



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE EFECTOS ESTEREOELECTRÓNICOS, DE
DISOLVENTE Y DE REACTIVIDAD A TRAVÉS DE LA PARTICIÓN
ATÓMICA DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JOSEELYNE GABRIELA HERNÁNDEZ LIMA

TUTOR:

DR. FERNANDO CÓRTEZ GUZMÁN (INSTITUTO DE QUÍMICA, UNAM)

COMITÉ TUTOR:

DR. J. JESÚS HERNÁNDEZ TRUJILLO (FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM)
DR. LUIS GERARDO ZEPEDA VALLEJO (ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS, IPN)

Ciudad de México, Junio, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
QUÍMICAS**

**ESTUDIO DE EFECTOS ESTEREOELECTRÓNICOS, DE
DISOLVENTE Y DE REACTIVIDAD A TRAVÉS DE LA
PARTICIÓN ATÓMICA DEL DESPLAZAMIENTO QUÍMICO**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. JOSEELYNE GABRIELA HERNÁNDEZ LIMA

**TUTOR: Dr FERNANDO CÓRTEZ GUZMÁN
INSTITUTO DE QUÍMICA**



México, Cd. Mx. 2018

JURADO ASIGNADO:

Presidente	Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Federico del Río Portilla	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. J. Jesús Hernández Trujillo	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Rodolfo Gómez Balderas	FES-Cuautitlán, UNAM
Secretario	Dra. Angélica Estrella Ramos Peña	Instituto de Inv. en Materiales, UNAM

LUGAR DONDE SE LLEVÓ A CABO ESTE TRABAJO:

Departamento de Fisicoquímica, Edificio D, Instituto de Química, Ciudad Universitaria, UNAM

ASESOR:

Dr Fernando Cortés Guzmán

SUSTENTANTE:

M en C Joseelyne Gabriela Hernández Lima

Agradecimientos:

- Al CONACYT por la beca de estudios de doctorado (223476).
- A la DGTIC-UNAM por el tiempo de computo.
- Al proyecto de SC16-1-IG-55-MZ0 de supercomputo de DGTIC.
- A PAPIIT-UNAM por el financiamiento (IN208113)
- Al Dr Fernando Cortés Guzmán por su orientación y apoyo en la elaboración de este proyecto.
- A los miembros de comité tutor: Dr J. Jesús Hernández Trujillo y el Dr Luis Gerardo Zepeda Vallejo, por sus valiosos comentarios y correcciones a este trabajo.
- Al Dr Luis Angel Maldonado Graniel por su apoyo académico y prestar el espacio de trabajo para la síntesis y purificación de los compuestos estudiados.
- A la Dra Beatriz Quiroz García por su apoyo en la obtención y elucidación de espectros de RMN
- A la Dra Karla Ramírez Gualito por su apoyo en la obtención y elucidación de las titulaciones anisotrópicas.
- A la Dra Ana Luisa Silva Portillo por su asesoría en la síntesis y purificación de los compuestos estudiados.
- Al personal académico de la Unidad de Cómputo y Tecnologías de la Información y Comunicación del Instituto de Química de la UNAM. María Magdalena Aguilar Araiza, Gladys Edith Cortés Romero y David Vázquez por el soporte de cómputo brindado.
- Al Dr Ernesto Carrillo Nava por la determinación de los valores calorimétricos.

Dedicatorias:

A mis padres Aurelio y Estela, a mis hermanos, a mi esposo Irving por su apoyo incondicional, y especialmente a mi hija Sofía, que le da un poco más de sentido a todo lo que hago.

Parte de este trabajo ha sido presentado en los siguientes congresos:

Presentación oral en el 46° Congreso Mexicano de Química, 30° Congreso de Educación Química. Querétaro, Querétaro del 10 al 14 de Septiembre del 2011.

Estudio de las interacciones específicas entre 9-10-dihidroantracén-9-10-endo- α,β -succínico y moléculas de disolvente por medio de RMN para evaluar su estado de transición.

Cartel en el Congreso QUIMI-UNAM 2013, en el auditorio Alfonso Caso de la Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad de México del 13 al 15 de Noviembre 2013. *Theoretical Evaluation of CH- π Interaction in Methane-Benzene System by NMR and Electronic Densities Properties.*

Cartel en el Simposio “*Advances in Quantum Chemical Topology*” que se realizó del 7 al 10 de octubre de 2013, en la Unidad de Posgrado de la UNAM, Ciudad Universitaria. *Evaluación teórica de la Interacción CH- π en el sistema metano-benceno por medio de RMN.*

Cartel en el Simposio Interno Instituto de Química, UNAM, Junio 2015. *The role of induced current density in stereoelectronic effects: Perlin effect.* Joseelyne Gabriela Hernández Lima, Fernando Cortés Guzmán, José E. Barquera, Gabriel Cuevas.

Cartel en el Simposio “Frontiers in Computacional Chemistry 2016”, Facultad de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, 24 y 25 de agosto del 2016. *Elucidation of epoxinitrile cyclation using NMR: Reaction selectivity driven by solvent interactions.*

Publicación:

Joseelyne G. Hernández-Lima, José E. Barquera-Lozada, Gabriel Cuevas, and Fernando Cortés-Guzmán. The Role of Induced Current Density in Stereoelectronic Effects: Perlin Effect. *Journal of Computational Chemistry* 2015, 36, 1573–1578.

Índice general

1. Introducción	1
2. Antecedentes	4
2.1. Apantallamiento magnético y desplazamiento químico	4
2.1.1. Cálculos computacionales de RMN.....	6
2.1.2. Densidad de corriente electrónica $j^{(1)}$ en la teoría de Átomos en Moléculas (AIM).....	9
2.1.3. Efecto del disolvente en los espectros de RMN.....	14
2.2. Efecto Perlin.....	17
2.3. Ciclación de epoxinitrilos	23
2.3.1. Reglas de Baldwin.....	23
2.3.2. Ciclación de Stork.....	24
2.3.3. Efectos de las condiciones de reacción.....	25
2.3.4. Estudios computacionales.....	27
3. Objetivos generales	28
4. Análisis del Efecto Perlin en análogos 1,3-dihetereocíclicos del ciclohexano	29
4.1. Objetivos particulares	30
4.2. Metodología.....	31
4.3. Resultados y discusión.....	31
4.4. Conclusiones particulares.....	43
5. Evaluación del efecto del disolvente en la reactividad de un α-aril-δ-epoxitrilo	44
5.1. Hipótesis particular.....	44
5.1.1. Objetivos particulares.....	44
5.2. Sección experimental.....	45
5.3. Detalles computacionales.....	51
5.4. Resultados y discusión.....	54
5.5. Conclusiones particulares.....	70
6. Conclusiones generales	72
7. Anexos	74
7.1. Experimental.....	74
7.2. Teórico.....	97
7.3. Publicación.....	109
8. Referencias bibliográficas	115

Índice de abreviaturas y acrónimos.

AIM	Átomos en Moléculas	ONIOM	Our own n-layered integrated molecular orbital and molecular mechanics
AIMAll	Paquete de programas que usa AIM	PCE	Punto crítico de enlace
AMCPB	Ácido meta-cloroperbenzoico	PCM	Polarizable Continuum Model
B ₀	Campo magnético externo	QM	Quantum mechanic
B3LYP	Funcional Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr	R _G	Gauge Origin
COSY	Correlation spectroscopy	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
CCSD	Coupled Cluster	SMD	Modelo de Solvatación basado en la Densidad
CDCl ₃	Cloroformo deuterado	THF	Tetrahidrofurano
CPCM	Conductor-like Polarizable Continuum Model	TMS	Tetrametilsilano
C4	Ciclo de cuatro miembros	TSC4	Estado de transición ciclo de cuatro miembros
C5	Ciclo de cinco miembros	TSC5	Estado de transición ciclo de cinco miembros
ΔE	Diferencia de energía	WP04	Funcional de Cramer
GIAO	Gauge Invariant Atomic Orbitals	¹ H-RMN	Resonancia magnética Nuclear de hidrógeno
H	Hamiltoniano	¹³ C-RMN	Resonancia magnética Nuclear de carbono-13
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy	Ψ	Función de onda (psi)
HMDSLi	Hexamethyldisilazane lithium	μ	Momento angular magnético del núcleo
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence	π	Pi= 3.1416
Hz	Hertz	σ	Constante de apantallamiento (sigma)
IGAIM	Individual Gauges for Atoms in Molecules	∇ ²	Laplaciano
IGLO	Individual Gauge for Localized Orbital	ν	Frecuencia (nu)
J	Constante de acoplamiento		
j ⁽¹⁾	Densidad de corriente inducida		
LDA	Diisopropilamida de litio		
LORG	Localized Orbital/Local Origin		
NBO	Natural bond orbital		
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy		

Capítulo 1

Introducción

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una herramienta que ha facilitado el estudio de diferentes fenómenos fisicoquímicos. Gracias a esta espectroscopia se han realizados diversos estudios en disolución, en los cuales se han descrito diversos efectos que tiene el entorno en el que están sumergidas las moléculas sobre su comportamiento, de tal forma que se pueden analizar diferentes fenómenos, por ejemplo las diferentes interacciones soluto-disolvente, los efectos de un disolvente sobre la reactividad de un soluto y una serie de efectos estereoelectrónicos como el efecto Perlín [1].

El desplazamiento químico procede matemáticamente de la constante de apantallamiento (σ), la cual es un valor que representa el apantallamiento magnético que tiene un núcleo, sometido a un campo magnético externo, debido a la presencia de la nube de electrones que lo rodea. La constante de apantallamiento ha sido descrita como el resultado de la suma de una serie de contribuciones, en las que se puede mencionar al núcleo mismo, así como al medio que rodea a dicho núcleo [2]. Desde el punto de vista de la teoría de átomos en moléculas (AIM, por sus siglas en inglés), la constante de apantallamiento es una propiedad que es descrita por la suma de las contribuciones atómicas, intra e intermolecular. Desde la publicación de los trabajos de Bader y Keith [3-6], la mayoría de las aplicaciones solo se han centrado en el análisis de aromaticidad y anisotropía de varios sistemas [7]. Sin embargo, hasta el momento no se han reportado estudios en donde se hayan examinado efectos estereoelectrónicos usando la partición atómica de la constante de

apantallamiento, y tampoco se han hecho estudios involucrando las interacciones con el disolvente y las consecuencias de estas sobre la selectividad de una reacción.

En este trabajo se utilizó el análisis de las contribuciones atómicas sobre la constante de apantallamiento, como herramienta principal para el estudio de dos sistemas diferentes, uno en donde se monitoreó un efecto estereoelectrónico y otro en donde se estudió la influencia del disolvente sobre la selectividad de una reacción. Para tal efecto esta tesis se dividió en dos partes: La primera consiste en el estudio de una serie de análogos heterocíclicos del ciclohexano, con un efecto Perlin conocido. Mientras que la segunda involucra la ciclación selectiva, afectada por el disolvente, de un ciano-epóxido.

Los análogos del ciclohexano representaron una buena opción como objetos de estudio para este proyecto, ya que existe una serie de trabajos, tanto teóricos como experimentales, que describen su efecto Perlin, el cual es un efecto ampliamente conocido, por lo que son un buen punto de partida para realizar el análisis de las contribuciones atómicas sobre la constante de apantallamiento. Por otra parte, un sistema en donde se involucre las contribuciones atómicas de un disolvente, y que además se vea su efecto sobre la selectividad de una reacción, representa un mayor reto, así como una aportación innovadora en el uso de este tipo de análisis, por lo que se analizó la reacción, plenamente ya estudiada experimentalmente, de ciclación de un ciano-epóxido, la cual es selectiva dependiendo del disolvente aromático en donde se lleve a cabo.

Este trabajo está dividido en una serie de capítulos, el capítulo 2 es de carácter introductorio y el tercero presenta los objetivos. El cuarto corresponde al análisis del efecto Perlin en análogos del ciclohexano, cuyos resultados fueron ya publicados en

la revista *Journal of Computational Chemistry*, los cuales dieron pauta para aportar una explicación alternativa a la diferencia de desplazamientos químicos entre los protones anoméricos involucrados en el efecto Perlin. En el Capítulo 5 se presenta la evaluación del efecto del disolvente sobre la selectividad de la ciclación de un ciano-epóxido.

Capítulo 2

Antecedentes

2.1. Apantallamiento magnético y desplazamiento químico [8]

El entorno en el que está inmerso un núcleo tiene influencia sobre la frecuencia que presenta en el espectro. Los núcleos se encuentran en medio de una nube electrónica, donde la presencia de un campo magnético externo perturba las funciones de onda que la describen y las energías del átomo o las moléculas. El campo aplicado provoca corrientes que a su vez inducen un campo local secundario en el núcleo. De esta manera un núcleo en una molécula puede “percibir” un campo local menor (apantallado) o mayor (desapantallado) en magnitud en comparación con el campo aplicado, dependiendo del comportamiento y distribución de los electrones en su vecindad. Considerando esto se describe el campo local experimentado por el núcleo con la siguiente ecuación (Ec. 2.1).

$$B^{local} = (1 - \sigma)B_0 \quad \text{Ec. 2.1}$$

donde σ es definido como el apantallamiento magnético, una propiedad electrónica específica de un núcleo dado, B_0 es el campo magnético externo y B^{local} es el campo resultante que interacciona con el núcleo. Entonces el apantallamiento magnético es un indicativo de que tanto afecta al núcleo el campo magnético aplicado (Figura 1).

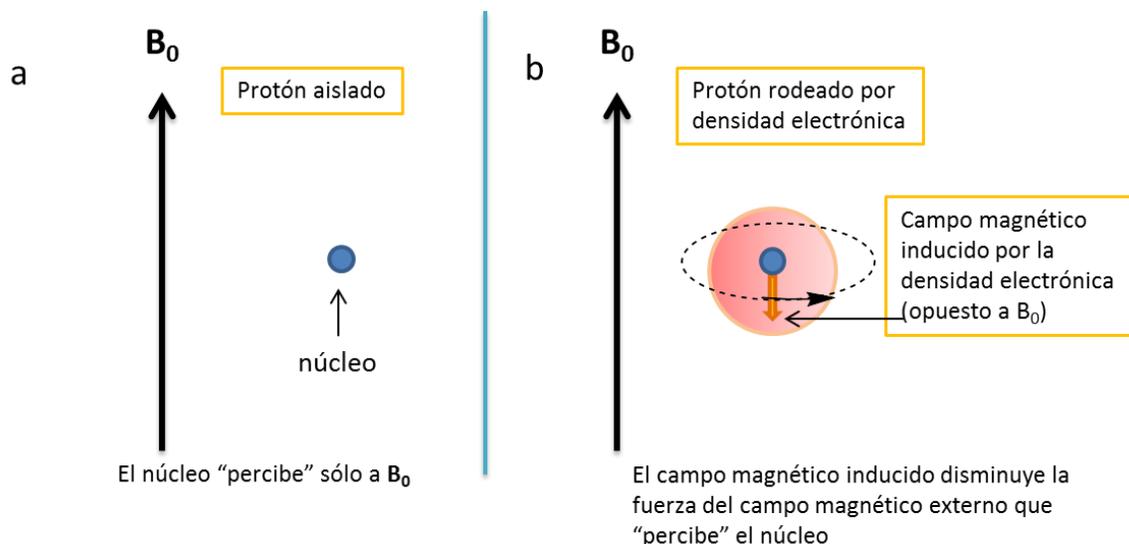


Figura 1. Un núcleo al estar "desnudo" sólo interacciona con el campo magnético externo B_0 , pero al considerar la presencia de electrones la fuerza con la que percibe el campo externo disminuye debido al campo magnético inducido.

El apantallamiento es un tensor de segundo orden que cambia la ecuación 2.1 de la siguiente manera (Ec. 2.2).

$$B_{\alpha}^{local} = (1 - \sigma)_{\alpha\beta} B_{\beta}^{ext} \quad \text{Ec. 2.2}$$

En esta expresión B_{α}^{local} es la magnitud del campo percibido por el núcleo a lo largo de la dirección α inducido por la corriente electrónica provocada por el campo magnético aplicado a lo largo de la dirección β . El tensor de apantallamiento está constituido de nueve componentes independientes pero usualmente la simetría reduce su número.

Dado que el campo magnético aplicado varía dependiendo del equipo que se esté utilizando para llevar a cabo el experimento de RMN, se da lugar a diferentes lecturas de apantallamiento para una misma muestra en dos equipos diferentes, por lo que es necesario establecer una escala que pueda ser usada para reportar las señales espectroscópicas obtenidas, referenciando respecto a una molécula. De esta manera el desplazamiento químico (δ en ppm) es obtenido por las Ec. 2.4 y 2.5.

$$\delta = \frac{\sigma_{Ref} - \sigma_m}{1 - \sigma_{Ref}} \cong \sigma_{Ref} - \sigma_m \quad \text{Ec. 2.4}$$

$$\delta = \frac{10^6(\nu_m - \nu_{Ref})}{\nu_{Ref}} \quad \text{Ec. 2.5}$$

donde:

σ_{Ref} = constante de apantallamiento de la sustancia referencia

σ_m = constante de apantallamiento de la muestra

ν_{Ref} = frecuencia de resonancia de la sustancia referencia

ν_m = frecuencia de resonancia de la muestra

2.1.1. Cálculos computacionales de RMN [9-11].

Como ya se ha mencionado el campo magnético local, B^{local} , es el resultado de la superposición de campo magnético externo, B^{ext} , y el campo magnético inducido, B_i , por las corrientes en la molécula.

$$B^{local} = B^{ext} + B_i \quad \text{Ec. 2.6}$$

Considerando un campo magnético externo homogéneo la densidad de corriente $j(r)$ induce un campo magnético en la posición s .

$$B_i(s) = -\frac{1}{c^2} \int \frac{j(r) \times (r-s)}{|r-s|^3} dr \quad \text{Ec. 2.7}$$

Cuando las moléculas de capa cerrada son sometidas a un campo magnético externo, una densidad de corriente es inducida. Una vez que esta densidad de corriente se

calcula el campo magnético inducido, B_i , puede deducirse usando la ecuación 2.7. La constante apantallamiento magnético, σ , puedes ser definido como la razón entre el campo externo y el inducido.

$$B_i(s) = -\sigma(s)B^{\text{ext}} \quad \text{Ec. 2.8}$$

Para evaluar la densidad de corriente, $j(r)$, se tiene que llevar a cabo cálculos Hartree-Fock o con DFT en presencia de un campo magnético externo, B^{ext} . Considerese a $H^{(0)}$ al Hamiltoniano en ausencia de campo magnético, el Hamiltoniano dependiente del campo es obtenido si se remplaza el operador de momento lineal, p , por $p + A_{\text{ext}}$, donde A_{ext} es el vector potencial que describe el campo magnético externo (Ec. 2.9).

$$B^{\text{ext}} = \nabla \times A_{\text{ext}} \quad \text{Ec. 2.9}$$

El Hamiltoniano quedaría definido de la siguiente manera:

$$H = H^{(0)} + A_{\text{ext}}p + \frac{1}{2}A_{\text{ext}}^2 \quad \text{Ec. 2.10}$$

Considerando al potencial externo con la siguiente relación:

$$A_{\text{ext}} = \frac{1}{2}B^{\text{ext}} \times (r - R) \quad \text{Ec. 2.11}$$

donde R es conocido como gauge origin, el cual puede ser elegido arbitrariamente. Reemplazando la ecuación 2.11 en la 2.10 se obtiene el nuevo Hamiltoniano dependiente del campo magnético

$$H(B^{\text{ext}}, R) = H(0) + \frac{1}{2}((r - R) \times p)B^{\text{ext}} + \frac{1}{8}(B^{\text{ext}} \times (r - R))^2 \quad \text{Ec. 2.12}$$

el cual depende no solamente del campo magnético sino también del origen, R .

Los cálculos mecánico-cuánticos del apantallamiento magnético requieren entonces de la evaluación de la energía molecular en presencia de un campo magnético uniforme. Esto da lugar al llamado problema de gauge-origen, el cual consiste en que los resultados de los cálculos mecánico-cuánticos dependen de la posición de la molécula cuando está presente el campo magnético. Esto se debe a que inevitablemente se debe truncar los orbitales atómicos que se usan para describir los orbitales moleculares en estos cálculos. Entonces, debido a que no se utilizan bases completas para el cálculo del apantallamiento magnético los resultados diferirán dependiendo de donde se escogió el origen del vector potencial del campo magnético externo. Se han desarrollado diferentes métodos para disminuir el error que tenga el resultado. Por ejemplo en el método GIAO se incorpora el origen dentro de las mismas funciones base, permitiendo que todos los elementos de la matriz que involucran las funciones se organicen de manera independiente al origen.

Sin embargo, en sus inicios, la dependencia explícita con el campo magnético en GIAO dio lugar a una desventaja. El conjunto de ecuaciones de Hartree-Fock acopladas con GIAO requieren que se recalculen las integrales electrónicas. Es decir, no se pueden usar las integrales resultantes del cálculo previo usando el campo autoconsistente (SCF), ya que estas integrales no incluyen el factor multiplicativo complejo. De esta forma, aunque GIAO es bueno para obtener la independencia del origen, el factor multiplicativo también da lugar a una dependencia en las integrales electrónicas, lo cual requiere de mayor tiempo y consumo de memoria en el cálculo de las integrales. Sin embargo, gracias al desarrollo de software y hardware se ha podido implementar este tipo de cálculos a moléculas de mayor tamaño.

2.1.2. Densidad de corriente electrónica $j^{(1)}$ en la teoría de Átomos en Moléculas (AIM).

La respuesta de una molécula, de capa cerrada, a un campo magnético externo uniforme, B_0 , es la aparición de una densidad de corriente electrónica $j(r)$ que da lugar a un dipolo magnético proporcional al campo externo. Esta densidad de corriente inducida describe también un campo magnético no homogéneo dentro de la molécula, el cual protege o apantalla parcialmente a cada núcleo del campo externo. Dicha corriente consta de un término paramagnético $j_p^{(1)}(r)$ y uno diamagnético $j_d^{(1)}(r)$ (Ec. 2.13). [3] El tensor de apantallamiento, σ , es una propiedad que se puede deducir a partir de la densidad de corriente electrónica inducida de primer orden [4].

$$j^{(1)}(\mathbf{r}) = j_d^{(1)}(\mathbf{r}) + j_p^{(1)}(\mathbf{r}) \quad \text{Ec. 2.13}$$

La topología de la densidad de corriente electrónica ha sido estudiada por Bader y Keith [3-6], Lazzeretti [12-13], y Gomes [14]. Bader y Keith también estudiaron las propiedades atómicas calculadas bajo la influencia de un campo externo, definiendo de esta forma las contribuciones atómicas sobre la susceptibilidad magnética y el apantallamiento magnético. La densidad de corriente electrónica ha sido utilizada para explicar aromaticidad, hidruros y comportamientos agósticos, así como deslocalización electrónica [7].

La densidad de corriente de primer orden, $J^{(1)}(r)$, inducida por la presencia de un campo magnético estático y uniforme, B_0 , puede ser expresada en términos de la función de onda del estado fundamental, $\Psi^{(0)}$, y una corrección de primer orden, $\Psi^{(1)}$, Ec. 2.14.

$$j^{(1)}(\mathbf{r}) = -\left(\frac{en}{m}\right) \int d\tau' \{ \Psi^{(0)*} \hat{\mathbf{p}} \Psi^{(1)} + \Psi^{(1)} \hat{\mathbf{p}} \Psi^{(0)} \} - \left(\frac{e^2}{mc}\right) A(\mathbf{r}) \rho^{(0)}(\mathbf{r}) = j_p^{(1)}(\mathbf{r}) + j_d^{(1)}(\mathbf{r})$$

Ec. 2.14

donde $\rho^{(0)}(r)$ es la densidad electrónica no perturbada, $\hat{\mathbf{p}}$ es el operador de momento lineal, y $A(r)$ es el vector de potencial que describe B_0 . La integración abarca el espín de todos los electrones y las coordenadas espaciales de todos los electrones excepto uno.

La distribución de la densidad de corriente es un campo vectorial, cuya dirección de flujo es representada con trayectorias. En la figura 2 se ilustra dicho campo vectorial para la molécula de CO_2 , donde el campo magnético aplicado es perpendicular al plano [4].

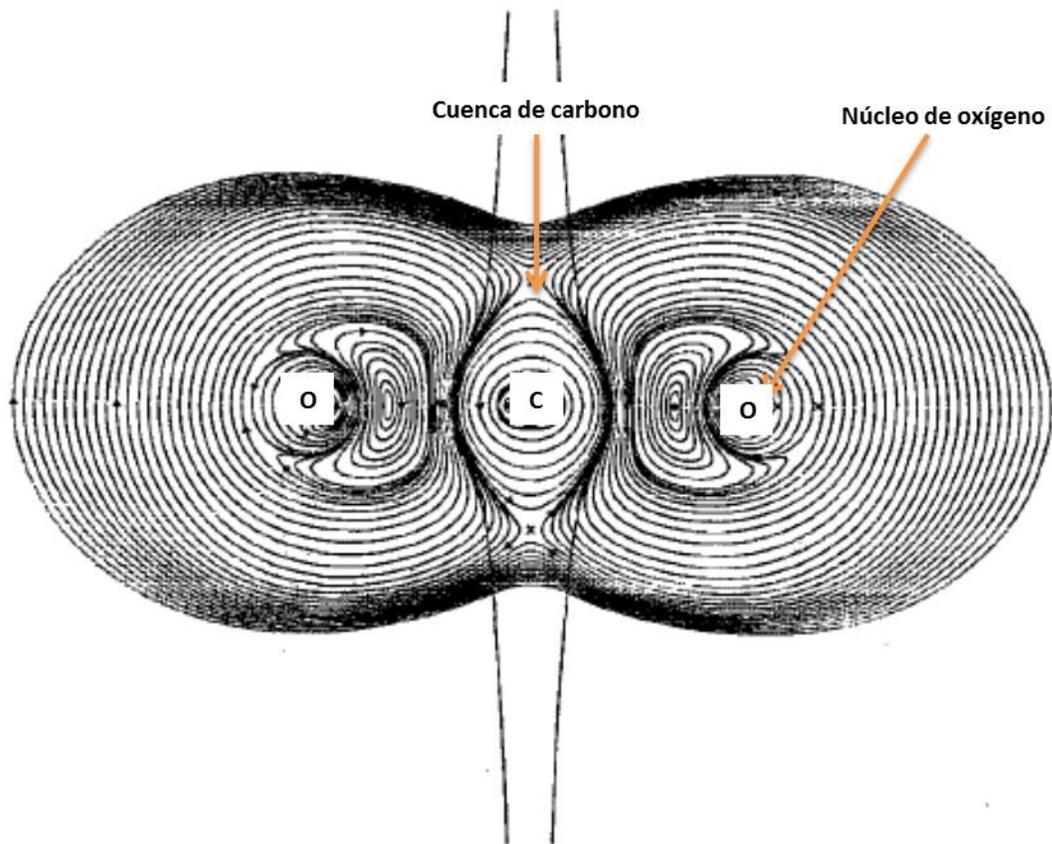


Figura 2. Representación de la densidad de corriente de primer orden en un plano, en donde se muestra su comportamiento sobre el eje internuclear de la molécula de dióxido de carbono (CO₂) en presencia de un campo magnético, perpendicular al plano. El flujo de la densidad de corriente en sentido del reloj alrededor de los puntos centrales, núcleos, corresponden a un flujo diamagnético [4].

Las porciones paramagnética y diamagnética son contribuciones que individualmente dependen del origen y no tienen algún significado físico al revisarlas por separado. Por su parte la corriente total puede exhibir ya sea un comportamiento diamagnético o paramagnético, en términos de la dirección del campo magnético generado por la corriente en la región que abarca las trayectorias. Por ejemplo para el CO₂, la dirección de flujo, para la porción externa de trayectorias contenida en la cuenca del núcleo de carbono C(Ω), está en sentido contrario de las manecillas del reloj por lo que las trayectorias actúan de manera favorable al campo magnético aplicado B₀, el cual apunta hacia afuera del plano. Se considera entonces a dicha corriente como

paramagnética. Esto se traduce en un menor apantallamiento para el carbono en el CO₂ (125.0 ppm), con respecto a un carbono saturado como en el metano (-4.6 ppm) [15]. Resumiendo, las corrientes paramagnéticas refuerzan el campo magnético aplicado (desprotección) y las corrientes diamagnéticas disminuyen el efecto del campo magnético aplicado (protección).

El apantallamiento magnético de cualquier núcleo, σ , con momento magnético nuclear, μ , puede expresarse en términos de la densidad de corriente inducida de primer orden y del campo magnético aplicado B_0 . (Ec. 2.15), donde r_N es el vector de posición en el espacio real en relación con el del núcleo N. [3]

$$\mu \cdot \sigma(\mathbf{r}) \cdot B_0 = (-\mu/c) \cdot (1/r_N^3) [\mathbf{r}_N \times \mathbf{J}^{(1)}(\mathbf{r})] \quad \text{Ec. 2.15}$$

El componente (α, β) de σ está expresado en la Ecuación 2.16, donde $j_\beta^{(1)}$ es la densidad de corriente de primer orden inducida por un campo magnético externo en la dirección β , y α se refiere a la componente correspondiente de μ . De esta manera $\sigma_{\alpha\beta}(\mathbf{r})$ se interpreta como la contribución en cada punto en el espacio real de la molécula al apantallamiento magnético del núcleo N, Ec. 2.16 [3].

$$\sigma_{\alpha\beta}(\mathbf{r}) = \left(-\frac{1}{B_0 c}\right) \cdot \left(\frac{1}{r_N^3}\right) \left\{ \mathbf{r}_N \times j_\beta^{(1)}(\mathbf{r}) \right\}_\alpha \quad \text{Ec. 2.16}$$

El apantallamiento magnético de un núcleo es una propiedad atómica aditiva, donde la contribución atómica puede ser calculada mediante la integración de $\sigma_{\alpha\beta}(\mathbf{r})$ dentro de la cuenca del atómica, como lo describen Bader y Keith [3-6], Ec. 2.17. De esta manera en el apantallamiento de un núcleo, σ , al ser inversamente proporcional al cuadrado de r_N , se le puede observar una importante contribución proveniente de la cuenca perteneciente al núcleo mismo. Dicha contribución se considera como

contribución interna, mientras que la proveniente de los demás núcleos dentro de la molécula se le considera contribución externa [6].

$$\sigma_{\alpha\beta}(\Omega) = (-1/B_0c) \sum_{\Omega} \int_{\Omega} dr_N \left\{ r_N \times \frac{J_{\beta}^{(1)}(r)}{r_N^3} \right\}_{\alpha} = \left(-\frac{1}{B_0c} \right) \sum_{\Omega} \sigma_{\alpha}(\Omega)$$

Ec. 2.17

En uno de sus más recientes trabajos Barquera y colaboradores [16] determinaron una regla general para explicar la variación de desplazamientos químicos en protones agósticos en metales de transición tipo d^8 usando la densidad de corriente electrónica, el Laplaciano de la densidad electrónica y los puntos críticos de enlace. Mediante el análisis de cómo la topología de $j(r)$ depende de la orientación del campo magnético externo B_0 , describieron la anisotropía y orientación de la densidad de corriente electrónica inducida (sobre el plano de la molécula) ya fuera esta corriente paratrópica (en sentido de las manecillas del reloj) o diatrópica (en contra de las manecillas del reloj). Conforme a esta orientación el campo magnético inducido adopta a su vez una orientación (Figura 3).

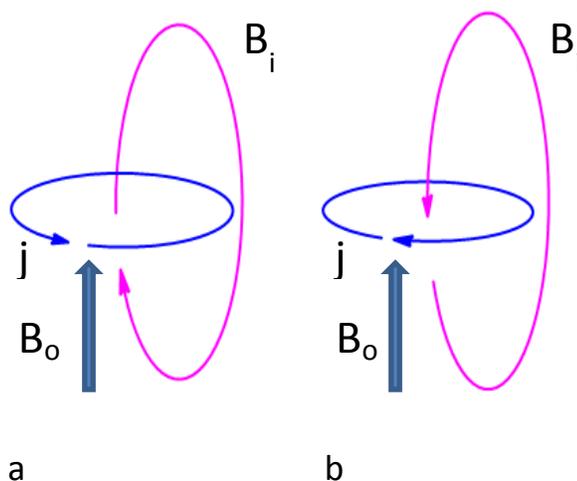


Figura 3. Posibles comportamientos en la densidad de corriente electrónica (j) y el campo magnético inducido B_i : a) paratrópico y b) diatrópico.

De esta manera estableció que en los casos donde el protón agóstico apunta a una zona tipo ácido de Lewis en el metal la señal de desplazamiento químico estará a un campo alto, mientras que en el caso de que apunte hacia una zona de concentración de carga la señal se irá a campo bajo.

2.1.3. Efecto del disolvente en los espectros de RMN

Existen dos posibles efectos, dados por el disolvente, que pueden ser observados dentro de los espectros de resonancia magnética. El primero es la variación de desplazamiento químico debido a la diferencia de susceptibilidad magnética volumétrica (χ) entre el soluto y el disolvente. Este cambio en el desplazamiento es corregido en la práctica usando como estándar interno al tetrametilsilano (TMS).

El segundo es la variación de desplazamiento químico debido a las interacciones intermoleculares entre el soluto y el disolvente. Dichas interacciones pueden clasificarse como específicas o inespecíficas [17].

La constante de apantallamiento de un núcleo en una molécula particular no está determinada solamente por la distribución electrónica dentro de la molécula, sino también por la naturaleza del medio que la rodea. La constante de apantallamiento que se observa (σ_{obs}), es la suma de la constante de apantallamiento de la molécula aislada (σ_0), y la contribución del medio (σ_{medio}), que proviene del medio circundante (Ec. 2.18). [2]

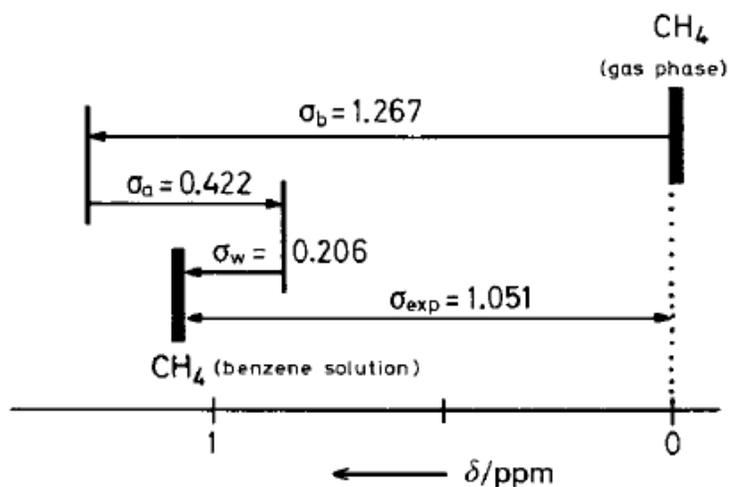
$$\sigma_{obs} = \sigma_0 + \sigma_{medio} \quad \text{Ec. 2.18}$$

La contribución del medio al apantallamiento químico observado es la suma de las posibles interacciones con el disolvente. En la ecuación 2.19 están presentes las diferentes contribuciones al apantallamiento magnético que puede presentar una especie al ser rodeado de moléculas de disolvente. De esta manera se considera la contribución σ_b dada por interacciones debidas a la diferencia de susceptibilidad magnética volumétrica, ésta sólo es considerada en los casos donde se usa una referencia externa; también está la contribución debida a la anisotropía del disolvente (σ_a), observada en disolventes aromáticos o aquellos que incluyen grupos carbonilos en su estructura; la contribución debida a interacciones del tipo dispersivas o van der Waals (σ_w), contribución debida al efecto polarizante que tenga el soluto sobre el disolvente (σ_e) y la contribución dada por interacciones específicas entre el soluto y el disolvente [18].

$$\sigma_{medio} = \sigma_b + \sigma_a + \sigma_w + \sigma_e + \sigma_s \quad \text{Ec. 2.19}$$

Un ejemplo práctico de este modelo está dado en el trabajo de Rummens [19], en donde se dedujo cada uno de los términos de la ecuación 2.20 para reproducir el valor observado experimentalmente sobre las señales de RMN al disolver el metano en benceno. Las contribuciones correspondientes se ilustran en el esquema 1 [17]. El desplazamiento químico del metano en fase gas se considera cero y al pasar a un entorno como el benceno su desplazamiento sufre la contribución de los diferentes efectos del medio como se describe en la ecuación 2.20.

$$\Delta\delta = \delta_{\text{obs}} - \delta_0 = \delta_b + \delta_a + \delta_w + \delta_e + \delta_s \quad \text{Ec. 2.20}$$



Esquema 1, [17]

Este tipo de análisis de contribuciones dio pauta al interés de implementar la teoría AIM, en el presente trabajo, como herramienta para estudiar las interacciones soluto-disolvente usando las contribuciones atómicas, las cuales involucran tanto a los átomos del soluto como los del disolvente.

2.2. Efecto Perlin

La forma en la que se pueda deslocalizar la densidad electrónica dentro de una molécula determina su estabilidad, reactividad y su respuesta a la presencia de campos magnéticos. La distribución electrónica depende de los arreglos entre los núcleos, de tal forma que uno de estos arreglos es usualmente el preferido porque permite una mayor deslocalización [20]. Esto es conocido como efecto estereoelectrónico, donde la presencia o ausencia y orientación de los pares de electrones no compartidos pueden provocar cambios importantes en la preferencia conformacional como en el caso del efecto anomérico y el efecto gauche. Otro efecto estereoelectrónico es el efecto Perlin, en el cual se observan diferencias en el comportamiento de hidrógenos geminales (Figura 4) con respecto a las constantes de acoplamiento ($^1J_{C-H_{ax}} < ^1J_{C-H_{eq}}$) y el desplazamiento químico ($\delta_{H_{ax}} < \delta_{H_{eq}}$) [1, 25]. La magnitud de una constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ depende del ambiente químico del protón y especialmente la relación estereoquímica con pares de electrones no compartidos vecinos [21].

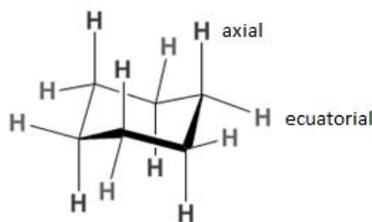


Figura 4. Estructura del ciclohexano en donde se indican los protones axiales y ecuatoriales.

Los primeros indicios del efecto Perlin se remontan a la observación de la banda Bohlman en el espectro infrarrojo, en los enlaces C-H antiperiplanares al par de electrones libres del nitrógeno de una amina [22-23]. Más adelante se encontró que

este efecto se observa especialmente en la posición anomérica de los tetrahidropiranos, en donde la $^1J_{C-H_{ax}}$ es 8-10 Hz más pequeña que la $^1J_{C-H_{eq}}$ [24-25].

Desde que este comportamiento fue descubierto en 1969 ha sido objeto de estudio utilizando herramientas experimentales y teóricas. Las especies en las que se puede observar son del tipo RCHXY. En su trabajo Wolfe y colaboradores [1] apuntan a un comportamiento periódico, en donde el ΔJ entre pares epiméricos de varios compuestos presentan una mayor magnitud cuando X e Y son átomos de la primera fila en la tabla periódica, disminuye cuando uno de los dos es un átomo por debajo de la esa fila y es inversa cuando ambos átomos están por debajo de la primera fila. En dicha publicación se reporta el estudio teórico de una serie de 22 compuestos. Basándose en un análisis de cargas y de distancias establecieron una correlación inversa entre la longitud de enlace C-H y los valores observados de $^1J_{C-H}$ ($R = 0.915$) de dichos compuestos. Las especies estudiadas involucran átomos de la segunda y tercera fila, de tal manera que apoyados en este ajuste lineal predicen un comportamiento inverso para el 1,3-diselenano.

Jianqiang Cai y colaboradores [26] presentan una serie de observaciones en RMN en donde incluye 1,3-dioxanos y compuestos con más de dos heteroátomos en su anillo; 2-oxo-1,3,2-dioxatianos, 1,3,2-dioxafosforinanos y 2-tioxo-1,3,2-dioxafosforinanos; en los cuales se observa un efecto Perlin inverso en C5. Apoyándose en cálculos ab initio 6-31G* atribuye el comportamiento inverso a la presencia de un oxígeno β en el anillo, el cual tiene efecto sobre C5 invirtiendo las magnitudes de las constantes de acoplamiento entre los enlaces C- H_{ax} y C- H_{eq} , además de elongar y debilitar el enlace C- H_{eq} tal como sucede en los 1,2,4-trioxanos. Esta interacción se está dando a través de la configuración tipo W entre los orbitales (Figura 5).

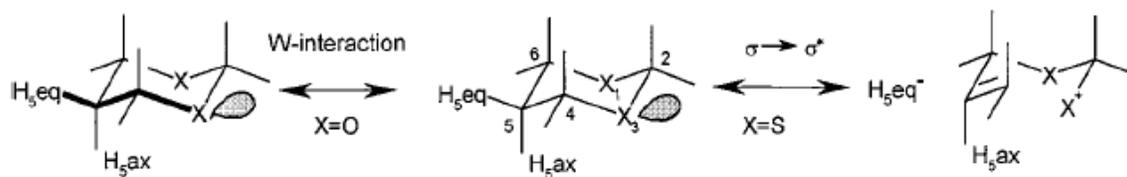


Figura 5. Efectos estereoelectrónicos propuestos para C5 en el 1,3-dioxano y el 1,3-ditiano [28].

Por su parte, Juaristi et al. [22-23] explican el comportamiento del 1,3-ditiano (Figura 6) usando la interacción de hiperconjugación entre los orbitales sigma de los C-Heq y los orbitales σ antiperiplanares del enlace C-S ($\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$). De esta manera se explica el efecto Perlin inverso en todos los carbonos del 1,3-ditiano; sin embargo, falla en explicar el efecto inverso en el C6 del 1,3-oxatiano. También sugieren que el efecto W puede también ser importante en los ditianos, mientras que la interacción $\sigma_{C-O} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$ está presente en los dioxanos.

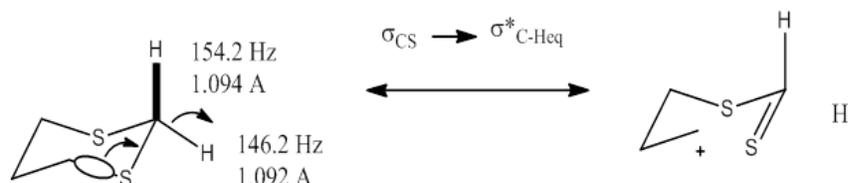


Figura 6. Hiperconjugación en el 1,3-ditiano, $\sigma_{C-S} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$ [27].

La importancia de estos dos modelos fue evaluada en el ciclohexano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano y 1,3-oxatiano (Figura 7) por Alabugin [28]. Valiéndose de cálculos teóricos, usando tres niveles de teoría tales como RHF/6-31**, MP2/6-31** y B3LYP/6-31**, además de un análisis por medio del método NBO, estudió el balance de los efectos de tres interacciones ($\sigma_{C-X} \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$, $\sigma_{C-Heq} \rightarrow \sigma^*_{C-X}$, y $n_p(X) \rightarrow \sigma^*_{C-Heq}$) sobre la elongación del enlace C5-Heq. Sus resultados indican que la interacción $n_p \rightarrow$

σ^*_{C5-Heq} es importante en el dioxano. Para el ditiano la distorsión del anillo favorece el traslape entre los orbitales σ_{C5-Heq} y σ^*_{C-S} incrementando así la energía de la interacción de hiperconjugación. Para el caso de las posiciones C2, C4 y C6 las interacciones anoméricas $n_{p(X)} \rightarrow \sigma^*_{C-Hax}$ tienen una mayor importancia. El orden de las constantes de acoplamiento no tiene correlación con los efectos de las interacciones estereoelectrónicas en el ditiano y el oxatiano en los cuales se presenta un efecto Perlin inverso genuino [28].

Cuevas et al. [29] mencionan que no hay una correlación directa entre las longitudes de enlace C-H, en el ciclohexano y sus análogos heterocíclicos, y su correspondiente $^1J_{C-H}$. Sin embargo, la longitud del enlace C-H está afectada por diversas interacciones ($n \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, $\sigma_{C-X} \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ donde X es O, N o S), modificando la magnitud de $^1J_{C-H}$ [29-30]. Estos autores señalan que los límites razonables para valores teóricos de las constantes de acoplamiento son de $\pm 2-3$ Hz con respecto a los valores experimentales. Además, considera $J_{C-Hax} \approx J_{C-Heq}$ cuando $\Delta J < 3$. De esta manera encuentra que las constantes de acoplamiento que sufren de algún efecto estereoelectrónico tienden a desviarse más de los datos experimentales que aquellas que no están afectadas por estas interacciones. Previene que es necesaria la consideración de los efectos del disolvente y los efectos térmicos sobre las constantes de acoplamiento [29].

Como ya se mencionó, el efecto Perlin es modificado por la presencia de hetero átomos en el anillo de 6 miembros (Figura 7).

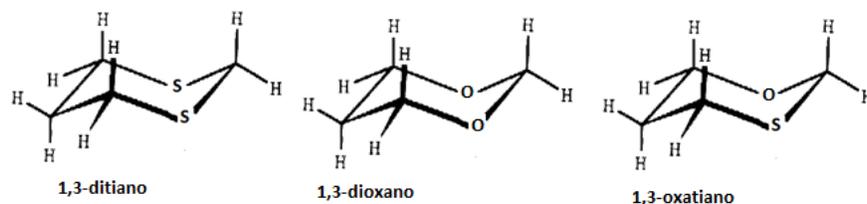


Figura 7. Anillos de seis miembros análogos de ciclohexano.

En la tabla 1 se enumeran los datos experimentales de diferentes ciclos análogos del ciclohexano observados para el carbono anomérico y sus protones.

Tabla 1. Datos experimentales de las constantes de acoplamiento y de desplazamiento químico encontrados para los heterociclos análogos del ciclohexano [27].

	$^1J_{C-H_{ax}}$	$^1J_{C-H_{eq}}$	$\delta_{H_{ax}}$	$\delta_{H_{eq}}$	Efecto Perlin
Ciclohexano	122.4	126.4	1.2	1.7	Normal
1,3-dioxano ^a	158.6	167.5	4.7	5.0	Normal
1,3-ditiano ^a	154.2	146.2	4.2	3.5	Inverso
1,3-oxatiano ^a	157.5	157.5	4.9	4.8	Compensado

^a En CD_2Cl_2 a $-90\text{ }^\circ C$

El comportamiento en el 1,3-ditiano se considera evidencia de un comportamiento dominante de hiperconjugación (Figura 6), en donde el enlace antiperiplanar al protón ecuatorial deslocaliza sus electrones, el enlace C-H_{eq} se debilita lo cual se traduce en una 1J menor a la de protón axial.

En uno de sus trabajos Cuevas y colaboradores [31], utilizando un análisis computacional sobre diferentes conformeros del tetrahidropirano, así como en el etil-metil-éter y el dimetil-éter, determinaron que el comportamiento observado en el

efecto Perlín no se debe del todo a una deslocalización de electrones ($n_O \rightarrow \sigma^*_{CH}$). Buscando las correlaciones entre los valores de las $^1J_{C-H}$ y el ángulo diedro 2-H-C-O-C6 se encontró que al contrario de los que se pudiera esperar, los valores de la constante de acoplamiento es mínima a los 0° , intermedia a los 90° y máxima a los 180° (Figura 8). Este comportamiento lo explican al considerar una interacción entre el dipolo del oxígeno y el enlace C-H, siendo la formación de este último favorecida por el átomo del heteroátomo. De esta manera al estar los dipolos antiparalelos, tal es el caso a 0° , la constante de acoplamiento es mínima y al estar paralelos $^1J_{C-H}$ es máxima.

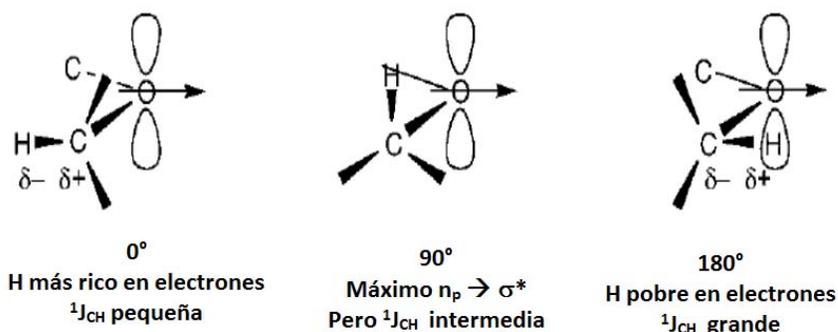


Figura 8. Comportamiento encontrado para las constantes de acoplamiento en función del ángulo diedro H-C2-O1-C6. [31]

2.3. Ciclación de epoxinitrilos

Los epoxinitrilos son compuestos de interés en la síntesis orgánica, ya que pueden funcionar como intermediarios para la obtención de ciclos de diferente tamaño [32-33]. Dicha ciclación puede ser predicha usando una de las reglas de Baldwin, en lo que corresponde a la apertura de anillos de tres miembros, lo cual se detalla más adelante en este texto. La modulación de la apertura del anillo del epóxido puede ser modulada por las condiciones de reacción, por ejemplo con el disolvente, favoreciendo uno de los dos posibles estados transición [34]. Esta característica fue clave para decidir hacer un análisis de contribuciones usando las herramientas de la teoría AIM, ya que se estaría involucrando la contribución del medio, es decir del disolvente, de una manera más detallada, dado de que se está hablando de contribuciones atómicas.

2.3.1. Reglas de Baldwin.

Baldwin [35], en base a observaciones experimentales, estableció una serie de reglas para la formación de anillos. Para esto consideró aspectos como el tamaño del anillo formado, la posición del enlace que se rompe y la geometría del nucleófilo atacante. Para el caso de la apertura de anillos de tres miembros se aplican las reglas para los sistemas tetraédricos y trigonales, de tal manera que prefieren el modo Exo (Figura 9), el cual da lugar al anillo de menor tamaño, ya que esto requiere de una menor deformación de la cadena para alcanzar la geometría adecuada, en un ataque colineal.

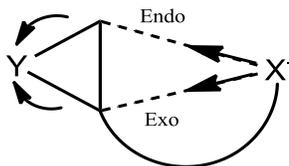


Figura 9. Arreglos establecidos por Baldwin para la apertura de anillos de tres miembros para dar el producto Endo u Exo, donde X^- es el nucleófilo.

2.3.2. Ciclación de Stork.

Stork y colaboradores [36] pudieron establecer la utilidad de los epoxinitrilos para la obtención de anillos ciclobutánicos con buenos rendimientos (Figura 10). De esta manera se logró obtener como producto mayoritario al Exo, lo que está de acuerdo con las reglas de Baldwin.

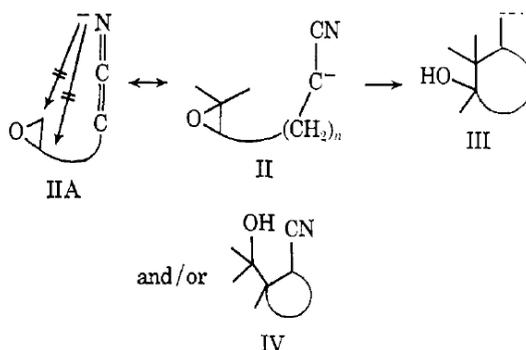


Figura 10. Los epoxinitrilos son buenos intermediarios para obtener ciclos Exo o Endo. Se aprovecha la alta nucleofilicidad del grupo CN, hay una mayor oportunidad de ciclación. La reacción IIA es imposible por razones geométricas y por el tamaño del anillo [36].

Posteriormente Ávila-Zarraga y Maldonado [37] pudieron obtener ciclos de cinco miembros utilizando 2-aryl-5-epoxinitrilos siguiendo la metodología de Stork, sin embargo el producto mayoritario encontrado fue el Endo en vez del Exo (Figura 11) adjudicando a un efecto estérico por parte del anillo y los metilos la formación del producto mayoritario con arreglo trans. Estos resultados son contrarios a lo establecido por las reglas de Baldwin, para el caso de la apertura de anillos de tres miembros.

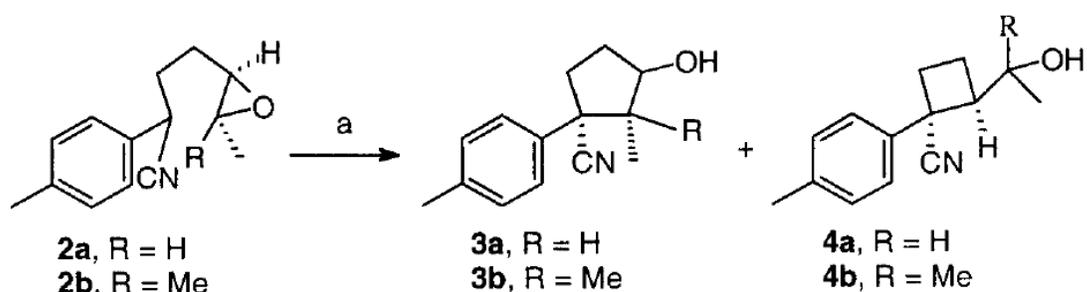
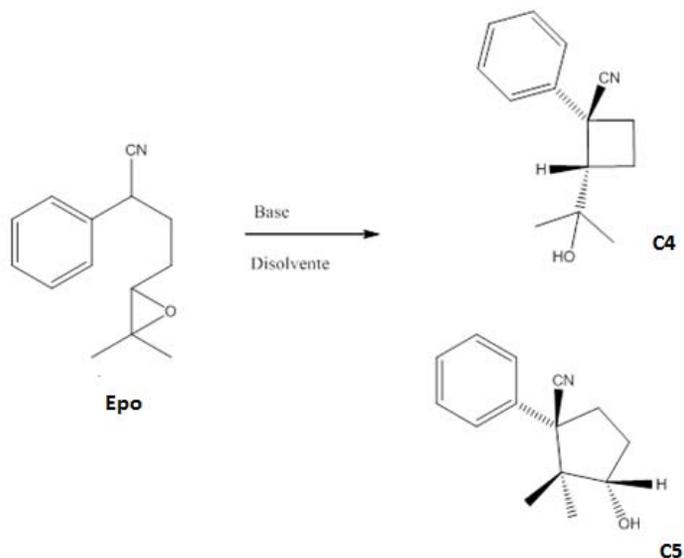


Figura 11. Ciclación de ciano-epóxidos reportados por Ávila-Zarraga y Maldonado. Se obtuvieron ciclos de cinco miembros además de cuatro miembros [37].

2.3.3. Efectos de las condiciones de reacción.

Gracias a la consideración de las condiciones de reacción y a la presencia de posibles estados de transición semejantes a una reacción S_N1 o S_N2 , Morimoto y colaboradores [34] pudieron establecer condiciones de reacción que favorecieran la ciclación por la vía Endo en la apertura de epóxidos. Dichas condiciones fueron encaminadas a propiciar un estado de transición que involucrara un incipiente carbocatión terciario.

En su trabajo Luján-Montelongo [38] propone una vía sintética para las enokipodinas en donde el paso clave es la obtención de ciclos de cuatro o de cinco miembros a partir un α -aril- δ -epoxitrilo (**Epo**) para su posterior transformación (Esquema 2).



Esquema 2

En la tabla 2 se reportan las diferentes condiciones de reacción evaluadas y los rendimientos respectivos para cada ciclo [38]. De acuerdo a esto existen condiciones que favorecen a uno de los productos. Los mejores rendimientos fueron obtenidos al utilizar bases del tipo HMDSM (2.5 eq) con disolvente aromático a reflujo por una hora. En todos los ensayos la presencia de productos cis fue prácticamente nula. Además, se observó que el anillo de cuatro miembros se favorece cuando se usa benceno como disolvente, mientras que el anillo de cinco miembros se observa en mayor proporción con tolueno, excepto cuando el contra ion de la base es sodio. Cabe mencionar que el uso de disolventes no aromáticos conducía a una gran mezcla de productos que no se pudieron separar.

Tabla 2. Rendimientos para las diferentes condiciones de reacción para obtener los ciclos de 4 y 5 miembros a partir del compuesto Epo [38].

	Epóxido	Base	Disolvente	Rend(%)	C4 _{trans}	C5 _{trans}	C4: C5
1	Epo	HMDSL _i	benceno	69	38	31	1.2:1
2	Epo	HMDSNa	benceno	70	53	17	3.1:1
3	Epo	HMDSK	benceno	86	56	30	1.9:1
4	Epo	HMDSL _i	tolueno	65	29	36	1:1.2
5	Epo	HMDSNa	tolueno	70	42	28	1.5:1
6	Epo	HMDSK	tolueno	82	17	65	1:3.8

2.3.4. Estudios computacionales.

Existe un interés sintético para la obtención de ciclos a partir de la apertura de epóxidos por medio del ataque Endo [32]. Debido a esto se han llevado a cabo análisis estructurales como el reportado por Jim Na y colaboradores [33], en donde se evaluaron las diferencias estructurales y energéticas de los estados de transición para las aperturas Exo y Endo de un epóxido. Las estructuras fueron optimizadas en presencia de disolvente implícito. La diferencia entre las energías de activación es del orden de 1.9 kcal/mol usando MP2/6-31G**, siendo el estado de transición de mayor energía el modelado para la apertura Endo. El análisis estructural mostró la mayor colinealidad que puede tener la apertura Exo con respecto a la Endo, lo cual concuerda con las observaciones en las reglas de Baldwin. De esta manera se hace una analogía de la apertura Exo con las geometría necesaria para un ataque nucleófilo tipo S_N², en donde es necesario un ataque colineal para el ataque del nucleófilo sobre el electrófilo. Por otra parte la apertura Endo tendría más semejanza con un ataque tipo S_N¹, ya que un análisis de carga muestra una mayor carga positiva en el carbono que sufre el ataque por esta vía que en el carbono que es atacado por la vía Exo.

Capítulo 3

Desde la publicación de los trabajos de Bader y Keith [3-6], sobre las contribuciones al apantallamiento magnético nuclear, los estudios relacionados no se han aplicado sobre sistemas en donde se quiera elucidar el comportamiento de un efecto estereoelectrónico ampliamente estudiado, como el efecto Perlin; y tampoco se ha estudiado algún sistema en donde la selectividad de una reacción sea mediado por el disolvente. Es por eso que en este trabajo se presentan dos sistemas: El primero en donde se buscó analizar, desde la perspectiva de contribuciones atómicas, al efecto Perlin observado en una serie de análogos del ciclohexano. El segundo que consiste en usar a las contribuciones magnéticas como herramienta adicional en el análisis de la selectividad en la reacción de ciclación de un α -aril- δ -epoxitrilo, cuyo comportamiento ya ha sido descrito experimentalmente usando diferentes bases y disolventes, pero para fines prácticos aquí fue delimitado solo a una base (HMDSL_i) y dos disolventes aromáticos, benceno y tolueno.

3.1. Objetivos generales

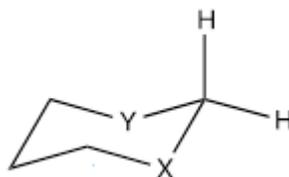
- Emplear las herramientas de partición desarrolladas por Keith y Bader dentro de la teoría de átomos en moléculas (AIM) para describir las contribuciones atómicas al apantallamiento magnético para entender efectos estereoelectrónicos y los efectos de solvatación en la reactividad.

Los siguientes dos capítulos describen los objetivo particulares para cada estudio.

Capítulo 4

4. Análisis del Efecto Perlín en análogos 1,3-diheterocíclicos del ciclohexano.

Las contribuciones al desplazamiento químico y la densidad de corriente electrónica podrían darnos un enfoque un poco más amplio, con respecto a los modelos de deslocalización electrónica, de los orígenes del efecto Perlín en diferentes heterociclos. En este trabajo se estudiaron las contribuciones magnéticas y estereoelectrónicas en el efecto Perlín en la posición anomérica de algunos heterociclohexanos. Las especies evaluadas se enumeran en el esquema 3. Se incluyeron heterociclos de acuerdo a los elementos de la familia del carbono, nitrógeno y oxígeno así como la combinación de heteroátomos de la familia del oxígeno.



- | | |
|----------------------------|------------------|
| 1 X = Y = CH ₂ | 7 X = Y = O |
| 2 X = Y = SiH ₂ | 8 X = Y = S |
| 3 X = Y = GeH ₂ | 9 X = Y = Se |
| 4 X = Y = NH | 10 X = O, Y = S |
| 5 X = Y = PH | 11 X = O, Y = Se |
| 6 X = Y = AsH | 12 X = S, Y = Se |

Esquema 3

4.1. Hipótesis particular.

Los efectos estereoelectrónicos observados por medio de la RMN deben ser explicados por los cambios en la densidad de corriente inducida y sus contribuciones atómicas.

4.2. Objetivos particulares.

- Encontrar las contribuciones atómicas responsables del efecto Perlin observado en los análogos del ciclohexano y heretociclohexano seleccionados.
- Proponer una explicación al comportamiento de las constantes de apantallamiento magnético de los diferentes análogos del ciclohexano con base a los cambios en la densidad de corriente inducida dentro las cuencas atómicas.

4.3. Metodología

La optimización de las geometrías se realizó a un nivel M052x/6-311++g(2d,2p) [39] con Gaussian 09 [40], las frecuencias vibracionales encontradas para cada geometría optimizada fueron reales. El cálculo de los espectros RMN se llevaron a cabo a un nivel WP04/ 6-311++g(2d,2p) [41] con el método GIAO [42-48]. Las señales resultantes se corroboraron con los datos experimentales de RMN reportados. Las propiedades atómicas se obtuvieron usando el paquete de programas de AIMAll [49].

4.4. Resultados y discusión

4.4.1 Desplazamientos químicos (δ)

Los valores de teóricos y los experimentales de $\Delta\delta_{\text{Total}}$ (Ec. 4.1) para los protones en C2 se correlacionaron linealmente para poder ver sus coincidencias. Los datos calculados fueron referenciados con TMS tratado con la misma metodología. Se utilizaron los valores experimentales del ciclohexano; 1,3-dioxano; 1,3-ditiano y 1,3-oxatiano. De acuerdo al ajuste lineal los datos calculados tienen variaciones con respecto a los experimentales, pero siguen las mismas tendencias experimentales (Figura 12)

$$\Delta\delta_{\text{Total}} = \delta_{\text{Hax}} - \delta_{\text{Heq}} \quad \text{Ec. 4.1}$$

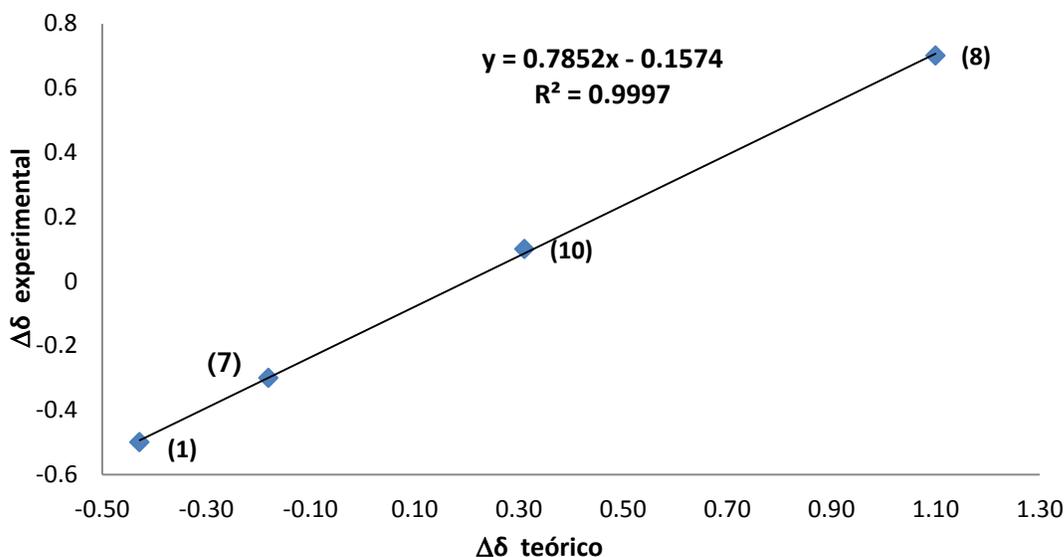


Figura 12. Deltas de desplazamientos químicos experimentales contra teóricos (ppm), se incluyen los valores del ciclohexano (1), 1,3-dioxano (7), 1,3-ditiano (8) y 1,3-oxatiano (10).

En la tabla 3 se presentan los comportamientos de las propiedades de H_{ax} y H_{eq} del carbono anomérico de cada heterociclo. Los datos teóricos presentados se obtuvieron usando el nivel de cálculo WP04/6-311++g(2d,2p) [41], entre paréntesis se muestran los datos experimentales y entre corchetes algunos valores teóricos que se encuentran reportados en la literatura [27][50].

En general los ΔJ se alejan aproximadamente 1Hz del valor experimental (Tabla 3), lo que podría atribuirse a una diferencia entre las geometrías experimentales en solución y las teóricas en fase gaseosa. El signo del $\Delta\delta_{Total}$ en varios de los casos coincide con el signo del ΔJ (los casos que no cumplen con esto se encuentran en negritas en la tabla 3), el cual comúnmente se usa para considerar la existencia y la naturaleza del efecto Perlín. Si usamos los valores de $\Delta\delta$ de manera análoga podríamos saber cuál es la contribución de cada átomo al efecto Perlín que se observa en cada ciclo. Siguiendo esta pauta se dedujo que el ciclohexano y el 1,3-dioxano están dentro de la

zona de efecto Perlin normal, mientras que 1,3-ditiano y el 1,3-oxatiano se encuentran en la zona del efecto inverso.

Tabla 3. Valores teóricos de $\Delta\delta_{\text{Total}}$ y constantes de acoplamiento $^1J_{\text{C-H}}$ para los protones axiales y ecuatoriales del carbono anomérico en los diferentes heterociclos.

	δ_{Hax}	δ_{Heq}	$\Delta\delta_{\text{Total}}^a$	$^1J_{\text{C-Hax}}$	$^1J_{\text{C-Heq}}$	ΔJ^b	Efecto Perlin ^c
1	1.1446 (1.2)	1.5727 (1.7)	-0.4281 (-0.5)	126.89 (122.4)	128.22 (126.4)	-1.34 (-4.0)	Normal/Normal
2	-0.1452	-0.0570	-0.0875	121.28	126.94	-5.66	Normal/Normal
3	0.1258	0.2058	-0.0807	131.38	135.12	-3.74	Normal/Normal
4	3.5016	3.6534	-0.1534	148.50 [139.5]	147.12 [140.2]	1.38 [-0.7]	Normal/Inverso
5	1.1556	1.2432	-0.0866	129.92	132.58	-2.67	Normal/Normal
6	0.7002	0.9063	-0.2068	135.35	137.9	-2.55	Normal/Normal
7	4.6637 (4.7)	4.8445 (5.0)	-0.1808 (-0.3)	157.02 (158.6)	170.25 (167.5)	-13.23 (-8.9)	Normal/Normal
8	4.2656 (4.2)	3.1654 (3.5)	1.1002 (0.7)	145.41 (154.2)	135.64 (146.2)	9.77 (8.0)	Inverso/Inverso
9	4.1858	2.8179	1.3679	160.86	150.47	10.39	Inverso/Inverso
10	4.8787 (4.9)	4.5681 (4.8)	0.3106 (0.1)	157.99 (157.5)	159.88 (157.5)	-1.89 (0.0)	Inverso/Normal
11	5.0756	4.6912	0.3839	161.04	162.99	-1.95	Inverso/Normal
12	4.2276	3.0234	1.2040	159.29	149.07	10.22	Inverso/Inverso

^a $\Delta\delta_{\text{Total}} = \delta_{\text{Hax}} - \delta_{\text{Heq}}$, ^b $\Delta J = ^1J_{\text{C-Hax}} - ^1J_{\text{C-Heq}}$, ^c Efecto Perlin observando los valores de $\Delta\delta$ y ΔJ teóricos.

4.3.2 Correlaciones lineales entre las propiedades atómicas y las diferencias de desplazamiento químico.

Las contribuciones atómicas fueron obtenidas mediante las herramientas de la teoría AIM (Ec. 2.17) y fueron utilizadas para llevar a cabo el siguiente análisis. En la búsqueda de correlaciones entre las contribuciones y las diferencias de desplazamientos se encontró un buen ajuste lineal entre la contribución interna de los protones anoméricos (contribución intra-atómica) y la suma de las contribuciones de los átomos del resto del anillo (contribución inter-atómica). Es decir, el efecto Perlin observado es modificado por la intervención del resto del anillo y no solamente por la

deslocalización de electrones de los heteroátomos. En la tabla 4 se muestran los valores encontrados para las contribuciones intra e inter-atómicas al apantallamiento para el caso del protón axial y ecuatorial.

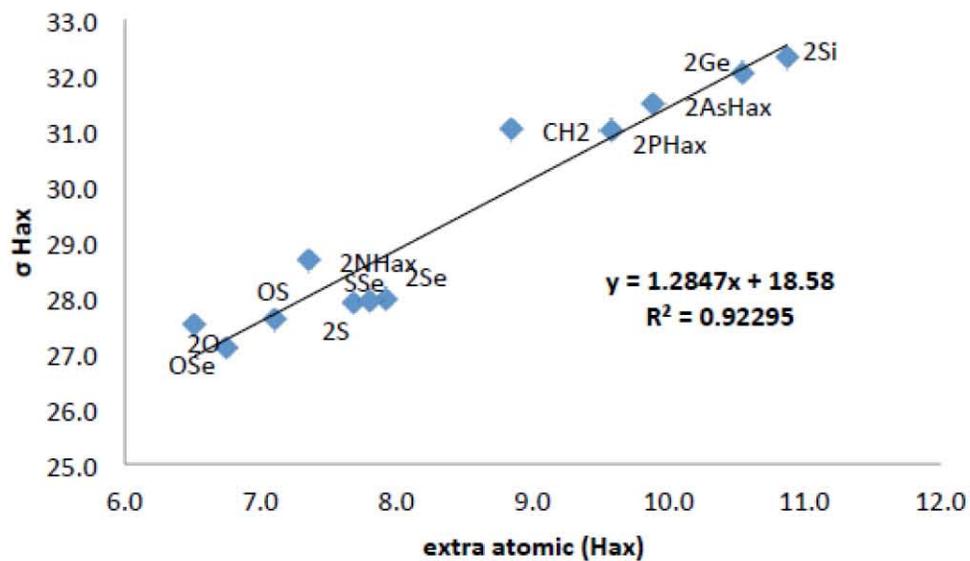
Tabla 4. Contribuciones atómicas y grupales al apantallamiento químico de los protones axiales y ecuatoriales anoméricos, donde el efecto Perlín normal o inverso es observado.

	$\delta(H_{ax})^a$	$\sigma(H_{ax})$	$\sigma(H_{ax})$		C_{ano}	H_{eq}	$\sigma(H_{ax,A})$		
			intra)	inter)			X	Y	$(CH_2)_3$
1	1.145	31.023	22.177	8.846	4.345	1.254	0.372	0.373	2.502
2	-0.145	32.313	21.445	10.868	7.793	1.48	0.146	0.148	1.301
3	0.126	32.042	21.496	10.546	6.52	1.475	0.409	0.412	1.73
4	3.502	28.668	21.316	7.352	3.294	1.023	0.649	0.397	1.988
5	1.156	31.012	21.439	9.573	5.714	1.318	0.588	0.593	1.361
6	0.7	31.467	21.575	9.892	5.714	1.369	0.588	0.593	1.629
7	4.664	27.504	20.986	6.518	2.944	0.841	0.9	0.898	0.935
8	4.266	27.902	20.216	7.686	3.259	1.142	1.266	1.263	0.756
9	4.186	27.982	20.055	7.927	1.321	1.214	1.321	1.32	2.753
10	4.879	27.6	20.5	7.1	2.799	0.985	1.236	0.927	1.153
11	5.076	27.092	20.342	6.75	2.73	1.009	1.28	0.908	0.823
12	4.228	27.94	20.131	7.809	3.303	1.181	1.32	1.262	0.743
	$\delta(H_{eq})^a$	$\sigma(H_{eq})$	$\sigma(H_{eq})$		C_{ano}	H_{ax}	$\sigma(H_{eq,A})$		
			intra)	inter)			X	Y	$(CH_2)_3$
1	1.573	30.595	21.907	8.688	4.134	1.265	0.404	0.408	2.477
2	-0.057	32.225	21.258	10.968	7.873	1.502	0.155	0.156	1.281
3	0.206	31.961	21.265	10.697	6.601	1.503	0.435	0.439	1.719
4	3.653	28.514	21.169	7.346	3.142	1.023	0.732	0.733	1.715
5	1.243	30.925	21.201	9.725	5.765	1.36	0.627	0.627	1.345
6	0.906	31.26	21.31	9.95	5.768	1.414	0.738	0.738	1.293
7	4.845	27.323	20.704	6.619	3.106	0.819	0.835	0.836	1.023
8	3.166	29.002	20.549	8.453	3.732	1.071	1.337	1.342	0.971
9	2.818	29.35	20.631	8.719	3.988	1.138	1.337	1.338	0.918
10	4.568	27.6	20.496	7.104	3.011	0.943	1.323	0.835	0.992
11	4.692	27.476	20.442	7.034	2.984	0.966	1.302	0.816	0.966
12	3.024	29.144	20.582	8.561	3.85	1.101	1.33	1.334	0.947

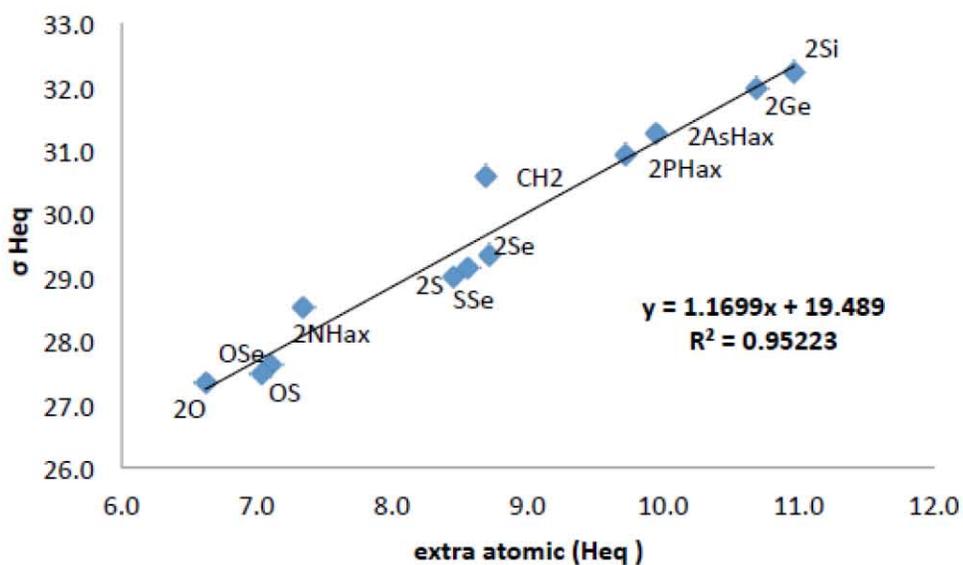
^a $\delta(H) = \sigma(H_{TMS}) - \sigma(H)$, donde $\sigma(H_{TMS})$ es 32.168 usando el nivel teórico WP04/6-311++G(2d,2p)

Cada miembro del anillo contribuye de diferente manera al apantallamiento magnético de los protones. La contribución principal al apantallamiento de los protones anoméricos es intra-atómica (70%). El carbón anomérico contribuye con un 12%. La contribución de los heteroátomos es aproximadamente 6.5%, mientras que el resto contribuye con 4.5%. Por su parte la contribución entre los protones anoméricos es del 3.6%.

La parte inter-atómica juega un rol importante en el valor de apantallamiento, ya que muestra una correlación lineal muy buena con el apantallamiento total, dando un ajuste R^2 de 0.92 y 0.95 para el protón axial H_{ax} y el protón ecuatorial H_{eq} respectivamente. La contribución del carbono anomérico y los protones ipso también muestran buenas correlaciones. Sin embargo, las contribuciones de los heteroátomos muestran un comportamiento más complejo y no muestran una buena correlación con el apantallamiento total. Inclusive la parte intra-atómica no muestra una buena correlación con el desplazamiento total.



a)



b)

En el caso de 1, las contribuciones del carbono anomérico sobre el apantallamiento del protón ecuatorial es de menor magnitud que la observada sobre del protón axial (Tabla 4), mientras que lo opuesto es observado el compuesto 7 y 8, ya que la

contribución del carbono sobre el valor del protón axial es mayor que en el ecuatorial. Este mismo comportamiento se observa con el resto del anillo ((CH₂)₃). La porción CH₂ y el átomo de azufre en las posiciones X y Y, tienen una participación importante sobre el apantallamiento del protón ecuatorial, mientras que el oxígeno tiene este efecto pero sobre el protón axial. Esto se confirma en **10**, donde ambos efectos son compensados. Es posible observar que la sustitución de dos metilenos por un átomo de oxígeno y un azufre reduce el apantallamiento magnético e incrementa el desplazamiento químico. Esto se debe principalmente a la reducción de las contribuciones de la porción (CH₂)₃, del carbono anomérico y de la contribución intra-atómica, a pesar del incremento en la contribución de los heteroátomos.

El apantallamiento atómico es el resultado de un balance entre las contribuciones intra e inter-atómicas. En el mismo sentido, el efecto Perlin es la diferencia entre las contribuciones intra e inter-atómicas del protón axial y ecuatorial, como se describe en la ecuación 4.2.

$$\Delta\sigma = \sigma(H_{ax}) - \sigma(H_{eq}) = \Delta\sigma(intra) + \Delta\sigma(inter) \quad \text{Ec. 4.2}$$

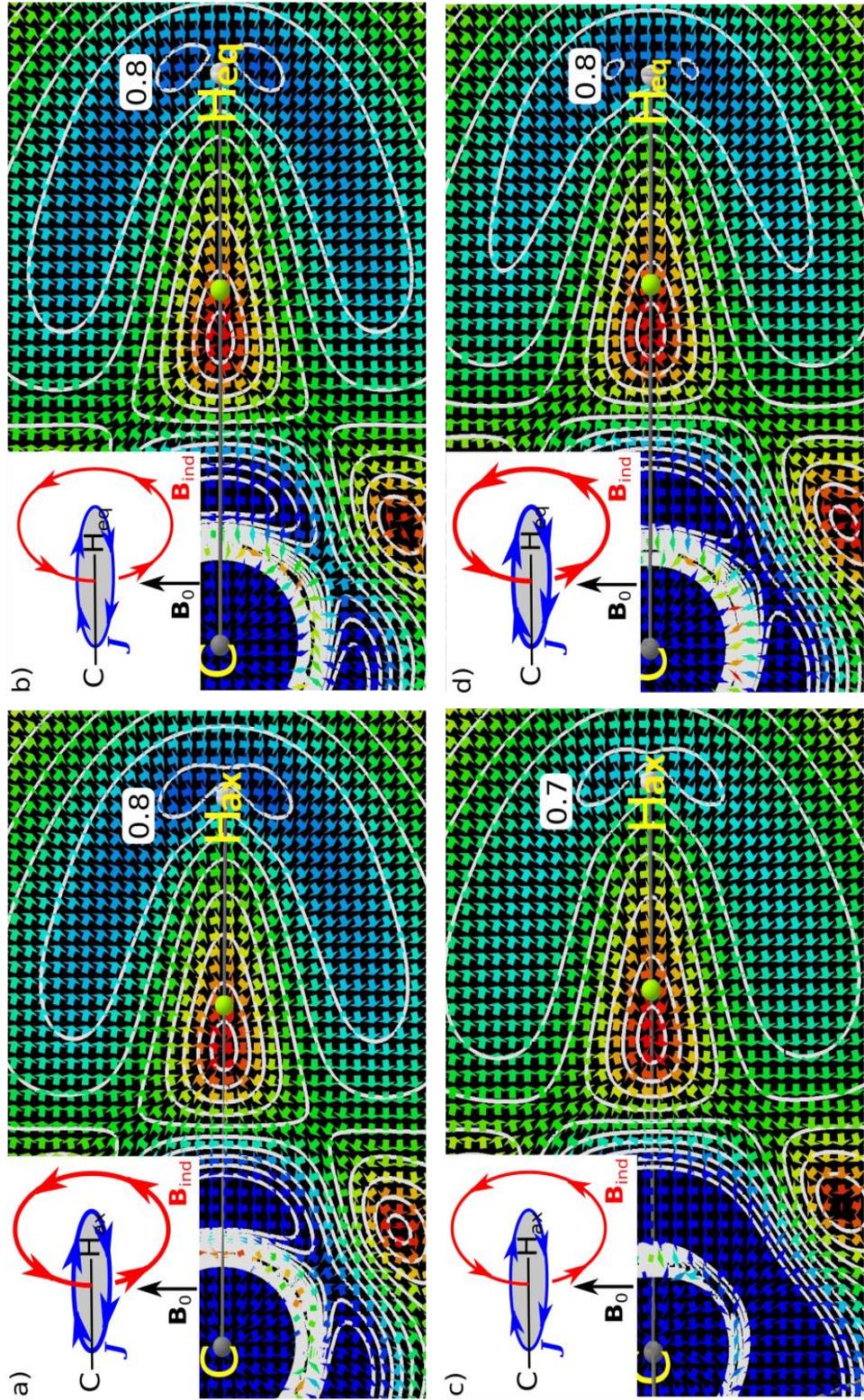
Para los sistemas **1** al **7** y **10** la magnitud de la contribución intra es mayor para el protón axial que la observada para el protón ecuatorial, pero es opuesta para **8**, **9**, **11** y **12**. Por otra parte, la magnitud de la contribución inter-atómica es mayor para el protón ecuatorial para la mayoría de los sistemas, excepto para **1** y **4**. Los efectos más grandes, ya sean normales o inversos, son producidos por las contribuciones intra e inter-atómicas que determinan la diferencia en el apantallamiento total. Un ejemplo es el dioxano **7** en el cual la contribución intra-atómica excede la contribución inter-atómica en un 50%, mientras que en **10** ambas contribuciones se cancelan entre ellas.

4.3.3. Densidad de corriente $j^{(1)}$ en los análogos del ciclohexano.

Para poder entender el apantallamiento de los protones anoméricos se estudió la densidad de corriente del sistema. La densidad de corriente es un campo vectorial continuo, cuyas trayectorias de flujo de campo dependen de la orientación de la molécula con respecto al campo magnético aplicado. En la figura 13 se ilustra la densidad de corriente inducida por el campo magnético aplicado B_0 sobre el plano anomérico CH_2 y perpendicular a los enlaces $C-H_{ax}$ y $C-H_{eq}$ de **1** y **8**, los cuales son los sistemas con el mayor efecto Perlín normal y efecto Perlín inverso, respectivamente. El aspecto más importante de la densidad de corriente $j^{(1)}$ es la vorticidad y la dirección alternada de las capas de flechas de flujo dentro del átomo [4].

En el caso del ciclohexano (Figura 13), el átomo de carbono presenta una capa interna cuyo flujo de líneas tiene una naturaleza diatrópica (en sentido del reloj), mientras la capa externa exhibe un comportamiento opuesto, paratrópico (sentido contrarreloj). Este mismo comportamiento es observado en el carbono anomérico del resto de las estructuras. Como es de esperarse el núcleo del protón no presenta vórtice a su alrededor como los demás núcleos, debido a la falta de electrones de core. Alrededor del punto crítico de enlace (PCE) de C-H se observaron vórtices, cuya posición es usualmente dentro de la cuenca del carbono (Figura 13).

Figura 13. Densidad de corriente inducida por un campo magnético B_0 en el plano H_{ax} - $C-H_{eq}$ y perpendicular a los enlaces C-Hax (a,c) y C-Heq (b,d) y 8 (c,d). Los puntos críticos de enlace (PCE) se muestran como pequeñas esferas verdes. El código de colores del campo vectorial es: rojo = 0.0, Amarillo = 0.2, verde = 0.4, azul claro = 0.6 y azul oscuro = 0.8×10^{-3} a.u. Los insertos son representaciones esquemáticas de densidad de corriente de corriente (sentido del reloj), el grosor campo magnético aplicado B_0 . Las flechas rojas representan el campo magnético inducido B_{ind} , generado por la corriente diatrópica (sentido del reloj), el grosor de las flechas indica la diferencia de magnitud de la densidad de corriente electrónica inducida (J) y del campo magnético inducido (B_{ind}).



Existen claras diferencias en las densidades de corriente alrededor del carbono anomérico, entre una molécula que exhibe un efecto Perlín normal, como en **1** (ciclohexano), y una molécula con efecto Perlín inverso como **8** (1,3-ditiano) (Figura 13). Lo más relevante para dar lugar al desplazamiento químico del protón axial y el ecuatorial es la circulación diatrópica cuyo vórtice está cerca del PCE del enlace C-H. En el caso de **8** esta corriente es más fuerte en el caso de H_{eq} que en H_{ax} . La corriente diatrópica de H_{eq} genera un fuerte campo magnético inducido, B_{ind} . Dentro de la corriente circulante, el campo magnético inducido tiene una dirección opuesta a la de campo magnético aplicado B_0 y tiene la misma dirección en la corriente circulante más externa (insertos, Figura 13). Los protones estudiados están en su mayoría dentro de la corriente diatrópica, entonces los protones interactúan con un B_{ind} opuesto al B_0 , el cual los protege o apantalla. Como ya se mencionó, en **8** la corriente es fuerte alrededor de H_{eq} , lo que resulta en un H_{eq} más protegido que el H_{ax} . Esto corresponde con el desplazamiento químico observado y el efecto Perlín inverso (Tabla 3). Se pudieron observar tendencias semejantes en las corrientes de los demás análogos que presentan un efecto Perlín inverso. En el efecto Perlín normal de **1**, las diferencias entre las densidades de corriente entre H_{ax} y H_{eq} no son muy claras, pero también la diferencia entre los desplazamientos químicos no es tan grande como en el caso de **8**. Usando líneas de contornos para la magnitud de la densidad de corriente de **1** (Figuras 13a y 13b), es posible darse cuenta que la corriente es ligeramente más fuerte en el caso de H_{ax} que en el caso de H_{eq} , contrario a lo que sucede con el compuesto **8**. Esto explica porque **1** tiene efecto Perlín normal, mientras que **8** tiene un efecto Perlín inverso. Mediante el análisis de la densidad de corriente, considerando a los diferentes heteroátomos, se observó cierta tendencia en la cercanía de los vórtices hacia la cuenca del heteroátomo más electronegativo.

La diferencia entre los desplazamientos químicos de H_{ax} y H_{eq} es en algunos casos tan pequeña que no es posible ver alguna diferencia significativa en los mapas de densidad de corriente, entonces las diferencias solo pueden ser detectadas mediante las contribuciones atómicas. La integración de la densidad de corriente dentro de la cuenca atómica definida por el gradiente de densidad electrónica produce las

contribuciones atómicas al apantallamiento químico [6]. La tabla 4 enlista las contribuciones atómicas y grupales al apantallamiento del protón axial y ecuatorial de las estructuras 1 a 12. El desplazamiento químico observado de un átomo es el resultado de las contribuciones magnéticas de cada átomo en la molécula, donde es posible encontrar el origen del efecto Perlín normal e inverso, es decir $\sigma(H_{ax}) > \sigma(H_{eq})$ y $\sigma(H_{ax}) < \sigma(H_{eq})$ respectivamente.

La contribución inter-atómica (dominada por el carbono anomérico) es importante porque la densidad de corriente que determina el desplazamiento químico para ambos protones se localiza cerca del PCE del enlace C-H (Figura 13).

El efecto Perlín inverso se explica usualmente mediante la redistribución de la densidad electrónica producida por un mecanismo de hiperconjugación, el cual incrementa la población electrónica en el protón axial o ecuatorial en el efecto Perlín normal o inverso, respectivamente. Se piensa que la respuesta de la densidad electrónica-reubicada ante el campo aplicado provoca la diferencia de comportamiento en los protones geminales, en lo que corresponde a las propiedades magnéticas. Sin embargo, este incremento de densidad electrónica solo puede explicar el cambio en la contribución intra-atómica, pero no la contribución inter-atómica. El comportamiento de la contribución intra-atómica concuerda con el efecto Perlín normal, pero no logra reproducir los valores observados teóricos o experimentales. Para lograr eso se necesitan adicionar los valores del resto de las contribuciones (Tabla 5). Es necesario considerar la densidad de corriente para entender el efecto Perlín como un balance resultante de diferentes contribuciones.

Tabla 5. Diferencias de los desplazamientos químicos entre los protones anoméricos axiales y ecuatoriales. Se incluye las diferencias entre las contribuciones intra e inter-atómicas.

	$\Delta\delta_{Total}$	$-\Delta\sigma(H, \text{intra})$	$-\Delta\sigma(H, \text{inter})$	Efecto
1	-0.428	-0.270	-0.158	Normal
2	-0.088	-0.187	0.100	Normal
3	-0.081	-0.231	0.150	Normal
4	-0.154	-0.147	-0.006	Normal
5	-0.087	-0.238	0.151	Normal
6	-0.207	-0.265	0.059	Normal
7	-0.181	-0.282	0.101	Normal
8	1.100	0.333	0.767	Inverso
9	1.367	0.576	0.791	Inverso
10	0.311	-0.004	0.315	Inverso
11	0.384	0.100	0.284	Inverso
12	1.204	0.452	0.752	Inverso

4.4. Conclusiones particulares

- Se estableció una explicación alternativa para el efecto Perlin con base en la topología de la densidad de corriente inducida.
- La densidad de corriente que circula alrededor del PCE del enlace C-H, la cual es generada por el campo magnético aplicado perpendicularmente al enlace C-H, explica el efecto Perlin normal e inverso.
- En el caso del efecto Perlin normal, la corriente circundante es más fuerte para el C-H_{ax} que para el C-H_{eq}. Pero en el caso del efecto inverso la corriente es mayor para C-H_{eq} que para C-H_{ax}.
- Se detectaron dos tipos de contribuciones, una intra-atómica y otra inter-atómica, las cuales determinan la diferencia en apantallamiento total. La contribución intra-atómica incluye el flujo de corriente dentro de la cuenca de un átomo, mientras que la inter-atómica describe el efecto de la corriente dentro de otras cuencas sobre el apantallamiento.
- El efecto Perlin normal es dominado por la contribución intra-atómica, mientras que el efecto inverso es dominado por la contribución inter-atómica.

Capítulo 5

5. Evaluación del efecto del disolvente en la reactividad del α -aril- δ -epoxitrilo

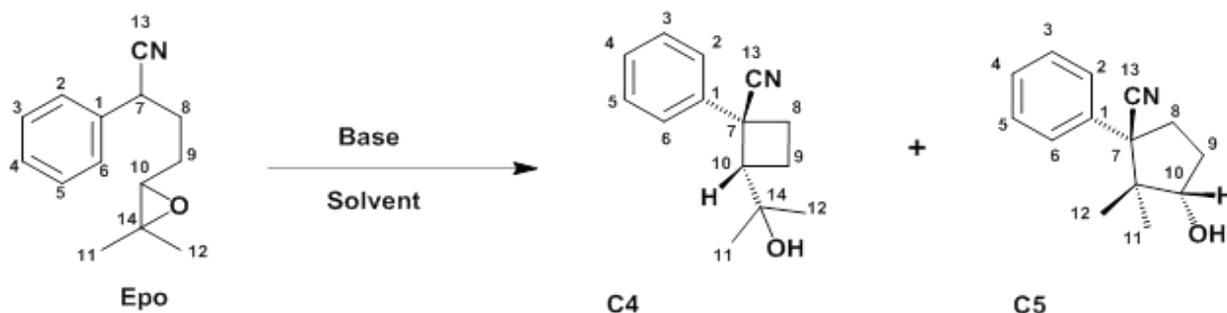
5.1. Hipótesis particular

Es posible determinar el rol estabilizante del disolvente en la reacción de ciclación de un ciano-epóxido, por medio de la representación explícita en cálculos computacionales, observar sus interacciones durante el proceso de ciclación y de esta forma elucidar su rol en la selectividad de dicha reacción intramolecular.

5.1.1. Objetivos particulares

- Desarrollar un modelo de la primera esfera de solvatación para poder analizar las interacciones soluto-disolvente involucradas en la reacción del α -aril- δ -epoxitrilo.
- Encontrar y describir las contribuciones al desplazamiento químico presentes a lo largo de la reacción de ciclación del α -aril- δ -epoxitrilo.

En este trabajo se desarrolló un modelo teórico de solvatación mixta basado en datos experimentales de RMN, con la finalidad de explicar la selectividad en la formación de ciclos de cuatro o cinco miembros en la reacción intramolecular de un α -aril- δ -epoxitrilo (ver Esquema 4 para conocer las etiquetas de las moléculas en la reacción). Las interacciones débiles entre el disolvente y soluto contribuyen a la estabilización de los estados de transición, favoreciendo a una u otra ruta de reacción. Además, se caracterizaron las contribuciones atómicas de los intermediarios y estados de transición involucrados en la reacción, incluyendo al disolvente explícito, **Epo**, **C4** y **C5**, para poder identificar las interacciones soluto-disolvente que tienen una mayor importancia en la selectividad de la reacción.



Esquema 4

5.2. Sección experimental

5.2.1. Información general

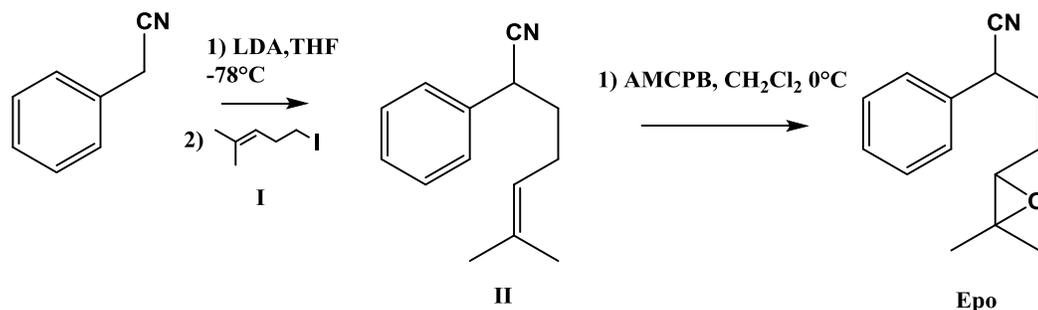
Los espectros de $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, COSY, HSQC, HMBC y NOESY fueron obtenidos en un equipo BRUKER 750 Avance-III, usando TMS como referencia interna. Las titulaciones anisotrópicas de las tres moléculas fueron llevadas a cabo en el mismo equipo y en las mismas condiciones de temperatura, presión y concentración. Los ensayos calorimétricos se realizaron en un equipo MicroCal VP-ITC. Los cálculos computacionales fueron llevados a cabo en la supercomputadora Miztli de la UNAM, utilizando Gaussian 09 [40].

5.2.2. Materiales

Todos los reactivos fueron comprados y usados sin tratamiento previo. Las separaciones se llevaron a cabo por cromatografía en columna usando como eluyente la mezcla Hexano/Acetato de etilo según fuera el caso. Los disolventes utilizados fueron previamente destilados (acetato de etilo, acetona, hexano, CH_2Cl_2). El tolueno y el THF fueron secados previamente antes de ser usados. La base HMDSLi fue utilizada como solución estándar comercial disponible de Sigma Aldrich®. Los disolventes deuterados (CD_3Cl , benceno-d6, tolueno-d8) fueron adquiridos de Cambridge Isotope Laboratories.

5.2.3. Síntesis de compuestos

Las especies **I**, **II** y **Epo** (Esquema 5) fueron sintetizadas siguiendo las condiciones de reacción reportadas en el trabajo de Ávila Zarraga [37]. La identificación se realizó por medio de las señales de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. La síntesis y posterior ciclación del epóxido se llevó a cabo siguiendo las condiciones ya reportadas (Esquema 4) [37-38]. La purificación se realizó en columna de sílice usando Hexano/Acetato de etilo (80:20) y una segunda purificación (99:1) para separar los ciclos (**C4** y **C5**), cuyas señales fueron asignadas por medio de RMN (^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC, NOESY).



Esquema 5

5.2.4. Titulación anisotrópica

5.2.4.1. Diferencias de desplazamientos químicos en benceno y tolueno

Para determinar la primera esfera de solvatación se realizaron titulaciones anisotrópicas tanto con benceno como con tolueno. Como primer paso se compararon los cambios en el desplazamiento de las señales de **Epo** en cada disolvente. La numeración de los átomos se muestra en esquema 4. En la tabla 6, 7 y 8 se enlistan las diferencias de los desplazamientos de **Epo**, **C4** y **C5** respectivamente. El α -aril- δ -epoxitrilo (**Epo**) presentó los mayores cambios en los desplazamientos de los protones H7, H8, H9 y H10, esto apunta a que estos protones llegan a interactuar la mayoría del tiempo con la cara del anillo del disolvente aromático que se utilice. Por otra parte, los compuestos **C4** y **C5** presentaron los mayores cambios de desplazamiento en los átomos H8, H9 y H10 (los espectros de H-RMN correspondientes se incluyen en el anexo). En base a estos cambios, y apoyándose en un visualizador como es el programa de Gauss View, se estimó de manera preliminar una esfera de solvatación de cinco moléculas de benceno y cuatro moléculas de tolueno.

Tabla 6. Desplazamientos inducidos por disolvente aromáticos de las señales de protón del compuesto Epo

Protón	${}^a\Delta\delta = \delta_{\text{C6D6}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$	${}^b\Delta\delta = \delta_{\text{Tol-d8}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$
	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
12	0.21	0.47
11	0.18	0.44
9	0.34	0.62
8	0.35	0.63
10	0.40	0.67
7	0.58	0.85
2-6	0.29	0.56

a C6D6 = benceno deuterado, b Tol-d8 = tolueno-d8. CDCl₃ = cloroformo deuterado

Tabla 7. Desplazamientos inducidos por disolvente aromáticos de las señales de protón del compuesto C4.

Protón	${}^a\Delta\delta = \delta_{\text{C6D6}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$	${}^b\Delta\delta = \delta_{\text{Tol-d8}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$
	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
12	0.49	0.46
11	0.48	0.47
9b	0.83	0.75
9a	0.65	0.61
8a	0.82	0.78
8b	0.75	0.70
10	0.66	0.65
4	0.67	0.62
3, 5	0.69	0.64
2, 6	0.44	0.44

^a C6D6 = benceno deuterado, ^b Tol-d8 = tolueno-d8. CDCl₃ = cloroformo deuterado

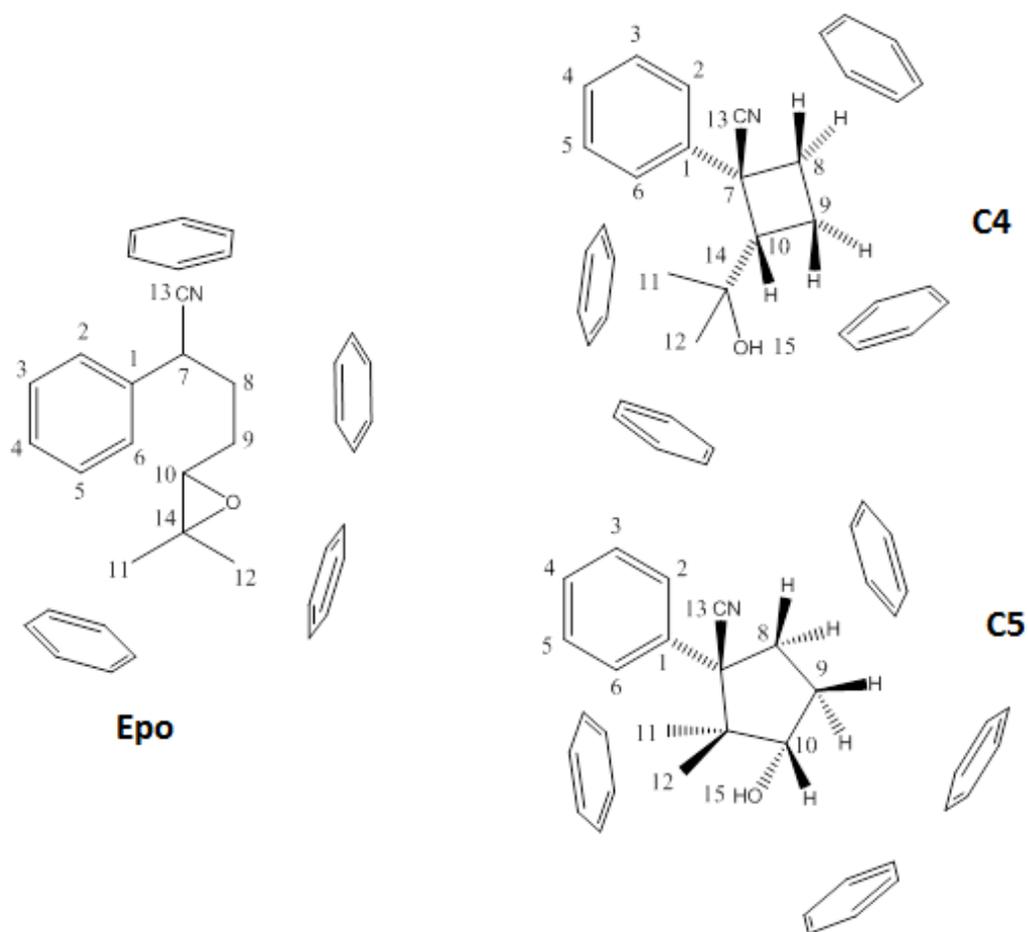
Tabla 8. Desplazamientos inducidos por disolvente aromáticos de las señales de protón del compuesto C5.

Protón	${}^a\Delta\delta = \delta_{\text{C6D6}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$	${}^b\Delta\delta = \delta_{\text{Tol-d8}} - \delta_{\text{CDCl}_3}$
	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)
12	0.22	0.22
11	0.15	0.13
9a	0.34	0.29
8a	0.37	0.36
9b	0.37	0.34
8b	0.53	0.50
10	0.22	0.26
2-6	0.21	0.24

^a C6D6 = benceno deuterado, ^b Tol-d8 = tolueno-d8. CDCl₃ = cloroformo deuterado

5.2.4.2. Ensayos de titulación anisotrópica

El disolvente deuterado utilizado fue CDCl_3 y como titulante se utilizó benceno- d_6 o tolueno- d_8 . Las relaciones molares, soluto-titulante, se realizaron manteniendo al soluto en una relación de 1 equivalente, con variaciones del titulante desde 0 equivalentes hasta 7 equivalentes. En el anexo de este escrito se pueden revisar los valores de desplazamiento para las diferentes señales a lo largo de las titulaciones. Los cambios en los desplazamientos fueron registrados y procesados para determinar el número de moléculas de benceno en la primera esfera de solvatación. Esto se logró mediante la segunda derivada de los desplazamientos químicos con respecto a los equivalentes de disolvente aromático añadido, como se muestra en el anexo del capítulo 7. Este procedimiento es el mismo que se realiza en una titulación ácido-base en química analítica, de tal forma que se obtienen de manera precisa los puntos de equivalencia [51]. De esta forma se encontró que cada uno de los tres compuestos (**Epo**, **C4** y **C5**), tiene en su primera esfera de solvatación 5 moléculas de benceno o 4 moléculas de tolueno. Esta información fue de utilidad para el modelado de cada uno de los sistemas y para hacer los cálculos teóricos correspondientes, buscando que las caras de los anillos estuvieran en dirección a los protones con mayor cambio de desplazamiento químico (Esquema 6). A partir de estas estructuras se estimó la solvatación del intermediario aniónico y de los estados de transición, bajo la hipótesis de que las moléculas de disolvente en la esfera mínima de solvatación se mantendrían aproximadamente en las mismas regiones a lo largo de la reacción.



Esquema 6

5.3. Detalles computacionales

5.3.1. Modelos de solvatación

Se implementaron tres estrategias de cálculo, una en donde se evalúan las diferentes especies en fase gas, una con disolvente implícito y una en donde se considera de manera explícita al disolvente. Las especies de las dos primeras rutas fueron sometidas a cálculos descritos en la figura 14.

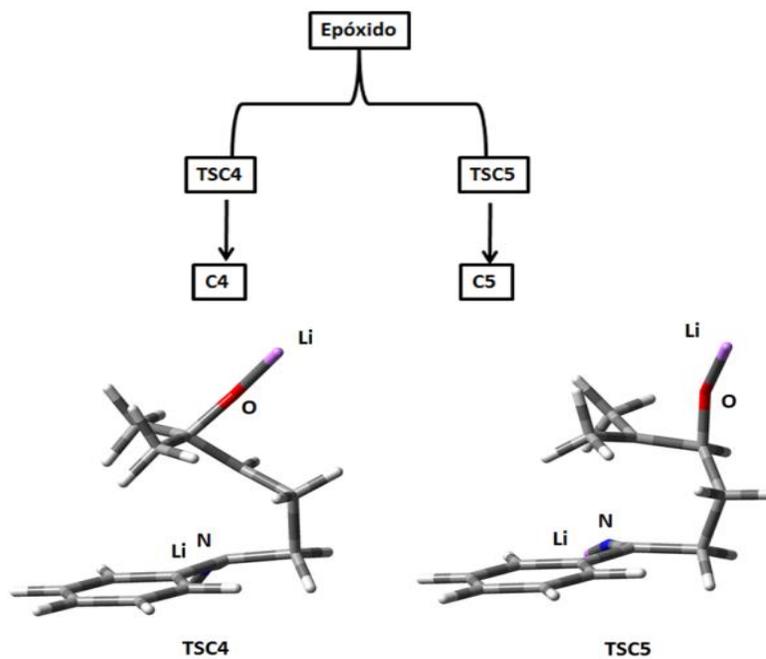


Figura 14. Geometrías del estado de transición para el ciclo de 4 miembros (TSC4) y para el del ciclo de 5 miembros (TSC5). Se indican las posiciones en donde se decidió unir a los cationes de litio provenientes de la base utilizada para la reacción (HMDSL_i).

Los estados de transición fueron obtenidos en fase gas, con el nivel de teoría M062X/6-31(d,p) [38,52-55], las frecuencias y valores teóricos de RMN fueron calculados con el mismo nivel. En el caso de los estados de transición se procuró contar con dos átomos de litio como se observa en la figura 14, ya que experimentalmente se reporta que son necesarios dos equivalentes de base [38], además, de que el compuesto **Epo** está en su forma de base conjugada (debido a la

perdida de protón en la posición 10). Las posiciones de los cationes de Li^+ fueron escogidas de acuerdo a los datos experimentales reportados [38], en donde se menciona la posible interacción del catión metálico con el oxígeno del oxiranilo y con el anión formado. La solvatación implícita utilizada fue del tipo CPCM [56-57] a un nivel M062X/6-31(d,p) (las trayectorias de reacción obtenidas en fase gas y en medio implícito se incluyen en el anexo).

Para la solvatación mixta (explícita-implícita) se siguió una serie de consideraciones para obtener un modelo que describiera adecuadamente las interacciones específicas soluto-disolvente y cuyo nivel de cálculo no fuera computacionalmente caro. Los estados de transición fueron primero obtenidos en fase gaseosa y posteriormente fueron rodeados por las moléculas de disolvente necesarias. Se utilizaron los datos de las titulaciones anisotrópicas para ubicar la posición de la primera esfera de solvatación. Debido a la movilidad de las moléculas de disolvente sobre la superficie del soluto, no fue posible reproducir los desplazamientos químicos experimentales con la presencia de la primera esfera de solvatación solamente. Es necesario incluir esferas de solvatación posteriores para lograr que la primera esfera estuviera en las posiciones sobre el soluto que permitieran reproducir los datos de RMN. Por esta razón, se optó por involucrar una mayor cantidad de moléculas de disolvente, por lo que se recurrió a utilizar el clúster de 30 bencenos reportado por Llanio-Trujillo y colaboradores [58], posteriormente se fueron eliminando bencenos, encontrando que 22 moléculas era una cantidad suficiente para lograr un ajuste lineal entre los datos teóricos y experimentales del desplazamiento químico (los ajustes lineales encontrados se incluyen en el anexo). Este número de moléculas de benceno también fue encontrado como esfera de solvatación mínima en los experimentos de entalpia de transferencia (ΔH_{trans}).

Para el caso de la esfera de solvatación de tolueno, se recurrió a las opciones de solvatación que vienen incluidas en el visualizador del programa Vega ZZ para crear un clúster de tolueno [59]. En este caso también se estableció una esfera de 22 moléculas de disolvente. El nivel de cálculo fue escalando de semiempírico (Figura

15) hasta M062X/6-31(d,p). Las frecuencias y los valores teóricos de desplazamientos químicos fueron obtenidas con este mismo nivel. La calidad de los modelos fue monitoreada al comparar de manera paralela los datos experimentales contra los teóricos de los desplazamientos químicos de las tres especies. Finalmente el conjunto de orbitales de Kohn-Sham obtenido para cada sistema, en las diferentes solvataciones, fue utilizado para calcular las propiedades atómicas usando el paquete de programas de AIMAll [49].

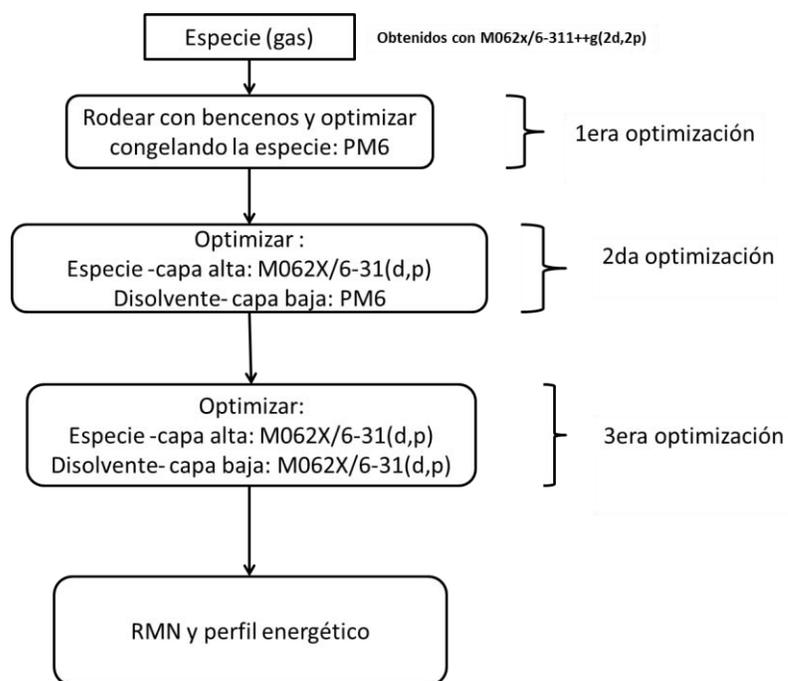


Figura 15. Diagrama de flujo utilizado en la metodología de cálculo computacional para obtener los sistemas solvatados en medio mixto.

5.4. Resultados y discusión

5.4.1. Entalpía de solvatación

Mediante experimentos de titulación isotérmica, que se realizaron en condiciones ambientales de temperatura y presión, se obtuvo el valor de la entalpía de transferencia de Epo, $\Delta H_{\text{Trans}} = -206.712 \text{ kJ/mol}$, mientras que mediante cálculos computacionales, considerando el modelo supermolecular con 22 moléculas de bencenos solvatando a Epo y a un nivel M062X/6-31(d,p), el valor encontrado fue de $\Delta H_{\text{Trans}} = -194.177 \text{ kJ/mol}$. El valor calculado para el sistema en tolueno, usando el mismo nivel y con el mismo número de moléculas de disolvente, fue de $\Delta H_{\text{Trans}} = -126.098 \text{ kJ/mol}$. Sin embargo, la inestabilidad de las lecturas con tolueno no permitió tener el número necesario para estimar un valor preciso. Estos hallazgos apoyaron la decisión de sólo usar 22 moléculas de disolvente en los diferentes sistemas. Las lecturas termométricas se pueden revisar en el anexo de este escrito.

5.4.2. Perfil energético: contribuciones del disolvente y del soluto

Los perfiles energéticos aquí presentados fueron realizados con valores relativos de la energía electrónica correspondiente. Los valores termoquímicos de ΔG , ΔH y ΔS , así como los IRC en fase gas y medio implícito se pueden revisar en el anexo. La figura 16 muestra que, en fase gas, el producto C5 es termodinámicamente más favorecido que C4 y ambos presentan barreras muy semejantes, con una diferencia menor a una kcal/mol. Lo mismo se puede decir del perfil de energía calculado en disolvente implícito. Según estos perfiles, el producto observado experimentalmente en ambos disolventes sería C5. Sin embargo, en benceno se observa mayoritariamente C4. Dado que no se observó diferencia en las barreras energéticas de ambas rutas, tanto en fase gas como en medio implícito, que explique el efecto observado del disolvente en la selectividad de la reacción, se hizo evidente la necesidad de usar los modelos con solvatación mixta (Figura 17), para obtener las diferencias en las barreras

energéticas en función del disolvente. Dichas diferencias están ligadas entonces a las interacciones específicas entre el disolvente, benceno o tolueno, con el soluto.

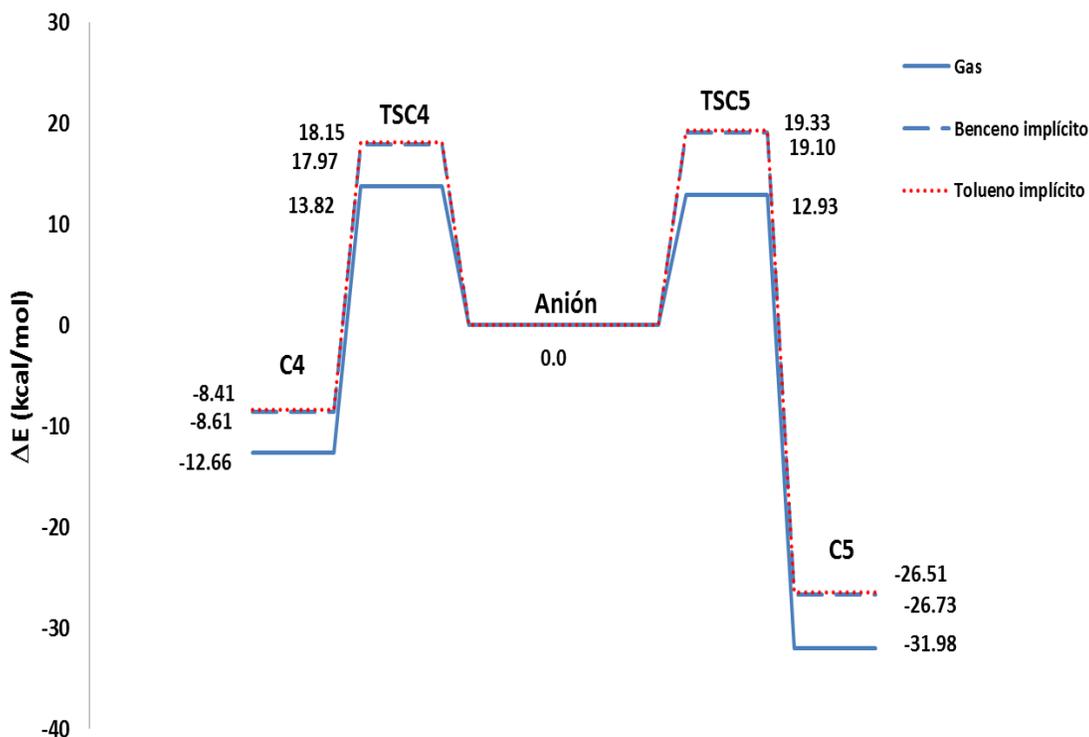


Figura 16. Perfiles energéticos, en kcal/mol, para ambas rutas de ciclación del compuesto Epo, en fase gaseosa y medio implícito.

La figura 17A muestra el efecto que la solvatación explícita tiene sobre los perfiles de energía. La solvatación explícita logra cambiar la altura de las barreras para ambos disolventes. En benceno, la barrera más baja es para C4, 6.15 kcal/mol menor que para C5. Mientras que en el caso de tolueno, ambas barreras se mantienen en el mismo nivel y C5 se estabilizan. De esta manera, el benceno favorece C4 cinéticamente, mientras que el tolueno favorece a C5 termodinámicamente.

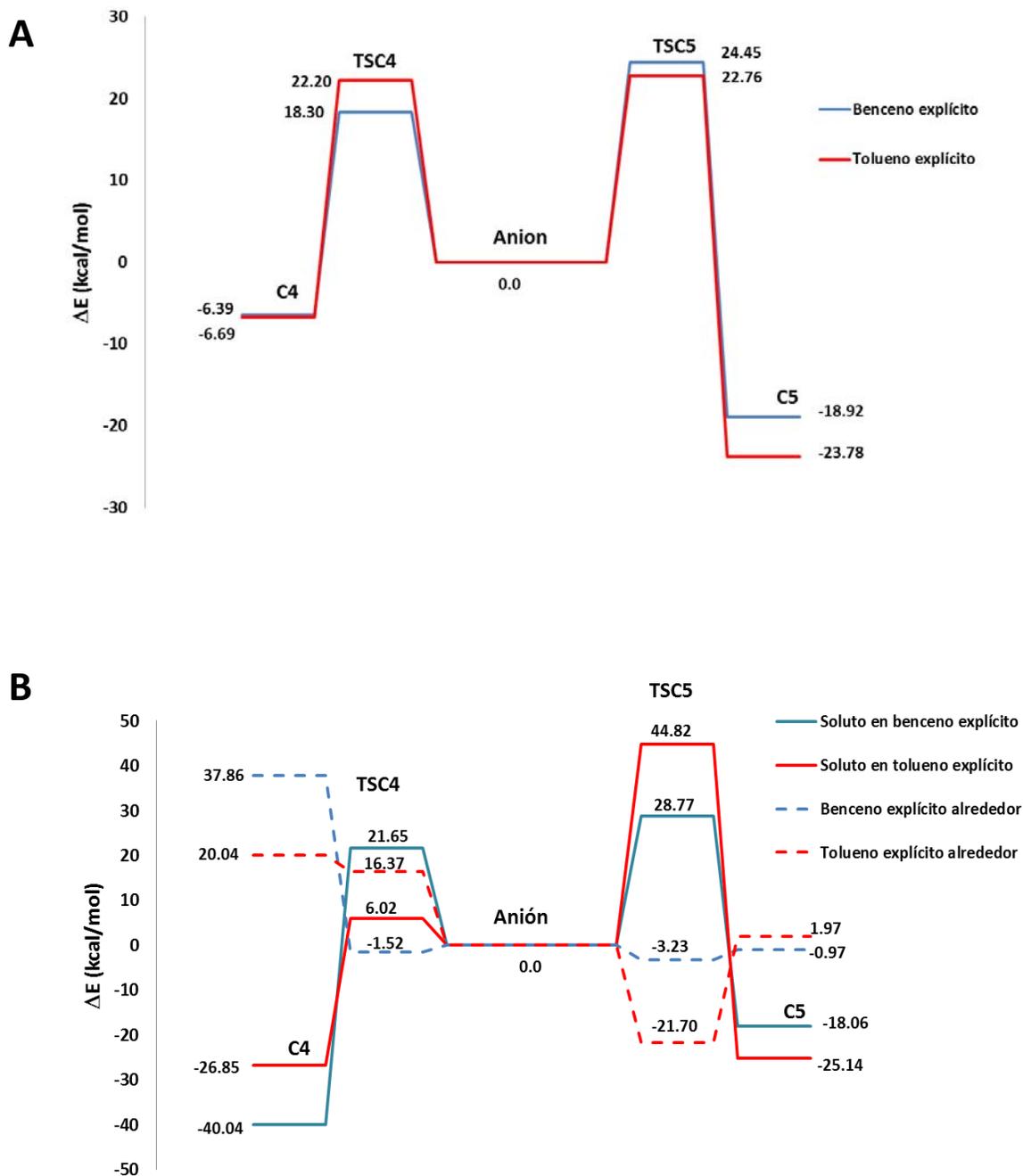


Figura 17. A) Perfiles energéticos, en kcal/mol, para ambas rutas de ciclación del compuesto Epo, presentando las diferentes contribuciones en presencia de disolvente explícito. B) Contribución del soluto (Epo) en el perfil energético en disolvente explícito (líneas solidas) y contribución del disolvente (líneas punteadas).

Gracias a las herramientas proporcionadas por la teoría de AIM, las contribuciones a la energía electrónica total, del soluto y los disolventes, se analizaron por separado. De este modo, se logró visualizar la contribución del disolvente y por otra parte la del soluto (Figura 17B) a la energía total del sistema, tanto en intermediarios como en los estados de transición. La figura 17B muestra la contribución del disolvente y del soluto al perfil energético mostrado en la figura 17A. Es posible observar que la barrera que lleva a la formación del producto C4 tiene su origen la desestabilización del soluto por 21.65 kcal/mol pero resulta compensado por una estabilización del disolvente que lo rodea por -1.52 kcal/mol. Por otro lado, la barrera para C4 en tolueno se debe principalmente a la desestabilización del disolvente por 16.37 kcal/mol, a lo que se suma la desestabilización del soluto por 6.02 kcal/mol. En el caso de la barrera para C5, se observa que en ambos disolventes el soluto se desestabiliza mientras que el disolvente se estabiliza. El fenómeno es más pronunciado para el tolueno. Entonces, el comportamiento del soluto, sin considerar las contribuciones de las moléculas de disolvente explícito, presentó un comportamiento opuesto al observado en fase gaseosa o en medio implícito (Figura 16). La contribución de la esfera de disolvente modula el comportamiento energético del soluto para dar lugar a lo observado en el perfil global total. Entonces al hablar de una disminución en la barrera energética para llegar a un estado de transición en presencia de determinado disolvente, se debe tener en cuenta el efecto estabilizante o desestabilizante que puede ejercer el medio. Por lo que hay que analizar la contribución energética del disolvente a la barrera ($\Delta E_{\text{barrera}}$) que debe superar el anión del epóxido (**Epo**) para alcanzar el estado de transición que da lugar al producto (ciclo **C5** o **C4**), según las ecuaciones 5.1 a 5.3

$$\Delta E_{\text{TS}}^* = E_{\text{TSEpo}}^* + E_{\text{disolvente}}^* \quad \text{Ec. 5.1}$$

$$\Delta E_{\text{reactivo}} = E_{\text{Anión Epo}} + E_{\text{disolvente}} \quad \text{Ec. 5.2}$$

$$\Delta E_{\text{barrera}} = \Delta E_{\text{TS}}^* - \Delta E_{\text{reactivo}} \quad \text{Ec. 5.3}$$

Donde ΔE_{TS}^* es la energía del estado de transición en presencia del disolvente explícito, y $\Delta E_{\text{reactivo}}$ es la energía del anión del epóxido en presencia del disolvente explícito. Considerando entonces, la contribución energética del disolvente sobre el

perfil global, se llevó a cabo una serie de perfiles selectivos, en los cuales se buscó el número mínimo de moléculas de disolvente que determinan el perfil energético global. Se encontró que utilizar los valores de la esfera de solvatación mínima (cinco moléculas de disolvente) no bastó para reproducir el comportamiento experimental observado. De esta manera, se hizo evidente la importancia de la esfera completa de solvatación para poder encontrar el comportamiento observado globalmente.

El análisis más detallado de los sistemas permitió el estudio de las interacciones específicas soluto-disolvente para determinar su contribución al perfil energético. Las contribuciones a la energía de interacción pueden ser determinadas como lo reportan Díaz-Gómez y colaboradores [60]. En dicho trabajo ellos evaluaron las diferentes interacciones no enlazantes entre un segmento de ADN con un ligando, encontrando que dichas interacciones eran responsables de una tercera parte de la energía de interacción. La ecuación 5.4 fue utilizada para evaluar las diferentes contribuciones, en donde los coeficientes 0.433 y 0.5 son de origen empírico, siendo el primero para interacciones que no son de puente de hidrógeno y el segundo sí.

$$\Delta E_{\text{int}} = \sum_{A..B} 0.433V(r_{\text{PCE}}) + \sum_{H...O-X} 0.5V(r_{\text{PCE}}) \quad \text{Ec. 5.4}$$

Las posibles interacciones específicas soluto-disolvente fueron identificadas utilizando la presencia de PCE entre el esqueleto del soluto y las moléculas de disolvente que lo rodean, en cada una de las etapas de la reacción. Las densidades de energía potencial asociadas a cada PCE, $V(r_{\text{PCE}})$, fueron analizadas mediante la ecuación 5.4, para obtener la energía de interacción correspondiente a cada etapa. Finalmente se calcularon las energías relativas de interacción (ecuaciones 5.5 y 5.6) y se obtuvieron los perfiles energéticos para cada ruta en presencia de los dos disolventes.

$$\Delta\Delta E_{\text{int TS}} = \Delta E_{\text{int TS}} - \Delta E_{\text{int reactivo}} \quad \text{Ec. 5.5}$$

$$\Delta\Delta E_{\text{int producto}} = \Delta E_{\text{int producto}} - \Delta E_{\text{int reactivo}} \quad \text{Ec. 5.6}$$

Los perfiles obtenidos para cada ruta se ilustran en la figura 18. Las contribuciones energéticas de las interacciones específicas en cada una de las etapas son del orden

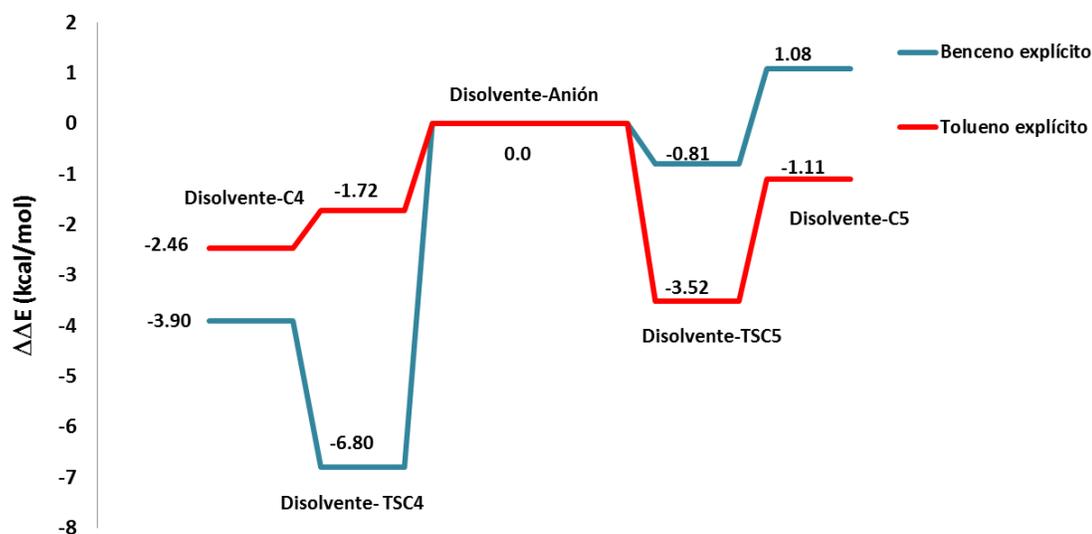


Figura 18. Contribuciones sobre el perfil energético (kcal/mol) de ambas rutas de ciclación de Epo, considerando solamente los átomos involucrados en las interacciones el disolvente-soluto, considerando en medio explícito.

de 1-7 kcal/mol y pueden ser tanto de carácter estabilizante o desestabilizante. Experimentalmente la formación de C4 es favorecido en benceno y C5 es favorecido en tolueno, por lo que se esperaría que las interacciones jueguen un papel importante en la selectividad de ambas rutas. De tal forma que para TSC4, en benceno, las interacciones soluto-disolvente disminuyen más la barrera energética que en tolueno, mientras que para TSC5, las interacciones en tolueno disminuyen más la barrera energética que el benceno.

La magnitud de la contribución, de acuerdo a la naturaleza de la interacción, fue contabilizada y se enlista en la tabla 9. El desglose de contribuciones soluto-disolvente nos indica una contribución importante de las interacciones específicas sobre la barrera para alcanzar un estado de transición. En todos los casos, las interacciones $\text{CH} \cdots \pi$ están presentes en mayor número, lo cual es de esperarse

debido a la naturaleza aromática de los disolventes, por lo que tienen una contribución estabilizante importante. Posteriormente los enlaces hidrógeno-hidrógeno, $H \cdots H$, están presentes en un promedio de 16 interacciones y representan una contribución estabilizante neta [61]. Las interacciones tipo puente de hidrógeno, $H \cdots O - X$, representan una contribución estabilizante importante, a pesar de su menor número. Las interacciones tipo $X \cdots N - C$ también están presentes, pero no representan una gran diferencia en función del disolvente. Por último, cabe destacar las interacciones tipo **cación- π** , entre los cationes de litio y los átomos de carbonos del disolvente, ya que al parecer pueden llegar a tener contribuciones importantes en benceno para favorecer a C4 (-16.74 kcal/mol) y a C5 en tolueno (-8.84 kcal/mol).

Tabla 9. Desglose de interacciones en los estados de transición en presencia de disolvente explícito

	TSC4				TSC5			
	Benceno		Tolueno		Benceno		Tolueno	
	Número	ΔE_{int}						
CH-π	15	-13.36 (25.70%)	15	-14.46 (30.61%)	24	-22.65 (41.50%)	23	-20.99 (37.80%)
H-H	15	-11.31 (21.76%)	19	-16.93 (35.84%)	15	-12.09 (22.15%)	14	-14.60 (26.29%)
C-C	1	-0.55 (1.06%)	0	0 --	0	0 --	0	0 --
Li-C	3	-16.74 (32.20%)	4	-6.49 (13.74%)	3	-6.50 (11.91%)	4	-8.84 (15.92%)
O-H	2	-7.33 (14.10)	1	-3.81 (8.07%)	3	-10.04 (18.40%)	2	-5.95 (10.71%)
N-X	3	-2.68 (5.16%)	5	-4.41 (9.34%)	3	3.29 (6.03%)	5	-5.15 (9.27%)
O-X	0	0 --	1	-1.14 (2.41%)	0	0 --	0	0 --
Total	39	-51.98	45	-47.24	48	-54.58	48	-55.53

ΔE_{int} en kcal/mol

Para continuar el estudio de la esfera de solvatación, se obtuvieron las propiedades atómicas según la teoría de átomos en moléculas (AIM), utilizando el esquema 4 para identificar los átomos que participan más en los estados de transición (en fase gas, en medio implícito y en el medio explícito) utilizando como referencia al anión del epoxinitrilo (Figura 19). De esta manera se encontraron diferencias importantes en la energía atómica, $\Delta E(A)$ [62] de los átomos que participan activamente en la ciclación, es decir los átomos del oxiraniolo, C(10), C(14) y el átomo de oxígeno, sin embargo, solamente en presencia explícita de disolvente se logró observar diferencias importantes debidas a las interacciones con el disolvente.

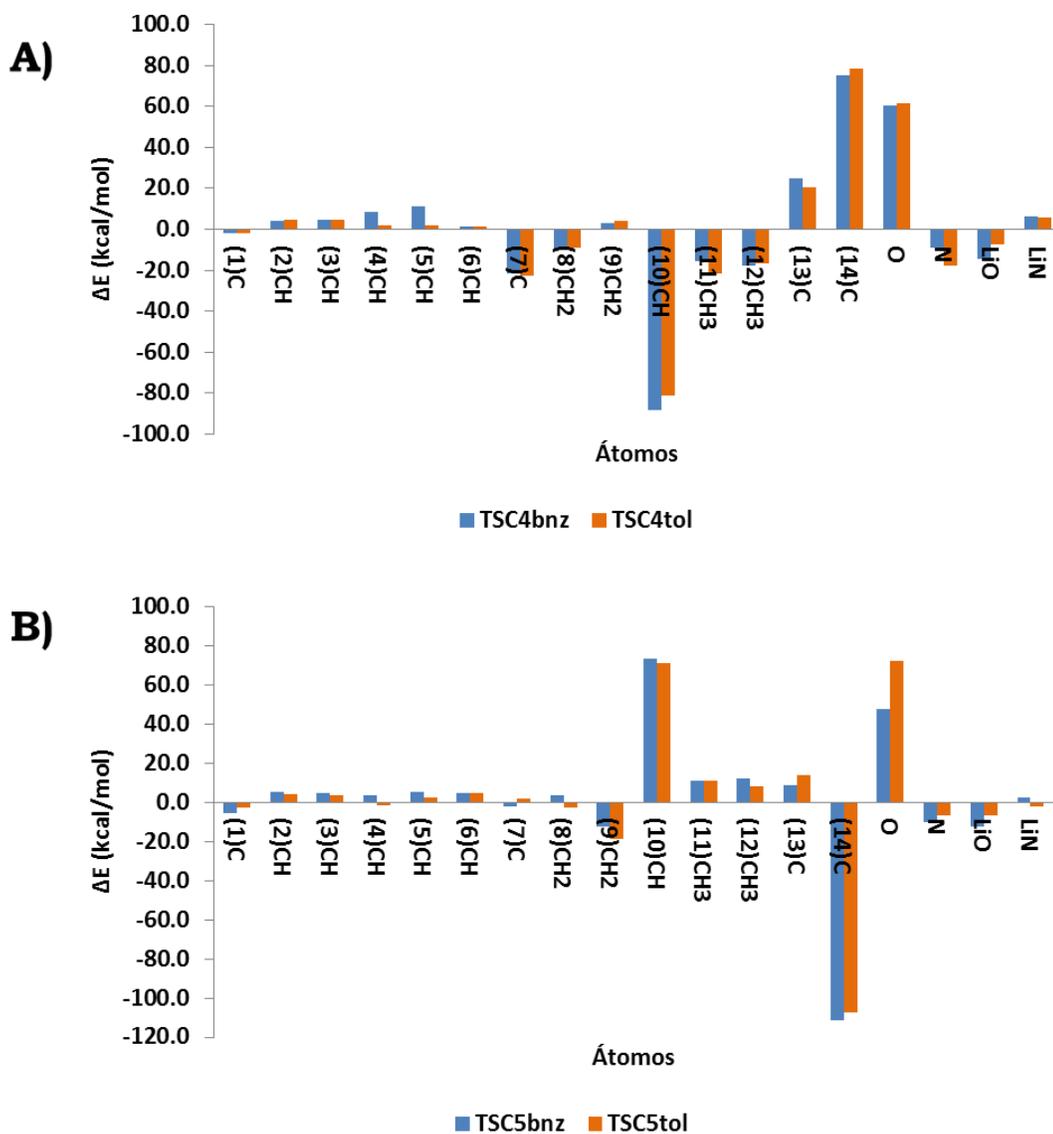


Figura 19. Diferencias en las contribuciones energéticas atómicas del estado de transición para C4 en benceno y tolueno. $\Delta E(A) = E(A)_{TSC4benceno} - E(A)_{Anión\ de\ epóxido}$.

También se analizaron las contribuciones del disolvente al apantallamiento del soluto (figura 20) en los diferentes estados de transición, utilizando la teoría AIM (Ec. 2.17). Para mayor claridad de este tipo de análisis se incluye un ejemplo de contribuciones atómicas al apantallamiento de un protón del TSC4, en fase gas, en el anexo.

El análisis que a continuación se describe fue realizado sobre los estados de transición en medio explícito. Las constantes de apantallamiento de C(10), C(14) y oxígeno fueron las más afectadas. Las contribuciones intermoleculares, es decir las que provienen del disolvente en este casos, son menores a las intramoleculares, pero pueden ser ponderadas de tal manera que se identifican las moléculas del disolvente que tienen una aportación apantallante o desapantallante en el valor de sigma. Finalmente las moléculas de disolvente seleccionadas fueron aquellas que presentaban núcleos que tienen contribuciones importantes (con porcentajes de entre 0.2-1.4%).

Las moléculas de disolvente presentan interacciones con uno o más de los tres átomos mencionados (átomos del oxiranilo), algunas de estas interacciones coinciden con la observación de puntos críticos de enlace (PCE), de tal forma que se podrían identificar entre ellas, interacciones CH- π y puentes de hidrógeno entre algunos protones del disolvente con el oxígeno del epóxido [61]. Con respecto a C(10) y C(14), estos carbonos no mostraron PCE con alguno de los átomos de disolvente, no obstante, algunas de las contribuciones de dichos átomos y las distancias asociadas entre soluto-disolvente (C(10)-disolvente o C(14)-disolvente) apuntan a interacciones no enlazantes que tienen una contribución energética sobre la ciclación. Cabe mencionar que en algunos casos, además de estar presentando contribución sobre el apantallamiento de los carbonos del oxiranilo, también presentan interacciones con los metilos, coincidiendo con las diferencias observadas previamente en las contribuciones energéticas en la figura 19.

Entonces, dentro de la esfera global de solvatación podemos diferenciar dos esferas, una esfera estabilizante y una esfera de origen magnético. La esfera estabilizante reúne a todas las moléculas de disolvente que tienen una participación importante sobre el perfil energético global. Mientras que la esfera magnética forma parte de la esfera estabilizante, pero se caracteriza, en este caso, por estar presente en la región de mayor transformación y tiene contribuciones importantes sobre los apantallamientos de los miembros del oxiranilo. Cabe mencionar que la esfera

magnética ayudó a identificar interacciones importantes entre el soluto y el disolvente que no necesariamente presentaron PCE.

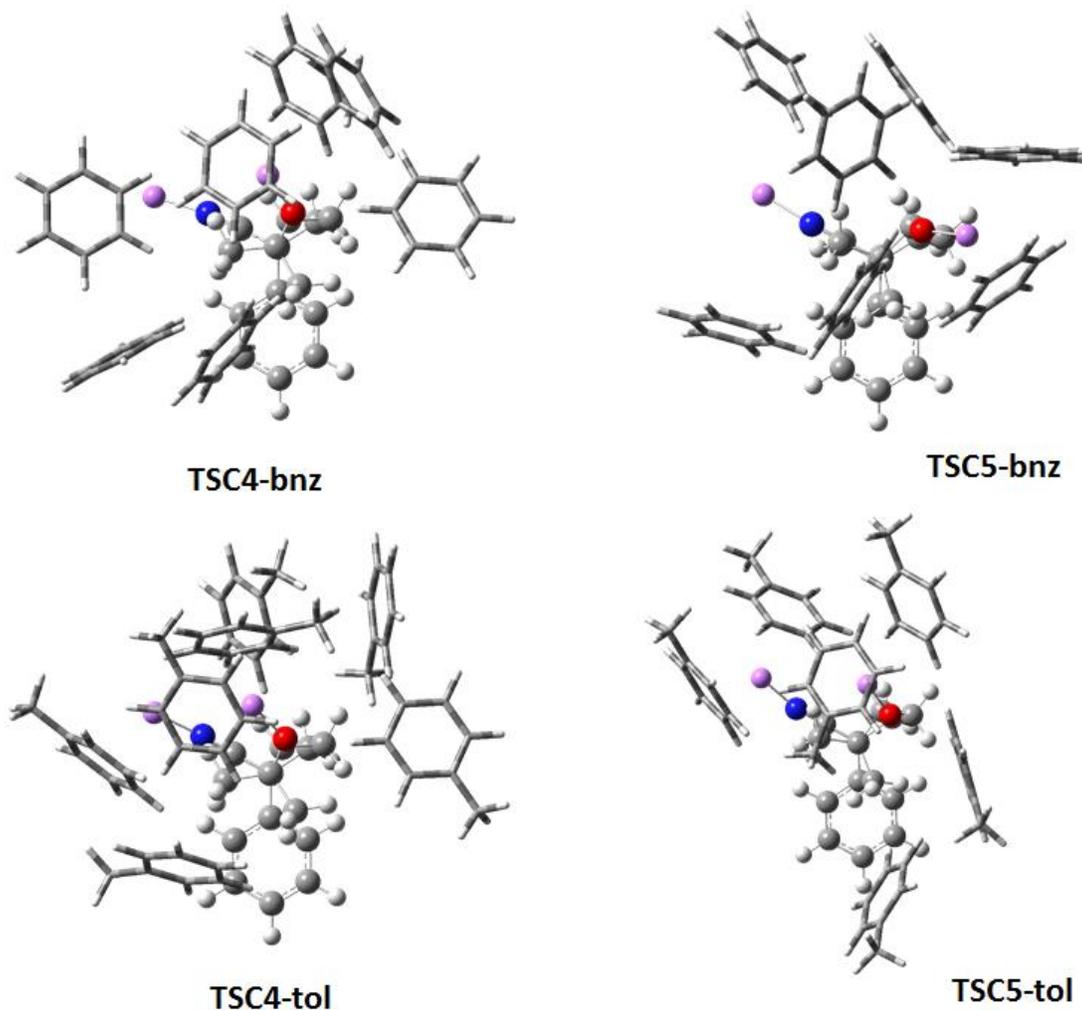


Figura 20. Los diferentes TS para cada ruta en presencia de tolueno o benceno. Se están presentando las moléculas de disolvente que muestran en uno o más de sus átomos estructurales contribuciones importantes sobre el cambio energético global, así como una contribución importante sobre el apantallamiento químico de C(10), C(14) y el oxígeno del oxiranilo.

Por otra parte, el análisis de $\Delta E(A)$ permitió ubicar cuales son los bencenos que tienen una mayor contribución sobre la barrera de activación global (Figura 17A). En ese sentido se encontraron contribuciones desestabilizantes y estabilizantes del orden de 9.16 a -6.91 kcal/mol para TSC4 en benceno; de 12.09 a -5.06 kcal/mol para TSC4

en tolueno; de 11.63 a -10.15 kcal/mol para TSC5 en benceno y de 7.54 a -5.50 kcal/mol para TSC5 en tolueno. Las moléculas de disolvente que aportan dichas contribuciones se ilustran en las figuras 21 a 24. De esta manera, se pudieron identificar aquellas que mostraban valores importantes y que están participando en una interacción específica.

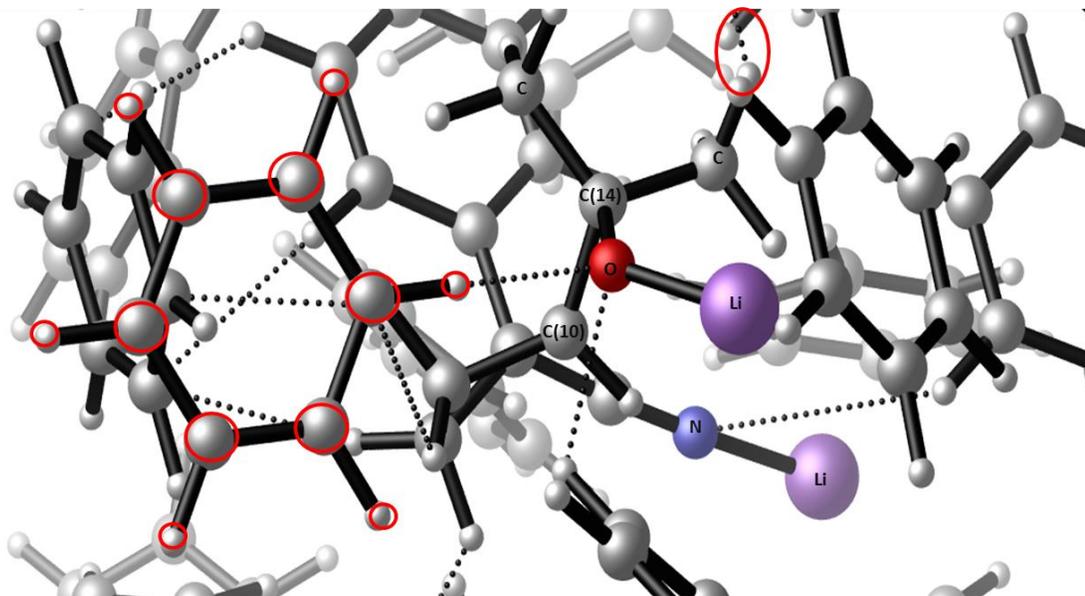


Figura 21. Interacción entre uno de los protones de benceno con el oxígeno del oxiraniolo e interacción tipo CH- π entre uno de los metilos del TSC4 con uno de los bencenos. Se incluyen también otras interacciones CH- π observadas. Por fines de visualización no se muestran todas las interacciones encontradas.

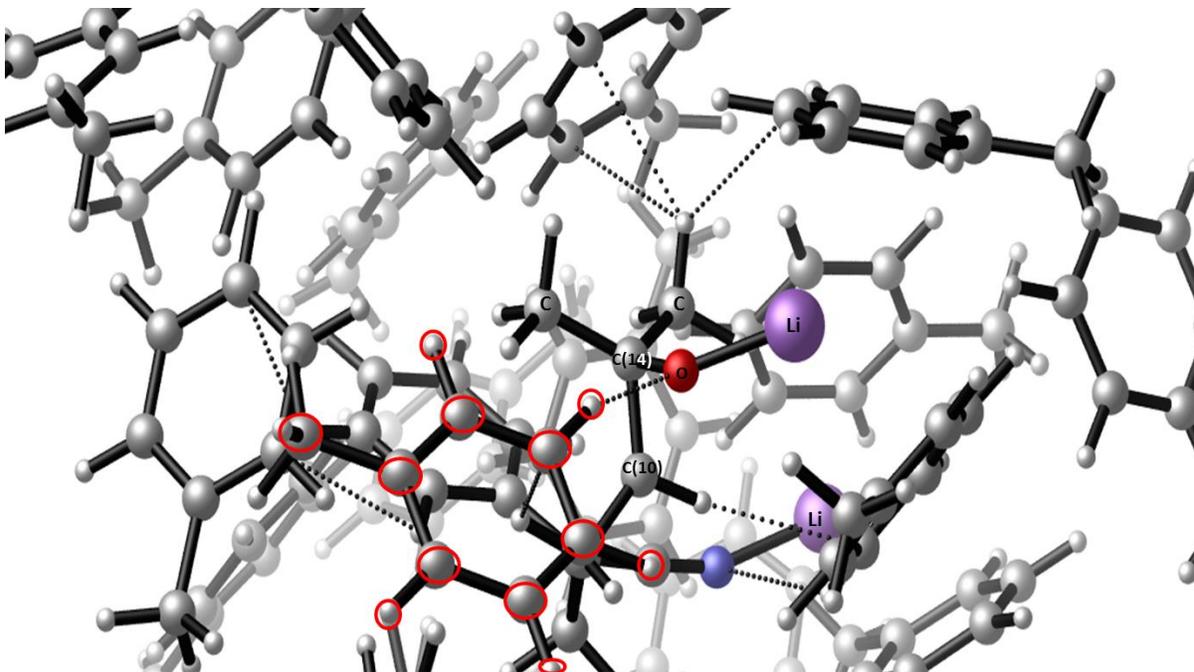


Figura 22. Interacción entre uno de los protones de tolueno con el oxígeno del oxiranilo en el TSC4. Por fines de visualización no se muestran todas las interacciones encontradas.

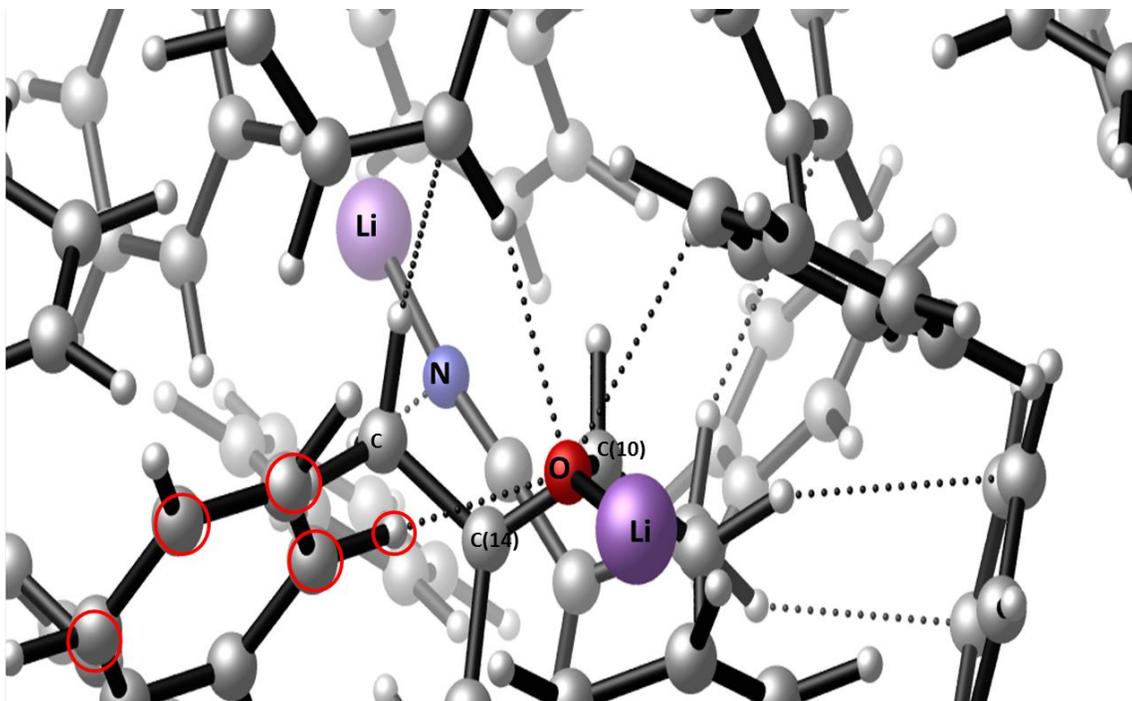


Figura 23. Interacción entre dos de los protones de benceno con el oxígeno del oxiranilo en el TSC5. Por fines de visualización no se muestran todas las interacciones encontradas.

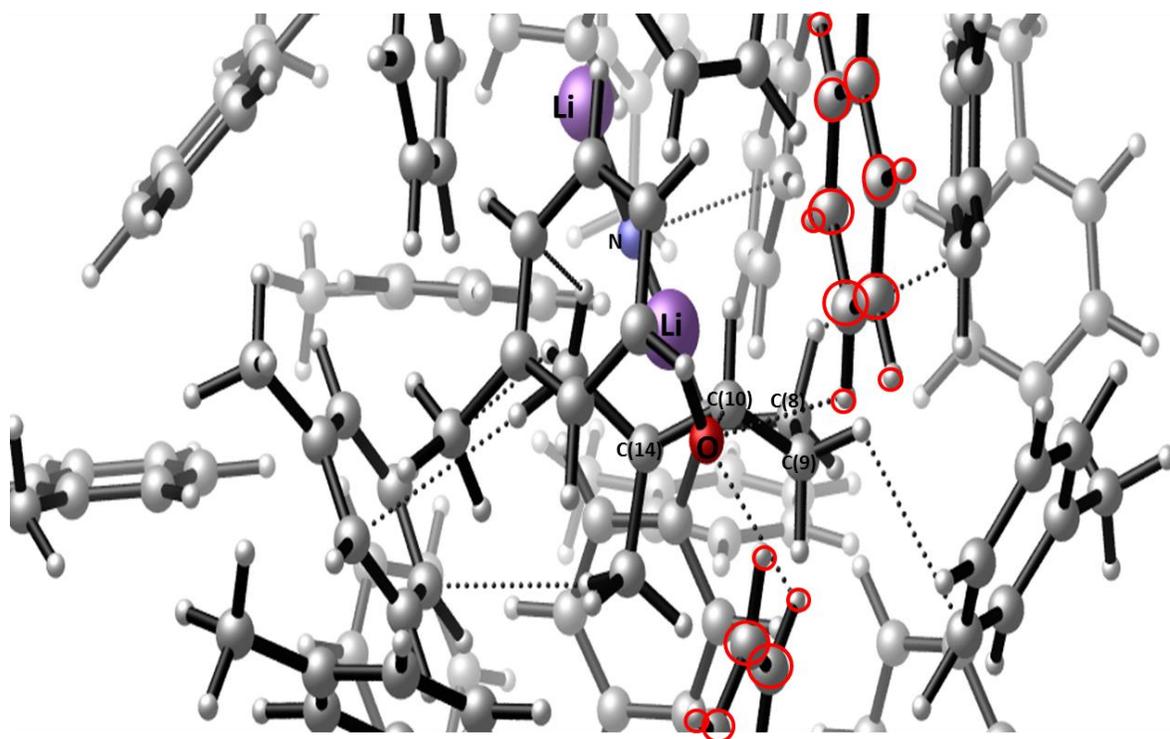


Figura 24. Interacción entre dos de los protones de tolueno con el oxígeno del oxiranilo en el TSC5. Por fines de visualización no se muestran todas las interacciones encontradas.

Finalmente, una comparación de los valores del ángulo diedro entre los carbonos que participan en ambas rutas, ya sea en TSC4 o en TSC5 (Figura 25), permitió detectar diferencias conformacionales que pueden atribuirse a la presencia del disolvente.

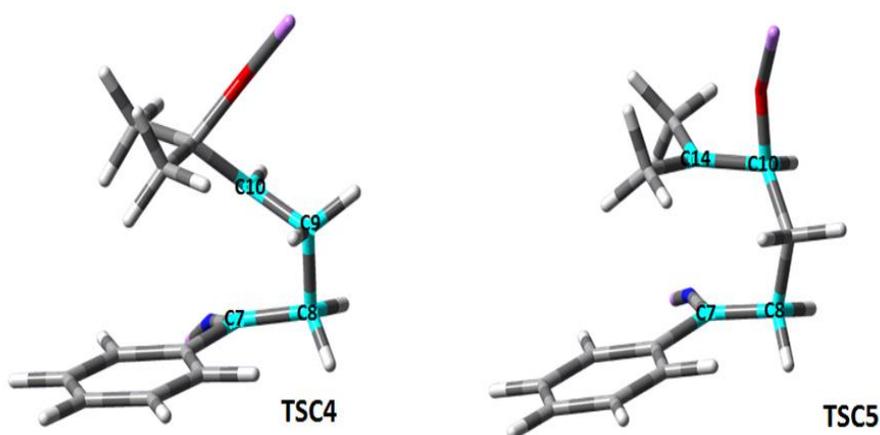


Tabla 10. Valores de ángulo diedro y distancia de los en los TS para ambas rutas en presencia de diferentes medios de solvatación.

Medio	TSC4		TSC5	
	Ángulo diedro	Distancia C(7)- C(10) Å	Ángulo diedro	Distancia C(7)- C(14) Å
Gas	-30.59189	2.22948	10.14136	2.71871
Implícito benceno	-29.62716	2.18833	11.09768	2.62596
Implícito tolueno	-29.57219	2.1869	10.87417	2.62297
Explícito benceno	-27.94988	2.20611	13.62275	2.61340
Explícito tolueno	-29.45925	2.21342	18.47137	2.54147

En la tabla 10 se enlistan los valores de ángulo diedro en cada TS considerando el medio: gas, implícito y explícito. La presencia del disolvente explícito da lugar a interacciones específicas lo cual repercute en cambios del valor del ángulo diedro, de tal forma que la posición del carbono C (7) es afectada, así como la posible formación de enlace con C(10) para dar C4 o con C(14) para dar a C5. El TSC4 tiene un ángulo diedro de aproximadamente -29.5 grados en fase gas y en medio implícito, en presencia explícita de benceno presenta una posición más colineal entre C(7), C(10) y el oxígeno. Por otra parte, TSC5 tiene ángulos diedros cercanos a 11.5 grados, pero en una solvatación explícita dicho ángulo se incrementa a 13.6 en presencia de benceno y 18.4 en tolueno, teniendo una menor distancia entre C(7) y C(14) en este último caso. Además, al comparar el comportamiento de las distancias entre los

carbonos que forman enlaces en los dos estados de transición, en la solvatación explícita, se encontró para TSC4 una menor distancia al estar inmerso en moléculas de benceno que en tolueno, mientras que la distancia en TSC5 es menor en presencia de tolueno que en benceno, lo cual puede conectarse con las observaciones experimentales, ya que hay una mayor selectividad de C4 al usar benceno como disolvente y de C5 al usar tolueno. Las geometrías adoptadas por cada TS en medio explícito se ilustran en la figura 25 en donde, desde una vista en la parte superior, se observan cambios sutiles en las posiciones de los grupos metilo con respecto al anillo aromático del anión de Epo, lo que da lugar a diferencias en la ubicación y número de interacciones intramoleculares. Estas diferencias se reflejan en las diferencias de energía y repercute entonces en las barreras (Figuras 17).

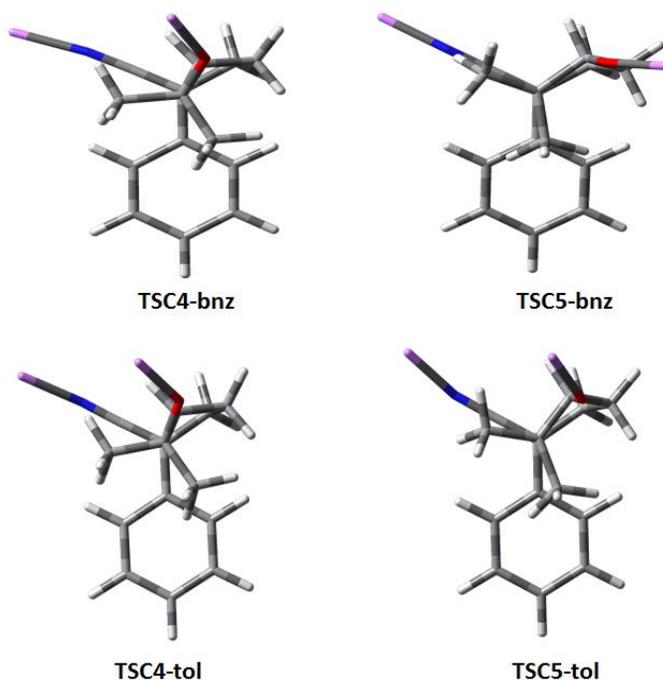


Figura 25. Geometrías encontradas para los estados de transición en cada uno de los disolventes. Por razones de visualización se omitieron las moléculas de disolvente.

5.5. Conclusiones particulares.

- El análisis de las barreras energéticas implementando solvatación implícita demostró ser poco útil, en este caso, para explicar la selectividad de la reacción de ciclación del epoxinitrilo.
- Se logró obtener un modelo de solvatación a partir de los datos espectroscópicos de RMN, calorimetría, constantes teóricas de apantallamiento, cambios en las propiedades locales e integradas de la densidad electrónica.
- La solvatación explícita dio una imagen más clara de la importancia de las interacciones específicas entre el disolvente y el soluto, para poder obtener los perfiles energéticos acordes con los resultados experimentales y guiar el estudio de la selectividad sobre la ciclación del epoxinitrilo.
- La presencia de todo el cúmulo de moléculas de disolvente fue necesaria para obtener el perfil energético, que explica las diferencias de barreras energéticas para ambas rutas. Es decir, la esfera de solvatación mínima, deducida de los datos de titulación anisotrópica, no reflejó en su totalidad las diferencias que se buscan en las barreras energéticas para las dos rutas en presencia de disolvente explícito.
- La presencia explícita de los disolventes fue necesaria para poder detectar las posibles interacciones específicas soluto-disolvente. Dichas interacciones producen modificaciones conformacionales sobre el soluto.
- En el sistema global (soluto-disolvente) se identificaron dos tipos de esferas de solvatación. La esfera estabilizante, compuesta por las moléculas de disolvente que tienen una aportación energética de mayor magnitud. Mientras que la

esfera magnética, es parte de la esfera estabilizante, pero incluye solamente las moléculas de disolvente que tienen contribuciones de mayor magnitud sobre el apantallamiento de la zona de transformación (oxiranilo) de los estados de transición.

- La selectividad de la reacción estudiada es el resultado de una serie de interacciones específicas soluto-disolvente, que intervienen de manera conjunta y ponderada. Dichas interacciones son variadas y de diferente magnitud; sin embargo, a pesar de la debilidad de estas su acción en conjunto logra favorecer a una de las rutas en función del disolvente.

Capítulo 6

Conclusiones generales.

- Las contribuciones atómicas al apantallamiento magnético nuclear, $\sigma(A)$, son valores útiles para analizar y ponderar la participación de las diferentes regiones o grupos dentro de un sistema; ya sea estudiando un efecto estereoelectrónico como el efecto Perlin o en el estudio del efecto de interacciones soluto-disolvente sobre la selectividad de una reacción como en la ciclación de un epoxinitrilo.
- Los resultados obtenidos en el estudio del efecto Perlin, utilizando la partición de contribuciones al apantallamiento magnético, ayudaron a dar una explicación alternativa a las evidencias reportadas en otros trabajos sobre el mismo tema. De tal manera que para explicar este fenómeno estereoelectrónico se detectaron las contribuciones intra-atómicas como las responsables del efecto Perlin normal y a las contribuciones inter-atómicas del efecto Perlin inverso.
- En el análisis de contribuciones, considerando las rutas de reacción de un sistema solvatado explícitamente como el epoxinitrilo, se observaron comportamientos inesperados sobre los perfiles energéticos, pero dieron pauta a la explicación más detallada de las interacciones específicas del medio y de los efectos que tienen estas sobre la energética y selectividad de una reacción. Se propusieron cinco esquemas para determinar la primera esfera de solvatación, dos experimentales (diferencias de desplazamiento químico) y tres computacionales (fase gas, disolvente implícito y disolvente explícito). Se

demostró la solvatación implícita no provee el ambiente químico necesario para explicar las diferencias observadas experimentalmente en la ciclación intramolecular del epoxinitrilo estudiado.

Capítulo 7

Anexos

7.1 Experimental

Las separaciones se llevaron a cabo por cromatografía en columna usando como eluyente la mezcla Hexano/Acetato de etilo según fuera el caso.

Los disolventes utilizados fueron previamente destilados (Acetato de etilo, acetona, hexano, CH_2Cl_2). El tolueno y el THF fueron secados previamente antes de ser usados.

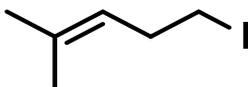
La base HMDSLi fue utilizada como solución estándar comercial disponible de Sigma Aldrich®.

Los disolventes deuterados (CD_3Cl , benceno- d_6 , tolueno- d_8) fueron adquiridos de la misma empresa.

Los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN fueron adquiridos en los equipos, Varian, Unity Inova 500 MHz, Bruker Avance III 400 MHz y Bruker Avance III de 750MHz. Los estudios NOESY, COSY, HMBC, HSQC y TOSCY fueron llevados a cabo en este último equipo.

7.1.1. Síntesis de intermediarios.

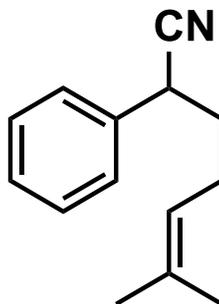
5-Yodo-2-metilpent-2-eno, (1)



RMN-¹H (500MHz, CDCl₃): δ ppm 5.2 (mt, 1H), 3.17 (t, 2H), 2.49 (q, 2H), 1.68 (d, 3H), 1.60 (s, 3H).

RMN-¹³C (500MHz, CDCl₃): δ ppm 132.02, 123.51, 30.24, 24.63, 18.66, 5.50.

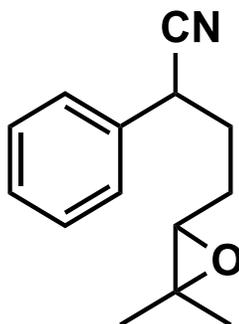
2-fenil-6-metilhept-5-enonitrilo, (2)



RMN-¹H (500MHz, CDCl₃): δ ppm 7.30 (mt, 5H), 5.08 (mt, 1H), 3.60 (mt, 1H), 1.99 (ddd, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

RMN-¹³C (500MHz, CDCl₃): δ ppm 134.96, 133.80, 129.01, 128.22, 127.31, 122.01, 119.98, 36.98, 36.01, 25.6, 25.78, 16.99.

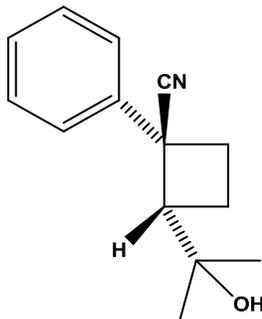
1,4-(3,3-dimetiloxiran-2-il)-2-fenilbutanonitrilo, (Epo)



RMN-¹H (750MHz): δ ppm 7.40-7.31 (m, 5H), 3.90 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.58 (m, 1H), 1.30 (s, 6H), 1.28 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

RMN-¹³C (750MHz): δ ppm 134.6, 134.3, 128.14, 128.11, 127.20, 127.18, 126.38, 119.58, 119.46, 62.34, 62.00, 57.41, 57.3.

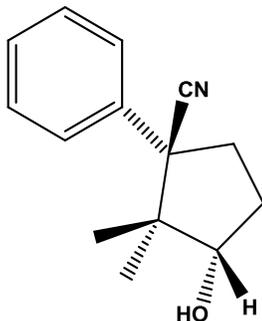
l-1-Fenil-2-(2-Hidroxiopropan-2-il)ciclobutancarbonitrilo, (C4)



RMN-¹H (750MHz): δ ppm 7.61-7.60 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.18 (s, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

RMN-¹³C (750MHz): δ ppm 133.58, 128.07(2C), 127.53, 126.90 (2C), 123.30, 70.56, 54.67, 41.14, 29.03, 26.25, 26.06, 19.23.

u-1-Fenil-3-hidroxi-2,2-dimetilciclopentancarbonitrilo, (C5)



RMN-¹H (750MHz): δ ppm 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 4.31 (t, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.51 (s, 3H).

RMN-¹³C (750MHz): δ ppm 134.99, 127.69, 128.71, 128.68, 30.65, 30.16, 29.16, 29.05, 22.55, 16.11.

7.1.2. Determinación de primera esfera de solvatación.

7.1.2.1. Diferencias en los desplazamientos químicos de Epo, C4 y C5 en los diferentes disolventes deuterados utilizados.

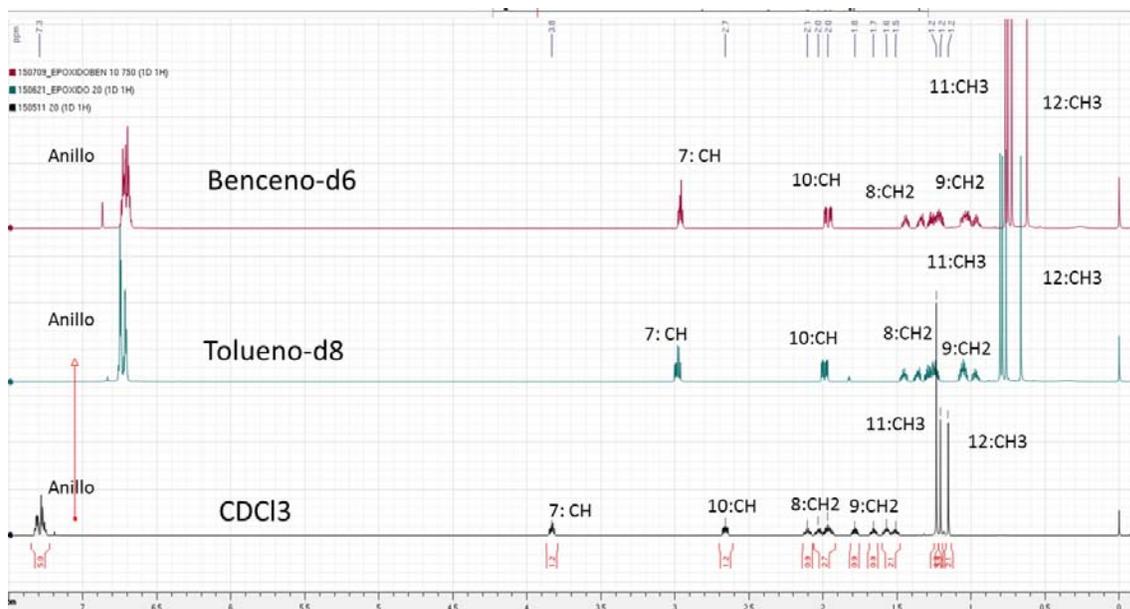


Figura 7.1. Diferencias en los desplazamientos y en la multiplicidad de las señales de Epo en los diferentes disolventes deuterados, CDCl₃, tolueno-d₈ y benceno-d₆. Ensayos hechos en un equipo Bruker Avance III de 750MHz.

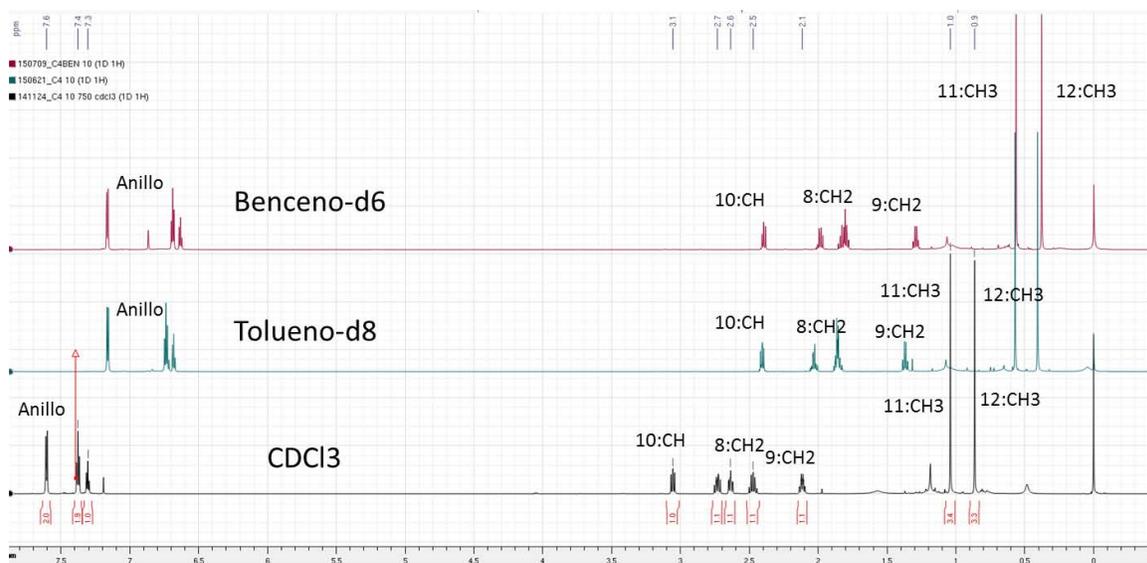


Figura 7.2. Diferencias en los desplazamientos y en la multiplicidad de las señales de C4 en los diferentes disolventes deuterados, CDCl₃, tolueno-d₈ y benceno-d₆. Ensayos hechos en un equipo Bruker Avance III de 750MHz.

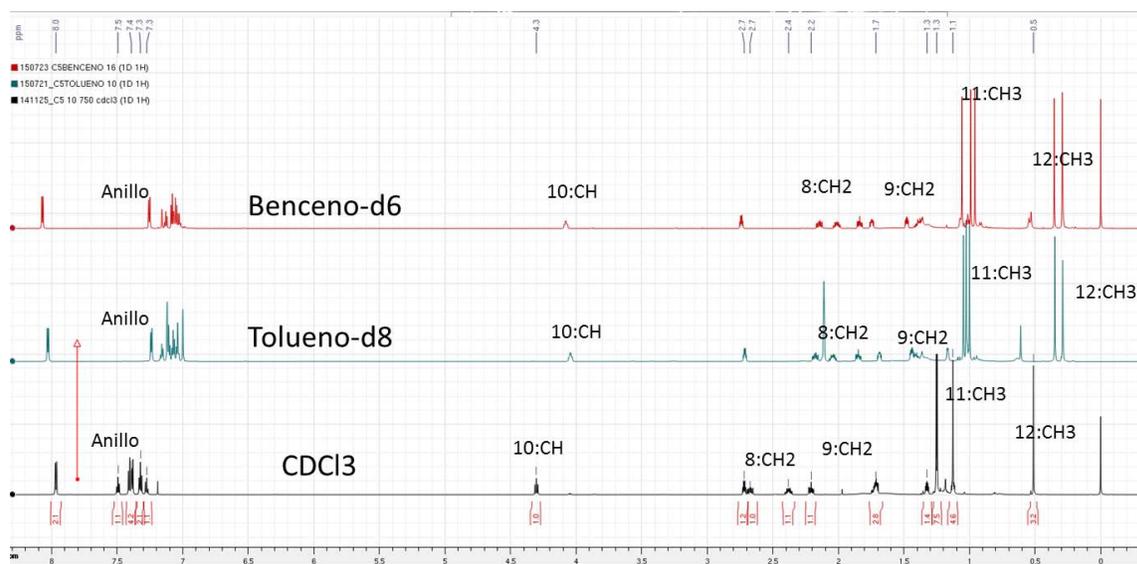


Figura 7.3. Diferencias en los desplazamientos y en la multiplicidad de las señales de C5 en los diferentes disolventes deuterados, CDCl₃, tolueno-d₈ y benceno-d₆. Ensayos hechos en un equipo Bruker Avance III de 750MHz.

7.1.3. Titulación anisotrópica.

Puesto que el desplazamiento químico es una respuesta del núcleo al entorno electrónico que rodea al núcleo al aplicar el campo B_0 ; es posible observar modificaciones en las señales de un espectro al ser obtenido en diferentes disolventes. Por ejemplo se sabe que el benceno al ser expuesto a un campo magnético externo es capaz de producir un campo magnético inducido anisótropo, debido a la circulación inducida de los electrones π del anillo aromático [63-72]. Esto genera regiones de protección o desprotección (Figura 7.4 izquierda). Un ejemplo claro de este comportamiento es el espectro observado para el [10]-paraciclofano, en el cual los metilenos que forman parte del puente muestran diferencias en sus desplazamientos químicos de acuerdo a su ubicación respecto al anillo aromático, siendo más protegidos aquellos que se localizan justamente en el cono de apantallamiento (Figura 7.4 derecha) [73-77].

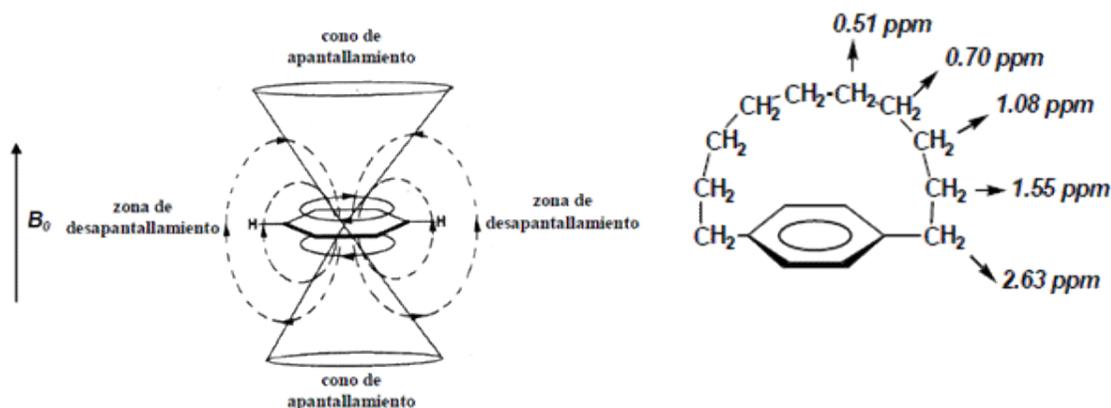


Figura 7.4. Anisotropía del benceno (izquierda) y estructura del [10]-paraciclofano (derecha) [74].

La titulación anisotrópica es una técnica usada en RMN. Se fundamenta en las corrientes eléctricas que se forman en una molécula al ser sometida a un campo magnético externo B_0 . Esto quiere decir que los electrones de la molécula circulan formando así pequeños campos magnéticos. Estos campos pueden estar orientados

a favor o en contra del campo externo B_0 . Las zonas paramagnéticas o zonas de desprotección son en las que el campo magnético de la molécula se opone al campo externo. Mientras que las zonas diamagnéticas o zonas de protección donde el campo magnético de la molécula se alinea con el campo externo. Un ejemplo claro de esto es el benceno (Figura 7.4), cuyo comportamiento fue analizado por Nikki y Nakawa [77]. Si un átomo se acerca por la zona de protección entonces su desplazamiento químico se observa en el espectro dentro del campo alto y si se acerca a la zona de desprotección su señal observaría en el espectro dentro del campo bajo. En el caso del hexafluorobenceno el comportamiento de las señales de ^1H -RMN observadas en presencia de benceno se invierten, ya que al cambiar las regiones de carga en el anillo aromático (Figura 7.5) el sentido de las corrientes electrónicas también cambia [77].

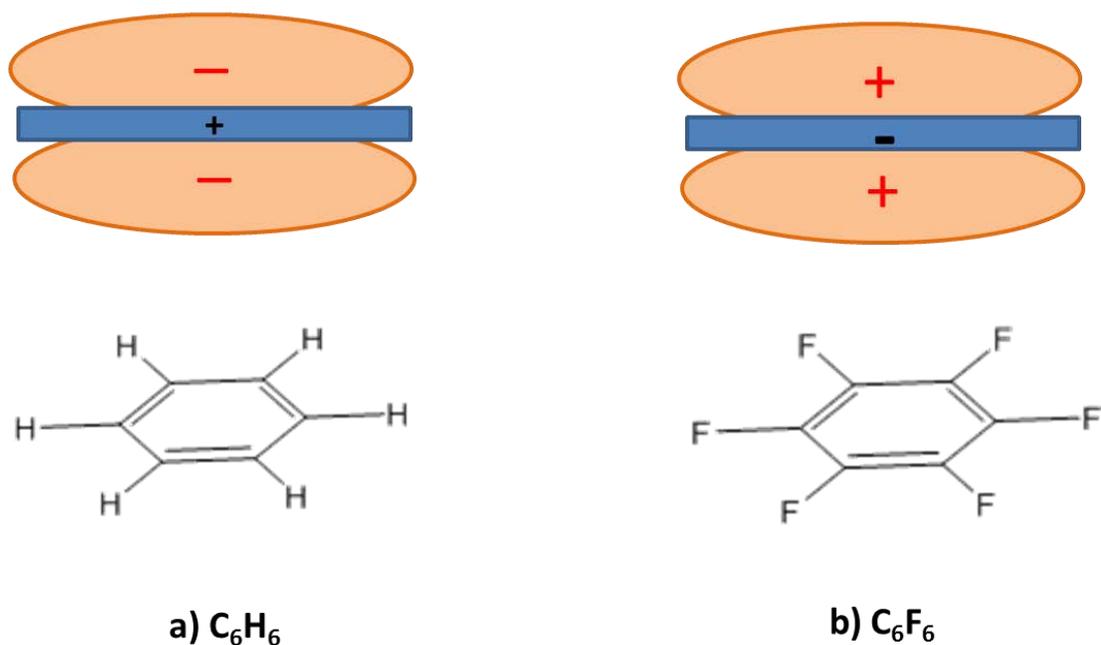


Figura 7.5. Distribución de cargas en a) anillo de benceno y b) hexafluorobenceno, que propicia la formación de cuadrupolos con diferente comportamiento.

La titulación anisotrópica puede ser utilizada para elucidar zonas en donde se den interacciones tipo CH- π en una molécula por ejemplo en los carbohidratos disueltos en benceno [78-79], con la finalidad de establecer un modelo sencillo a las interacciones que se podrían dar entre un carbohidrato y el sitio activo, rico en anillos aromáticos, en una enzima . Esta técnica tiene la capacidad de describir el proceso de solvatación de una especie, ya que permite establecer la esfera mínima de solvatación de un soluto [80].

7.1.3.1. Cálculos para determinar esfera mínima de solvatación a partir de los valores experimentales

Para la señal del protón H10 se siguió el siguiente procedimiento:

Señal de epóxido para H10.

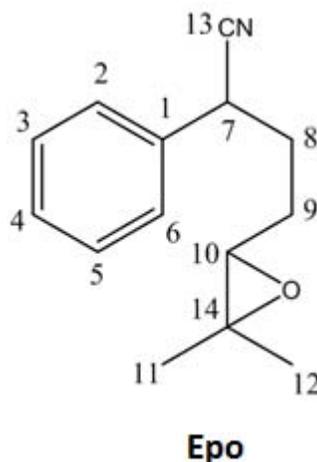


Tabla 7.1. Cálculo para determinar la esfera mínima de solvatación al realizar una titulación anisotrópica del epóxido (Epo) utilizando benceno.

Ensayo	^a n benceno	$\delta(\text{H10})$ ppm	^b A Moles promedio	^c B Primera derivada	^d C Moles promedio	^e D Segunda derivada
1	0	2.664	0.25	-0.01	0.5	0.016
2	0.5	2.659	0.75	-0.002	1.0	-0.008
3	1	2.658	1.25	-0.006	1.5	0.000
4	1.5	2.655	1.75	-0.006	2.0	0.000
5	2	2.652	2.25	-0.006	2.5	0.000
6	2.5	2.649	2.75	-0.006	3.0	0.020
7	3	2.646	3.25	0.004	3.5	-0.036
8	3.5	2.648	3.75	-0.014	4.0	0.040
9	4	2.641	4.25	0.006	4.5	-0.044
10	4.5	2.644	4.75	-0.016	5.0	0.020
11	5	2.636	5.25	-0.006	5.5	0.000
12	5.5	2.633	5.75	-0.006	6.1	0.000
13	6	2.63	6.5	-0.006	7.0	0.001

Tabla 7.1. Cálculo para determinar la esfera mínima de solvatación al realizar una titulación anisotrópica del epóxido (Epo) utilizando benceno.

14	7	2.624	7.5	-0.005	8.0	0.000
15	8	2.619	8.5	-0.005	9.0	-0.002
16	9	2.614	9.5	-0.007		
17	10	2.607				

^a moles de benceno, $A = \frac{(n_1-n_2)}{2}$, ^b $B = \frac{(\delta_2-\delta_1)}{(n_2-n_1)}$, ^c $C = \frac{(A_2-A_1)}{2}$, ^d $D = \frac{(A_2-A_1)}{(B_2-B_1)}$

Ejemplo de cálculo para el ensayo 1 y 2:

$$\begin{aligned} n_1 &= 0, & \delta_1(\text{H10}) &= 2.664 \text{ ppm} \\ n_2 &= 0.5, & \delta_2(\text{H10}) &= 2.659 \text{ ppm} \\ n_3 &= 1, & \delta_3(\text{H10}) &= 2.658 \text{ ppm} \end{aligned}$$

Moles promedio (A):

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{(0 + 0.5)}{2} = 0.25 \\ A_2 &= \frac{(0.5 + 1)}{2} = 0.75 \end{aligned}$$

Primera derivada (B):

$$\begin{aligned} B_1 &= \frac{d\delta}{dn} = \frac{(2.659 - 2.664)}{(0.5 - 0)} = -0.01 \\ B_2 &= \frac{d\delta}{dn} = \frac{(2.658 - 2.659)}{(1 - 0.5)} = -0.002 \end{aligned}$$

Moles promedio (C):

$$C = \frac{(0.25 + 0.75)}{2} = 0.5$$

Segunda derivada (D):

$$D = \frac{d^2\delta}{dn^2} = \frac{(0.75 - 0.25)}{(-0.002 - [-0.01])} = 0.016$$

De esta manera se buscaron los valores de la segunda derivada igual a cero. En el caso de H10 y en la mayoría de las señales el corte se hizo a los 5 equivalentes de benceno, es decir la molécula puede estar rodeada de menos o más moléculas de benceno. Sin embargo, al aplicarlo en un visualizador como GaussView se detectó que el número óptimo para cubrir los protones, de los compuestos de interés, son esos 5 bencenos.

La determinación de los equivalentes usando la segunda derivada también fue realizada utilizando las funciones de los programas Origin [<http://www.originlab.com/>] y SciDavis [<http://scidavis.sourceforge.net/>], de tal forma que se corroboró el número de moléculas para cada señal.

7.1.3.2. Tablas de valores experimentales observados para las titulaciones anisotrópicas de los compuestos estudiados: Epo, C4 y C5

Tabla 7.1. Valores de desplazamiento químico (ppm) observados experimentalmente al adicionar alícuotas de benceno a una disolución de concentración conocida de Epo en CDCl₃.

Epo:bnz	CDCl ₃																
Protón	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7	8	9	10
2	7.294	7.292	7.29	7.287	7.286	7.283	7.28	7.279	7.278	7.275	7.272	7.269	7.267	7.262	7.258	7.253	7.247
3	7.294	7.292	7.29	7.287	7.286	7.283	7.28	7.279	7.278	7.275	7.272	7.269	7.267	7.262	7.258	7.253	7.247
4	7.294	7.292	7.29	7.287	7.286	7.283	7.28	7.279	7.278	7.275	7.272	7.269	7.267	7.262	7.258	7.253	7.247
5	7.294	7.292	7.29	7.287	7.286	7.283	7.28	7.279	7.278	7.275	7.272	7.269	7.267	7.262	7.258	7.253	7.247
6	7.294	7.292	7.29	7.287	7.286	7.283	7.28	7.279	7.278	7.275	7.272	7.269	7.267	7.262	7.258	7.253	7.247
7	3.833	3.829	3.826	3.823	3.819	3.815	3.811	3.808	3.804	3.8	3.797	3.793	3.789	3.781	3.774	3.767	3.758
10	2.663	2.660	2.659	2.656	2.653	2.65	2.647	2.645	2.642	2.639	2.636	2.633	2.63	2.624	2.619	2.614	2.607
12a	1.209	1.207	1.206	1.204	1.203	1.2	1.199	1.197	1.195	1.193	1.191	1.189	1.187	1.183	1.18	1.176	1.172
12b	1.156	1.154	1.159	1.151	1.149	1.146	1.145	1.143	1.141	1.139	1.136	1.134	1.132	1.128	1.124	1.12	1.115
11	1.237	1.235	1.234	1.232	1.23	1.228	1.227	1.225	1.223	1.221	1.219	1.217	1.215	1.211	1.208	1.204	1.2

Tabla 7.2. Valores de desplazamiento químico (ppm) observados experimentalmente al adicionar alícuotas de tolueno a una disolución de concentración conocida de Epo en CDCl₃.

Epo:tol	CDCl ₃								
Protón	0	1	2	3	4	5	6	7	8
2	7.308	7.302	7.295	7.289	7.282	7.276	7.27	7.263	7.263
3	7.276	7.27	7.263	7.256	7.25	7.243	7.237	7.23	7.23
7	3.831	3.821	3.81	3.8	3.788	3.778	3.768	3.757	3.757
10	2.66	2.653	2.645	2.638	2.63	2.622	2.615	2.608	2.608
12a	1.207	1.202	1.197	1.193	1.188	1.183	1.178	1.173	1.173
12b	1.154	1.149	1.144	1.139	1.133	1.128	1.122	1.117	1.117
11	1.235	1.23	1.225	1.22	1.215	1.21	1.206	1.201	1.201

Tabla 7.3. Valores de desplazamiento químico (ppm) observados experimentalmente al adicionar alícuotas de benceno a una disolución de concentración conocida de C4 en CDCl₃.

C4:bnz														
Protón	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7
2	7.604	7.603	7.6	7.598	7.596	7.6	7.592	7.59	7.587	7.585	7.583	7.58	7.577	7.571
3	7.375	7.375	7.371	7.368	7.366	7.369	7.361	7.358	7.354	7.352	7.348	7.345	7.341	7.333
4	7.304	7.304	7.3	7.297	7.294	7.298	7.29	7.287	7.283	7.281	7.278	7.274	7.269	7.261
5	7.375	7.375	7.371	7.368	7.366	7.369	7.361	7.358	7.354	7.352	7.348	7.345	7.341	7.333
6	7.604	7.603	7.6	7.598	7.596	7.600	7.592	7.59	7.587	7.585	7.583	7.58	7.577	7.571
8a	2.731	2.731	2.727	2.723	2.72	2.723	2.713	2.711	2.706	2.703	2.699	2.694	2.69	2.682
8b	2.636	2.635	2.632	2.627	2.623	2.626	2.615	2.612	2.607	2.604	2.599	2.594	2.589	2.58
9a	2.114	2.114	2.111	2.106	2.102	2.104	2.096	2.091	2.087	2.084	2.08	2.075	2.07	2.06
9b	2.471	2.47	2.467	2.464	2.461	2.464	2.455	2.453	2.449	2.446	2.443	2.439	2.435	2.427
10	3.055	3.054	3.05	3.047	3.044	3.048	3.039	3.035	3.032	3.029	3.025	3.021	3.017	3.008
11	1.038	1.037	1.035	1.033	1.03	1.034	1.027	1.024	1.021	1.019	1.017	1.014	1.011	1.005
12	0.862	0.862	0.859	0.857	0.855	0.859	0.851	0.848	0.846	0.844	0.841	0.838	0.835	0.829

Tabla 7.4. Valores de desplazamiento químico (ppm) observados experimentalmente al adicionar alícuotas de tolueno a una disolución de concentración conocida de C4 en CDCl₃.

C4:tol	CDCl ₃													
Protón	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7
2	7.603	7.603	7.597	7.594	7.591	7.587	7.584	7.580	7.577	7.574	7.574	7.571	7.565	7.558
3	7.375	7.372	7.368	7.364	7.359	7.354	7.350	7.345	7.341	7.337	7.337	7.333	7.325	7.317
4	7.304	7.300	7.296	7.293	7.288	7.283	7.279	7.273	7.269	7.266	7.266	7.263	7.254	7.246
8a	2.634	2.629	2.624	2.619	2.614	2.607	2.601	2.596	2.590	2.586	2.586	2.581	2.571	2.560
8b	2.730	2.727	2.721	2.718	2.712	2.706	2.702	2.696	2.691	2.687	2.687	2.682	2.673	2.664
9a	2.471	2.467	2.463	2.459	2.456	2.449	2.452	2.440	2.437	2.432	2.432	2.428	2.420	2.412
9b	2.113	2.109	2.104	2.100	2.095	2.088	2.082	2.077	2.072	2.067	2.067	2.062	2.052	2.042
10	3.054	3.050	3.046	3.042	3.037	3.031	3.026	3.021	3.017	3.013	3.013	3.008	3.001	2.992
11	1.038	1.035	1.032	1.029	1.026	1.022	1.018	1.015	1.012	1.009	1.009	1.006	1.000	0.994
12	0.862	0.859	0.856	0.853	0.850	0.846	0.843	0.839	0.836	0.833	0.833	0.830	0.824	0.818

Tabla 7.5. Valores de desplazamiento químico (ppm) observados experimentalmente al adicionar alícuotas de benceno a una disolución de concentración conocida de C5 en CDCl₃.

C5:bnz	CDCl ₃													
Protón	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7
10	4.297	4.289	4.282	4.275	4.269	4.261	4.254	4.248	4.241	4.235	4.229	4.223	4.217	4.217
11	0.507	0.501	0.496	0.49	0.485	0.479	0.473	0.468	0.463	0.458	0.453	0.448	0.443	0.443
12	1.181	1.181	1.18	1.179	1.178	1.177	1.176	1.175	1.175	1.174	1.173	1.172	1.171	1.171

Tabla 7.6. Valores de desplazamiento químico (ppm) observados experimentalmente al adicionar alícuotas de tolueno a una disolución de concentración conocida de C5 en CDCl₃.

C5:tol	CDCl ₃													
Protón	0	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	7
2	7.379	7.379	7.377	7.374	7.372	7.369	7.367	7.364	7.362	7.36	7.357	7.355	7.350	7.346
3	7.322	7.322	7.32	7.317	7.314	7.311	7.309	7.306	7.304	7.301	7.298	7.296	7.291	7.286
4	7.274	7.274	7.272	7.269	7.266	7.264	7.261	7.258	7.256	7.254	7.251	7.249	7.244	7.239
10	4.303	4.303	4.299	4.295	4.291	4.287	4.283	4.279	4.276	4.272	4.268	4.264	4.257	4.250
8a	2.672	2.672	2.668	2.663	2.659	2.655	2.651	2.647	2.643	2.639	2.635	2.631	2.623	2.615
9b	2.408	2.382	2.378	2.374	2.37	2.367	2.363	2.359	2.356	2.352	2.349	2.346	2.339	2.332
8b	2.208	2.208	2.205	2.201	2.198	2.194	2.191	2.188	2.185	2.181	2.178	2.175	2.168	2.162
9a	1.744	1.744	1.74	1.736	1.732	1.728	1.724	1.72	1.717	1.714	1.708	1.706	1.702	1.699
11	1.127	1.127	1.125	1.122	1.12	1.117	1.115	1.112	1.11	1.108	1.105	1.103	1.098	1.094
12	0.512	0.511	0.509	0.506	0.503	0.5	0.497	0.494	0.491	0.488	0.485	0.483	0.477	0.472

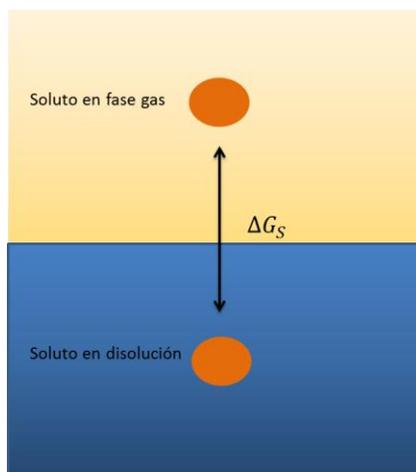
7.1.4. Solvatación

La solvatación se define como el proceso en el que se rodea una molécula o un ion por una o varias capas de disolvente, a una temperatura, presión y composición del disolvente constantes. Estas capas son el resultado de fuerzas intermoleculares entre el soluto y el disolvente que permiten una organización de moléculas de disolvente alrededor de las moléculas de soluto. Este proceso está asociado a un cambio energético. La energía de solvatación es el cambio de energía de Gibbs cuando un ion o molécula es transferido del vacío (fase gaseosa) al disolvente, por lo que en

algunos textos se le nombra como energía libre de transferencia. Esta energía de solvatación ΔG_{solv}^0 es una medida de la habilidad de solvatar de un disolvente, describe la interacción del soluto con el medio. El valor de esta energía puede ser determinado a través de la constante de equilibrio que describe la partición del soluto entre la fase gas y la fase condensada [81].

El proceso de solvatación involucra una serie de contribuciones, de las cuales las más importantes provienen de las interacciones electrostáticas, la cavitación, cambios en la dispersión y cambios en la estructura del disolvente. Dichos procesos no son secuenciales y tampoco independientes entre ellos [17, 82]

Para que se lleve a cabo la solvatación de una sustancia en fase gas es necesaria la ruptura de interacciones entre las moléculas del disolvente (disolución), ΔG_{soln}^0 . Estos procesos se resumen en la figura 7.6, en donde la energía molar de solvatación estándar, ΔG_{solv}^0 , es la diferencia entre la energía de Gibbs de disolución, ΔG_{soln}^0 y la energía de Gibbs del soluto en fase gas, ΔG_{gas}^0 [17, 81].



$$\Delta G_{solv}^0 = \Delta G_{soln}^0 - \Delta G_{gas}^0$$

Figura 7.6. Obtención de la energía de solvatación de un soluto en fase gas.

7.1.4.1. Solvatación explícita e implícita.

Las interacciones entre el disolvente y el soluto tienen importantes implicaciones en la química. Estas interacciones pueden alterar la energía, la estabilidad y la orientación molecular, afectando también las propiedades espectroscópicas como las frecuencias vibracionales [83-84].

La inclusión de las interacciones entre el disolvente y el soluto, dentro del modelado molecular, puede llevarse a cabo usando métodos implícitos, explícitos o mixtos (Figura 7.7). Los métodos implícitos tratan al disolvente como un medio continuo que actúa sobre el soluto, esto se traduce en una simplificación de los cálculos que describen las interacciones [86]. Por otra parte en los métodos explícitos, el disolvente es representado por moléculas individuales, de esta forma se pueden caracterizar las interacciones específicas entre el soluto y el disolvente, sin embargo implica un mayor gasto computacional [87-90]. Finalmente, los métodos mixtos aprovechan las características de los dos primeros métodos [91].

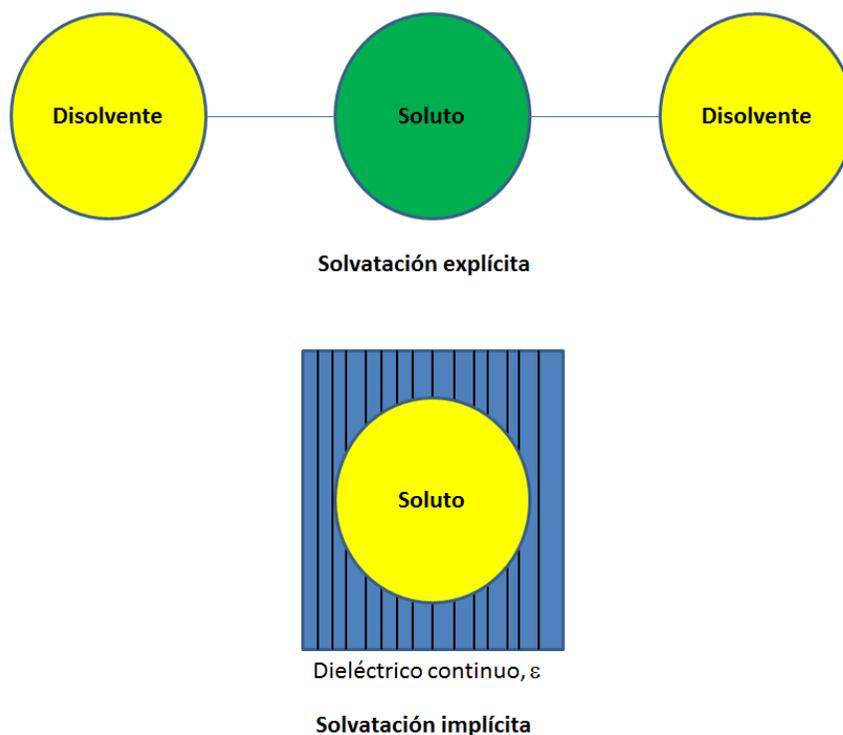


Figura 7.7. La solvatación explícita consiste en modelar un sistema en presencia de moléculas de disolvente, mientras que en el modelo implícito se recurre a la representación del disolvente mediante un dieléctrico, en el caso más simplificado.

Dentro de los métodos implícitos existen ciertas variantes en cuanto a la representación del disolvente y a la cavidad del soluto. El método Onsager, considera un dipolo con polarizabilidad α en el centro de una esfera. El Modelo del Continuo Polarizable (PCM o DPCM por sus siglas en inglés), trata al medio como un dieléctrico polarizable, donde la cavidad que utiliza se genera por el traslape de esferas definidas por el radio de van der Waals de los átomos individuales. Por otra parte, en el Modelo del Continuo Polarizable de tipo Conductor (CPCM por sus siglas en inglés), es una variación de modelo PCM en el cual el disolvente es tratado como un conductor, aprovechando las cualidades del modelo COSMO, en el que se obtiene una distribución de cargas sobre la superficie del medio conductor en contacto directo con el soluto, lo cual simplifica los cálculos [81,83,92]. En el caso del Modelo de Solvatación basado en la Densidad (SMD por sus siglas en inglés) se recurre a la densidad electrónica para determinar la energía libre de solvatación y darle forma a la

superficie o área accesible al disolvente. Se considera uno de los mejores métodos para obtener energías de solvatación, sin embargo es computacionalmente más costoso [93].

La solvatación explícita tiene una particular importancia en los sistemas donde las interacciones específicas con el disolvente juegan un papel relevante en la termodinámica y la estructura de macromoléculas [91]. Dentro de la química computacional esto implica un alto costo de recursos, por lo que se implementan diferentes estrategias, que pueden incluir: Mecánica molecular, microsolvatación, métodos ONIOM o métodos híbridos (implícito/explicito). Existen varios ejemplos reportados en donde se implementan la combinación de dos o más de estos métodos para poder garantizar la interacción específica del disolvente con el soluto. El método híbrido comúnmente utilizado es el llamado solvatación por capas, en este se emplea disolvente explícito en la primera y segunda capas de solvatación del soluto, rodeado de un medio continuo (implícito) para considerar las interacciones inespecíficas del disolvente más allá de la primera capa. Este método utiliza una menor cantidad de moléculas de disolvente, en comparación con una dinámica molecular donde se suele usar una caja de moléculas de disolvente. Sin embargo una de las desventajas es que las moléculas de disolvente de la primera capa posiblemente puedan difundirse al medio implícito, por lo que se hace necesario restringir a las moléculas en esa capa, lo cual puede tener consecuencias sobre el comportamiento del soluto. Existen ciertas consideraciones que se deben tomar en cuenta al implementar este modelo: i) Número de moléculas explícitas de disolvente, lo cual podría influenciar el modelo implícito a utilizar, además de que una mayor cantidad de moléculas daría al sistema una superficie más homogénea (preferentemente esférica). ii) Las dimensiones que puede ocupar el sistema (soluto) a estudiar durante la simulación [91].

En su trabajo más reciente Khuntawee y colaboradores [94] reportan la comparación de los modelos de solvatación implícito y explícito en un estudio de conformaciones para una ciclodextrina. Encontraron diferencias interesantes en las conformaciones al implementar los diferentes modelos, además de dar indicios de la aparición de un

mayor número de puentes de hidrógeno intramolecular en la ciclodextrina en presencia explícita de moléculas de agua. Zeifman y colaboradores [88] implementaron un modelo explícito con QM/MM para estudiar el proceso reductivo de los ligandos en el complejo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Ph}_2$, compararon los resultados con los obtenidos usando medio continuo y concluyeron que en medios próticos era necesario una solvatación explícita para caracterizar reacciones catalíticas que involucren Pd, dado que solamente de esta manera se logra contabilizar interacciones tipo $\text{Pd} \cdots \text{H} - \text{O}$. En su trabajo Fukusawa y colaboradores [95] encontraron una modulación de la estructura electrónica de un segmento de ADN en función del grosor de capas de disolvente explícito (agua), lo cual afectaba las interacciones moleculares. Mattei y Li [96] encontraron que la presencia explícita del disolvente tenía efectos sobre la formación de distintas estructuras polimórficas del ácido tolfenámico. De tal manera que hallaron una influencia importante dada por las interacciones intermoleculares entre el soluto y el disolvente o entre solutos, sobre la estabilización conformacional de moléculas de soluto. Muchowska y colaboradores [97] utilizando una torsión molecular y una solvatación explícita sencilla demostraron cómo la solvatación de sustituyentes puede afectar sustancialmente el potencial electrostático de anillos aromáticos. Li y Bradley [98] encontraron que usando moléculas explícitas de agua en la interfase proteína-ADN se mejora el reconocimiento de la cadena lateral. En su trabajo Eilmes [99] encontró que la interacción con una o dos moléculas de disolvente (agua), es suficiente para estabilizar merocianin con respecto a su forma espiro.

7.1.4.2. Cálculos tipo ONIOM.

Se considera que los cálculos cuánticos (QM) pueden llegar a ser una de las mejores formas para modelar estructuras y calcular propiedades de grandes complejos moleculares, sin embargo, representan un gran gasto de recursos computacionales. Es por esto que los esfuerzos en disminuir estos costos se han dirigido hacia los métodos híbridos, en donde se combinan las cualidades de los métodos cuánticos y

los métodos de menor nivel teórico. Estos consisten en dividir un sistema en una serie de fragmentos, y aplicar los diferentes métodos, desde los más complejos hasta los más sencillos, a estos fragmentos. Existen diferentes métodos relacionados, sin embargo, el método ONIOM desarrollado por Morokuma y colaboradores ha captado particular atención debido a su capacidad de combinar diferentes métodos y de extenderse fácilmente a más de dos capas [100], cabe señalar que en la práctica solamente es posible obtener sistemas ONIOM3 en g09.

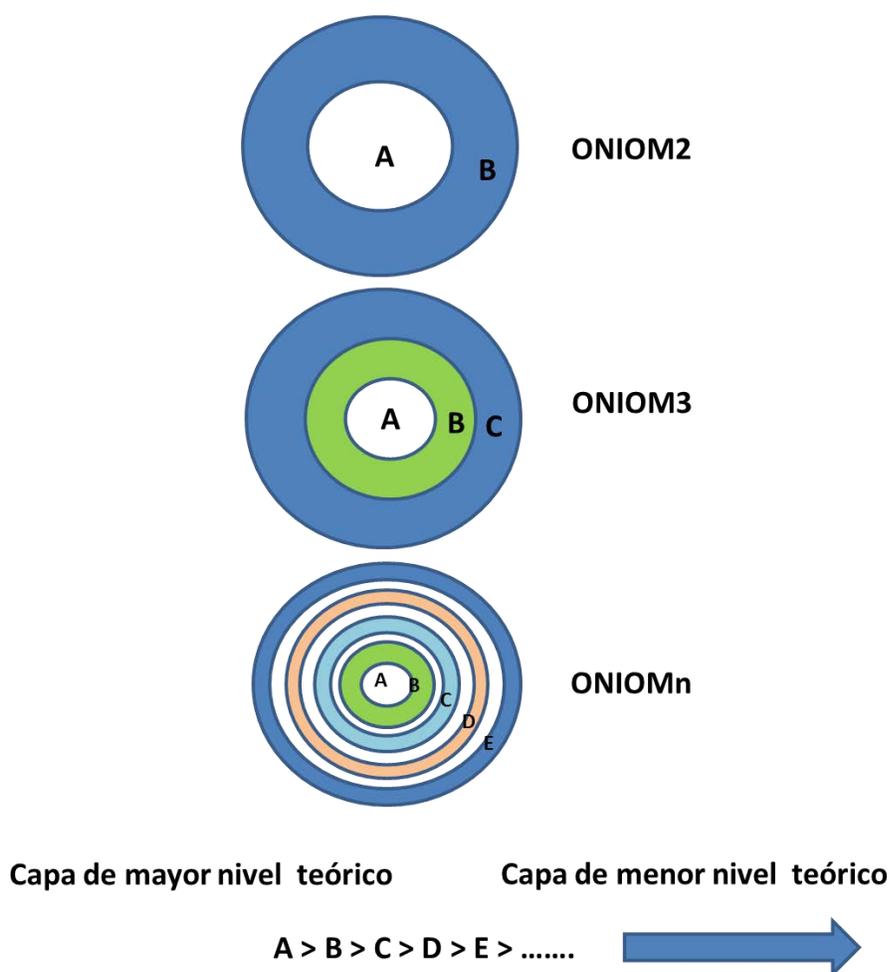
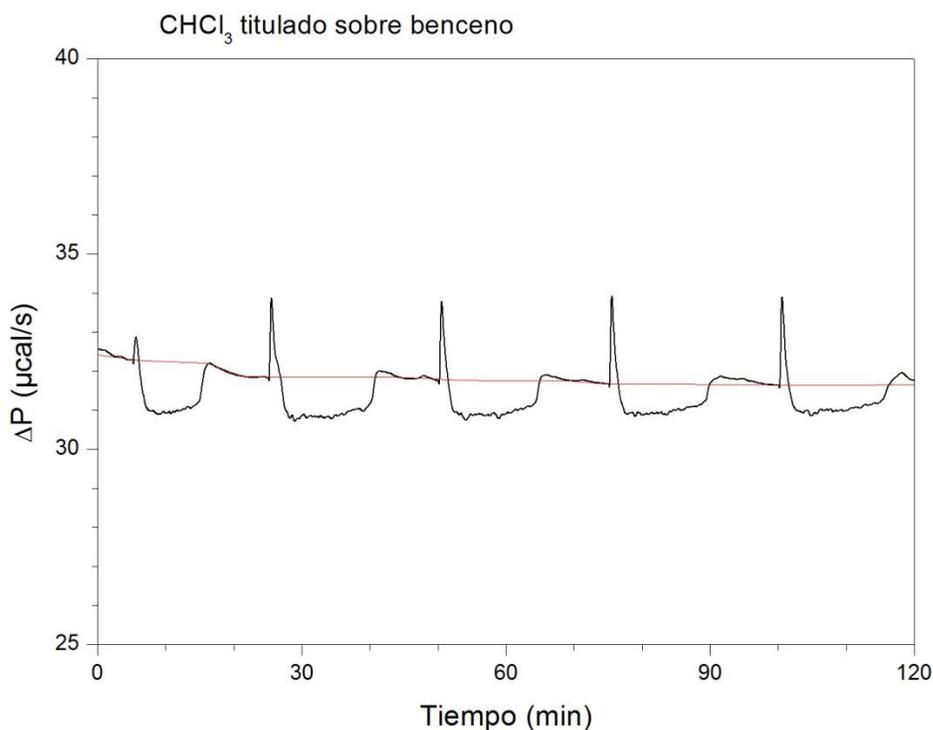


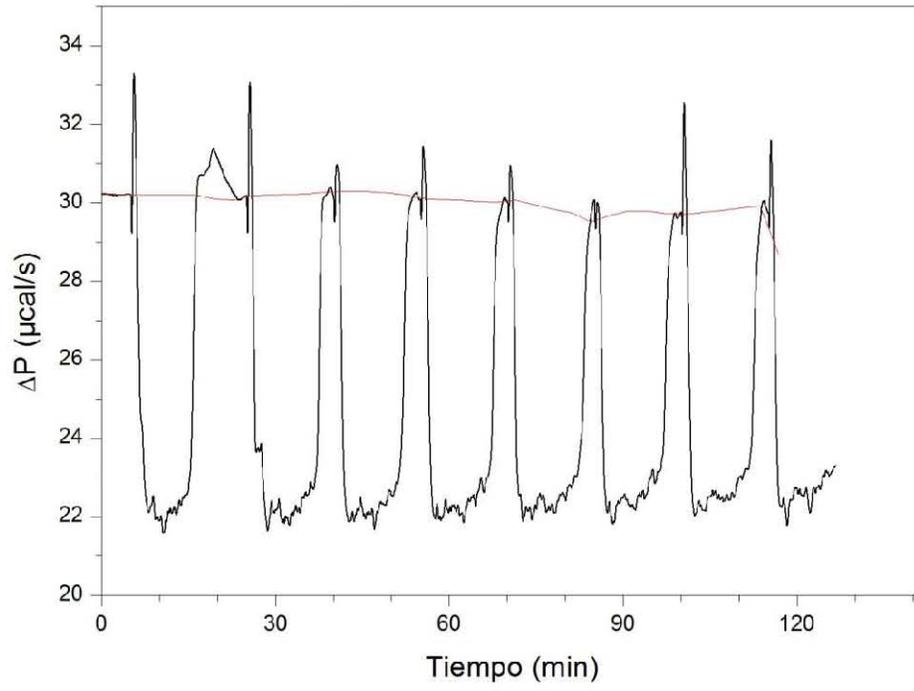
Figura 7.8. Partición esquemática del sistema completo por medio de los métodos ONIOM: (a) ONIOM de dos capas, (b) ONIOM de tres capas, y (c) ONIOM de n-capas.

En la figura 7.8 se ilustran las divisiones que pueden hacerse para analizar un sistema usando diferentes niveles de cálculo, siendo la capa más interna la que se maneja al nivel más alto de teoría y las capas subsecuentes con niveles de teoría más bajos o menos demandantes computacionalmente.

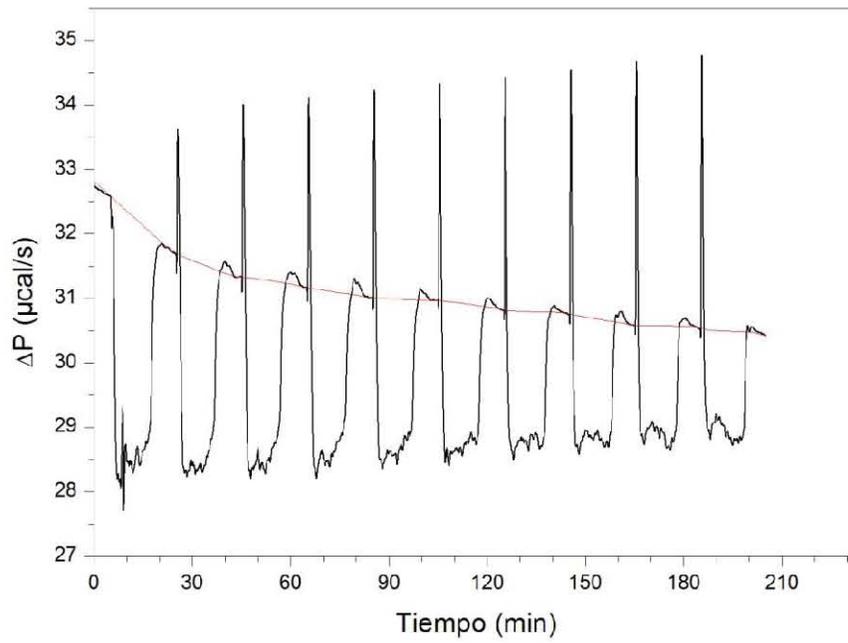
7.1.5. Lecturas termométricas obtenidas para determinar las entalpias de transición en ambos disolventes, benceno y tolueno.

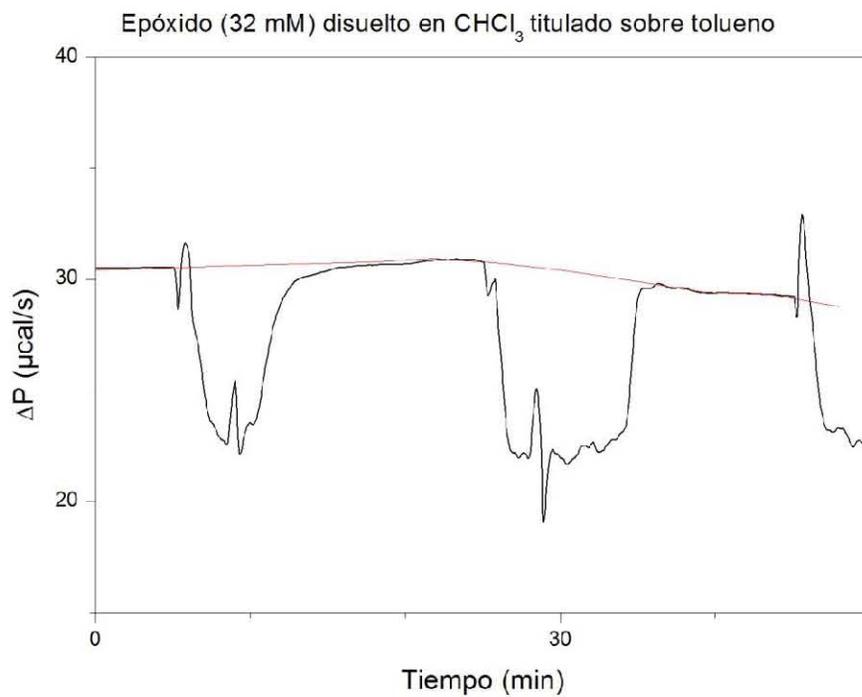


CHCl₃ titulado sobre tolueno



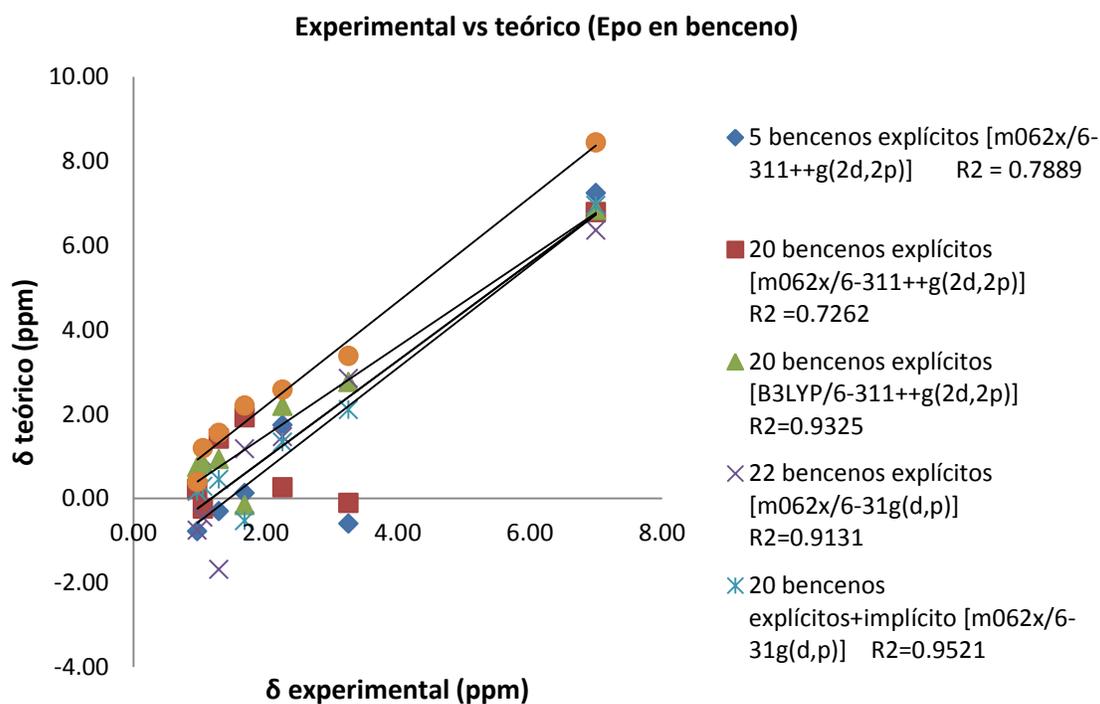
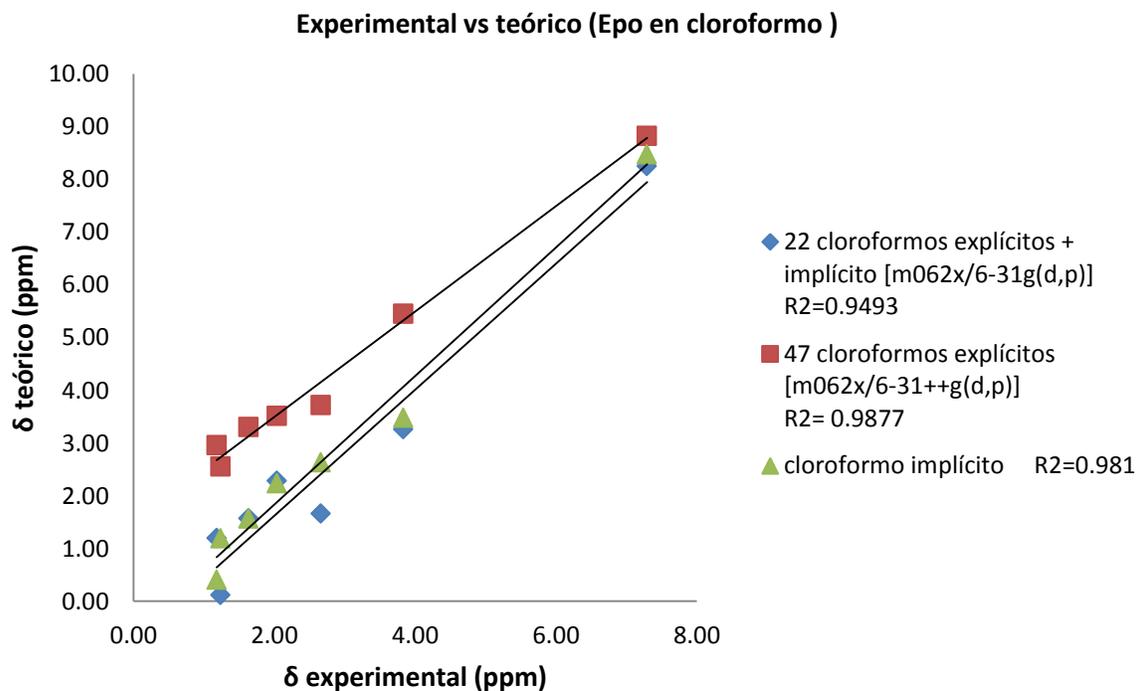
Epoxido (32 mM) disuelto en CHCl₃ titulado sobre benceno



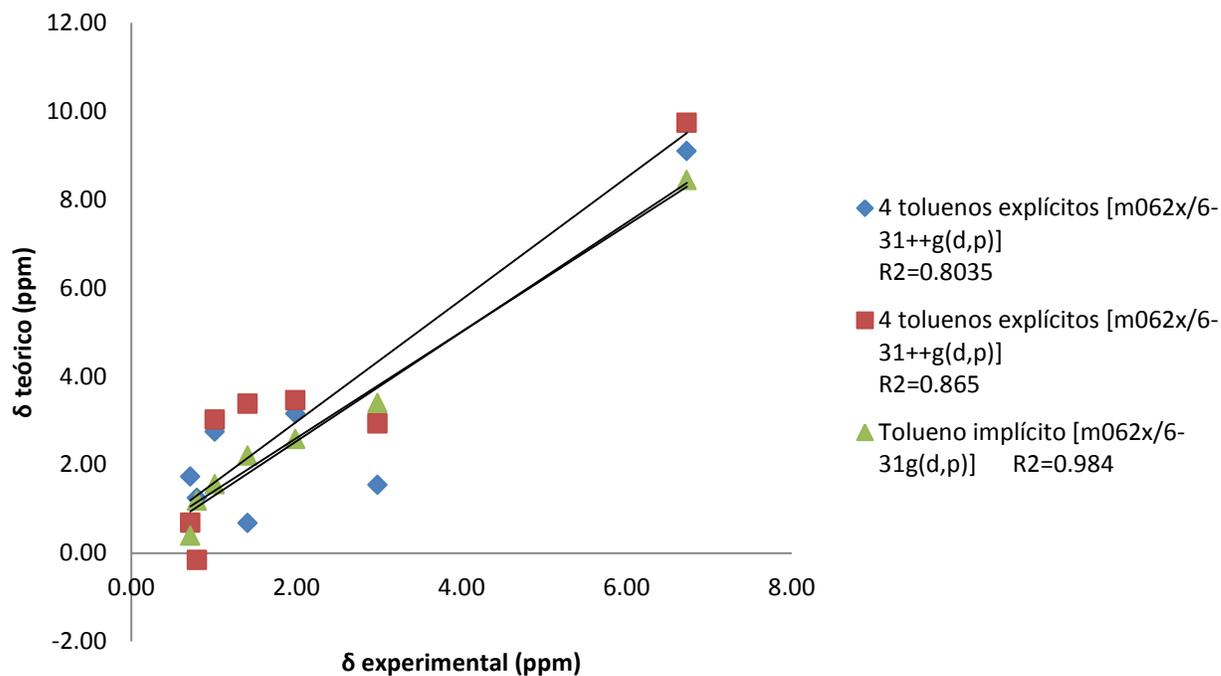


7.2. Espectros de RMN teóricos.

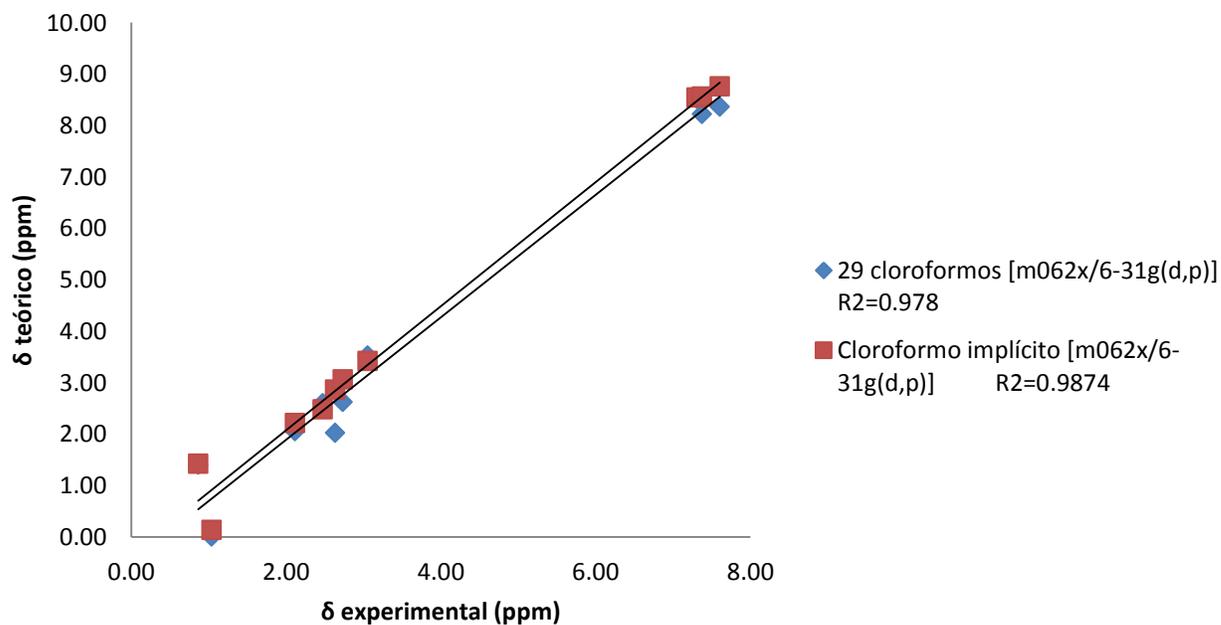
Ajustes lineales de los espectros de ^1H -RMN teóricos y experimentales en los diferentes disolventes.



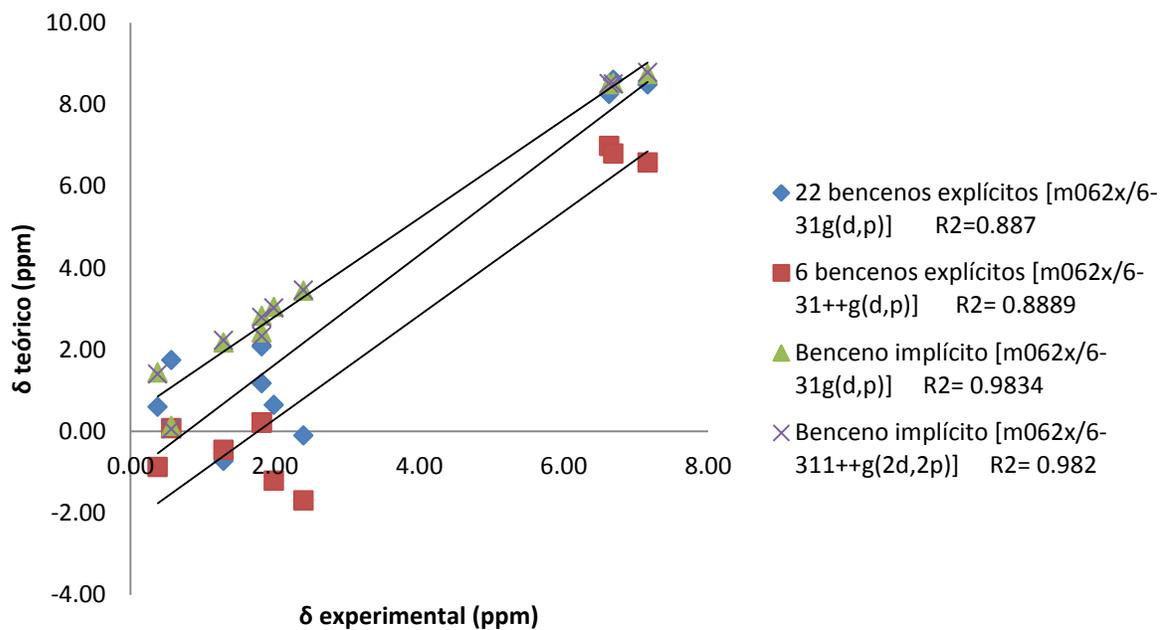
Experimental vs teórico (Epo en tolueno)



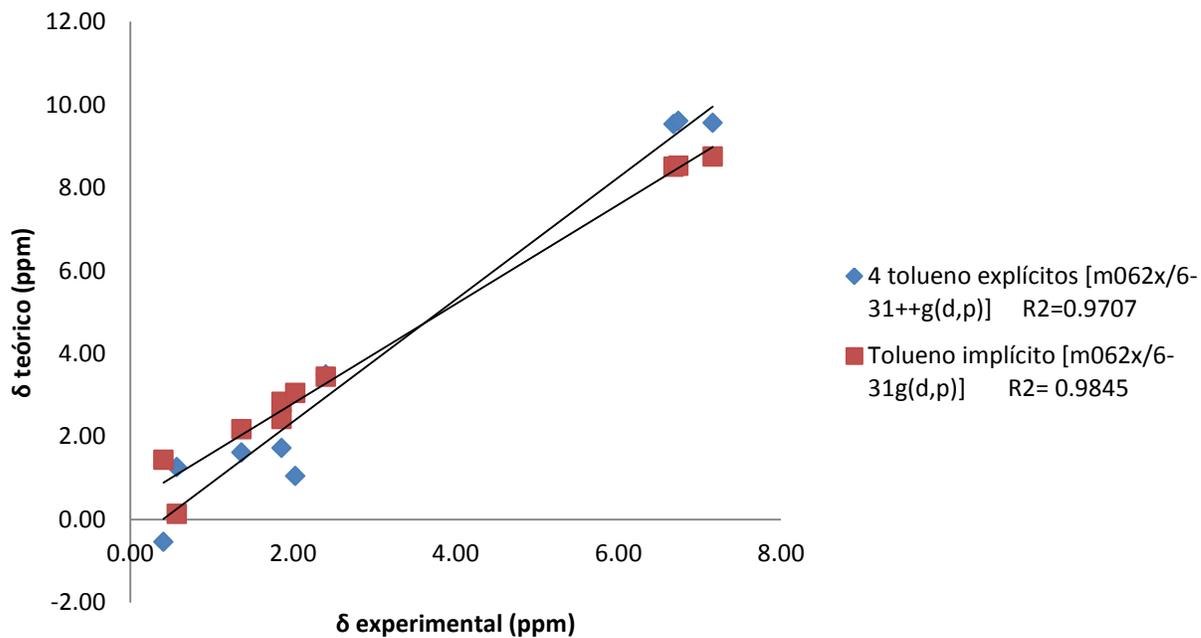
Experimental vs teórico (C4 en cloroformo)



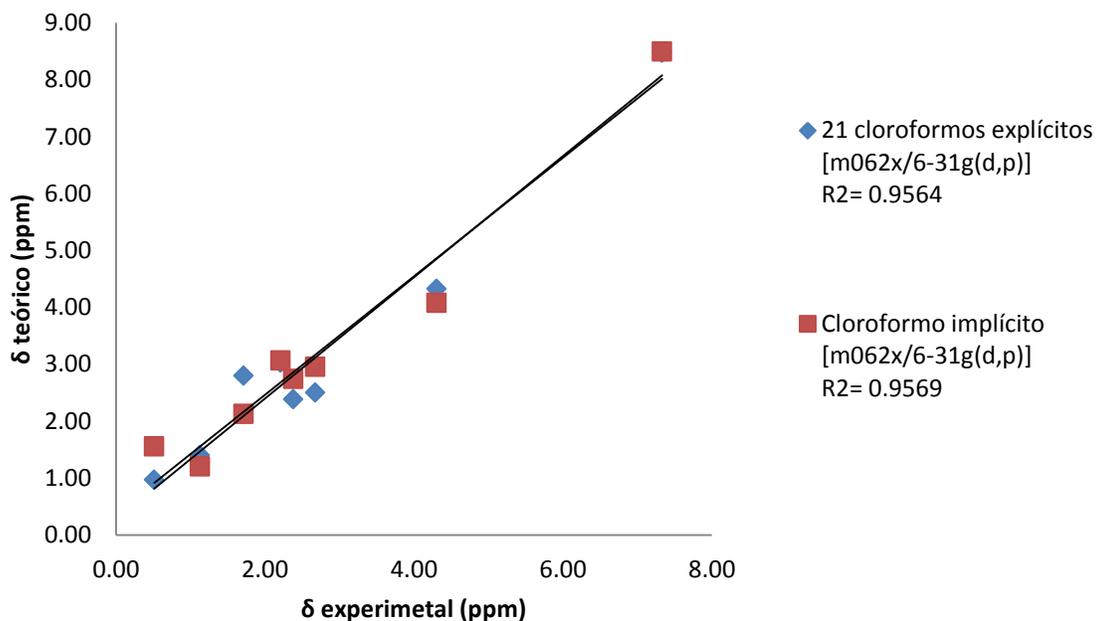
Experimental vs teórico (C4 en benceno)



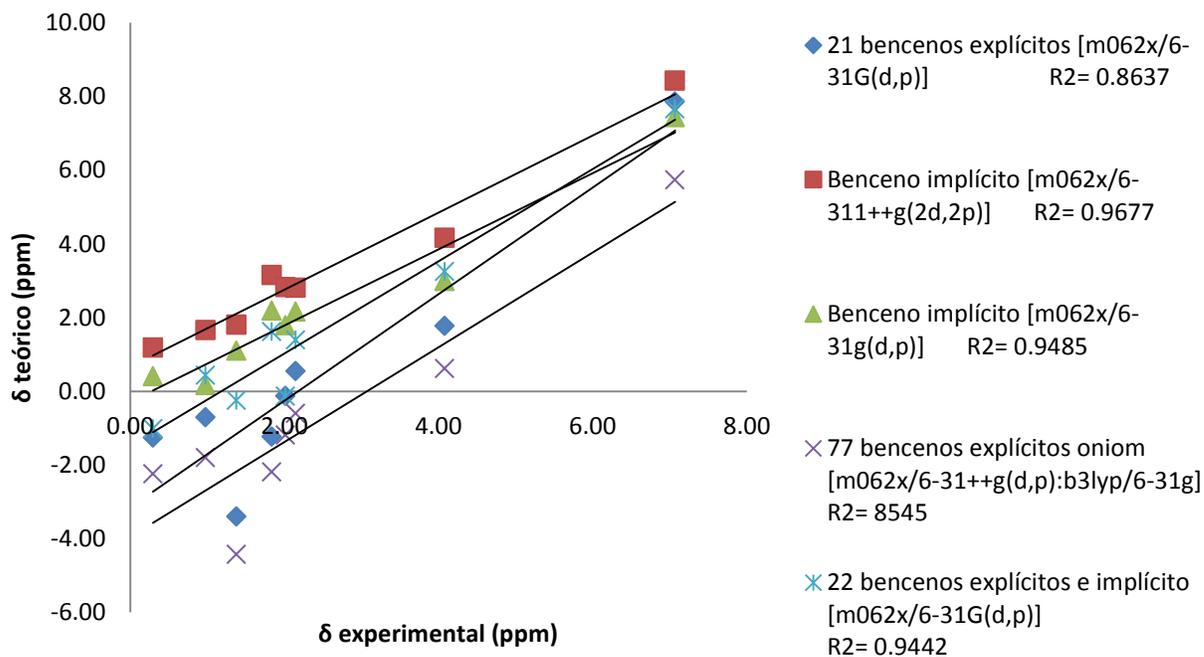
Experimental vs teórico (C4 en tolueno)



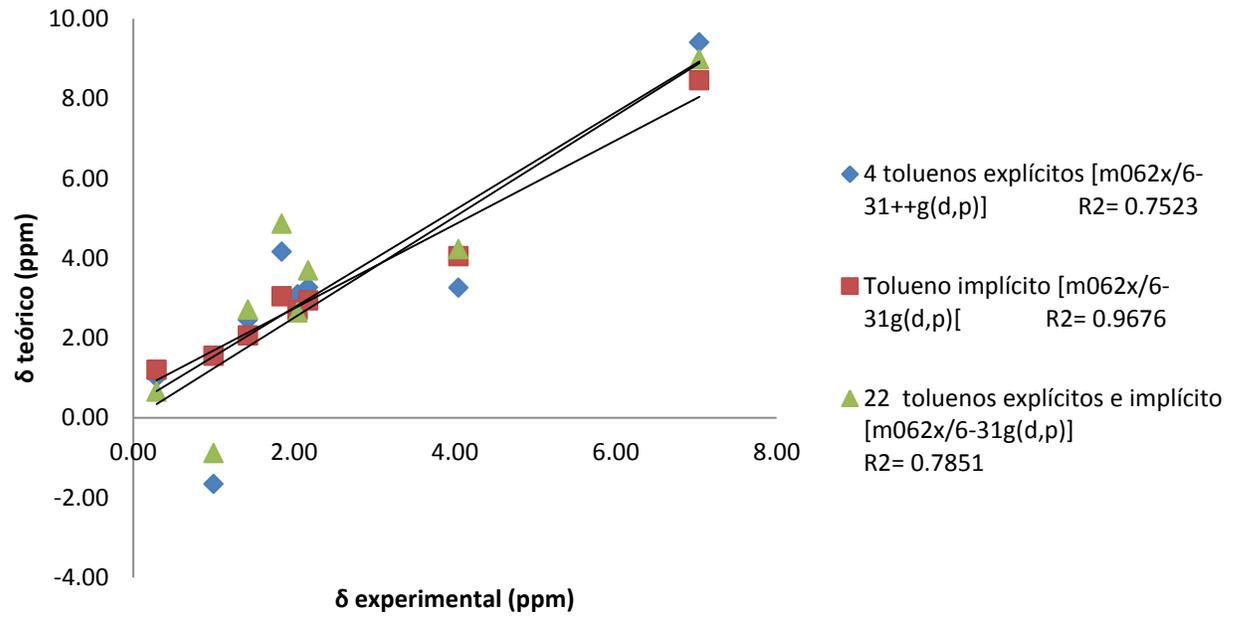
Experimental vs teórico (C5 en cloroformo)



Experimental vs teórico (C5 en benceno)



Experimental vs teórico (C5 en tolueno)



7.2.1. Señales de NOESY encontradas experimentalmente y las distancias encontradas teóricamente por medio de optimización de las diferentes geometrías.

Tabla 7.7. Corroborando distancias en geometrías teóricas y las señales NOESY observadas experimentalmente para Epo.

Benceno			Tolueno			CDCI3		
Protones	distancia (Å)	NOESY	Protones	distancia (Å)	NOESY	Protones	distancia (Å)	NOESY
2,7	2.35249	Si	2,7	4.13006	Si	2,7	2.31744	Si
2,8a	4.33021	Si	2,8a	4.74792	Si	2,11	2.7277	Si
2,8b	4.33471	Si	2,8b	4.46343	Si	6,7	3.80456	Si
6,8a	2.90158	Si	6,8a	2.29355	Si	6,11	6.07897	Si
6,8b	4.15928	Si	6,8b	2.29355	Si	2,8a	4.579	No
2,9a	2.65261	No	2,9a	4.14904	Si	2,8b	4.42265	No
2,9b	4.34796	No	2,9b	5.13613	Si	6,8a	3.90824	No
6,9a	5.26754	No	6,9a	4.95221	Si	6,8b	2.60418	No
6,9b	4.7555	No	6,9b	4.60419	Si	2,9a	3.55869	No
10,11	2.3732	Si	10,11	4.68588	Si	2,9b	4.94027	No
10,12	3.84184	Si	10,12	4.68588	Si	6,9a	5.00712	No
10,8	2.78147	Si	10,8a	2.3207	Si	6,9b	4.99004	No
10,8	3.86589	Si	10,8b	2.51892	Si	10,11	3.8391	No
10,9a	2.58526	Si	10,9a	3.78765	Si	10,12	2.40005	Si
10,9b	3.08356	Si	10,9b	4.28027	Si	10,8a	3.70008	Si
8b,9a	2.70652	Si	8b,9a	3.06847	Si	10,8b	2.47583	Si
8b,9b	3.04636	Si	8b,9b	2.44266	Si	10,9a	3.07707	Si
8a,9a	2.72499	Si	8a,9a	2.43712	Si	10,9b	2.69431	SI
8a,9b	2.30158	Si	8a,9b	2.49098	Si	8b,9a	3.07861	SI
7,8a	2.72499	Si	7,8a	2.3207	Si	8b,9b	2.53619	SI
7,8b	3.06775	Si	7,8b	2.51892	Si	8a,9a	2.53753	SI
7,9a	2.51236	Si	7,9a	3.78765	Si	8a,9b	2.32096	SI
7,9b	3.57733	Si	7,9b	4.28027	Si	7,8a	2.53978	Si
						7,8b	3.06198	Si
						7,9a	2.52226	Si
						7,9b	3.69646	Si

Estructura analizada para corroborar señales NOESY-2D.

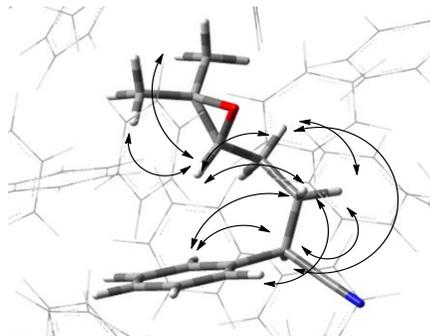
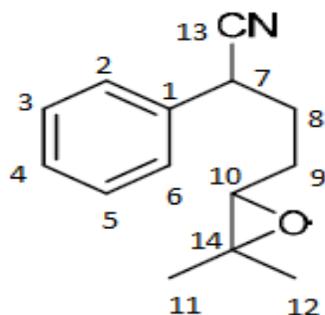
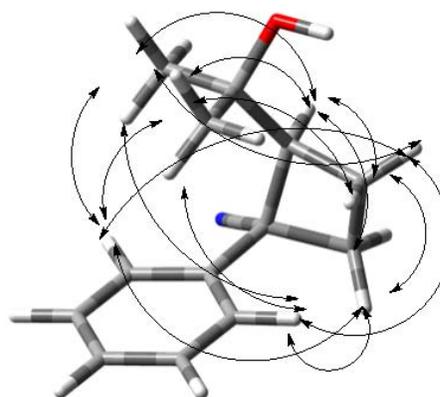
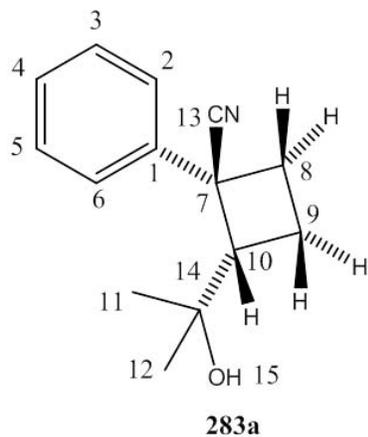


Tabla 7.8. Corroborando distancias en geometrías teóricas y las señales NOESY observadas experimentalmente en C4.

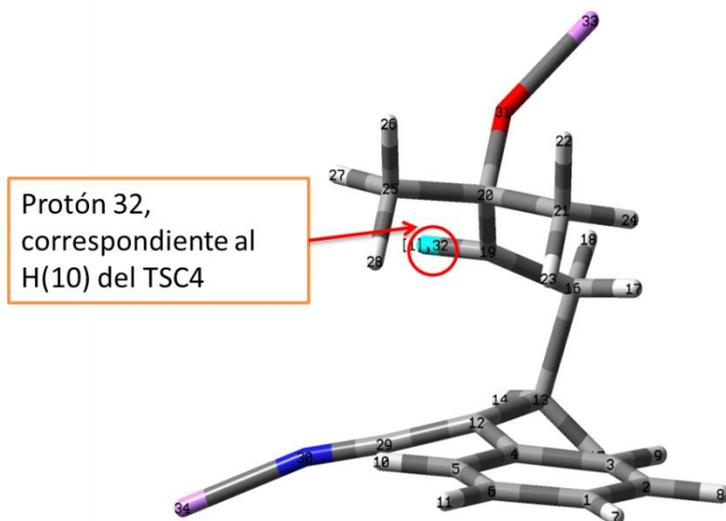
Benceno-d6			Tolueno-d8			CDCI3		
Protones	distancia (Å)	NOESY	Protones	distancia (Å)	NOESY	Protones	distancia (Å)	NOESY
2,11	2.28344	Si	2,11	2.39684	Si	2,11	3.14534	Si
2,12	3.39085	Si	2,12	3.19376	Si	2,12	4.88199	Si
6,11	5.85798	Si	6,11	5.94471	Si	6,11	3.41655	Si
6,12	3.92882	Si	6,12	3.84981	Si	6,12	2.44067	Si
2,8a	4.77235	Si	2,8a	4.7695	Si	2,8a	2.14917	Si
2,8b	4.62316	No	2,8b	4.61666	No	2,8b	3.64749	No
6,8a	3.63292	Si	6,8a	3.62496	Si	6,8a	4.60822	Si
6,8b	2.12207	No	6,8b	2.12632	No	6,8b	4.75477	No
2,9a	5.73057	Si	2,9a	5.72053	Si	2,9a	2.21545	Si
2,9b	4.94849	No	2,9b	4.96784	No	2,9b	3.73797	No
6,9a	3.72926	Si	6,9a	3.7199	Si	6,9a	5.03335	Si
6,9b	2.21896	No	6,9b	2.22016	No	6,9b	5.76065	No
10,11	2.39638	Si	10,11	2.35069	Si	10,11	3.91811	Si
10,12	3.75325	Si	10,12	3.9083	Si	10,12	2.39039	Si
10,8a	2.57527	Si	10,8a	2.60264	Si	10,8a	3.63939	Si
10,8b	3.6257	Si	10,8b	3.64257	Si	10,8b	2.60313	Si
10,9a	2.4469	Si	10,9a	2.43839	Si	10,9a	3.06616	Si
10,9b	3.06383	Si	10,9b	3.06175	Si	10,9b	2.43323	Si
8b,9a	2.96815	Si	8b,9a	2.97362	Si	8b,9a	3.07727	Si
8b,9b	2.53839	Si	8b,9b	2.55781	Si	8b,9b	2.47650	Si
8a,9a	2.50785	Si	8a,9a	2.49292	Si	8a,9a	2.52827	Si
8a,9b	3.08833	Si	8a,9b	3.08953	Si	8a,9b	2.96065	Si
8b,11	5.20947	No	8b,11	5.31538	No	8b,11	5.16975	No
8b,12	4.52226	No	8b,12	4.39615	No	8b,12	4.82528	No

8a,11	4.96832	Si	8a,11	4.7866	Si	8a,11	4.38628	Si
8a,12	4.95999	Si	8a,12	4.90675	Si	8a,12	5.62584	Si
9b,11	4.50962	Si	9b,11	4.60548	Si	9b,11	3.54031	Si
9b,12	2.27971	Si	9b,12	2.25304	?	9b,12	4.60168	
9a,11	4.66563	Si	9a,11	4.57114	Si	9a,11	2.23309	Si
9a,12	3.43003	Si	9a,12	3.58356	SI	9a,12	4.56903	Si

Estructura analizada para corroborar señales NOESY-2D



7.2.2. Ejemplo de contribuciones atómicas sobre el apantallamiento magnético del protón 32 (que corresponde al protón 10) del TSC4 en fase gas.



Atom A ^a	Nucleus B ^b	Sigma_Iso(A,B) ^c	Atom A	Nucleus B	Sigma_Iso(A,B)
C1	H32	0.12878			
C2	H32	0.11137	C19	H32	2.66213
C3	H32	-0.06070	C20	H32	-0.13320
C4	H32	-0.13194	C21	H32	0.14086
C5	H32	-0.02306	H22	H32	0.17067
C6	H32	0.12305	H23	H32	0.18183
H7	H32	0.05936	H24	H32	0.13026
H8	H32	0.05063	C25	H32	0.03530
H9	H32	-0.00428	H26	H32	0.34506
H10	H32	0.01997	H27	H32	-0.08414
H11	H32	0.05443	H28	H32	0.29128
C12	H32	-0.06369	C29	H32	-0.11932
C13	H32	-0.10224	N30	H32	0.25702
H14	H32	0.01502	O31	H32	1.08876
H15	H32	0.32987	H32	H32	20.72942
C16	H32	0.19926	Li33	H32	0.03712
H17	H32	0.45058	Li34	H32	0.01151
H18	H32	0.35537	Total^d	H32	27.25631

^a Átomo A que forma parte del sistema, en caso de solvatación explícita también se incluiría a las moléculas del disolvente, ^b Núcleo B que se está analizando, ^c Contribución de cada átomo sobre el apantallamiento del núcleo B, ^d apantallamiento magnético del núcleo B resultante de la suma de contribuciones atómicas.

7.2.3. Valores termoquímicos teóricos (ΔG , ΔH y ΔS) en medio implícito y explícito.

Tabla.7.2.2.1. Valores de ΔG de reacción, en kcal/mol, en los diferentes medios de solvatación.

	Benceno		Tolueno	
	Implícito	Explícito	Implícito	Explícito
Anión	0	0	0	0
TSC4	18.3	17.3	18.41	18.88
C4	-6.44	-22.67	-6.14	-25.71
TSC5	18.03	22.55	18.38	21.53
C5	-24.07	-18.42	-24.52	-22.18

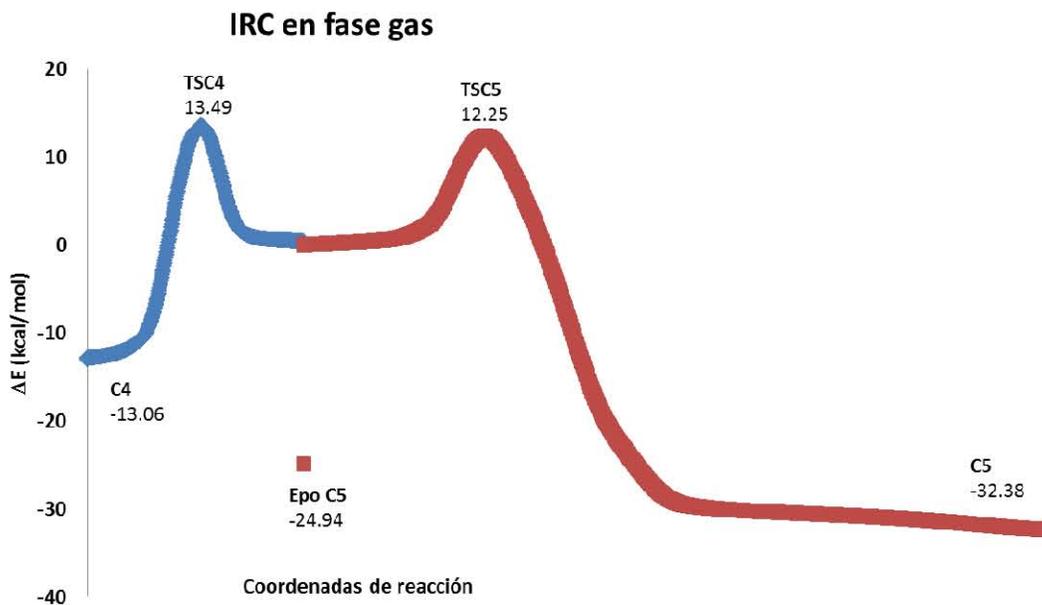
Tabla.7.2.2.2. Valores de ΔH de reacción, en kcal/mol, en los diferentes medios de solvatación.

	Benceno		Tolueno	
	Implícito	Explícito	Implícito	Explícito
Anión	0	0	0	0
TSC4	16.95	17.08	17.12	20.4
C4	-8.14	-23.42	-7.95	-27.43
TSC5	18.07	22.92	18.31	21.42
C5	-26.39	-18.71	-25.6	-23.18

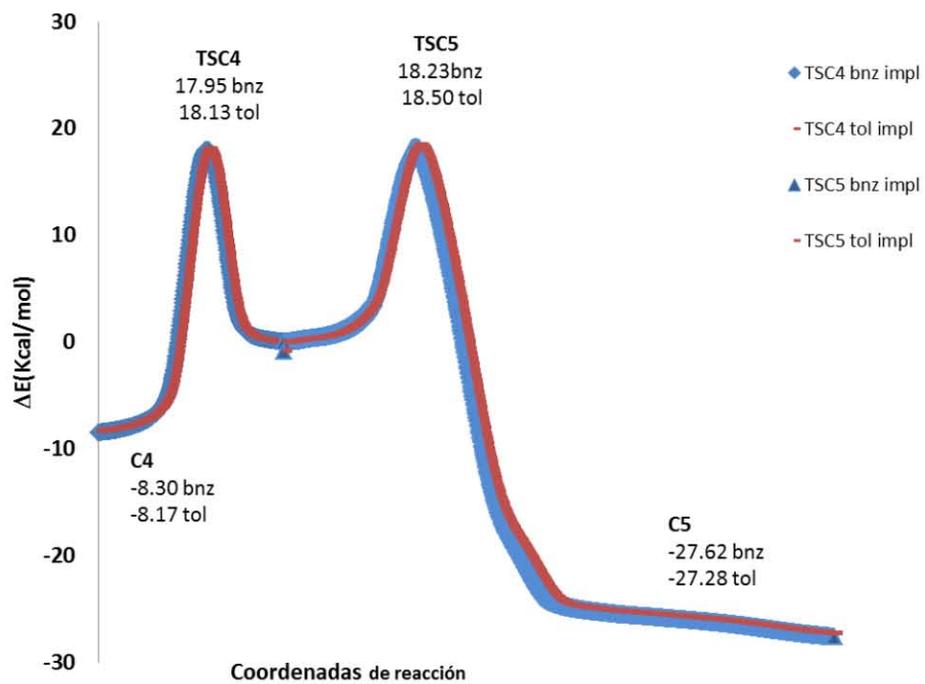
Tabla.7.2.2.3. Valores de ΔS de reacción, en kcal/mol, en los diferentes medios de solvatación.

	Benceno		Tolueno	
	Implícito	Explícito	Implícito	Explícito
Anión	0	0	0	0
TSC4	-4.53	-0.73	-4.34	5.1
C4	-5.68	-3.22	-6.05	-0.66
TSC5	0.12	1.24	-0.2	-0.35
C5	-7.8	-0.93	-3.61	-3.35

7.2.4. Trayectorias de reacción obtenidas para ambas rutas en fase gas y en medio implícito, usando el mismo nivel de cálculo mencionado en la metodología (ΔE = Energía electrónica).



IRC en medio implícito



The Role of Induced Current Density in Stereoelectronic Effects: Perlin Effect

Joseelyne G. Hernández-Lima, Jose E. Barquera-Lozada, Gabriel Cuevas, and Fernando Cortés-Guzmán*

The normal and reverse Perlin effect is usually explained by the redistribution of electron density produced by hyperconjugative mechanisms, which increases the electron population within axial or equatorial proton in normal or reverse effect, respectively. Here an alternative explanation for the Perlin effect is presented on the basis of the topology of the induced current density, which directly determines the nuclear magnetic shielding. Current densities around the C–H bond critical point and intra-atomic and interatomic contributions

to the magnetic shielding explain the observed Perlin effect. The balance between intra-atomic and interatomic contributions determines the difference in the total atomic shielding. Normal Perlin effect is dominated by intra-atomic part, whereas reverse effect is dominated by interatomic contribution. © 2015 Wiley Periodicals, Inc.

DOI: 10.1002/jcc.23965

Introduction

The way in which the electron density delocalizes within the molecule determines its conformation, stability, reactivity, and response to the magnetic fields, among others. This distribution depends on how the nuclei arrange, where one of them is usually preferred because it allows a larger delocalization. It is known as the stereoelectronic effect, where the presence or absence and orientation of lone pairs can provoke dramatic changes in the conformational preference as in the anomeric^[1] and gauche effects.^[2] Another stereoelectronic effect is the Perlin Effect,^[3] which is the differing behavior of geminal hydrogen atoms with regards to coupling constant ($^1J_{C-H_{ax}} < ^1J_{C-H_{eq}}$) and chemical shift ($\delta_{H_{ax}} < \delta_{H_{eq}}$).^[4] The magnitude of $^1J_{C-H}$ depends on the molecular environment and the stereochemical relationship between atoms.^[5] Rings with one or more heteroatoms of the first row present a normal Perlin effect where $^1J_{C-H}$ and δ are larger for equatorial hydrogen than for the axial one. This effect is reduced when one first row and one second row atoms are present in the ring.

It reverses when the two heteroatoms are from below the first row, behavior known as the reverse Perlin effect.^[6] The explanation to normal and reverse Perlin effect have been proposed on the basis of the hyperconjugative interactions^[7] between the antiperiplanar lone pairs or cyclic bonds and axial or equatorial C–H bonds: $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}} \sigma_{C-X} \rightarrow \sigma^*_{C-H_{eq}}$.^[8–11] There is also an electrostatic approach where the coupling constants $^1J_{C-H}$ is explained on the basis of dipolar interactions.^[12] In this article, we present an alternative explanation for the Perlin effect using the topology of the induced current density, which directly determines the nuclear magnetic shielding in nuclear magnetic resonance (NMR) experiments. We found that the balance between two contributions, one intra-atomic and other interatomic determines the difference in the total atom shielding.

The chemical shift is the result of an induced current density, $J(\mathbf{r})$, which partially shields or deshields a nucleus from an applied field.

The topology of the induced current density has been studied by Bader and Keith,^[13] Lazzarotti,^[14–18] and Gomes.^[19] Bader and Keith also studied the atomic properties calculated under external fields, defining the atomic contributions to magnetic susceptibility^[20] and chemical shift.^[21] The induced current density has been used to explain aromaticity,^[22] hydride^[23] and agostic^[24] behavior, and electron delocalization.^[25]

The first-order electronic current density, $J^{(1)}(\mathbf{r})$, induced by a static and uniform magnetic field \mathbf{B} can be expressed in terms of ground wavefunction $\psi^{(0)}$ and its corresponding first-order correction $\psi^{(1)}$ [eq. (1)].^[13]

$$J^{(1)}(\mathbf{r}) = -(en/m) \int d\mathbf{r}' \left\{ \psi^{(0)*} \hat{p} \psi^{(1)} + \psi^{(1)*} \hat{p} \psi^{(0)} \right\} - (e^2/mc) A(\mathbf{r}) \rho^{(0)}(\mathbf{r}) \quad (1)$$

where $\rho^{(0)}(\mathbf{r})$ is the unperturbed electron density, \hat{p} is the linear momentum operator, and $A(\mathbf{r})$ is a vector potential describing \mathbf{B} . The integration is over the spins of all electrons and spatial coordinates of all electrons except one.

The nuclear magnetic shielding tensor density, $\sigma^N(\mathbf{r})$, for any nucleus N with a magnetic dipole moment μ^N , can be calculated from the first-order current density distributions induced by the external magnetic field, \mathbf{B} , as shown in eq. (2), where \mathbf{r}_N is the real space position vector relative to the nucleus N .

$$\mu^N \cdot \sigma^N(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{B} = (-\mu^N/c) \cdot (1/r_N^3) \left[\mathbf{r}_N \times J^{(1)}(\mathbf{r}) \right] \quad (2)$$

J. G. Hernández-Lima, J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, F. Cortés-Guzmán
Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán, México, D.F., México 04510
E-mail: fercor@unam.mx

Contract grant sponsor: PAPIIT-UNAM; Contract grant numbers: IN208113 and 203510; Contract grant sponsor: CONACYT; Contract grant number: 165614

© 2015 Wiley Periodicals, Inc.

The α, β component of $\sigma^N(\mathbf{r})$ is presented in eq. (3), where $J_\beta^{(1)}$ is the first-order current density induced by an external magnetic field in the β direction and α refers to the corresponding component of μ^N . $\sigma_{\alpha\beta}^N(\mathbf{r})$ can be interpreted as the contributions from each point in the real space of the molecule to the nuclear magnetic shielding of N .

$$\sigma_{\alpha\beta}^N(\mathbf{r}) = (-1/Bc) \cdot (1/r_N^3) \left[\mathbf{r}_N \times \mathbf{J}_\beta^{(1)}(\mathbf{r}) \right]_\alpha \quad (3)$$

The magnetic shielding of a given nucleus is an atomic additive property, where the atomic contributions can be calculated by the integration of $\sigma_{\alpha\beta}^N(\mathbf{r})$ within an atomic basins Ω [eq. (4)] as described by Bader and Keith.^[2,11]

$$\sigma_{\alpha\beta}^N(\Omega) = (-1/Bc) \sum_{\Omega} \int d\mathbf{r}_N \left\{ \mathbf{r}_N \times \mathbf{J}_\beta^{(1)}(\mathbf{r}) / r_N^3 \right\}_\alpha = (-1/Bc) \sum_{\Omega} \sigma_{\alpha\beta}^N(\Omega) \quad (4)$$

Methods

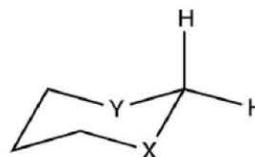
Molecular geometries were optimized using M05-2x functional and 6-311++g(2d,2p) basis set with Gaussian 09.^[26] M05-2x functional has shown the better performance to compute energies of organic molecules.^[27] A conformational study was performed to find the most stable conformer of each compound. Magnetic properties and wave functions (wfx) were obtained with a single point calculation at WP04/6-311++G(2d,2p)^[28] theoretical level using GIAO method.^[29] WP04 functional has presented good performance calculating accurate proton chemical shifts of organic molecules.^[30] Induced current density and contribution to chemical shielding were calculated and plotted with AIMAll program.^[31]

Results and Discussion

We studied 12 cyclic structures with two heteroatoms of families 14, 15, and 16 of periodic table, in positions 1 and 3 as shown in Figure 1. Molecules **1** to **9** present the same element at both positions, whereas structures **10** to **12** have one first row atom and one atom below the first row, both of family 16.

Calculated chemical shifts of anomeric protons of **1** to **12** are presented in Table 1. It is possible to observe an excellent correlation between the calculated and experimental chemical shifts with $R^2 = 0.9$ (see Supporting Information), which allows us to confirm that the chosen theoretical level is acceptable for this study.

Structures **1** to **7** exhibit normal Perlin effect whereas the rest, which have at least one heteroatom below the first row of family 16, show reverse effect. The larger normal effect is observed in cyclohexane (**1**), followed by 1,3-diarsenane (**6**), 1,3-dioxane (**7**) and 1,3-diazane (**4**). 1,3-Disilacyclohexane (**2**), 1,3-diphosphorane (**5**) and 1,3-digermacyclohexane (**3**) present a small normal effect. Conversely, 1,3-diselenane (**9**), 1,3-thiaselenane (**12**), and 1,3-dithiane (**8**) present strong reverse effects whereas in 1,3-oxathiane (**10**) and 1,3-oxaselenane (**11**) the reverse effect is small. In **10** and **11**, it is possible to observe a balance between



- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 1 X = Y = CH ₂ | 7 X = Y = O |
| 2 X = Y = SiH ₂ | 8 X = Y = S |
| 3 X = Y = GeH ₂ | 9 X = Y = Se |
| 4 X = Y = NH | 10 X = O, Y = S |
| 5 X = Y = PH | 11 X = O, Y = Se |
| 6 X = Y = AsH | 12 X = S, Y = Se |

Figure 1. Structures 1–12 that present normal or reverse Perlin effects.

the actions of oxygen and sulfur or selenium atoms. A relationship between atomic number and Perlin effect can be found just for family 16 but not for the other families across the periodic table.

Table 2 shows the difference between the diagonal components of the chemical shielding tensor of anomeric protons when the anomeric CH₂ group is in the X-Y plane and the vector (1,1,0) is bisecting the angle between H_{ax}—C—H_{eq}. The two σ component differences that shows good correlations ($R^2 = 0.96$) with the difference between total chemical shifts ($\Delta\delta$) are the related with the magnetic field vector that is in the anomeric CH₂ plane and pointing approximately perpendicular to the anomeric C—H bonds $\Delta\sigma_{\perp}(-\sigma_{YY(Hax)} + \sigma_{XX(Heq)})$ and that pointing approximately parallel to the C—H bonds of the anomeric carbon, $\Delta\sigma_{\parallel}(-\sigma_{XX(Hax)} + \sigma_{YY(Heq)})$. $\Delta\sigma_{\perp}$ even shows the same signs than $\Delta\delta$. Then it is possible to say that the component of the chemical shift tensor perpendicular to the C—H bond determines the direction of the Perlin effect.

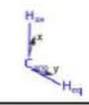
To understand the shielding of anomeric protons, we studied the current density of the systems. Current density is a continuous vector field, whose flow of trajectories depends on the orientation of the molecule with respect of the applied magnetic field. Figure 2 presents the current density induced

Table 1. Chemical shifts for the anomeric axial and equatorial protons and the corresponding Perlin effect.

# ^[a]	$\delta(H_{ax})$	$\delta(H_{eq})$	$\Delta\delta$ ^[b]	Perlin effect ^[c]
1	1.14 (1.2)	1.57 (1.7)	-0.43 (-0.5)	Normal
2	-0.15	-0.06	-0.09	Normal
3	0.13	0.21	-0.08	Normal
4	3.50	3.65	-0.15	Normal
5	1.16	1.24	-0.08	Normal
6	0.70	0.91	-0.21	Normal
7	4.66 (4.7)	4.84 (5.0)	-0.18 (-0.3)	Normal
8	4.27 (4.2)	3.17 (3.5)	1.10 (0.7)	Reverse
9	4.19	2.82	1.37	Reverse
10	4.88 (4.9)	4.57 (4.8)	0.31 (0.1)	Reverse
11	5.08	4.69	0.38	Reverse
12	4.23	3.02	1.20	Reverse

Experimental values are shown in parenthesis.^[6,32] [a] Structures described in Figure 1. [b] $\Delta\delta = \delta(H_{ax}) - \delta(H_{eq})$. [c] Normal Perlin effect $\delta(H_{ax}) < \delta(H_{eq})$. Reverse Perlin effect $\delta(H_{ax}) > \delta(H_{eq})$.

Table 2. Difference between the diagonal components of the chemical shielding tensor of anomeric protons.



# ^[a]	$\Delta\sigma_{\text{out of plane}}^{\text{[b]}}$	$\Delta\sigma_{\text{I}}^{\text{[c]}}$	$\Delta\sigma_{\text{II}}^{\text{[d]}}$
1	-0.426	1.569	-2.445
2	-0.452	1.625	-1.424
3	-0.549	1.703	-1.420
4	-0.606	1.796	-1.680
5	-0.211	1.817	-1.951
6	-0.217	1.594	-2.051
7	-1.018	1.758	-1.298
8	-0.969	2.841	1.324
9	-0.833	3.064	1.804
10	-1.397	2.328	-0.056
11	-1.540	2.444	0.249
12	-0.923	2.963	1.574

Cartesian vector Z is pointing perpendicular to Hax-C-Heq plane and vector (1,1,0) is bisecting Hax-C-Heq angle. [a] Structures described in Figure 1. [b] $-(\sigma_{ZZ}(\text{Hax}) - \sigma_{ZZ}(\text{Heq}))$. [c] $-(\sigma_{XX}(\text{Hax}) - \sigma_{YY}(\text{Heq}))$. [d] $-(\sigma_{YY}(\text{Hax}) - \sigma_{XX}(\text{Heq}))$.

by a magnetic field \mathbf{B}_0 in the anomeric CH_2 plane and perpendicular to C-H_{ax} and C-H_{eq} bonds of **1** and **8** that are the systems with the strongest normal and reverse Perlin effect, respectively, (plots for the rest of the system are presented in the Supporting Information). The main features of $\mathbf{J}^{(1)}$ are the

vorticity and the alternating shells of direction of flow lines within an atom, which present an similar shells behavior to the Laplacian of electron density.^[13]

In the case of the cyclohexane, the carbon atoms present an inner shell whose flow lines present a diatropic (clockwise) nature, whereas the outer shell exhibits the opposite, paratropic (counterclockwise) behavior. These features are also observed for the anomeric carbon atom of the rest of the structures. As expected, the hydrogen nuclei do not provoke a vortex around them as the other nuclei do, because of the lack of core electrons. Around C-H bond critical point (BCP) diatropic vortexes can be observed, whose position is usually within the anomeric carbon basin (Fig. 2), except for **4** and **7** (see Supporting Information). In the former, the vortex is in the anomeric hydrogen basin whereas in the latter, the vortex coincides with the C-H interatomic surface.

There are clearly differences in the current density around the anomeric carbon between a molecule that exhibits a normal Perlin effect like **1** and a molecule with a reverse effect like **8** (Fig. 2). What is relevant for the chemical shift of the axial and equatorial hydrogens is the diatropic circulating current that has its vortex close to the C-H BCP. In case of **8**, this circulating current is stronger in the case of H_{eq} than in the case of H_{ax} . The stronger diatropic current of H_{eq} generates a stronger induced magnetic field, \mathbf{B}_{ind} . Inside the circulating current, the induced magnetic field has the opposite direction than \mathbf{B}_0 and it has the same direction outside the circulating current (inserts, Fig. 2). The studied protons are mostly inside of this diatropic current, so the protons "feel" a \mathbf{B}_{ind} opposite

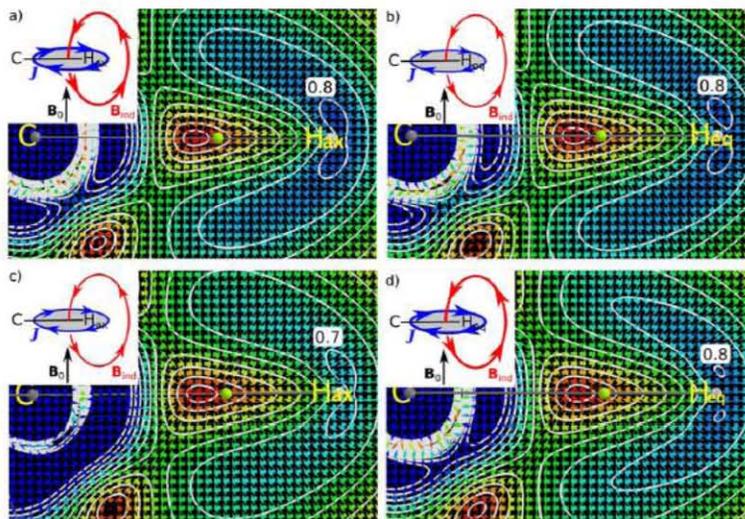


Figure 2. Current density induced by a magnetic field \mathbf{B}_0 in the $\text{H}_{\text{ax}}-\text{C}-\text{H}_{\text{eq}}$ plane and perpendicular to C-H_{ax} (a, c) and C-H_{eq} (b, d) bonds of **1** (a, b) and **8** (c, d). The BCP are shown as small green spheres. Color code of vector field: red = 0.0, yellow = 0.2, green = 0.4, Cyan = 0.6 and blue = 0.8×10^{-3} a.u. Inserts are schematic representations of the current density (blue) induced by the applied magnetic field \mathbf{B}_0 . Red arrows represent the induced magnetic field, \mathbf{B}_{ind} generated by the diatropic current (clockwise).

Table 3. Atomic and group contributions to the chemical shielding of axial and equatorial anomeric hydrogen atoms, where normal and reverse Perlin effect is observed.

#	$\delta(H_{ax})^{[a]}$	$\sigma(H_{ax})$	$\sigma(H_{ax}, \text{intra})$	$\sigma(H_{ax}, \text{inter})$	$\sigma(H_{ax}, A)$				
					C_{ano}	H_{eq}	X	Y	$(CH_2)_3$
1	1.145	31.023	22.177	8.846	4.345	1.254	0.372	0.373	2.502
2	-0.145	32.313	21.445	10.868	7.793	1.480	0.146	0.148	1.301
3	0.126	32.042	21.496	10.546	6.520	1.475	0.409	0.412	1.730
4	3.502	28.668	21.316	7.352	3.294	1.023	0.649	0.397	1.988
5	1.156	31.012	21.439	9.573	5.714	1.318	0.588	0.593	1.361
6	0.700	31.467	21.575	9.892	5.714	1.369	0.588	0.593	1.629
7	4.664	27.504	20.986	6.518	2.944	0.841	0.900	0.898	0.935
8	4.266	27.902	20.216	7.686	3.259	1.142	1.266	1.263	0.756
9	4.186	27.982	20.055	7.927	1.321	1.214	1.321	1.320	2.753
10	4.879	27.600	20.500	7.100	2.799	0.985	1.236	0.927	1.153
11	5.076	27.092	20.342	6.750	2.730	1.009	1.280	0.908	0.823
12	4.228	27.940	20.131	7.809	3.303	1.181	1.320	1.262	0.743

#	$\delta(H_{eq})^{[a]}$	$\sigma(H_{eq})$	$\sigma(H_{eq}, \text{intra})$	$\sigma(H_{eq}, \text{inter})$	$\sigma(H_{eq}, A)$				
					C_{ano}	H_{ax}	X	Y	$(CH_2)_3$
1	1.573	30.595	21.907	8.688	4.134	1.265	0.404	0.408	2.477
2	-0.057	32.225	21.258	10.968	7.873	1.502	0.155	0.156	1.281
3	0.206	31.961	21.265	10.697	6.601	1.503	0.435	0.439	1.719
4	3.653	28.514	21.169	7.346	3.142	1.023	0.732	0.733	1.715
5	1.243	30.925	21.201	9.725	5.765	1.360	0.627	0.627	1.345
6	0.906	31.260	21.310	9.950	5.768	1.414	0.738	0.738	1.293
7	4.845	27.323	20.704	6.619	3.106	0.819	0.835	0.836	1.023
8	3.166	29.002	20.549	8.453	3.732	1.071	1.337	1.342	0.971
9	2.818	29.350	20.631	8.719	3.988	1.138	1.337	1.338	0.918
10	4.568	27.600	20.496	7.104	3.011	0.943	1.323	0.835	0.992
11	4.692	27.476	20.442	7.034	2.984	0.966	1.302	0.816	0.966
12	3.024	29.144	20.582	8.561	3.850	1.101	1.330	1.334	0.947

[a] $\delta(H) = \sigma(H_{\text{MSD}}) - \sigma(H)$, where $\sigma(H_{\text{MSD}})$ is 32.168 at WP04/6-311++G(2d,2p).

to B_0 that shields them. As mentioned, in **8** the current is stronger around H_{ax} , which resulted in a more shielded H_{eq} than H_{ax} . This corresponds perfectly with the observed chemical shifts and the observed reverse Perlin effect (Table 1). Similar trends in the current were found in case of other compounds that present a strong reverse Perlin effect (see Supporting Information). In the normal Perlin effect of **1**, the differences between H_{ax} and H_{eq} current densities are not so clear, but also the difference in chemical shifts is not so large as in the case of **8**. Using contour lines for the magnitude of the current density of **1** (Figs. 2a and 2b), it is possible to realize that the current is slightly stronger in case of H_{ax} than in case of H_{eq} , contrary to what happened with compound **8**. This explains why **1** and **8** have opposite Perlin effects.

In the plane H—C—X (see Supporting Information), it is possible to observe that the current density around the heteroatoms nuclei presents several shells with different directions each. In **2** and **3**, every shell of silicon and germanium are diatropic. In **4**, nitrogen presents a sequence of shells with alternating directions, where the internal one is paratropic. Phosphorus, in **5**, has an internal paratropic shell whereas the rest are diatropic. Every shell in arsenic is diatropic. In **7**, the oxygen exhibits two shells with opposite directions (internal diatropic and external paratropic), while the sulfur and selenium atoms, in **8** and **9**, respectively,

present both shells on clockwise direction. Also it is possible to find that the internuclear region between anomeric carbon atom and the heteroatom, in general, depicts a diatropic vortex around the C—X BCP, except for **7**, which does not present a vortex. This vortex can be within the anomeric carbon basin (**2**, **3**, **5**, and **6**) or within the heteroatom basin (**4** and **8**) but in **1** the vortex agrees exactly with the C—C BCP. It is possible to propose a relationship between the position of the vortex and the electronegativity of the heteroatom, where the vortex is presented within the basin of the more electronegative atom.

The difference in the chemical shifts H_{ax} and H_{eq} are in some cases so small that it is not possible to see any significant difference in the current density maps (see Supporting Information), so the differences can only be detected after an integration of the field. The integration of the induced current density within the atomic basins defined by the gradient of electron density produces the atomic contributions to the magnetic shielding.^[21] Table 3 presents the atomic and group contributions to the shielding of axial and equatorial anomeric hydrogen atoms of structures **1** to **12**. The observed chemical shift of an atom is the result of the magnetic contributions of every atom in the molecule, where it is possible to find the origin of the normal and reverse Perlin effects, that is, $\sigma(H_{\text{ax}}) > \sigma(H_{\text{eq}})$ and $\sigma(H_{\text{ax}}) < \sigma(H_{\text{eq}})$, respectively.

Table 4. Chemical shielding differences between axial and equatorial anomeric hydrogen atoms and the differences of intra and inter contributions. (The main contribution is shown in bold)

#	$\Delta\delta(\text{H})$	$-\Delta\sigma(\text{H, intra})$	$-\Delta\sigma(\text{H, inter})$	Effect
1	-0.428	-0.270	-0.158	Normal
2	-0.088	-0.187	0.100	Normal
3	-0.081	-0.231	0.150	Normal
4	-0.154	-0.147	-0.006	Normal
5	-0.087	-0.238	0.151	Normal
6	-0.207	-0.265	0.059	Normal
7	-0.181	-0.282	0.101	Normal
8	1.100	0.333	0.767	Reverse
9	1.367	0.576	0.791	Reverse
10	0.311	-0.004	0.315	Reverse
11	0.384	0.100	0.284	Reverse
12	1.204	0.452	0.752	Reverse

Each member of the ring contributes to the magnetic shielding of the protons in different ways. The main contribution to the shielding of the anomeric hydrogen atoms is intra-atomic part (around 70%) whereas the rest is the interatomic part, which includes the contribution of the other atoms. The shielding of a nucleus is mainly determined by the flow of current within the basin of an atom, due to the dependence of $\sigma(r)$ on $1/r^2$.^[21] The anomeric carbon atom contributes with 12% in average. The contribution of the heteroatoms is around of 6.5%, whereas the rest of the ring contributes with 4.5% in average. The contributions between protons are 3.6%.

The interatomic part plays an important function in the determination of the atomic shielding as it correlates with the total shielding with R^2 of 0.92 and 0.95 for H_{ax} and H_{eq} , respectively, (see Supporting Information). The contributions of anomeric carbon and ipso hydrogen atoms also show a good correlation. There is no good correlation between the contributions of the heteroatoms with the total shielding. Even the intra-atomic part is the main contribution it does not correlate with the total shielding.

In the case of **1**, the contribution of the anomeric carbon to shielding of equatorial hydrogen atom is smaller than for the axial one, whereas the opposite is observed for **7** and **8**. The same is noticed contributions of the rest of the ring ($(\text{CH}_2)_3$). CH_2 group and sulfur atom in X and Y positions have a larger participation to equatorial shielding, whereas oxygen atom does to axial. These can be confirmed in **10**, where both effect are compensated. It is possible to observe that the substitution of two methylene groups by oxygen or sulfur atoms reduces the magnetic shielding and increase the chemical shift. It is mainly because of the reduction of anomeric carbon and the $(\text{CH}_2)_3$ contributions and the hydrogen intra-atomic contribution, despite the increase of the contribution of the heteroatoms.

The atomic shielding is the result of the balance between the intra-atomic and interatomic contributions. In the same way, Perlin effect is the difference between intracontribution and intercontribution of axial and equatorial hydrogen atoms, as described by eq. (4).

$$\Delta\sigma = \sigma(H_{\text{ax}}) - \sigma(H_{\text{eq}}) = \Delta\sigma(\text{intra}) + \Delta\sigma(\text{inter}) \quad (5)$$

For systems **1** to **7** and **10**, the magnitude of intracontribution is larger for axial protons than for equatorial ones, but it is opposite for **8**, **9**, **11**, and **12**. Conversely, the magnitude of the interatomic contribution is larger for equatorial atom for most of the systems, except for **1** and **4**. Larger effects, either normal or reverse, are produced by intracontribution and intercontributions that determine the difference in the total shielding. For example in dioxane (**7**) the intracontribution exceeds the interone in 50%, whereas in **10** both contributions cancel each other. The interatomic contribution (dominated by anomeric carbon atom) is important because the current density that determines the chemical shift for both hydrogen atoms is located close to the C—H BCP (Fig. 2).

The normal and reverse Perlin effect is usually explained by the redistribution of electron density produced by hyperconjugative mechanisms, which increases the electron population within axial or equatorial proton in normal or reverse effect, respectively. It is thought that the response of the relocated density to the applied field causes the differing behavior of geminal hydrogen with regards to magnetic properties. But in fact this increase of electron density just can explain the change in the intra-atomic contribution but not the interatomic part. The behavior of intra-atomic contribution agree with normal and reverse Perlin effect but it is far to reproduce the values observed theoretical or experimentally. To reach the actual values, the rest of contributions must be added (Table 4). It is necessary to consider the induced current density to fully understand the Perlin effects as a balance of different contribution.

Conclusions

In this article, we presented successfully an alternative explanation for the Perlin effect on the basis of the topology of the induced current density. The current density circulating around the C—H BCP that was generated by a magnetic field perpendicular to the C—H bond satisfactorily explains the reverse and the normal Perlin effect. The circulating current is stronger for C— H_{ax} than for the C— H_{eq} in case of normal Perlin effect but in case of the reverse Perlin effect the strongest is for the C— H_{eq} . We also found that the balance between two contributions, one intra-atomic and other interatomic determines the difference in the total atom shielding. The intra-atomic contribution includes the flow of current within the basin of an atom and the interatomic contribution describes the effect of the current within other basins on the shielding. The normal Perlin effect is dominated by the intra-atomic contribution whereas the reverse effect is by the interatomic contribution.

Acknowledgments

The authors want to thank DG TIC-UNAM for the computer time and CONACyT for the fellowship of JGHL. The authors also thank Gladys

E. Cortés, María M. Aguilar, José D. Vázquez, and María C. Martínez for computer support.

Keywords: Perlin effect · current density · quantum chemical topology · nuclear magnetic shielding · stereoelectronic effect

How to cite this article: J. G. Hernández-Lima, J. E. Barquera-Lozada, G. Cuevas, F. Cortés-Guzmán, *J. Comput. Chem.* **2015**, *36*, 1573–1578. DOI: 10.1002/jcc.23965



Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

- [1] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019.
[2] E. Juaristi, S. Antúnez, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5941.
[3] A. S. Perlin, B. Casu, *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 2921.
[4] S. Wolfe, B. M. Pinto, V. Varma, R. Y. N. Leung, *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051.
[5] E. Juaristi, G. Cuevas, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 961.
[6] E. Juaristi, G. Cuevas, A. Vela, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796.
[7] I. V. Alabugin, K. M. Gilmore, P. W. Peterson, *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.* **2011**, *1*, 109.
[8] R. Notario, M. V. Roux, G. Cuevas, J. Cardenas, V. Leyva, E. Juaristi, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 7703.
[9] J. E. Anderson, A. J. Bloodworth, J. Cai, J. A. G. Davies, N. A. Tallant, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1689.
[10] J. E. Anderson, A. J. Bloodworth, J. Cai, A. G. Davies, C. H. Schiesser, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1993**, 601.
[11] I. Alabugin, *V. J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910.
[12] G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, M. del Carmen Fernández-Alonso, J. Jiménez-Barbero, C. L. Perrin, E. Juaristi, N. López-Mora, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 2360.
[13] T. A. Keith, R. F. W. Bader, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3669.
[14] S. Pelloni, P. Lazzarotti, R. Zanasi, *Theor. Chem. Acc.* **2009**, *123*, 353–364.
[15] S. Pelloni, F. Faglioni, R. Zanasi, P. Lazzarotti, *Phys. Rev. A* **2006**, *74*, 012506.
[16] A. Soncini, P. W. Fowler, P. Lazzarotti, R. Zanasi, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *401*, 164.
[17] A. Ligabue, U. Pincelli, P. Lazzarotti, R. Zanasi, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5513.
[18] P. Lazzarotti, E. Rossi, R. Zanasi, *Int. J. Quantum Chem.* **1984**, *25*, 1123.
[19] J. A. N. F. Gomes, *J. Chem. Phys.* **1983**, *78*, 4585.
[20] R. F. W. Bader, T. A. Keith, *J. Chem. Phys.* **1993**, *99*, 3683.
[21] T. A. Keith, R. F. W. Bader, *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 185.
[22] H. Flegl, D. Sundholm, S. Taubert, J. Jusélius, W. Klopper, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 8668.
[23] Y. Ruiz-Morales, G. Schreckenbach, T. Ziegler, *Organometallics* **1996**, *15*, 3920.
[24] J. E. Barquera-Lozada, A. Obenhuber, C. Hauf, W. Scherer, *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 4304.
[25] D. Geuenich, K. Hess, F. Köhler, R. Herges, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3758.
[26] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian 09, Revision D.01, Gaussian Inc: Wallingford, CT, **2009**.
[27] M. D. Wodrich, C. Cominboeuf, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, P. von Ragué Schleyer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851.
[28] K. W. Wiitala, T. R. Hoye, C. J. Cramer, *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 1085.
[29] S. K. Wolff, T. Ziegler, *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 895.
[30] R. Jain, T. Bally, P. R. Rablen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4017.
[31] T. A. Keith, AIMAll (Version 13.11.04), Version (14.11.23), TK Gristmill Software, Overland Park, KS, **2014**.
[32] F. A. L. Anet, M. Kopelevich, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 595.

Received: 4 December 2014
Revised: 28 March 2015
Accepted: 16 May 2015
Published online on 17 June 2015

Capítulo 8

Referencias bibliográficas.

- [1] Wolfe, S., Pinto, M., Varma, V. & Leung, R. (1990). The Perlin Effect: bond lengths, bond strengths, and the origins of stereoelectronic effects upon one-bond C-H coupling constants. *Canadian Journal of Chemistry*, 68, pp. 1051-1062.
- [2] Kuntz, I. D. Jr & Johnston, M. Jr. (1967). Nuclear Magnetic Resonance Solvent Effects and Molecular Interactions. *Journal of the American Chemical Society*, 89, pp. 6008-6017.
- [3] Keith, T & Bader, R. (1992). Calculation of magnetic response properties using atoms in molecules. *Chemical Physics Letter*, 194, pp.1-8.
- [4] Keith, T. & Bader, R. (1993). Topological analysis of magnetically induced molecular current distributions. *The Journal of Chemical Physics* , 99, pp. 3669-3682.
- [5] Keith, T & Bader, R. (1996). Properties of atoms in molecules: nuclear magnetic shielding. *Canadian Journal of Chemistry*, 74, pp. 185-200.
- [6] Keith, T & Bader, R. . (1996). Use of electron charge and current distributions in the determination of atomic contributions to magnetic properties. *International Journal of Quantum Chemistry*, 60, pp. 373 - 379
- [7] (a) Foroutan-Nejad, C. (2011). Interatomic Magnetizability: A QTAIM-Based Approach toward Deciphering Magnetic Aromaticity. *The Journal of Physical Chemistry A*, 115, pp. 12555 –12560. (b) Sumar, Ismat et al. (2016). Aromaticity of rings-in-molecules (RIMs) from electron localization–delocalization matrices (LDMs). *Physica Scripta*, 91, p. 013001. (c) Oliveira, Boaz G. & Araújo, R.. (2012). Bonding topology, hydrogen bond strength, and vibrational chemical shifts on hetero-ring hydrogen-bonded complexes -Theoretical insights revisited. *Canadian Journal of Chemistry*, 90, pp. 368–375. (d) Foroutan-Nejad, C. (2012).) Al_4^{2-} ; the anion– π interactions and aromaticity in the presence of counter ions. *Physical Chemistry Chemical Physics* , 14, p. 9738. (e) Schaefer, T. et al. (1996). Theoretical and experimental approaches to the effects of solvation on the small internal rotational potential of benzal fluoride. *Canadian Journal of Chemistry*, 74, pp. 1626 – 1637.
- [8] de Dios, A. C.. (1996). Ab initio calculations of the NMR chemical Shift. *Journal of Progress in Nuclear Magnetic Spectroscopy* , 29, pp. 229–278.
- [9] Jensen, F. (2007). *Introduction to Computational Chemistry*. England: John Wiley & Sons Ltd.

- [10] Kaupp, M., Bühl, M. & Malkin, V. G. (2004). Calculation of NMR and EPR Parameters. Theory and Applications. Germany: Wiley-VCH, Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- [11] Abraham, R. J. & Mobli, M. (2008). Modelling 1H NMR Spectra of Organic Compounds Theory, Applications and NMR Prediction Software. Great Britain: John Wiley and Sons.
- [12] Lazzeretti, P. (2000). Ring currents. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 36, pp. 1-88.
- [13] Lazzeretti, P. (2016). Topological definition of ring currents. Physical Chemistry Chemical Physics, 18, pp. 11765-11771
- [14] Gomes J.A.N.F. . (1984). The Qualitative Theory of the Current Density in Molecules. En Local Density Approximations in Quantum Chemistry and Solid State Physics(145-153). USA: Springer Science+Business Media, LLC.
- [15] Wisconsin, University of Wisconsin-Madison. (2004). Shifts. octubre 1, 2016. Sitio web: <http://www.chem.wisc.edu/areas/reich/nmr/c13-data/cdata.htm>
- [16] Barquera-Lozada, J., Obenhuber, A., Hauf, C. & Scherer, W. (2013). On the Chemical Shifts of Agostic Protons. *The Journal of Physical Chemistry A*, 117, pp. 4304-4315.
- [17] Reichardt, C. (2003). *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*. Federal Republic of Germany: Wiley-VCH.
- [18] Buckingham, A., Schaefer, T. & Schneider, W. (1960). Solvent Effects in Nuclear Magnetic Resonance Spectra. *The Journal of Chemical Physics* , 32, pp. 1227-1233.
- [19] Rummens, F. (1970). A New Model for the Neighbor Anisotropy Nuclear Magnetic Resonance Solvent Effect. Nonpolar Solutes in Benzene. *Journal of the American Chemical Society*, 92, pp. 3214-3215.
- [20] Deslongchamps, P. (1983). Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry. Great Britain: Pergamon.
- [21] Juaristi, E. (2008). *Fisicoquímica Orgánica*. México: Colegio Nacional.
- [22] Bohlmann, F & Rahtz, D. (1957). Über Eine Neue Pyridinsynthese. *Angewandte Chemie*, 69, pp. 2265-2272.
- [23] Bohlmann, F. (1958). Zur Konfigurationsbesthmung von Chinolizidin-Derivaten. *Chemische Berichte*, 91, pp. 2157-2167.

- [24] Perlin, A. & Casu, B. (1969). Carbon-13 and proton magnetic resonance spectra of D-glucose-13C. *Tetrahedron Letters*, 10, pp. 2921-2924.
- [25] Juaristi, E., Cuevas, G. & Flores-Vela, A. (1992). Stereoelectronic Interpretation of the unusual, Perlin effects and ¹H-NMR chemical shifts in 1,3-oxathiane. *Tetrahedron Letters*, 33, pp. 6927-6930.
- [26] Jianqiang, C. Davies, A. & Schiesser, C. (1994). NMR parameters for 1,3-dioxanes: evidence for a homoanomeric interaction. *Journal of Chemical Society, Perkin Transaction 2*, 6, pp. 1151-1156.
- [27] Juaristi, E., Cuevas, G. & Vela, A. (1994). Stereoelectronic Interpretation for the Anomalous ¹H-NMR Chemical Shifts and One-Bond C-H Coupling Constants (Perlin Effects) in 1,3-Dioxanes, 1,3-Oxathianes, and 1,3-Dithianes. Spectroscopic and Theoretical Observations. *Journal of the American Chemical Society*, 116, pp. 5796-5804.
- [28] Alabugin, I. (2000). Stereoelectronic interactions in cyclohexane, 1,3-dioxane, 1,3-oxathiane, and 1,3-dithiane: W-effect, $\sigma_{C-X} \leftrightarrow \sigma_{C-H}^*$ interactions, anomeric effect -What is really important?. *Journal of Organic Chemistry*, 65, pp. 3910-3919.
- [29] Cuevas, G., Juaristi, E. & Vela, A. (1999). Density functional calculation of (1)J(C-H) coupling constants in cyclohexane and diheterocyclohexanes. Repercussion of stereoelectronic effects on coupling constants. *Journal of Physical Chemistry A*, 103, pp. 932-937.
- [30] Cuevas, G. & Juaristi, E. (2002). Manifestation of Stereoelectronic Effects on the Calculated Carbon-Hydrogen Bond Lengths and One Bond 1J(C-H) NMR Coupling Constants in Cyclohexane, Six-Membered Heterocycles, and Cyclohexanone Derivatives. *Journal of the American Chemical Society*, 124, pp. 13088-13096.
- [31] Cuevas, G. et al. (2005). The Origin of One-Bond C-H Coupling Constants in OCH Fragments: Not Primarily $n_O-\sigma_{CH}^*$ Delocalization. *Angewandte Chemie International Edition, Communications*, 44, pp. 2360-2364.
- [32] Vilotijevic, I. & Jamison, T. F. (2010). Synthesis of Marine Polycyclic Polyethers via Endo-Selective Epoxide-Opening Cascades. *Marine Drugs*, 8, pp. 763-809.
- [33] Na, J. et al. (1993). The energetic advantage of 5-exo versus 6-endo epoxide openings: a preference overwhelmed by antibody catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, 115, pp. 8453-8454.

- [34] Morimoto, Y. et al. (2005). Reagent-Controlled Switching of 5-exo to 6-endo Cyclizations in Epoxide Openings. *Angewandte Chemie International Edition, Communications*, 45, pp. 810-812.
- [35] Baldwin, J. E. (1976). Rules for Ring Closure. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, pp. 734-736.
- [36] Stork, G. & Cohen, J. (1974). Ring size in epoxynitrile cyclization. General synthesis of functionally substituted cyclobutanes. Application to (+)-grandisol. *Journal of the American Society*, 96, pp. 5270-5272.
- [37] Ávila-Zarraga, J. G. & Maldonado, L. A. (2000). 2-Aryl-5-epoxynitrile Anion Cyclizations : Total Syntheses of (±)- α -Cuparenone and (±)-Epilaurone. *Chemistry Letters*, 29, pp. 512-513.
- [38] Luján-Montelongo, J. A., Vázquez-Sánchez, A. & Ávila-Zarraga, J. G. (2009). Regio and Stereo Selectivity on the α -Aryl- δ -epoxynitrile Anionic Cyclization Reactions: Modulation towards a 5-Endo or 4-Exo Process. *Heterocycles*, 78, pp. 1955-1976.
- [39] Wodrich, M. et al. (2007). How Accurate Are DFT Treatments of Organic Energies?. *Organic Letters*, 9, 1851-1854.
- [40] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian Inc.* 2009.
- [41] Jain, R., Bally, T. & Rablen, P. (2009). Calculating Accurate Proton Chemical Shifts of Organic Molecules with Density Functional Methods and Modest Basis Sets. *The Journal of Organic Chemistry*, 74, pp. 4017-4023.

- [42] Wolinski, K., Hinton, J. F. & Pulay, P. (1990). Efficient Implementation of the Gauge-Independent Atomic Orbital Method for NMR Chemical Shift Calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 112, pp. 8251-8260.
- [43] Ditchfield, R. (1973). Self-consistent perturbation theory of diamagnetism I. A gauge-invariant LCAO method for N.M.R. chemical shifts. *Molecular Physics*, 27, pp. 789-807.
- [44] Gauss, J. (1992). Calculation of NMR chemical shifts at second-order many-body perturbation theory using gauge-including atomic orbitals. *Chemical Physics Letters*, 191, pp. 614-620
- [45] McWeeny, R. (1962). Perturbation Theory for the Fock-Dirac Density Matrix. *Physical Review*, 126, p. 1028.
- [46] Ditchfield, R. (1974). Self-consistent perturbation theory of diamagnetism. I. A gauge-invariant LCAO method for N.M.R. chemical shifts. *Molecular Physics*, 27, pp. 789-807.
- [47] Wolinski, K., Hinton, J. F. & Pulay, P. (1990). Efficient implementation of the gauge-independent atomic orbital method for NMR chemical shift calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 112, p.p 8251–8260.4
- [48] Cheeseman, J. R. et al. (1996). A comparison of models for calculating nuclear magnetic resonance shielding tensors. *The Journal of Chemical Physics*, 104, p. 5497.
- [49] Keith, T. A. AIMAll (Version 13.11.04), 2014, Version (14.11.23), TK Gristmill Software, Overlan
- [50] Anet, F. & Kopelevich, M. (1987). Anomeric and Conformational Deuterium Isotope Effects in Saturated Sulphur and Nitrogen Heterocycles. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, pp. 595-597.
- [51] Kenkel, J. V . (2003). Analytical Chemistry for Technicians. Unites States of America: CRC Press LLC.
- [52] Zhao, Y. & Truhlar, D. G. (2008). 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*, 120, p. 215.
- [53] Benassi, E. (2016). Benchmarking of Density Functionals for a Soft but Accurate Prediction and Assignment of ¹H and ¹³C NMR Chemical Shifts in Organic and Biological Molecules. *Journal of Computational Chemistry* , 38, pp. 87-92.

- [54] Hohenstein, E. G et al. (2008). Assessment of the Performance of the M05-2X and M06-2X Exchange-Correlation Functionals for Noncovalent Interactions in Biomolecules. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 4, pp. 1996–2000.
- [55] Reza-Masoodi, H. & Bagheri, S. (2015). Interplay between π - π stacking and cation- π interaction: a theoretical NMR study. *Journal of the Iranian Chemical Society*, 12, pp. 1883-1892.
- [56] Barone, V. & Cossi, M. (1998). Quantum Calculation of Molecular Energies and Energy Gradients in Solution by a Conductor Solvent Model. *The Journal of Physical Chemistry*, 102, pp. 1995-2001.
- [57] Klamnt, A. & Schuurmann, G. (1993). COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient . *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 1, pp. 799-805.
- [58] Llanio-Trujillo, J. L et al. (2011). An Evolutionary Algorithm for the Global Optimization of Molecular Clusters: Application to Water, Benzene, and Benzene Cation. *Journal of Physical Chemistry*, 115, pp. 2130-2138.
- [59] a) Pedretti, A. Villa, L. & Vistoli, G. (2004). VEGA – An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, 18, pp. 167-173. b) Pedretti, A. Villa, L. & Vistoli, G. (2002) "VEGA: a versatile program to convert, handle and visualize molecular structure on Windows-based PCs. *Journal of Molecular Graphics*, 21, pp. 47-49. c) Pedretti, A. Villa, L. & Vistoli, G. (2003). Atom-type description language: A universal language to recognize atom types implemented in the VEGA program. *Theoretical Chemistry Accounts*, 109 (4), 229-32 (HTML abstract, PDF papers) <http://www.ddl.unimi.it>
- [60] D. G. Díaz-Gomez, R. Galindo-Murillo & F. Cortes-Guzman. (2017). The Role of the DNA Backbone in Minor-Groove Ligand Binding. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18, pp. 1-8.
- [61] C. F. Matta, (2006). Chapter 9. Hydrogen-Hydrogen bonding: the non-electrostatic limit of closed-shell interaction between two hydrogen atoms. A critical Review. In *Hydrogen Bonding—New Insights*. pp. 337. The Netherlands: Springer.
- [62] E(A), energía atómica que contribuye en la energía total de una molécula o sistema.
- [63] Nikki, K. & Nakagawa, N. (1978). Aromatic Solvent-induced Shifts (ASIS). II. Interpretation of Benzene and Hexafluorobenzene Induced Shifts by Means of the Electrostatic Interaction Model. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 51, pp. 3267-3272.

- [64] Engler, E. M. & Lazlo, P. (1971). A New Description of Nuclear Magnetic Resonance Solvent Shifts for Polar Solutes in Weakly Associating Aromatic Solvents. *Journal of the American Chemical Society*, 93, pp. 1317-1327.
- [65] Kalyanam, N. (1983). Application of Aromatic Solvent Induced Shifts in Organic Chemistry. *Journal of Chemical Education*, 60, pp. 635-636.
- [66] Ala-Tuori, M. & Kalevi, P. (1972). Solvent Effects in NMR Spectroscopy. II. Toluene-Induced Shifts in the Spectra of Non-Aromatic Heterocycles. Self-Association of Toluene. Solvation Clusters as the Most Probable Explanation for the Solvent Shifts. *Acta Chemica Scandinavica*, 26, pp. 904-1908.
- [67] Bothner-By A. A. & Glick, R. E. (1957). Medium Effects in the Nuclear Magnetic Resonance Spectra of Liquids. III. Aromatics. *The Journal of Chemical Physics*, 26, p. 1651.
- [68] Reeves, L. W. & Schneider, W. G. (1957). Nuclear Magnetic Resonance Measurements of Complexes of Chloroform with Aromatic Molecules and Olefins. *Canadian Journal of Chemistry*, 35, pp. 251-261.
- [69] Platts, J. A. & Gkionis, K. (2009). NMR shielding as a probe of intermolecular interactions: ab initio and density functional theory studies. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 11, pp. 10331-10339.
- [70] Cormanich, R. A. et al. (2015). Particularly strong C–H- π interactions between benzene and all-cis 1,2,3,4,5,6-hexafluorocyclohexane. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 17, pp. 29475—29478.
- [71] Mitra, A. et al. (1998). Unprecedented Concentration Dependent Chemical Shift Variation in ¹H-NMR Studies: A Caveat in the Investigations of Molecular Recognition and Structure Elucidation. *Tetrahedron*, 54, pp. 15489-5498
- [72] Macomber, R. (1998). A complete Introduction to Modern NMR Spectroscopy. USA: John Wiley & Sons.
- [73] Waugh, J. S. & Fessenden, R. W. (1957). Nuclear Resonance Spectra of Hydrocarbons : The Free Electron Model. *Journal of the American Chemical Society*, 79, pp. 846–849.
- [74] Cram, D. J & Singer, L. A. (1963). Macro Rings. XXVIII. Structure-Reactivity-N.m.r. Spectra Relationships in the [1 .n]Paracyclophane. *Journal of the American Chemical Society*, 85, pp. 1084–1088.
- [75] Agarwal, A., Barnes, J. Fletcher, J., McGlinchey, M. & Sayer, B. (1977). Ring currents, local anisotropy, and the problem of the out-of-plane protons: a reinvestigation of the nuclear

magnetic resonance spectrum of [10]-paracyclophane. *Canadian Journal of Chemistry*, 55, 2575-2581.

[76] Al-Shawabkeh, A. F. et al. (2007). The role of weak hydrogen-bonds on the formation of short-lived molecular associations. *Spectrochimica Acta Part A*, 66, pp. 739–744.

[77] Nikki, K. et al. (2001). Remarkable changes in conformations of n-alkanes with their carbon numbers and aromatic solvents. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, pp. 2370–2373.

[78] Bautista-Ibáñez, L., Ramírez-Gualito, K., Quiroz-García, B., Rojas-Aguilar, A. & Cuevas, G. (2008). Calorimetric Measurement of the CH/δ Interaction Involved in the Molecular Recognition of Saccharides by Aromatic Compounds. *The Journal of Organic Chemistry*, 73, pp. 849-857.

[79] Ramírez-Gualito, K., Alonso-Ríos, R., Quiroz-García, B., Rojas-Aguilar, A., Díaz, D., Jiménez-Barbero, J. & Cuevas, G. (2009). Enthalpic Nature of the CH/π Interaction Involved in the Recognition of Carbohydrates by Aromatic Compounds, Confirmed by a Novel Interplay of NMR, Calorimetry, and Theoretical Calculations. *Journal of the American Chemical Society*, 131, 18129–18138.

[80] Vandebussche, S., Díaz, D., Fernández-Alonso, M., Pan, W., Vincent, S., Cuevas, G., Cañada, F., Jiménez-Barbero, J. & Bartik, K. (2008). Aromatic–Carbohydrate Interactions: An NMR and Computational Study of Model Systems. *Chemistry-A European Journal*, 14, 7570 – 7578.

[81] Cramer, C. J. (2004). *Essentials of Computational Chemistry, Theories and Models*. Great Britain: John Wiley & Sons Ltd.

[82] Orozco, M., Marchán, I. & Soteras, I. (2007). Chapter 4. Beyond the Continuum Approach. En *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications* (p. 499). Great Britain: John Wiley & Sons Ltd.

[83] Tomasi, J., Mennucci, B. & Cammi, R. (2005). Quantum Mechanical Continuum Solvation Models. *Chemical Reviews*, 105, pp. 2999-3093.

[84] Rao, C. N. R., Singh, S. & Senthilnathan, V. P. (1976). Spectroscopic studies of solute–solvent interactions. *Chemical Society Review*, 5, pp. 297-316 .

[85] Dracinsky, M. & Bour, P. (2010). Computational Analysis of Solvent Effects in NMR Spectroscopy. *Journal of Chemical Theory and Computation*, 6, pp. 288–299.

- [86] Menucci, B. & Cammi, R. (Ed.). (2007). *Continuum Solvation Models in Chemical Physics: From Theory to Applications*. Great Britain: John Wiley & Sons, Ltd.
- [87] Levy, R. M. & Gallicchio, E. (1998). Computer Simulations with Explicit Solvent: Recent Progress in the Thermodynamic Decomposition of Free Energies and in Modeling Electrostatic Effects. *Annual Review of Physical Chemistry*, 49, 531-567.
- [88] Zeifman, A. A. (2015). An explicit account of solvation is essential for modeling Suzuki–Miyaura coupling in protic solvents. *Dalton Transactions*, 44, 17795–17799.
- [89] Knorr, R. (2015). How Microsolvation Numbers at Li Control Aggregation Modes, sp²-Stereo-inversion, and NMR Coupling Constants $2J_{H,H}$ of H₂C=C in α -(2,6-Dimethylphenyl)vinyl lithium. *The Journal of Organic Chemistry*, 6313-6322.
- [90] Kobayashi, R., Amos, R. & Collins, M. A. (2017). Microsolvation within the Systematic Molecular Fragmentation by Annihilation Approach. *The Journal of Physical Chemistry A*, 121, pp. 334-341.
- [91] Okur, A. & Simmerling, C. (2006). Hybrid Explicit/Implicit Solvation Methods. En *Annual Reports in Computational Chemistry* Volumen 2 (pp. 97-107). USA: Elsevier.
- [92] Klamt, A. & Schüürmann, G. (1993). COSMO: A New Approach to Dielectric Screening in Solvents with Explicit Expressions for the Screening Energy and its Gradient. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, 0, pp. 799-805.
- [93] Marenich, A., Cramer, C. & Truhlar, D. (2009). Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *Journal of Physical Chemistry B*, 113, pp. 6378-6396.
- [94] Khuntawee, W. et. al. (2017). A Comparison of Implicit and Explicit Solvation Models for Iota-Cyclodextrin Conformation Analysis from Replica Exchange Molecular Dynamics. *Journal of Chemical Information & Modeling*, 57, pp. 778-786.
- [95] Fukuzawa, K. et. al. (2015). Explicit solvation modulates intra- and inter-molecular interactions within DNA: Electronic aspects revealed by the ab initio fragment molecular orbital (FMO) method. *Computational and Theoretical Chemistry*, 1054, pp. 29-37.
- [96] Mateei, A. & Li, T. (2014). Nucleation of Conformational Polymorphs: A Computational Study of Tolfenamic Acid by Explicit Solvation. *Crystal Growth Design*, 14, 2709–2713.
- [97] Muchowska, K. B. et.al. (2013). Electrostatic Modulation of Aromatic Rings via Explicit Solvation of Substituents. *Journal of the American Chemical Society*, 135, 9976–9979.

- [98] Li, S. & Bradley, P. (2013). Probing the role of interfacial waters in protein–DNA recognition using a hybrid implicit/explicit solvation model. *Proteins*, 81, pp. 1318–1329.
- [99] Eilmes, A. (2013). Spiropyran to Merocyanine Conversion: Explicit versus Implicit Solvent Modeling. *The Journal of Physical Chemistry A*, 117, pp. 2629–2635.
- [100] Chung, L., Samera, W., Ramozzi, R., Page, A., Hatanaka, M., Petrova, G., Harris, T., Li, X., Ke, Z., Liu, F., Li, H., Ding, L. & Morokuma, K. (2015). The ONIOM Method and Its Applications. *Chemical Reviews*, 115, pp. 5678-5796.