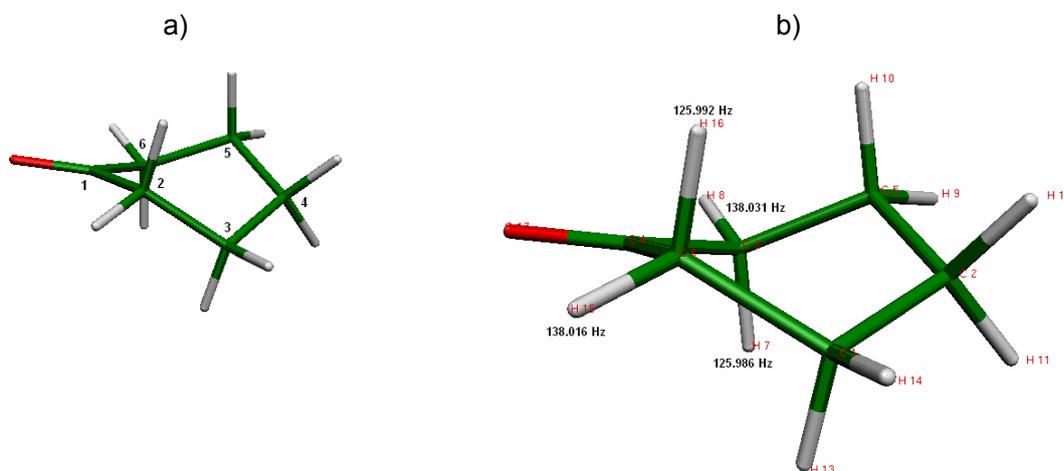


Figura 35. a) Confórmero C con la numeración correcta. b) Confórmero C con la numeración usada en el cálculo con constantes de acoplamiento de los metilenos α al carbonilo.

En el conformero B los dos metilenos α al grupo carbonilo (C=O), presenta un efecto Perlin normal en ambos casos. En el caso de C2, $^1J_{C2H8}$: 138.016 Hz > $^1J_{C2H7}$: 125.992 Hz y para C6, $^1J_{C6H15}$: 138.031 Hz > $^1J_{C6H16}$: 125.986 Hz. también puede ser corroborado por sus distancias de enlace, que dieron C₆-H₁₅: 1.094 Å < C₆-H₁₆: 1.100 Å, y en C₂-H₈: 1.094 Å < C₂-H₇: 1.100 Å.

Este Conformero parece indicar que es un bote torcido, las constantes de acoplamiento son similares para ambos metilenos α al grupo carbonilo, donde en C2 su hidrógeno en posición α corresponde al valor del hidrógeno en posición β en C6, a su vez, el hidrógeno en posición β en el C2 corresponde al hidrógeno en posición α del C6, logrando las interacciones: $\sigma_{C2-H7} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ y $\sigma_{C6-H16} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Para apoyar los resultados de las constantes de acoplamiento, también se llevaron a cabo diferentes eliminaciones:

Tabla 10. Valores de las diferentes eliminaciones hechas en el Conformero B.

Energía de eliminación (kcal/mol)	
$\sigma_{C2-H8} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.920
$\sigma_{C2-H7} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	6.434
$\sigma_{C6-H15} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	0.909
$\sigma_{C6-H16} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	6.438
$\sigma_{C2-H7} + \sigma_{C2-H8} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	8.350
$\sigma_{C6-H15} + \sigma_{C6-H16} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	6.530

Con los resultados obtenidos en las diferentes eliminaciones hechas al conformero B se puede confirmar que el efecto Perlin normal, tiene su origen en las interacciones hiperconjugativas que corresponden a: $\sigma_{C2-H7} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, con un valor de 6.434 kcal/mol y $\sigma_{C6-H16} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, con un valor de 6.438 kcal/mol, casi idénticas. Si se analiza la tabla 10 se puede encontrar que los valores son relativamente simétricos, sin embargo, en la suma de eliminaciones, hay una breve diferencia, donde la mayor interacción es en $\sigma_{C2-H8} + \sigma_{C2-H7} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, esto se debe a la diferencia existente entre el H₇ α en C2 y el H₁₆ β en C6.

RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS DE LOS CONFÓRMEROS DE LA CICLOHEXANONA PROTONADA EN EL PROCESO DE INVERSIÓN DE LA SILLA.

Para completar los resultados obtenidos en la Ciclohexanona protonada se estudiarán tres diferentes conformeros obtenidos del proceso de inversión de la silla de la ciclohexanona protonada. Para esto se tomaron los dos conformeros ya descritos, y fueron protonados.

CONFÓRMERO A PROTONADO

La primera molécula a analizar es el Conformero A protonado (ver Figura 36).

Conformero A protonado (Ángulo diedro
-80° C₂C₃O₁₇H₁₈) HF= - 194,660 kcal/mol

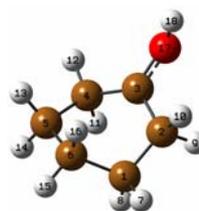


Figura 36. Conformero A protonado, se observa el debilitamiento del doble enlace en el grupo carbonilo.

Se obtuvieron las constantes de acoplamiento de los metilenos α al carbonilo, tanto para los hidrógenos de los metilenos de interés aquí, como se muestra en la Tabla 11.

A diferencia de la ciclohexanona protonada, no se podrá buscar un efecto Perlin normal, pues las moléculas a estudiar no presentan una silla, ocasionando que los enlaces C-H no estén bien definidos, sin embargo, al igual que la ciclohexanona protonada, se puede apreciar que cuando el giro se acerca a un máximo como lo es -90° o un mínimo que es a 90° también hay un rompimiento del enlace. Este fenómeno sucede tanto para C2 como para C6.

Dependiendo del giro del protón en el grupo carbonilo, al igual que la ciclohexanona protonada, la capacidad de C=O como grupo aceptor cambiará logrando afectar los valores de las constantes de acoplamiento presentes en la molécula.

Tabla 11. Constantes de acoplamiento vs Ángulo diedro τ_{HOCC} del Confórmero A protonado.

	C₂H10	C₂H9	C₆H12	C₆H11
τ (°)	¹ J _{CH} (Hz)			
-180	135.8	140.3	142.3	140.5
-160	136.0	139.5	139.9	139.6
-140	141.7	133.8	137.6	134.5
-120	142.5	135.2	142.5	136.4
-100	149.1	147.0	148.9	146.9
-80	135.5	135.2	137.5	145.4
-60	137.4	135.4	141.9	146.6
-40	137.8	135.7	142.8	146.5
-20	136.8	136.6	142.4	146.2
0	135.1	138.1	140.9	145.5
20	133.6	139.5	136.8	144.2
40	137.8	137.2	136.8	137.5
60	138.1	137.9	142.8	136.1
80	138.8	134.7	141.3	134.0
100	133.1	137.8	137.8	145.5
120	135.4	138.3	142.4	144.7
140	136.8	138.6	143.2	142.9
160	136.6	139.5	143.3	141.6
180	135.8	140.3	142.3	140.5

Se llevó a cabo el Análisis por Orbitales Naturales del sistema para poder conocer más la naturaleza electrónica de la molécula y poder conocer si puede existir una interacción hiperconjugativa $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ predominante por parte de alguno de los cuatro hidrógenos estudiados.

En los resultados de Análisis por Orbitales Naturales se observó que a 80°, 100°, -80° y -100° hay un rompimiento de enlace en el grupo carbonilo, (ejemplo: ver Tabla 12).

Tabla 12. Valores atribuidos a σ y a π en el enlace C=O a -100°. No existe doble enlace.

		s (%)	p (%)		
σ	C=O	C	25.64	74.09	sp ³
		O	37.87	62.07	sp
π	C=O	C	-	-	π
		O	-	-	π

También se hicieron varias eliminaciones en la molécula para poder comprobar el efecto Perlin normal e inverso en la molécula.

Tabla 13. Eliminaciones hechas al Confórmero A protonado.

Energía de elminación								
τ (°)	$\sigma_{C_6H_{10}} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	$\sigma_{C_6H_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C_6H_9} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	$\sigma_{C_6H_9} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C_2H_{11}} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	$\sigma_{C_2H_{11}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C_2H_{12}} \rightarrow \sigma^*_{C=O}$	$\sigma_{C_2H_{12}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$
-180	0.003	9.805	0.985	5.339	2.710	12.273	1.313	0.037
-160	0.660	4.037	0.038	12.977	0.766	19.283	1.211	0.157
-140	1.570	0.013	2.987	23.774	1.228	12.333	0.028	3.983
-120	1.540	0.211	5.864	17.173	2.781	0.459	3.315	6.144
-100	5.404	1.378	-	4.470	1.062	4.476	0.132	0.181
-80	1.600	0.018	3.936	0.513	1.343	1.395	0.534	0.096
-60	1.000	17.608	0.157	2.027	0.292	11.285	1.052	1.380
-40	0.141	17.175	0.355	2.088	0.970	10.469	0.152	0.592
-20	-	13.712	0.525	3.171	1.583	11.08	1.638	0.205
0	-	9.822	0.742	5.185	2.248	12.503	1.765	0.034
20	-	5.445	0.922	9.751	2.640	16.135	1.876	-
40	0.936	0.110	-	27.729	-	15.263	1.184	3.350
60	0.912	0.213	-	25.174	0.805	3.732	-	10.724
80	5.525	1.095	0.368	0.091	1.065	0.036	0.324	0.076
100	2.113	0.169	3.404	0.465	1.404	1.260	0.453	0.098
120	2.160	17.129	1.830	0.345	6.985	3.153	1.832	0.013
140	0.702	16.879	1.580	0.732	5.105	4.691	1.591	0.042
160	0.091	13.822	1.462	2.010	4.140	7.305	1.401	0.026
180	0.003	9.805	0.985	5.339	2.710	12.273	1.313	0.037

Con respecto a C2, los valores más altos obtenidos en la molécula corresponden a la interacción hiperconjugativa: $\sigma_{C_2H_{11}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, donde el valor más alto es 19.283 kcal/mol a -160° (ver Tabla 13). Los valores de C2 $\sigma_{C_2H_{12}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, son menores con respecto al H11, confirmando una mayor interacción por parte de H11 que H12.

Analizando C6, también predominan los valores del H9 sobre el H10 ocasionando que: $\sigma_{C_6H_9} \rightarrow \pi^*_{C=O} > \sigma_{C_6H_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$. El valor más alto visto en H9 es de 27.729 kcal/mol a 40°, confirmando una mayor interacción por parte del H9 que H10.

Tabla 14. Suma de Eliminaciones hechas al conformero A protonado.

Energía de eliminación				
τ (°)	$\sigma_{C_6H_9} + \sigma_{C_6H_{10}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C_2H_{11}} + \sigma_{C_2H_{12}} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C_6H_9} + \sigma_{C_6H_{10}} \rightarrow \sigma^*_{OH}$	$\sigma_{C_2H_{11}} + \sigma_{C_2H_{12}} \rightarrow \sigma^*_{OH}$
-180	18.959	12.572	0.064	1.606
-160	20.844	20.102	0.054	0.054
-140	23.693	19.433	0.227	0.997
-120	16.967	6.144	0.108	0.282
-100	6.338	4.629	-	-
-80	0.529	1.466	0.101	0.026
-60	22.559	13.968	0.355	0.059
-40	22.171	11.900	0.796	0.152
-20	19.993	11.810	1.217	0.252
0	18.338	12.813	1.264	0.342
20	18.631	16.351	1.061	0.384
40	28.700	22.235	0.856	0.254
60	26.546	17.096	0.392	0.031
80	1.269	0.111	0.101	0.016
100	0.618	1.334	0.024	0.045
120	18.734	3.208	0.106	0.182
140	19.497	4.854	0.155	0.717
160	18.608	7.483	0.130	1.295
180	18.959	12.572	0.064	1.606

La Figura 37, que posee una correlación de 97.35%, es representante de la interacción hiperconjugativa: $\sigma_{C_6H_{10}} + \sigma_{C_6H_9} \rightarrow \sigma^*_{OH}$, se observa que tanto los efectos estereoelectrónicos, con un valor de 0.6238 o los efectos dipolares con un valor de 0.5075, se encuentran presentes en la molécula, con una diferencia despreciable.

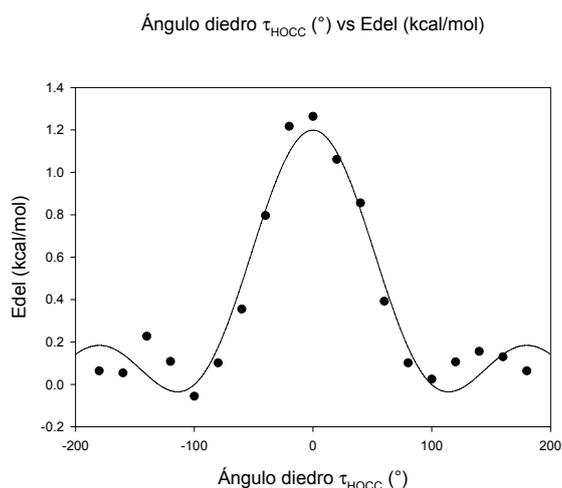


Figura 37. Eliminación hecha: $\sigma_{C_6H_{10}} + \sigma_{C_6H_9} \rightarrow \sigma^*_{OH}$. Figura con línea de tendencia.

$$\text{Energía de eliminación} = 0.6238 \cos^2 \tau + 0.5075 \cos \tau + 0.0678$$

$$R = 0.9735$$

La Figura 38, que posee una correlación de 83.70%, es representativa de la interacción hiperconjugativa: $\sigma_{C2H12} + \sigma_{C2H11} \rightarrow \sigma^*_{OH}$, se observa que los efectos estereoelectrónicos son los que predominan en la molécula con un valor de 0.8738, sin embargo, la diferencia que existe con los dipolares es muy pequeña con un valor de 0.3891.

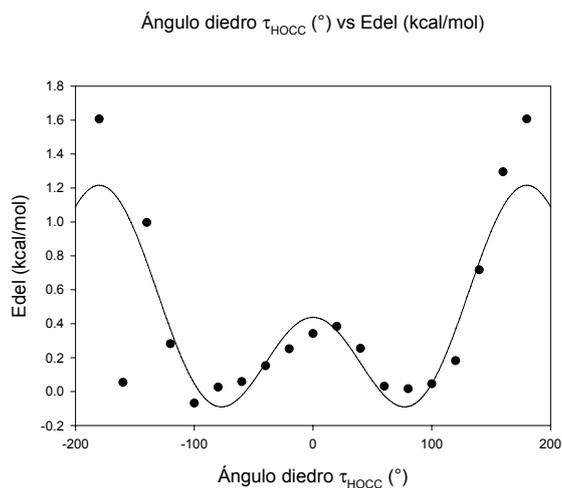


Figura 38. Eliminación hecha: $\sigma_{C2H11} + \sigma_{C2H12} \rightarrow \sigma^*_{OH}$. Figura con línea de tendencia.

$$\text{Energía de eliminación} = 0.8738 \cos^2 \tau - 0.3891 \cos \tau - 0.0471$$

$$R = 0.8370$$

CONFÓRMERO B PROTONADO

Confórmero B (Ángulo diedro -80°)

$C_3C_4O_{17}H_{18}$ HF= -194,661 kcal/mol

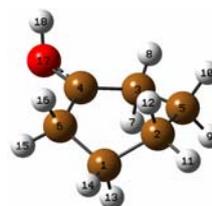


Figura 39. Confórmero B protonado, se observa el debilitamiento del doble enlace en el grupo carbonilo.

El confórmero B tiene una conducta semejante al confórmero A, generando diversas interacciones importantes hiperconjugativas $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Tabla 15. Constantes de acoplamiento vs Ángulo diedro τ_{HOCC} del confórmero B protonado.

	C_6H_{16}	C_6H_{15}	C_2H_7	C_2H_8
τ (°)	$^1J_{\text{CH}}$ (Hz)	$^1J_{\text{CH}}$ (Hz)	$^1J_{\text{CH}}$ (Hz)	$^1J_{\text{CH}}$ (Hz)
-180	136.5	143.2	137.8	139.3
-160	146.3	147.6	138.2	135.9
-140	148.4	149.0	138.1	136.1
-120	149.4	150.7	137.8	135.9
-100	137.8	133.1	138.0	145.5
-80	132.0	139.8	133.7	136.9
-60	135.5	138.3	134.9	137.0
-40	137.1	137.8	136.5	137.4
-20	138.5	138.1	136.0	143.1
0	137.9	139.5	136.6	143.0
20	146.6	142.2	141.6	135.1
40	148.6	143.6	141.6	134.5
60	149.1	145.8	140.5	133.7
80	149.5	147.9	140.3	132.8
100	149.9	146.5	146.4	148.0
120	131.1	141.8	136.5	134.9
140	149.4	150.7	137.8	135.9
160	136.7	141.2	138.5	139.5
180	136.5	143.2	137.8	139.3

Con el Análisis por Orbitales Naturales se buscó si se puede confirmar la información obtenida en las constantes de acoplamiento.

Tabla 16. Diversas eliminaciones hechas en el confórmero B.

Energía de eliminación								
τ (°)	$\sigma_{\text{C}_6\text{H}_{15}} \rightarrow \sigma_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_6\text{H}_{15}} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_6\text{H}_{16}} \rightarrow \sigma_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_6\text{H}_{16}} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_2\text{H}_8} \rightarrow \sigma_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_2\text{H}_8} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_2\text{H}_7} \rightarrow \sigma_{\text{C}=\text{O}}^*$	$\sigma_{\text{C}_2\text{H}_7} \rightarrow \pi_{\text{C}=\text{O}}^*$
-180	2.811	6.568	1.600	0.168	-	13.644	0.758	2.672
-160	0.047	14.188	1.233	1.892	1.027	1.327	0.321	14.133
-140	3.296	3.773	1.356	0.486	-	-	0.790	1.901
-120	3.200	2.975	1.066	1.083	0.210	16.504	0.617	2.029
-100	3.374	0.456	2.141	0.176	1.147	1.586	0.421	-
-80	0.099	0.141	5.707	0.991	1.013	0.119	2.000	-
-60	0.278	30.797	0.822	0.123	1.755	2.202	0.354	2.140
-40	-	27.609	0.932	0.117	1.168	3.361	-	15.057
-20	-	18.377	0.796	0.876	1.517	1.035	0.378	16.316
0	0.332	13.989	1.022	1.378	1.235	1.820	0.039	14.362
20	4.533	5.551	1.254	0.029	0.090	13.195	1.531	2.434
40	5.529	2.197	1.197	0.072	0.423	15.450	1.872	1.355
60	5.986	0.657	1.279	0.121	0.936	16.607	2.161	0.856
80	-	4.595	5.628	1.109	1.029	1.331	2.162	-
100	5.464	1.477	-	4.377	1.180	4.759	0.19	-
120	4.606	26.383	1.358	0.118	0.022	3.411	2.001	13.558
140	1.297	22.645	1.40	0.013	0.658	1.417	-	18.862
160	0.227	17.508	1.358	0.838	0.910	0.905	0.12	17.185
180	0.047	14.188	1.233	1.892	1.027	1.327	0.321	14.133

Se observa en la tabla que las mejores interacciones hiperconjugativas son: $\sigma_{C6-H15} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, $\sigma_{C2-H8} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, ya que son los valores más grandes, esto es que existe mayor interacción

Tabla 17. Suma de eliminaciones hechas al conformero B protonado.

Energía de eliminación				
τ (°)	$\sigma_{C6-H15} + \sigma_{C6-H16} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C2-H7} + \sigma_{C2-H8} \rightarrow \pi^*_{C=O}$	$\sigma_{C2-H7} + \sigma_{C2-H8} \rightarrow \sigma^*_{OH}$	$\sigma_{C6-H15} + \sigma_{C6-H16} \rightarrow \sigma^*_{OH}$
-180	7.038	19.050	0.294	1.491
-160	18.485	17.224	0.181	1.474
-140	4.658	20.190	0.201	1.241
-120	4.620	21.228	0.103	0.624
-100	0.616	1.348	0.024	11.995
-80	1.232	-	0.102	11.506
-60	31.897	2.140	0.377	0.270
-40	28.610	22.060	0.845	0.229
-20	20.993	19.224	1.323	0.284
0	17.139	18.581	1.483	0.171
20	5.690	18.530	1.285	0.238
40	2.364	19.127	0.725	0.396
60	0.847	19.431	0.251	0.401
80	6.131	1.083	0.031	11.311
100	6.377	4.608	0.031	10.639
120	26.021	19.981	0.068	0.480
140	23.196	22.459	0.168	1.043
160	20.257	19.654	0.178	1.465
180	18.485	17.224	0.181	1.474

Ángulo diedro τ_{HOCC} (°) vs Edel (kcal/mol)

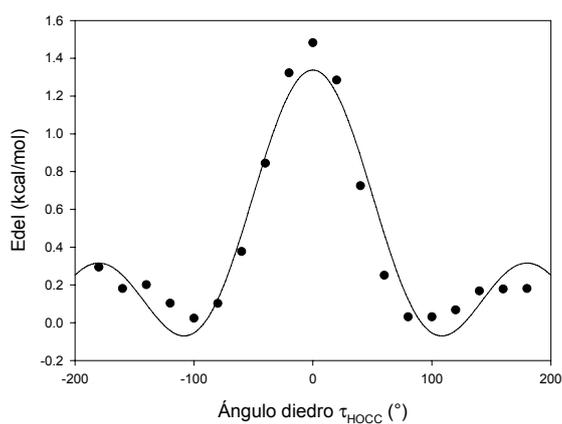


Figura 40. Eliminación hecha: $\sigma_{C2H7} + \sigma_{C2H8} \rightarrow \sigma^*_{OH}$. Figura con línea de tendencia.

$$\text{Energía de eliminación} = 0.8168 \cos^2 \tau + 0.5110 \cos \tau + 0.0102$$

$$R = 0.9726$$

Se observa que al igual que en los anteriores casos que tanto los efectos estereoelectrónicos como dipolares predominan en la molécula, esto se observa con los coeficientes de $\cos^2 \tau$ y de $\cos \tau$, que es muy pequeña.

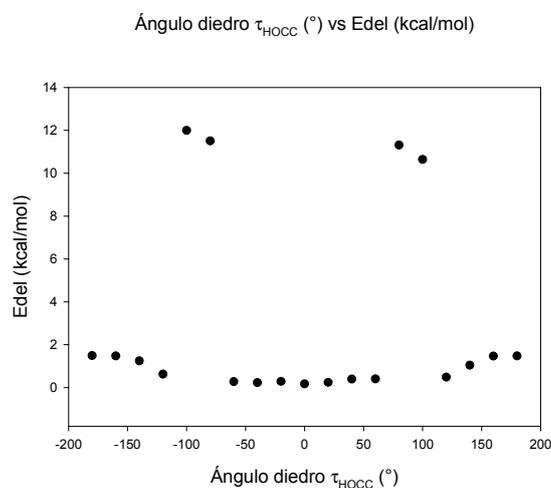


Figura 41. Eliminación hecha: $\sigma_{\text{C6H15}} + \sigma_{\text{C6H16}} \rightarrow \sigma^*_{\text{OH}}$. Figura con línea de tendencia.

En la Figura 41, la tendencia alterada por los puntos en -80° , -100° , 80° y de 100° en la Figura representa el rompimiento del enlace en el grupo carbonilo.

En los resultados de NBO se logró obtener información acerca de la existencia del doble enlace a -80° , ver Tabla 18:

Tabla 18. Valores en porcentajes de s y p en el enlace C=O del conformero C protonado a -80° .

		s (%)	p (%)		
σ	C=O	C	26.27	73.47	sp^3
		O	37.48	62.45	sp^2
π	C=O	C	-	-	π
		O	-	-	π

Al igual que el Conformero A en la tabla se puede observar la ausencia del doble enlace en el grupo carbonilo a -80° .

CONCLUSIONES

La ciclohexanona protonada se beneficia de la interacción $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ para su estabilización, teniendo en papel menor la interacción $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$. Esta interacción es menor pero fundamental para explicar la diferencia observada entre la disposición *syn* y *anti*.

El análisis de los perfiles energéticos permite establecer que tanto los efectos dipolo-dipolo, como los hiperconjugativos tienen importancia en esta molécula.

Para las moléculas con un giro en el ángulo diedro $H^+O=CC$ se aprecia que en el estudio las constantes de acoplamiento a diferentes ángulos diedros existe una disminución de la capacidad de interaccionar de los enlaces $C-H_{ax}$ y $C-H_{ec}$ de los metilenos α al carbonilo cuando el valor de los orbitales incrementa, manifestándose en las $^1J_{CH}$.

Resulta interesante notar que cuando el ángulo diedro $H^+O=CC$ es de -90° el doble enlace $C=O$ desaparece para generar un catión en el carbono, esto es, lo que está sucediendo en la molécula a -90° , es que se generó un enlace sencillo $C-O$, ocasionando una interacción $\sigma_{C-H_{ec}} \rightarrow \pi^*_{C-OH}$, cuya representación corresponde a la formación de un enol explicando así el efecto Perlin Inverso observado en los resultados.

En las Figuras de las ciclohexanonas protonadas (Fig. 11, 12 y 13) a diferentes ángulos diedros, generarán diferentes ecuaciones de Karplus a partir de los valores de las constantes de acoplamiento calculadas, las cuales demuestran que los efectos predominantes son los estereoelectrónicos. Sin embargo, tanto los efectos dipolares como los estéricos siguen presentes en la molécula de manera relevante.

Al igual, con las Figuras obtenidas se puede corroborar la presencia de dos caras en la ciclohexanona protonada causadas principalmente a la presencia del protón en el grupo carbonilo.

Los resultados obtenidos de los dos conformeros de la ciclohexanona protonada, bote y bote torcido, muestran la misma tendencia vista en la ciclohexanona protonada, es decir, a -90° se rompe el doble enlace en el grupo carbonilo generando un enol.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) Dewar, M. J. S. *Hyperconjugation*; Ronald Press Co.: New York, **1962**. b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev* **1988**, *88*, 899
2. Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6919.
3. Weinhold, F. *J. Mol. Struct., Theochem* **1997**, *398*, 181.
4. a) Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540. b) Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447.
5. Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *J. Mol. Struct., Theochem* **1997**, *418*, 231.
6. Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051.
7. a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, **1983**. b) *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*; Thatcher, G. R. J., Ed.; ACS Symposium Series 539; American Chemical Society: Washington, DC, **1993**. c) Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1994**. d) *Conformational Behavior of Six-Membered Rings*; Juaristi, E. Ed.; VCH Publishers: New York, **1995**.
8. Wolfe, S.; Kim, C.-K. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1408.
9. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796.
10. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1847.
11. a) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Flores-Vela, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6927. b) Bailey, W. F.; Rivera, A. D.; Rossi, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5621.
12. Weinhold F. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer P.v. R., Ed.; Wiley: New York, **1998**, 1792.
13. a) Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part A, 3rd ed.*; Plenum Press: New York, **1990**, 54. b) Kirby, A. J. *Stereoelectronic Effects*; Oxford Science Publications: Oxford, **1996**, 25.
14. Anschutz, R.; Kekulé, A., A. *Kekulé Lehrbuch der organischen Chemie, Erlangen and Stuttgart*, Berlin, Verlag Chemie, **1929**, 1861.
15. Giorno, M., *Gzzetta Chimica Italiana*, **1997**, 127.
16. E. Paternò, *Girón. Sci. Nat. Econom.*, **1869**, *5*, 117.
17. Van't Hoff, J.H., Banzendijk, P.M., *La chimie dans l'espace*, **1875**, 9.
18. J.A. Le Bel, *Bull. Soc. Chim.* **1874**, *22* (2), 337.
19. McMurry, J. *Química Orgánica*, 5ª. edición, Ed. Thomson: México, **2000**, 121.
20. Freymann, R., Guéron, J. C. R. Acad. Sci. **1937**, *205*, 859.
21. a) Bolhmann F., *Angew. Chem.* **1957**, *69*, 642. b) Bolhmann F., *Chem. Ver.*, **1958**, *91*, 2157.
22. a) Krueger, P. J.; Jan, J.; Wieser, H. *J. Mol. Struct.* **1970**, *5*, 375. b) Bernardi, F.; Schlegel, H. B.; Wolfe, S. *J. Mol. Struct.* **1976**, *35*, 149. c) McKean, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1978**, *7*, 399. d) Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P.v. R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: New York, **1986**.
23. Thomas, H. D.; Chen, K.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5887.

24. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1939**, *7*, 339. Mulliken, R. S.; Rieke, C. A.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 41.
25. a) Perrin, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 28. b) Epiotis, N. D.; Cherry, N. R.; Shaik, S. Yates, R. L.; Bernardi, F. *Topics in Current Chemistry: Structural Theory of Organic Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin, 1977. c) Whangbo, M.-H.; Wolfe, S. *Isr. J. Chem.* **1998**, *20*, 36.
26. Cuevas G., Juaristi E., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13088.
27. a) Cherest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2199. b) Cherest, M.; Felkin, H. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 2205. c) Cherest, M. *Tetrahedron* **1980**, *36*, 1593. d) Ahn, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 155. e) Ahn, N. T. *Top. Curr. Chem.* **1980**, *88*, 145.
28. Cuevas G., Vela A., Juaristi E., *J. Phys. Chem. A.*, **1999**, *103*, 932.
29. Seriani S., Wu J., Carmichael I., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 8645.
30. Karplus M., *J. Am. Chem.*, **1963**, *85*, 2870.
31. Jensen F.R., Bushweller H., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 3223.
32. a) Juaristi, E. *Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*, CINVESTAV, **1989**. b) Fernández-Alonso, M. de C., Martínez-Mayorga, K., Reyna-Aragón, V., Quintana-Zavala, D., Jiménez-Barbero, J., Cuevas, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*(20); 7379.
33. Dixon, P. A.; Komornicki, A. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5630.
34. Perlin, A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2921.
35. a) Bock, K.; Wiebe, L. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 2676. b) Rao, V. S. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1067. c) Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 39.
36. Chertkov, V. A.; Sergeyev, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6750.
37. a) Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910. b) Alabugin I., Zeidan T., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *9*, 124.
38. Cuevas, G., Martínez-Mayorga, K., Fernández-Alonso, M. de C., Jiménez-Barbero, J., Perrin, C.L., Juaristi E., López-Mora N., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 2360.
39. Wiberg, K. B.; Walters, V. A.; Dailey, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4860.
40. Cuevas, G., Cortés, F., *Introducción a la Química Computacional*, Fondo de Cultura Económica: México, **2003**.
41. Gaussian 03, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, Jr., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; and Pople, J. A.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.
42. Sychrovský, V., Gräfenstein J., Cremer D. *J. Chem. Phys.* **2000**, *113* (9), 3531.

43. Ramsey, N. F. *Phys. Rev.* **1953**, *91*, 303.
44. a) Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Casida, M.E.; Salahub, D.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5898. b) Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Eriksson, L.A.; Salahub, D.R. *In Modern Density Functional Theory. A Tool for Chemistry*, Seminario, J.M.; Politzer, P. Eds.; Elsevier: Amsterdam, **1995**. c) Malkin, V.G.; Malkina, O.L.; Salahub, D.R. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 91.
45. Q.A. Martínez Mayorga K., *Estudio de la participación de efectos que involucran pares electrónicos no compartidos en las propiedades conformacionales y reactivas de compuestos químicos*, Tesis Doctoral, UNAM: **2005**.
46. Alabugin, I., Manoharan, M., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9011.
47. Martínez-Mayorga, K., Juaristi, E., Cuevas, G., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7266.
48. Buschbeck, M., Estudio riguroso del proceso de inversión de la ciclohexanona y sus tres derivados monometilado, Tesis de licenciatura Universidad La Salle, **2006**.
49. Radom, L., Hehre, W. J., Pople, J. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *94* (7) 2371.