



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

ORIGEN DE LA PREFERENCIA CONFORMACIONAL DE
SULFUROS, SULFÓXIDOS Y SULFONAS POR
CONFÓRMEROS ECLIPSADOS

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

I.Q. EDUARDO HERNÁNDEZ HUERTA

DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ BRAVO
INSTITUTO DE QUÍMICA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

JUNIO, CIUDAD DE MÉXICO, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

"La mente intuitiva es un don sagrado y la mente racional un sirviente fiel. Hemos creado una sociedad que honra al sirviente y se ha olvidado del don".

ALBERT EINSTEIN

PERIODO: enero 2014 a diciembre 2015

El trabajo experimental y computacional se realizó en el Laboratorio 1-1 y en el Salón 5 respectivamente, del Instituto de Química en la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria. Parte de los resultados logrados en el trabajo de investigación fueron presentados en:

- XIII REUNIÓN MEXICANA DE FÍSICO QUÍMICA TEÓRICA
Moléculas Eclipsadas Estables. Estudio de la Densidad Electrónica
Eduardo Hernández-Huerta, Gabriel Cuevas
Del 5 al 8 de noviembre de **2014**, Morelia, México.

- SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA
Interpretación Física de la Estabilidad Inusual de Moléculas Acíclicas Eclipsadas Basada en QTAIM
Eduardo Hernández-Huerta, Gabriel Cuevas
Del 8 al 10 de junio de **2015**, Distrito Federal, México.

- 50 ANIVERSARIO. CINVESTAV DEPARTAMENTO DE QUÍMICA,
Fuerzas de Ehrenfest en el Estudio de la Estructura y Propiedades de Éteres
Eduardo Hernández-Huerta, Gabriel Cuevas
Del 28 al 30 de septiembre de **2015**, Distrito Federal, México.

- XIV REUNIÓN MEXICANA DE FÍSICO QUÍMICA TEÓRICA
Energía de Red Cristalina y Su Efecto en la Estabilidad de Moléculas Eclipsadas
Eduardo Hernández-Huerta, Gabriel Cuevas
Del 19 al 21 de noviembre de **2015**, Guadalajara, México.

- 3ER. SIMPOSIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR
Efecto Nuclear Overhauser en el Análisis Conformacional de Sistemas Moleculares Dinámicos
Eduardo Hernández-Huerta, Beatriz Quiroz-García, Gabriel Cuevas
Del 19 al 23 de enero de **2016**, Distrito Federal, México.

AGRADECIMIENTOS

- Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca nacional para estudios de posgrado otorgada con número (becario/apoyo/CVU) 308236/378914/592116.
- A la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (DGTIC) por el tiempo de computo en la supercomputadora MIZTLI, asignado a los proyectos SC14-1-I-70 (año 2014) y SC15-1-IG-69 (año 2015).
- A los doctores Jesús Hernández Trujillo, Rubén Santamaría Ortiz, Fernando Colmenares Landín, Joaquín Barroso Flores y a José Enrique Barquera Lozada, por su atenta revisión de éste trabajo, de lo cual derivo sus correcciones y comentarios mismos que han sido fundamentales en su conclusión. Al Dr. Jesús agradezco sus acertadas observaciones, las cuales ayudarán a completar el trabajo para su posterior publicación.
- Al Dr. Gabriel Eduardo Cuevas Gonzalez Bravo por confiar en mi el desarrollo del presente proyecto y por su apoyo incondicional durante mi estancia en el Instituto de Química.
- A la M. en C. Elizabeth Huerta Salazar y a la Q. Ma. De los Ángeles Peña González, quienes me capacitaron en el uso de los equipos de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) y a la Dra. Beatriz Quiroz García quien aportó en la adquisición de los experimentos NOESY de NMR. Además, agradezco al Dr. Rubén A. Toscano por compartirme sus conocimientos de difracción de rayos X de monocristales y por la determinación de las estructuras de los compuestos preparados experimentalmente.



Este trabajo está dedicado a Lenin Galván Hernández quien me enseña las cualidades iniciales de nuestra existencia. A mis padres Martina Huerta Bárcenas y Roberto Hernández Tejas por ser un extraordinario ejemplo a seguir. A mis hermanas Evia Hernández Huerta y Diana Hernández Huerta por estar siempre a mi lado.

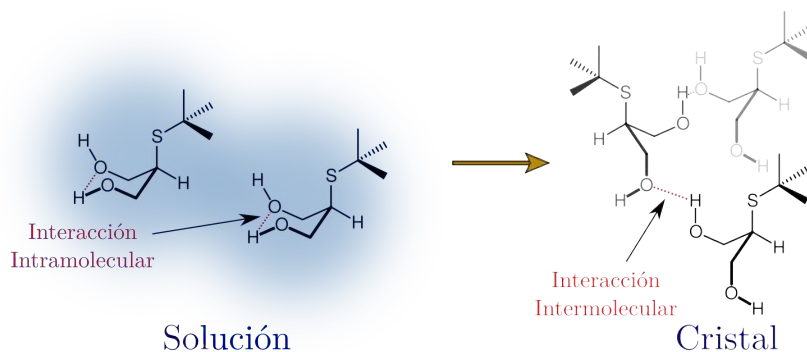
*Resumen***Origen de la Preferencia Conformacional de Sulfuros, Sulfóxidos y Sulfonas por Confórmeros Eclipsados**

por Eduardo Hernández Huerta

En el análisis conformacional existe el precepto que anticipa la preferencia por los confórmeros alternados sobre los eclipsados en moléculas orgánicas. Sin embargo, lo anterior no es una regla que aplique en diversos sistemas como es el caso de los 1,3-dioxano-2,5-disustituidos, puesto que el análisis de difracción de rayos X reveló que éstos adquieren preferentemente una disposición eclipsada.

Existen varios modelos de algunos derivados para explicar el fenómeno de eclipsamiento, en términos de interacciones electrostáticas y de deslocalización electrónica. Sin embargo, empleando cálculos en el vacío no ha sido posible obtener datos suficientes que expliquen dicho efecto. Por tal motivo, es importante evaluar el efecto del empaquetamiento cristalino sobre la preferencia conformacional.

¿Cómo influye dicho empaquetamiento sobre la preferencia conformacional? Dado que el empaquetamiento es producto de la naturaleza de las interacciones intermoleculares en un sistema periódico, y repercute en la estabilidad de la estructura cristalina, es posible pensar que la preferencia conformacional puede verse afectada con la finalidad de maximizar las interacciones intermoleculares, confiriendo así una mayor estabilidad a la estructura cristalina.



Índice general

Agradecimientos	IV
Resumen	VI
Contenido	VII
Índice de Figuras	X
Lista de Esquemas	XIII
Índice de Tablas	XIII
Lista de Compuestos	XV
Abreviaciones	XVIII
1. Introducción	1
2. Objetivos	5
2.1. Objetivo General	5
2.2. Objetivos Específicos	5
3. Marco Teórico	6
3.1. Energía Molecular	6
3.2. Estructura y estabilidad	10
3.3. Análisis Conformacional	11
3.3.1. Conformaciones en Sistemas Acíclicos y Cíclicos	12
3.3.2. Estudio Cuantitativo del Equilibrio Isomérico	15
3.4. Modelos Empleados en el Estudio Conformacional	16
3.5. Entalpía de Sublimación	18

4. Metodología	20
4.1. Metodología Experimental	20
4.1.1. Síntesis de Compuestos	20
4.1.2. Estudio Conformacional	22
4.2. Metodología Computacional	22
4.2.1. Generalidades	22
4.2.2. Análisis Conformacional en el Vacío	22
4.2.3. Estudio de la Densidad Electrónica	24
5. Estudio de los Compuestos 1,3-Propanodiol-2-Sustituídos	25
5.1. Análisis de la superficie de energía potencial	26
5.2. Efecto del empaquetamiento cristalino	32
5.3. Estudio de la Densidad Electrónica	34
5.3.1. 2-Mercapto-1,3-Propanodiol	34
5.3.1.1. ¿Qué interacciones existen en los conformeros?	35
5.3.1.2. Energías Atómicas	39
5.3.2. 2- <i>tert</i> -Butilsulfenil-propano-1,3-diol	41
5.3.2.1. Estudio de las interacciones intramoleculares	42
5.3.2.2. Energías Atómicas	45
6. Análisis Conformacional del 1,3-Dioxano-2,5-Disustituído	48
6.1. Resultados y Análisis de Resultados	49
6.1.1. 2- <i>tert</i> -Butil-5-(alquilsulfenil)-1,3-dioxano	49
6.1.2. 2- <i>tert</i> -Butil-5-(alquilsulfinil)-1,3-dioxano	53
6.1.3. 2- <i>tert</i> -Butil-5-(alquilsulfonil)-1,3-dioxano	58
6.2. Efecto del empaquetamiento cristalino sobre el eclipsamiento en el <i>cis</i> -2- <i>tert</i> -butil-5-(<i>tert</i> -butilsulfonil)-1,3-dioxano	68
7. Conclusiones	73
A. Estudio de los Compuestos 1,3-Propanodiol-2-Sustituídos	75
A.1. 2- <i>tert</i> -butilsulfenil-propano-1,3-diol	75
A.1.1. Cargas en las cuencas atómicas	75
A.1.2. Análisis de densidad electrónica	75
A.1.3. Energías Atómicas	76
B. Trabajo Experimental	77
B.1. Generalidades	77
B.2. Síntesis	77
B.3. Procedimientos Experimentales	84
B.3.1. Síntesis del 2- <i>tert</i> -butilsulfenil-malonato de dietilo (1)	84
B.3.2. Síntesis del 2- <i>tert</i> -Butiltio-propano-1,3-diol (4)	86
B.3.3. Síntesis del <i>trans</i> -2- <i>tert</i> -butil-5- <i>tert</i> -butilsulfenil-1,3-dioxano	87

B.3.4. Síntesis del <i>trans</i> -2- <i>tert</i> -butil-5- <i>tert</i> -butilsulfinil-1,3-dioxano	88
B.3.5. Síntesis del <i>cis</i> -2- <i>tert</i> -butil-5- <i>tert</i> -butilsulfinil-1,3-dioxano	89
B.3.6. Síntesis del 2- <i>tert</i> -butil-5- <i>tert</i> -butilsulfonyl-1,3-dioxano	90
B.3.7. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	90

Bibliografía

Índice de figuras

1.0.1.	Equilibrio conformacional del ciclohexano monosustituido	1
1.0.2.	Equilibrio diastereisomérico del 2-alkil-5-sustituido-1,3-dioxano	2
1.0.3.	Equilibrio conformacional del ciclohexano monosustituido	2
1.0.4.	Equilibrio diastereisomérico del 2-alkil-5-sustituido-1,3-dioxano	3
1.0.5.	Proyección de Newman del isómeros axial del sufóxido y sulfona del 1,3-dioxano	3
1.0.6.	Modelos propuestos que explican las conformaciones eclipsadas	4
3.1.1.	Curva de energía potencial de la molécula de monóxido de carbono	8
3.3.1.	Análisis conformacional	12
3.3.2.	Conformaciones del etano disustituido	13
3.3.3.	Estructura del ciclohexano	14
3.3.4.	Equilibrio isomérico del ciclohexano monosustituido	14
3.3.5.	Análisis conformacional en sistemas dinámicos	17
3.4.1.	Modelos empleados en el estudio conformacional	17
3.5.1.	Formación de la estructura cristalina de la urea	19
4.2.1.	Curva de energía potencial del compuesto Cis-5	23
5.0.1.	Análisis de rayos X del compuesto 2	25
5.0.2.	Ángulos de torsión en el compuesto 2	26
5.1.1.	Confórmeros del 2- <i>tert</i> -butilsulfenil-propano-1,3-diol	27
5.1.2.	Sistemas del 1,3-propanodiol-2-sustituido	30
5.1.3.	Confórmeros de menor energía del 1,3-propanodiol-2-sustituido	30
5.1.4.	Estructuras de transición del 1,3-propanodiol-2-sustituido	31
5.1.5.	Confórmeros eclipsados del 1,3-propanodiol-2-sustituido	32
5.2.1.	Cambio conformacional en el proceso de cristalización del compuesto 2	33
5.3.1.	Curva de energía potencial del 2-mercapto-propano-1,3-diol	34
5.3.2.	Superficies del gradiente reducido de la densidad para el 2-mercapto-propano-1,3-diol	35
5.3.3.	Gráficos moleculares del 2-mercapto-propano-1,3-diol	36
5.3.4.	Variaciones del índices de deslocalización	38
5.3.5.	Isosuperficies ELF ($\eta = 0.8$) en los confórmeros del 2-mercapto-propano-1,3-diol	40
5.3.6.	Orbitales correspondientes a los pares libres en el 2-mercapto-propano-1,3-diol	41
5.3.7.	Cambio conformacional en el compuesto 2	42
5.3.8.	Interacciones no-covalentes para los confórmeros del compuesto 2	42

5.3.9.	Gráficos moleculares de los conformeros del compuesto 2	43
5.3.10.	Isosuperficies ELF ($\eta = 0.8$) de los conformeros del compuesto 2	47
6.0.1.	Derivados del 1,3-dioxano-2,5-disustituido de interés	48
6.1.1.	Análisis de rayos X del compuesto Trans-3	49
6.1.2.	PEC y estructuras correspondientes a estados de mínima energía del compuesto Trans-3	50
6.1.3.	Espectro NOESY-2D para el compuesto Trans-3	51
6.1.4.	Equilibrio conformacional del diastereómero axial del sulfuro del 1,3-dioxano	52
6.1.5.	Repulsión electrónica en el compuesto Cis-6	53
6.1.6.	Análisis de rayos X del compuesto Trans-4	54
6.1.7.	Conformeros del compuesto Trans-4	54
6.1.8.	Espectros NOESY-1D del compuesto Trans-4	55
6.1.9.	Conformeros del compuesto Cis-4	56
6.1.10.	Espectros NOESY-1D del compuesto Cis-4	57
6.1.11.	Análisis de rayos X del compuesto Trans-5	59
6.1.12.	Conformeros del compuesto Cis-4	59
6.1.13.	Espectros NOESY-1D del compuesto Trans-5	60
6.1.14.	Análisis de rayos X del compuesto Cis-5	61
6.1.15.	Conformeros del compuesto Cis-5	62
6.1.16.	Espectros NOESY-1D del compuesto Cis-5	63
6.1.17.	Comparación de espectros NOESY-1D del compuesto Cis-4 y Cis-5	64
6.1.18.	Diagramas Moleculares Resultantes de la Integración Sobre la Densidad para Cis-8	65
6.1.19.	Curvas de contorno del $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ sobre el fragmento SO_2	68
6.2.1.	Gráficos moleculares para los conformeros del Cis-5	69
6.2.2.	Cambio conformacional en el proceso de cristalización del Cis-5.	71
B.2.1.	Multiplicidad del H(2) en el Producto 2	78
B.2.2.	Multiplicidad de Hidrógenos H_{ax} y H_{eq} en el Compuesto Trans-3	79
B.2.3.	Espectro $^1\text{H-NMR}$ del proceso de equilibrio del compuesto Trans-4	80
B.2.4.	Multiplicidad de Protones H_{ax} y H_{eq} del Compuesto Trans-4	81
B.2.5.	Multiplicidad del protón $\text{H}_{5,\text{ax}}$ del compuesto Trans-4	81
B.2.6.	Multiplicidad de protones H_{ax} y H_{eq} del compuesto Cis-4	82
B.2.7.	Espectro $^1\text{H-NMR}$ del proceso de equilibrio del compuesto Trans-5	82
B.2.8.	Multiplicidad de Protones H_{ax} y H_{eq} para el Compuesto Trans-5	83
B.2.9.	Multiplicidad de Protones H_{ax} y H_{eq} para el Compuesto Cis-5	84
B.3.1.	Espectro $^1\text{H-NMR}$ del 1	91
B.3.2.	Espectro $^{13}\text{C-NMR}$ del 1	92
B.3.3.	Espectro $^1\text{H-NMR}$ del 2	93
B.3.4.	Espectro $^{13}\text{C-NMR}$ del 2	94
B.3.5.	Espectro $^1\text{H-NMR}$ de Trans-3	95
B.3.6.	Espectro $^{13}\text{C-NMR}$ de Trans-3	96
B.3.7.	Espectro COSY-500MHz de Trans-3	97

B.3.8. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de Trans-4	98
B.3.9. Espectro Cosy-500MHz de Trans-4	99
B.3.10. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de Cis-4	100
B.3.11. Espectro COSY-400MHz de Cis-4	101
B.3.12. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de Trans-5	102
B.3.13. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de Trans-5	103
B.3.14. Espectro COSY-400MHz de Trans-5	104
B.3.15. Espectro $^1\text{H-NMR}$ de Cis-5	105
B.3.16. Espectro COSY-400MHz de Cis-5	106

Lista de esquemas

3.3.1. Equilibrio diastereomérico y conformacional	15
4.1.1. Ruta de síntesis de los compuestos de interés	21
B.2.1. Producto de hidrólisis del cloromalonato de dietilo	78
B.2.2. Mecanismo del equilibrio configuracional del 1,3-dioxano	80
B.3.1. Paso 1. Reacción de sustitución nucleofílica	84
B.3.2. Formación del tiolato de potasio	85
B.3.3. Reacción de sustitución del cloro del malonato de dietilo	85
B.3.4. Paso 2. Reacción de reducción del ester	86
B.3.5. Paso 3. Reacción de condensación aldólica	87
B.3.6. Paso 4. Reacción de oxidación	88
B.3.7. Equilibración del diastereoisómero ecuatorial	89
B.3.8. Paso 5. Reacción de oxidación	90

Índice de tablas

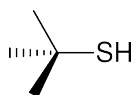
5.1.1.	Análisis poblacional del compuesto 2	28
5.1.2.	Desplazamientos químicos de protón para el compuesto 2	29
5.3.1.	Propiedades topológicas de los BCP de los conformeros del 2-mercapto-propano-1,3-diol	37
5.3.2.	Cargas atómicas en las estructuras de mínima energía del 2-mercapto-propano-1,3-diol	37
5.3.3.	Índices de deslocalización en las estructuras de mínima energía del 2-mercapto-propano-1,3-diol	39
5.3.4.	Energía cinética y componentes de energía potencial para los conformeros del 2-mercapto-propano-1,3-diol	39
5.3.5.	Propiedades topológicas de las trayectorias de enlace para los conformeros de compuesto 2	44
5.3.6.	Cambio de energía cinética y de energía potencial para los conformeros del compuesto 2	45
6.1.1.	Propiedades topológicas de trayectorias de enlace para Cis-8	65
6.1.2.	Componentes escalados de la energía potencial para los conformeros del compuesto Cis-8	66
6.1.3.	Componentes escalados de la energía potencial del fragmento SO ₂ en el compuesto Cis-8	67
6.2.1.	Propiedades topológicas de las trayectorias de enlace para Cis-5	69
6.2.2.	Propiedades topológicas de las trayectorias de enlace para Cis-5	70
6.2.3.	Resultados de cálculos teóricos en CRYSTAL 14 para Cis-5	71
A.1.1.	Cargas en las cuencas atómicas de los conformeros del compuesto 2	75
A.1.2.	Análisis poblacional para los conformeros del compuesto 2	76
A.1.3.	Cambio de energía cinética y de energía potencial para los conformeros del compuesto 2	76

LISTA DE COMPUESTOS

Reactivos

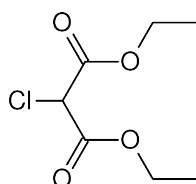
2-Metil-2-propanotiol

R1



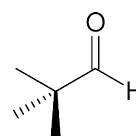
Cloro-malonato de dietilo

R2



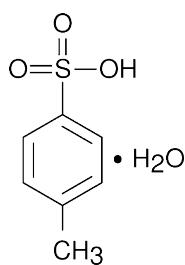
tri-Metil acetaldehído

R3



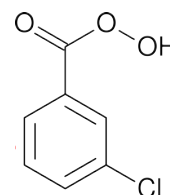
Ácido *para*-toluensulfónico monohidratado

R4



Ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA)

R5

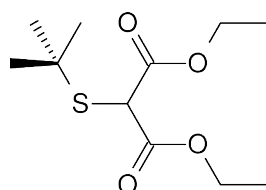


Otros reactivos empleados fueron el hidróxido de potasio (KOH), el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) y el Boro Trifluoruro-Eter Etílico ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$).

Productos

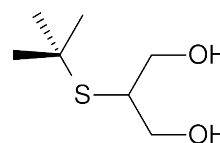
tert-Butilsulfenil-malonato de dietilo

1



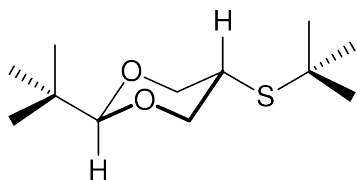
2-*tert*-Butilsulfenil-propano-1,3-diol

2



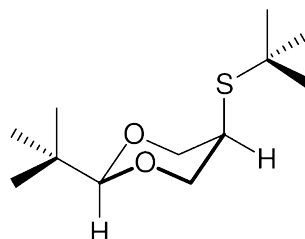
trans-2-*tert*-Butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano

Trans-3



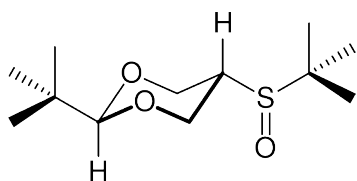
cis-2-*tert*-Butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano

Cis-3



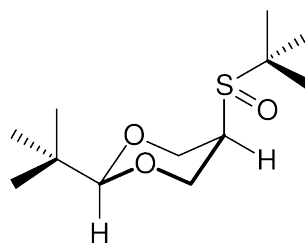
trans-2-*tert*-Butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano

Trans-4



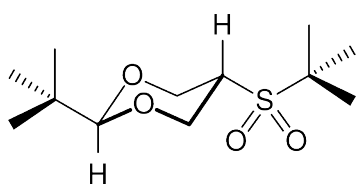
cis-2-*tert*-Butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano

Cis-4



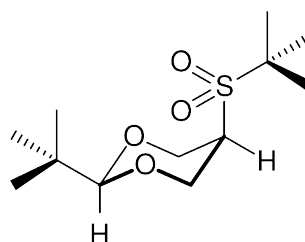
trans-2-*tert*-Butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano

Trans-5



cis-2-*tert*-Butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano

Cis-5



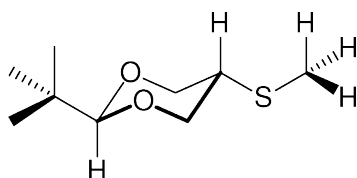
El compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano no se obtuvo experimentalmente, puesto que con el procedimiento experimental empleado, unicamente resulta el diastereoisómero axial o *-cis*.

La serie de compuestos que se enlista a continuación (del 6 al 8) se utilizarán con la intención de tener forma de comparar las tendencias observadas para los sistemas en cuestión (compuestos 3, 4 y 5).

Sistemas que no se sintetizaron

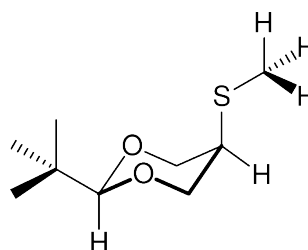
trans-2-*tert*-Butil-5-(metilsulfenil)-1,3-dioxano

Trans-6



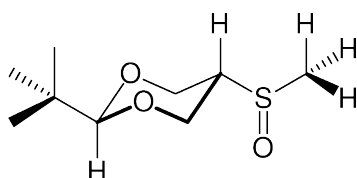
cis-2-*tert*-Butil-5-(metilsulfenil)-1,3-dioxano

Cis-6



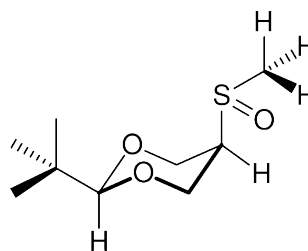
trans-2-*tert*-Butil-5-(metilsulfinil)-1,3-dioxano

Trans-7



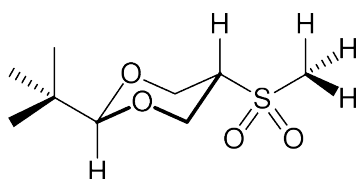
cis-2-*tert*-Butil-5-(metilsulfinil)-1,3-dioxano

Cis-7



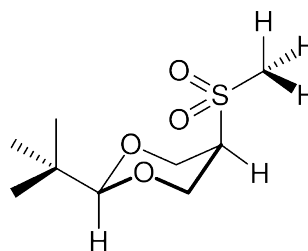
trans-2-*tert*-Butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano

Trans-8



cis-2-*tert*-Butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano

Cis-8



Abreviaciones

PES	Superficie de Energía Potencial (por sus siglas en inglés P otential E nergy S urface)
NBO	Natural B ond O rbital
DFT	Teoría del Funcional de la Densidad (D ensity F unctional T heory por sus siglas en inglés)
T.A.	Temperatura Ambiente
EE	E stados E stacionarios
H_{ax}	Hidrógeno en Posición Axial
H_{eq}	Hidrógeno en Posición Ecuatorial
QTAIM	Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas
NMR	Resonancia Magnética Nuclear (N uclear M agnetic R esonance por sus siglas en inglés)
TV	Temperatura Variable
u.a.	Unidades A tómicas
u.e.	Unidades de E ntropía (u.e. = $\text{cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$)
MIN	Estado Estacionario Correspondiente a un M ínimo en Energía
TS	Estado de Transición (T ransition S tate por sus siglas en inglés)
CCDC	Centro de datos cristalográficos de Cambridge (C ambridge C ystallographic D ata C entre por sus siglas en inglés)
NCI	Interacciones no covalentes (N oncovalent I nteraction)
BCP	Punto crítico de enlace (por sus siglas en inglés B ond C ritical P oint)
RBP	Punto crítico de anillo (por sus siglas en inglés R ing C ritical P oint)
CCP	Punto crítico de caja (por sus siglas en inglés C age C ritical P oint)
NOESY	Espectroscopía de efecto Overhauser Nuclear (N uclear O verhauser E ffect S pectroscopy)

Capítulo 1

Introducción

Estudios correspondientes al equilibrio conformacional del ciclohexano monosustituido para diferentes grupos alquilo, $R = \{\text{Me}, \text{Et}, i\text{-Pr}, t\text{-Bu}\}$, han demostrado que el conformero más abundante es el que mantiene el sustituyente en posición *ecuatorial*, resultando los valores de ΔG° que se muestran en la [Figura 1.0.1](#). [1, 2]

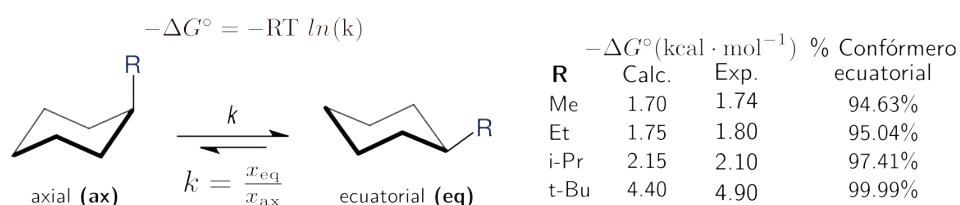
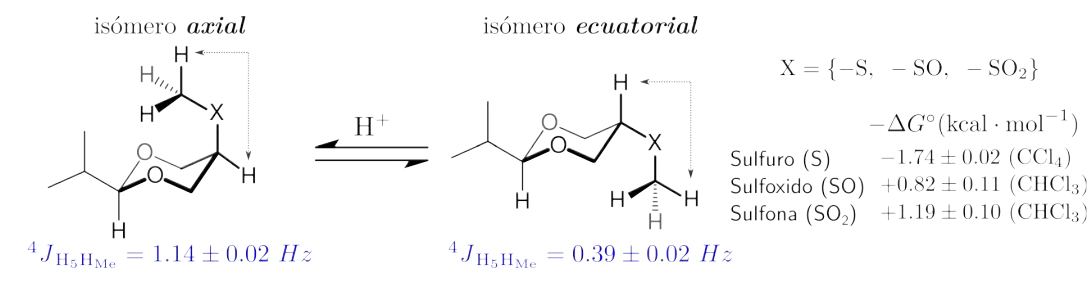


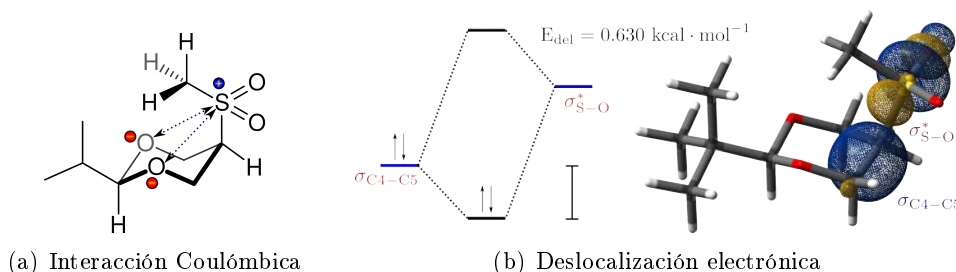
FIGURA 1.0.1: Equilibrio conformacional del ciclohexano monosustituido con algunos grupos alquilo. Los valores de ΔG° se encuentran a $T = 298.15 \text{ K}$. [1, 2]

Por otro lado, en sistemas heterocíclicos saturados de seis miembros se ha observado que los sustituyentes polares en la posición cinco adoptan preferentemente una conformación *axial*, como es el caso del 5-hidroxi-1,3-dioxano. [3] Por tal motivo, Eliel et. al. realizaron estudios del equilibrio diastereoisomérico ($\text{ax} \xrightleftharpoons{-\Delta G^\circ} \text{eq}$) en sistemas 2-*iso*-propil-5-sustituido(X)-1,3-dioxano, encontrando que para $X = \text{SMe}$ el equilibrio (ver [Figura 1.0.2](#)) favorecía el isómero ecuatorial ($-\Delta G^\circ < 0$). No obstante, para $X = \{\text{SOMe}, \text{SO}_2\text{Me}\}$ la preferencia es por el isómero axial ($-\Delta G^\circ > 0$), siendo en un mayor grado para la sulfona. [4]


 FIGURA 1.0.2: Equilibrio Diastereisomérico del 2-*alquil*-5-sustituido-1,3-dioxano.

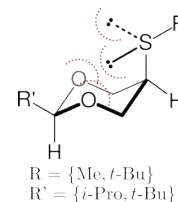
La magnitud de la constante ${}^4J_{H5,Me}$ del isómero ecuatorial es reflejo de la existencia preferencial de una conformación que no favorece la disposición óptima (en W) del H5 y los hidrógenos del grupo metilo para su acoplamiento. [4]

¿Qué origina la mayor estabilidad del isómero axial del 2-*iso*-propil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano? Dado el acoplamiento observado a cuatro enlaces ${}^4J_{H5,Me} = 1.14 \pm 0.02$ Hz fue posible pensar en la presencia de la conformación ilustrada en la Figura 1.0.3(a), donde se postula una interacción electrostática atractiva entre los oxígenos endocíclicos y el átomo de azufre O(-)/S(+). [4] Dicha conformación fue confirmada como la más estable empleando métodos computacionales al nivel B3LYP/6-311++G(d,p), los cuales a su vez permiten advertir, mediante el análisis NBO, la participación en la estabilidad molecular de la interacción de los orbitales localizados de enlace σ_{C4-C5} con el de anti-enlace σ_{S-O}^* . [5]


 FIGURA 1.0.3: Equilibrio conformacional del ciclohexano monosustituido. El valor de ΔG° en paréntesis es una aproximación a través de métodos computacionales. [4, 5]

Al remplazar el grupo metilo (-Me) por el grupo *tert*-butilo (-*t*-Bu) en el sistema anterior, para el caso del *sulfuro* se conserva la preferencia por el isómero ecuatorial y la magnitud del ΔG° es semejante en ambos casos (ver Figura 1.0.4), lo que permite pensar que el conformero predominante es el que mantiene el grupo alquilo hacia fuera del anillo. Adicionalmente, para el *sulfoxido* el equilibrio resultó favorecer el isómero axial, en un menor grado que para el sistema con el grupo metilo. Sin embargo, para el caso de la *sulfona*, se observó una inversión completa del equilibrio, puesto que el isómero ecuatorial fue el más abundante. [6]

La menor estabilidad del isómero axial se explica en términos de repulsión de pares de electrones de los oxígenos endocíclicos y los del átomo de azufre.



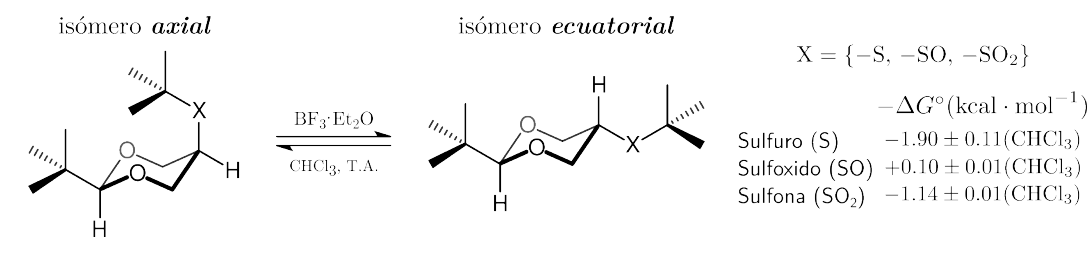


FIGURA 1.0.4: Equilibrio Diastereisomérico del 2-alkil-5-sustituido-1,3-dioxano.

La característica más relevante de estos sistemas, es que el isómero axial de los compuestos 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butil-sulfinil- y -sulfonil)-1,3-dioxano adoptan preferentemente una conformación eclipsada, puesto que, el análisis de rayos X reveló que el ángulo de torsión del segmento HC(5)SC es de 16.8° y 8.25° para el sulfóxido y sulfona, respectivamente. Además para el caso de la sulfona, los átomos de oxígeno unidos al átomo de azufre se eclipsan con los metilenos endocíclicos en un mayor grado, que el átomo de oxígeno en el sulfóxido (ver Figura 1.0.5). [6, 7]

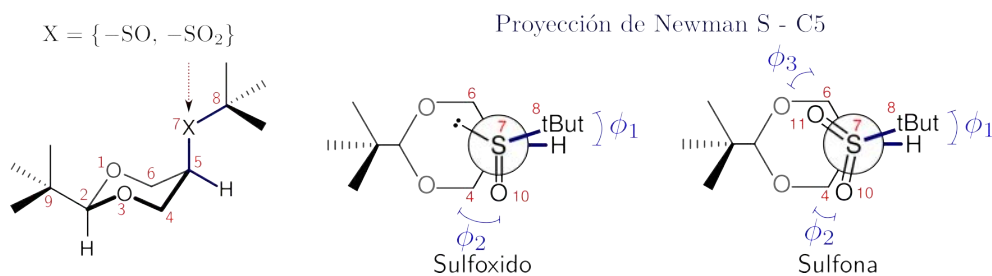


FIGURA 1.0.5: Proyección de Newman del isómeros axial del sufoxido y sulfona del 1,3-dioxano. Donde ϕ_1 : HC(5)SC, ϕ_2 : C(4)C(5)SO(10) y ϕ_3 : C(6)C(5)SO(11). ϕ_i {SO, SO₂}: ϕ_1 { 18.83° , $7.6(0.3)^\circ$ }, ϕ_2 { 30.44° , $5.9(0.7)^\circ$ } y ϕ_3 { \dots , $10.6(0.8)^\circ$ }. [6, 7]

A partir de las observaciones anteriores, la pregunta central fue el ¿Qué origina el eclipsamiento en los segmentos HC(5)SC y CC(5)SO? Para la sulfona del 1,3-dioxano, el modelo ampliamente difundido, con el cual se explica la estabilidad del *conformero eclipsado*, considera que esta disposición permite minimizar el efecto de repulsión estérica entre los metilenos endocíclicos, CH₂(4,6), y el grupo *tert*-butilo, además sugieren la participación en la estabilidad estructural, de interacciones electrostáticas atractivas entre la carga parcial negativa de los átomos de oxígeno unidos al átomo de azufre $S = O^{\delta(-)}$ y los metilenos $C(4,6)H_2^{\delta(+)}$, los cuales son parcialmente positivos por el efecto inductivo que los átomos de oxígenos en posición 1 y 3 generan, ver Figura 1.0.6(a). [6] Por otra parte, en el caso del sulfóxido, la gran diferencia

entre las longitudes de los enlaces C(4)–C(5) y C(5)–C(6) [1.493(0.12) Å y 1.571(0.10) Å, respectivamente], así como el incremento en la longitud del enlace C(5)–S(7) [1.844(0.08) Å] respecto al promedio resultante de 40 estructuras de sulfóxidos,¹ permitieron plantear la intervención de la deslocalización electrónica, dada las interacciones del tipo $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma_{S=O}^*$ y $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \sigma_{C-S}$, en la estabilidad del conformero eclipsado, ver Figura 1.0.6(b–c), respectivamente. [7, 8]

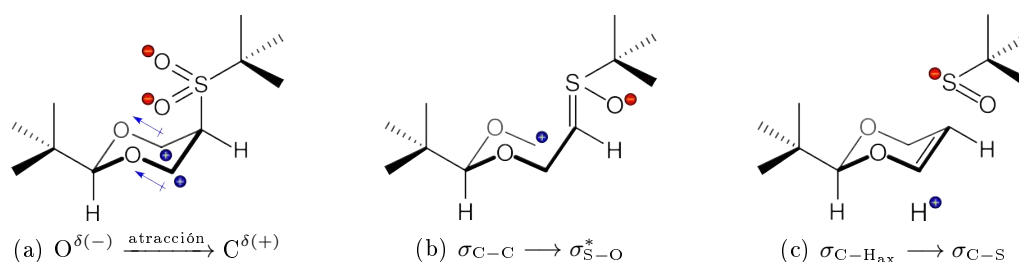
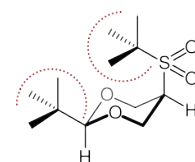


FIGURA 1.0.6: Modelos propuestos que explican las conformaciones eclipsadas en el sulfóxido y sulfona. (a) Efecto de inducción e interacciones electrostáticas atractivas; [6] (b) interacción $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma_{S=O}^*$; e (c) interacción $\sigma_{C-H_{ax}} \rightarrow \sigma_{C-S}$. [7, 8]

El estudio computacional en el vacío al nivel B3LYP/6-311++G(d,p), de los sistemas descritos anteriormente, demostraron que el conformero predominante del compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano mantiene el grupo *tert*-butilo hacia el interior del anillo, en sentido opuesto a la disposición del grupo metilo en el 1,3-dioxano-2,5-disustituido. Además, el análisis NBO para la conformación eclipsada de este sistema, no provee evidencias de posibles efectos estereoelectrónicos que pudieran contribuir a la estabilidad estructural. [5]

Por consiguiente, es posible pensar que si la estabilidad de conformeros eclipsados esta gobernada por efectos *intra-moleculares*, como se ha postulado hasta la fecha, deberá existir un estado estacionario de mínima energía, en la PES, correspondiente a los conformeros identificados por difracción de rayos X, de no ser así es fundamental tener en consideración que dichas conformaciones fueron determinadas en estado sólido, por lo que se podría sospechar del empaquetamiento como el responsable tanto del eclipsamiento, como de los cambios en las coordenadas internas que han llevado a establecer la participación de efectos *intra-moleculares*.

La existencia de la conformación con el grupo *t*-Bu hacia el interior se descartaba por el aparente efecto de *congestión estérica*.



¹La referencia número 15 del artículo [7], indica los siguientes datos referentes a las longitudes de enlace C–S = 1.80 ± 0.07 Å y S–O = 1.496 ± 0.015 Å.

Capítulo 2

Objetivos

2.1. Objetivo General

Explicar el origen de la preferencia por conformeros eclipsados de los sistemas 2-alquil-5-sustituido-1,3-dioxano, a través del análisis conformacional empleando técnicas experimentales y computacionales.

2.2. Objetivos Específicos

1. Obtener los compuestos 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano (3), 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano (4), y 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano (5) para determinar la preferencia conformacional en estado sólido, mediante difracción de rayos X, y en solución a través de Resonancia Magnética Nuclear.
2. Emplear métodos de química computacional para explorar el espacio conformacional de cada compuesto en el vacío y establecer la correlación con los datos determinados experimentalmente.
3. Aplicar metodologías basadas en el análisis de la densidad electrónica en el vacío, para definir los factores que determinan la preferencia conformacional de los sistemas de interés.

Capítulo 3

Marco Teórico

3.1. Energía Molecular

Si $\hat{\mathbf{A}}$ corresponde al operador mecanocuántico que define a la propiedad física A , y denotemos como f_i y a_i al conjunto de *funciones propias* y *valores propios* de $\hat{\mathbf{A}}$, la relación entre estas variables se da a través de la ecuación de *valores propios*, ver ecuación 3.1.

$$\hat{\mathbf{A}}f_i = a_i f_i \quad f_i = \{f_1, \dots, f_n\}; \quad a_i = \{a_1, \dots, a_n\} \quad (3.1)$$

De acuerdo a uno de los postulados de la mecánica cuántica, el *estado* de un sistema está definido por una *función de onda*, $\Psi(q_1, \dots, q_N)$ donde $q_i = \{x, y, z, \omega\}$; $\omega = \{\alpha, \beta\}$, que depende de $3N$ variables. Si la función de onda es una función propia del operador $\hat{\mathbf{A}}$, es posible evaluar la propiedad del sistema a través de la ecuación 3.1. ¹ Los operadores de interés son el *operador de energía* $\hat{\mathbf{H}}$, el cual es un hamiltoniano y el operador de posición, $\hat{\rho}(\mathbf{r})$ donde $\mathbf{r} = \{x, y, z\} = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$, que permite obtener la función de densidad electrónica.

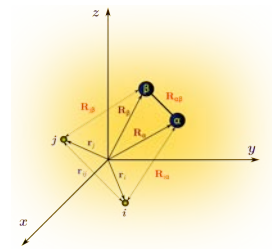
Para un *sistema molecular*, compuesto por N *electrones* $\{i, j, \dots, N\}$ y M *núcleos* $\{\alpha, \beta, \dots, M\}$, donde las posiciones espaciales se denotan como $\mathbf{r}_e = x\mathbf{i} + y\mathbf{j} + z\mathbf{k}$ y $\mathbf{R}_n = X\mathbf{i} + Y\mathbf{j} + Z\mathbf{k}$,

¹La magnitud derivada de aplicar el operador $\hat{\mathbf{A}}$ a la función de onda (Ψ), ver ecuación 3.1, pertenecerá al conjunto a_i .

respectivamente, el operador de energía conocido como Hamiltoniano molecular tiene la forma que se indica en la ecuación 3.2.

$$\hat{H} = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2} \sum_{\alpha}^M \frac{1}{m_{\alpha}} \nabla_{\alpha}^2}_{\hat{T}_n(\mathbf{R}_{\alpha})} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_i^N \nabla_i^2}_{\hat{T}_e(\mathbf{r}_i)} + \underbrace{\sum_{\alpha}^M \sum_{\beta>\alpha}^M \frac{Z_{\alpha}Z_{\beta}e'^2}{R_{\alpha\beta}}}_{\hat{V}_{nn}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{R}_{\beta})} - \underbrace{\sum_{\alpha}^M \sum_i^N \frac{Z_{\alpha}e'^2}{R_{i\alpha}}}_{\hat{V}_{ne}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{r}_i)} + \underbrace{\sum_i^N \sum_{i>j}^N \frac{e'^2}{r_{ij}}}_{\hat{V}_{ee}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j)} \quad (3.2)$$

Sistema de:
N + M partículas



Donde $\hat{T}_n(\mathbf{R}_{\alpha})$ es el operador de energía cinética de los núcleos; $\hat{T}_e(\mathbf{r}_i)$ el operador de energía cinética de los electrones; $\hat{V}_{nn}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{R}_{\beta})$ el operador de energía potencial de la *repulsión* entre núcleos $\hat{V}_{ne}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{r}_i)$ el operador de energía potencial de *atracción* entre núcleos y electrones y $\hat{V}_{ee}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j)$ el operador de energía potencial de *repulsión* entre electrones.

Puesto que $m_{\alpha} \gg m_e$, los núcleos se mueven 1840 veces más despacio que los electrones, es decir, mientras los núcleos se desplazan cierta fracción de longitud, los electrones viajan varias veces a través de la molécula. Por lo que es posible considerar que $\hat{T}_n(\mathbf{R}_{\alpha})\Psi(q_i, q_{\alpha}) \approx 0$ y $\hat{V}_{nn}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{R}_{\beta})\Psi(q_i, q_{\alpha}) = \text{cte}$ (*aproximación adiabática* o de *Born-Oppenheimer*), permitiendo de este modo resolver el problema electrónico y posteriormente adicionar la energía de repulsión nuclear.

$$\hat{H} = \hat{V}_{nn}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{R}_{\beta}) + \hat{H}_{el} \quad \therefore \quad \hat{H}_{el} = \hat{T}_e(\mathbf{r}_i) - \hat{V}_{ne}(\mathbf{R}_{\alpha}, \mathbf{r}_i) + \hat{V}_{ee}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) \quad (3.3)$$

$$\text{Dependencia paramétrica:} \quad \Psi(q_1, \dots, q_N) \equiv \Psi(q_i; q_{\alpha}) \quad (3.4)$$

Nótese que $\mathbf{R}_{\alpha, \beta}$ no es variable, ya que se fija en función de la configuración nuclear. Puesto que el número de configuraciones es infinito, existirá un conjunto de funciones de onda $\{\Psi(q_i, q_{\alpha})\}$, ecuación 3.4 y energías electrónicas correspondientes $\{E_{el}\}$, que resultan de aplicar el operador denotado como \hat{H}_{el} en la ecuación 3.3 a la función de onda vía la ecuación 3.1, las cuales describen un estado *molecular electrónico diferente*. Como ejemplo, se esquematiza la curva resultante de aproximar el átomo de carbono y el átomo de oxígeno, cada punto sobre la curva

corresponde a un estado electrónico diferente definido por una función de onda y por ende por una energía molecular $\{\Psi_i(q_j; q_\alpha), E_{el} + V_{nn}\}$, ver Figura 3.1.1.

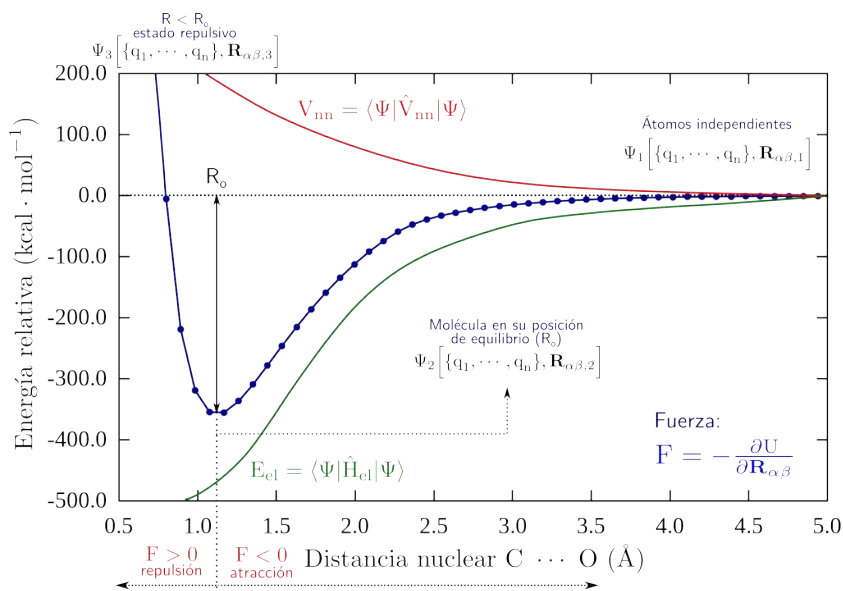


FIGURA 3.1.1: Curva de energía potencial de la molécula de monóxido de carbono.

Tomando la condición establecida por el *principio de exclusión de Pauli*, la cual demanda que la $\Psi(q_1, \dots, q_N)$ cumpla la condición de *anti-simetría* $P_{ij}\Psi(\dots, i, j, \dots) = -\Psi(\dots, j, i, \dots)$, y bajo la aproximación Hartree–Fock (HF) surge además de la integral Coulómbica, denota como $\mathbf{J}_{ij} = (ii|jj)$, que representa una interacción clásica de naturaleza **repulsiva**, también la integral de intercambio la cual no tiene una interpretación clásica, $\mathbf{K}_{ij} = (ij|ji)$. Por otro lado, consideremos como ejemplo el átomo de helio, resulta que si el electrón denotado como **1** se encuentra próximo al núcleo, la probabilidad de encontrar el segundo electrón (denotado como **2**) cerca del núcleo será menor que para el caso en el cual el electrón **1** estuviese lejos del núcleo. Por lo que, es admisible pensar que existe correlación instantánea entre el movimiento de los electrones, a esto se le denomina como *correlación electrónica*, y es posible definirla en términos de la *energía exacta* (ε_o),¹¹ y la energía derivada de la aproximación HF, donde solo está contenido el intercambio [ecuación 3.5].

$$\text{Energía de correlación} \quad E_{\text{corr}} = \varepsilon_o - E_{\text{HF}} \quad (3.5)$$

¹¹La energía exacta se deriva de la ecuación de Schrödinger empleando el conjunto completo de funciones de onda $\{\Psi(q_i; q_N)\}$, donde cada miembro del conjunto implica una posible configuración del sistema.

Dicho lo anterior, podemos concluir que la energía de un sistema molecular tendrá dos contribuciones: por un lado se tienen las *contribuciones clásicas* definidas en el Hamiltoniano molecular, ver ecuación 3.3, y por otro lado tenemos las *contribuciones cuánticas* (de intercambio y correlación, ambas contribuyen a la estabilidad del sistema) que surgen del principio de exclusión de Pauli y el considerar la correlación del movimiento de los electrones. Esta última contribución se obtiene empleando métodos conocidos como post-Hartree-Fock (uno de ellos es el de configuración de interacciones **CI**).

Existen dos enfoques que permiten, a través de la ecuación de Schrödinger o de valores propios ($\hat{H}\Psi = E\Psi$), determinar la propiedades más importantes de un sistema electrónico, es decir la *energía* (E). Por un lado se tienen los métodos basados en la función de onda, $\Psi(q_1, \dots, q_N)$,ⁱⁱⁱ los cuales implican emplear una función de prueba que depende de $3N$ variables. Por otra parte, la **T**eoría del **F**uncional de la **D**ensidad electrónica (DFT por sus siglas en inglés), ofrece una alternativa para obtener la energía utilizando una función que depende únicamente de tres variables, las coordenadas $\{x, y, z\}$. La hipótesis fundamental de la DFT establece que: *todos los intrincados movimientos y las correlaciones de pares en un sistema polielectrónico de alguna manera están contenidas en la distribución densidad electrónica total, $\rho(\mathbf{r})$* la cual depende de un *potencial externo* creado por los núcleos $v(\mathbf{r}_i)$. Dicho lo anterior, es posible establecer la relación $E = E[\rho(\mathbf{r})]$, ver 3.6

$$E_{el}[\rho(\mathbf{r})] = T[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] \tag{3.6}$$

Al establecer la aproximación de electrones no interactuantes que proponen Kohn y Sham, el funcional de la energía puede expresarse como se indica en la ecuación 3.7.

$$E_{el}[\rho(\mathbf{r})] = \overbrace{T_s[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]}^{\text{electrones independientes}} + \underbrace{\Delta T[\rho(\mathbf{r})] + \Delta V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]}_{E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]} \tag{3.7}$$

Donde los primeros tres términos de la ecuación anterior corresponden a sistemas no interactuantes (el subíndice "s" denota ésta aproximación), y el término $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ dará cuenta de la

ⁱⁱⁱComo ejemplo de *métodos variacionales* tenemos el de Hartree-Fock (HF) y configuración de interacciones (CI), mientras que como *métodos perturbativos* podemos citar el método de Moller-Plesset (MP) y el método coupled cluster (CC).

energía cinética de correlación, la energía de intercambio y la energía de correlación Coulombica, por ende la forma exacta de $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$ incluirá todos los efectos de interacción de muchos cuerpos. En resumen la energía molecular bajo el esquema de Kohn–Sham queda expresada como se indica a continuación.

$$E_{el}[\rho(\mathbf{r})] = T_s[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})] + E_{xc}[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.8)$$

$$E_{mol} = V_{nn} + E_{el}[\rho(\mathbf{r})] \quad (3.9)$$

Existen diversas aproximaciones del término de $E_{xc}[\rho(\mathbf{r})]$, las cuales se conocen como *aproximación local de la densidad (LDA)*, *aproximación local de espín de la densidad (LSDA)*, *funcionales de gradiente corregido (GGA)*, *funcionales Meta-GGA* y finalmente se tienen los *funcionales híbridos*. Bajo estos esquemas, es posible expresar el funcional de intercambio–correlación, según la ecuación 3.10.

$$E_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \Psi] = \int \rho(\mathbf{r}) \epsilon_{xc} \left[\rho, \nabla \rho, \nabla^2 \rho, \Psi, \dots \right] d\mathbf{r} \quad (3.10)$$

Es importante resaltar que la estructura de las diversas aproximaciones para $E_{xc}[\rho(\mathbf{r}), \Psi]$ no incluyen efectos dispersivos, por lo que es necesario, para sistemas en los cuales existen interacciones muy débiles, realizar una corrección propuesta por Grimme, lo que permite expresar la energía finalmente como:

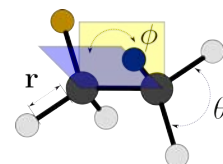
$$E[\rho(\mathbf{r}), \Psi] = \underbrace{E[\rho(\mathbf{r}), \Psi]}_{\text{DFT-Kohn-Sham}} + \underbrace{E_{\text{disp.}}}_{\text{Factor de Grimme}} \quad (3.11)$$

3.2. Estructura y estabilidad

En términos cristalográficos, por *estructura molecular* se entiende a la disposición espacial de todos los átomos que conforman a una molécula, tal que, ésta puede ser definida en términos de las coordenadas cartesianas de los átomos $\{X, Y, Z\}$, o bien en términos de las posiciones

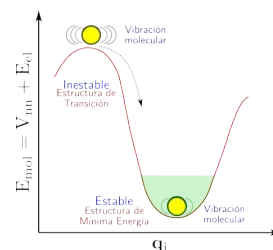
relativas de los átomos, conocidas como *coordenadas internas*, tales como longitud de enlace (\mathbf{r}), ángulo de enlace (θ) y el ángulo de torsión (ϕ). Modificar cualquiera de estas coordenadas, implica un cambio en las posiciones nucleares y por ende en la energía molecular definida por la ecuación 3.9, de tal manera que mapear ciertas coordenadas dará origen a la PES, que corresponde a una representación gráfica de la relación entre la energía molecular y la estructura molecular. La importancia de la PES radica en la localización y caracterización de las estructuras correspondientes a *estados estacionarios*, es decir, a puntos sobre la PES donde la primer derivada de la energía potencial con respecto a la coordenada vale cero.

Coordenadas internas:
 $\{\mathbf{r}, \phi, \theta\}$



$$\frac{\partial E_{\text{mol}}}{\partial \mathbf{q}_1} = \frac{\partial E_{\text{mol}}}{\partial \mathbf{q}_2} = \dots = 0 \quad \text{donde: } \mathbf{q}_i = \{\mathbf{r}, \phi, \theta\} \quad (3.12)$$

Existen tres tipos de estados estacionarios, los correspondientes a: **mínimos de energía** $\frac{\partial^2 E_{\text{mol}}}{\partial \mathbf{q}_i^2} > 0$ cuya estructura asociada a estos puntos se considera *estable*, lo que implica que la estructura molecular permanece temporalmente en ese punto, solo perturbaciones suficientes para sobrepasar las barreras energéticas pueden inducir cambios estructurales; los **máximos de energía** $\frac{\partial^2 E_{\text{mol}}}{\partial \mathbf{q}_i^2} < 0$, correspondientes a estructuras de transición las cuales son *inestables* puesto que una pequeña perturbación lleva al sistema molecular a las estructuras correspondientes a los mínimos de energía vecinos. Nótese que en los términos que definen a la energía molecular (ver ecuación 3.9), no existe nada que restrinja la existencia de las estructuras asociadas a estos puntos. Finalmente, se tienen los **puntos de silla** $\frac{\partial^2 E_{\text{mol}}}{\partial \mathbf{q}_i^2} < 0$.



3.3. Análisis Conformacional

El concepto de estereoquímica está presente tanto en el aspecto *dinámico* (reactividad) como en el *estático* (arquitectura molecular) de la química orgánica. El segundo aspecto, asociado a la estructura, aborda cuestiones de *configuración* y de *conformación* estructural, mismas que se hacen presentes en las propiedades físicas y químicas del sistema.^{IV} [11]

Por conformación de un sistema molecular entendamos a *cualquier arreglo en el espacio de átomos que resultan de la rotación interna respecto a un enlace simple y que es capaz de*

^{IV}En la referencia [9] se expone el efecto de la conformación en propiedades físicas, mientras que la referencia [10] muestra la consecuencia sobre la estructura y conformación del producto en diversas reacciones.

existir en un tiempo finito [12, Capítulo 1]. Lo anterior implicaría la existencia de un número infinito de arreglos, no obstante, como dicha rotación no es libre, sólo algunos de ellos son energéticamente favorecidos (de mínima energía), dando origen a una población de rotámeros, denominados isómeros conformacionales, en los cuales una molécula puede existir preferentemente, ^v ver Figura 3.3.1(a). Además, a causa de las bajas barreras rotacionales (menores a 3.0 kcal/mol) que separan dichos isómeros conformacionales, la congelación del proceso conformacional y la separación de los conforméromos son imposibles. ^{vi} [10]

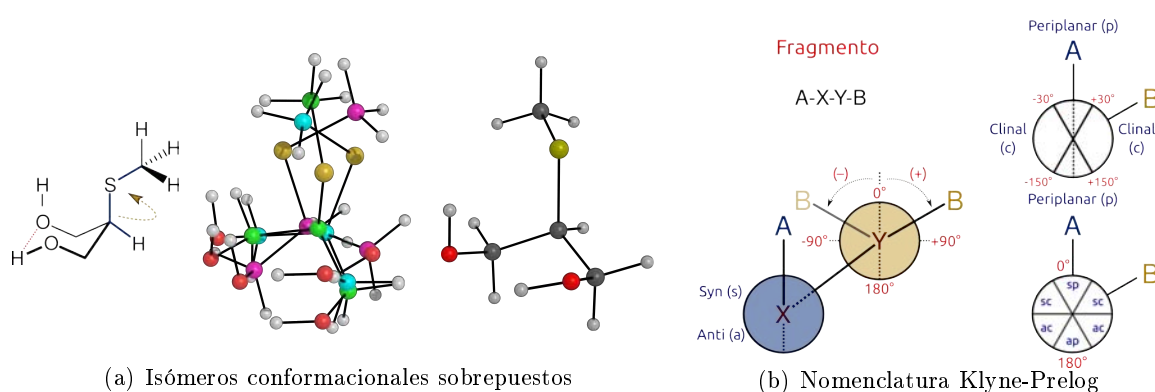


FIGURA 3.3.1: Análisis conformacional. (a) Población de isómeros conformacionales, y conforméromo más estable, generados al rotar el enlace C–S del 2-metilsulfenil-propano-1,3-diol; (b) Nomenclatura propuesta por Klyne y Prelog.

Por consiguiente, demostrar la existencia y naturaleza de la preferencia conformacional (empleando medidas físicas y/o químicas) es posible mediante el análisis conformacional, [14] donde el ángulo de torsión tiene un papel importante, razón por la cual Klyne y Prelog han propuesto la nomenclatura esquematizada en la Figura 3.3.1(b) para describir la posición relativa de átomos en un fragmento de etano, en este caso A y B vecinos. [15]

3.3.1. Conformaciones en Sistemas Acíclicos y Cíclicos

Pitzer y Kassel, concluyeron mediante estudios experimentales y de mecánica estadística, que la rotación de 360° respecto al enlace C–C en el etano esta impedida, lo cual provoca que la molécula se alterne entre una conformación *estable* y una conformación *inestable* [16, 17].

^vEl tiempo de vida media para cada conforméromo es diferente, siendo mayor para los conforméromos de menor energía. Lo anterior, se refleja en las propiedades físicas y el comportamiento químico de la molécula.

^{vi}Para la separación de dos isómeros conformacionales la barrera de interconversión entre ellos debe ser del orden de 16–20 kcal/mol [13, Capítulo 1, pp. 12].

Puesto que esta tendencia parecía mantenerse en un gran número de compuestos alifáticos, se ha definido que el *conformero más estable* es aquél en el cual los sustituyentes de carbonos tetraédricos adyacentes adoptan una *conformación alternada*, o los dos grupos más grandes toman un arreglo *anti-periplanar*, mientras que las *conformaciones eclipsadas* son estados de transición de corta vida media, ver [Figura 3.3.2](#). [10]

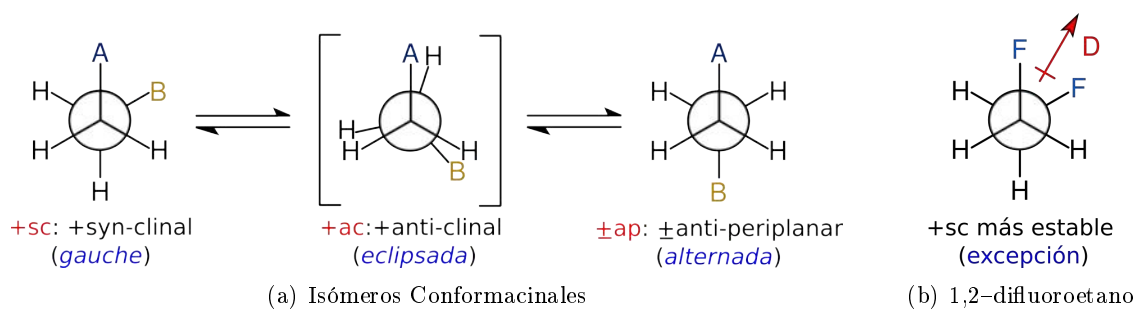


FIGURA 3.3.2: Conformaciones del etano disustituido. (a) Conformaciones más estables y de mayor energía; (b) Excepción a las tendencias observadas [18].

Por otra parte, la idea de la conformación de silla que adopta el *ciclohexano* fue confirmada por pruebas espectrocópicas, dado que estas permitieron reconocer la presencia de diferentes tipos de enlaces C–H. [19, 20] En consecuencia, se tienen dos conjuntos diferentes de átomos de hidrógeno, los *hidrógenos axiales* (H_{ax}), los cuales mantienen una posición paralela al elemento de simetría rotacional C_3 , y los *hidrógenos ecuatoriales* (H_{eq}), que apuntan hacia el ecuador del anillo, ver [Figura 3.3.3](#). [21, 22] La relación entre dos H_{ax} adyacentes es anti-periplanar, mientras que dos H_{eq} tienen una disposición *gauche*. Ambos pares son denominados como homotópicos y están relacionados por elementos de simetría C_3 y C_2 , por otro lado, entre un H_{ax} y uno ecuatorial H_{eq} contiguos se tiene una relación *syn-clinal* o *gauche* y son diastereotópicos, ya que ningún elemento de simetría los relaciona. [23] Apesar de la diferencia entre los hidrógenos, los espectros de 1H -NMR solo muestran una señal, esto como resultado de la gran rapidez de interconversión, ver [Figura 3.3.3](#). No obstante los estudios a baja temperatura ($-90^\circ C$ a $-100^\circ C$), han permitido resolver las señales de ambos protones. ^{vii} [24–26]

Como consecuencia de la diferencia entre un H_{ax} y un H_{eq} , el ciclohexano monosustituido puede existir en dos posibles conformaciones, una de ellas mantiene el sustituyente en posición axial, y

^{vii}Los H_{eq} aparecen a campo bajo, mientras que los H_{ax} a campo alto, es decir $\delta(H_{eq}) > \delta(H_{ax})$, donde $\delta(X)$ indica el desplazamiento químico del núcleo X en el espectro NMR.

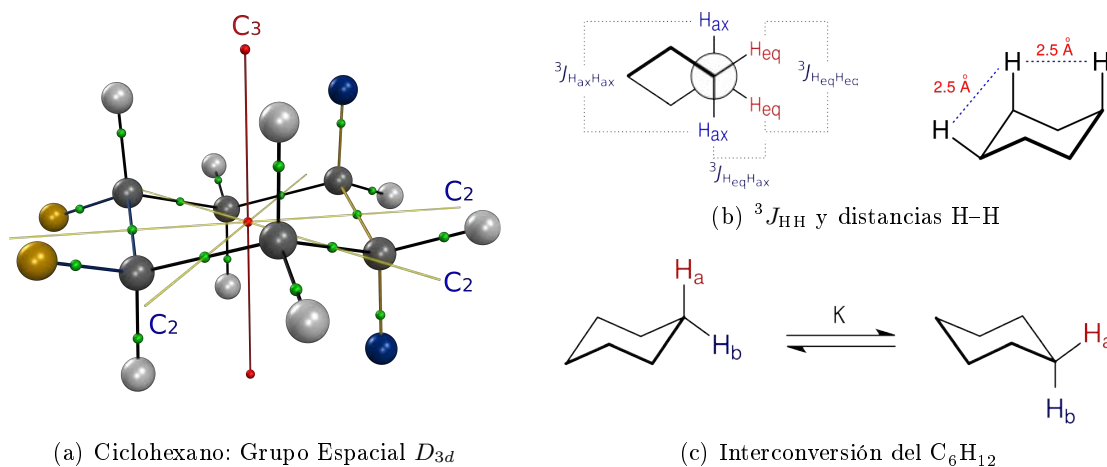


FIGURA 3.3.3: Estructura del ciclohexano. (a) Elementos de simetría rotacional; (b) Constantes de acoplamiento (${}^3J_{\text{HaxHax}} = 11.8$ Hz, ${}^3J_{\text{HeqHeq}} = {}^3J_{\text{HeqHax}} = 3.6$ Hz), y distancia entre hidrógenos; (c) Equilibrio de interconversión, donde $\Delta G^\circ \approx 10.3$ kcal·mol⁻¹ ($\Delta H^\ddagger = 10.8$ kcal·mol⁻¹ y $\Delta S^\ddagger = 2.8$ u.e.), y la rapidez de intercambio es de 10^4 s⁻¹ [27, 28].

la otra en posición ecuatorial, ^{viii} ver Figura 3.3.4(a). [29] Siendo esta última disposición la más estable con diversos sustituyentes. [30–32] Para los alquilociclohexano se observa una preferencia creciente por el isómero ecuatorial a medida que el tamaño del grupo alquilo aumenta. [33] Esta tendencia, es empleada para controlar la posición del sustituyente por uno de los isómeros conformacionales (axial o ecuatorial), en sistemas como el 4-alkil-1-sustituido-ciclohexano, ^{ix} a estos isómeros, se les denomina compuestos anacoméricos, ver Figura 3.3.4(b). [35]

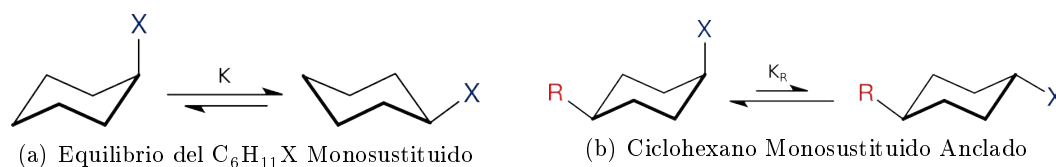


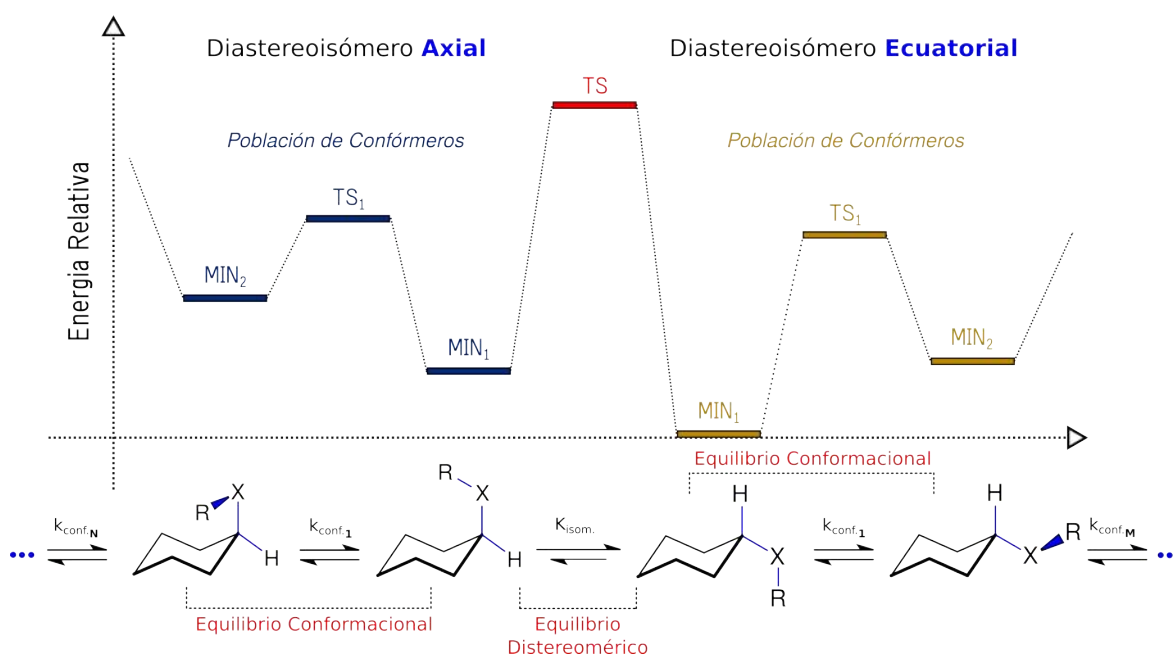
FIGURA 3.3.4: Equilibrio isomérico del ciclohexano monosustituido. (a) Equilibrio conformacional; (b) Equilibrio configuracional.

^{viii}La temperatura requerida para separar ambos isómeros es de -150°C .

^{ix}El grupo alquilo más empleado es el *-tert*-butilo el cual cumple con las condiciones necesarias para no afectar el equilibrio $\text{ax} \rightleftharpoons \text{eq}$ del sustituyente. Para más información referente a las condiciones ver [13, Capítulo 2, pag. 49–50]; [34, Capítulo 11, pag. 693–694].

3.3.2. Estudio Cuantitativo del Equilibrio Isomérico

Entender la preferencia por un arreglo conformacional específico en un sistema molecular, el cual esta involucrado en una serie de equilibrios de inversión, diastereoméricos y/o conformacionales, implica caracterizar la población de isómeros, y determinar los parámetros termodinámicos involucrados, ver [Esquema 3.3.1](#).



ESQUEMA 3.3.1: Equilibrio diastereomérico y conformacional en el ciclohexano monosustituido. Cada diastereoisómero mantendrá una serie de equilibrios conformacionales si existe un grado de libertad rotacional [36].

Si cada isómero configuracional del ciclohexano monosustituido coexiste en sus múltiples equilibrios conformacionales, ver [Esquema 3.3.1](#), la medida de un determinado parámetro intensivo (P) refleja la combinación lineal de la distribución de poblaciones de los isómeros configuracionales y/o conformacionales (N_{ij}), así como del parámetro intensivo perteneciente a cada isómero (P_{ij}), ^x Ecuación (3.13). [37]

$$P = \sum_{i=1}^{\alpha} \sum_{j=1}^{\beta} N_{ij} P_{ij} \quad (3.13)$$

Donde:

α = número de diastereoisómeros;

β = número de conformeros.

^xLa letra i se refiere al *diastereoisómero*, mientras que j denota a uno de los *j-ésimos conformeros*.

La combinación de las expresiones de equilibrio configuracional y la Ecuación (3.13) expresada en términos del desplazamiento químico (δ) y/o la constante de acoplamiento (J_{hk}) como parámetros intensivos, ver Ecuación (3.14), permite evaluar la abundancia poblacional de cada isómero existente, Ecuaciones (3.15). [38]

$$\begin{aligned} \delta &= N_{ax}\delta_{ax} + N_{eq}\delta_{eq} \\ J &= N_{ax}J_{ax} + N_{eq}J_{eq} \end{aligned} \quad (3.14) \quad K = \frac{N_{ax}}{N_{eq}}; \quad \mathcal{K} = \frac{\delta_{ax} - \delta}{\delta - \delta_{eq}} = \frac{J_{ax} - J}{J - J_{eq}} \quad (3.15)$$

Por otro lado, aplicando el mismo procedimiento para el equilibrio conformacional, resultan las expresiones (3.16) y (3.17).

$$\mathbf{A}_1 \rightleftharpoons \mathbf{A}_2 \rightleftharpoons \mathbf{A}_3 \rightleftharpoons \dots \quad \sum_{j=1}^{\beta} N_j = 1 \quad k_j = \frac{N_{j+1}}{N_j} \quad (3.16)$$

$$N_{A_{j+1}} = \left(\prod_{j=1}^{j+1} k_j \right) N_{A_j} \quad N_j = \frac{1}{1 + \sum_{j=1}^{\beta} \left(\prod_{j=1}^{j+1} k_j \right)} \quad (3.17)$$

Dado que la rapidez de los equilibrios a T.A. es elevada para la escala de tiempo en NMR, la manera de obtener información de las especies individuales es reducir la temperatura.^{x1} Por ejemplo en el estudio isomérico del 4-metil-1-bencil-ciclohexano, fue necesario bajar la temperatura hasta -96.15 °C, ver Figura 3.3.5. [40] Por otro lado, el estudio de la estereodinámica del N-*tert*-butil-N-alkil-N-haloaminas, permitió comprobar la mayor rapidez de un equilibrio conformacional, comparada con la rapidez de los equilibrios de inversión y/o diastereomérico, ya que para identificar las especies del equilibrio de inversión, bastó con alcanzar una $T < -80$ °C, mientras que los posibles conformeros se diferenciaron hasta una $T < -120$ °C, ver Figura 3.3.5. [41]

3.4. Modelos Empleados en el Estudio Conformacional

Para compuestos acíclicos, el sistema modelo ha sido el etano, en el cual se ha buscado explicar la diferencia de estabilidad entre el conformero *eclipsado* y el conformero *alternado*. El modelo

^{x1}La temperatura debe bajar hasta un punto tal que la constante de intercambio entre las especies sea comparable a la diferencia del desplazamiento entre los dos sitios. [39]

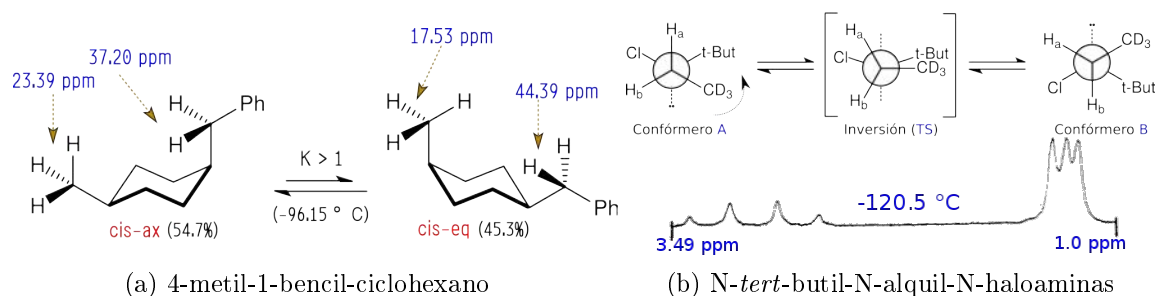


FIGURA 3.3.5: Análisis conformacional en sistemas dinámicos. (a) Equilibrio de inversión del 4-metil-1-bencil-ciclohexano; (b) A $T = -120.5\text{ }^{\circ}\text{C}$, se logra diferenciar los protones del metileno ($-\text{CH}_2-$), correspondiente a dos ambientes químicos diferentes, el del *confórmero A* y el *confórmero B*, además de la diferenciación de los metilenos del grupo *-tert*-butilo [41].

estérico, el cual se ha empleado para explicar la existencia de la repulsión 1,3-syn axial en el ciclohexano monosustituido, establece que una *conformación eclipsada* no es estable por el efecto repulsivo entre las nubes electrónicas de los núcleos eclipsados, ver Figura 3.4.1(a). [42]

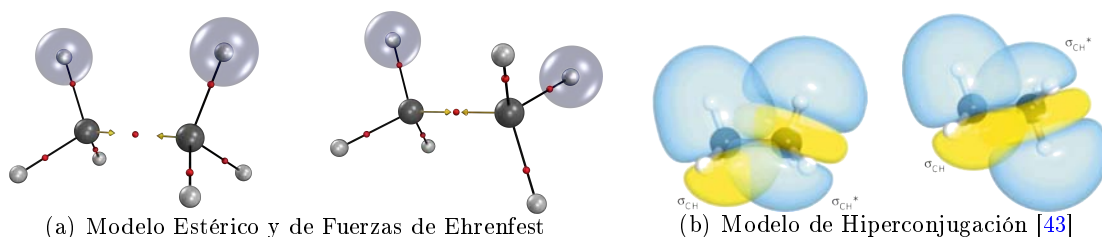


FIGURA 3.4.1: Modelos empleados en el estudio conformacional. Sistema Etano.

Por otra parte, se ha planteado un modelo en términos de orbitales, productos de la función de onda, el cual postula la existencia de un efecto de hiperconjugación del tipo $\sigma_{\text{C-H}} \rightarrow \sigma_{\text{C-H}}^*$, siendo esto posible bajo la conformación alternada, en la cual el enlace C-H es anti-periplanar al de anti-enlace C-H del átomo de carbono adyacente, ver Figura 3.4.1(b). La deslocalización electrónica, producto de dicho efecto hiperconjugativo es lo que confiere mayor estabilidad al conformero alternado. [43]

Recientemente, se ha establecido el concepto de Fuerza de Ehrenfest en el esquema de la QTAIM, como un indicativo de la intensidad con la cual las densidades electrónicas de núcleos adyacentes se atraen, y por consiguiente confiere estabilidad estructural. Resultando que para la conformación eclipsada del etano la Fuerza de Ehrenfest entre los metilos es menor que con respecto a la alternada, ver Figura 3.4.1(a). [44]

3.5. Entalpía de Sublimación

La diferencia entre una conformación en fase gas para un sistema molecular, con respecto a la determinada por el análisis de rayos X, es debido a que en un cristal las interacciones inter-moleculares tienden a ser dominantes sobre las intra-moleculares. [45] Por lo que buscar entender una conformación determinada en un sistema continuo empleando técnicas que consideran un sistema aislado no permitirá obtener una descripción adecuada del mismo. Para dar cuenta de la participación de interacciones inter-moleculares en sistemas periódicos es posible empleando el término de entalpía de sublimación y energía de red cristalina.

La *entalpía de sublimación*, ΔH_{sub} , es una cantidad termodinámica que representa la intensidad de las interacciones intramoleculares en un sólido, por lo que es un indicativo de la estabilidad de la estructura cristalina. ^{xii} [46]. Esta cantidad, esta relacionada con la *energía de red cristalina*, a través de la expresión 3.18. [47]

$$\Delta H_{\text{sub}} = -E_{\text{red}} - 2RT \quad (3.18)$$

donde:

E_{red} = Energía de red-cristalina

T = Temperatura

R = Constante de los gas ideales.

La *energía de red cristalina* (E_{red}) es la energía de formación de un cristal a partir de las moléculas aisladas (fase gas). Considerando la molécula de urea, ver Figura [Figura 3.5.1](#), los elementos que contribuyen a la magnitud de E_{cristal} son: la energía asociada al cambio conformacional (ΔE_{conf}), la cual es la diferencia entre la energía de la molécula con la conformación más estable en fase gas ($E_{\text{mol-A}}$) y la energía de la molécula con la conformación que mantiene en la red cristalina ($E_{\text{mol-B}}$); el cambio de energía debido a la deformación que la molécula sufre al estar inmersa en un sistema periódico (ΔE_{rlij}), siendo esta energía la diferencia entre $E_{\text{mol-B}}$ y la energía de la molécula en fase gas con la geometría que mantiene en el cristal ($E_{\text{mol-C}}$). ^{xiii}

^{xii}La estructura cristalina es la forma sólida de cómo se ordenan y empaquetan los átomos, moléculas, o iones. La magnitud de la ΔH_{sub} puede ser medida experimentalmente.

^{xiii}La única diferencia entre las estructuras de los terminos $E_{\text{mol-B}}$ y $E_{\text{mol-C}}$ es que en el segundo ya se toma en cuenta los cambios en las coordenadas internas, longitudes de enlace y/o ángulos, producidos por los efectos de las interacciones inter-moleculares.

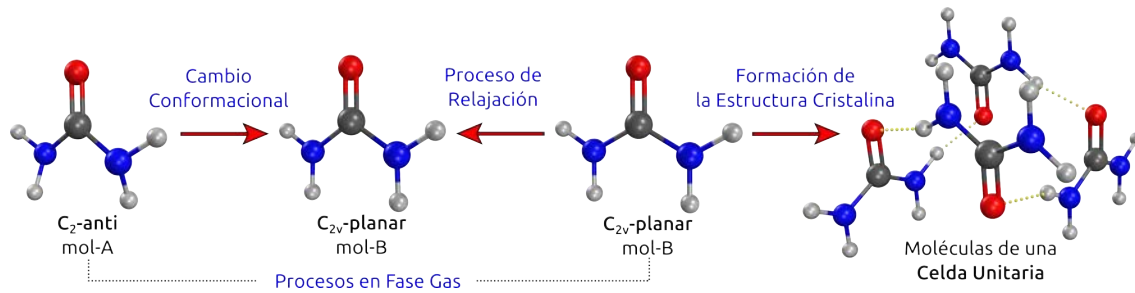


FIGURA 3.5.1: Formación de la estructura cristalina para la urea.

Considerando el término de energía de cohesión (E_{cohes}), el cual corresponde a la energía asociada a las interacciones inter-moleculares, la energía de red cristalina se expresa según la Ecuación 3.19.

$$E_{\text{red}} = \underbrace{\left(\frac{E_{\text{cristal}}}{N} - E_{\text{mol-C}} \right)}_{E_{\text{cohes}}} + \underbrace{E_{\text{mol-C}} - E_{\text{mol-B}}}_{\Delta E_{\text{rlj}}} + \underbrace{E_{\text{mol-B}} - E_A}_{\Delta E_{\text{conf}}} \quad (3.19)$$

donde E_{cristal} es la energía del cristal por celda unitaria y N es el número de moléculas por celda unitaria.

Capítulo 4

Metodología

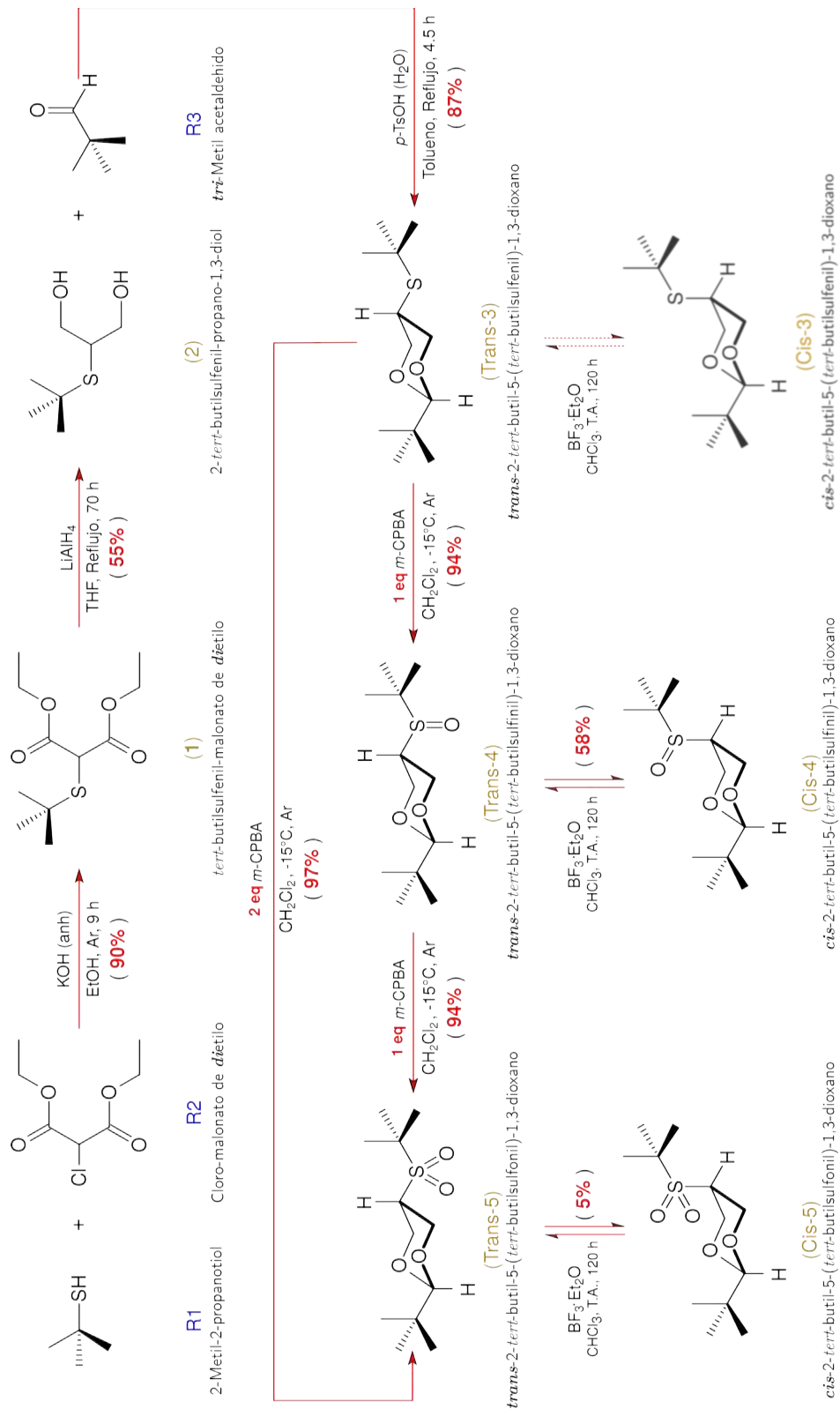
Por el carácter del presente trabajo de investigación, la metodología se divide en dos secciones:

(1) [Experimental](#) y (2) [Computacional](#).

4.1. Metodología Experimental

4.1.1. Síntesis de Compuestos

Con el objetivo de contar con el material para la obtención de datos experimentales, referentes a la preferencia conformacional en solución y en estado sólido, se efectuó la síntesis de los compuestos de interés [2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano, 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano y 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano], los cuales fueron preparados vía los procedimientos previamente publicados. [7] La ruta de síntesis, así como los rendimientos logrados, se muestran en el [Esquema 4.1.1](#). Todos los reactivos químicos se adquirieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Los espectros de NMR en CDCl₃ (¹H-NMR, ¹³C-NMR y COSY), fueron obtenidos a temperatura ambiente en los los equipos VARIAN, Unity Inova 500 MHz, BRUKER FOURIER 300 MHz y JEOL ECLIPSE 300 MHz, siendo procesados en el programa MESTRENOVA (empleando la corrección de línea base polinómica). Los desplazamientos químicos son reportados en partes por millón (ppm) relativos a TMS para los espectros de protón (¹H-NMR), y con el pico del solvente para los espectros de carbono (¹³C-NMR).



ESQUEMA 4.1.1: Ruta de síntesis de los compuestos de interés.

4.1.2. Estudio Conformacional

Para determinar la conformación que los sistemas de interés adoptan en sólido, se realizó el análisis de rayos X a baja temperatura (100 K y 150 K), en el difractoro marca BRUKER, modelo Smart Apex, el cual emplea radiación de Mo ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$). Además, la difracción de los cristales permitió obtener datos asociados a la estructura cristalina mismos que fueron empleados para cálculos en estado sólido. Por otra parte, a través del Efecto Nuclear Overhauser (NOE por sus siglas en inglés) fue posible definir las conformaciones predominantes en solución, mediante experimentos NOESY-2D y experimentos NOE selectivos, NOESY-1D, en los cuales se irradió la señal correspondiente a los grupos *tert*-butilo empleando un tiempo de mezclado de 0.4 s y 1054 barridos. Éstos experimentos de resonancia se realizaron en el equipo BRUKER AVANCE III de 400 MHz.

4.2. Metodología Computacional

4.2.1. Generalidades

La geometría molecular de cada sistema, para el cálculo de estructura electrónica, se creó en GAUSSVIEW 5.0.8. Los diagramas moleculares de las estructuras optimizadas se obtuvieron renderizado el *archivo.pov*, generado en AVOGADRO 1.1.1, además del empleo del visualizador CYLVIEW. Por otra parte, los gráficos moleculares resultantes del análisis de densidad electrónica se obtuvieron en AIMSTUDIO, y las isosuperficies del gradiente reducido de la densidad electrónica $s(\rho)$ se generaron en el visualizador VMD 1.9.2. Finalmente, las gráficas se crearon en GNUPLOT 4.6 y fueron editadas en el programa INKSCAPE y GIMP 2.8.

4.2.2. Análisis Conformacional en el Vacío

El cálculo de estructura electrónica, para el análisis conformacional en fase gas, se efectuó en GAUSSIAN 09, [48] empleando como método la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT por sus siglas en inglés) bajo la formulación de Kohn-Sham, [49] misma que define la energía molecular de la forma que indica la ecuación 4.1. Para la convergencia de la energía y la optimización de geometrías se utilizó una red ultra-fina (*ultrafine*) y un criterio estrecho

(*tight*). Además, por la naturaleza del método empleado, fue necesario definir un funcional, el cual estaría describiendo los efectos de correlación e intercambio, $E_{XC}[\rho(\mathbf{r})]$, por lo que se mapeó para el compuesto Cis-5 (ver lista de compuestos), la curva de energía potencial que resulta de rotar el diedro definido en la [Figura 4.2.1](#), empleando los funcionales M06-L, PBE0, M05-2X, M06-2X, ω -B97XD y el método de Hartree-Fock (HF).

$$E[\rho(\mathbf{r})] = \overbrace{T_s[\rho(\mathbf{r})] + V_{ne}[\rho(\mathbf{r})] + V_{ee}[\rho(\mathbf{r})]}^{\text{aproximación de partículas independientes}} + E_{XC}[\rho(\mathbf{r})] \quad (4.1)$$

Las curvas de energía potencial (PEC por sus siglas en inglés) resultantes, muestran que los ángulos de torsión donde se localizan los estados estacionarios de mínima y máximos en energía, no cambian de manera considerable. Por tal motivo, para el cálculo de estructura electrónica de todos los sistemas, se empleo el funcional M06-2X (dado la buena descripción de las interacciones no covalentes y su buena aproximación a funcionales como el ω -B97XD), [50] y el conjunto base fue el 6-311++G(2d,2p). [51]

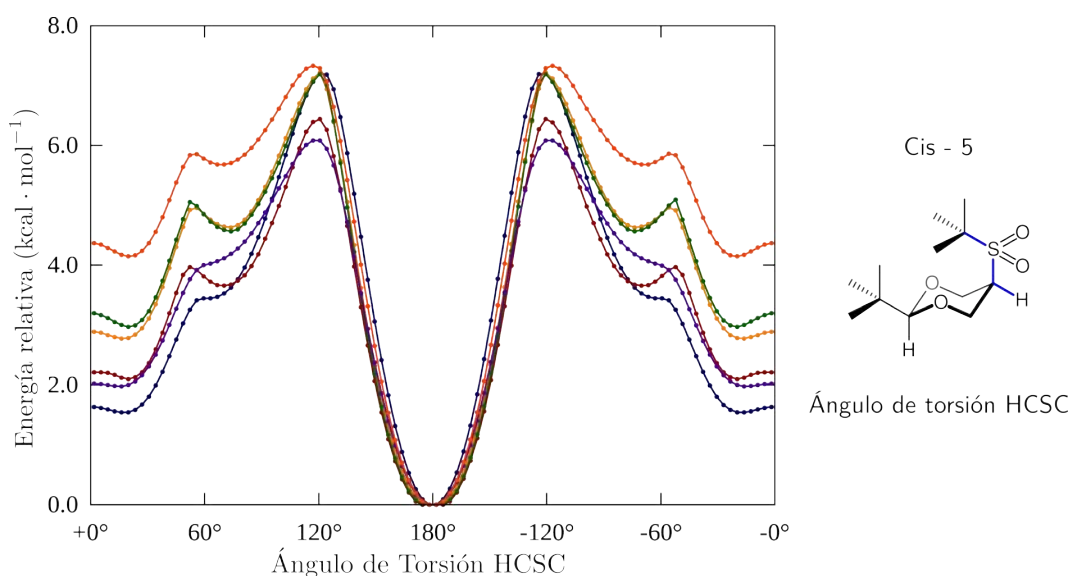


FIGURA 4.2.1: Curva de energía potencial del compuesto Cis-5. Método HF (28.36 días); M06L (38.46 días); M05-2X (45.82 días); M06-2X (···); PBE0 (32.09 días) y ω -B97XD (47.52 días). Todas las curvas se calcularon con la base 6-311++G(2d,2p).

Definido el funcional, el estudio conformacional consistió en mapear la PES respecto a los *ángulos de torsión* (ϕ_x) identificados en las estructuras moleculares de los sistemas de interés. El mapeo implicó la variación de la coordenada interna, ϕ_x , restringiendo ésta en cada paso y

optimizando los restantes parámetros geométricos. Lo anterior, dio origen a la curva de energía potencial (como las que se muestran en la [Figura 4.2.1](#)), a partir de la cual se localizaron los estados estacionarios, los cuales fueron reoptimizados y caracterizados, mediante el cálculo de los modos normales de vibración, empleando el mismo nivel de teoría con el cual fueron optimizadas las geometrías.

4.2.3. Estudio de la Densidad Electrónica

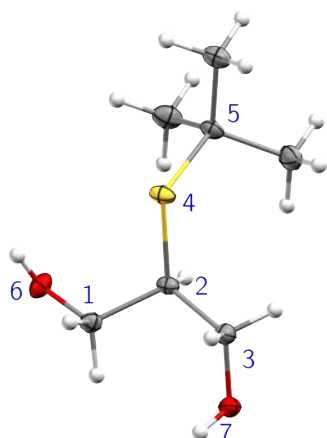
El análisis de la densidad electrónica se realizó empleando la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas con el programa AIMALL 15.09.27 y el programa NCIPLOT-3.0 que emplea la variable del gradiente reducido de la densidad electrónica $s[\rho(\mathbf{r})]$. Para lo anterior, partimos de los orbitales de Kohn–Sham, que genera el programa GAUSSIAN 09. Esto se efectuó empleando el nivel de teoría M062X/6-311++G(2d,2p).

Capítulo 5

Estudio de los Compuestos

1,3-Propanodiol-2-Sustituidos

La síntesis de los compuestos 2,5-disustituido-1,3-dioxano requieren como paso intermedio la preparación del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol (**2**) (ver [Esquema 4.1.1](#)), el cual cristalizó en hexano, siendo posible determinar la preferencia conformacional en estado sólido, vía experimentos de difracción de rayos X. El resultado reveló que el sistema **2** adopta preferentemente una conformación eclipsada en el segmento HC(2)SC, denotado a partir de ahora como ϕ_1 (ver [Figura 5.0.1](#)), puesto que la magnitud del ángulo de torsión es de -12.81° .



Coordenadas Internas	
Longitud de enlace (Å)	
C(1)–C(2)	1.5270
C(2)–C(3)	1.5310
C(2)–S(4)	1.8250
C(1)–O(6)	1.4250
C(3)–O(7)	1.4270
Ángulo de enlace (°)	
H(2)–C(2)–S(4)	108.74
C(1)–C(2)–S(4)	110.33
C(3)–C(2)–S(4)	108.76
Ángulo de torsión (°)	
H(2)–C(2)–S(4)–C(5)	-12.81
O(6)–C(1)–C(2)–S(4)	70.56
O(7)–C(3)–C(2)–S(4)	177.29

FIGURA 5.0.1: Análisis de rayos X del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol (**2**). Figura: Diagrama ORTEP de **2** (Elipsoides térmicos a un nivel de probabilidad del 50%, T = 100 K).

Tabla: Datos correspondientes a los parámetros internos de la estructura molecular.

Por tal motivo, resultó de importancia evaluar las características de la PES del compuesto 2 en el vacío, lo que permitió determinar si en fase gas se conserva la preferencia por la conformación eclipsada, evocando lo anterior a interacciones *intra*-moleculares como las responsables del eclipsamiento. De no ser el caso, será admisible tener en cuenta a los efectos de agregación o de interacciones *intra*-moleculares como los responsables del eclipsamiento. Establecido lo anterior, el primer punto fue mapear la PES considerando a la molécula en el vacío, lo que implicó determinar la variación de la energía asociada a la rotación de los ángulos de torsión definidos en la Figura 5.0.2, los cuales tienen un mayor impacto sobre la geometría molecular, como se demostrará más adelante.

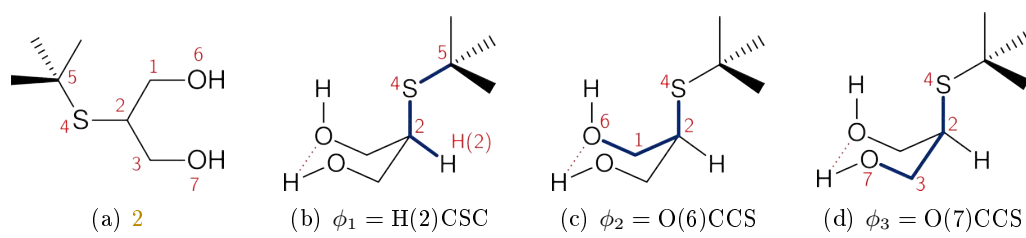
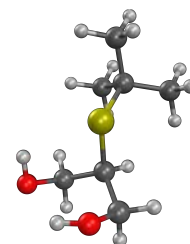


FIGURA 5.0.2: Ángulos de torsión en el 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol (2). (a) Numeración empleada en 2; (b–d) Segmentos de la molécula que definen los ángulos de torsión.

5.1. Análisis de la superficie de energía potencial

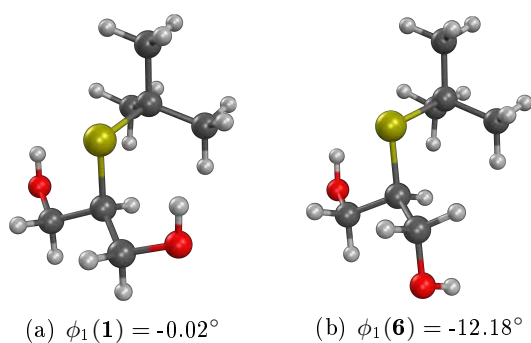
Para explorar la PES se emplearon dos procedimientos, el primero consistió en mapear la curva de energía potencial, utilizando el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p), respecto a la coordenada ϕ_1 , esto permitió identificar un conformero de mínima energía, a partir del cual se generó la PES en relación a las coordenadas denotadas como ϕ_2 y ϕ_3 . Con este procedimiento fue posible identificar veintiuno estados estacionarios de mínima energía. Por otro lado, empleando mecánica molecular (MM) con el campo de fuerza MMFF94 en el programa COMPUTEVOA, se localizaron veintidos conformaciones de mínima energía, las cuales fueron reoptimizadas con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p), resultando conformaciones semejantes a las encontradas con el primer procedimiento.¹

GEOMETRÍA INICIAL



¹La búsqueda conformacional con mecánica molecular se realizó en un intervalo de energía de 0.00 a 5.00 kcal · mol⁻¹. Todos los *estados estacionarios* fueron caracterizados como mínimos de energía, mediante el cálculo de modos normales de vibración con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p) en GAUSSIAN 09.

Del número total de conformaciones únicamente doce son diferentes en energía, los valores asociados a los ángulos de torsión del segmento HC(2)SC (ϕ_1) y las *energías relativas* para los conformeros ⁱⁱ se indican en la Figura 5.1.1.



No.	$\phi_1(\text{HCSC})$	$E_{\text{rel}}^{\text{a}}$	$(E + \text{ZPE})_{\text{rel}}^{\text{a}}$
1	-0.02	0.0000	0.0000
2	14.40	0.5844	0.6609
3	22.36	1.4992	1.8707
4	22.97	1.5018	1.7403
5	10.53	1.7935	1.6435
6	-12.18	1.9985	1.8196
7	18.69	2.2506	2.2914
8	15.61	2.5502	2.3111
9	3.53	2.9341	2.5990
10	4.78	3.0751	2.7940
11	-4.59	3.6111	3.3645
12	16.48	4.6149	4.3382

a. La energía relativa están en unidades de $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

FIGURA 5.1.1: Conformeros del 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol (2). (a) Geometría del conformero más estable; (b) Conformación semejante a la experimental. Tabla: resultados empleando el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p) en GAUSSIAN 09.

Los cálculos teóricos indican que los conformeros correspondientes a los mínimos de energía poseen un ángulo de torsión menores a $\pm 30^\circ$, siendo posible considerarlos con algún grado de eclipsamiento (ver Figura 5.1.1), además nótese que el conformero más estable ($E_{\text{rel}} = 0.00 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) está completamente eclipsado en el segmento HC(2)SC y no corresponde al determinado por difracción de rayos X. Lo anterior, implica que existe un cambio en la preferencia conformacional del compuesto 2, puesto que en el cristal prefiere adoptar una conformación diferente a la que mantendría en el vacío. Por otro lado, es importante resaltar que el conformero número seis [Figura 5.1.1(b)], el cual corresponde a un estado de mínima energía, es semejante al observado experimentalmente (RMS = 0.059 al comparar la geometría molecular en el *vacío* y la del *crystal*), siendo $0.58 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ más estable el conformero en el vacío. ⁱⁱⁱ Citado lo anterior, es admisible pensar que en la estructura cristalina existe un factor adicional que debe ser considerado para determinar el por qué la conformación predominante en el cristal no es la misma que se tendría en el vacío.

ⁱⁱLa *energía relativa* (E_{rel}) se define como $E_{\text{rel}} = E_i - E_{\text{min}}$, donde E_i es la energía potencial del conformero "i", y E_{min} es la energía del conformero de *menor energía*, es decir el de energía más negativa.

ⁱⁱⁱ**Energía de conformación en cristal.** Para los átomos pesados {C, O, S}, se fijaron las coordenadas {x, y, z} determinadas por rayos X, y se optimizaron los hidrógenos en fase gas, al nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p), derivando así un valor de energía potencial. Por otro lado, la diferencia en energía entre la conformación del cristal y la determinada en fase gas podría estar asociada a la deformación que la molécula sufre dada las interacciones intermoleculares en la estructura cristalina

Con los conformeros generados en el procedimiento anterior y mediante el cálculo de propiedades termoquímicas, se determinó la población conformacional a través de las expresiones $\Delta G_i = -RT \ln k_i$ y $x_i = e^{-\Delta G_i/k_B T} \left[\sum_{i=1}^n e^{-\Delta G_i/k_B T} \right]^{-1}$ ^{iv}, resultando los ΔG_i y las fracciones de cada conformero que se muestran en la [Tabla 5.1.1](#).

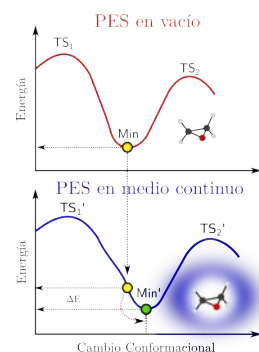
TABLA 5.1.1: Análisis poblacional del 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol (2).

No.	Modelado en <i>vacío</i> ^a			Modelado en <i>medio continuo</i> ^b			RMS ^d
	ϕ_1 (HCSC)	ΔG_i ^c	x_i	ϕ_1 (HCSC)	ΔG_i ^c	x_i	
1	-0.02	0.0000	0.5192	0.01	0.0000	0.3879	0.010
2	14.40	0.4800	0.2309	15.52	0.4167	0.1920	0.017
3	22.36	1.9622	0.0189	21.28	1.5136	0.0301	0.014
4	22.97	1.5324	0.0391	21.75	1.1898	0.0521	0.006
5	10.53	1.2444	0.0636	12.33	0.6658	0.1261	0.026
6	-12.18	1.3347	0.0546	-13.63	0.7455	0.1102	0.022
7	18.69	1.9917	0.0180	17.39	1.5531	0.0282	0.013
8	15.61	1.6478	0.0322	16.01	1.4113	0.0358	0.007
9	3.53	2.2948	0.0108	2.10	2.1034	0.0111	0.020
10	4.78	2.3914	0.0092	7.64	1.8650	0.0167	0.038
11	-4.59	3.1401	0.0026	-3.31	2.4404	0.0063	0.021
12	16.48	3.6998	0.0010	18.34	2.7818	0.0035	0.025

(a) Los cálculos en fase gas se realizaron con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p). (b) Se empleó el modelo PCM y CHCl_3 ($\epsilon = 4.7113$) como medio continuo, el nivel de teoría fue el M06-2X/6-311++G(2d,2p). (c) Los ΔG_i ($\Delta G = G_i - G_{\text{min}}$) están en unidades de $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. (d) RMS resulta de comparar la estructura optimizada en vacío y la optimizada tomando en cuenta el medio continuo, lo anterior realizado en PyMol.

Establecida la diferencia en la preferencia conformacional del sistema 2 en estado sólido y en fase gas ¿Es posible establecer las conformaciones predominantes en solución? Considerando que los mínimos en energía localizados en el vacío, no cambian demasiado en su configuración nuclear al incluir disolvente implícito, se reoptimizaron éstos conformeros y se caracterizaron empleando el modelo PCM y CHCl_3 como medio continuo, resultando variaciones en las magnitudes del ΔG_i y por consiguiente en la distribución poblacional, pero no en un grado tal que se vea invertida la preferencia conformacional definida en vacío. Además, se observaron en los valores de RMS (al comparar las geometrías de los conformeros en fase gas y considerando medio continuo) cambios en el orden de centésimas de magnitud ([Tabla 5.1.1](#)), lo que implica que la PES no sufre modificaciones considerables por éste efecto.

Si la población conformacional identificada corresponde a la existente en solución, es de esperarse que este conjunto de conformeros reproduzcan el espectro de $^1\text{H-NMR}$ obtenido experimentalmente. Para tal propósito, se calcularon los *apantallamientos isotrópicos* $\sigma(\text{H})$, con el objetivo de estimar los *desplazamientos químicos* $\delta(\text{H})$ ponderados. Lo anterior, se efectuó



^{iv} Donde $k_B = 0.0019872 \frac{\text{kcal}}{\text{mol} \cdot \text{K}}$ es la constante de Boltzmann, $T = 298.15 \text{ K}$, "i" denota al conformero, x_i a la fracción del conformero "i" n es el número de conformeros.

con los niveles de teoría B3LYP/6-311++G(2d,2p), M06-2X/6-311++G(2d,2p) y WP04/6-311++G(2d,2p), tanto en vacío como en presencia de disolvente implícito (con el modelo PCM y CHCl_3 como medio). Se empleó *tri*-metilsilano (TMS) para referenciar los apantallamientos de los protones.

TABLA 5.1.2: Desplazamientos químicos de protón $\delta(\text{H})$ para el 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol (**2**)^a. $\delta(\text{H}) = \sigma(\text{H}_{\text{TMS}}) - \sigma(\text{H}_i)$.

$\delta(\text{H})_{\text{calc}}$	Modelado en <i>vacío</i> ^b				Modelado en <i>medio continuo</i> ^b				$\delta(\text{H})_{\text{exp}}$
	B3LYP	B3LYP ^c	WP04	WP04 ^c	B3LYP	B3LYP ^c	WP04	WP04 ^c	
<i>t</i> -But	1.350	<i>1.377</i>	1.290	1.317	1.347	<i>1.375</i>	1.287	1.316	1.361
H(2)	2.838	<i>2.972</i>	2.818	2.948	2.829	<i>2.962</i>	2.810	2.939	2.955
CH2	3.685	<i>3.734</i>	3.516	3.572	3.711	<i>3.760</i>	3.541	3.598	3.774
OH	1.541	<i>1.817</i>	1.672	1.939	1.501	<i>1.798</i>	1.637	1.922	2.509

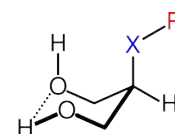
(a) La base utilizada en todos los cálculos fue la 6-311++G(2d,2p). (b) Las geometrías empleadas resultan de la optimización en vacío y considerando disolvente con el modelo PCM(CHCl_3 , $\epsilon = 4.7113$), en ambos casos el nivel de teoría fue el M06-2X/6-311++G(2d,2p). (c) El cálculo de los $\delta(\text{H})_i$ se realizó tomando en cuenta el medio continuo a través del modelo PCM y empleando CHCl_3 como medio.

DESPLAZAMIENTO
EXPERIMENTAL

$$\delta(\text{H}) = \sum_{i=1}^n x_i \delta(\text{H}_i)$$

Se puede apreciar en la [Tabla 5.1.2](#) que el funcional B3LYP reproduce mejor los resultados experimentales comparado con el funcional WP04, además el incluir efecto de disolvente incrementa la aproximación^v. La correlación de los datos calculados con los experimentales^{vi} es prueba de que estas formas estructurales corresponden a los isómeros conformacionales que predominan en solución, además de la precisa estimación de los ΔG_i y por consiguiente de la población de Maxwell-Boltzmann $\{x_1, x_2, \dots, x_n\}$. Por tal motivo, queda confirmado que tanto en solución como en fase gas existe un conjunto de conformeros que se encuentran eclipsados en el segmento HC(2)SC, y no es sólo consecuencia del empaquetamiento cristalino.

Es admisible pensar que el grado de eclipsamiento podría depender del tamaño del grupo alquilo (**R**) unido al átomo de azufre, además del tipo de sustituyente (**X**) en la posición dos del propano-1,3-diol. Por tal motivo para $\text{X} = \text{S}$, el primer punto a explorar consistió en reemplazar el grupo *tert*-butilo por un *átomo de hidrógeno* (H), un grupo *metilo* (CH_3) y por un grupo *fenilo* (Ph). El análisis implicó variar en un rango de 360° la coordenada $\phi_1(\text{HCSR})$,



$\text{R} = \{\text{H}, \text{CH}_3, \text{t-But}, \text{Ph}\}$
 $\text{X} = \{\text{S}, \text{O}, \text{CH}_2\}$

^vEmpleando geometrías optimizadas para el cálculo de apantallamientos isotrópicos con disolvente implícito, a través del modelo PCM(CHCl_3), no mejora en un grado considerable los resultados derivados de aplicar las geometrías optimizadas en fase gas. A pesar de que el funcional WP04 se ha reportado como una buena elección para el cálculo de propiedades magnéticas [52, 53], en el sistema de estudio no se observó una buena correlación con los resultados experimentales.

^{vi}La gran diferencia $|\delta(\text{H})_{\text{exp}} - \delta(\text{H})_{\text{calc}}|$ para los hidrógenos de los grupos hidroxilo no se consideró importante en el análisis, puesto que la posición de estos hidrógenos en el espectro de $^1\text{H-NMR}$ mostró una gran dependencia de la concentración del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol.

permitiendo que el resto de parámetros geométricos se optimizaran (Figura 5.1.2). Lo anterior, se realizó manteniendo para cada sistema la misma configuración de los grupos hidroxilo.^{vii}

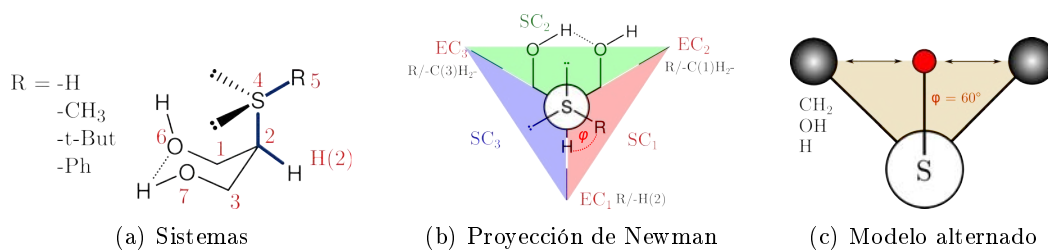


FIGURA 5.1.2: Sistemas del 1,3-propanodiol-2-sustituido. (a) Grupos *alquilo* empleados para determinar la participación de efectos estéricos; (b) Proyección de Newman sobre el enlace S–C(2); (c) Disposición *perfectamente* alternada.

De la curva de energía potencial resultante se identifico para cada sistema, el mínimo global de energía respecto al ángulo de torsión $\phi_1(\text{HCSR})$, resultando que para $R = \{\text{CH}_3, t\text{-But}, \text{Ph}\}$ el mínimo se localizó en la región denotada como SC_1 en la proyección de Newman [Figura 5.1.2(b)]. Puesto que la *conformación perfectamente alternada* implica que $\phi_1 = 60^\circ$ [Figura 5.1.2(c)], la desviación de ϕ_1 en los estados de mínima energía para los casos anteriores ($\phi_1 < 60^\circ$), puede reflejar la repulsión entre el grupo *alquilo* y el metileno (CH_2), ver Figura 5.1.3. Por otro lado, el mínimo del sistema donde $R = \text{H}$ se encontró en dirección completamente opuesta a los sistemas anteriores [Figura 5.1.3(a)], es decir se encuentra en la región denotada como SC_2 , donde al parecer existe una interacción intramolecular del tipo $\text{S} - \text{H} \cdots \text{O}$.

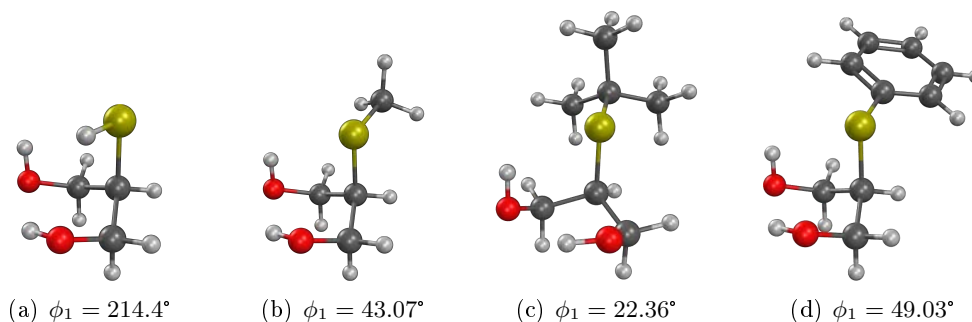


FIGURA 5.1.3: Conformeros de menor energía del 1,3-propanodiol-2-sustituido. (a) 2-mercapto-propano-1,3-diol, (b) 2-metilsulfenil-propano-1,3-diol, (c) 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol y (d) 2-fenilsulfenil-propano-1,3-diol.

^{vii}La configuración de los grupos hidroxilo es aquella en la cual se establece un puente de hidrógeno entre éstos, formando una estructura semejante a una silla.

Para estimar que tanto es el incremento de energía asociado al eclipsamiento del grupo **R** con el metileno C(1)H₂ o EC₁, ver [Figura 5.1.2\(b\)](#), y de esta manera entender por qué dependiendo del tamaño del grupo el grado del eclipsamiento podría ser mayor, se calculó la barrera de energía al pasar del estado de mínima energía en la región SC₁ al estado de transición denotado como EC₁, que consiste en el eclipsamiento entre R y el metileno. El orden en el cual incrementa la magnitud de la barrera de energía es Ph > H > CH₃ > *t*-But, mismo que correlaciona con el orden de incremento en el grado de eclipsamiento en el segmento HC(2)SC (para R = H el mínimo que mantiene el grupo hacia el lado opuesto de los hidroxilo mantiene un ϕ_1 de 46.56°). ver [Figura 5.1.4](#).

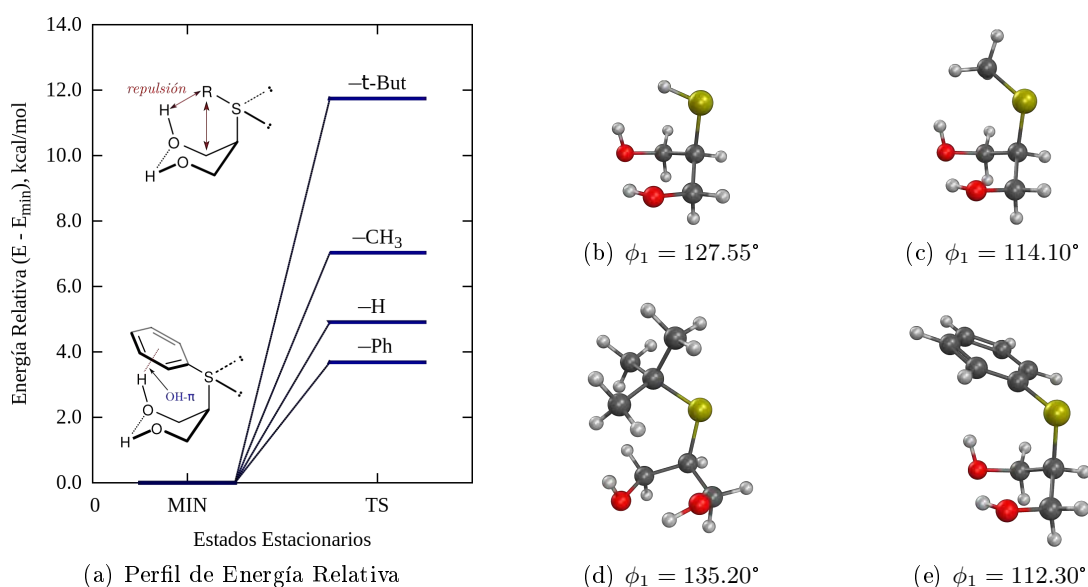
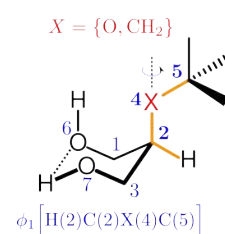


FIGURA 5.1.4: Estructuras de transición del 1,3-propanodiol-2-sustituido. (a) Perfil de energía relativa asociado a la rotación del ángulo de torsión ϕ_1 ; (b–e) Estructura de transición del estado denotado como EC₁ en la proyección de Newman de la [Figura 5.1.2](#).

¿Cómo afecta al grado de eclipsamiento si en lugar de ser un átomo de azufre en la posición dos fuese un átomo de oxígeno o un grupo metileno (CH₂)? Para evaluar éste efecto se consideró la configuración de grupos hidroxilo que mantiene el conformero de la [Figura 5.1.3\(c\)](#). El análisis consistió en mapear la curva de energía potencial generada por la rotación del ángulo de torsión $\phi_1 = \text{HC}(2)\text{XC}$ para ambos sistemas $X = \{\text{O}, \text{CH}_2\}$.

Para el 2-(2,2-*di*metilpropil)-propano-1,3-diol ($X = \text{CH}_2$) el conformero más estable puede clasificarse como eclipsado puesto que el ángulo de torsión, en el segmento HCCC, tiene un valor de -18.556° , ver [Figura 5.1.5\(a,i\)](#). Empelando mecánica molecular (MM) para el análisis



de los tres ángulos de torsión más representativos, $\{\phi_1, \phi_2, \phi_3\}$ definidos en la Figura 5.0.2, se identificó la estructura correspondiente al mínimo global ($0.44 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ más estable que con respecto a la anterior)^{viii}, la cual puede ser clasificada como una conformación eclipsada y difiere en la configuración de los grupos hidroxilo, ver Figura 5.1.5(a,ii). Aplicando el mismo procedimiento para el 2-*tert*-butoxi-propano-1,3-diol ($X = O$), resultó una vez más que el conformero de mínima energía se encuentra ligeramente eclipsado en el segmento HCCH ($\phi_1 = -9.725^\circ$), ver Figura 5.1.5(b,iii), además el mínimo global con relación a las tres coordenadas, resultó nuevamente diferente en la configuración de los grupos hidroxilo y relativamente menos eclipsado que el primero ($\phi_1 = +16.927^\circ$), ver Figura 5.1.5(b,iv).

Para $X = OH$, se localizó un conformero completamente eclipsado en el segmento HCOC, el cual es $2.24 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ menos estable que el mínimo global [ver Figura 5.1.5(b,iv)].

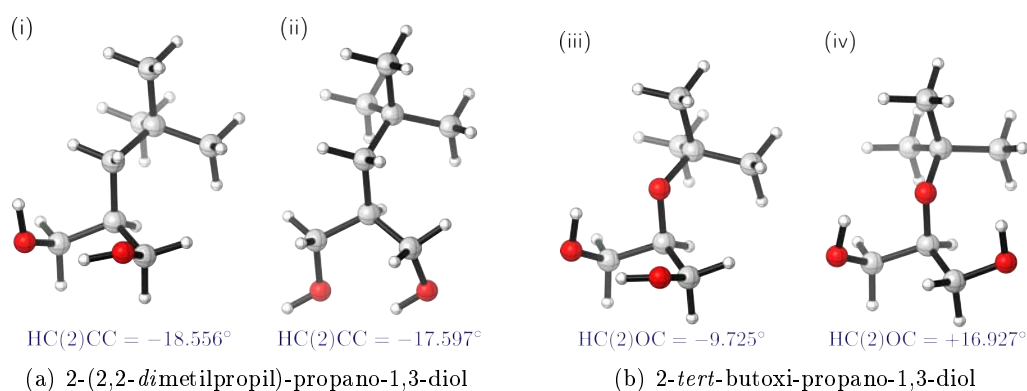


FIGURA 5.1.5: Conformeros eclipsados del 1,3-propanodiol-2-sustituido. Estructuras optimizadas al nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p).

5.2. Efecto del empaquetamiento cristalino

Como se demostró en la sección anterior para el 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol, el eclipsamiento observado en la estructura determinada vía difracción de rayos X no es producto del empaquetamiento cristalino puesto que en el vacío existen conformeros eclipsados como estados de mínima energía. No obstante, la conformación en la estructura cristalina no corresponde a la de menor energía en el vacío, en consecuencia es admisible suponer que el cambio en la preferencia conformacional tiene lugar dada la contribución de las interacciones inter-moleculares en la estructura cristalina.

^{viii}La geometría molecular derivada de emplear MM fue reoptimizada empleando el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p).

Bajo este contexto, se determinó dicha contribución vía cálculos teóricos en CRYSTAL 14, empleando el nivel de teoría M06-2X/POB-pVTZ. El esquema del proceso conformacional se muestra en la Figura 5.2.1. Los cálculos indican que el cambio conformacional necesario para adoptar la conformación que el sistema 2 mantiene en la estructura cristalina, requiere de $\Delta E = 7.86 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, lo cual corresponde a la suma de los $\Delta E_{\text{conf}} = 3.24 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ y $\Delta E_{\text{rlj}} = 4.62 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Nótese que en el vacío el sistema poblaría, en una muy pequeña fracción (ver Tabla 5.1.1), la conformación determinada experimentalmente, no obstante manteniendo ésta conformación en la estructura cristalina, existirá una aportación a la estabilidad dadas las interacciones inter-moleculares, siendo la energía de cohesión la que da cuenta de esta contribución. Con la información procedente de los cálculos, resultó que la estructura molecular en el cristal se encuentra estabilizada por $\Delta E_{\text{cohesión}} = -37.85 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, es decir, supera la energía requerida para el cambio de la conformación más estable en el vacío, a la que se observa en la estructura cristalina, siendo la energía molecular relativa de $E_{\text{mol}} = -30.00 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

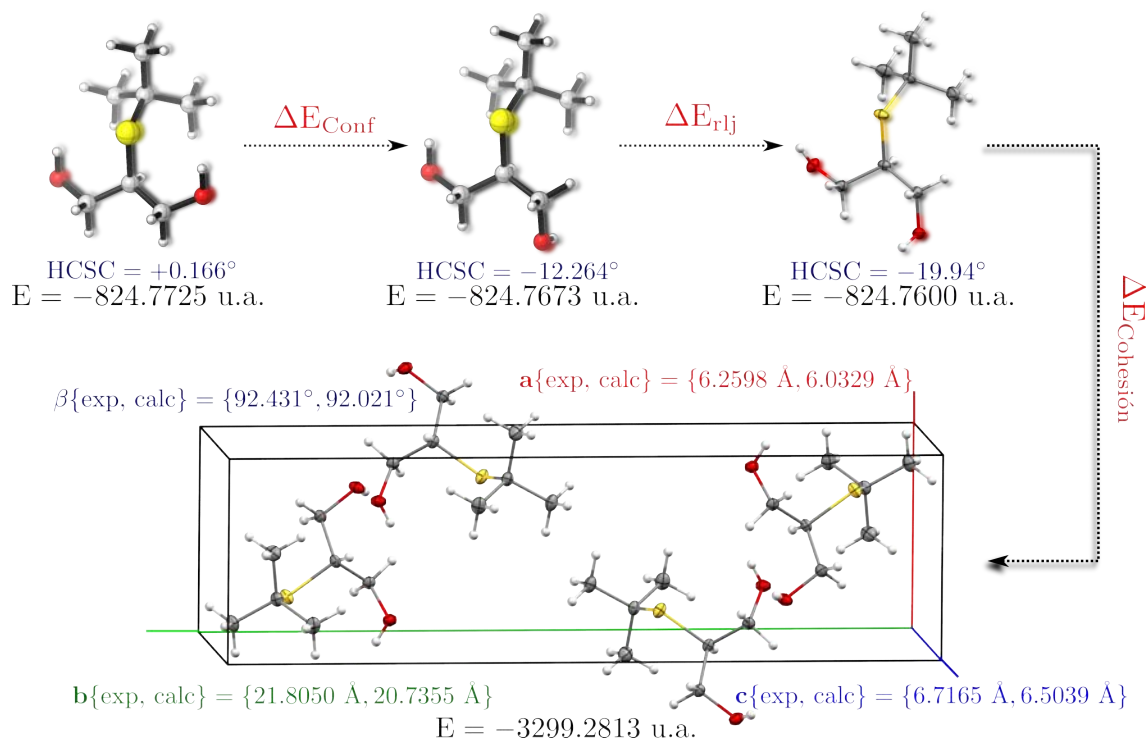


FIGURA 5.2.1: Cambio conformacional en el proceso de cristalización del 2-tert-butilsulfenilpropano-1,3-diol. Los datos resultan de cálculos teóricos, empleando el nivel de teoría M06-2X/POB-pVTZ en CRYSTAL 14.

5.3. Estudio de la Densidad Electrónica

Empleando metodologías basadas en la *densidad electrónica* $[\rho(\mathbf{r})]$ y su *derivada* $[\nabla\rho(\mathbf{r})]$, tales como NCI y QTAIM, es posible dar una *descripción* del *tipo* de interacciones no covalentes y de su *naturaleza*, es decir, si son atractivas o repulsivas. Lo anterior, con el propósito de identificar la aparente participación de interacciones débiles como las responsables en determinar la estabilidad estructural y la conformación preferencial en fase gas.

5.3.1. 2-Mercapto-1,3-Propanodiol

Los estados estacionarios de mínima energía localizados para el 2-mercapto-propano-1,3-diol, mostraron que el átomo de hidrógeno prefiere orientarse hacia los grupos hidroxilo, ver [Figura 5.3.1](#), por consiguiente ¿Es la orientación del átomo de hidrógeno controlada por la interacción $S-H\cdots O$? O bien ¿Cuál es el origen de la menor estabilidad del conformero que mantiene al átomo de hidrógeno en posición opuesta a los grupos hidroxilo?

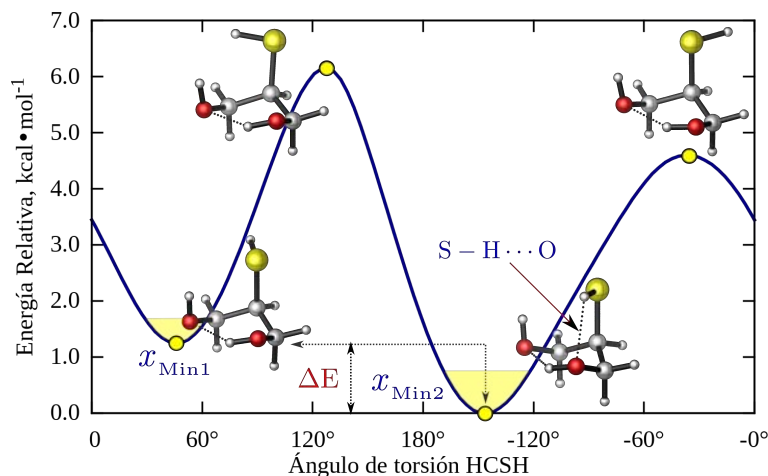


FIGURA 5.3.1: Curva de energía potencial del 2-mercapto-propano-1,3-diol. Determinada en GAUSSIAN 09 con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p).

Por lo anterior, se consideró de importancia abordar el estudio de densidad electrónica sobre este sistema, ya que al parecer es una interacción la que está controlado la preferencia conformacional.

5.3.1.1. ¿Qué interacciones existen en los conformeros?

Aplicando la metodología NCI para los estados estacionarios que resultan de variar el ángulo de torsión $\phi_1(\text{HCSH})$ en el 2-mercapto-propano-1,3-diol, fue posible localizar espacialmente las superficies del gradiente reducido de la densidad $s[\rho(\mathbf{r})]$, las cuales son un indicativo de la existencia de interacciones intramoleculares no covalentes. Entre éstas predominan puentes de hidrógeno del tipo $\text{O} - \text{H} \cdots \text{S}$, $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$ y $\text{S} - \text{H} \cdots \text{O}$, además de interacciones van der Waals como la $\text{H} \cdots \text{H}$, ver [Figura 5.3.2](#). Nótese por la escala de colores, que la única interacción fuerte es la $\text{O} - \text{H} \cdots \text{O}$, puesto que las interacciones restantes corresponden a superficies de $s[\rho(\mathbf{r})]$ color verde, lo que indica interacción débil. Por otro lado es importante resaltar en los conformeros (b) y (d), que son estructuras de transición, la presencia de una superficie del $s[\rho(\mathbf{r})]$ color rojo, entre el átomo de oxígeno y el átomo de azufre $\text{O} \cdots \text{S}$, lo que estaría indicado la posible repulsión entre éstos átomos.

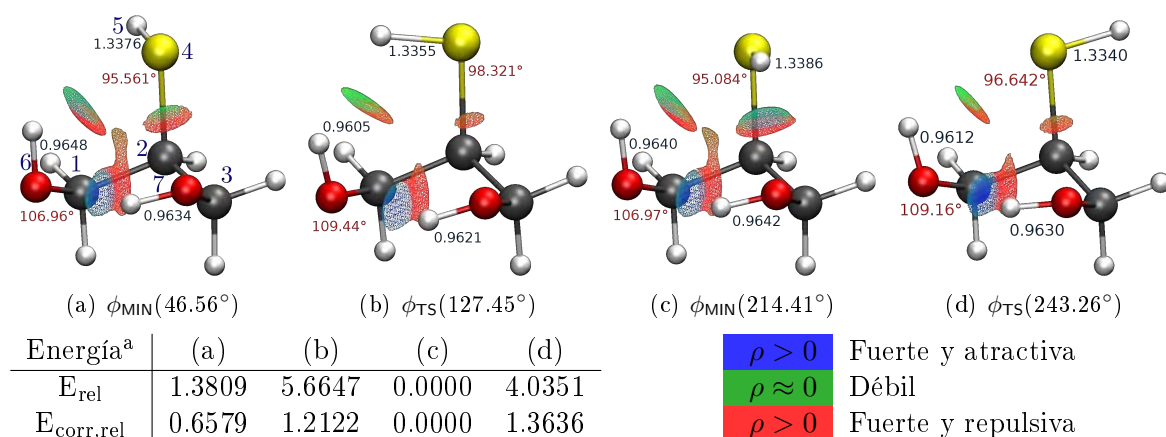


FIGURA 5.3.2: Superficies del $s[\rho(\mathbf{r})]$ para el 2-mercapto-propano-1,3-diol. **(a-d)** Isosuperficies del $s[\rho(\mathbf{r})]$ para los estados estacionarios localizados con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p). Las distancias de enlace se informan en Å y los ángulos corresponden a $\text{C}(2)-\text{S}(4)-\text{H}(4)$ y $\text{C}(1)-\text{O}(5)-\text{H}(5)$. ^a La E_{rel} incluye la corrección ZPE y están en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.

La existencia de interacciones atractivas y/o repulsivas impacta en la variación de parámetros internos que involucran a los átomos que interactúan. Por ejemplo, la interacción $\text{S} - \text{H} \cdots \text{O}$ en el conformero (c) se ve reflejada como un incremento en la longitud del enlace $\text{S}-\text{H}$ y un menor ángulo $\sphericalangle(\text{CSH})$. Por otro lado, para el conformero (b) se observa una disminución en la longitud del mismo enlace, además de un incremento en el ángulo $\sphericalangle(\text{CSH})$, siendo un indicativo de repulsión entre el par $\text{H}(5) \cdots \text{H}(6)$ (ver [Figura 5.3.2](#)). Finalmente, al determinar

la diferencia en energía de correlación electrónica ^{ix}, se puede ver que existirá una menor contribución de esta energía en la estabilidad estructural cuando el número de interacciones es menor, mismo que se ve reflejado por el menor tamaño de las isosuperficies del $s[\rho(\mathbf{r})]$ (ver tabla de la Figura 5.3.2).

Empleando el $s[\rho(\mathbf{r})]$ se logró identificar y diferenciar las interacciones para cada geometría de equilibrio del 2-mercapto-1,3-propanodiol. No obstante esto no resulta suficiente para concluir el origen de la preferencia por el confórmero (c) (Figura 5.3.2). Para tal propósito, se utilizó la TQAIM ya que permite determinar las contribuciones atómicas a las propiedades moleculares, en este caso la diferencia en energía molecular, con lo cual resultan los *gráficos moleculares* que se ilustran en la Figura 5.3.3.

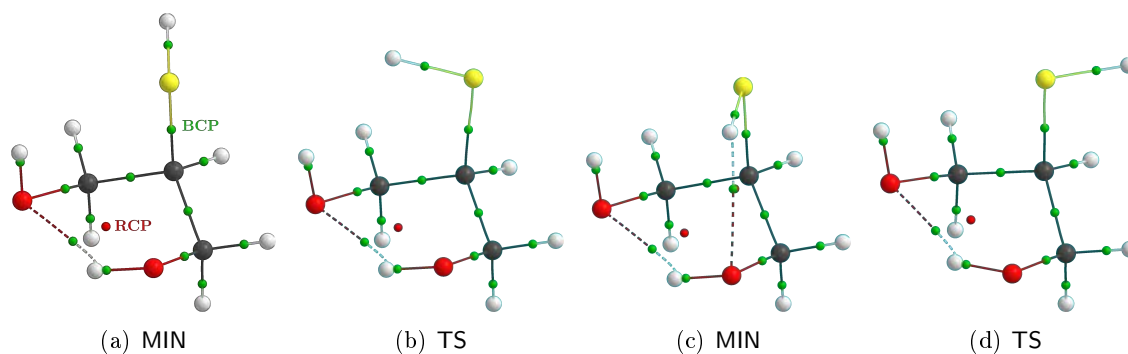


FIGURA 5.3.3: Gráficos moleculares del 2-mercapto-propano-1,3-diol. (a) $E_{\text{molec}} = -667.73624526$ u.a.; (b) $E_{\text{molec}} = -667.72842562$ u.a.; (c) $E_{\text{molec}} = -667.73822994$ u.a.; (d) $E_{\text{molec}} = -667.73090455$ u.a. Resultados obtenidos con M06-2X/6-311++G(2d,2p).

Las trayectorias de enlace encontradas corresponden a puentes de hidrógeno del tipo S–H···O y O–H···O, las cuales exhiben las características de *interacciones de capa cerrada*, dado que muestran valores bajos de densidad electrónica en el punto crítico de enlace $\rho_{\text{cp}}(\mathbf{r})$, valores pequeños y positivos en el Laplaciano de la densidad $\nabla^2\rho_{\text{cp}}(\mathbf{r})$ y en la densidad de energía H_{cp} . Por la diferencia espacial del BCP y RCP para la trayectoria de enlace que define la interacción S–H···O, se puede concluir que es una interacción cercana a la inestabilidad estructural, puesto que una pequeña variación en las coordenadas nucleares del átomo de hidrógeno llevaría a la coalescencia de estos puntos críticos, lo que resultaría en la pérdida de la interacción (ver datos en la Tabla 5.3.1).

* $\rho(\mathbf{r})$ [=] e/ua^3 y $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ [=] e/ua^5 .

** $H_{\text{bcp}} = V_{\text{bcp}} + G_{\text{bcp}}$; donde V_{bcp} es la *densidad de energía cinética* y G_{bcp} la *densidad de energía potencial*.

^{ix}La cual resulta de la diferencia $E_{\text{corr}} = E_{\text{MP2}} - E_{\text{HF}}$, mientras que $E_{\text{corr,rel}} = E_{\text{corr,i}} - E_{\text{corr,min}}$.

TABLA 5.3.1: Propiedades topológicas de los puntos críticos de enlace de los conformeros del 2-mercapto-propano-1,3-diol. Los gráficos moleculares se muestran en la Figura 5.3.3.

	BP	BPL, Å	$\rho(\mathbf{r})^*$	$ \mathbf{r}_{\text{BCP}} - \mathbf{r}_{\text{RCP}} , \text{Å}$	$\delta(\text{A}, \text{B})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})^*$	ε^{***}	H_{bcp}^{**}	$F_e(\text{A}, \text{B}), \text{nN}$
(a) MIN	O...H	2.1540	0.0200	0.6562	0.0458	0.0744	0.1021	0.00144	1.0381
(b) TS	H...O	2.1133	0.0213	0.6834	0.0480	0.0808	0.0985	0.00159	1.0134
(c) MIN	O...H	2.1451	0.0202	0.6598	0.0463	0.0750	0.1090	0.00146	0.9886
	S...H	2.4807	0.0156	0.0932	0.0510	0.0590	3.6915	0.00146	1.2523
(d) TS	O...H	2.0985	0.0210	0.6675	0.0491	0.0792	0.0833	0.00156	1.0134

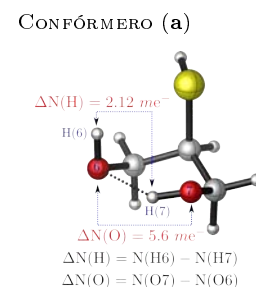
$$*** \quad \varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$$

Se ha observado que en interacciones van der Waals del tipo H...H, existe un aumento de densidad electrónica en las cuencas que definen a los hidrógenos (Ω_{H}), lo cual se atribuye a la transferencia de carga entre las cuencas atómicas, definida por el índice de deslocalización $\delta(\Omega_{\text{H}}|\Omega_{\text{H}})$.^x No obstante, las interacciones (S - H...O y O - H...O) identificadas en las estructuras de equilibrio de mínima energía [Figura 5.3.3(a, c)], al establecerse entre átomos diferentes, entre un **donador** (átomos de oxígeno y/o azufre) y un **aceptor** (átomos de hidrógeno), es de esperarse que su comportamiento sea diferente a una interacción entre dos átomos de hidrógeno.

El análisis poblacional de densidad, permitió reconocer que tanto el donador como el aceptor involucrados en una interacción, disminuyen su promedio de densidad electrónica $N(\alpha)$, por ejemplo en 2.12 me^- y 5.6 me^- para los hidrógenos y oxígenos en el conformero (a) respectivamente, y por consiguiente disminuye el *volumen de la cuenca atómica* (ver Tabla 5.3.2).^{xi}

TABLA 5.3.2: Cargas atómicas en las estructuras de mínima energía del 2-mercapto-propano-1,3-diol. Los datos se encuentran en unidades atómicas.

	Mínimo	H(6)	O(6)	H(7)	O(7)	H(5)	S	C(1)	C(3)
q(A)	a	+0.5831	-1.1266	+0.6043	-1.1322	-0.0945	+0.0663	+0.5596	+0.5820
	c	+0.5795	-1.1259	+0.6066	-1.1373	-0.0319	+0.0096	+0.5560	+0.5773
V(A)	a	21.1832	115.6226	17.0434	120.3359	53.6096	119.0417	48.7917	48.4235
	c	21.7991	115.5363	16.8960	118.4765	46.0060	205.3531	48.9169	48.4908



Por otro lado, se observó que el átomo unido al donador (átomos de carbono C(1) y C(3) en el 2-mercapto-propano-1,3-diol o bien letra A en la Figura 5.3.4) aumenta su promedio de densidad electrónica y el volumen de la cuenca atómica, sí, quien participa en la interacción es

^xInteracciones H...H identificadas en sistemas polibencínicos revelaron que los hidrógenos soportan una ligera carga negativa, lo que a su vez provoca una mayor estabilidad de los hidrógenos con respecto a otra conformación donde dicha interacción no existe. [54]

^{xi}Por volumen de la cuenca haremos referencia al volumen encerrado en una *isosuperficie de densidad electrónica* de 0.001.

el donador (átomo de oxígeno) y no el aceptor (átomo de hidrógeno). Para el caso contrario, donde es el aceptor el que participa en la interacción, el átomo unido al donador disminuye su promedio de densidad. Establecido esto es posible entender la diferencia en carga atómica de los átomos C(1) y el C(2) en los conformeros de mínima energía (ver [Tabla 5.3.2](#)).

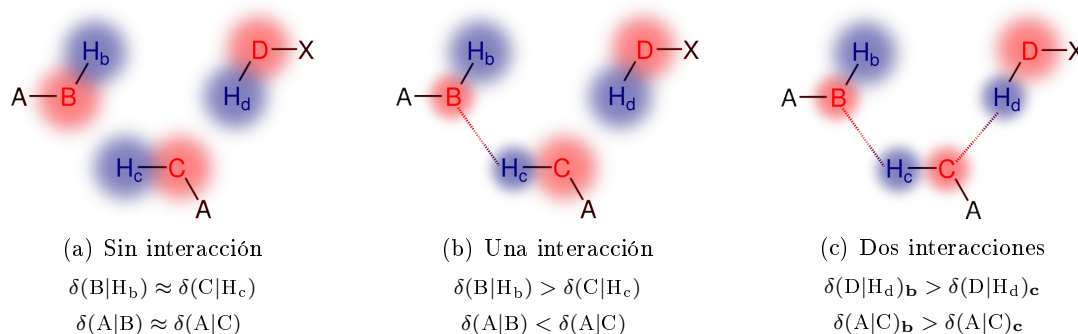


FIGURA 5.3.4: Variaciones del índices de deslocalización. Los valores de los índices se muestran en la [Tabla 5.3.3](#).

¿Qué determina la disminución de densidad electrónica en los átomos que interactúan? En principio, por la relación entre la población de electrones en una cuenca atómica $N(\alpha)$ y el índice de deslocalización entre pares $\delta(\Omega_\alpha|\Omega_\beta)$, es de esperarse un aumento en $N(\alpha)$ cuando el átomo denotado como α establece una trayectoria de enlace con un átomo β , tal como sucede para la interacción $H \cdots H$ en el bifenilo. [54] Sin embargo, puesto que el comportamiento es lo contrario ¿Qué origina que $N(O)$ y $N(H)$ disminuyan en una interacción $O \cdots H$? Para el conformero (a) y tomando como ejemplo a los átomos de oxígeno, se tiene que $N(O7) > N(O6)$ puesto que además de cumplirse que $\lambda(O7) > \lambda(O6)$ en $32.1227 me^-$, para O(7) el índice de deslocalización electrónica con los átomos que se encuentra unido de forma covalente, átomo de H(7) y C(3), disminuye en $29.8757 me^-$ es decir $\delta(\Omega_{O7}|\beta) < \delta(\Omega_{O6}|\beta)$ [$\beta = \{H(6), C(1)\}$ para O(6) y $\beta = \{H(7), C(3)\}$ para O(7)], adicionalmente resulta interesante que existe una mayor contribución a $N(O7)$ de la deslocalización con átomos no enlazados, es decir $\delta(\Omega_{O7}|\kappa) > \delta(\Omega_{O6}|\kappa)$ (donde κ representa todos los átomos a los cuales el O6 y O7 no se unen de forma covalente), lo cual es completamente opuesto a lo esperado, puesto que el O(6) participa en la interacción $O - H \cdots O(7)$ por lo que se esperaba que $\delta(\Omega_{O7}|\kappa) < \delta(\Omega_{O6}|\kappa)$, [Tabla 5.3.3](#).

TABLA 5.3.3: Índices de deslocalización $\delta(\alpha|\beta)$ en las estructuras de mínima energía del 2-mercapto-propano-1,3-diol. Éstos se informan en u.a.

Conformero	$\delta(\alpha \beta)$						
	O(6) H(7)	O(6) H(6)	C(1) O(6)	O(7) H(7)	C(3) O(7)	S H(5)	O(7) H(5)
(a)	0.0458	0.6208	0.8951	0.5906	0.9114	1.1134	0.00284
(c)	0.0463	0.6295	0.8918	0.5872	0.9070	1.0745	0.0510

5.3.1.2. Energías Atómicas

Caracterizadas las interacciones intramoleculares a través del análisis de la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y el $s[\rho(\mathbf{r})]$, se evaluaron las contribuciones atómicas^{xi} a la energía molecular para determinar si la preferencia conformacional está gobernada por el efecto de las interacciones intramoleculares, las cuales como ya se estableció impactan sobre la distribución de densidad electrónica.

TABLA 5.3.4: Energía cinética y componentes de energía potencial para los conformeros del 2-mercapto-propano-1,3-diol.^a

Fragmento	$-\Delta E = \Delta T$	ΔV_{en}	ΔV_{en}^o	ΔV_{ee}	ΔV_{nn}	ΔV_r	ΔV_t
3CH	0.2902	21.5242	-16.9406	-13.4565	-7.4874	-20.9439	0.5803
S	-15.3256	505.8321	-257.3196	-250.5774	-285.9060	-536.4834	-30.6513
H(5)	14.2342	-352.5409	31.7512	198.3792	182.6302	381.0094	28.4684
O(6)	1.0855	49.5912	3.5821	-29.9864	-17.4338	-47.4202	2.1710
H(6)	-1.5390	13.6268	-2.8846	-8.8141	-7.8908	-16.7049	-3.0781
O(7)	-1.1265	7.1231	-15.4467	-20.5416	11.1654	-9.3762	-2.2531
H(7)	1.0747	17.0621	1.9466	-8.0498	-6.8629	-14.9127	2.1494
Total	-1.3067	262.2185	-255.3116	-133.0466	-131.7853	-264.8319	-2.6134

^aResultados con M06-2X/6-311++G(2d,2p). Sea (a) y (c) los conformeros (Figura 5.3.3), la diferencia de energía entre éstos se define como $\Delta E = E_c - E_a$. Empleando la partición de la energía molecular en energías atómicas, resulta $\sum \Delta E(\Omega) - \Delta E = 0.0613$ (ΔE deriva del cálculo de estructura electrónica). Las diferencias de energías se informan en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, por lo que resulta adecuada la partición de energía.

Se evaluó el cambio de las energías atómicas que resulta de pasar de la conformación menos estable $\phi(\text{HCSC}) = +46.56^\circ$ a la más estable $\phi(\text{HCSC}) = +243.26^\circ$. Nótese en la magnitud del ΔE que los átomos H(5), O(6) e H(7), quienes participan en interacciones intramoleculares son 14.32, 1.09, 1.08 $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ menos estables, mientras que los átomos S, H(6) y O(7) se estabilizan en un mayor grado. Sin embargo, considerando a los grupos hidroxilo como un fragmento resulta que ambos contribuyen en la estabilidad estructural en $\Delta E[\text{O}(6)\text{H}] = -0.45$ y $\Delta E[\text{O}(7)\text{H}] = -0.05$ $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. Por otro lado, podemos apreciar que el fragmento

^{xi}Sea $E(\Omega)$ la energía asociada a la cuenca Ω que define a un átomo (*energía atómica*), es posible obtener la energía de un fragmento (Φ) de la molécula mediante la suma de las $E(\Omega)$ correspondientes a los átomos que integran al fragmento $E(\Phi) = \sum_{j=1}^n E(\Omega)$, donde n es el número de átomos del fragmento. Para el 2-mercapto-propano-1,3-diol, uno de los fragmentos definidos es el que lo conforman los C(1), C(2) y C(3) con sus respectivos hidrógenos, el cual se denota como 3CH.

conformado por los átomos de carbono y sus respectivos hidrógenos (3CH) no contribuye a la estabilidad, puesto que tiene un incremento de $0.29 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ al pasar del conformero (a) al (c). Finalmente lo que resulta de éste análisis, es que el átomo de azufre es quien confiere una mayor estabilidad al conformero (c) con respecto al (a). Como se puede apreciar en la [Tabla 5.3.4](#) el origen de dicha estabilidad no está asociado a una maximización del potencial atractivo, ΔV_{en} , sino a una reducción en la repulsión nuclear ΔV_{nn} , y en la repulsión electrónica ΔV_{ee} . Puesto que ΔV_{nn} depende únicamente del vector diferencia $\mathbf{r}_{\alpha\beta} = \mathbf{r}_{\alpha} - \mathbf{r}_{\beta}$, la suma de los módulos $|\mathbf{r}_{\alpha\beta}|$ correspondientes a los vectores diferencia entre las coordenadas de átomo de azufre (α) y el resto de los átomos (β), resulta para el conformero (a) un valor de 36.4711 \AA , mientras que para el conformero (c) se obtiene una suma de 36.8341 \AA , por tal motivo en (a) existe una mayor repulsión nuclear con respecto a (c).

Dado que el término V_{ee} en el átomo de azufre, es uno de los elementos que contribuyen en el término repulsivo de la energía potencial, se empleó la partición del espacio molecular acorde a la teoría ELF, lo cual permitió identificar las regiones de pares electrónicos libres tanto en los átomos de oxígeno, como en el átomo de azufre, mismos que podrían ser los responsables de la diferencia en el potencial de repulsión electrónica.^{xii} Por la disposición de las regiones $\Omega(\text{S})$ y $\Omega(\text{O-7})$ para el conformero (a) es posible sustentar la mayor repulsión electrónica (derivada del análisis de densidad electrónica) existente en esta configuración. Ya que para el conformero (c) ambas regiones se encuentran distantes además de mantenerse apantalladas por la interacción $\text{S} - \text{H} \cdots \text{O}$, razón por la que dicha repulsión se minimiza, ver [Figura 5.3.5](#).

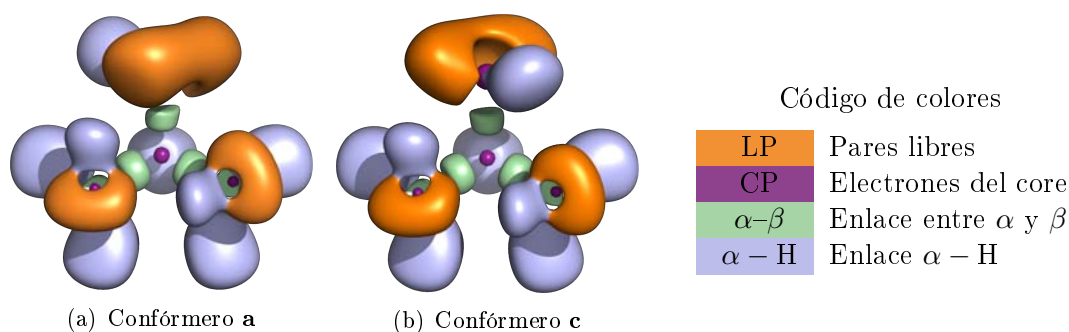


FIGURA 5.3.5: Isosuperficies ELF ($\eta = 0.8$) en los conformeros del 2-mercapto-1,3-diol.

^{xii}Denotaremos con la letra griega omega (Ω) a la región. Por lo cual, $\Omega(\alpha, \beta)$ corresponde a una región de electrones de enlace, mientras que $\Omega(\alpha)$ es la región de pares de electrones libres. α y β corresponden a los átomos.

Empleando el análisis NBO se encontró para el conformero (a) que los pares de electrones en el átomo de azufre se localizan en una regiones descritas por un orbital híbrido $sp^{0.43}$ y uno con un 99.88 % de carácter p . Para los átomos de oxígeno los orbitales correspondientes a los pares electrónicos son $sp^{1.12}$ y un orbital p (99.33 %) para el O(6), mientras que $sp^{1.14}$ y un orbital p (99.65 %) para el O(7). Los pares libres en los átomos de oxígeno y el átomo de azufre para el conformero (c), conservan las mismas características, ver [Figura 5.3.6](#).

S: $sp^{0.43}$, O(6): $sp^{1.12}$ y O(7): $sp^{1.14}$ y S: $p(99.88)$, O(6): $p(99.33)$ y O(7): $p(99.65)$ S: $sp^{0.47}$, O(6): $sp^{1.11}$ y O(7): $sp^{1.14}$ y S: $p(99.73)$, O(6): $p(99.33)$ y O(7): $p(99.74)$

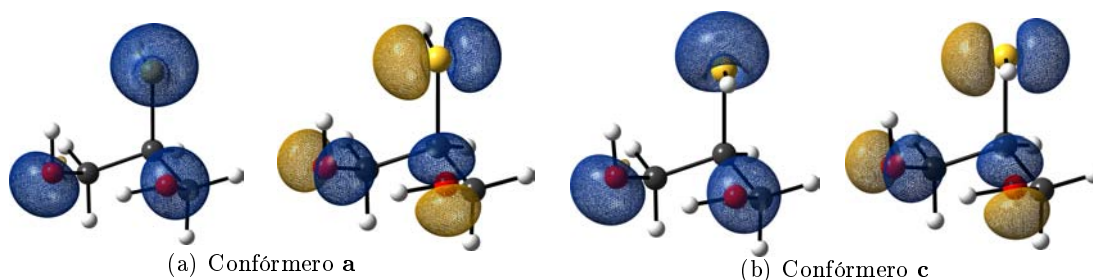


FIGURA 5.3.6: Orbitales correspondientes a los pares libres en el 2-mercapto-propano-1,3-diol. El análisis NBO se realizó con las geometrías resultantes al nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p). Las superficies se crearon con un valor de isodensidad de 0.12. Superficie azul: *fase negativa*; superficie oro: *fase positiva*.

Una vez mas, por la disposición espacial de las regiones descritas por los orbitales sp^x y p en los átomos O(7) y azufre, se puede entender la mayor repulsión electrónica en el conformero (a) y su menor estabilidad comparada con el conformero (c).

5.3.2. 2-*tert*-Butilsulfenil-propano-1,3-diol

Establecida la conformación del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol en el cristal (ver [Figura 5.0.1](#)), e identificado que ésta no corresponde a la más estable en vacío ni en solución ¿Qué hace, en términos energéticos, menos estable a la conformación identificada en sólido con respecto a la de menor energía en vacío? y por ende establecer que debe vencer el empaquetamiento cristalino para inducir un cambio en la preferencia conformacional del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol ([Figura 5.3.7](#)).

Para dar respuesta a la pregunta anterior, se consideraron únicamente tres conformaciones, las cuales se representan en la [Figura 5.3.7](#). El análisis es similar al realizado en la sección anterior.

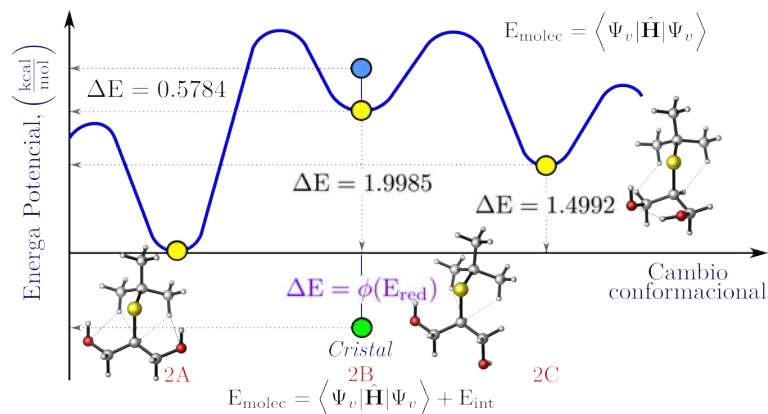


FIGURA 5.3.7: Cambio conformacional en el 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol. Datos derivados del análisis de la PES, empleando el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p).

5.3.2.1. Estudio de las interacciones intramoleculares

El análisis del gradiente reducido de la densidad electrónica $s[\rho(\mathbf{r})]$, permitió identificar la presencia de interacciones fuertes tipo puente de hidrógeno O-H...O, O-H...S, e interacciones van der Waals del tipo H...H las cuales son débiles. En el conformero más estable (2A) se identificó un mayor número de interacciones fuertes y débiles, además en los conformeros 2B y 2C se observa que la isosuperficie del gradiente entre el grupo *tert*-butilo y el hidrógeno en posición dos indica repulsión entre éstos segmentos. Por lo anterior, el conformero 2A podría ser más estable con respecto a los conformeros 2B y 2C (Figura 5.3.9).

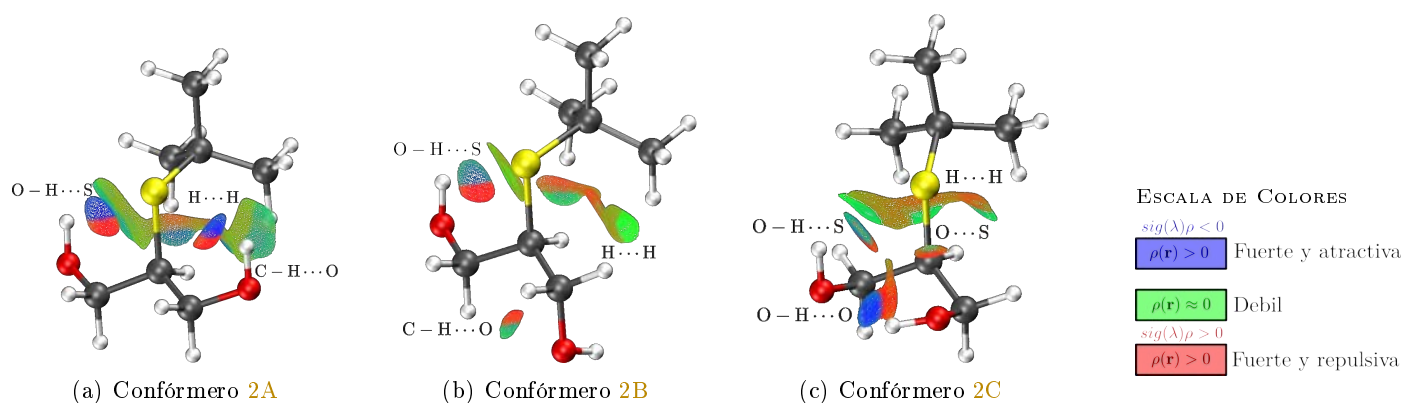


FIGURA 5.3.8: Interacciones no-covalentes para los conformeros del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol. $s(\rho) = 0.5$ u.a., el intervalo de densidad es $0.0 \text{ u.a.} \leq \rho \leq 2.2 \text{ u.a.}$

Los gráficos moleculares, resultantes de emplear la TQAIM en el análisis de la densidad electrónica, revelan trayectorias de enlace para algunas de las interacciones identificadas con la metodología NCI (Figura 5.3.9), además por la magnitud de densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$, índice de deslocalización $\delta(\Omega_\alpha|\Omega_\beta)$, el Laplaciano $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$, así como por el signo de la densidad de energía $H_{\text{bcp}}^{\text{XIII}}$, se pueden clasificar a éstas interacciones como débiles de capa cerrada (Tabla 5.3.5).

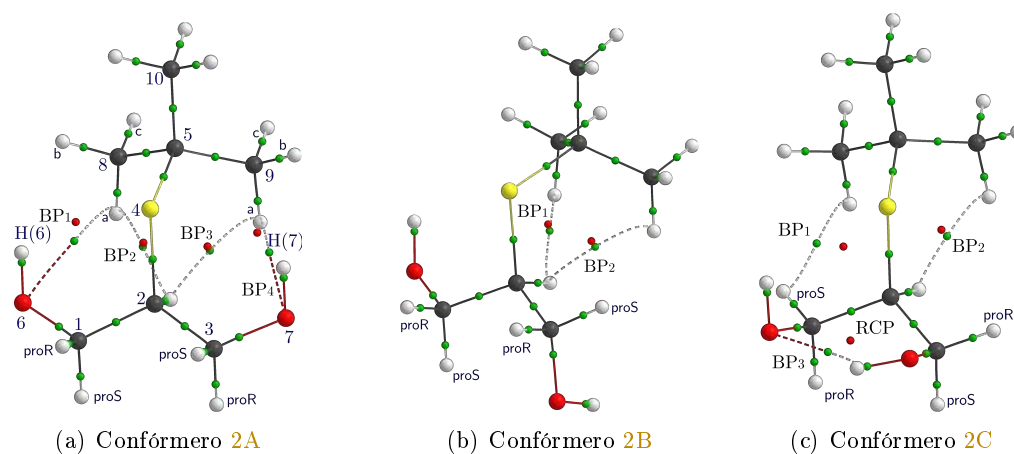


FIGURA 5.3.9: Gráficos moleculares de los conformeros del 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol.

Además, como se observa en la Tabla 5.3.5, la separación espacial del BCP y RCP asociados a las trayectorias entre dos átomos de hidrógeno es muy pequeña, siendo esto un indicativo de que dichas interacciones están próximas a la inestabilidad estructural, puesto que un ligero cambio en la configuración nuclear generaría la coalescencia de estos puntos y por consiguiente la desaparición de la trayectoria de enlace.

El análisis de cargas atómicas (ver Tabla A.1.1 en el apéndice A) indica que el átomo de azufre en el conformero más estable (2A) soporta una carga más negativa $q(\text{S}) = -0.0927$ mientras que $q(\text{S}) = -0.0685$ y -0.0416 en 2B y 2C, respectivamente. Además, los átomos de oxígeno que actúan como *donadores* en una interacción *intra-* mantienen una carga más negativa que aquellos que no participan en una interacción, no obstante su carga atómica es más positiva con respecto a los átomos de oxígeno unidos a un átomo de hidrógeno que participa como *ceptor* en un puente de hidrógeno. Por ejemplo el O(6) en 2C posee $22.1 me^-$ más que el O(7) en

^{XIII}Cuando el signo de H_{bcp} es positivo implica que el término de densidad de energía cinética G_{bcp} , predomina sobre el de densidad de energía potencial V_{bcp} en el punto crítico, por lo que dicha interacción implica dispersión de la densidad en la vecindad del BCP.

TABLA 5.3.5: Propiedades topológicas de las trayectorias de enlace para los confórmers del 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol, ver [Figura 5.3.9](#).

	BP	BPL, Å	$\rho(\mathbf{r})$	$ r_{BCP} - r_{RCP} , \text{Å}$	$\delta(\Omega_\alpha \Omega_\beta)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$	H_{bcp}	$F_e(\mathbf{A}, \mathbf{B}), \text{nN}$
2A	BP1	0.5726	0.00646	0.5726	0.0192	0.0222	1.1675	0.0008	0.5191
	BP2	0.1134	0.00941	0.1135	0.0173	0.0336	2.8908	0.0014	0.5438
	BP3	0.1100	0.00941	0.1100	0.0172	0.0336	2.9967	0.0014	0.5438
	BP4	0.5736	0.00648	0.5736	0.0192	0.0223	1.1519	0.0008	0.5191
2B	BP1	0.2022	0.0097	0.2022	0.0192	0.0335	1.4179	0.0013	0.5274
	BP2	0.1474	0.0099	0.1474	0.0179	0.0357	2.1129	0.0014	0.5438
2C	BP1	0.5308	0.0082	0.5308	0.0144	0.0274	0.2425	0.0011	0.5026
	BP2	0.2126	0.0093	0.2127	0.0200	0.0315	1.4072	0.0012	0.5356
	BP3	0.6655	0.0210	0.6655	0.0487	0.0785	0.0934	0.0015	1.0794

* BLP: Longitud de la trayectoria de enlace (**B**ond **P**ath **L**ength)

2B que no participa en ninguna interacción, mientras que el O(7) mantiene $7.6 me^-$ más que el O(6) en 2C. Nótese que aunado a que el O(6) forma una interacción $C - H(8a) \cdots O(6)$ en 2A, éste tiene $6.9 me^-$ menos que el O(6) en 2C, el cual forma un puente de hidrógeno, $O - H(7) \cdots O(6)$, lo que estaría indicando que la fuerza de dicha interacción es más débil que el puente de hidrógeno. Por otro lado, es importante resaltar que los H(8a) e H(9a) en 2C poseen $12.95 me^-$ y $14.85 me^-$ más que los hidrógenos H8(b,c) e H9(b,c) los cuales no participan en interacciones del tipo $H \cdots H$.

Resulta claro que la presencia de interacciones *intra-* tendrá efecto sobre la distribución de densidad electrónica en las cuencas atómicas Ω_α , por consiguiente con el objetivo de comprobar lo anterior y entender el origen de la diferencia en cargas atómicas, se realizó el análisis poblacional a través del *promedio de densidad electrónica* $[N(\alpha)]$ sobre Ω_α , el *índice de localización* $\lambda(\alpha)$ y el *índice de deslocalización* entre dos cuencas $\delta(\Omega_\alpha|\Omega_\beta)$. Este último se considero como la contribución de dos términos, el de *enlace* $\delta_{cov}(\Omega_\alpha|\Omega_\beta)$ y el de *no enlace* $\delta_{no-cov}(\Omega_\alpha|\Omega_\kappa)$ (ver [Tabla A.1.2](#) en el apéndice A). Lo más importante a resaltar es que la mayor población de densidad electrónica sobre la cuenca que define al átomo de azufre en el confórmero 2A, es consecuencia de un incremento en el $\delta_{no-cov}(\Omega_S|\Omega_\kappa)$ y una disminución en los valores de $\delta_{cov}(\Omega_S|\Omega_\beta)$, aunado al incremento en $N(S)$ el volumen de la cuenca es menor. Situación contraria ocurre con los átomos de oxígeno, los cuales al participar en alguna interacción disminuyen su población promedio de electrones y por consiguiente el volumen de la cuenca disminuye.

Finalmente, como se comprobó en el 2-mercapto-propano-1,3-diol, en los grupos OH, el valor de $N(O)$ será menor si el átomo de oxígeno participa como *donador*, pero no sólo como consecuencia de la transferencia de carga a través de la interacción, sino también por una

disminución en la magnitud del $\delta_{\text{cov}}(\Omega_{\text{O}}|\Omega_{\text{C}})$. Lo contrario ocurre si el grupo OH participa a través del átomo de hidrógeno, puesto que aunado a que $\delta_{\text{cov}}(\Omega_{\text{O}}|\Omega_{\text{H}})$ disminuye, el valor de $\delta_{\text{cov}}(\Omega_{\text{O}}|\Omega_{\text{C}})$ aumenta.

5.3.2.2. Energías Atómicas

¿Cómo afecta la distribución de densidad sobre los componentes de la energía molecular?
 ¿Cuál es el término y por consiguiente qué factor determina la preferencia conformacional?
 Para dar respuesta a las preguntas planteadas se empleó la partición de densidad electrónica de la TQAIM, lo cual permitió evaluar las energías atómicas $[E(\alpha)]$ y sus componentes $[T(\alpha), V_{\text{ne}}, V_{\text{nn}}, V_{\text{ee}}]$. El análisis se realizó considerando a la molécula como cinco fragmentos: (1) propano C(1)–C(2)–C(3); (2) grupo *tert*-butilo (*t*-But); (3) átomo de azufre; (4) grupo hidroxilo O(6)H y (5) grupo hidroxilo O(7)H, con lo cual se evaluaron los cambios de energía tomando al conformero 2A como referencia, los resultados derivados se muestran en la [Tabla 5.3.6](#).

TEOREMA DEL VIRIAL

$$-E = -\frac{1}{2}V = T$$

ENERGÍA TOTAL

$$E = T + V$$

$$V = V_{\text{atrac}} + V_{\text{rep}}$$

$$V = V_{\text{ne}} + V_{\text{nn}} + V_{\text{ee}}$$

FRAGMENTOS

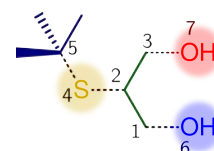


TABLA 5.3.6: Cambio de energía cinética y de energía potencial para los conformeros del 2-*tert*-butilsulfenilpropano-1,3-diol. Geometrías derivadas con el nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p), los cambios de energía se informan en kcal · mol⁻¹.

conformero 2A → *conformero 2B* $[\sum \Delta E(\Omega) - \Delta E = 0.0086 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}]$

Fragmento	$-\Delta E = \Delta T$	ΔV_{en}	$\Delta V_{\text{en}}^{\circ}$	ΔV_{ee}	ΔV_{nn}	ΔV_{r}	ΔV_{t}
propano	-7.8052	-3243.8738	-50.0381	1642.7319	1585.5316	3228.2635	-15.6103
<i>t</i> -But	-2.2081	4793.7648	-4.0692	-2410.6057	-2387.5754	-4798.1811	-4.4163
S	5.7053	3617.4878	113.7226	-1781.1085	-1824.9687	-3606.0772	11.4106
O(6)	2.2761	348.0807	0.9425	-154.0053	-189.5234	-343.5286	4.5521
H(6)	-0.3608	45.7618	-0.6293	-22.3435	-24.1399	-46.4834	-0.7217
O(7)	11.2524	6169.1160	56.0652	-3097.5116	-3049.0995	-6146.6111	22.5048
H(7)	-6.8697	601.1926	-10.8654	-309.3063	-305.6257	-614.9320	-13.7393
Total	1.9899	12331.5299	105.1284	-6132.1489	-6195.4010	-12327.5500	3.9799

conformero 2A → *conformero 2C* $[\sum \Delta E(\Omega) - \Delta E = 0.1013 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}]$

Fragmento	$-\Delta E = \Delta T$	ΔV_{en}	$\Delta V_{\text{en}}^{\circ}$	ΔV_{ee}	ΔV_{nn}	ΔV_{r}	ΔV_{t}
propano	-6.6948	-3130.5196	-47.1063	1561.7592	1555.3708	3117.1300	-13.3896
<i>t</i> -But	-7.5796	6774.9976	-13.4224	-3396.1683	-3393.9886	-6790.1569	-15.1593
S	11.2479	730.1196	227.5161	-313.1107	-394.5132	-707.6240	22.4957
O(6)	-1.3158	-2307.2089	-26.4999	1121.6282	1182.9492	2304.5774	-2.6315
H(6)	3.8191	138.1918	7.5352	-66.0960	-64.4577	-130.5537	7.6381
O(7)	-6.2810	-353.4732	-45.8653	203.9476	136.9636	340.9112	-12.5620
H(7)	8.2022	481.0461	20.0690	-229.1713	-235.4705	-464.6418	16.4043
Total	1.3979	2333.1535	122.2263	-1117.2112	-1213.1465	-2330.3577	2.7958

El cambio conformacional $2A \rightarrow 2B$, el cual corresponde pasar de la conformación más estable en fase gas a la observada por difracción de rayos X, genera estabilidad en los fragmentos (1), (2) y en los hidrógenos H(6) e H(7). Sin embargo, la mayor estabilidad de estos fragmentos no supera el incremento de energía en los átomos {S, O(6) y O(7)}. El incremento de energía en estos átomos no es una consecuencia de una mayor repulsión nuclear, sino del menor potencial de atracción V_{ne} en 2B (Tabla 5.3.6), por lo tanto en vacío la preferencia conformacional de acuerdo a este análisis está determinada por la maximización del potencial atractivo dado el conjunto de interacciones *intra*-moleculares, además del incremento de densidad electrónica en las cuencas del conjunto de átomos {S, O(6) y O(7)} (Tabla A.1.2). Nótese que el $\Delta E(O7)$ es $8.98 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ más grande que el $\Delta E(O6)$, esto como consecuencia de la mayor estabilidad del átomo O(7) en 2A, donde participa en interacciones del tipo $C - H \cdots O(7)$, mientras que en 2B el O(7) además del H(7) no se involucran en interacciones *intra*-, caso contrario sucede con el grupo hidroxilo O(6)H, donde la única diferencia entre los conformeros en cuestión es la presencia y ausencia de la interacción $C - H \cdots O(6)$ (Figura 5.3.9).

Finalmente, se observan los cambios de energía generados al pasar de la conformación 2A a la 2B es posible notar que el átomo de azufre es el que tiene una mayor pérdida de estabilidad en este proceso. Además en este cambio conformacional son los átomos de hidrógeno H(6) e H(7) los que se desestabilizan y no los átomos de oxígeno. La menor estabilidad del conjunto de átomos {S, H(6) e H(7)}, nuevamente es una consecuencia del menor potencial atractivo dadas las interacciones presentes. Es importante resaltar que la menor estabilidad del H(7) comparada con el H(6) tiene su origen en la gran disminución de densidad electrónica que el H(7) tiene en el conformero 2C como consecuencia de la interacción $O - H(7) \cdots O$ (Tabla A.1.2), lo cual se ve reflejado por el valor de ΔV_{en}^o [$\Delta V_{en}^o(H7) \gg \Delta V_{en}^o(H6)$] (Tabla 5.3.6).

El estudio de estabilidad para el 2-mercapto-propano-1,3-diol, permitió advertir la participación de efectos repulsivos $\{V_{nn}, V_{ee}\}$ como los responsables en determinar la preferencia conformacional. Para el 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol ha sido la maximización del potencial atractivo el que condiciona la preferencia conformacional. No obstante, si analizamos los cambios de energía al pasar del conformero 2B al 2C (Tabla A.1.3), se observa que el átomo de azufre pierde estabilidad puesto que $\Delta V_r(S) > \Delta V_{ne}(S)$. Adicionalmente es importante resaltar que el H(7) es $15.07 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ menos estable en 2C, a pesar de formar un

puente de hidrógeno, no obstante es el O(7) el que al parecer se ve favorecido, puesto que aunado al incremento en el término de repulsión, éste se ve sobrepasado por la maximización del potencial atractivo, no solo como consecuencia del incremento de densidad electrónica en la Ω_{O7} , sino por su mayor interacción con el C(3), lo cual se ve reflejado en el aumento del $\delta(\Omega_{O7}|\Omega_{C3})$.

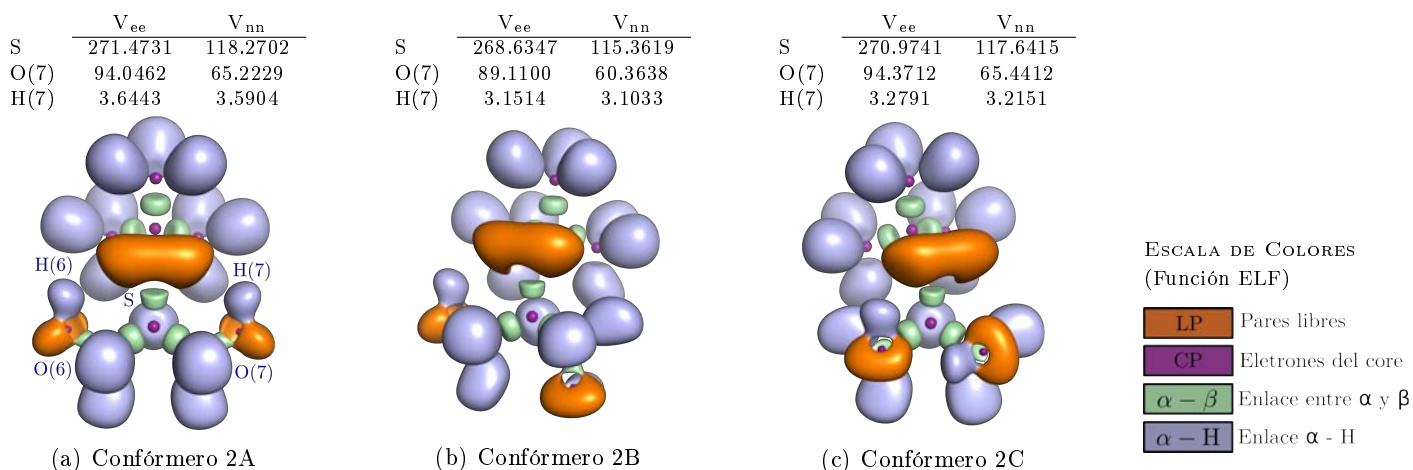


FIGURA 5.3.10: Isosuperficies ELF ($\eta = 0.8$) de los confórmeros del 2-*tert*-butilsulfenilpropano-1,3-diol. Valores de energía potencial de repulsión en u.a., derivadas del análisis de densidad electrónica bajo el esquema QTAIM.

Es posible entender las diferencias en energía potencial de repulsión a través de las isosuperficies determinadas con la función ELF (Figura 5.3.10). Puesto que el término V_r se ve aumentado cuando las regiones de probabilidad de encontrar pares libres de electrones son próximas, como sucede en el confórmero 2C. El interés en mostrar los resultados relacionados al átomo de azufre, O(7) e H(7), es dado que éstos son los que determinan en un mayor grado la preferencia conformacional en el 2-mercapto-propano-1,3-diol, y para el 2-*tert*-butilsulfenilpropano-1,3-diol se observan efectos similares a los discutidos en la sección 5.3.1.2, sin embargo, para este sistema la aportación de las interacciones *intra*- supera estos efectos.

Capítulo 6

Análisis Conformacional del 1,3-Dioxano-2,5-Disustituido

Se ha establecido que si una configuración nuclear mantiene eclipsamiento en un fragmento ABCD se genera un incremento en la *energía molecular*, siendo el estado estacionario correspondiente a esta conformación un *estado de transición rotacional*. No obstante, los datos experimentales de difracción de rayos X de los sistemas de interés,¹ revelan, para algunos sustituyentes, que éstos adoptan una conformación eclipsada en el segmento H(5)C(5)S(7)C(8) (ver Figura 6.0.1).

Notése que la rotación en los ángulos de torsión, que involucran grupos *tert*-butilo, no da origen a conformaciones diferentes y de interés.

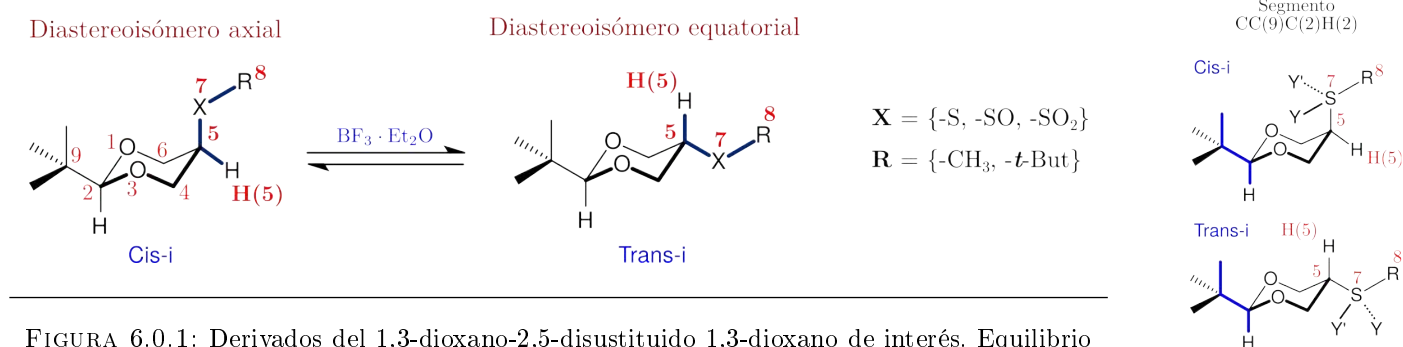


FIGURA 6.0.1: Derivados del 1,3-dioxano-2,5-disustituido 1,3-dioxano de interés. Equilibrio diastereoisomérico del compuesto 1,3-dioxano-2,5-disustituido y los sustituyentes de interés. [X = *sulfuro* (-S); *sulfóxido* (-SO) y *sulfona* (-SO₂)].

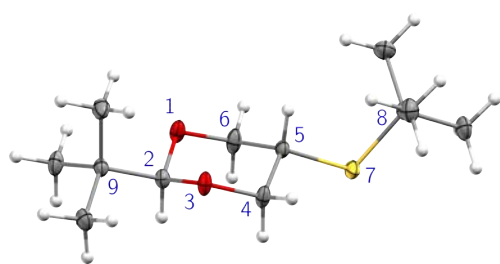
¹ *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano (**Trans-3**), *cis*- y *trans*- del 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano (**Cis-4** y **Trans-4**, respectivamente), además del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano (**Cis-5**) y el *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano (**Trans-5**).

Por tal motivo, con la intención de evaluar el efecto que tiene el empaquetamiento cristalino sobre la *preferencia conformacional* de los sistemas en cuestión, se realizó el estudio teórico en condiciones de vacío, y mediante espectros NOESY-1D se comprobó de forma experimental la presencia de conformeros diferentes a los encontrados en los experimentos de difracción de rayos X.

6.1. Resultados y Análisis de Resultados

6.1.1. 2-*tert*-Butil-5-(alquilsulfenil)-1,3-dioxano

El primer derivado del 1,3-dioxano resultante del procedimiento experimental fue el compuesto *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano (**Trans-3**), el cual cristalizó en hexano, siendo posible determinar que este compuesto adopta en estado sólido preferentemente una conformación eclipsada (ver Figura 6.1.1), puesto que el ángulo de torsión en cuestión, $\phi_1 : \text{HC}(5)\text{SC}$, tiene una magnitud de 3.49° . Lo anterior, a su vez se ve reflejado en un mayor valor de longitud de enlace C(5)–S(7) (ver tabla en la Figura 6.1.1), comparado con el valor promedio de un conjunto de estructuras cristalinas, el cual es de $\text{C} - \text{S} = 1.80 \pm 0.07 \text{ \AA}$.



Coordenadas Internas	
Longitud de enlace (Å)	
O(1,3)–C(6,4)	1.4290, 1.4310
C(4,6)–C(5)	1.5200, 1.5220
C(5)–S(7)	1.8160
S(7)–C(8)	1.8420
Ángulo de enlace (°)	
H(5)–C(5)–S(7)	109.14
C(5)–S(7)–C(8)	103.43
Ángulo de torsión (°)	
H(5)–C(5)–S(7)–C(8)	3.49
O(1,3)–C(6,4)–C(5)–S(7)	173.48, -173.11

FIGURA 6.1.1: Análisis de rayos X del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano (**Trans-3**). Figura: Diagrama ORTEP de **Trans-3** (Elipsoides térmicos a un nivel de probabilidad del 50%, $T = 103 \text{ K}$). Tabla: Datos correspondientes a los parámetros internos de la estructura.

Con este dato experimental podemos descartar la participación de interacciones electrostáticas atractivas, como las responsables del eclipsamiento en el segmento $\text{HC}(5)\text{SC}$, tal como se ha postulado para el compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano. Dado que, de existir el efecto inductivo en el anillo, los átomos de oxígeno endocíclicos no pueden interactuar con el átomo de azufre que carece de sustituyentes.

La PEC que resulta de variar el ángulo de torsión ϕ_1 para el compuesto Trans-3 en el vacío, permitió identificar los estados estacionarios de mínima energía (MIN) y estructuras de transición (TS) dando origen al gráfico de energía relativa que se muestra en la Figura 6.1.2. En el conformero más estable y el predominante en el vacío, la magnitud de ϕ_1 es de $+14.3^\circ$, es decir menos eclipsado que el valor determinado experimentalmente en sólido (por $\phi_{\text{calc}} - \phi_{\text{exp}} = 10.8^\circ$, ver Figura 6.1.1). Puesto que la PEC en la región de $\phi_1 = [+0^\circ, +30^\circ]$ es plana, dado que la estructura de transición correspondiente a $\phi_1 = 0.0^\circ$ es semejante en energía al estado de mínima energía vecino, energéticamente no se ve afectado incrementar el eclipsamiento en el segmento HC(5)SC. Por tal motivo, es admisible pensar que el mayor grado de eclipsamiento en el segmento HC(5)SC es consecuencia del empaquetamiento dada la posible existencia de cierta interacción *inter-molecular* en la estructura cristalina, las cuales podrían favorecerse al incrementar dicho eclipsamiento.

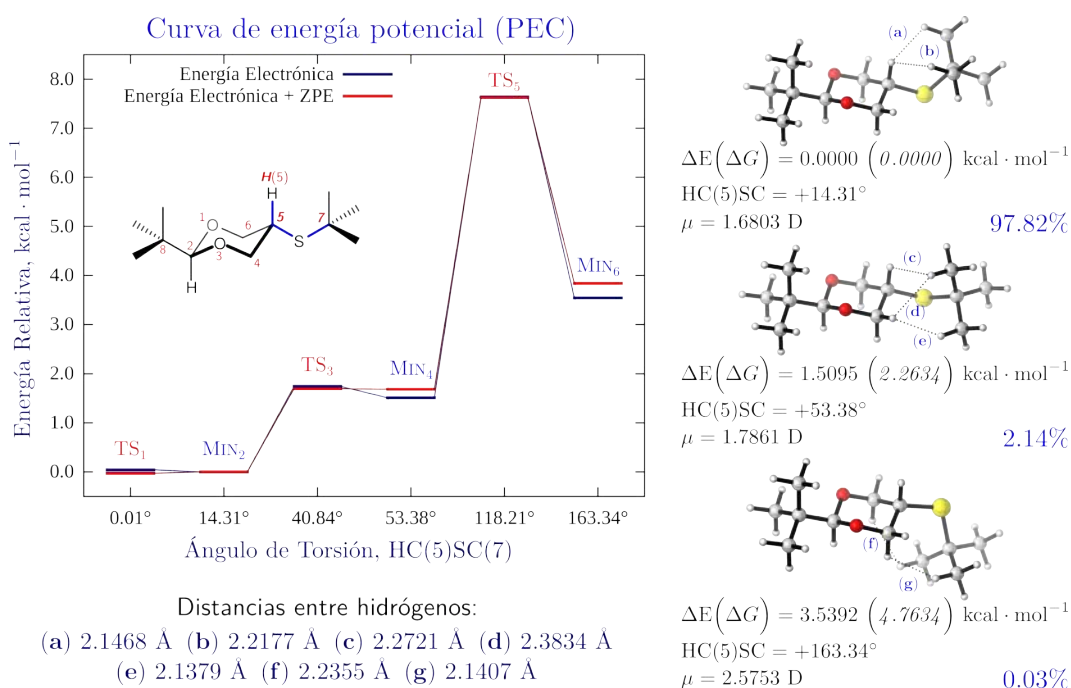


FIGURA 6.1.2: PEC y estructuras correspondientes a estados de mínima energía del compuesto Trans-3. Los valores del ΔG se muestran entre paréntesis y resulta del cálculo de los modos normales de vibración al nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p) en GAUSSIAN 09.

La presencia en solución de los conformeros fue confirmada vía experimentos NOESY-2D, donde se observa correlación entre el H(5), y los hidrógenos ecuatoriales de los metilenos endocíclicos H_{eq}(4, 6), con los hidrógenos del grupo *tert*-butilo (ver Figura 6.1.3). Nótese, que

a pesar de que en el conformero donde $\phi_1 = +163.3^\circ$, las distancias entre los $H_{ax}(4,6)$ y los del grupo *t*-Bu son menores a 3.0 Å, no se aprecia correlación entre ellos, lo cual confirma que su abundancia en solución también será baja, como sucede en el vacío.

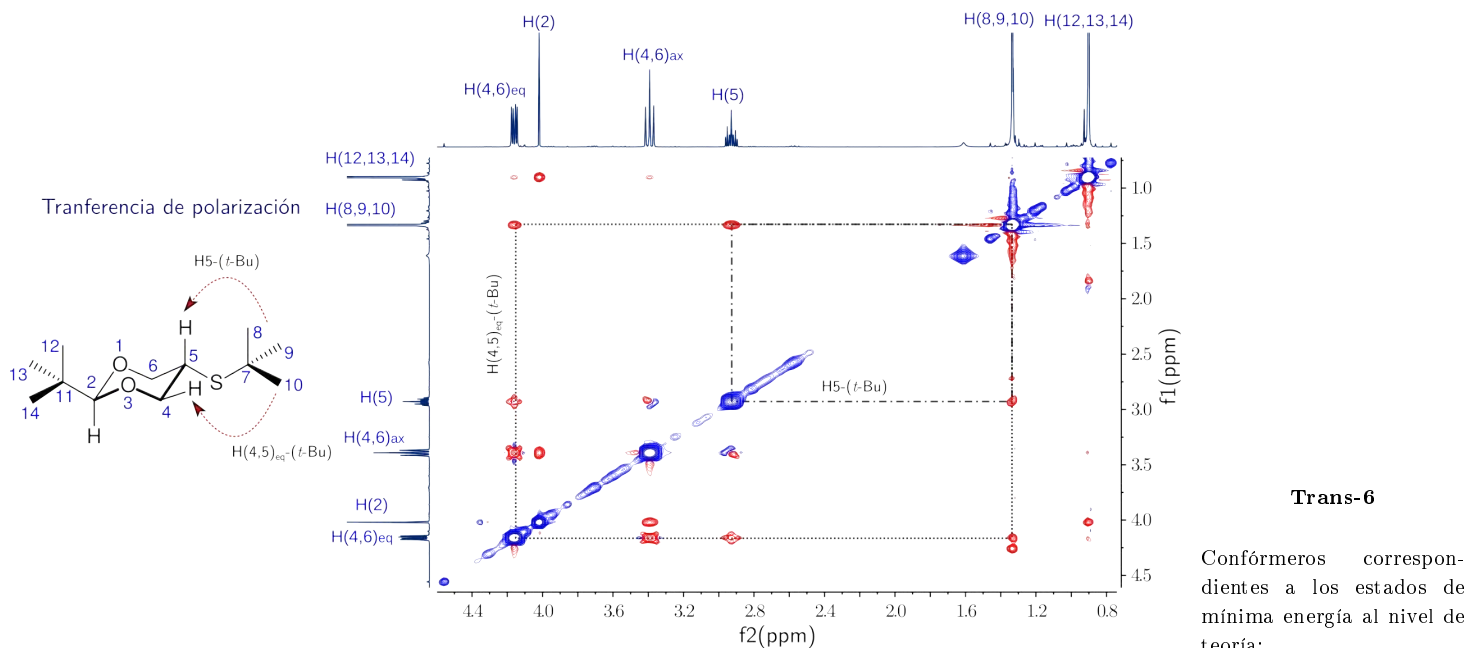


FIGURA 6.1.3: Espectro NOESY-2D para el *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butil-sulfenil)-1,3-dioxano. Obtenido en el espectrometro de NMR de 500 MHz, en $CDCl_3$ a temperatura ambiente.

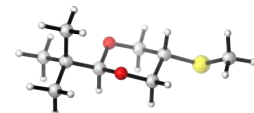
Reemplazar el grupo *tert*-butilo por el grupo metilo, permitió confirmar que la mayor contribución al grado de eclipsamiento se debe al tamaño del grupo alquilo unido al átomo de azufre, puesto que para el compuesto *trans*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfenil)-1,3-dioxano (**Trans-6**), el conformero de menor energía mantiene un ángulo de torsión en el segmento HC(5)SC de $\phi_1 = 45.1^\circ$, por lo que es posible clasificarlo como *alternado*.

La orientación del grupo alquilo, $R = \{-Me, \textit{tert-Bu}\}$, en el isómero ecuatorial resultó ser la misma y dependiendo de su tamaño, el grado de eclipsamiento incrementa. Realizando el mismo análisis para ambos sistemas correspondientes al isómero axial, es decir el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butil-sulfenil)-1,3-dioxano (**Cis-3**) y el *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfenil)-1,3-dioxano (**Cis-6**), se derivó que para el primero se tienen dos estados de mínima energía donde el conformero de menor energía mantiene el grupo metilo hacia el interior del anillo, $\phi_1 = +179.9^\circ$, y se encuentra en una abundancia del 91.84% (comparada con el conformero

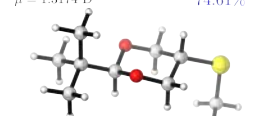
Trans-6

Conformeros correspondientes a los estados de mínima energía al nivel de teoría:

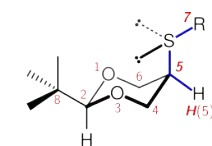
M06-2X/6-311++G(2d,2p)



$\Delta E(\Delta G) = 0.0000$ (0.0000) kcal · mol⁻¹
 $HC(5)SC = +45.113^\circ$
 $\mu = 1.3174$ D 74.61%



$\Delta E(\Delta G) = 0.3872$ (0.6388) kcal · mol⁻¹
 $HC(5)SC = +173.311^\circ$
 $\mu = 2.1097$ D 25.39%



Diastereoisómero *cis*-o axial
 $R = \{CH_3, \textit{t-But}\}$

donde $\phi_1 = +44.6^\circ$ cuya abundancia es de solo el 8.16 %), ver [Figura 6.1.4\(a\)](#). Lo que resulta de interés es que para el sistema Cis-3, el conformero más estable (en términos energéticos) mantiene el grupo *tert*-butilo hacia fuera del anillo, $\phi_1 = +20.0^\circ$, y en el vacío se encuentra en un 93.41 % de abundancia, siendo únicamente el 0.81 % de abundancia del conformero que posee un ángulo de torsión de $\phi_1 = +175.1^\circ$ (semejante al de menor energía para R = -Me), ver [Figura 6.1.4\(b\)](#). En otras palabras, no existe la misma preferencia conformacional para éste diastereoisómero, lo que se opone a lo planteado en trabajos previos para explicar los valores semejantes del ΔG° correspondientes al equilibrio diastereoisomérico de los compuestos 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano y del 2-*tert*-butil-5-(metilsulfenil)-1,3-dioxano. [6]

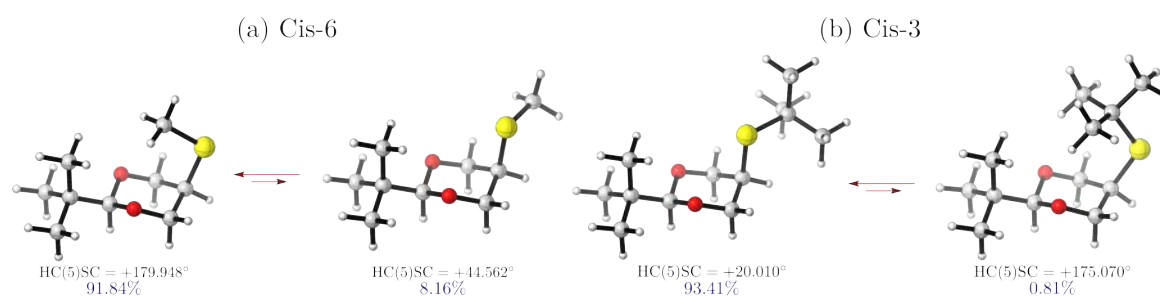


FIGURA 6.1.4: Equilibrio conformacional del diastereoisómero axial del sulfuro del 1,3-dioxano. Estructuras derivadas del estudio conformacional al nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p).

El incremento de energía que resulta al orientar el grupo *tert*-butilo hacia el interior del anillo, puede ser atribuido al incremento en la repulsión nuclear, la cual para éste sistema resulta ser más severa que el orientar los pares de electrones libres del átomo de azufre hacia los oxígenos endocíclicos. Caso contrario sucede con el sistema Cis-6, donde en términos energéticos es más viable orientar el grupo metilo hacia el anillo, dado que esto ayuda a minimizar la repulsión electrónica entre los oxígenos endocíclicos y el átomo de azufre. Es posible, contar con una visualización del aparente efecto repulsivo electrónico a través de las isosuperficies de la función ELF [ver [Figura 6.1.5\(a\)](#)], además mediante el Laplaciano de la densidad electrónica [$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$] se puede comprender la diferencia en el potencial de repulsión electrónica que los átomos de oxígeno endocíclicos experimentan cuando el par de electrones del azufre se orienta hacia ellos. Nótese, por la magnitud del $\Delta V_{ee}(S)$, el incremento en la repulsión electrónica que el azufre sufre al orientar el metilo hacia fuera del anillo, ver [Figura 6.1.5\(b\)](#).

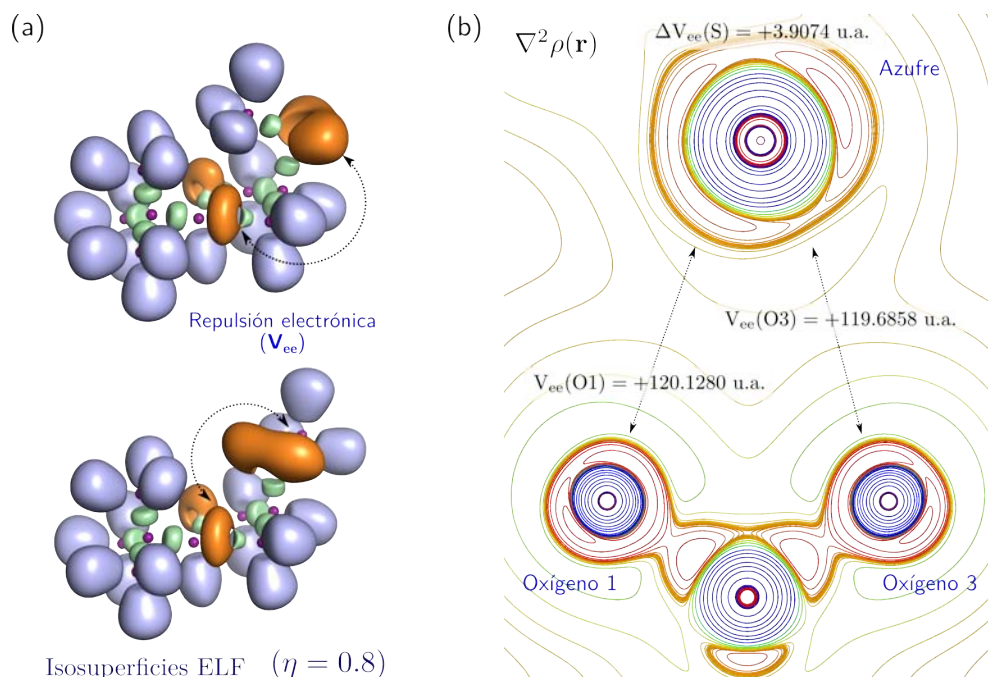


FIGURA 6.1.5: Repulsión electrónica en el compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfinil)-1,3-dioxano. Nivel de teoría empleado: M06-2X/6-311++G(2d,2p).

6.1.2. 2-*tert*-Butil-5-(alquilsulfinil)-1,3-dioxano

La oxidación parcial del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano permitió obtener el compuesto *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano (**Trans-4**), el cual al igual que **Trans-3** cristalizó en hexano. El análisis de difracción de rayos X, revela que este sistema se encuentra eclipsado en el segmento HC(5)SC, puesto que el ángulo de torsión tiene un valor de $\phi_1 = -13.4^\circ$, y en un menor grado en el segmento C(4)C(5)SO(10) dado que $\phi_2 = -24.1^\circ$, ver [Figura 6.1.6](#). Para determinar, si exento del efecto de empaquetamiento, se conserva el eclipsamiento en los segmentos anteriores, se mapeó la coordenada $\phi_1 = \text{HC}(5)\text{SC}$ con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p), la cual se encuentra activamente involucrada en el eclipsamiento en cuestión.

Lo anterior permitió identificar seis estados estacionarios de mínima energía, siendo el conformero más estable, con una abundancia poblacional del 47.72 %, diferente al determinado por difracción de rayos X, puesto que $\phi_1 = -21.3^\circ$ y $\phi_2 = -10.2^\circ$. No obstante, el segundo conformero más abundante, en un 39.40 %, corresponde al determinado por rayos X puesto que la magnitud de ϕ_1 y ϕ_2 se aproximan más a los datos experimentales, $+18.5^\circ$ y $+27.7^\circ$

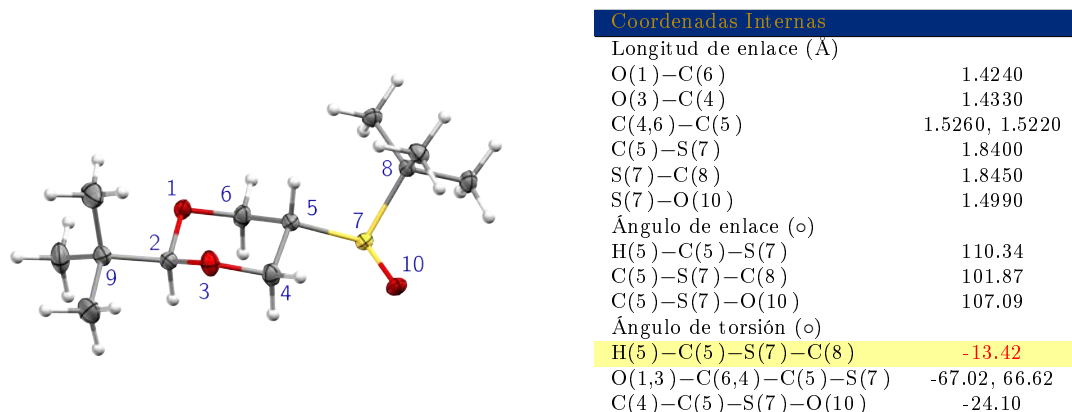


FIGURA 6.1.6: Análisis de rayos X del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano (*Trans*-4). Figura: Diagrama ORTEP de *Trans*-4 (Elipsoides térmicos a un nivel de probabilidad del 50 %, T = 150 K). Tabla: Datos correspondientes a los parámetros internos de la estructura.

respectivamente [ver Figura 6.1.7]. Por lo tanto, es admisible pensar que el mayor eclipsamiento en los segmentos HC(5)SC y C(4)C(5)SO(10) de la estructura determinada por rayos X, está asociado a efectos en la estructura cristalina, vía interacciones inter-moleculares.

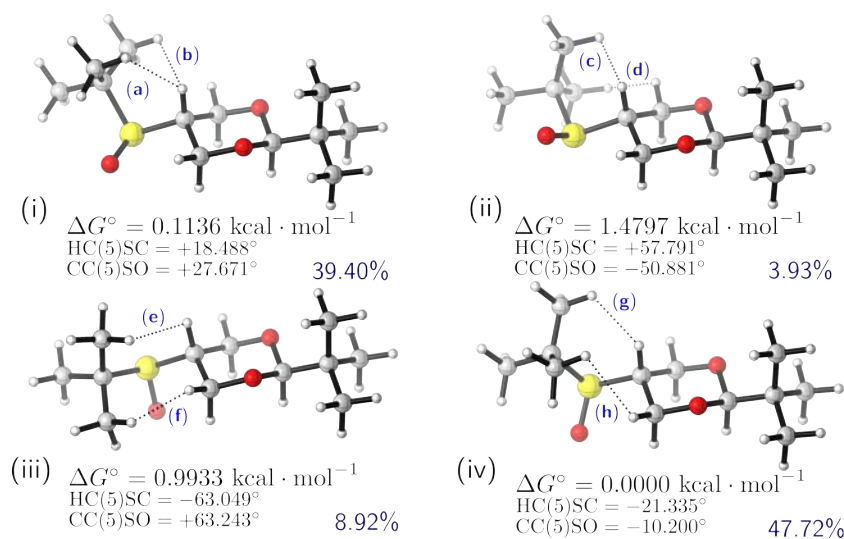


FIGURA 6.1.7: Conforméros del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano. Estructuras optimizadas al nivel de teoría empleado: M06-2X/6-311++G(2d,2p). Distancia entre hidrógenos: (a) 2.09490 Å; (b) 2.27495 Å; (c) 2.28482 Å; (d) 2.03027 Å; (e) 2.33425 Å; (f) 2.01705 Å; (g) 2.10934 Å y (h) 2.23976 Å.

Por la disposición de los conforméros más abundantes, (i) y (iv) de la Figura 6.1.7, fue posible establecer su presencia en solución, empleando experimentos NOESY-1D selectivos. Los cuales

muestran que al irradiar el grupo *tert*-butilo unido al átomo de azufre ($I_0 = 1.299$ ppm) la señal que se incrementa en un mayor grado, la de mayor integración (3.44), es la correspondiente al hidrógeno axial en la posición cinco, H(5), ver Figura 6.1.8(a). Lo anterior, es un modo cualitativo de comprobar que la abundancia poblacional obtenida a través de los cálculos teóricos, refleja la existencia de conformeros los cuales difieren en cierto grado a los derivados del análisis de rayos X. Por otra parte, al irradiar el grupo *tert*-butilo unido al átomo de carbono en posición dos, la señal cuya integración es mucho más grande que las restantes, es la correspondiente al hidrógeno axial en posición dos, ver Figura 6.1.8(b)

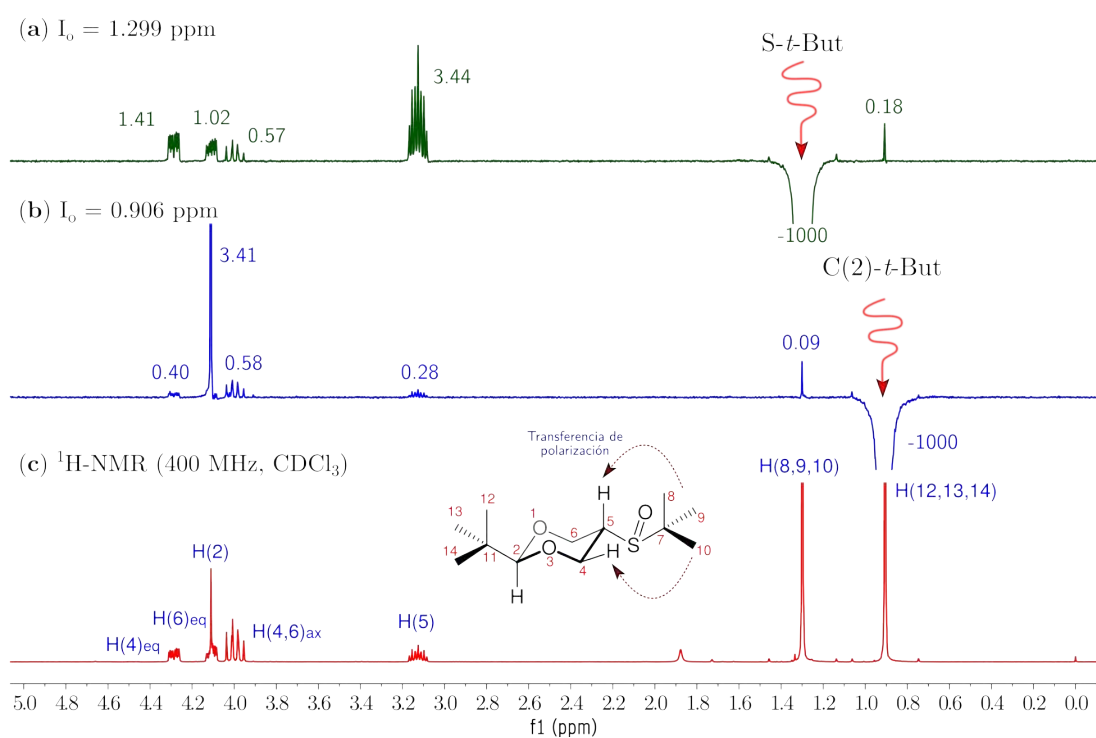
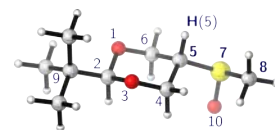


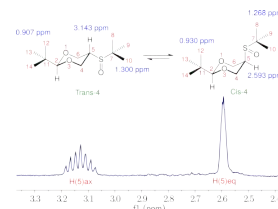
FIGURA 6.1.8: Espectros NOESY-1D del compuesto *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano. En el espectrómetro de 400 MHz en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Es de importancia puntualizar que el eclipsamiento en el sistema *Trans*-4 se encuentra altamente inducido por el tamaño del grupo alquilo unido al átomo de azufre, puesto que realizar el mismo análisis conformacional en el vacío, al nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p), para el *trans*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfinil)-1,3-dioxano (**Trans-7**) arroja que en el conformero más estable, con una abundancia poblacional del 62.62 %, el ángulo de torsión definido por los segmentos HC(5)SC y C(4)C(5)SO(10), tienen un valor de $+64.0^\circ$ y $+50.9^\circ$, respectivamente, por lo que es posible considerarlo como *alternado*.

Conformero más estable del sistema *Trans*-7.



Sometiendo el compuesto Trans-4 a $\text{BF}_3 \cdot \text{EtO}_2$ en CH_2Cl_2 , fue posible obtener el isómero axial del compuesto 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano, en un 58.16 %. La separación de los productos se logró empleando cromatografía en columna. No obstante, la calidad de los cristales del compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano (**Cis-5**) no permitió obtener la información de difracción de rayos X, por lo que fue necesario acudir a los datos previamente publicados, los cuales señalan que en estado sólido el sistema Cis-4 se encuentra eclipsado en el segmento HC(5)SC dado que $\phi_1 = +18.8^\circ$ (el ángulo de torsión definido por el segmento C(4)C(5)SO(10) tiene un valor de $+30.44^\circ$), [7] con relación al sistema Trans-4, el isómero axial se encuentra menos eclipsado.

 Espectro $^1\text{H-NMR}$
 Mezcla de isómeros


El análisis conformacional en el vacío permite identificar la existencia de cuatro estados estacionarios de mínima energía, entre los cuales, el conformero más estable y el de mayor abundancia poblacional (87.63 %), corresponde al identificado por difracción de rayos X, con la diferencia de que el eclipsamiento en el conformero en el vacío se encuentra menos eclipsado por $\phi_{1,\text{calc}} - \phi_{1,\text{exp}} = 4.2^\circ$, ver **Figura 6.1.9**.

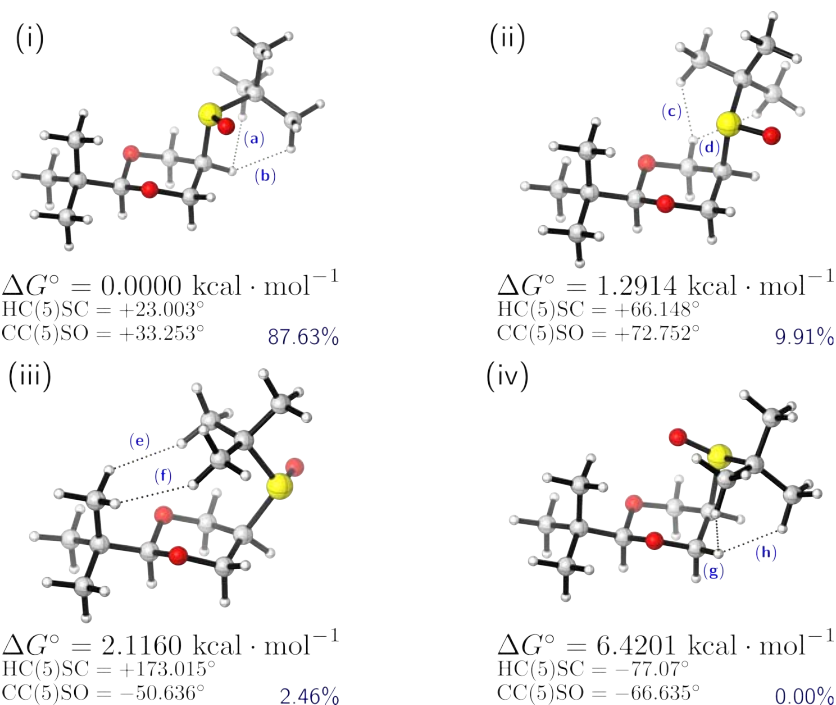


FIGURA 6.1.9: Conformeros del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano. Estructuras optimizadas al nivel de teoría empleado: M06-2X/6-311++G(2d,2p). Distancia entre hidrógenos: (a) 2.35690 Å; (b) 2.07885 Å; (c) 1.97660 Å; (d) 2.16288 Å; (e) 2.46640 Å; (f) 2.31492 Å; (g) 1.94965 Å y (h) 2.09427 Å.

El espectro NOESY-1D para Cis-4 generado al irradiar la señal correspondiente al grupo *tert*-butilo unido al átomo de azufre ($I_0 = 1.263$ ppm), permite confirmar la mayor abundancia del conformero (i), puesto que la integración de la señal del hidrógeno ecuatorial en posición cinco, H(5), es mayor por ejemplo a la del grupo *tert*-butilo unido al carbono en posición dos, es decir, esto confirma la menor abundancia del conformero (iii), ver Figura 6.1.10. Nótese que al igual que el sistema Cis-3, la preferencia conformacional es aquella en la cual el *tert*-butilo se orienta hacia fuera del anillo, reflejando la inestabilidad en términos energéticos, que se tiene al orientar el grupo *tert*-butilo sobre el anillo del 1,3-dioxano. Además, la ausencia poblacional del conformero (iv), es un reflejo del incremento energético que tiene lugar al colocar el átomo de oxígeno unido al átomo de azufre, hacia los oxígenos endocíclicos.

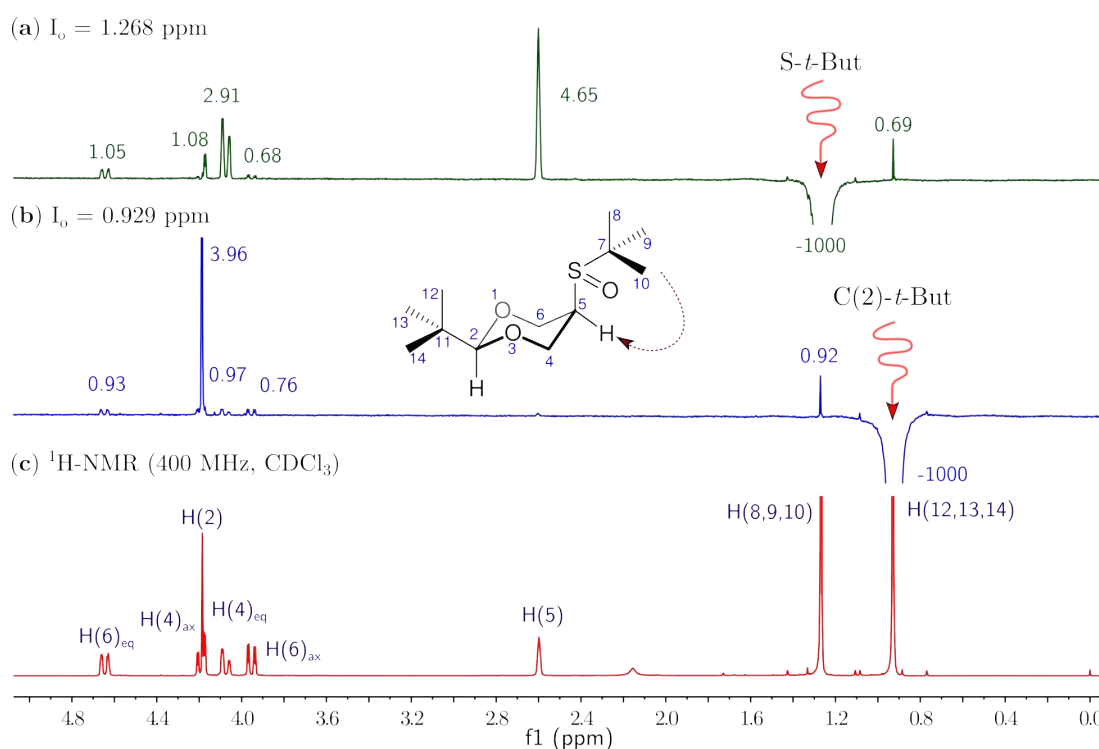
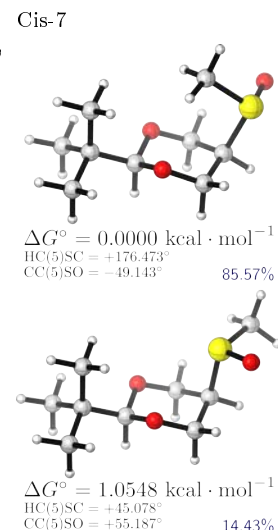


FIGURA 6.1.10: Espectros NOESY-1D del compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano. En el espectrómetro de 400 MHz en CDCl_3 a temperatura ambiente.

El análisis conformacional en el vacío, con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p), para el *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfinil)-1,3-dioxano (**Cis-7**) indicó que en el conformero más estable, en un 85.57% de abundancia, el metilo se orienta hacia el interior del anillo, mientras que

el segundo conformero (14.43 %) mantiene el metilo en la misma orientación del grupo *tert*-butilo en Cis-4, pero con la diferencia de que el segmento HC(5)SC se encuentra alternado ($\phi_1 = 45.078^\circ$) y no eclipsado.

Antes de proceder con la discusión del compuesto 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano, el cual es considerado el más controversial por mantener un mayor grado de eclipsamiento, es fundamental resaltar que los sistemas anteriores mantienen semejanza entre los datos experimentales vía experimentos NOESY-1D y NOESY-2D, además de difracción de rayos X, con el estado estacionario de mínima energía derivado de emplear métodos computacionales en el vacío. La única diferencia que se ha observado es que las estructuras obtenidas por difracción de rayos X cambian ligeramente a las estructuras optimizadas con el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p). Lo anterior, no implica que la aproximación teórica empleada no sea la adecuada, simplemente esa diferencia es admisible atribuirla al efecto que de las interacciones intra-moleculares en la estructura cristalina tienen sobre la geometría molecular.



6.1.3. 2-*tert*-Butil-5-(alquilsulfonyl)-1,3-dioxano

En los apéndices B.2 y B.3.6 se expone el procedimiento experimental que permitió obtener los diastereoisómeros *axial* y *ecuatorial* del 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. Ambos productos cristalizaron en hexano, por lo que fue posible realizar el análisis de rayos X. Con respecto al isómero ecuatorial se encontró que en el cristal adopta preferentemente una conformación *alternada*, lo cual difiere a los isómeros ecuatoriales de los sistemas anteriores, ver ángulos de torsión informados en la Figura 6.1.11.

El mapeo de la PEC, con respecto al segmento HC(5)SC, permitió localizar tres estados de mínima energía, donde el conformero más estable es posible considerarlo como *eclipsado* y no corresponde al derivado del análisis de rayos X, por lo que es admisible decir que en el cristal el sistema Trans-5 sufre un cambio en la preferencia conformacional. No obstante, el conformero cuya abundancia en vacío es de 17.42 % es más próximo al experimental [conformero (ii) en la Figura 6.1.12], aunque los valores de los ángulos de torsión en los segmentos HC(5)SC, C(4)C(5)SO y C(6)C(5)SO sean un poco diferentes, siendo lo anterior nuevamente, un indicativo del impacto que tienen las interacciones intra-moleculares en la red cristalina, sobre las coordenadas internas de la molécula.

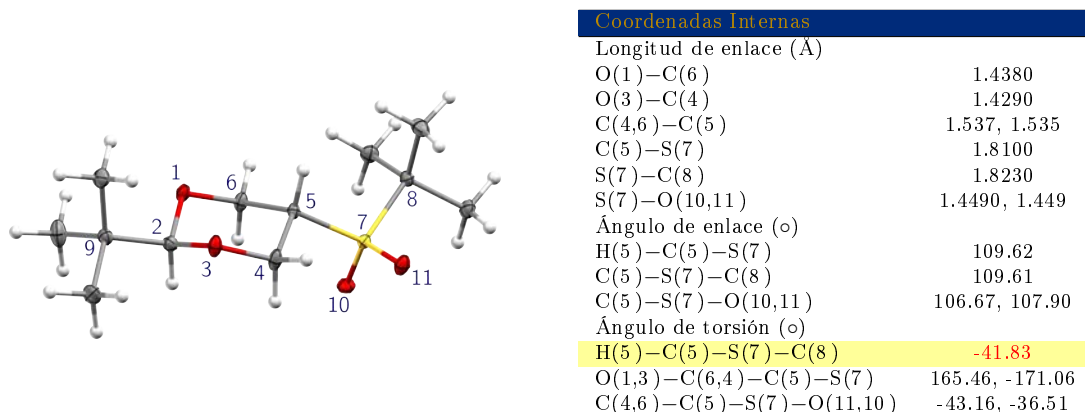


FIGURA 6.1.11: Análisis de rayos X del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano (*Trans*-5). Figura: Diagrama ORTEP de *Trans*-5 (Elipsoides térmicos a un nivel de probabilidad del 50 %, T = 100 K). Tabla: Datos correspondientes a los parámetros internos de la estructura molecular.

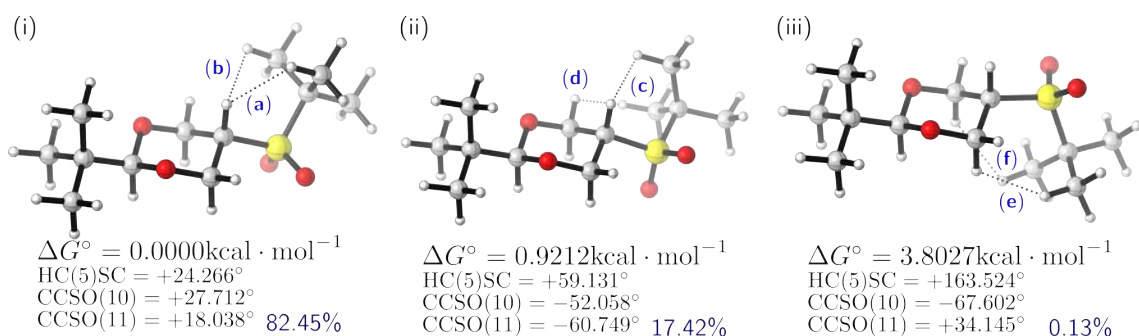


FIGURA 6.1.12: Confórmeros del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano. Estructuras optimizadas al nivel de teoría: M06-2X/6-311++G(2d,2p). Distancia entre hidrógenos: (a) 2.39021 Å; (b) 2.19067 Å; (c) 2.35616 Å; (d) 2.06416 Å; (e) 2.11390 Å y (f) 2.23498 Å.

Como se informa en la Figura 6.1.12 las distancias entre los hidrógenos del grupo *tert*-butilo unido al átomo de azufre y el hidrógeno axial en posición cinco H(5), los hidrógenos ecuatoriales y axiales es tal que fue posible observar el efecto nuclear Overhauser entre éstos protones y por ende confirmar la población conformacional derivada de los cálculos teóricos. Al irradiar la señal correspondiente a los hidrógenos del grupo *tert*-butilo ($I_0 = 1.420$ ppm) se observa incremento en la señal de los protones axiales, ecuatoriales así como del protón en posición cinco, lo que confirma la presencia de los tres confórmeros del sistema *Trans*-5. La integración de las señales refleja de forma cualitativa la mayor abundancia del confórmero (i) puesto que la integración de la señal del H(5) es mayor a la de los hidrógenos ecuatoriales, y es en ésta conformación donde se ve favorecido el efecto NOE entre el grupo *tert*-butilo y el H(5),

ver [Figura 6.1.13](#)

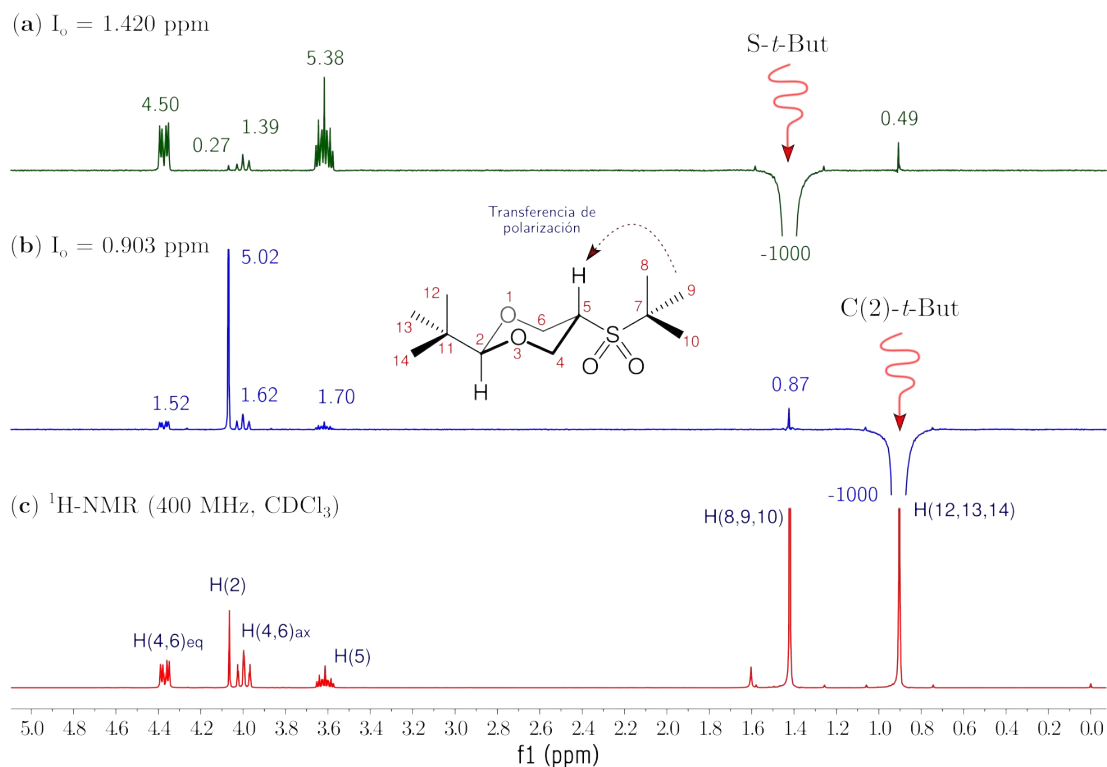
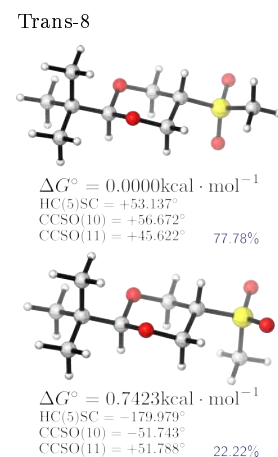


FIGURA 6.1.13: Espectros NOESY-1D del compuesto *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. En el espectrómetro de 400 MHz en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Nótese que en el sistema *Trans*-5 se aprecia un cambio conformacional, puesto que en el vacío y en solución el conformero más estable corresponde al eclipsado, mientras que en el cristal el sistema adopta preferentemente una conformación alternada. Por otro lado, al realizar el mapeo de la PEC con respecto al diedro definido por el segmento $\text{HC}(5)\text{SC}$ para el *trans*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano, se obtienen dos estados de mínima energía, ambos conformeros alternados. Siendo posible reafirmar, como se ha venido mencionando, que el grupo alquilo determina, vía repulsión entre el grupo alquilo y los metilenos endocíclicos, de alguna manera el grado de eclipsamiento.

Con relación al diastereoisómero axial o -*cis*, el análisis de difracción de rayos X muestra que este compuesto adopta una conformación con un alto grado de eclipsamiento, puesto que los ángulos de torsión definidos por los segmentos $\text{HC}(5)\text{SC}$, $\text{C}(6)\text{C}(5)\text{SO}(11)$ y $\text{C}(4)\text{C}(5)\text{SO}(10)$, ver tabla de la [Figura 6.1.14](#), poseen valores próximos a cero.



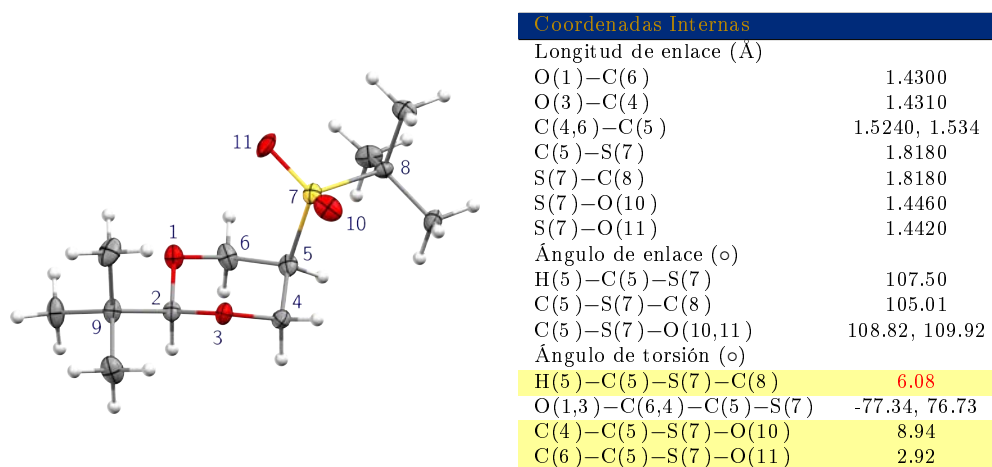


FIGURA 6.1.14: Análisis de rayos X del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano (Cis-5). Figura: Diagrama ORTEP de Cis-5 (Elipsoides térmicos a un nivel de probabilidad del 50 %, T = 100 K). Tabla: Datos correspondientes a los parámetros internos de la estructura molecular.

Al rotar el ángulo de torsión definido por el segmento HC(5)SC se genera la PEC, donde se identifican tres estados de mínima energía y tres estructuras de transición, mismos que dan origen al perfil de energías relativas que se muestra en el gráfico de la [Figura 6.1.15](#). En el conformero más estable, con una abundancia del 98.13 %, es en el cual el grupo *tert*-butilo se orienta al interior del anillo.ⁱⁱ Puesto que el conformero (i) es 2.97 kcal·mol⁻¹ menos estable que (iii), es admisible pensar que en el sistema Cis-5 es más favorable orientar el grupo *tert*-butilo hacia el anillo, que orientar los átomos de oxígeno correspondientes al grupo solfonyl hacia los oxígenos endocíclicos, ya que esto produce una mayor repulsión electrónica, lo anterior se ve reflejado de igual forma, en el conformero (ii) puesto que este mantiene uno átomo de oxígeno sobre el anillo del 1,3-dioxano, y es el menos estable (con una abundancia de solo el 0.10 %), ver la [Figura 6.1.15](#).

Como se precisó para los sistemas anteriores, existe paralelismo entre el conformero identificado por difracción de rayos X y el conformero más estable, o al menos un estado de mínima energía, determinado a través de cálculos teóricos, con pequeñas variaciones en la coordenada bajo cuestión. Por otra parte, para Cis-5 ninguno de los tres estados de mínima energía [ver (i), (ii) y (iii) en la [Figura 6.1.15](#)] corresponde al identificado por difracción de rayos X (ver [Figura 6.1.14](#)), puesto que la diferencia en los ángulos de torsión definidos por los segmentos

ⁱⁱNótese que en los sistemas Cis-3 y Cis-4 en el conformero más estable, el grupo *tert*-butilo se orientaba hacia fuera del anillo, ver [Figura 6.1.4](#) y [Figura 6.1.9](#).

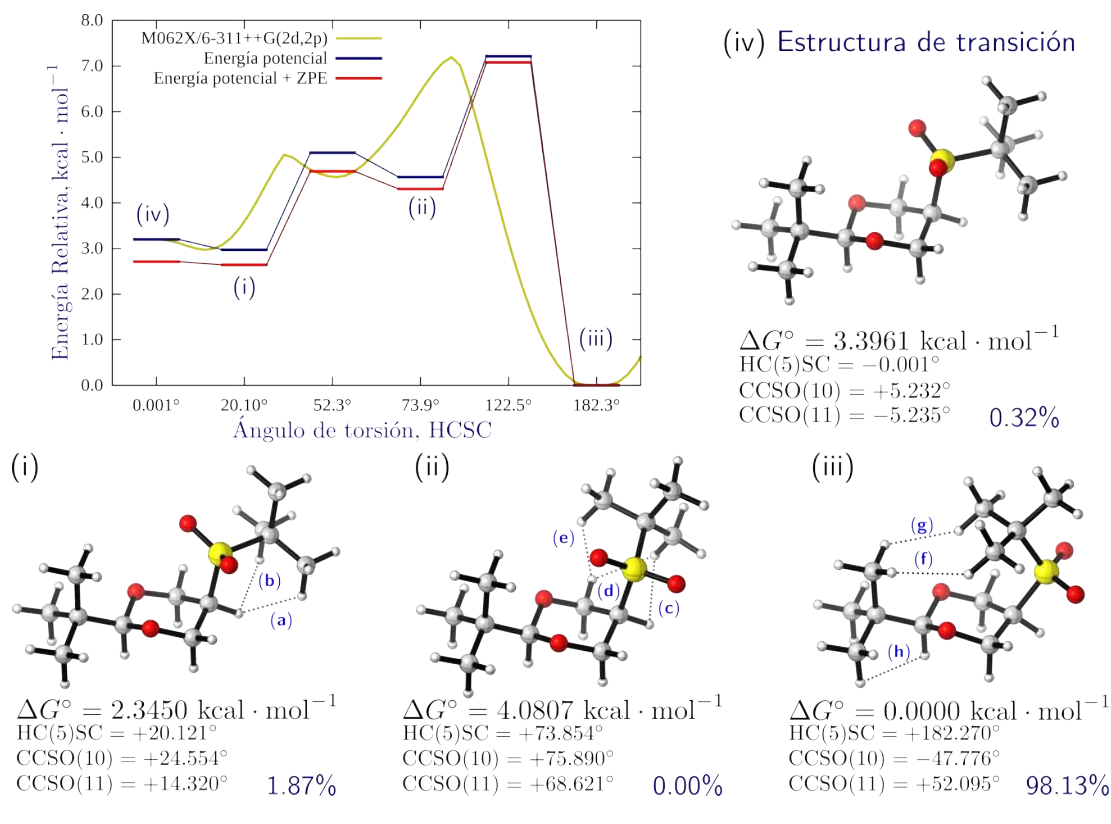


FIGURA 6.1.15: Conformémeros del cis-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. Estructuras optimizadas al nivel de teoría: M06-2X/6-311++G(2d,2p). Distancia entre hidrógenos: (a) 2.1366 Å; (b) 2.3279 Å; (c) 2.5877 Å; (d) 2.1267 Å; (e) 2.0108 Å; (f) 2.3312 Å; (g) 2.3911 Å y (h) 2.4811 Å.

de interés difieren considerablemente de las magnitudes derivadas del análisis de rayos X. No obstante, el conformémero perteneciente a una estructura de transición en el vacío, ver (iv) en la Figura 6.1.15, es mucho más próximo al derivado experimentalmente.

Es importante resaltar que la presencia de estructuras de estados de transición no está restringida, la única limitante radica en la curvatura asociada a los puntos sobre la PES que definen dichos estados estacionarios, dado que cualquier movimiento vibracional por ejemplo, inducirá el cambio estructural a uno de los estados de mínima energía vecino al estado de transición. Dado que en la estructura cristalina, las interacciones inter-moleculares restringen el movimiento, la rotación por ejemplo en el sistema Cis-5, es posible pensar en la presencia de dicho estado estacionario. Por tal motivo, lo que está gobernando y estabilizando al conformémero eclipsado son las interacciones inter-moleculares en la celda unitaria.

Empleando experimentos NOESY-1D fue posible confirmar que en solución el conformero predominante es el más estable según los cálculos teóricos, puesto que al irradiar la señal de los hidrógenos del grupo *tert*-butilo ($I_0 = 1.495$ ppm), la señal que se ve incrementada en muy mayor grado (por su integración de 2.00) es la de los hidrógenos del grupo *ter*-butilo unido al carbono en posición dos. Además, se observa incremento en la señal de los hidrógenos ecuatoriales y el hidrógeno en posición cinco, lo que refleja la presencia de las conformaciones correspondientes a los estados de mínima energía, ver [Figura 6.1.16](#).

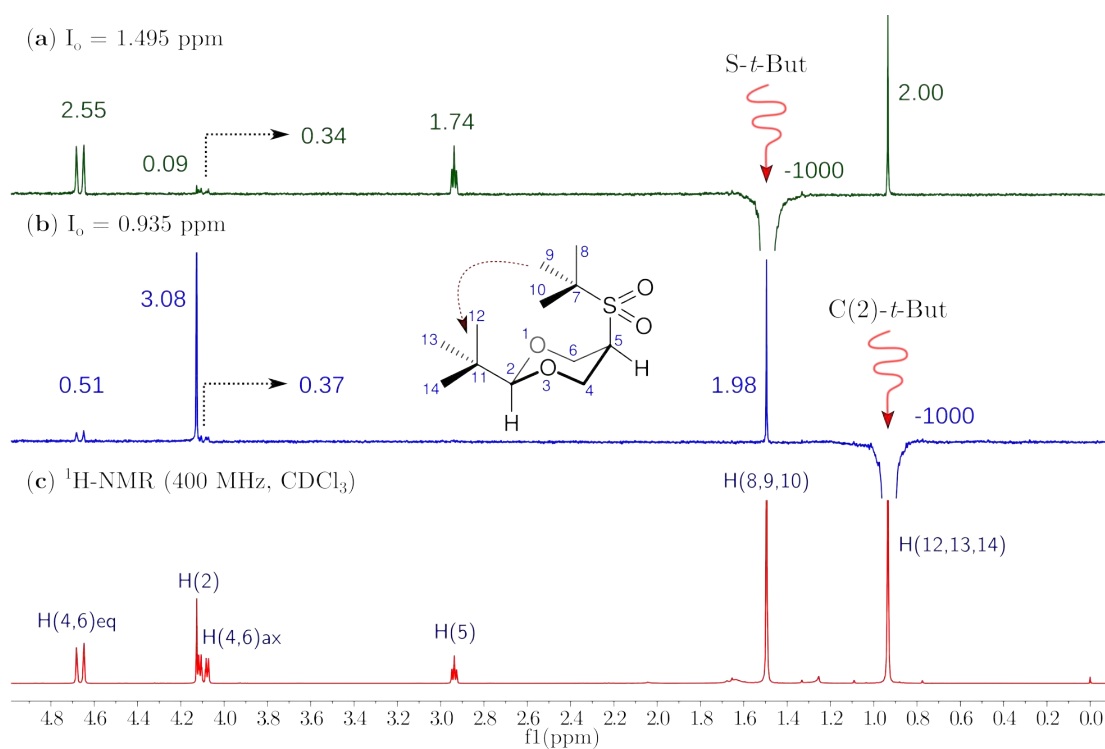


FIGURA 6.1.16: Espectros NOESY-1D del compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. En el espectrómetro de 400 MHz en CDCl_3 a temperatura ambiente.

Con la intención de confirmar si las intensidades de las señales en los espectros NOESY-1D son un reflejo de la abundancia conformacional, se compararon los espectros NOESY-1D de los sistemas *Cis*-4 y *Cis*-5, puesto que la orientación del grupo *tert*-butilo en el conformero más estable para *Cis*-4 se orienta hacia fuera del anillo, mientras que para *Cis*-5 se coloca sobre el anillo del 1,3-dioxano, por ende al irradiar la señal de los protones del grupo *tert*-butilo unido al átomo de azufre se obtuvo la integración de la señal incrementada de los hidrógenos del grupo *tert*-butilo, unido al carbono dos, de 1.97 para *Cis*-5 mientras que para *Cis*-4 solo fue del

0.27. Lo que refleja claramente la diferente disposición del grupo *tert*-butilo en el conformero más estable para ambos sistemas, ver [Figura 6.1.17](#).

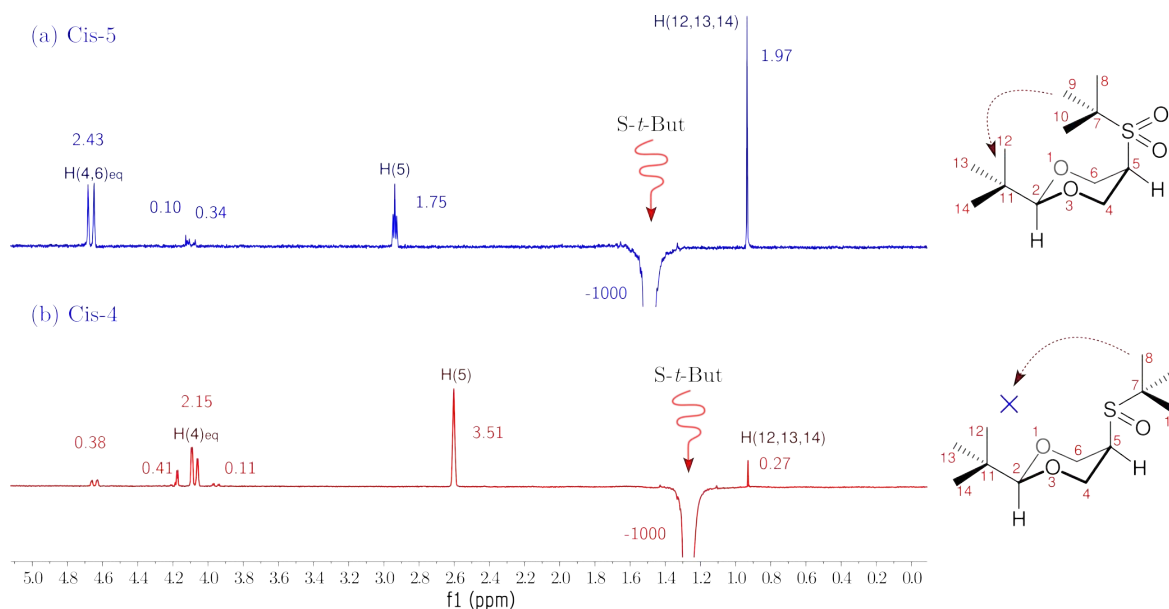
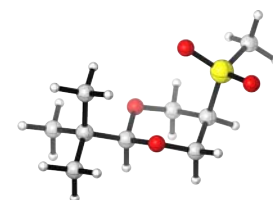


FIGURA 6.1.17: Comparación de espectros NOESY-1D del compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano y del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. En el espectrómetro de 400 MHz en CDCl_3 a temperatura ambiente.

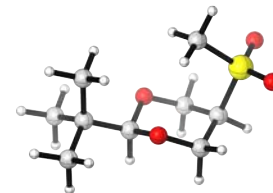
En los sistemas anteriores, reemplazar el grupo *tert*-butilo por metilo permitió comprobar que el eclipsamiento es producto, en un mayor grado, del tamaño del grupo alquilo unido al átomo de azufre. El estudio conformacional empleando el nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p), para el *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano (**Cis-8**), nuevamente confirma lo ya establecido en los casos anteriores, puesto que en el conformero más estable el grupo metilo se orienta al interior del anillo. Por otro lado, el conformero donde el grupo metilo se encuentra hacia fuera del anillo es posible clasificarlo como eclipsado, dada la magnitud del ángulo de torsión en cuestión, $\text{HC}(5)\text{SC} = 44.562^\circ$.

Para el sistema Cis-8 la preferencia conformacional es semejante que para el Cis-6 y Cis-7. No obstante, el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano adopta una conformación en el vacío, diferente a los sistemas Cis-3 y Cis-4, además de mantener una conformación diferente en el estado sólido. Para evaluar que determina la preferencia conformacional en los sistemas Cis-5 y Cis-8 se realizó el estudio de la densidad electrónica, empleando el esquema de la TQAIM.

Cis-8



$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= 6.3859 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \\ \text{HC}(5)\text{SC} &= +44.562^\circ \\ \text{CCSO}(10) &= +49.147^\circ \\ \text{CCSO}(11) &= +38.438^\circ \quad 0.01\% \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} \Delta G^\circ &= 0.0000 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \\ \text{HC}(5)\text{SC} &= +179.948^\circ \\ \text{CCSO}(10) &= -52.444^\circ \\ \text{CCSO}(11) &= +52.379^\circ \quad 99.99\% \end{aligned}$$

Con respecto al compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonil)-1,3-dioxano los gráficos moleculares resultantes de la integración realizada sobre la densidad electrónica (para los conformeros de mínima energía), revelan la existencia de trayectorias de enlace asociadas a interacciones *intra*-moleculares no covalentes de tipo van der Waals H – H y tipo puente de hidrógeno H ··· O, ver Figura 6.1.18. Una primer impresión, con la presencia de las trayectorias de enlace, es concluir que la preferencia conformacional podría estar regida por la mayor estabilidad que se logra con la existencia de dichas interacciones *intra*-moleculares, tal como se ha concluido en trabajos previos. [55]

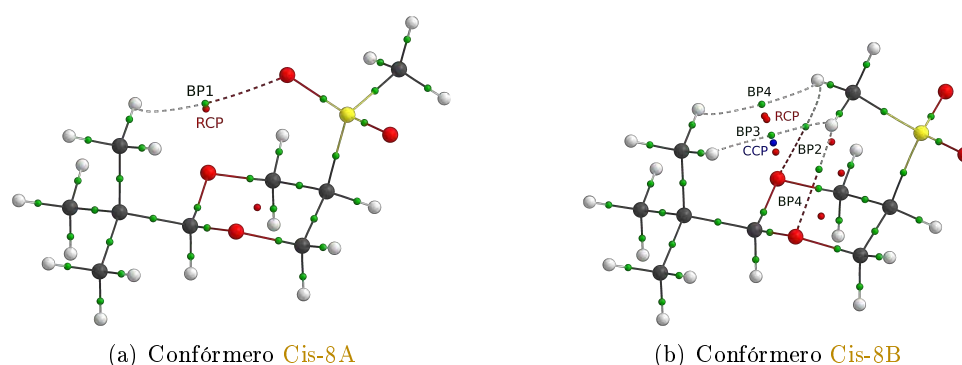


FIGURA 6.1.18: Diagramas Moleculares Resultantes de la Integración Sobre la Densidad para *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonil)-1,3-dioxano.

Sin embargo, analizando algunas propiedades topológicas, asociadas a los puntos críticos de dichas trayectorias, fue posible determinar su naturaleza y su posible contribución en la estabilidad estructural. En la Tabla 6.1.1 se informan algunas de las propiedades más relevantes.

TABLA 6.1.1: Propiedades topológicas de trayectorias de enlace para *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonil)-1,3-dioxano.

	BP	BPL, Å	$\rho(\mathbf{r})$	$ r_{\text{BCP}} - r_{\text{RCP}} , \text{Å}$	$\delta(\text{A}, \text{B})$	$\nabla^2 \rho(\mathbf{r})$	$\epsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$	H_{bcp}	$F_e(\text{A}, \text{B}), \text{nN}$
Cis-8A	BP1	1.6993	0.00320	0.1870	0.0087	0.0125	0.5944	0.00063	0.4532
	RCP	1.3968	0.01019	0.6079	0.0287	0.0341	0.3030	0.00102	0.8537
Cis-8B	BP2	1.3952	0.01022	0.6093	0.0288	0.0342	0.3009	0.00103	0.8553
	BP3	1.4177	0.00478	0.3652	0.0091	0.0155	0.3462	0.00072	0.6073
	BP4	1.4164	0.00479	0.3658	0.0091	0.0155	0.3418	0.00072	0.6081
	RCP								

$$\rho(\mathbf{r}) [=] \text{e/ua}^3 \text{ y } \nabla^2 \rho(\mathbf{r}) [=] \text{e/ua}^5.$$

Por la magnitud de la densidad en el punto crítico, el laplaciano de la densidad electrónica, además de la magnitud y el signo de la densidad de energía en el punto crítico, es posible clasificar a las interacciones intramoleculares como interacciones de *capa cerrada*. [56] Por otro lado, podemos observar que existe correlación entre la longitud de la trayectoria de enlace

con la fuerza de Ehrenfest entre los átomos interactuantes, es decir, entre mayor sea dicha fuerza la trayectoria de enlace es más corta, y por consiguiente es admisible pensar que dicha interacción es más fuerte. De igual forma, la estabilidad de las interacciones esta relacionada con la separación entre el BCP y el RCP, puesto que entre más grande es dicha separación se observa que es más fuerte la interacción.¹¹¹

De la información procedente de las propiedades topológicas sobre los puntos críticos de enlace, es admisible pensar que la contribución de las interacciones intra-moleculares no será la predominante. Para tal propósito se analizaron las contribuciones atómicas a la energía molecular, considerando a la molécula por fragmentos, y se determinaron los cambios ($\Delta\Phi = \Phi_{\text{Cis-8B}} - \Phi_{\text{Cis-8A}}$) en las componentes de la energía potencial de interacción [$V_{\text{en}} = V_{\text{en}}^{\circ} + V_{\text{en}}^e$, V_{nn} y V_{ee}], y la energía cinética, ver [Tabla 6.1.2](#)

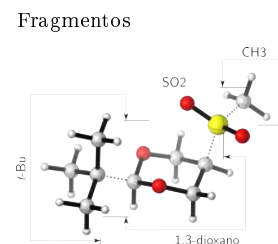


TABLA 6.1.2: Componentes escalados de la energía potencial para los conformeros del compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano (Cis-8). Los datos están en kcal·mol⁻¹.

Fragmento	$\Delta E = -\Delta T$	ΔV_{en}	ΔV_{ee}	$\Delta V_{\text{ee,C}}$	$\Delta V_{\text{ee,XC}}$	ΔV_{nn}	ΔV_{tot}
1,3-dioxano	2.9033	-382.9733	85.2880	86.0035	-0.7155	303.4920	5.8067
<i>t</i> -Bu	-3.4650	602.6115	-483.7581	-481.8252	-1.9329	-125.7833	-6.9299
SO ₂	-10.8971	14254.1143	-7129.4187	-7119.9634	-9.4553	-7146.4899	-21.7943
CH ₃	5.6101	-13935.9995	7011.7171	7003.8126	7.9045	6935.5027	11.2203
Total	-5.8486	537.7530	-516.1718	-511.9726	-4.1992	-33.2785	-11.6972

De los resultados anteriores se observa que al pasar de la conformación que mantiene el grupo metilo hacia fuera del anillo, ver [Figura 6.1.18\(a\)](#), a la conformación donde el grupo metilo se coloca sobre el anillo del 1,3-dioxano, ver [Figura 6.1.18\(b\)](#), los fragmentos SO₂ y *t*-Bu ($\Delta E = -10.90$ y -3.46 kcal·mol⁻¹, respectivamente) son los que confieren una mayor estabilidad al conformero **Cis-8B**, puesto que los fragmentos 1,3-dioxano y el CH₃ aumentan su energía. Lo anterior, es un indicativo que tales interacciones intra-moleculares no son las de mayor peso en determinar la preferencia conformacional, puesto que los fragmentos involucrados no se ven favorecidos en términos energéticos. Nótese que la participación de las interacciones intra-moleculares se ve reflejada en el término de energía potencial ΔV_{en} , puesto que tanto para el fragmento 1,3-dioxano como el CH₃, se ve favorecido. Sin embargo no es suficiente como para sobrepasar la repulsión electrónica y nuclear.

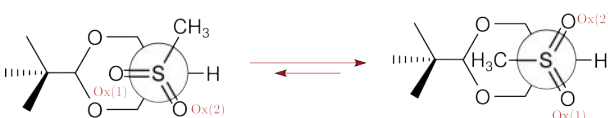
Es importante advertir que sin considerar la contribución a la estabilidad que se gana a través del grupo *t*-Bu [$\Delta E(t\text{-Bu}) = -3.46$ kcal·mol⁻¹], el ΔE_{mol} sería de -2.38 kcal·mol⁻¹, lo cual

¹¹¹Dada la curvatura asociada a un BCP y a un RCP, cuando las coordenadas espaciales de estos puntos coinciden, se dice que ambos puntos críticos coalescen y la interacción desaparece.

indica que el conformero Cis-8B es $2.38 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ más estable que el conformero Cis-8A. Es posible atribuir la mayor estabilidad de Cis-8B al fragmento SO_2 , por lo que ¿Cuál es el origen de la mayor contribución del fragmento SO_2 en la estabilidad?

Para responder a la pregunta anterior se analizaron las componentes de la energía potencial de interacción (ΔV_{en}) y de repulsión (ΔV_{ee} y ΔV_{nn}) para los átomos que integran el fragmento SO_2 , ver [Tabla 6.1.3](#). De lo anterior resultó que el término de la energía potencial de atracción (el único que contribuye a la estabilidad), no se ve favorecido al pasar de Cis-8A a Cis-8B (puesto que el ΔV_{en} es positivo para los tres átomos). Sin embargo, con relación a los términos repulsivos de la energía potencial se observa que los cambios de energía son negativos, lo que implica una disminución en la repulsión electrónica y nuclear al pasar del conformero menos estable (Cis-8A), al más estable (Cis-8B).

TABLA 6.1.3: Componentes escalados de la energía potencial del fragmento SO_2 en el compuesto *cis*-2-*tert*-butil-5-(metilsulfonyl)-1,3-dioxano (Cis-8). Los datos están en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$.



Átomo	ΔV_{en}	ΔV_{ee}	ΔV_{nn}	ΔV_{rep}	ΔV_{tot}
S	777.4433	-397.8039	-414.5639	-812.3678	-34.9245
Ox(1)	11897.9684	-5948.6772	-5938.5726	-11887.2498	10.7186
Ox(2)	1578.7027	-782.9376	-793.3534	-1576.2910	2.4117
Total	14254.1143	-7129.4187	-7146.4899	-14275.9086	-21.7943

La mayor estabilidad del fragmento SO_2 en el conformero Cis-8B se debe al átomo de azufre, puesto que es $34.92 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$ más estable en Cis-8B. Sin embargo, en esta conformación los átomos de oxígeno se desestabilizan, siendo el oxígeno denotado como Ox(1) sobre el cual se tiene un mayor efecto. Por los términos de la energía potencial, es posible decir que la menor estabilidad en Cis-8B del Ox(1) y Ox(2) se debe a una reducción del potencial de interacción atractiva. Puesto que aunado a que en Cis-8B el término de ΔV_{rep} es negativo (menor repulsión) la magnitud del ΔV_{en} es mayor que cero [$\Delta V_{\text{en}} = \Delta V_{\text{en,Cis-8B}} - \Delta V_{\text{en,Cis-8A}}$], lo que expresa que el potencial de atracción es más favorable en Cis-8A, es decir $\Delta V_{\text{en,Cis-8B}} > \Delta V_{\text{en,Cis-8A}}$, en un mayor grado para Ox(1), puesto que $\Delta V_{\text{tot,Ox(1)}} > \Delta V_{\text{tot,Ox(2)}}$ como consecuencia de la interacción $\text{O} \cdots \text{H}$ definida por la trayectoria de enlace en el gráfico molecular ilustrado en la [Figura 6.1.18\(a\)](#).

Como se indicó en el párrafo anterior, es el átomo de azufre el que rige la preferencia conformacional. Su alta estabilidad en términos energéticos está asociado a la menor repulsión nuclear

y electrónica a la cual el átomo de azufre está sometida en el conformero Cis-8B. De manera general se observa, en Cis-8B, un incremento en el promedio de densidad electrónica $[N(S)]$ sobre la cuenca atómica, además los índices $\delta(\text{CH}_3|\text{S})$ y $\delta(\text{CH}|\text{S})$ al parecer favorecen dicho incremento de densidad. Finalmente, la acumulación de densidad electrónica $[\rho(\mathbf{r}_{\text{BCP}})]$ sobre los puntos críticos es mayor en Cis-8B sobre los enlaces S-CH₃ y S-CH, ver Figura 6.1.19.

Finalmente, es relevante precisar que el análisis de la densidad no predice ninguna interacción entre los átomos de oxígeno unidos al átomo de azufre, con los carbonos de los metilenos endocíclicos ($\text{O}^- \cdots \text{CH}_2^+$), tal como se plantea en los modelos previamente postulados. ??

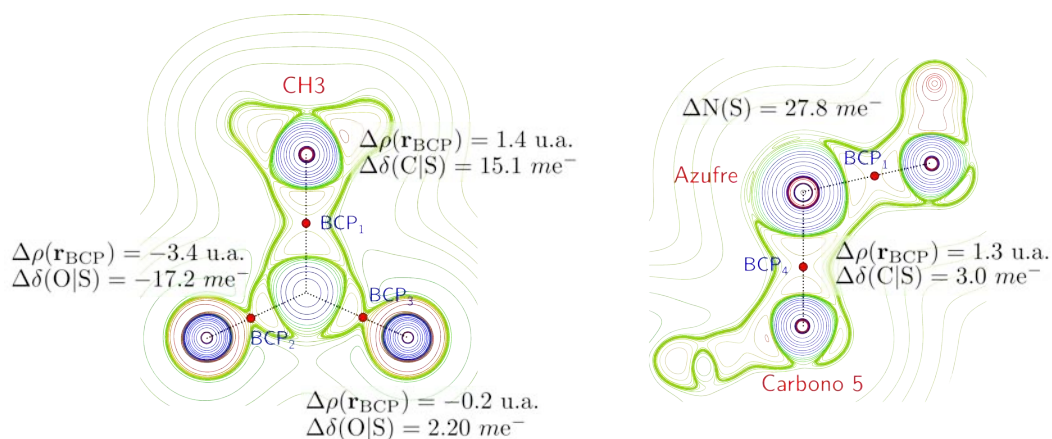


FIGURA 6.1.19: Curvas de contorno del $\nabla^2\rho(\mathbf{r})$ sobre el fragmento SO_2 . Los valores del $\Delta\Phi$ resultan de restar a los valores en el conformero Cis-8B los del conformero Cis-8A.

6.2. Efecto del empaquetamiento cristalino sobre el eclipsamiento en el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano

La integración de la densidad electrónica para los conformeros de mínima energía de Cis-5 [ver Figura 6.1.15], permitió evaluar las energías atómicas, y de esta forma obtener las energías de los fragmentos definidos.^{iv} Los gráficos moleculares para Cis-5, advierten la existencia de trayectorias de enlace en los tres conformeros, las cuales corresponden a interacciones intramoleculares, del tipo $\text{H} \cdots \text{H}$ y $\text{O} \cdots \text{H}$, ver Figura 6.2.1.

^{iv}Se consideraron los mismos fragmentos que para el sistema Cis-8, con la diferencia que para este caso en lugar de ser el fragmento metilo CH_3 será el *tert*-butilo (*t*-Bu).

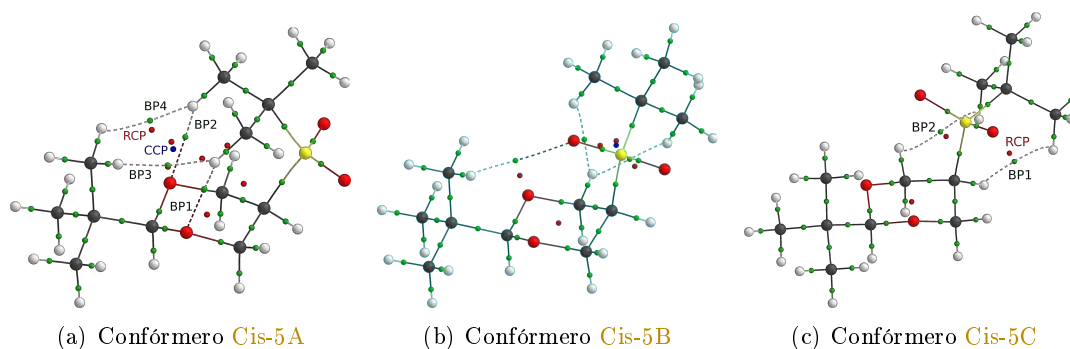


FIGURA 6.2.1: Gráficos moleculares para los conforméros del cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonyl)-1,3-dioxano.

Por la magnitud de las propiedades topológicas sobre los puntos críticos es admisible decir que las trayectorias de enlace definen interacciones del tipo capa cerrada, ver [Tabla 6.2.1](#).

TABLA 6.2.1: Propiedades topológicas de las trayectorias de enlace para cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonyl)-1,3-dioxano.

	BP	BPL, Å	$\rho(\mathbf{r})$	$ r_{BCP} - r_{RCP} , \text{Å}$	$\delta(A,B)$	$\nabla^2\rho(\mathbf{r})$	$\varepsilon = \frac{\lambda_1}{\lambda_2} - 1$	H_{bcp}
Cis-5A	BP1	2.3019	0.0100	0.3064	0.0214	0.0332	0.9253	0.00126
	BP2	2.8485	0.0065	0.1339	0.0087	0.0230	1.0985	0.00103
Cis-5B	BP1	2.9632	0.0047	0.4165	0.0137	0.0168	0.0137	0.0007
	BP2	2.0967	0.0121	0.8322	0.0243	0.0398	0.0243	0.00140
	BP3	2.2183	0.0096	0.6895	0.0210	0.0308	0.0210	0.00011
Cis-5C	BP1	2.2786	0.0149	1.0867	0.0509	0.0522	0.0767	0.00143
	BP2	2.2745	0.0152	1.0553	0.0515	0.0527	0.0676	0.00141
	BP3	2.4572	0.0050	0.0419	0.0114	0.0164	7.7368	0.00070
	BP4	2.4060	0.0059	0.2886	0.0127	0.0188	0.4446	0.00078

Nuevamente, como se efectuó para el sistema Cis-8, determinar las componentes de la energía potencial permitió conocer que fragmentos contribuyen a la menor estabilidad del conformero Cis-8C, con respecto al mínimo en el vacío (Cis-8A), y de este modo definir que factor debe vencer las interacciones inter-moleculares en la estructura cristalina para adoptar la conformación eclipsada. De acuerdo a los resultados, los fragmentos detonados como 1,3-dioxano y S-*t*-Bu, se estabilizan al pasar de la conformación Cis-5A a la Cis-5C, lo anterior como producto del menor potencial de repulsión en la conformación final. Por otro lado, son los fragmentos C-*t*-Bu y SO₂, los que confieren mayor estabilidad al conformero Cis-5A, o bien los que originan el incremento de energía al pasar de la conformación más estable, a la que más se aproxima a la conformación eclipsada. Nótese que, si omitimos en (iii), la contribución del fragmento C-*t*-Bu SO₂ al incremento de energía, resulta que dicha rotación provocaría un

aumento energético de $0.74 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, lo que indica claramente que el fragmento SO_2 es el que rige la preferencia conformacional, ver [Tabla 6.2.2](#)

Tabla 6.2.2: Propiedades topológicas de las trayectorias de enlace para cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. (i) Cis-A \rightarrow Cis-B, (ii) Cis-B \rightarrow Cis-C y Cis-A \rightarrow Cis-C. Los resultados se informan en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$. $\Sigma \equiv$ Fragmento.

	Σ	$\Delta E = -\Delta T$	ΔV_{en}	$\Delta V_{\text{en}}^{\circ}$	ΔV_{ee}	ΔV_{nn}	ΔV_{rep}	ΔV_{tot}
(i)	1,3-dioxano	-8.1650	-406.0126	109.0480	279.8908	109.7918	389.6826	-16.3300
	C- <i>t</i> -Bu	2.5236	-389.5873	9.1306	349.5000	45.1347	394.6346	5.0473
	SO_2	8.3089	-19970.0665	194.6675	10011.3315	9975.3527	19986.6842	16.6177
	S- <i>t</i> -Bu	0.8721	20405.4088	49.5374	-10290.6131	-10113.0514	-20403.6645	1.7443
	Total	3.5397	-360.2576	362.3835	350.1091	17.2278	367.3369	7.0793
(ii)	1,3-dioxano	-0.2045	4106.7640	16.9257	-1999.7063	-2107.4666	-4107.1729	-0.4089
	C- <i>t</i> -Bu	-0.3463	6741.2224	-6.1655	-3345.7372	-3396.1777	-6741.9149	-0.6925
	SO_2	3.6886	-1908.0650	43.9771	940.5897	974.8525	1915.4422	7.3772
	S- <i>t</i> -Bu	-3.7610	12309.1753	-22.3674	-6187.8582	-6128.8391	-12316.6973	-7.5220
	Total	-0.6232	21249.0967	32.3699	-10592.7120	-10657.6310	-21250.3429	-1.2463
(iii)	1,3-dioxano	-8.3695	3700.7514	125.9736	-1719.8155	-1997.6748	-3717.4903	-16.7389
	C- <i>t</i> -Bu	2.1774	6351.6351	2.9651	-2996.2372	-3351.0430	-6347.2803	4.3548
	SO_2	11.9975	-21878.1315	238.6446	10951.9212	10950.2052	21902.1264	23.9949
	S- <i>t</i> -Bu	-2.8889	32714.5841	27.1701	-16478.4713	-16241.8906	-32720.3618	-5.7778
	Total	2.9165	20888.8390	394.7534	-10242.6028	-10640.4032	-20883.0060	5.8330

Considerando únicamente el proceso (iii) y los cambios de energía potencial correspondientes a los átomos que componen al fragmento SO_2 , se observa que los átomos de oxígeno se estabilizan en -1.78 y $-4.60 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, mientras que el átomo de azufre incrementa su energía en $18.37 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, dando la suma el resultado informado en la [Tabla 6.2.2\(iii\)](#). El origen de dicho incremento esta asociado al incremento en la energía potencial de repulsión nuclear y electrónica y la disminución de la energía potencial de atracción, en la conformación Cis-8C.

Con base en los resultados anteriores y considerando que la menor estabilidad del conformero eclipsado (determinado vía difracción de rayos X) tendrá origen en la mayor repulsión nuclear y electrónica que el átomo de azufre experimenta en ésta conformación, resultó de importancia incluir la contribución del efecto de empaquetamiento cristalino, vía las interacciones intermoleculares, en la energía molecular y de este modo definir cuan estable es la conformación eclipsada sobre la más estable, según los cálculos teóricos en el vacío. Para tal propósito, se llevaron a cabo cálculos teóricos en CRYSTAL 14, empleando dos niveles de teoría: (1) M06-2X/POB-pVTZ y el (2) (B3LYP + Grimme)/POB-pVTZ^v, los resultados de este último se informan entre paréntesis. El primer paso consistió en optimizar el conjunto de parámetros $\{\mathbf{a}, \mathbf{b}, \mathbf{c}, \beta\}$ del sistema cristalino y las coordenadas fraccionarias de la porción asimétrica $\{X, Y, Z\}$, restringiendo únicamente la simetría del sistema. Como se puede observar, los

^vEl segundo nivel de teoría incluye el factor de corrección de Grimme, el cual mejora la descripción de efectos dispersivos.

parámetros de celda no cambian demasiado con respecto a los experimentales, razón por la que es posible emplear estos niveles de teoría en el cálculo de energías. Además, el proceso de optimización conduce a un mayor eclipsamiento en la estructura molecular con respecto al dato experimental, ver $\{\phi_1, \phi_2, \phi_3\}$ en ver [Tabla 6.2.3](#).

TABLA 6.2.3: Resultados de cálculos teóricos en Crystal 14 para el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. La base empleada fue la POB-pVTZ.

Resultados de optimización				Cálculo de energías		
Parámetro	Exp.	M06-2X	B3LYP + Grimme	Energía	M06-2X	B3LYP + Grimme
a , Å	22.8469	22.2260	22.2977	$E_{\text{mol,Gas}}^1$	-1170.3813	-1170.2901
a , Å	5.9529	5.6558	5.7347	$E_{\text{mol,Gas}}^2$	-1170.3710	-1170.2774
a , Å	10.4118	10.0049	9.6365	$E_{\text{mol,Gas}}^3$	-1170.3664	-1170.2027
β , °	96.6100	94.3165	96.2946	E_{Cristal}	-2340.8630	-2340.7341
ϕ_1 , °	6.0800	3.7800	-0.4300	ΔE_{Conf}	6.4383	7.9180
ϕ_2 , °	8.9400	6.2300	0.7200	ΔE_{rIj}	2.8588	46.9078
ϕ_3 , °	2.9200	0.4500	-4.7600	$\Delta E_{\text{Cohesión}}$	-40.8151	-103.1508

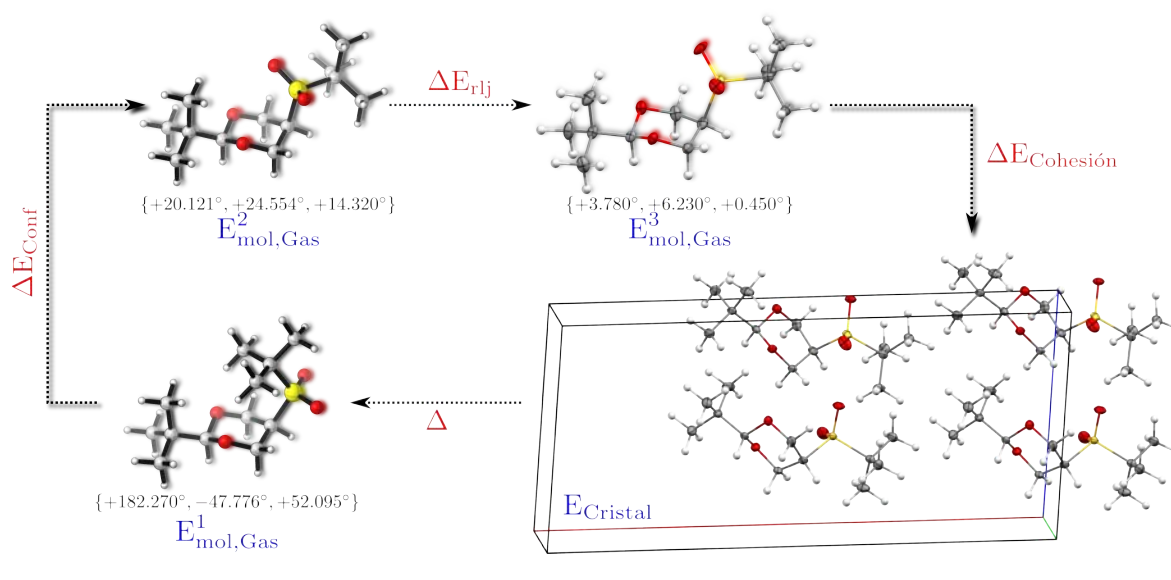
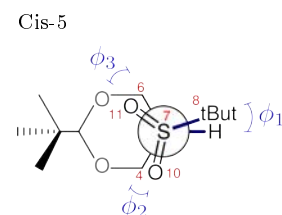


FIGURA 6.2.2: Cambio conformacional en el proceso de cristalización del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano. Los valores entre llaves corresponde a los ángulos de torsión $\{\phi_1, \phi_2, \phi_3\} \equiv \{\text{HCSC}, \text{CCSO}(10), \text{CCSO}(11)\}$.

El proceso descrito a continuación se representa en la [Figura 6.2.2](#) y los datos se enlistan en la [Tabla 6.2.3](#). Partiendo del sistema no interactuante, el cambio conformacional necesario para adoptar la conformación que el sistema Cis-5 mantiene en la estructura cristalina requiere en principio $\Delta E_{\text{Conf}} = 6.44$ (7.92) $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$,^{vi} más una magnitud de $\Delta E_{\text{rIj}} = 2.86$ (46.91) $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ asociado a la deformación que el estado de mínima energía más próximo al eclipsamiento sufre para adoptar la conformación eclipsada. En total este proceso requiere de $\Delta E_{\text{Conf}} =$

^{vi}El valor entre paréntesis corresponde al resultante de emplear el nivel (B3LYP + Grimme)/POB-pVTZ.

9.30 (54.83) kcal · mol⁻¹ para mantenerse en el vacío con esa conformación. Puesto que esta conformación únicamente se aprecia en la estructura cristalina, es importante tomar en cuenta la contribución del conjunto de interacciones inter-moleculares, vía la energía de cohesión,^{vii} la cual para el presente sistema resultó ser de $\Delta E_{\text{Cohesión}} = -40.82$ (-103.15) kcal · mol⁻¹. El resultado anterior, es la contribución de las interacciones inter-moleculares por molécula en la celda unitaria. En otras palabras, el incremento en energía necesario para llevar al sistema no interactuante a la conformación eclipsada, se ve compensado y superado por la estabilidad que gana, vía las interacciones inter-moleculares, siendo la energía molecular en la estructura cristalina de $\Delta E_{\text{mol,cristal}} = -31.52$ (-48.32) kcal · mol⁻¹ con respecto a la conformación más estable en fase gas.

^{vii}Energía de cohesión: $\Delta E_{\text{Conf}} = \frac{E_{\text{cristal}}}{N} - E_{\text{mol,Gas}}^3$.

Capítulo 7

Conclusiones

La obtención de los compuestos 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano, 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano y el 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano se consiguió en buenos rendimientos (ver apéndice B), siendo posible obtener datos experimentales de difracción de rayos X y de esta forma definir la preferencia conformacional de los sistemas en estado sólido. Además, los experimentos NOESY-1D y NOESY-2D de resonancia magnética nuclear, aportaron información referente a la presencia de los confórmeros derivados del estudio teórico al nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p).

El análisis teórico del sistema 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol, reveló que el eclipsamiento es producto de la formación de interacciones intra-moleculares, las cuales se caracterizaron a través del análisis de la densidad electrónica. Éste efecto intra-molecular, maximiza el potencial de interacción atractivo sobre al átomo de azufre, el cual es el que rige la preferencia conformacional. No obstante, dichas interacciones intra-moleculares en fase condensada, se ven superadas por las interacciones inter-moleculares (reflejado en la energía de cohesión), lo que conduce a un cambio en la preferencia conformacional y por ende a un menor grado de eclipsamiento.

Se localizaron los confórmeros eclipsados en los sistemas 1,3-dioxano-2,5-disustituido empleando cálculos teóricos. No obstante, comparando dichas conformaciones con las derivadas de experimentos de difracción de rayos X, es admisible atribuir al empaquetamiento como el responsable del mayor eclipsamiento en las estructuras determinadas experimentalmente. Por otro

lado, el estudio de la densidad electrónica en el vacío para el sistema *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano, permitió establecer que la preferencia conformacional es conducida por el átomo de azufre. La conformación altamente eclipsada, derivada de experimentos de difracción de rayos X, corresponde a una estructura de transición en el vacío. Sin embargo, su presencia en la estructura cristalina, se debe por un lado a la restricción del movimiento vibracional y rotacional en el segmento HCSC, y a la estabilidad estructural que se gana con esta conformación dadas las interacciones inter-moleculares, mismas que se ven reflejadas en la energía de cohesión.

Apéndice A

Estudio de los Compuestos

1,3-Propanodiol-2-Sustituídos

A.1. 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol

A.1.1. Cargas en las cuencas atómicas

TABLA A.1.1: Cargas en las cuencas atómicas de los conformeros del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol.

Átomo	2A	2B	2C	Átomo	2A	2B	2C
C(2)	-0.0579	-0.0586	-0.0626	H(8b)	-0.0139	-0.0089	-0.0084
H(2)	0.0221	0.0032	0.0061	C(10)	0.0570	0.0573	0.0566
C(3)	0.5778	0.5584	0.5848	H(10)	-0.0064	-0.0042	-0.0035
H(3) _{proS}	-0.0162	-0.0076	-0.0236	H(10)	-0.0093	-0.0114	-0.0132
H(3) _{proR}	0.0046	0.0106	0.0087	H(10)	-0.0064	-0.0057	-0.0057
C(1)	0.5780	0.5744	0.5542	C(9)	0.0616	0.0635	0.0653
H(1) _{proS}	0.0046	0.0273	-0.0092	H(9c)	-0.0142	-0.0131	-0.0175
H(1) _{proR}	-0.0163	-0.0173	0.0022	H(9b)	-0.0139	-0.0050	-0.0016
S(4)	-0.0927	-0.0685	-0.0416	H(9a)	0.0016	-0.0243	-0.0244
C(5)	-0.0139	-0.0155	-0.0176	O(6)	-1.1208	-1.1236	-1.1277
C(8)	0.0615	0.0618	0.0632	H(6)	0.5725	0.5717	0.5823
H(8c)	-0.0142	-0.0166	-0.0136	O(7)	-1.1208	-1.1056	-1.1353
H(8a)	0.0015	-0.0070	-0.0239	H(7)	0.5725	0.5637	0.6054

A.1.2. Análisis de densidad electrónica

El promedio de densidad electrónica se expresa de la forma:

$$N(\alpha) = \lambda(\alpha) + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{i=1}^{\beta} \delta(\Omega_{\alpha}|\Omega_i)}_{\delta_{\text{cov}}(\Omega_{\alpha}|\Omega_{\beta})} + \underbrace{\frac{1}{2} \sum_{j=1}^{\kappa} \delta(\Omega_{\alpha}|\Omega_j)}_{\delta_{\text{no-cov}}(\Omega_{\alpha}|\Omega_{\kappa})} \quad (\text{A.1})$$

El término $\delta_{\text{cov}}(\Omega_{\alpha}|\Omega_{\beta})$ esta asociado a la deslocalización de α con los átomos a los cuales está unido de forma covalente (átomos β), mientras que el término $\delta_{\text{no-cov}}(\Omega_{\alpha}|\Omega_{\kappa})$ hace referencia a la deslocalización de α con el resto de átomos (átomos κ), siendo este ultimo afectado por la presencia de interacciones *intra*-moleculares. El análisis consideró como conformero de referencia al 2A y se evaluaron los cambios implicados sobre las variables mencionadas al pasar de esta conformación a la 2B y 2C.

TABLA A.1.2: Análisis poblacional para los conformeros del 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol. Cambios conformacionales: (a) 2A \rightarrow 2B; (b) 2A \rightarrow 2C. ^a

		$\Delta N(\alpha)$	$\Delta \lambda(\alpha)$	$\Delta \delta(\text{total})$	$\Delta \delta_{\text{cov}}(\Omega_{\alpha} \Omega_{\beta})$	$\Delta \delta_{\text{no-cov}}(\Omega_{\alpha} \Omega_{\kappa})$	Δv
S(4)	a	-24.2298	-8.7358	-15.4940	5.5123	-21.0063	2.8816
	b	-51.1814	-39.7052	-11.4762	5.2504	-16.7266	0.9433
O(6)	a	2.7931	10.6296	-7.8364	-9.3207	1.4843	1.9531
	b	6.9332	-10.7991	17.7323	4.8845	12.8478	-4.7415
H(6)	a	0.8781	0.5122	0.3658	1.4930	-1.1272	0.5404
	b	-9.8061	-2.5398	-7.2663	-4.0296	-3.2368	0.0633
O(7)	a	-15.2295	-10.8591	-4.3704	8.7994	-13.1698	1.1636
	b	14.4320	28.3698	-13.9378	-28.1032	14.1654	0.7238
H(7)	a	8.7911	7.6484	1.1428	23.9524	-22.8097	1.7555
	b	-32.8876	-10.4621	-22.4255	3.3348	-25.7603	-4.484
H(2)	a	18.8464	12.7123	6.1341	1.4427	4.6915	1.0384
	b	15.9811	13.6846	2.2964	-2.3597	4.6562	2.4787
H(8a)	a	8.5159	7.7270	0.7890	-6.8264	7.6154	1.3619
	b	25.3867	20.6157	4.7710	-8.8475	13.6185	1.2515
H(9a)	a	25.9626	22.1069	3.8557	-6.2411	10.0967	1.9519
	b	26.0047	24.4108	1.5939	-3.3823	4.9762	2.9271

(a). Los valores negativos implican que la variable disminuye con respecto a la magnitud de ésta en el conformero de referencia.

A.1.3. Energías Atómicas

TABLA A.1.3: Cambio de energía cinética y de energía potencial para los conformeros del 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol. Los cambios de energía se informan en kcal \cdot mol⁻¹.

Fragmento	<i>conformero</i> 2B \rightarrow <i>conformero</i> 2C $\left[\sum \Delta E(\Omega) - \Delta E = 0.0927 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1} \right]$						
	$-\Delta E = \Delta T$	ΔV_{en}	$\Delta V_{\text{en}}^{\circ}$	ΔV_{ee}	ΔV_{nn}	ΔV_r	ΔV_t
propano	1.1104	113.3542	2.9317	-80.9727	-30.1608	-111.1335	2.2207
<i>t</i> -But	-5.3715	1981.2328	-9.3532	-985.5626	-1006.4131	-1991.9758	-10.7430
S	5.5426	-2887.3682	113.7934	1467.9978	1430.4555	2898.4533	11.0851
O(6)	-3.5918	-2655.2896	-27.4424	1275.6335	1372.4725	2648.1060	-7.1836
H(6)	4.1799	92.4301	8.1645	-43.7524	-40.3178	-84.0703	8.3598
O(7)	-17.5334	-6522.5892	-101.9304	3301.4592	3186.0631	6487.5223	-35.0669
H(7)	15.0718	-120.1466	30.9344	80.1350	70.1552	150.2902	30.1437
Total	-0.5920	-9998.3765	17.0980	5014.9377	4982.2546	9997.1923	-1.1842

Apéndice B

Trabajo Experimental

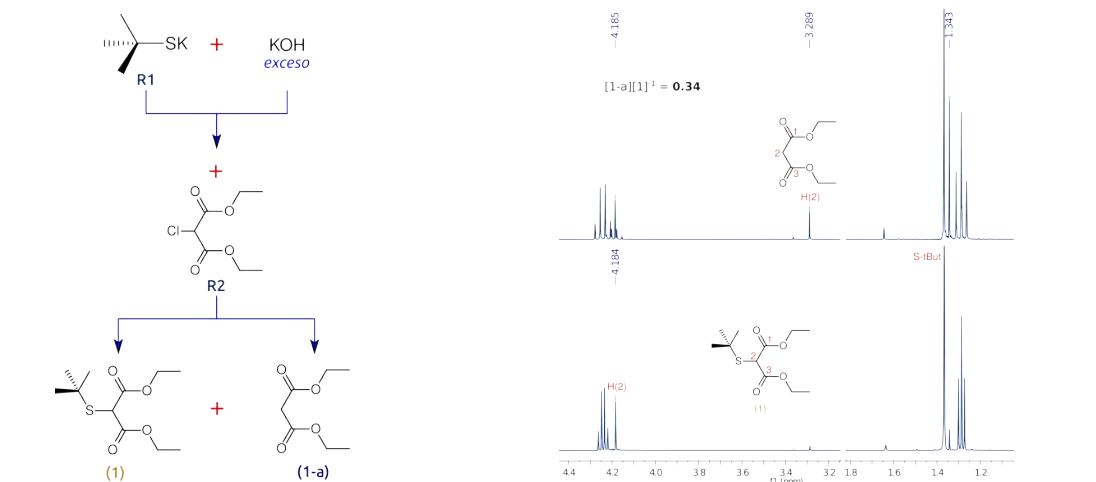
B.1. Generalidades

La preparación de los derivados del 2-*tert*-butil-5-(sustituido)-1,3-dioxano, donde el sustituyente corresponde al -*tert*-butilsulfenil (3), -*tert*-butilsulfinil (4) y -*tert*-butilsulfonil (5), se efectuó a través de la metodología desarrollada por Roberto Martínez et al. [7] El Esquema 4.1.1 en la sección 4.1.1 muestra las etapas de la síntesis realizada, además de los rendimientos logrados en cada una de ellas.

B.2. Síntesis

El primer paso de síntesis consistió en una reacción de sustitución nucleofílica, en la cual el cloro del cloromalonato de dietilo (R2), es desplazado por el anión *tert*-butiltiolato de potasio, previamente formado al desprotonar el *tert*-butiltiol (R1) empleando hidróxido de potasio (KOH), el rendimiento logrado fue de 96 %. En teoría la relación en cantidad de R1 y R2 es la estequiométrica, sin embargo, emplear un exceso de R1 permite consumir en su totalidad a R2, evitando tenerlo en la mezcla final de la reacción. Sin embargo, un gran exceso de KOH produce la hidrólisis de R2, ver Esquema B.2.1.

Ya formado el *tert*-butilsulfenil-malonato de dietilo (1) se sometió a un proceso de reducción utilizando un exceso de LiAlH₄ (LAH) en polvo, con lo cual se obtiene el 2-*tert*-butilsulfenilpropano-1,3-diol (2) en un bajo rendimiento (55 %), dada su alta solubilidad en el agua empleada para eliminar el exceso de LAH. Por esta razón, la reducción del producto de hidrólisis



ESQUEMA B.2.1: Producto de hidrólisis del cloromalonato de dietilo.

de **R2**, el cual genera el propano-1,3-diol, no representó problema que no sea de rendimiento, puesto que es altamente soluble en agua, eliminándose en el proceso de extracción. El producto **2** cristaliza fácilmente en hexano, permitiendo una purificación vía cristalización. Del espectro $^1\text{H-NMR}$ para **2** resulta interesante la multiplicidad observada del próton H(2), puesto implica la diferenciación de los protones correspondientes a los metilenos $\text{C}(1,3)\text{H}_2$, siendo esto posible por la restricción provocada dada la formación de un puente de hidrógeno intramolecular entre los grupos $-\text{OH}$, ver **Figura B.2.1**.

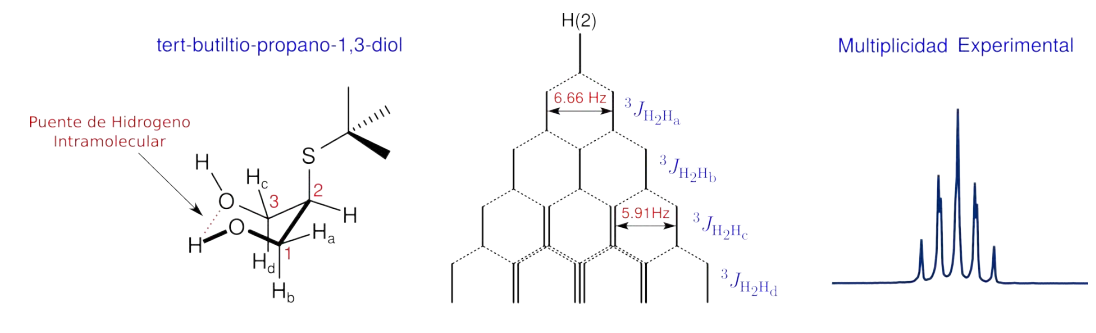


FIGURA B.2.1: Multiplicidad del H(2) en el 2-tert-butilsulfenil-propano-1,3-diol (**2**). Diagrama de árbol que indica los acoplamiento entre el H(2) y los protones de los metilenos.

El siguiente paso, de acuerdo con el **Esquema 4.1.1**, fue la condensación de **2** utilizando acetaldehído (**R3**) y ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH, **R4**) como catalizador. El disolvente según la metodología de Roberto Martínez es benceno (BEN), [7] no obstante se empleó tolueno (TOL) por la toxicidad del benceno. Según los trabajos previos, [7] el producto debía consistir de los dos diastereoisómeros, es decir el diastereoisómero axial o *-cis* (**Cis-3**) y el diastereoisómero ecuatorial o *-trans* (**Trans-3**). Sin embargo el espectro de $^1\text{H-NMR}$, revela únicamente

la formación del producto **Trans-3** en un rendimiento del 87%.¹ Puesto que **3** está anclado, es decir solo existe el isómero configuracional *-trans*, la multiplicidad correspondiente a los hidrógenos *axiales* y *ecuatoriales* de los metilenos C(4,6)H₂, además de mostrar los acoplamientos convencionales, *vecinal* H_{ax} – H_{ax} y *geminal* H_{ax} – H_{eq}, revela la existencia de un acoplamiento a cuatro enlaces de distancia entre el par de protones H_{4,ax} – H_{6,ax} y H_{4,eq} – H_{6,eq}, ver **Figura B.2.2**.

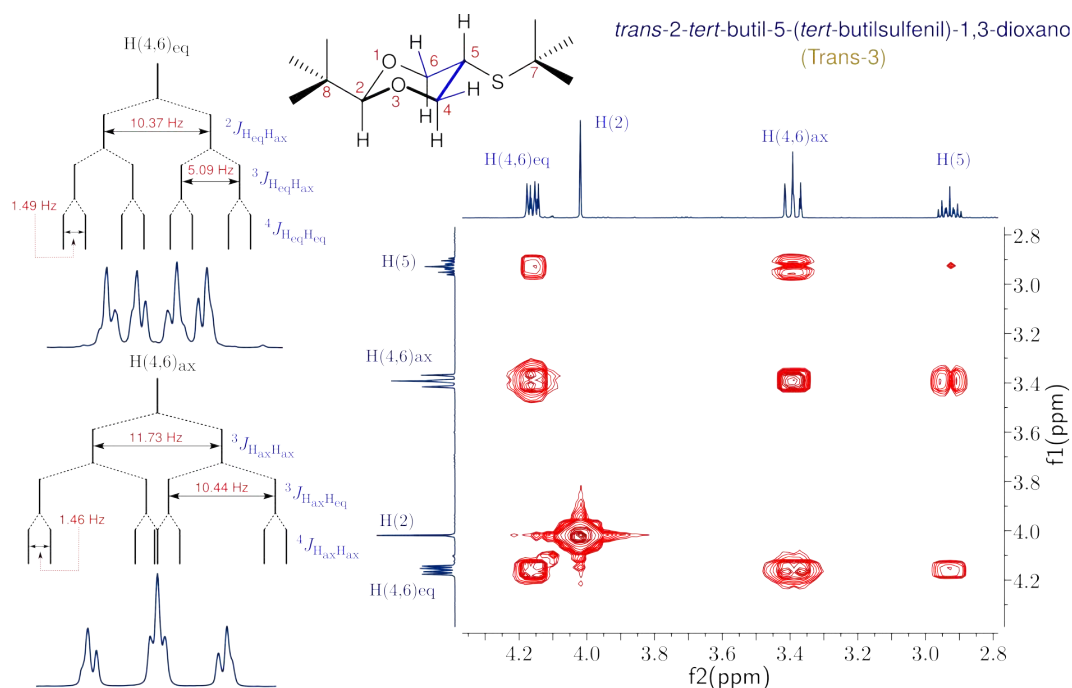
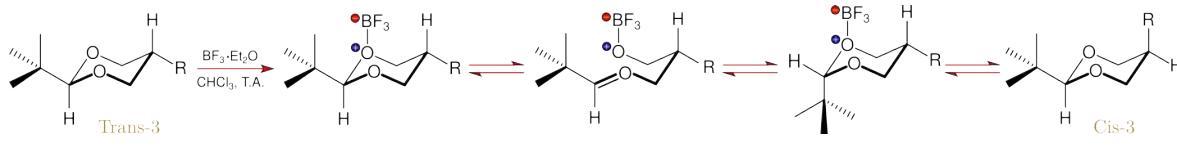


FIGURA B.2.2: Multiplicidad de Hidrógenos H_{ax} y H_{eq} en el 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano (**Trans-3**). Segmento del espectro bidimensional COSY (500 MHz, CDCl₃, 25 °C TMS) donde se comprueban los acoplamientos a tres enlaces de distancia.

La oxidación de **Trans-3**, ver **Esquema 4.1.1**, asistida por el ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA, **R5**) permitió la oxidación parcial del azufre. Para obtener **4** se empleó un equivalente de **R5**, lográndose un rendimiento de (94%). Puesto que partimos de **Trans-3**, el diastereoisómero resultante fue el ecuatorial (**Trans-4**), el cual al someterse a un proceso de equilibrio, inducido con BF₃·Et₂O cuya función es facilitar la apertura del anillo (ver **Esquema B.2.2**), permitió obtener el diastereoisómero axial o *-cis* (**Cis-4**).

Sobre el espectro de ¹H-NMR del producto del equilibrio isomérico se realizó la integración del hidrógeno H(5), resultando que el diastereoisómero axial se encontraba en una mayor proporción que con respecto al ecuatorial, $\frac{[\text{Cis-4}]}{[\text{Trans-4}]} = 1.39$, ver **Figura B.2.3**. Estos resultados

¹La forma de diferenciar el diastereoisómero axial (**Cis-3**) del ecuatorial (**Trans-3**) es mediante el desplazamiento químico del protón en posición **5**.



ESQUEMA B.2.2: Mecanismo del equilibrio configuracional del 1,3-dioxano.

corresponden a los informados, en trabajos previos. [7] La separación de los dos diastereoisómeros fue posible empleando cromatografía de columna, con gel de sílice como fase estacionaria y una mezcla de hexano/acetato de etilo (70:30) como eluyente. Ambos productos fueron sólidos, siendo posible su cristalización en hexano y/o éter etílico (Et₂O).

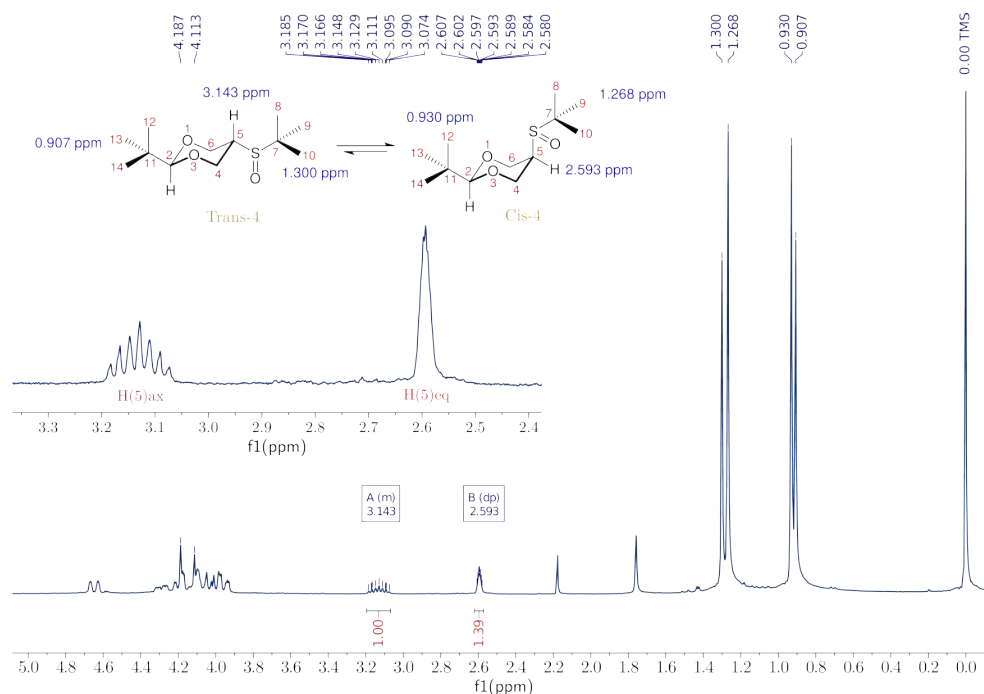


FIGURA B.2.3: Espectro ¹H-NMR del proceso de equilibrio del trans-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfinil)-1,3-dioxano (**Trans-4**). .

Para **Trans-4**, la pérdida de simetría provoca una diferencia en el desplazamiento químico para los hidrógenos ecuatoriales de los metilenos endocíclicos, tomando como referencia la proyección de Newman a través del enlace C(4)–C(5) resulta claro que $\delta(H_{4,eq}) > \delta(H_{6,eq})$, por la probable existencia de un puente de hidrógeno, C(4)–H(4)_{eq} ··· O–S, la cual provoca que el H(4)_{eq} se desproteja y por ende se desplace a campo bajo. Lo anterior no se observa para los hidrógenos axiales.

Con relación al hidrógeno H_{5,ax}, aunado a que la multiplicidad en el espectro ¹H-NMR no indica el acoplamiento con los hidrógenos axiales de los metilenos endocíclicos, C(4,6)H₂,

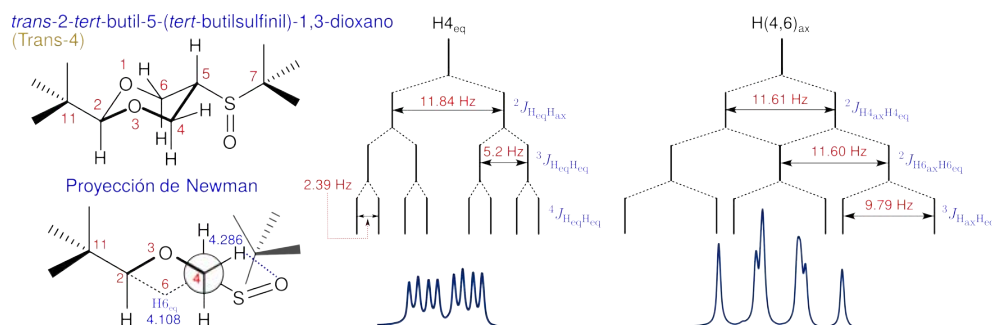


FIGURA B.2.4: Multiplicidad de Protones H_{ax} y H_{eq} del *trans*-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfinil)-1,3-dioxano (Trans-4). Para el H_{6,eq} la multiplicidad es la misma que para H_{4,eq} con constantes de acoplamiento $^2J_{H_{eq}H_{ax}} = 11.12$ Hz, $^3J_{H_{eq}H_{eq}} = 5.21$ Hz y $^4J_{H_{eq}H_{eq}} = 2.37$ Hz.

el espectro COSY revela claramente la existencia de dicho acoplamiento, por lo cual, el diagrama de árbol reestructurado del acoplamiento que H_{5,ax} debería mostrar se ilustra en la Figura B.2.5.

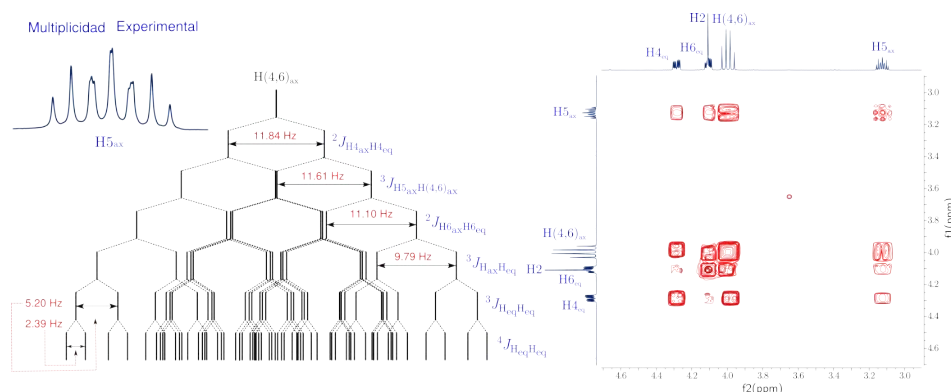


FIGURA B.2.5: Multiplicidad del protón H_{5,ax} para el *trans*-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfinil)-1,3-dioxano (Trans-4). Segmento del espectro COSY (500 MHz, CDCl₃, 25 °C TMS) .

En el diastereoisómero axial, la magnitud de las constantes de acoplamiento correspondientes a la multiplicidad del protón H_{5,eq} no resultan ser del valor esperado, por la disposición de este protón y los correspondientes a los metilenos endocíclicos. Adicionalmente, para *Cis*-4 se diferencian tanto los protones axiales como los ecuatoriales de los metilenos endocíclicos, esto como consecuencia de la presencia del átomo de oxígeno. Además las multiplicidades entre los hidrógenos ecuatoriales es semejante, lo mismo se tiene para los axiales, ver Figura B.2.6.

Finalmente para obtener 5 se contaba con dos posibles rutas. La primera consistía en oxidar por separado los diastereoisómeros de 4, empleando un equivalente de R5. Sin embargo, se optó por la segunda, que implicó la oxidación del compuesto 3 utilizando dos equivalentes de R5, el

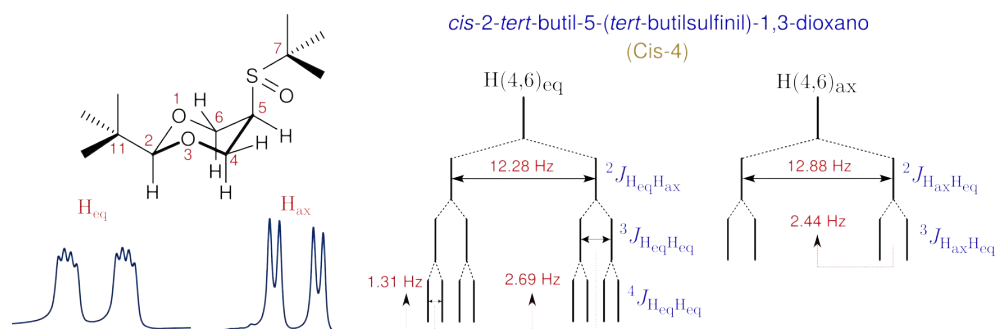


FIGURA B.2.6: Multiplicidad de protones H_{ax} y H_{eq} para el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano (**Cis-4**).

rendimiento logrado fue del **97%**, resultando únicamente el diastereoisómero ecuatorial (**Trans-5**). El cual, posteriormente se sometió al proceso de equilibrio utilizando $BF_3 \cdot Et_2O$, resultando que la cantidad del diastereoisómero axial (**Cis-5**) es baja, en una relación $\frac{[Cis-5]}{[Trans-5]} = 0.05$, que se obtiene al realizar la integración sobre el espectro 1H -NMR para el hidrógeno H(5), ver **Figura B.2.7**.

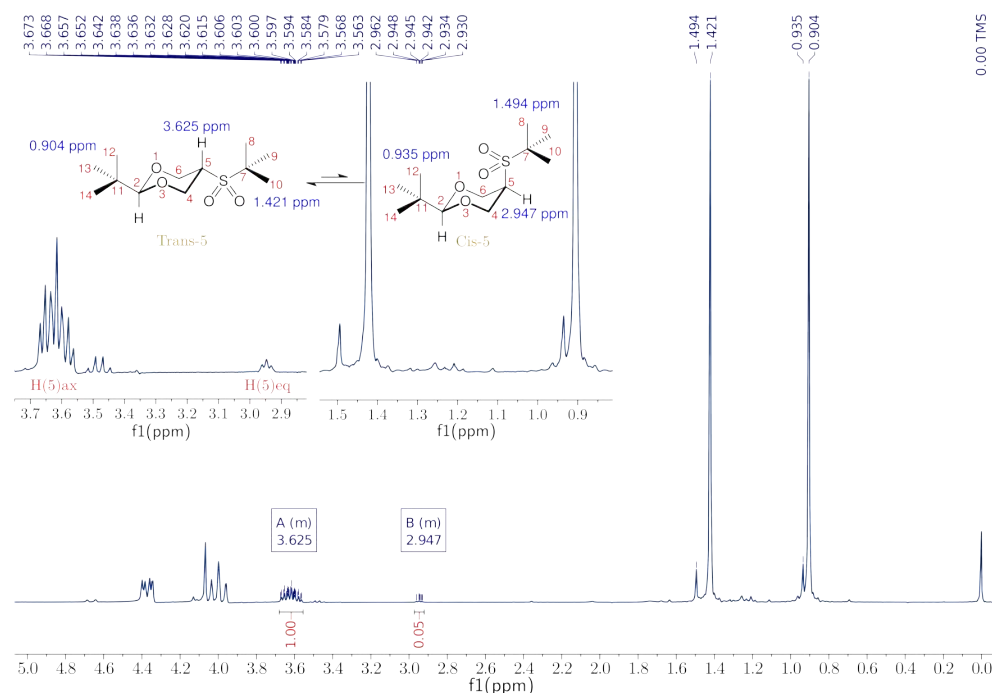


FIGURA B.2.7: Espectro 1H -NMR del proceso de equilibrio del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil)-1,3-dioxano **Trans-5**.

A pesar de estos resultados, se realizó la separación de los diastereoisómeros por cromatografía

de columna. Se utilizó la misma fase estacionaria que para la separación de los diastereoisómeros del compuesto **4**, la fase eluyente fue hexano/acetato de etilo (50:50). El producto menos polar fue el **Trans-5**, siendo ambos diastereoisómeros compuestos cristalinos.

Por la simetría de **Trans-5**, se observa solamente una señal para los protones ecuatoriales y otra para los axiales en el espectro $^1\text{H-NMR}$. La multiplicidad es semejante para ambos tipos de protones, solo difieren en la magnitud de las constantes de acoplamiento. En dichas señales se identifican los acoplamientos convencionales *vecinal* y *geminal*, los cuales se corroboran con el espectro COSY. Adicionalmente, se observó el acoplamiento a cuatro enlaces de distancia,ⁱⁱ ver Figura B.2.8. La multiplicidad correspondiente al H(5) no fue posible definirla.

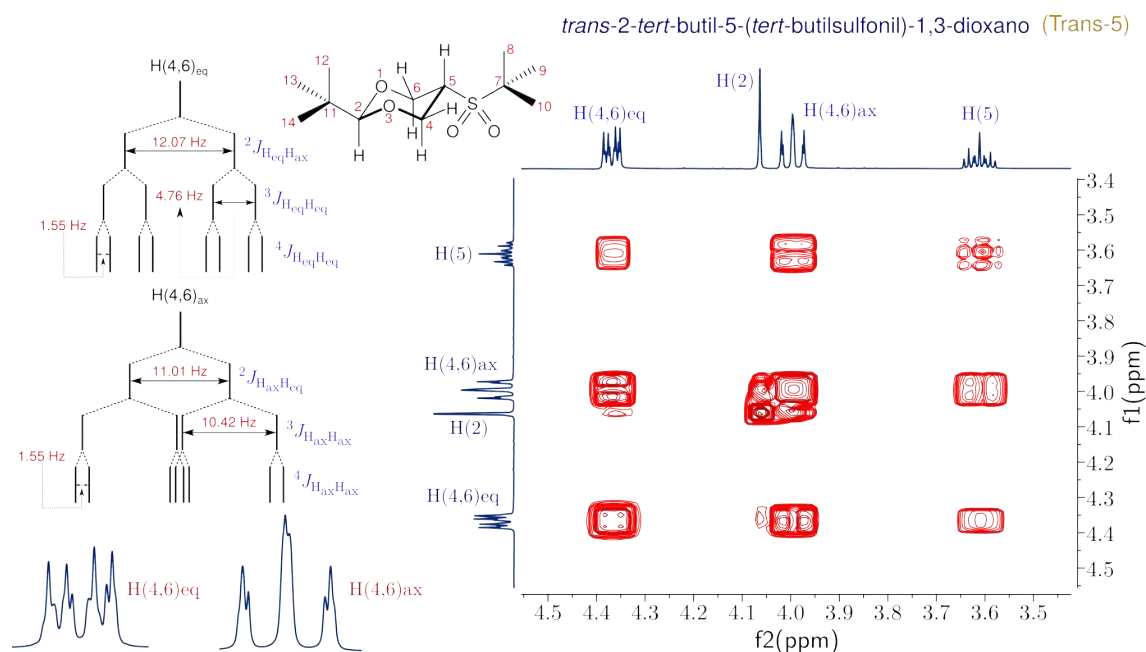


FIGURA B.2.8: Multiplicidad de Protones H_{ax} y H_{eq} para el *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano (**Trans-5**). Segmento del espectro COSY (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C TMS).

Al igual que para el diastereoisómero ecuatorial (**Trans-5**), en el diastereoisómero axial **Cis-5** se cumple que $\delta(\text{H}_{4,\text{eq}}) = \delta(\text{H}_{6,\text{eq}})$ y $\delta(\text{H}_{4,\text{ax}}) = \delta(\text{H}_{6,\text{ax}})$. Para **Cis-5** la multiplicidad de los hidrógenos ecuatoriales que estima el programa MestReNova, difiere de la observada en los sistemas anteriores, razón por la cual se hizo la medición directamente encontrando los acoplamientos esperados. Por otro lado, la multiplicidad de los hidrógenos axiales es doble de doble **ddd**, siendo posible identificar nuevamente el acoplamiento a cuatro enlaces, ver Figura B.2.9.

ⁱⁱEl diagrama de árbol generado por MestReNova para los $\text{H}(4,6)_{\text{eq}}$ no corresponde a la multiplicidad observada, un doble de doble de doble **ddd**, por lo cual medimos directamente la $^4J_{\text{HeqHeq}}$ del $^1\text{H-NMR}$.

Con relación al protón $H(5)_{eq}$, la multiplicidad del diagrama generado en el programa MestReNova no corresponde a los acoplamientos identificados en las multiplicidades de los protones H_{ax} y H_{eq} , por lo cual se realizó la medición directamente sobre el espectro de 1H -NMR, encontrando dos constantes de acoplamiento de 4.84 Hz y 4.49 Hz, las cuales podrían corresponder a las constantes $^3J_{H_{eq}H_{eq}}$ y $^3J_{H_{eq}H_{ax}}$, respectivamente.

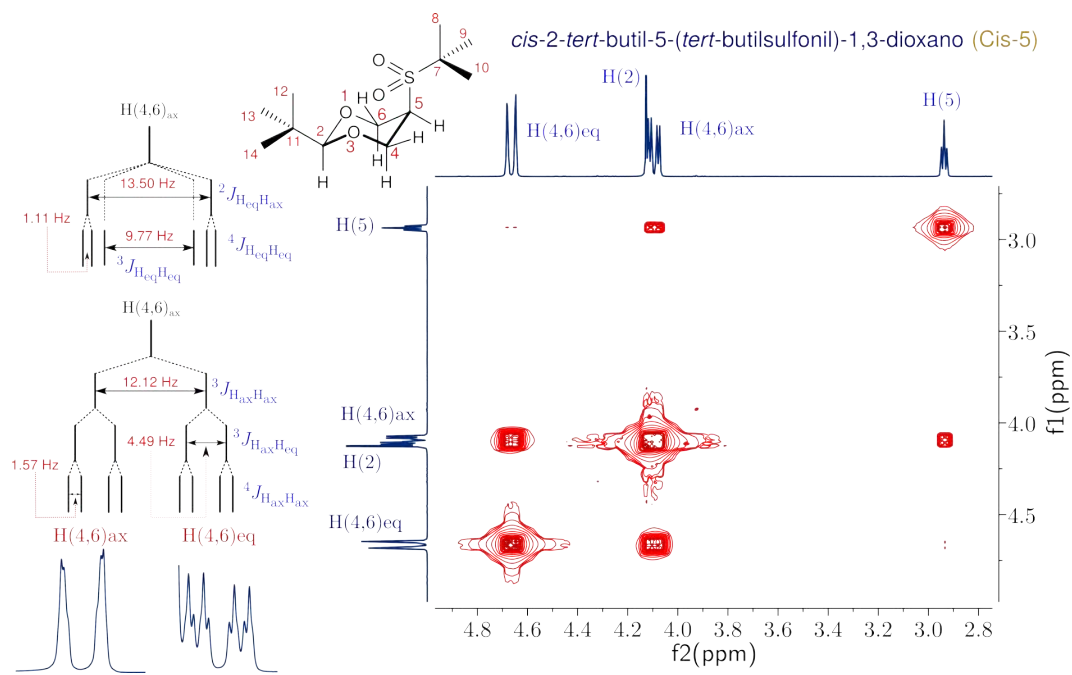
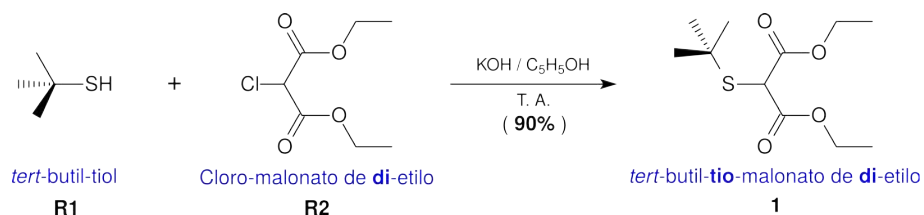


FIGURA B.2.9: Multiplicidad de Protones H_{ax} y H_{eq} para el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano (*Cis*-5). Segmento del espectro COSY (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C TMS).

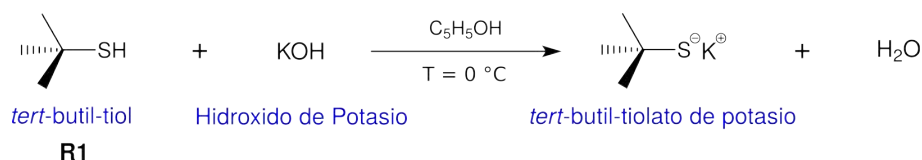
B.3. Procedimientos Experimentales

B.3.1. Síntesis del 2-*tert*-butilsulfenil-malonato de dietilo (**1**)



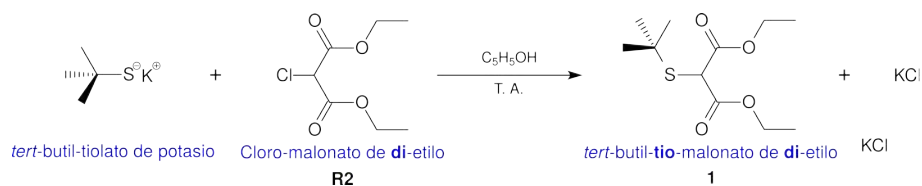
ESQUEMA B.3.1: Reacción de sustitución nucleofílica.

PASO 1. Se disolvieron 40.19 mmol (2.255 g) de KOH en 30 mL de etanol seco. Una vez disuelto el KOH, el matraz se colocó en baño de hielo. ⁱⁱⁱ Por otra parte, se disolvieron 35.48 mmol (3.2g, 4.0 mL) de C₄H₁₀S en 20 mL de etanol manteniendo agitación constante, la mezcla resultante (C₄H₁₀S/C₂H₆O), se pasó mediante cánula, a la solución de KOH (la cual se encontraba a T = 0°). Se dejó la mezcla en agitación durante 1 h a T.A. ^{iv}



ESQUEMA B.3.2: Reacción de desprotonación del *tert*-butiltiol.

PASO 2. Formado el tiolato de potasio, se disolvieron 29.98 mmol (5.66 g, 4.7 mL) de R2 (ver Esquema B.3.1) en 20 mL de etanol bajo agitación magnética. Posteriormente, se goteó la solución anterior en el tiolato de potasio, contenido en el matraz bola de dos bocas, observándose la formación inmediata de un precipitado blanco, correspondiente al KCl. La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente por 8 h.



ESQUEMA B.3.3: Esquema de la etapa de formación del 2-*tert*-butiltio-malonato de dietilo.

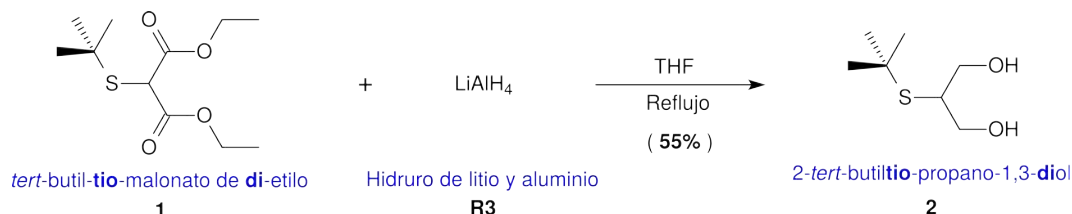
Trascurrido el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se filtró para retirar el KCl precipitado, concentrando el filtrado a vacío en el rotavapor. El resultado fue un líquido de aspecto aceitoso amarillo, al cual se le adicionó 15 mL de solución saturada de NaCl, realizando posteriormente las extracciones (4 × 20 mL) con Et₂O. Finalmente, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró en el rotavapor, obteniéndose un líquido de aspecto aceitoso pero ahora transparente (sin coloración).

ESPECTROSCOPIAS. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25°, TMS): δ 4.24 (**q**; ³J = 7.13 Hz; 1H; H2), 4.18 (s; 1H; H4), 1.37 (s; **9H**; H9,H10,H11), 1.29 (t, ³J = 7.13 Hz, **3H**; H1,H7). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 167.91 [C(3,5)], 62.38 [C(2,6)H₂], 49.72 [C(4)H], 44.75 [C(8)], 30.83 [C(9,10,11)H₃], 14.08 [C(1,7)H₃].

ⁱⁱⁱLa solución de KOH en C₂H₆O tenía aspecto turbio.

^{iv}Adicionando la solución del C₄H₁₀S en C₂H₆O a la del KOH, se perdió la turbidez de esta última, adquiriendo una apariencia de solución totalmente transparente.

B.3.2. Síntesis del 2-*tert*-Butiltio-propano-1,3-diol (4)



ESQUEMA B.3.4: Reducción del grupo ester a alcohol.

El sistema utilizado para la reducción del 2-*tert*-butiltio malonato se purgó y llenó con argón por tres veces. Subsecuentemente se pesaron directamente en el matraz bola 1.9866 g (23.794 mmol) de LiAlH_4 suspendiendo éstos en 50 mL de THF anhidro.^v El matraz se colocó en el sistema de reflujo se inició el calentamiento. Mientras tanto los 5.909 g (23.794 mmol) de compuesto 1 contenidos en un matraz bola, se disolvieron en 40 mL de THF trasvasando éstos mediante cánula a la suspensión de $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ por un tiempo de 16 min. Se dejó la reacción en condiciones de reflujo por un tiempo de 30 h, y finalmente a temperatura ambiente por 40 h, en ambas etapas se mantuvo la agitación constante. La reacción se inactivó adicionando 4.2 mL de H_2O a la mezcla de reacción, seguido de la adición de 12.60 mL de solución de NaOH al 15 %^{vi} y finalmente se adicionaron 12.60 mL de H_2O . Se observó la formación de un sólido blanco de aspecto denso, se dejó en agitación por un tiempo de 30 min. La suspensión resultante, y el filtrado se concentró en el rotavapor, esto con la intención de eliminar la mayor cantidad de THF.^{vii} Las sales de hidróxido se lavaron con 50 mL de H_2O destilada y se filtró a vacío nuevamente y el filtrado se mezcló con el líquido resultante de la concentración en el rotavapor de la primera filtración^{viii}. Se agregaron 20 mL de solución saturada de NaCl y se procedió con las extracciones (4×20 mL) utilizando Et_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y concentró en el rotavapor resultando un líquido amarillo, el cual se purificó por recristalización adicionando inicialmente un volumen de hexano, con lo que se observó la formación de un sólido cristalino.

ESPECTROSCOPIAS. $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25° , TMS): δ 3.78–3.70 (m; 4H; H1,H3), 2.96 (tt, $^2J = 6.7$ Hz, $^2J = 5.9$ Hz; 1H; H2), 2.51 (s; 1H; OH), 1.36 (s; 9H; H5,H6,H7). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 64.51 [C(1,3)H₂], 47.47 [C(4)], 43.73 [C(2)H], 31.62 [C(5,6,7)H₃].

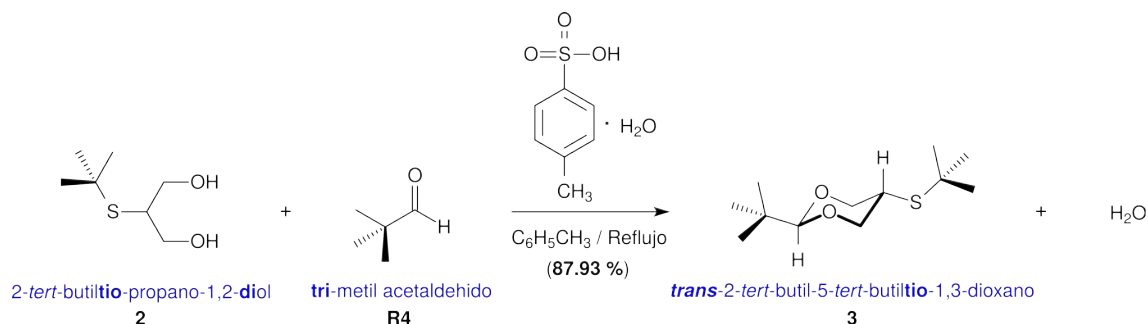
^vDurante la adición del THF se observó burbujeo, esto en virtud de los posibles remanentes de H_2O que el THF pudiera tener y reaccionar con el LiAlH_4 .

^{vi}La adición de los mL iniciales de H_2O de no hacerlo lentamente puede generar que la mezcla se proyecte, por lo que se recomienda adicionarlo muy lentamente, preferentemente en baño de hielo, o bien adicionar primero la solución de NaOH, dado que con esto se consume el LiAlH_4 formándose de manera inmediata las sales.

^{vii}El volumen resultante de la concentración del filtrado es 35 mL aproximadamente, éstos son los mililitros de agua utilizados en el proceso de inactivación de la reacción.

^{viii}El volumen después de la filtración, por segunda ocasión de la suspensión de las sales, es de aproximadamente 85 mL.

B.3.3. Síntesis del *trans*-2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfenil-1,3-dioxano



ESQUEMA B.3.5: Condensación aldólica de **2** con acetaldehído.

Se colocaron 0.028 g (0.1472 mmol) de $\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$ y 0.324 g (1.9724 mmol) de $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ en un matraz bola de dos bocas, posteriormente el sistema de reacción fue purgado y llenado con argón (tres veces) para mantener condiciones inertes. Se adicionaron 20 mL de tolueno (C_7H_8) ^{ix} al matraz y se comenzó la agitación tan vigorosa como fuese posible. ^x Se sumergió el matraz en el baño de aceite el cual se calentó previamente a $T = 30\text{ }^\circ\text{C}$, se mantuvo la agitación por 25 min, no obstante no se logró disolver en su totalidad ambos compuestos, por lo que se optó por adicionar el $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$, mediante el uso de una jeringa de cristal, inyectando éste directamente en el volumen de la mezcla. ^{xi} Una vez inyectado el $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ se aumentó la temperatura a $40\text{ }^\circ\text{C}$, manteniendo así la reacción por 45 min. Subsecuentemente se fue aumentando la temperatura en incrementos de $10\text{ }^\circ\text{C}$, hasta lograr una temperatura de $70\text{ }^\circ\text{C}$, dejando la reacción en esta condición por 50 min. Pasado el tiempo se reinicia el calentamiento en incrementos de $10\text{ }^\circ\text{C}$, esto hasta alcanzar una $T = 105\text{ }^\circ\text{C}$, se mantuvo la mezcla de reacción en estas condiciones por un tiempo de 71 min. Finalmente se calentó la reacción a $120\text{ }^\circ\text{C}$, para conseguir el reflujo del del C_7H_8 , esto se efectuó por un tiempo de 74.2 min. ^{xii} Al volumen de la mezcla de reacción se le agregó 10 mL de solución saturada de NaHCO_3 , posteriormente se trasvasó el contenido a un embudo de separación para realizar las extracciones (4×15 mL) utilizando Et_2O . La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y posteriormente se filtro para concentrarla en el rotavapor. Dado que no fue posible evaporar el remanente de C_7H_8 se

^{ix}Previo a adicionar el volumen de C_7H_8 al matraz, se calienta ligeramente ya que esto permite que los sólidos de $\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$ y $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ se disuelvan con mayor facilidad, aunque en algunos casos no en su totalidad.

^xLa agitación debe ser de esta manera dado que la baja polaridad del solvente comparada con la del $\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$ y el $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}$ provoca que éstos se adhieran a las paredes del matraz, siendo una amenaza durante el proceso de calentamiento en el transcurso de la reacción.

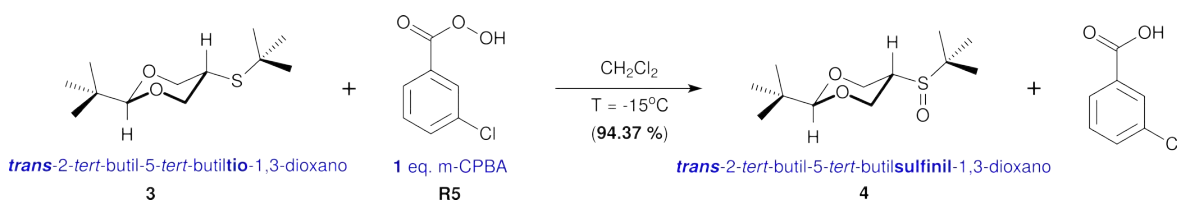
^{xi}El $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}$ se destilo previamente, almacenándose en el congelador, por lo cual estaba muy frio y en buenas condiciones para ser inyectado directamente en la mezcla de $\text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3 + \text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S} + \text{C}_7\text{H}_8$.

^{xii}Una vez transcurrido el tiempo se drenó el tolueno colectado y se dejó enfriar, para lograr eliminar más solvente, se deja enfriar la mezcla y evaporar con vacío.

colocó el matraz directamente en la bomba de vacío, logrando así la eliminación completa del solvente y obteniendo un sólido cristalino blanco. ^{xiii}

ESPECTROSCOPIAS. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25°, TMS): δ 4.16 (ddd; ²J = 10.4 Hz, ³J = 5.1 Hz, ⁴J = 1.5 Hz; 2H; H4,H6), 4.02 (s; 1H; H2), 3.39 (ddd; ²J = 11.7 Hz, ³J = 10.4 Hz, ⁴J = 1.5 Hz; 2H; H4,H6), 2.96–2.89 (m; 1H; H5), 1.33 (s; 9H; H8,H9,H10), 0.90 (s; 9H; H12,H13,H14). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 107.55 [C(2)H], 72.34 [C(4,6)H₂], 43.56 [C(7)], 35.93 [C(11)], 34.85 [C(5)H], 31.63 [C(8,9,10)H₃], 24.94 [C(12,13,14)H₃].

B.3.4. Síntesis del trans-2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfinil-1,3-dioxano



ESQUEMA B.3.6: Oxidación parcial del sulfuro de alquilo.

Se pesaron 0.1130 g del compuesto Trans-3 (C₁₂H₂₄SO₂) directamente en un matraz bola, una vez montado el sistema se realizaron tres purgas con el respectivo llenado de argón para mantener condiciones inertes. Se adicionaron 10 mL de CH₂Cl₂ al matraz y la solución resultante se colocó en un baño de hielo seco con etilén-glicol. ^{xiv} Se dejó en agitación por 15 min, ^{xv} mientras tanto en un matraz Erlenmeyer (25 mL) se pesaron 0.1040 g de C₇H₅ClO₃, los cuales se disolvieron en 10 mL de CH₂Cl₂. La solución resultante de C₇H₅ClO₃ en CH₂Cl₂ se colocó en el colector del sistema, los cuales fueron adicionados lentamente a la solución de C₁₂H₂₄SO₂ en CH₂Cl₂ contenida en el matraz (esto tomó un tiempo promedio de 15 min). Una vez adicionada la solución de agente oxidante, se mantuvo la reacción a -15°C por 1 h. Finalizado el tiempo anterior, se dejó que la reacción procediera a temperatura ambiente por 24 h. Pasado el tiempo de reacción se adicionaron 10 mL de solución saturada de Na₂SO₃ y 10 mL de solución saturada de NaHCO₃. ^{xvi} Se separó la fase orgánica de la acuosa, realizando a esta última una serie de extracciones (4 × 15 mL) con O(C₂H₅)₂. La fase orgánica (CH₂Cl₂

^{xiii} Si el proceso de extracción no es suficiente para obtener el compuesto puro, se puede sublimar fácilmente. No obstante, de no contar con el condensador de dedo frío, la purificación se puede hacer con lavados utilizando n-C₆H₁₄ o por recristalización con acetonitrilo (CH₃CN).

^{xiv} La combinación de hielo seco con etilenglicol permite alcanzar una temperatura de -15°C.

^{xv} Dada la baja temperatura fue posible realizar otras purgas sin pérdida de disolvente, esto con la intención de remover el aire introducido al sistema cuando se adicionaron los mililitros de disolvente.

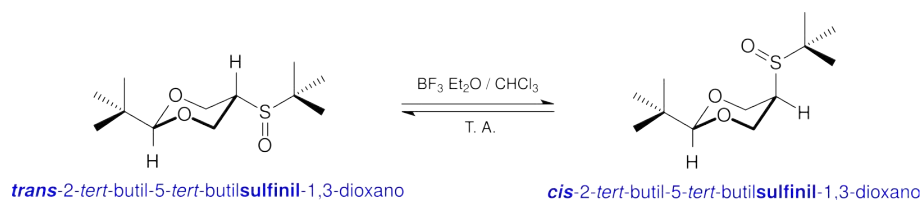
^{xvi} La fase orgánica debe lucir transparente, de no lograrse se puede adicionar un poco más de ambas soluciones saturadas y mantener por un mayor tiempo la agitación.

+ Et₂O) se secó con Na₂SO₄, se filtró y finalmente se concentró en el rotavapor, resultando un sólido blanco cristalino.

RECRISTALIZACIÓN DE TRANS-4. Se disolvió el compuesto Trans-4 en O₂(C₂H₅)₂ con asistencia de calentamiento, ^{xvii} posteriormente se adicionó un volumen de hexano. Mediante calentamiento de la mezcla resultante, se evaporó el Et₂O, colocando el matraz en baño de hielo. Después de un tiempo, se observó la formación de cristales, los cuales por decantación, se separaron de las aguas madre. Se repite el procedimiento para recuperar la máxima cantidad posible de producto.

B.3.5. Síntesis del *cis*-2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfinil-1,3-dioxano

Se colocaron 0.088 g de Trans-4 en un matraz bola, se realizaron las purgas correspondientes para lograr condiciones inertes. Subsecuentemente, se agregaron 10 mL de CHCl₃ al matraz, y una vez disuelto el Trans-4 se agregaron 0.05 mL de BF₃. Se dejó la mezcla durante cinco días a temperatura ambiente, ver Esquema [Esquema B.3.7](#). Transcurrido el tiempo, se adicionaron 10 mL de solución saturada de NaHCO₃ y 5 mL de H₂O, bajo agitación, esto hasta lograr que la fase orgánica adquiriera una apariencia transparente. ^{xviii} Se separó la fase orgánica por decantación, realizando a la fase acuosa una serie de extracciones (4 × 15 mL) con O(C₂H₅)₂. Finalmente, la fase orgánica (Et₂O + CHCl₃ + 4) se concentró en el rotavapor, resultando nuevamente un sólido blanco cristalino (mezcla de *Trans*-4 y *Cis*-4).



ESQUEMA B.3.7: Equilibración del diastereoisómero ecuatorial.

ESPECTROSCOPIAS. **Trans-5.** ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 25°, TMS): δ 4.26 (ddd; ²J = 11.8 Hz, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 2.4 Hz; 1H; H_{4eq}), 4.11 (ddd; ²J = 11.1 Hz, ³J = 5.2 Hz, ⁴J = 2.4 Hz, 1H; H_{6eq}), 4.11 (s; 1H; H₂), 4.00 (td; ²J = 11.6 Hz, ³J = 9.8 Hz; 2H; H_{4ax}, H_{6ax}), 3.13 (ddt; ²J = 11.8 Hz, ²J = 11.1 Hz, ³J = 5.2 Hz; 1H; H₅), 1.30 (s; 9H; H₈, H₉, H₁₀), 0.91 (s; 9H; H₁₂, H₁₃, H₁₄). **Cis-5.** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°, TMS): δ 4.65 (ddd; ²J = 12.3 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.3 Hz; 1H; H_{4eq}), 4.19 (s; 1H; H₂), 4.19 (dd; ²J = 12.9 Hz, ³J = 2.4 Hz; 1H; H_{4ax}), 4.07 (ddd; ²J = 12.9 Hz, ³J = 2.7 Hz, ⁴J = 1.2 Hz, 1H; H_{6eq}), 3.95 (dd; ²J = 12.3

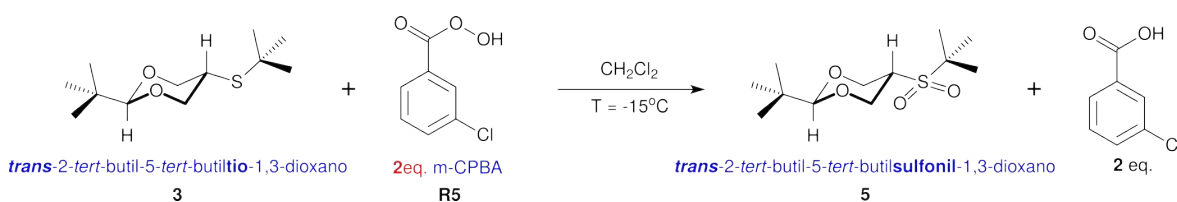
^{xvii}Fue necesario calentar, dado que Trans-4 no es totalmente soluble en O₂(C₂H₅)₂.

^{xviii}Dado que al agregar los 10 mL de NaHCO₃, la fase orgánica adquirió una apariencia turbia.

Hz , $^3J = 2.8 Hz$; 1H; H6_{ax}), 2.60 (dp; $^3J = 2.6 Hz$; 1H; H5), 1.27 (s; 9H; H8,H9,H10), 0.93 (s; 9H; H12,H13,H14).

B.3.6. Síntesis del 2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfonyl-1,3-dioxano

La síntesis del 2-*tert*-Butil-5-*tert*-butilsulfonyl-1,3-dioxano puede realizarse a partir del 2-*tert*-Butil-5-*tert*-butilsulfinil-1,3-dioxano adicionando 1 eq. de C₇H₅ClO₃, sin embargo optamos por partir del 2-*tert*-Butil-5-*tert*-butiltio-1,3-dioxano y utilizar 2 eq. de agente oxidante.



ESQUEMA B.3.8: Oxidación del sulfuro de alquilo a sulfona.

El procedimiento experimental de oxidación y de equilibración para obtener el isómero axil, corresponde a los descritos en la Sección B.3.4 y B.3.5.

ESPECTROSCOPIAS. **Trans-5.** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°, TMS): δ 4.37 (ddd; ²J = 12.07 Hz, ³J = 4.76 Hz, ⁴J = 1.55 Hz; 2H; H4_{eq},H6_{eq}), 4.06 (s; 1H; H2), 4.00 (ddd, ³J = 11.01 Hz, ²J = 10.42 Hz, ⁴J = 1.5 Hz; 2H; H4_{ax},H6_{ax}), 3.66–3.57 (m; 1H; H5), 1.42 (s; 9H; H8,H9,H10), 0.90 (s; 9H; H12,H13,H14). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃, 25°, CDCl₃): δ 107.85 [C(2)H], 66.44 [C(7)], 61.30 [C(4,6)H₅], 49.29 [C(5)H], 34.89 [C(11)], 24.76 [C(12,13,14)H₃], 23.39 [C(8,9,10)H₃]. **Cis-5.** ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, 25°, TMS): δ 4.66 (dd; ²J = 13.5 Hz, ⁴J = 1.1 Hz; 2H; H4_{eq},H6_{eq}), 4.13 (s; 1H; H2), 4.09 (ddd; ³J = 12.1 Hz, ³J = 4.5 Hz, ⁴J = 1.6 Hz; 2H; H4_{ax},H6_{ax}), 2.94 (dd; ²J = 4.84 Hz, ²J = 4.49 Hz; 1H, H5), 1.49 (s; 9H; H8,H9,H10), 0.93 (s; 9H; H12,H13,H14).

B.3.7. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear

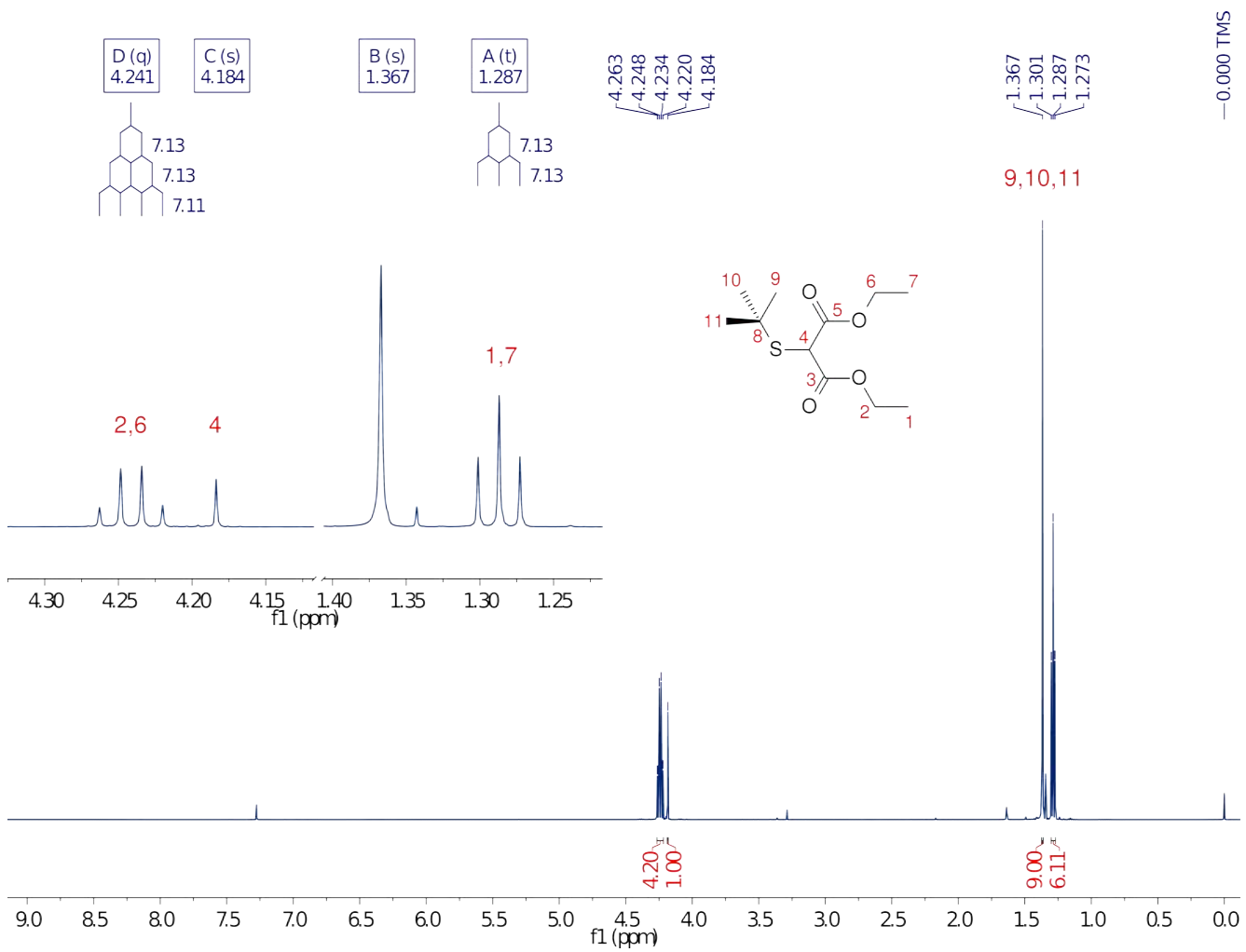


FIGURA B.3.1: Espectro $^1\text{H-NMR}$ del *tert*-butilsulfenil-malonato de dietilo.

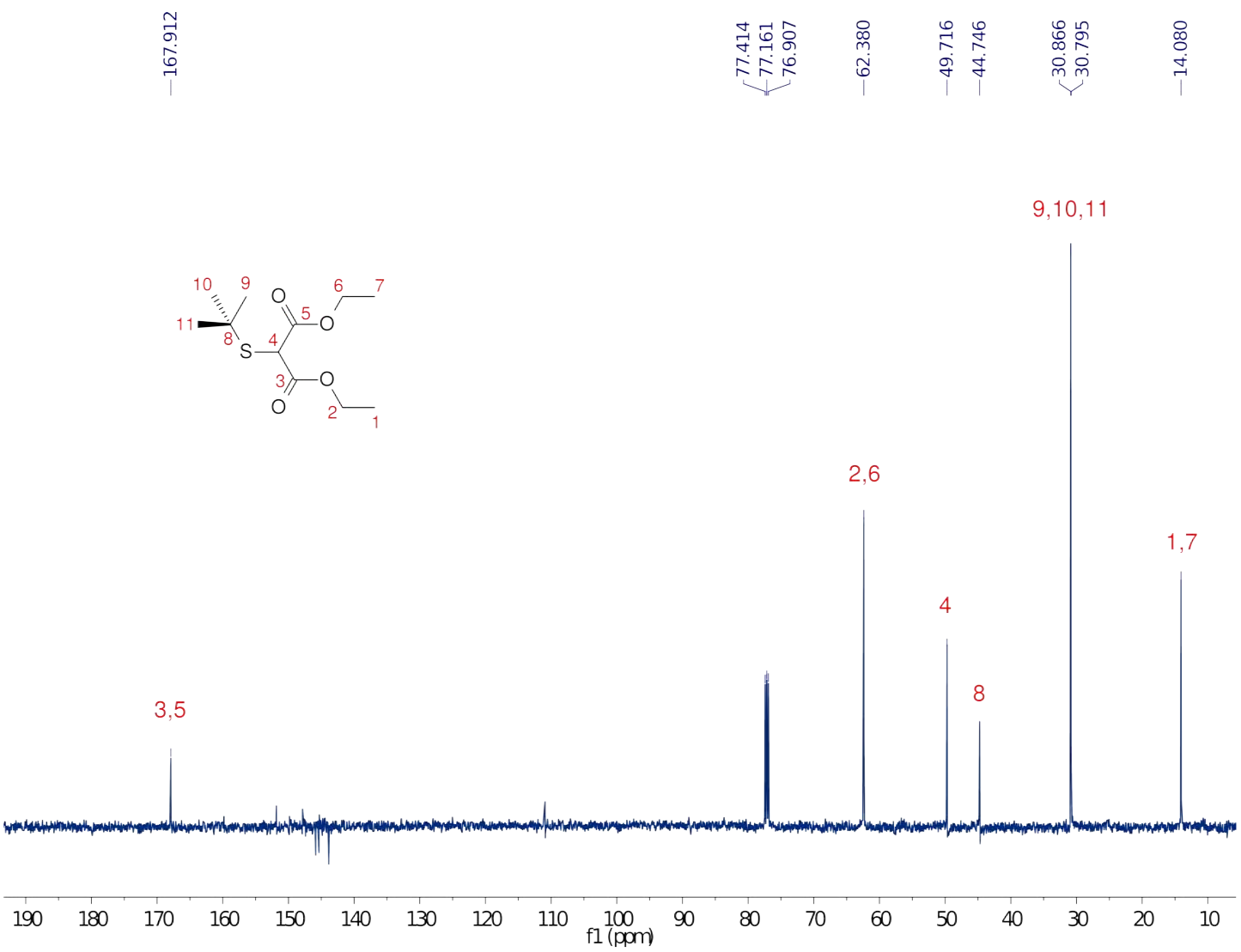


FIGURA B.3.2: Espectro ^{13}C -NMR del *tert*-butilsulfenil-malonato de dietilo.

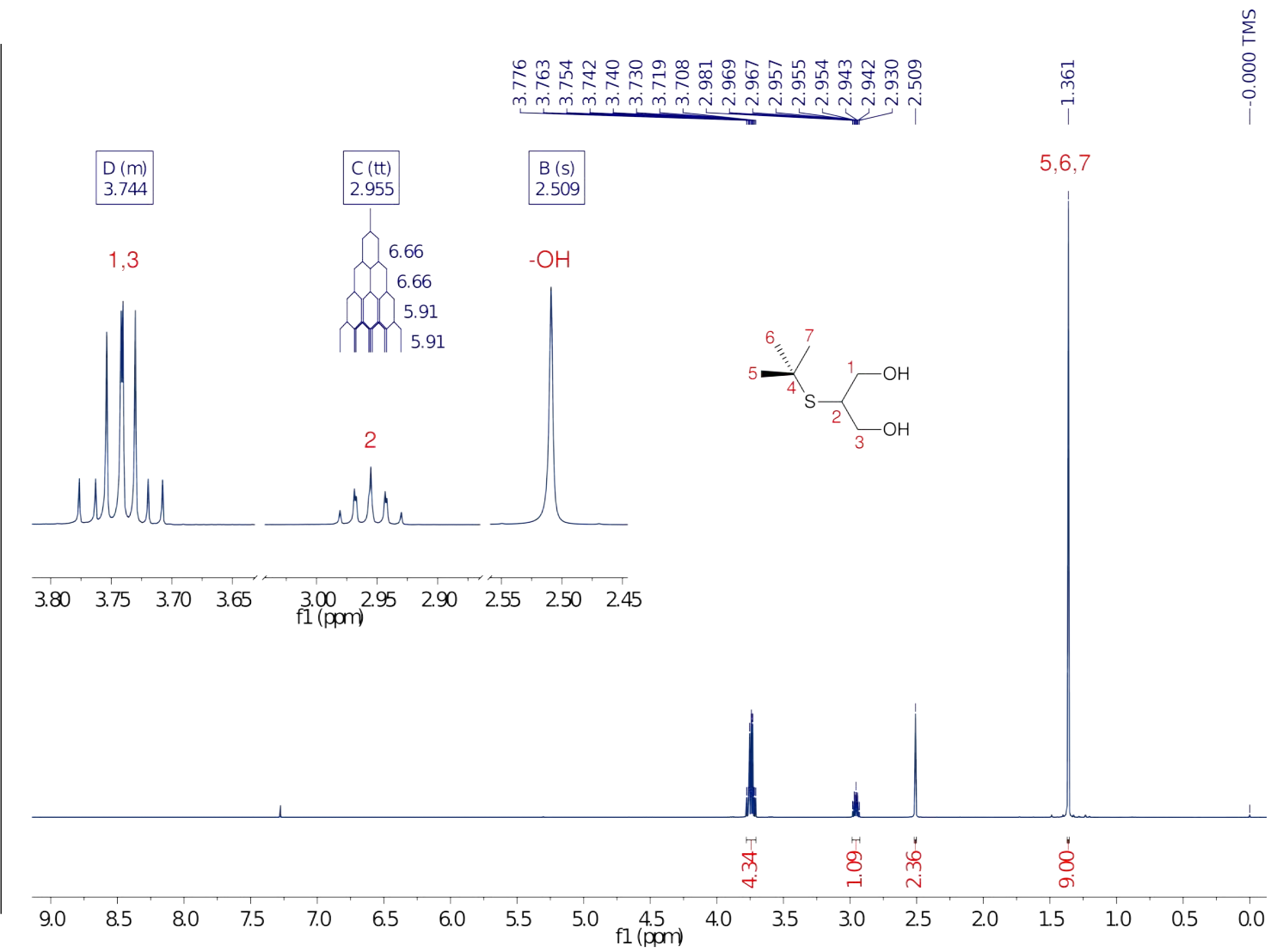


FIGURA B.3.3: Espectro ¹H-NMR del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol.

SML 000-0---

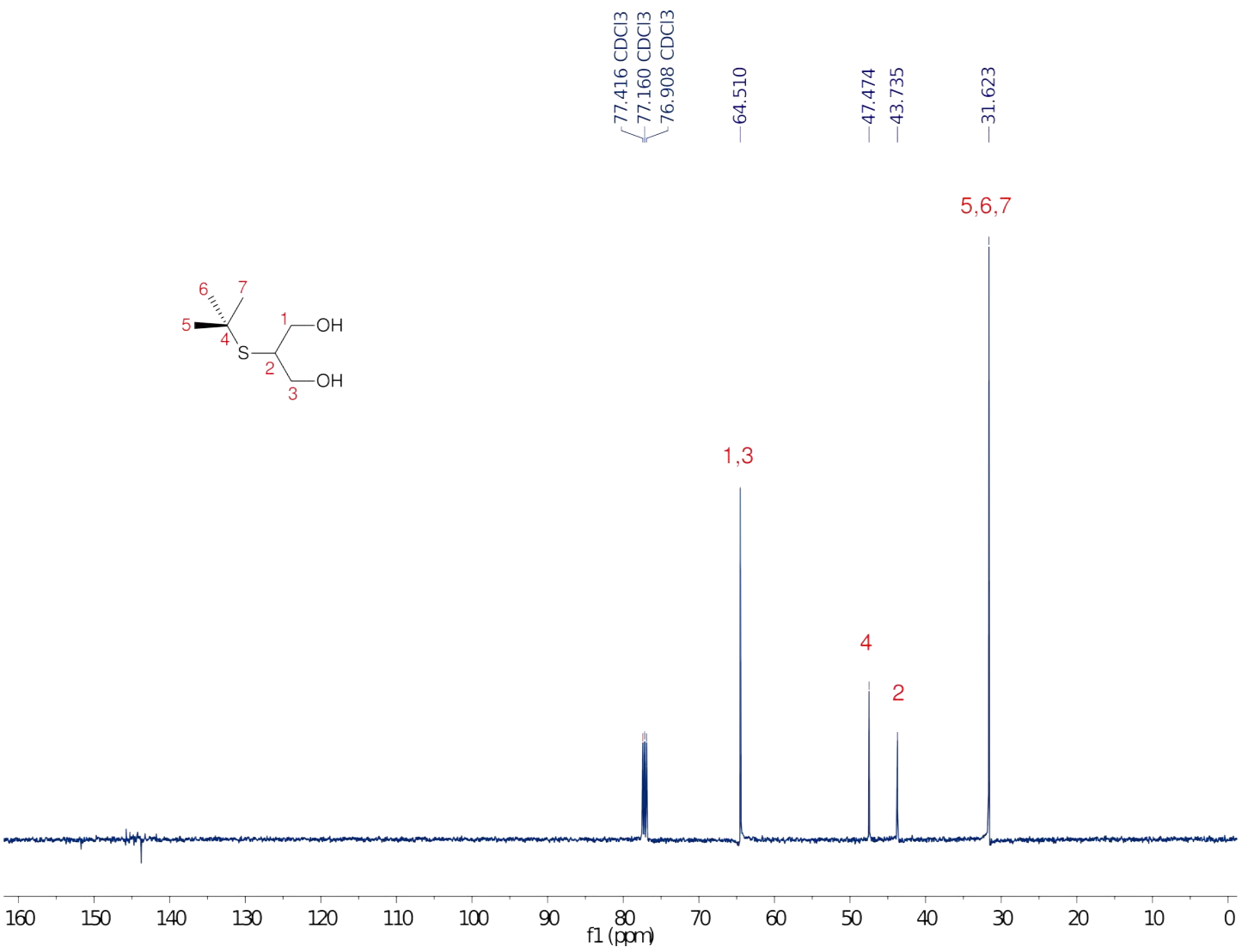


FIGURA B.3.4: Espectro ^{13}C -NMR del 2-*tert*-butilsulfenil-propano-1,3-diol.

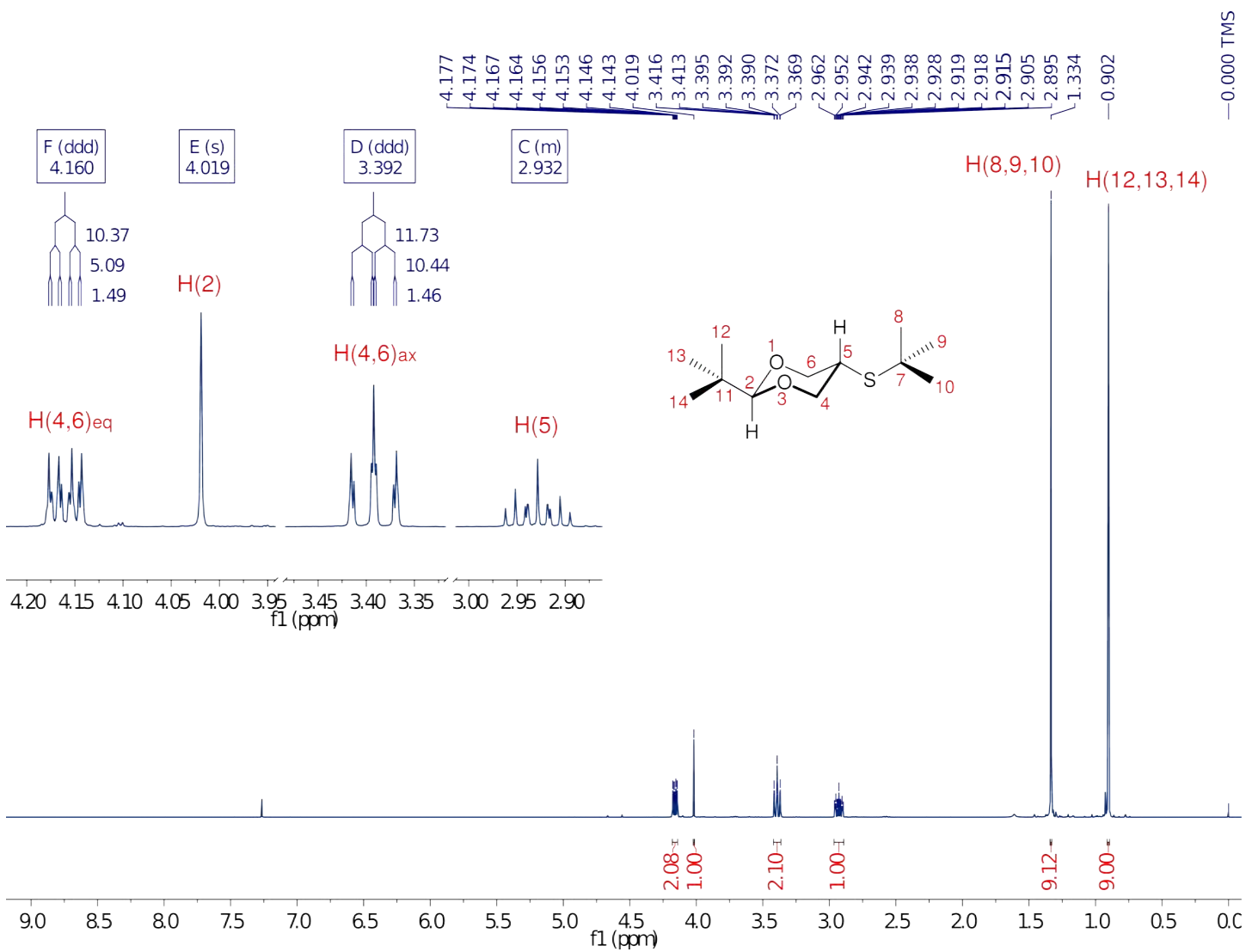


FIGURA B.3.5: Espectro ¹H-NMR del 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano.

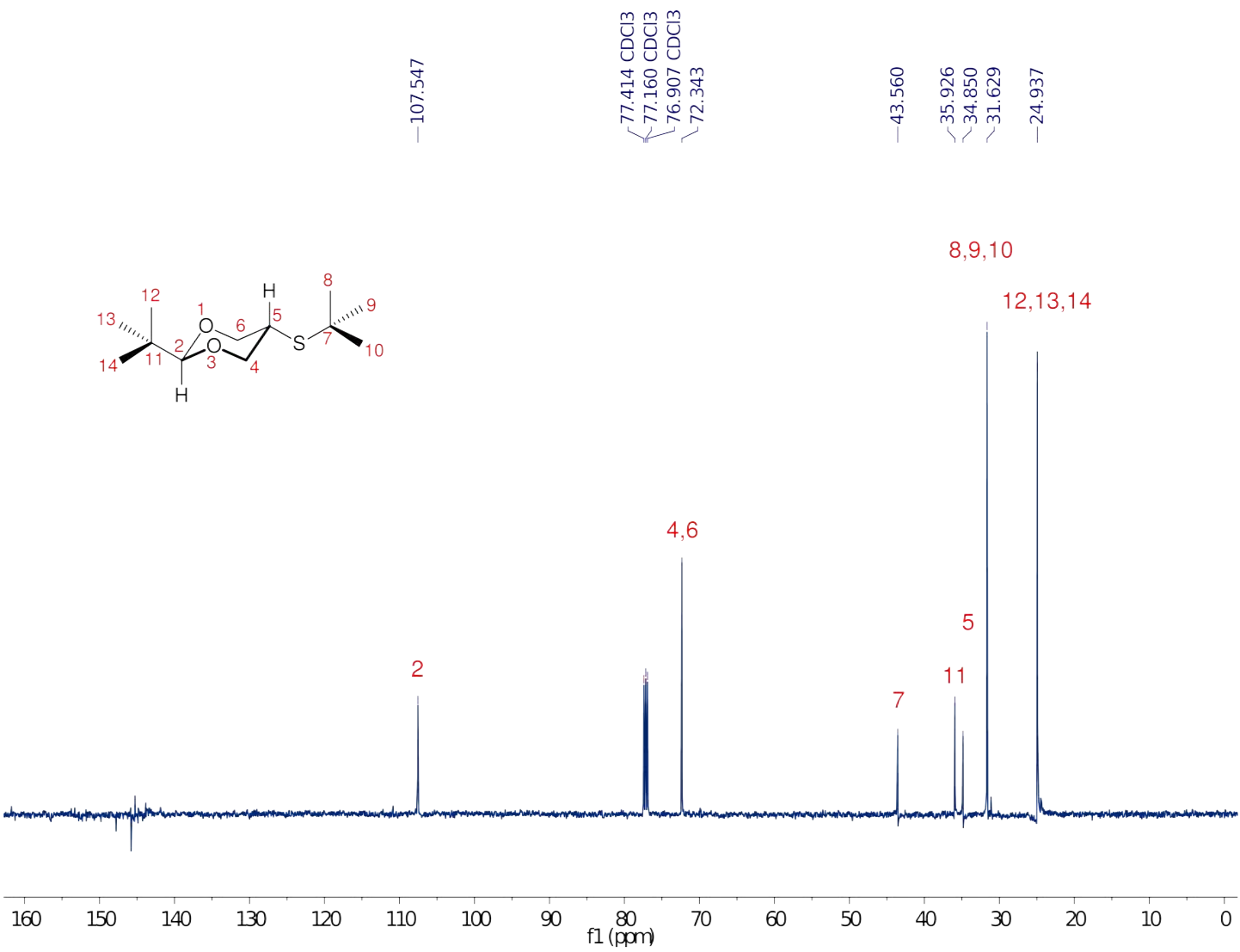


FIGURA B.3.6: Espectro ^{13}C -NMR del 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butil-sulfenil)-1,3-dioxano.

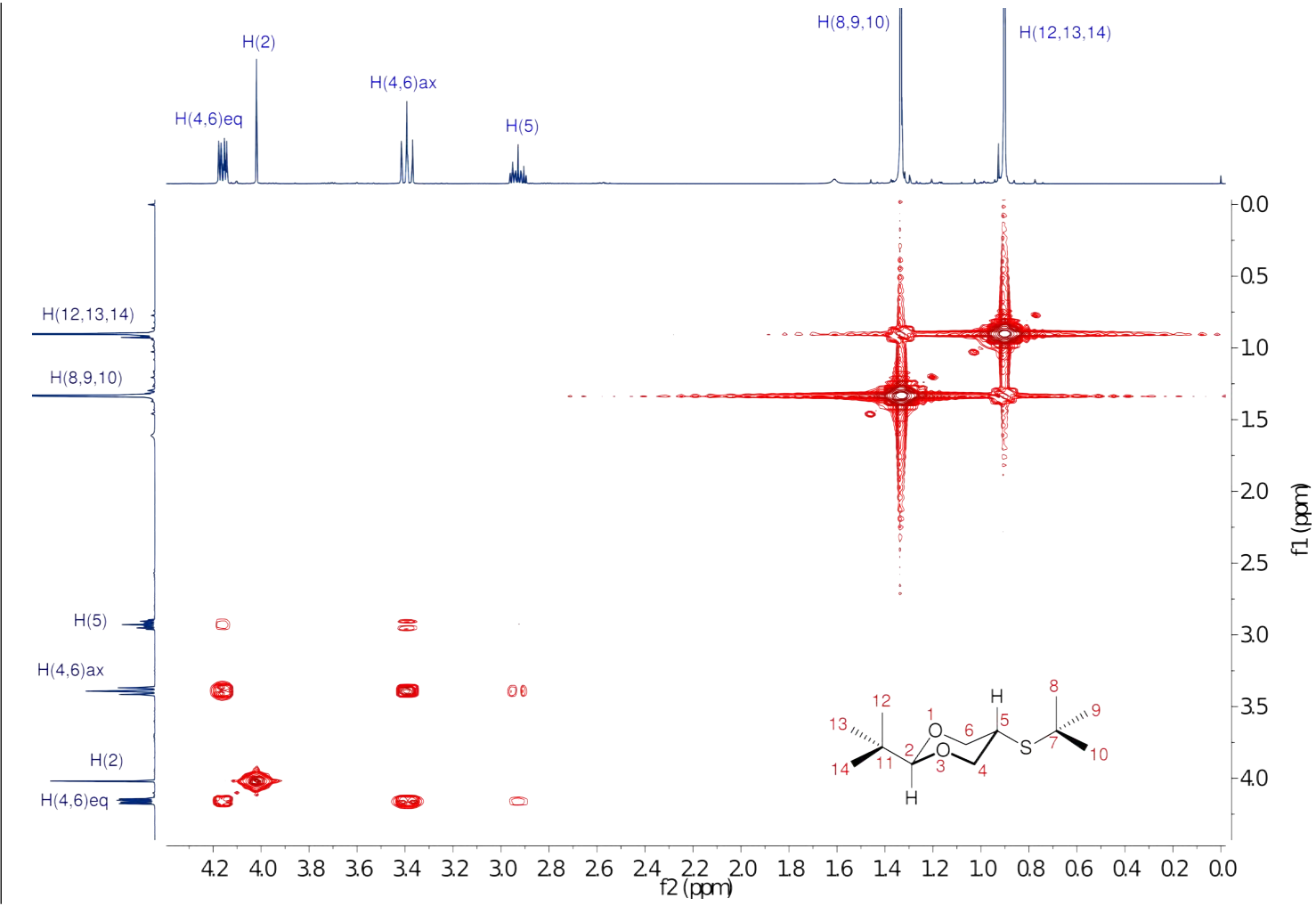


FIGURA B.3.7: Espectro COSY-500MHz del 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfenil)-1,3-dioxano.

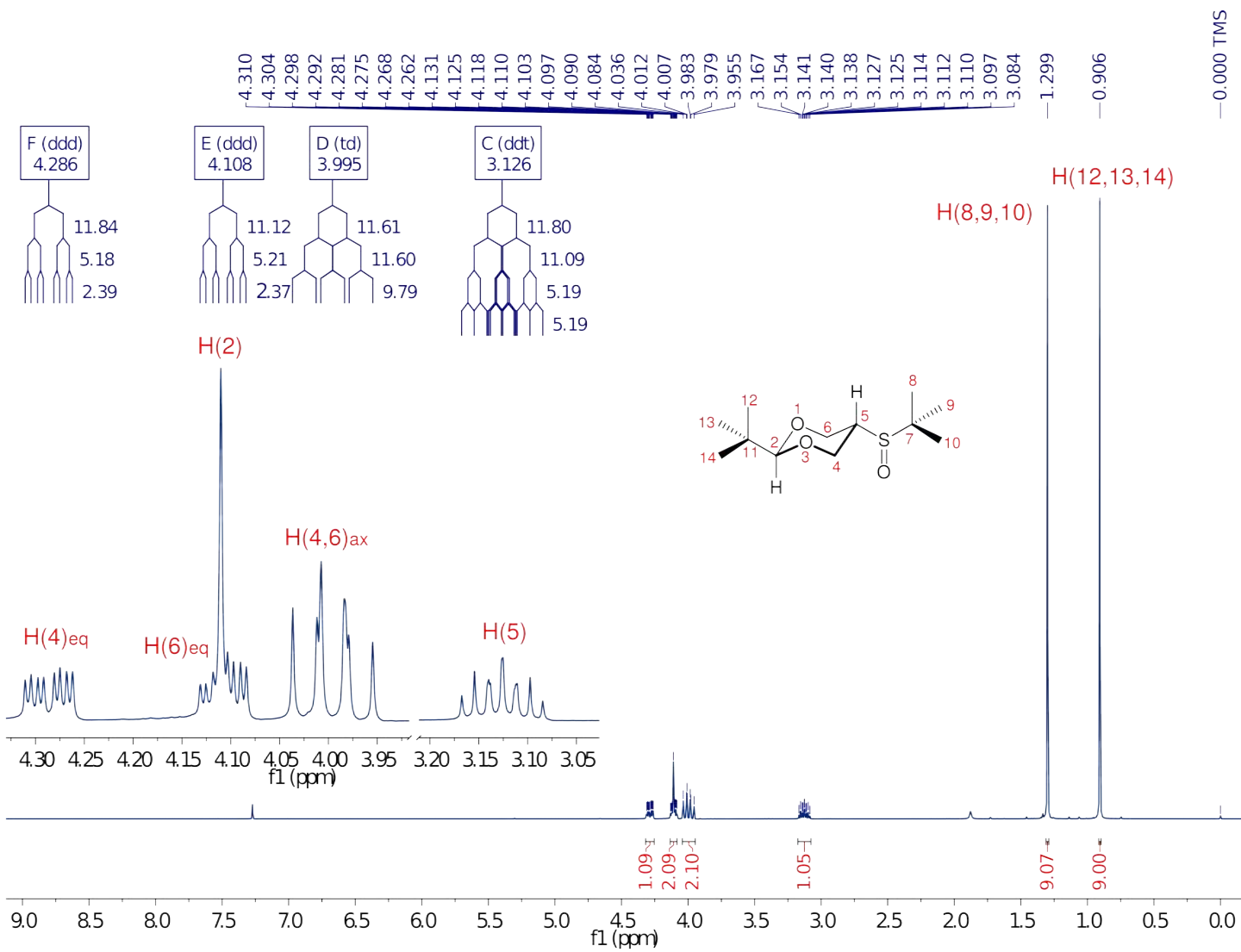


FIGURA B.3.8: Espectro $^1\text{H-NMR}$ del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfanyl)-1,3-dioxano.

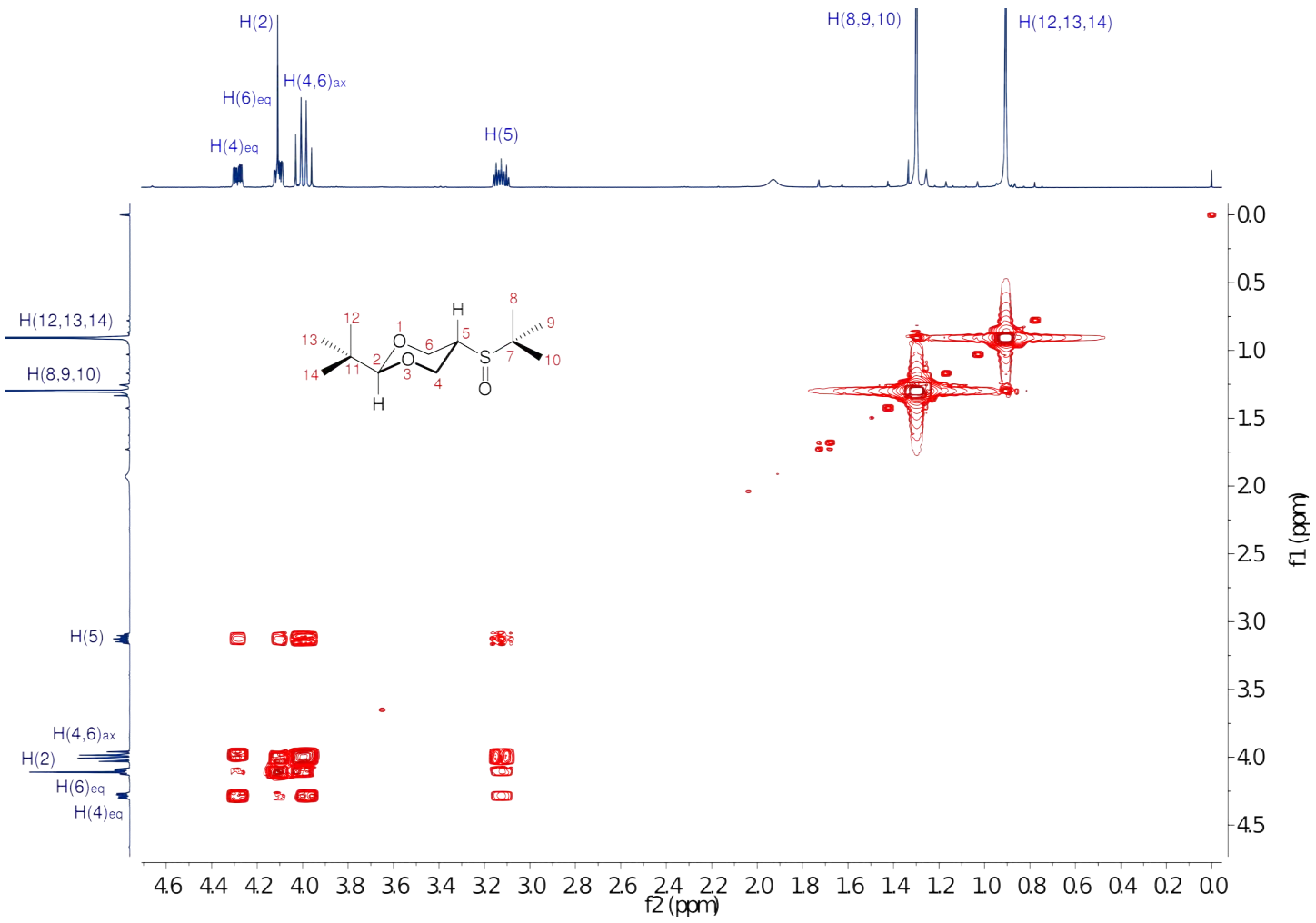


FIGURA B.3.9: Espectro Cosy-500MHz del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfínil)-1,3-dioxano.

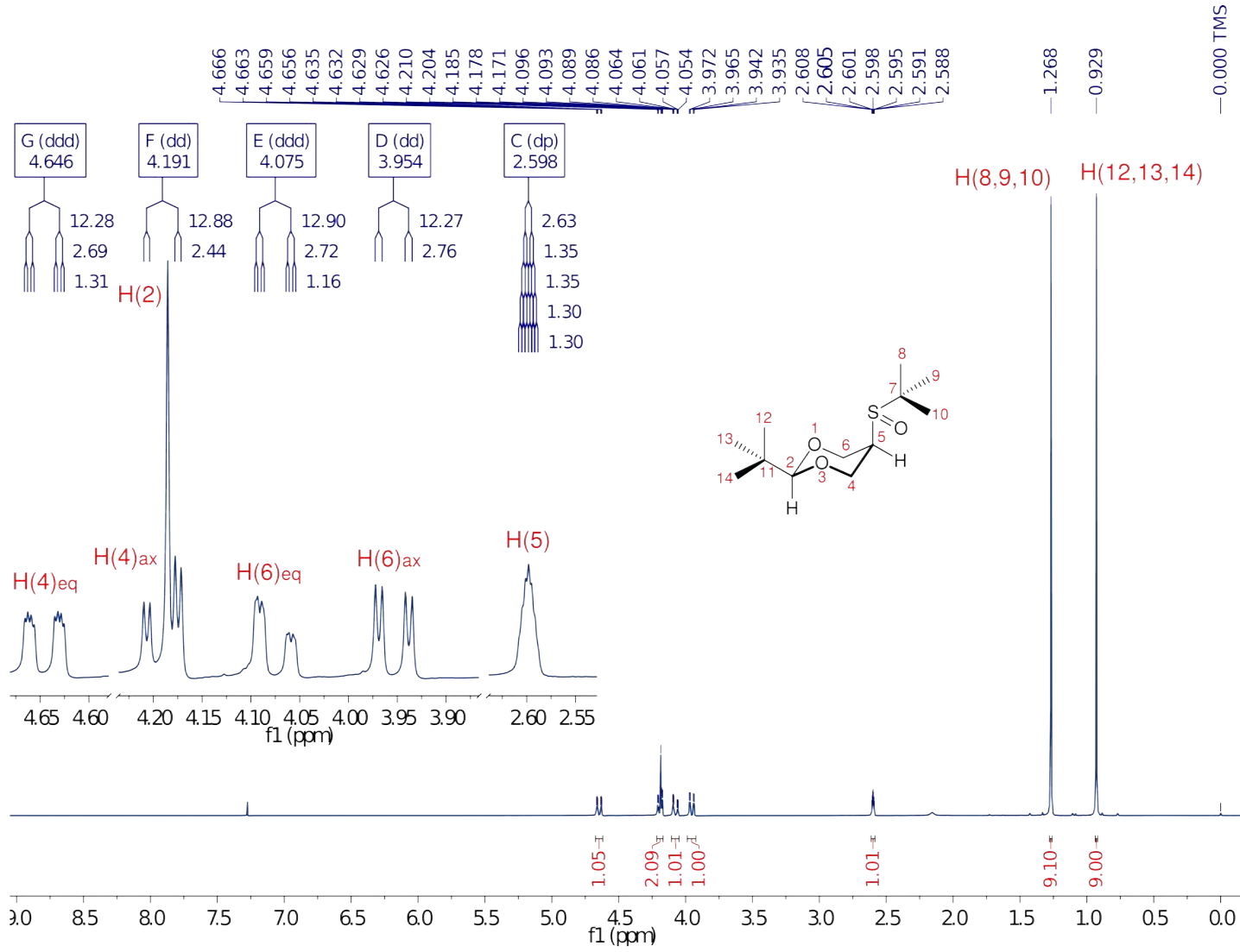


FIGURA B.3.10: Espectro ¹H-NMR del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfanyl)-1,3-dioxano.

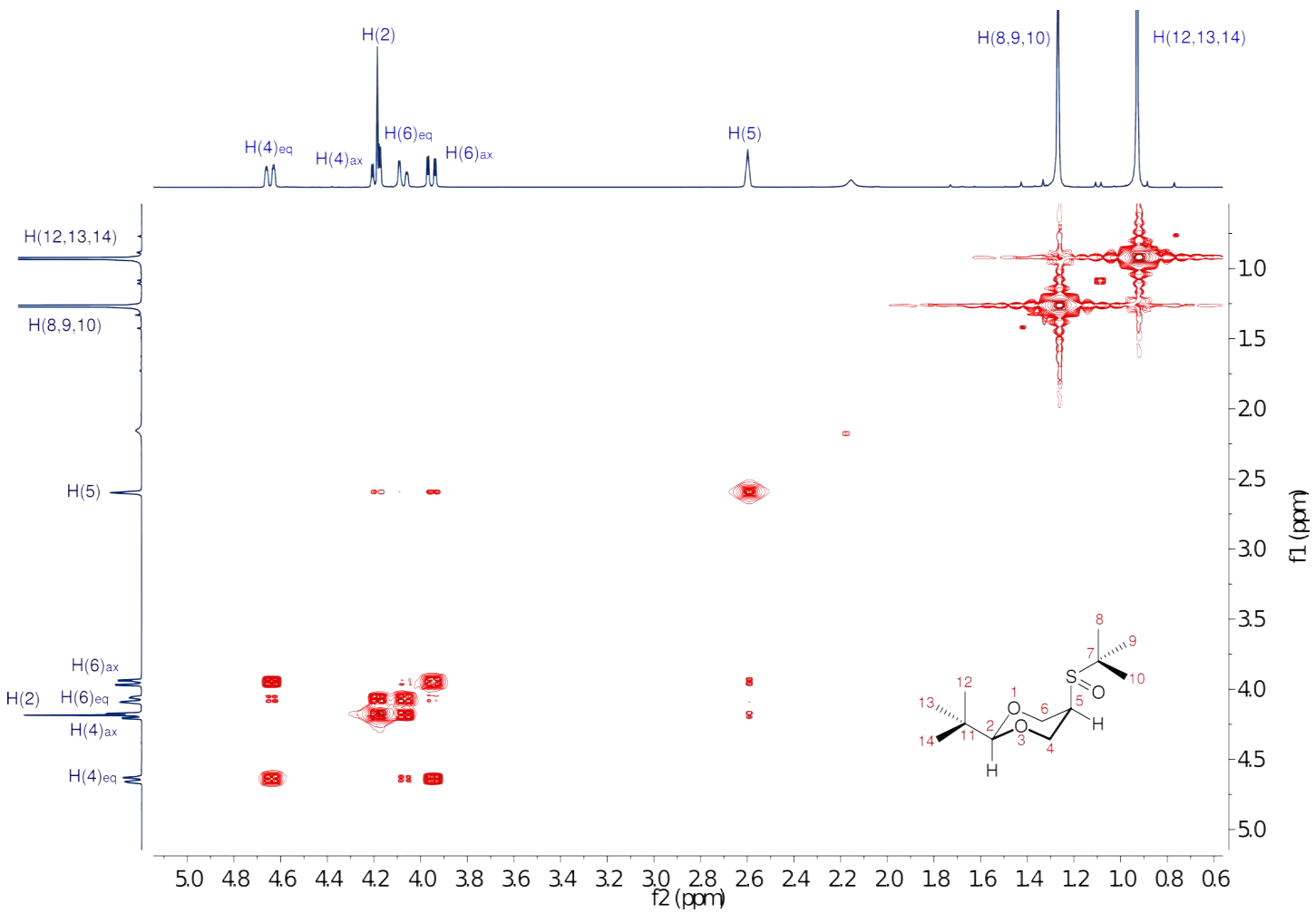


FIGURA B.3.11: Espectro COSY-400MHz del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfoni)-1,3-dioxano.

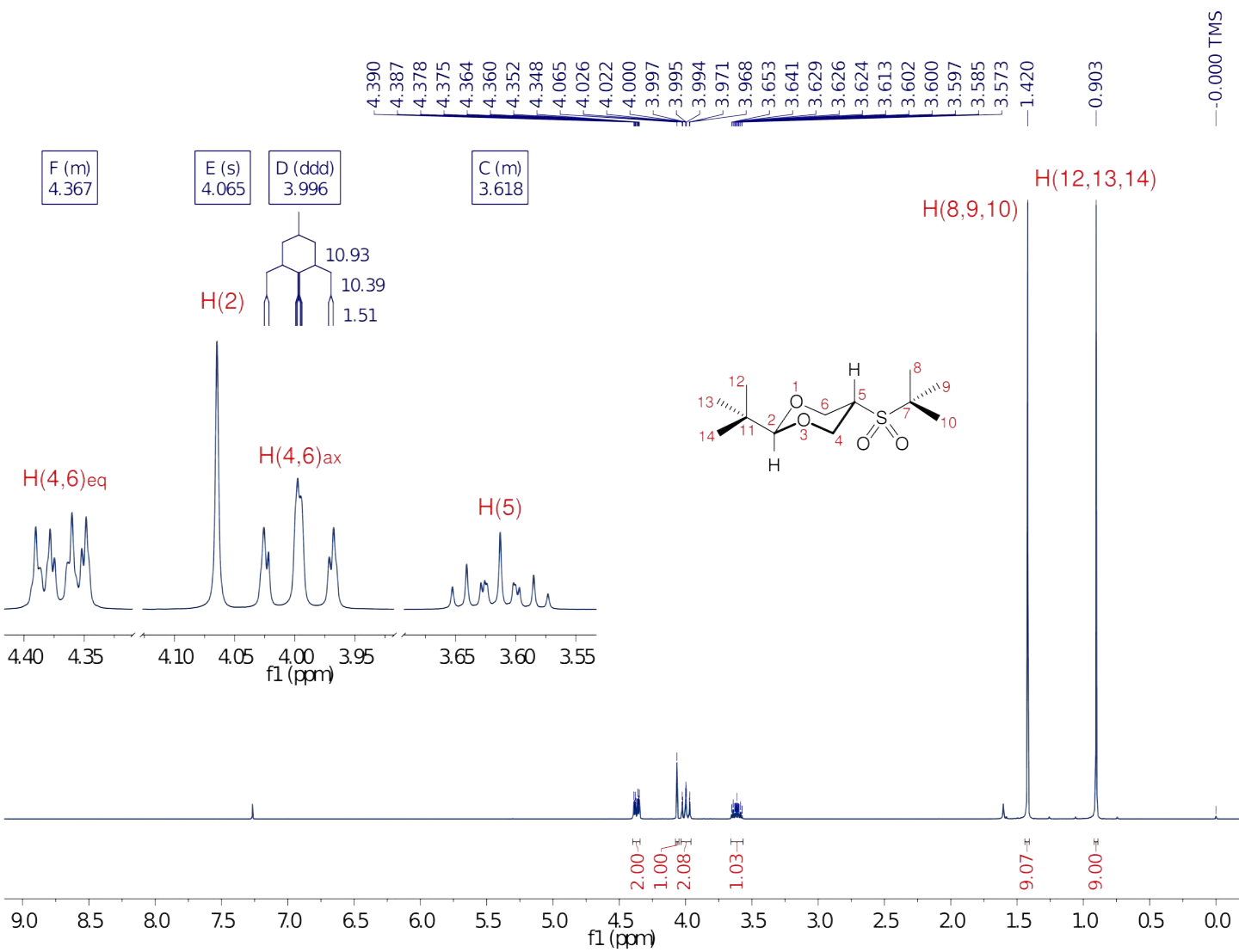


FIGURA B.3.12: Espectro ¹H-NMR del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano.

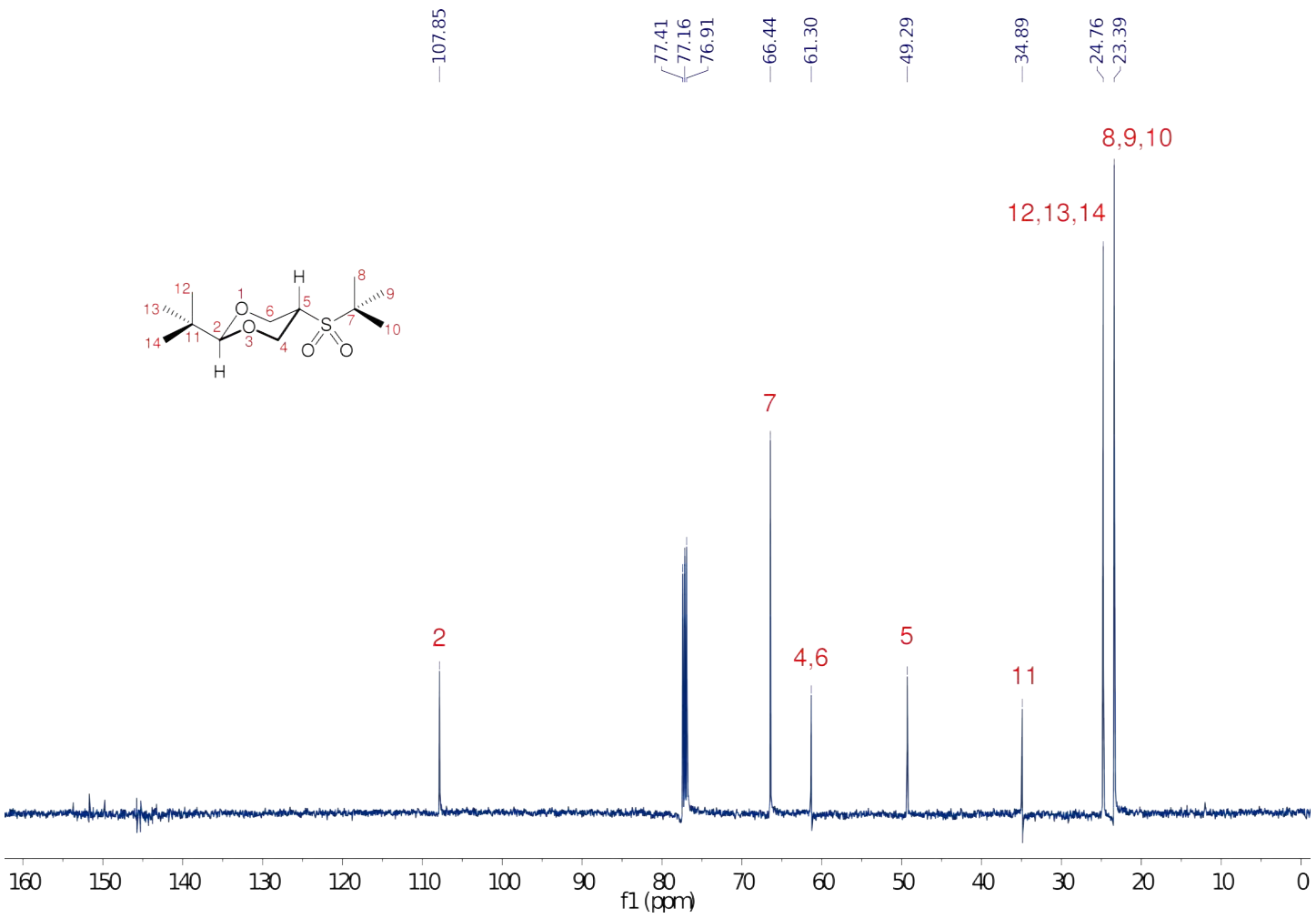


FIGURA B.3.13: Espectro ¹H-NMR del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano.

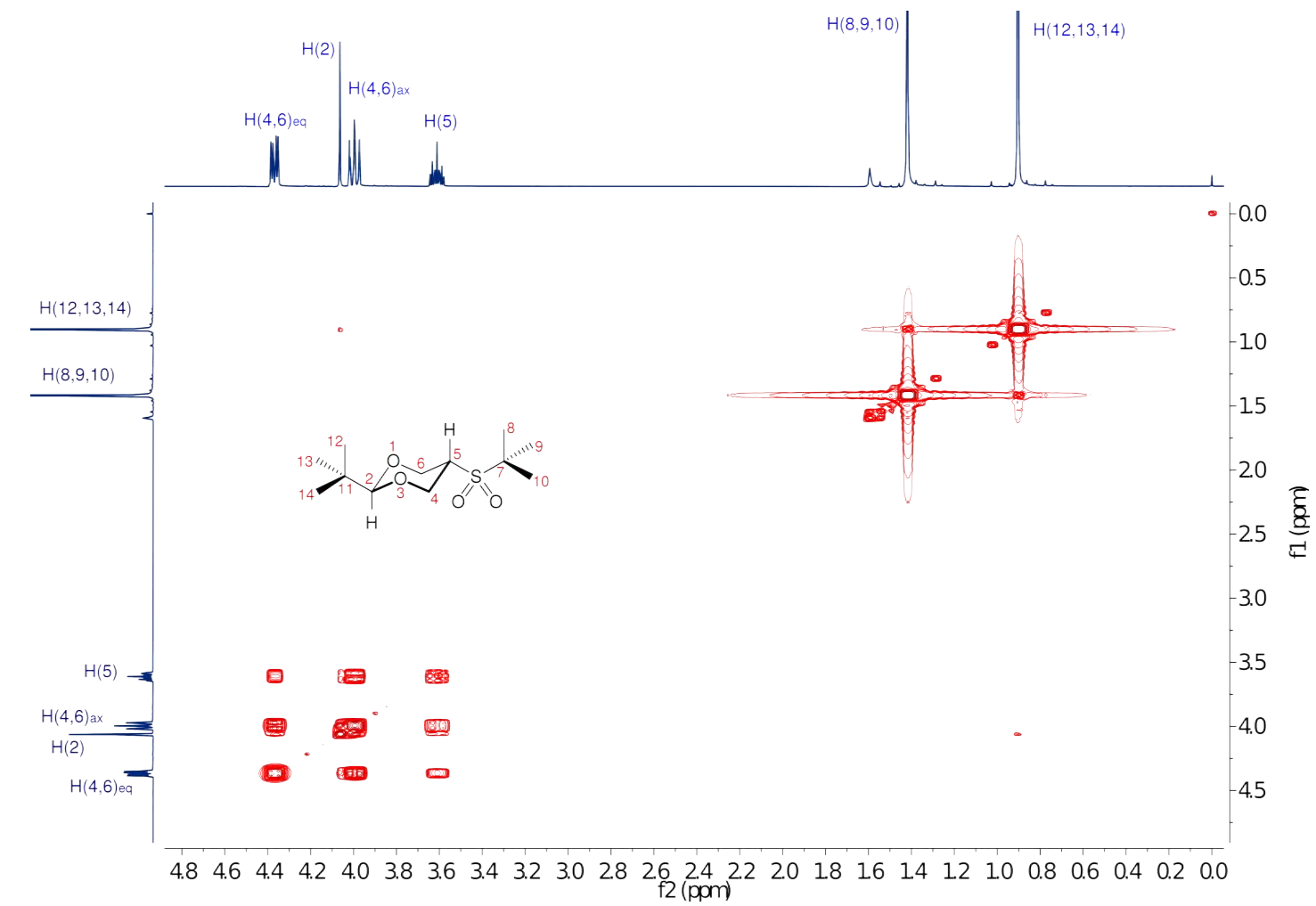


FIGURA B.3.14: Espectro COSY-400MHz del *trans*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfoni)-1,3-dioxano.

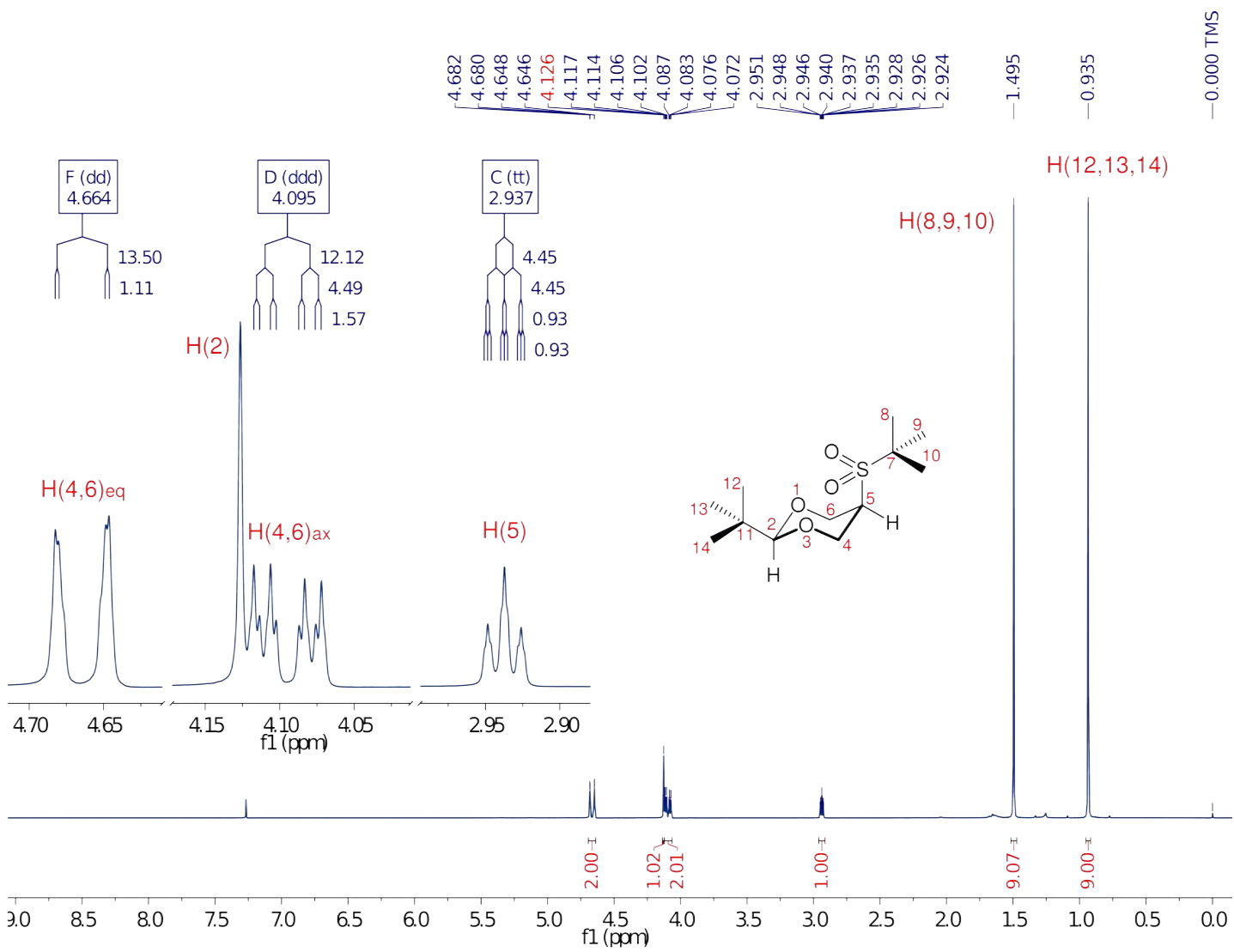


FIGURA B.3.15: Espectro ¹H-NMR del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano.

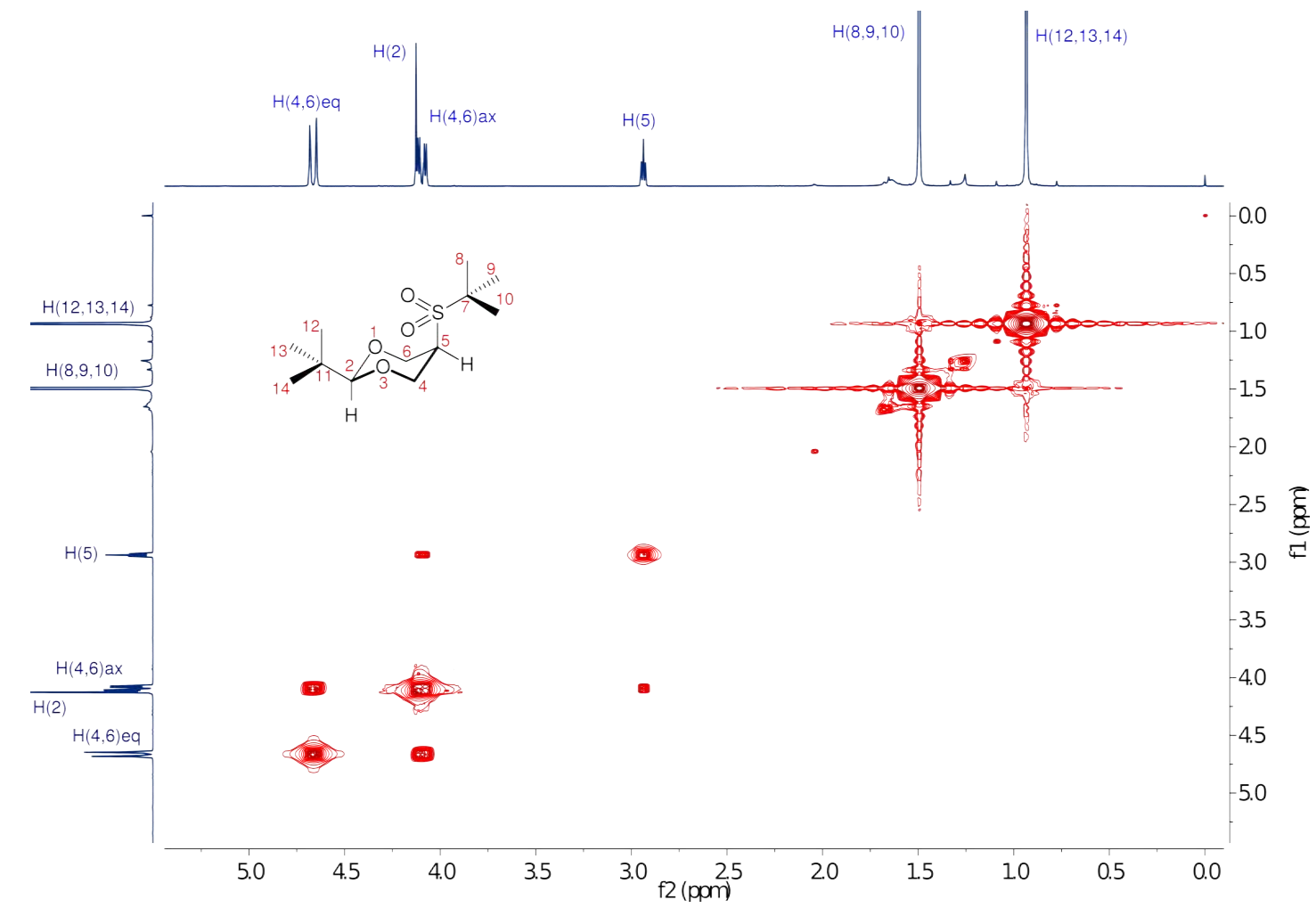


FIGURA B.3.16: Espectro COSY-400MHz del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfoni)-1,3-dioxano.

Bibliografía

- [1] Ernest L. Eliel. Conformational analysis. xvi. 1,3-dioxanes. *J. Am. Chem. Soc.*, 90(13): 3444–3458, June 1968. doi: 10.1021/ja01015a029. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01015a029>.
- [2] Norman L. Allinger and Ernest L. Eliel. Table of conformational energies. *Top. Stereochem.*, 1:199–222, 1967. doi: 10.1002/9780470147108.ch4.
- [3] N. Baggett, M. A. Bukhari, A. B. Foster, J. Lehmann, and J. M. Webber. 786. aspects of stereochemistry. part xii. synthesis and some properties of trans-2-alkyl derivatives of 5-hydroxy-1,3-dioxan. *J. Chem. Soc.*, pages 4157–4160, 1963. doi: 10.1039/JR9630004157. URL <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1963/jr/jr9630004157>.
- [4] Ernest L. Eliel and Slayton A. Evans. Unusually strong intramolecular interaction between the sulfone or sulfoxide and the alkoxide functions. *J. Am. Chem. Soc.*, 94(24): 8587–8589, November 1972. doi: 10.1021/ja00779a054. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00779a054>.
- [5] Eusebio Juaristi and Rafael Notario. Computational reexamination of the eclipsed conformation in cis-2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1,3-dioxane. *Struct. Chem.*, 24(6):1855–1862, December 2013. URL <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11224-013-0236-y>.
- [6] Eusebio Juaristi, Roberto Martinez, Rodolfo Mendez, Ruben A. Toscano, Manuel Soriano-Garcia, Ernest L. Eliel, Amorn Petsom, and Richard S. Glass. Conformational analysis of 1,3-dioxanes with sulfide, sulfoxide and sulfone substitution at c(5). finding an eclipsed conformation in cis-2-tert-butyl-5-(tert-butylsulfonyl)-1,3-dioxane. *J. Org. Chem.*, 52(17):3806–3811, August 1987. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00226a015>.
- [7] Eusebio Juaristi, Barbara Gordillo, Roberto Martinez, and Ruben A. Toscano. Conformational analysis of 5-substituted 1,3-dioxanes. 4. the use of precise structural information for the understanding of the conformational behavior of cis-5-(tert-butylsulfonyl)-

- and cis-5-(tert-butylsulfinyl)-2-tert-butyl-1,3-dioxane. *J. Org. Chem.*, 54(25):5963–5967, December 1989. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00286a032>.
- [8] Felipe Alcudia, José Manuel Llera, José L. Garcia Ruano, and Jesús H. Rodríguez. Stereochemistry of sulphur organic compounds. part 24. synthesis and conformational analysis of cis- and trans-2-methoxy-5-methylthio derivatives of oxane. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, pages 1225–1230, 1988. doi: 10.1039/P29880001225. URL <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1988/p2/p29880001225?page=search>.
- [9] Norman L. Allinger. The relative stabilities of cis and trans isomers. iii. the cyclodecenes. *J. Am. Chem. Soc.*, 79(13):3443–3446, July 1957. doi: 10.1021/ja01570a034. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01570a034>.
- [10] D.H.R. Barton and R.C. Cookson. The principles of conformational analysis. *Q. Rev. Chem. Soc.*, 10(1):44–82, 1956. doi: 10.1039/QR9561000044. URL <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1956/qr/qr9561000044>.
- [11] Ernest L. Eliel. Teaching organic stereochemistry. *J. Chem. Educ.*, 41(2):73–76, February 1964. doi: 10.1021/ed041p73. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed041p73>.
- [12] W. G. Dauben and K. S. Pitzer. *Steric Effects in Organic Chemistry*. John Wiley and Sons, New York, 1956.
- [13] Ernest L. Eliel, Norman L. Allinger, Stephen J. Angyal, and George A. Morrison. *Conformational Analysis*. John Wiley and Sons, New York, 1965.
- [14] Ernest L. Eliel. Conformational analysis in mobile systems. *J. Chem. Educ.*, 37(3):126–133, March 1960. doi: 10.1021/ed037p126. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed037p126>.
- [15] W. Klyne and V. Prelog. Description of steric relationships across single bonds. *Experientia*, 37(12):521–523, December 1960. doi: 10.1007/BF02158433. URL <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02158433>.
- [16] Louis S. Kassel. The limiting high temperature rotational partition function of nonrigid molecules i. general theory. ii. ch₄, c₂h₆, c₃h₈, ch(ch₃)₃, c(ch₃)₄ and ch₃(ch₂)₂ch₃. iii. benzene and its eleven methyl derivatives. *J. Chem. Phys.*, 4(4):276–282, April 1935. doi: <http://dx.doi.org/10.1063/1.1749835>. URL <http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/4/4/10.1063/1.1749835>.
- [17] J. D. Kemp and Kenneth S. Pitzer. Hindered rotation of the methyl groups in ethane. *J. Chem. Phys.*, 4(4):749–750, December 1936. doi: <http://dx.doi.org/10.1063/1.1749784>. URL <http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/4/11/10.1063/1.1749784>.

- [18] J. Edgar Anderson and Derek A. Tocher. Conformational analysis, barriers to internal rotation, vibrational assignment, and ab initio calculations of 1,2-difluoroethane. *J. Phys. Chem.*, 96(21):8224–8233, October 1992. doi: 10.1021/j100200a006. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/j100200a006>.
- [19] Charles W. Beckett, Kenneth S. Pitzer, and Ralph Spitzer. The thermodynamic properties and molecular structure of cyclohexane, methylcyclohexane, ethylcyclohexane and the seven dimethylcyclohexanes. *J. Am. Chem. Soc.*, 69(10):2488–2495, October 1947. doi: 10.1021/ja01202a070. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01202a070>.
- [20] D. H. R. Barton. The conformation of the steroid nucleus. *Experientia*, 6(8):316–320, 1950. doi: 10.1007/BF02170915. URL <http://link.springer.com/article/10.1007/BF02170915>.
- [21] D. H. R. Barton, O. Hassel, K. S. Pitzer, and V. Prelog. Nomenclature of cyclohexane bonds. *Nature*, 172(172):1096–1097, December 1953. doi: 10.1038/1721096b0. URL <http://www.nature.com/nature/journal/v172/n4389/abs/1721096b0.html>.
- [22] D. H. R. Barton, O. Hassel, K. S. Pitzer, and V. Prelog. Nomenclature of cyclohexane bonds. *Science*, 49(49):49, January 1954. doi: 10.1126/science.119.3079.49. URL [10.1126/science.119.3079.49](https://doi.org/10.1126/science.119.3079.49).
- [23] Norman L. Allinger. Conformational analysis in the elementary organic course. *J. Chem. Educ.*, 41(2):70–72, February 1964. doi: 10.1021/ed041p70. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ed041p70>.
- [24] L. W. Reeves, E. A. Allan, and K. O. Stromme. Nuclear shielding parameters for protons in hydrogen bonds: Ii. correlation of chemical shifts in intramolecular hydrogen bonds with infrared stretching frequencies. *Can. J. Chem.*, 38(8):1249–1254, 1960. doi: 1249-1254, 10.1139/v60-177. URL [1249-1254, 10.1139/v60-177](https://doi.org/10.1139/v60-177).
- [25] L. W. Reeves and K. O. Stromme. Studies of rates of conversion and populations of various conformations of saturated ring compounds by n.m.r. part 2.—1, 2-trans dibromo and 1, 2-trans dichlorohexane and some cyclohexane ethers. *Trans. Faraday Soc.*, 57(57):390–398, 1961. doi: 10.1039/TF9615700390. URL [10.1039/TF9615700390](https://doi.org/10.1039/TF9615700390).
- [26] Frederick R. Jensen, Donald S. Noyce, Charles H. Sederholm, and Alvin J. Berlin. The rate of the chair-chair interconversion of cyclohexane. *J. Am. Chem. Soc.*, 84(3):386–389, 1962. doi: 10.1021/ja00862a015. URL [10.1021/ja00862a015](https://doi.org/10.1021/ja00862a015).

- [27] F. A. L. Anet and A. J. R. Bourn. Nuclear magnetic resonance line–shape and double-resonance studies of ring inversion in cyclohexane–d11. *J. Am. Chem. Soc.*, 89(4):760–768, December 1967. doi: 10.1021/ja00980a006. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00980a006>.
- [28] Ernest L. Eliel. Conformational analysis – the last 25 years. *J. Chem. Educ.*, 52(12):762–767, December 1975. doi: 10.1021/ed052p762. URL [10.1126/science.169.3945.539](https://doi.org/10.1126/science.169.3945.539).
- [29] H. Viervoll O. Hassel. Electron diffraction investigations of molecular structures. ii. results obtained by the rotating sector method. *Acta. Chem. Scand.*, 1(1):149–168, 1947. doi: 10.3891/acta.chem.scand.01-0149. URL http://actachemscand.dk/pdf/acta_vol1_01_p0149-0168.pdf.
- [30] E. L. Eliel, E. W. Della, and T. H. Williams. The experimental determination of the conformational free energy, enthalpy, and entropy differences for alkyl groups in alkylcyclohexanes by low temperature carbon-13 magnetic resonance spectroscopy. *Tetrahedron Letters*, 4(13):831–835, 1963. doi: 10.1016/S0040-4039(01)90724-5. URL [10.1016/S0040-4039\(01\)90724-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90724-5).
- [31] Harold Booth and Mary L. Jozefowicz. The application of low temperature ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy to the determination of the α values of amino-, methylamino-, and dimethylamino-substituents in cyclohexane. *J. Chem. Soc. Pekin. Trans. 2*, pages 865–901, 1976. doi: 10.1039/P29760000895. URL <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1976/p2/p29760000895>.
- [32] Harold Booth and Jeremy R. Everett. The experimental determination of the conformational free energy, enthalpy, and entropy differences for alkyl groups in alkylcyclohexanes by low temperature carbon-13 magnetic resonance spectroscopy. *J. Chem. Soc. Pekin. Trans. 2*, pages 255–259, 1980. doi: 10.1039/P29800000255. URL <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1980/p2/p29800000255?page=search>.
- [33] Kenneth B. Wiberg, Jack D. Hammer, Henry Castejon, William F. Bailey, Eric L. DeLeon, and Ronald M. Jarret. Conformational studies in the cyclohexane series. 1. experimental and computational investigation of methyl, ethyl, isopropyl, and tert-butylcyclohexanes. *J. Org. Chem.*, 64(6):2085–2095, August 1999. doi: 10.1021/jo990056f. URL [10.1021/jo990056f](https://doi.org/10.1021/jo990056f).
- [34] Ernest L. Eliel and Samuel H. Wilen. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley and Sons, New York, 1994.
- [35] S. Winstein and N. J. Holness. Neighboring carbon and hydrogen. xix. t-butylcyclohexyl derivatives. quantitative conformational analysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 77(21):5562–5578,

- July 1955. doi: 10.1021/ja01626a037. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja01626a037>.
- [36] G. M. Kellie and F. G. Riddell. Non-chair conformations of six-membered rings. *Top. Stereochem.*, 8(8), 1974. doi: 10.1002/9780470147177.ch3. URL [10.1002/9780470147177.ch3](https://doi.org/10.1002/9780470147177.ch3).
- [37] Alfred T. Blomquist, Edgar W. Garbisch, Bruce L. Hawkins, and Kenneth D. MacKay. *Conformational Analysis, Scope and Present Limitations*. Academic Press, New York, 1971.
- [38] Ernest L. Eliel. Nomenclature of cyclohexane bonds. *Chem. Ind.*, 5(8):568–698, July 1959.
- [39] Roberto G. Bryant. The nmr time scale. *J. Chem. Educ.*, 60(11):933–935, November 1983.
- [40] Eusebio Juaristi, Victoria Labastida, and Sandra Antunez. Reexamination of the conformational preference of the benzyl group in cyclohexane. enthalpic and entropic contributions to $\Delta G^{\ddagger}(\text{CH}_2\text{Ph})$. *J. Org. Chem.*, 56(15):4802–4804, July 1991. doi: 10.1021/jo00015a045. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo00015a045>.
- [41] C. Hackett Bushweller, Warren G. Anderson, Philip E. Stevenson, and James W. O’Neil. Stereodynamics of n-tert-butyl-n-haloamines. experimental and theoretical investigations of nitrogen inversion and tert-butyl rotation. dynamical model for the rotation-inversion dichotomy in all alkylamines. *J. Am. Chem. Soc.*, 97(15):4338–4344, March 1975. doi: 10.1021/ja00848a034. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00848a034>.
- [42] E. D. Hughes. Steric hindrance. *Q. Rev. Chem. Soc.*, 4(2):107–131, 1948. doi: 10.1039/QR9480200107. URL <http://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/1948/qr/qr9480200107?page=search>.
- [43] Frank Weinhold. Chemistry: A new twist on molecular shape. *Nature*, 411:539–541, May 1964. doi: 10.1038/35079225. URL <http://www.nature.com/nature/journal/v411/n6837/full/411539a0.html>.
- [44] Fernando Cortés Guzman, Gabriel Cuevas, Ángel Martín Pendes, and Jesus Hernández Trujillo. The rotational barrier of ethane and some of its hexasubstituted derivatives in terms of the forces acting on the electron distribution. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 17: 19021–19029, June 1964. doi: 10.1039/C5CP02774H. URL <http://pubs.rsc.org/en/Content/ArticleLanding/2015/CP/C5CP02774H#!divAbstract>.

- [45] C. H. Carlisle and D. Crowfoot. The crystal structure of cholesteryl iodide. *The Royal Society of London*, 119(34):64–83, July 1945. doi: 10.1098/rspa.1943.0040. URL <http://rspa.royalsocietypublishing.org/content/royprsa/184/996/64.full.pdf>.
- [46] Maryam Salahinejad, Tu C. Le, and David A. Winkler. Capturing the crystal: Prediction of enthalpy of sublimation, crystal lattice energy, and melting points of organic compounds. *J. Chem. Inf. Model.*, 53(1):223–229, January 2013. doi: 10.1021/ci3005012. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ci3005012>.
- [47] James S Chickos. A protocol for correcting experimental fusion enthalpies to 298.15 k and it's application in indirect measurements of sublimation enthalpy at 298.15 k. *Thermochim. Acta*, 313(1):19–26, March 1998. doi: 10.1016/S0040-6031(97)00433-4. URL [sciencedirect.com/science/article/pii/S0040603197004334](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040603197004334).
- [48] H. B. Schlegel G. E. Scuseria et al. M. J. Frisch, G. W. Trucks. Gaussian 09. URL www.gaussian.com.
- [49] W. Kohn and L. J. Sham. Self-consistent equations including exchange and correlation effects. *Phys. Rev. A*, 140(15):A1133–A1138, November 1965. doi: <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>. URL <http://dx.doi.org/10.1103/PhysRev.140.A1133>.
- [50] Yan Zhao and Donald G. Truhlar. The m06 suite of density functionals for main group thermochemistry, thermochemical kinetics, noncovalent interactions, excited states, and transition elements: two new functionals and systematic testing of four m06-class functionals and 12 other functionals. *Theoretical Chemistry Accounts*, 140(1):215–241, March 2008. doi: 10.1007/s00214-007-0310-x. URL <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00214-007-0310-x>.
- [51] R. Seeger R. Krishnan, J. S. Binkley and J. A. Pople. Self-consistent molecular orbital methods. 20. basis set for correlated wave-functions. *J. Chem. Phys.*, 72(1):215–241, January 1980. doi: <http://dx.doi.org/10.1063/1.438955>. URL <http://scitation.aip.org/content/aip/journal/jcp/72/1/10.1063/1.438955>.
- [52] Rupal Jain, Thomas Bally, and Paul R. Rablen. Calculating accurate proton chemical shifts of organic molecules with density functional methods and modest basis sets. *J. Comp. Chem.*, 74(11):4017–4023, May 2009. doi: 10.1021/jo900482q. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo900482q>.
- [53] Joseelyne G. Hernández-Lima, Jose E. Barquera-Lozada, Gabriel Cuevas, and Fernando Cortés-Guzmán. The role of induced current density in stereoelectronic effects: Perlin effect. *J. Comp. Chem.*, 36(21):1573–1578, July 2015. doi: 10.1002/jcc.23965. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.23965/pdf>.

- [54] Chérif F. Matta, Jesús Hernández-Trujillo, Ting-Hua Tang, and Richard F. W. Bader. Hydrogen–hydrogen bonding: A stabilizing interaction in molecules and crystals. *J. Am. Chem. Soc.*, 9(9):1940–1951, May 2003. doi: 10.1002/chem.200204626. URL <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/chem.200204626/pdf>.
- [55] Gabriel Cuevas. Hydrogen bond contributions to the anomeric effect in s-c-p-o and s-c-p-s segments. *J. Am. Chem. Soc.*, 122(4):692–698, January 2000. doi: 10.1021/ja9731231. URL <http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja9731231>.
- [56] Carlo Gatti. Chemical bonding in crystals: new directions. *Z. Kristallogr.*, 388(5–6): 399–457, January 2005. doi: 10.1524/zkri.220.5.399.65073. URL http://www.theochem.unito.it/crystal_tuto/mssc2013_cd/tutorials/topond_2013/Zeit2005.pdf.