



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**TRANSFERENCIA DE CARGA Y LOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA COMO EL ORIGEN
DEL EFECTO ANOMÉRICO EN EL SEGMENTO O-C-O EN ESPIROCETALES**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MARTHA ELENA BUSCHBECK ALVARADO

DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 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 AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**TRANSFERENCIA DE CARGA Y LOCALIZACIÓN ELECTRÓNICA
COMO EL ORIGEN DEL EFECTO ANOMÉRICO EN EL SEGMENTO
O-C-O EN ESPIROCETALES**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. MARTHA ELENA BUSCHBECK ALVARADO

**DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO
INSTITUTO DE QUÍMICA**



Ciudad de México, 2018

Agradecimientos

Este proyecto se realizó en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) ocupando los recursos de cómputo otorgados por la Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la UNAM (DGTIC) con el proyecto SC16-1-IR-105, bajo la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo con el apoyo financiero otorgado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la UNAM (PAPIIT-DGAPA) a través del proyecto con clave IN-209416, y por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por medio de los proyectos número 165614, 284923 del Fondo de Ciencia Básica CONACyT. Así mismo, se recibió el estímulo económico asignado por CONACyT a través de una beca para estudios de doctorado (número de becario 204992).

A las valiosas aportaciones del M. en C. Gabriel Hernández Fernández.

Al Dr. Jesús Hernández Trujillo.

A las enseñanzas y apoyo de los miembros de mi comité tutelar Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy y Dr. Hugo Alejandro Jiménez Vázquez.

A las invaluable asesorías del Dr. Fernando Cortés Guzmán.

A mi tutor Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.

A quienes me han acompañado en este trayecto.

A mi familia.

A Favio Ezequiel, por estar a mi lado.

A Xahnia Ekaterina, mi motivo de vida.

Índice

Resumen	ii
Glosario	iv
I. Introducción	1
II. Antecedentes	3
III. Metodología	12
1. Optimización de geometrías	12
2. Análisis NBO	13
3. Expresión general para curvas de potencial	14
4. Teoría cuántica de átomos en moléculas	15
5. Sistemas estudiados	19
IV. Resultados	21
1. Dimetoximetano	21
2. Espirocetales	30
V. Conclusiones	66
VI. Referencias	68

Resumen

En este trabajo se presentan pruebas de que el efecto anomérico en el segmento O-C-O de espirocetales no tiene origen estereoelectrónico.^[1] Este segmento es tal vez el más representativo del efecto anomérico, pues se encuentra en los carbohidratos, moléculas en donde se documentó este efecto conformacional por primera vez y en donde se le midió; pero también existe en un sinnúmero de productos naturales y de compuestos sintéticos.

Esta conclusión se obtiene empleando una nueva aplicación de la metodología sustentada en la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas que permite abordar el origen de la preferencia conformacional en dimetoximetano (DMM) y algunos espirocetales considerados como modelos, por ser moléculas que presentan el efecto anomérico. Esta metodología toma en consideración el papel que juega la deslocalización electrónica, propiedad definida rigurosamente en términos físicos al integrar la densidad del agujero de Fermi dentro de pares de cuencas de átomos topológicos en una molécula, dividiendo la población atómica en sus contribuciones a la localización y deslocalización electrónica.^[2]

De igual manera, se analizan las contribuciones electrónicas de enlace (Δ_b) y de no enlace (Δ_{nb}) a los índices de localización y deslocalización electrónica que permiten explicar la preferencia conformacional de espirocetales. Esta propiedad muestra una correlación razonable con el término $\cos \theta$ en el contexto del análisis de Fourier de la energía potencial para el giro del enlace O-C del segmento anomérico, tal y como lo propuso Pople, mostrando que la deslocalización por grupos en DMM no tiene un origen estereoelectrónico.

Se encontró que el conformero más estable en espirocetales es aquel que presenta la mayor deslocalización de enlace y la menor deslocalización de no-enlace. Así mismo, se observa que aún cuando la deslocalización entre átomos de oxígeno no concuerda con la preferencia conformacional, como se esperaría de los modelos clásicos de hiperconjugación, en donde se acepta erróneamente que un solo factor controla la conformación, la localización electrónica entre los anillos de los espirocetales muestra una tendencia que explica la observación experimental. Esto prueba que la preferencia conformacional en estas moléculas no tiene origen estereoelectrónico, como lo constata la dependencia angular de la energía total por medio del análisis de orbitales naturales, y como también se ha propuesto en otros trabajos atribuyéndolo a otras contribuciones energéticas.^[3,4]

Abstract

This work presents evidence that the anomeric effect in the O-C-O segment of spiroketals does not have a stereoelectronic origin.^[1] This segment is probably the most representative fragment unit of the anomeric effect, since it is present in carbohydrates, in which the effect was documented and measured for the first time; but this conformational effect also exists in a great number of natural products and synthetic compounds.

This conclusion is attained using a new approach sustained in the quantum theory of atoms in molecules, which enables the study of the origin of conformational preference in dimethoxymethane (DMM) and some spiroketals, used as models that display the anomeric effect. This methodology takes into account the role electron delocalization plays in the conformational effect. This property is rigorously defined in physical terms, through the integration of the Fermi hole density within pairs of basins of topological atoms in a molecule, by dividing the atomic population into its localization and delocalization contributions.^[2]

Accordingly, bonded (Δ_b) and non-bonded (Δ_{nb}) electronic contributions to the localization and delocalization indices are analyzed in order to explain the conformational preference of spiroketals, showing an adequate correlation of this property to the $\cos \theta$ term in the context of Pople's Fourier analysis of the potential energy for the dihedral turn in the O-C bond, as well as defined trends in terms of group delocalization in DMM, showing that the effect does not have a stereoelectronic origin.

It was also found that the most stable conformer in spiroketals is that with the largest bonded and smallest non-bonded delocalization. Even though delocalization between oxygen atoms does not agree with the conformational preference, as would be expected from classical hyperconjugation models, in which it is erroneously accepted that only one component controls the conformational preference, electron localization within rings shows a defined trend that explains experimental observations. This proves that conformational preference in these molecules does not have a stereoelectronic origin as noted from the angular dependence of the total energy by means of the natural orbital analysis, as has been proposed in other works, ascribing it to other energetic contributions.^[3,4]

Glosario

A continuación se presenta la definición de algunos términos y acrónimos empleados en esta tesis.

DMM	dimetoximetano
espirocetal	Compuesto constituido por un cetal cíclico en el cual el carbono de este grupo funcional constituye el átomo en común de dos anillos (carbono espiránico o espiro).
efecto anomérico generalizado	Preferencia para adoptar la conformación <i>gauche</i> (<i>g</i>) sobre la <i>anti</i> (<i>a</i>), en segmentos del tipo C-X-C-X-C, donde X son átomos electronegativos con pares de electrones no enlazados. ^[5,6]
efecto anomérico	Originalmente se definió como la preferencia termodinámica de grupos polares enlazados al C-1 (carbono anomérico) de derivados cíclicos de la glucopiranososa. Es un caso particular del efecto anomérico generalizado.
efecto Perlin	Comportamiento diferenciado, en términos de la constante $^1J_{C-H}$ de los átomos de hidrógeno de un metileno situado en posición alfa respecto a un heteroátomo. Es un fenómeno asociado al efecto anomérico. ^[6,7]
hiperconjugación	Modelo que explica la deslocalización electrónica que se produce empleando enlaces sencillos y no dobles, como sucede en la conjugación, y es producto, de acuerdo con el modelo de orbitales moleculares, de la interacción de un orbital molecular ocupado de alta energía con uno desocupado de baja energía.
DFT	<i>Density Functional Theory</i> . Teoría de funcionales de la densidad.
M05-2X	Dentro de la Teoría de funcionales de la densidad, funcional del tipo meta-GGA parametrizado a partir de información química, apropiado para análisis termoquímicos y cinéticos.
NBO	<i>Natural Bond Orbitals</i> . Orbitales naturales de enlace. Orbitales localizados que describen a la función de onda como la representación más cercana posible a la estructura de Lewis para la densidad electrónica.
energía de delesión	Energía asociada a la eliminación de elementos específicos de la matriz de Fock, para obtener el valor energético de dichas interacciones, en el marco del análisis NBO.
QTAIM	<i>Quantum Theory of Atoms in Molecules</i> . Teoría cuántica de átomos en moléculas.
población electrónica	Número de electrones asociados a un átomo u orbital en particular de una molécula.
CSI	<i>Charge Separation Index</i> . Índice de separación de carga. Suma de los valores absolutos de las cargas atómicas.

I. Introducción

La preferencia conformacional que se observa experimentalmente en una molécula pequeña, es producto de la confluencia de varios factores cuya manifestación combinada favorece una composición conformacional específica. En condiciones determinadas de temperatura, presión, concentración de soluto, composición, disolvente, etc., existe una y solo una composición conformacional que es única, invariante y reproducible. Es por tanto un problema fundamental para la Fisicoquímica establecer la naturaleza de los factores que controlan la conformación.

Aun cuando la publicación de Pople,^[8] en la que se propone la ponderación de los factores dipolares, estereoelectrónicos, y estéricos apareció en los años setentas, hasta ahora el análisis de los términos que pudieran incidir sobre este efecto se ha mantenido prácticamente ignorado y se continúa argumentando con base en un término único, especialmente el estereoelectrónico, como el factor responsable de la estabilidad conformacional. De esto puede ser responsable la aplicación de método de análisis de orbitales naturales de enlace (NBO, Natural Bond Orbital Analysis) cuya popularización desmedida,^[9-12] atiende sólo a uno de los tres términos que propone Pople. En este análisis se define orbital natural, orbital localizado, molécula de Lewis y se establece un procedimiento para determinar la contribución energética de las llamadas interacciones estereoelectrónicas. Aun cuando se ha demostrado que el método NBO no satisface las observaciones experimentales,^[13,1] esta crítica no se ha popularizado y puede tener su origen en la consideración de que este método asigna, como orbitales naturales del oxígeno, uno con elevada contribución del orbital p “puro” (np) y otro con una notable contribución s (ns), en lugar de dos orbitales sp^3 equivalentes.

De cualquier manera, en el intento de trascender las respuestas basadas en orbitales, cuyo sentido físico es cuestionable por no coincidir los resultados de la teoría con las observaciones experimentales, abordamos aquí una nueva aplicación del problema del efecto anomérico con base en conceptos emanados de la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas, con la cual se obtuvieron resultados que aportan elementos que permiten explicar dichas observaciones.

La conformación de los carbohidratos y de varias moléculas hemiacetálicas, naturales o no, muestra preferencia por la posición axial o *gauche* en el segmento $O_{\text{endo-cíclico}}-\text{C}-O_{\text{exo-cíclico}}$, siendo aplicable a sistemas cíclicos así como a sistemas abiertos. El modelo más recurrido para explicar esta preferencia es el estereoelectrónico, en donde se propone que el par electrónico de uno de los

átomos de oxígeno (n_O) se deslocaliza en el orbital sigma de antienlace (σ^*) del enlace contiguo ($n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$), estabilizando el sistema y ocasionando además cambios en la geometría molecular. Sin embargo, día a día se acumulan pruebas que llevan a la conclusión de que el modelo estereoelectrónico, que propone la interacción $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, es de menor importancia o incluso inoperante para explicar la preferencia conformacional en el segmento específico O-C-O;^[3,4] es por esto que resulta relevante evaluar la contribución de la deslocalización electrónica a esta preferencia, y para ello se requiere disponer de una metodología de fácil aplicación e interpretación. En el presente trabajo se tomó como objeto de estudio al dimetoximetano (DMM) y algunos espirocetales modelo, los cuales fueron elegidos para desarrollar la metodología deseada.

La conformación preferida que se observa en cetales y acetales, grupos funcionales presentes en diversos productos naturales biológicamente activos, es la *gauche-gauche* (*g,g*) en el caso del DMM y la bis-diaxial en espirocetales. Para estudiar esta preferencia conformacional, este estudio presenta un nuevo enfoque, donde se analizan tendencias generales para los componentes energéticos atómicos y moleculares, así como los índices de localización y deslocalización, y sus contribuciones electrónicas de enlace (Δ_b) y de no enlace (Δ_{nb}). Así mismo, se definen las contribuciones por grupo de localización electrónica y de polarización, las cuales coinciden con la preferencia conformacional.

Por otra parte, la localización/deslocalización electrónica, definida en el contexto de la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas^[14,15] es capaz de reproducir las observaciones experimentales, mostrando una adecuada correlación de esta propiedad con el término $\cos \theta$ en el contexto del análisis tipo Fourier de Pople.^[1] En este trabajo se propone que la deslocalización electrónica entre átomos electronegativos o la deslocalización total entre átomos no enlazantes, no son las principales contribuciones a la preferencia axial que se observa en los espirocetales. En las moléculas estudiadas, la preferencia conformacional muestra tendencias definidas en términos de la deslocalización por grupos en DMM y en términos de localización anular y de transferencia de carga entre grupos en el caso de los espirocetales. Es así que la deslocalización electrónica puede ser utilizada para evaluar el efecto anomérico, utilizando tan solo unos pocos parámetros, lo cual hace que el método resulte útil en diversos análisis. Por otro lado, se demuestra que el análisis NBO no es riguroso para estudiar este fenómeno.

II. Antecedentes

El efecto anomérico es la preferencia que muestran los sustituyentes electronegativos, cuando se encuentran en posición alfa respecto a un heteroátomo en sistemas cíclicos, por adoptar la posición axial en lugar de la ecuatorial, que es la favorecida en términos estéricos. Pronto se concluyó que tal efecto no es restrictivo de un sistema cíclico, sino que sistemas abiertos o cadenas podían experimentar la preferencia por el conformero *gauche* y no por el *anti*, al igual que en el caso de los conformeros ecuatoriales en el ciclohexano, por razones estéricas. Esto originó término efecto anomérico generalizado, el cual se define como la preferencia para adoptar la conformación *gauche* (*g*) sobre la *anti* (*a*), en segmentos del tipo C-X-C-X-C, donde X son átomos electronegativos con pares de electrones no enlazados.^[5,6]

La tendencia general ha sido explicar la preferencia conformacional observada con base en un único factor, de modo que se invocan efectos estéricos, o se trata de explicar en términos de una manifestación del momento dipolar, o bien por efectos estereoelectrónicos, etcétera; sin tomar en cuenta que la conformación observada es producto de un delicado balance de contribuciones. Un ejemplo de esto es la teoría estereoelectrónica, la cual surgió en un esfuerzo por explicar el patrón geométrico observado en un gran número de moléculas en su estado sólido, la cual tiene su origen en la hiperconjugación.^[16] De acuerdo con este modelo, la estabilización molecular resulta a partir de la deslocalización electrónica ocasionada por los pares de electrones no enlazantes que interactúan con un orbital de antienlace de baja energía ($n_x \rightarrow \sigma^*$). Para que esto suceda, se requiere satisfacer un arreglo conformacional específico, en el cual el par de electrones no enlazantes se encuentre en posición antiperiplanar respecto al orbital de antienlace requerido para la interacción. A este modelo aplicado a los aspectos cinéticos de sustratos reactivos se le conoce como la hipótesis del par libre antiperiplanar (APLH, por sus siglas en inglés).^[17]

Sin embargo, históricamente, el primer modelo que se propuso para explicar la preferencia conformacional, establecía que el conformero observado sería aquél con el momento dipolar más bajo.^[18] Es por esto que, de acuerdo con los autores, la preferencia conformacional es muy sensible al efecto del disolvente;^[16,19] y aun cuando Perrin demostró que los requerimientos geométricos podrían explicarse con el momento dipolar,^[20] el modelo estereoelectrónico aún es muy popular, apoyado por la aplicación del método NBO, el cual sobreestima el efecto hiperconjugativo respecto a otras contribuciones energéticas.

Debido a que el efecto anomérico fue descubierto en carbohidratos,^[18,21] el segmento anomérico más estudiado incluye los átomos de oxígeno: O-C-O. Sin embargo, utilizar el modelo estereoelectrónico en este segmento ha constituido un intenso debate, ya que los pares de electrones no enlazados no corresponden a los dos orbitales idénticos sp^3 del oxígeno, sino que uno de ellos presenta un importante carácter p (n_p), mientras que el otro presenta un fuerte carácter s (n_s).^[13] El problema sobre la naturaleza de los pares libres se origina en los resultados que Laing publicó,^[22] en los que se muestra que el espectro fotoelectrónico del agua contiene cuatro bandas de ionización bien definidas en lugar de dos, lo cual sostiene la no equivalencia de los pares libres.^[6] Esta es la razón por la cual el efecto del par de electrones no enlazados es máxima cuando el ángulo tiene 90° , y no 60° .^[13] Sin embargo, tampoco es posible explicar las cuatro bandas observadas, pues deberían observarse sólo 3 en el modelo de dos orbitales no equivalentes, una para cada par y otra para los enlaces O-H.

Booth, *et al.* estudiaron el equilibrio conformacional del 2-OMe-tetrahidropirano en un intervalo de temperaturas de 143 a 165 K, y encontraron valores experimentales de $\Delta H^\circ \approx 0.0$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = -2.7$ e.u., concluyendo que la preferencia por la conformación axial del grupo metoxilo en el oxano es el resultado de efectos entrópicos. Una interacción estereoelectrónica que impactara la energía libre conformacional, estaría controlada por el término entálpico. Este incluye contribuciones estereoelectrónicas, si el efecto fuera de este tipo, pero también las interacciones con el disolvente.^[23] En términos de estos resultados, nuestro grupo propuso un nuevo modelo, el cual da soporte a esta propuesta basada en la entropía.^[24] Desafortunadamente, en varias publicaciones basadas en aplicaciones de diversos esquemas de partición, ignorando el hecho de que todo resultado teórico debe ser coherente con las observaciones experimentales, se han pasado por alto los resultados de Booth.^[3,25-27] Con base en esto, se espera que las interacciones entre orbitales afecten el término entálpico, y que este término sea predominante en el conformero en el que se favorezcan dichas interacciones (el conformero axial en el caso del pirano). Es por estas razones que el presente trabajo considera un enfoque basado en la deslocalización electrónica molecular total como un factor de estabilización. En este sentido, nuestro grupo de trabajo también publicó un estudio acerca de la contribución de la deslocalización electrónica al efecto anomérico, en el cual se efectuó el análisis NBO del 1,3-dioxano y del 1,3-ditiano sustituidos. Este análisis se sustentó en la comparación de las propiedades de las moléculas hipotéticas de Lewis en las cuales la deslocalización electrónica se suprimió por completo (moléculas en las que los electrones se

encuentran estrictamente localizados en enlaces y en pares electrónicos no compartidos) con las moléculas completamente deslocalizadas, con la característica de que, ambas mantenían la misma geometría molecular.^[28] En este estudio se encontró que el efecto anomérico que muestra el 1,3-dioxano con sustituyentes como F, Cl, SMe, PH₃, y CO₂Me en la posición 2 es de naturaleza estereoelectrónica debido a la intensa contribución de la deslocalización del tipo $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$, mientras que la preferencia conformacional del 1,3-dioxano con sustituyentes en posición 2 como OMe, y NH₂, así como del grupo P(O)Me₂ en 1,3-ditiano no lo es. Esto es así aun cuando se sabe que el método NBO sobreestima las interacciones estereoelectrónicas. Ciertamente existen posturas en favor del método NBO; por ejemplo, Freitas,^[25] sugiere que no hay razón para abandonar el modelo de hiperconjugación, ya que es dominante en el efecto anomérico; sin embargo, el decir que este efecto es siempre es dominante no atiende a lo que se observa.^[13,28]

Recientemente nuestro grupo encontró que la energía total de ciclohexanoides sustituidos podría particionarse en contribuciones energéticas por anillo y por sustituyente, donde la conformación preferida es el resultado de un balance entre éstas.^[29] Independientemente de la naturaleza del sustituyente, en anillos alifáticos de seis miembros, existe transferencia de carga a las regiones localizadas en las posiciones superior e inferior de los anillos (regiones axiales), siendo que los sustituyentes electronegativos pueden estabilizar de mejor manera la carga transferida, lo cual origina la preferencia conformacional.

Sin embargo, no sólo estos resultados indican que la contribución estereoelectrónica es de menor importancia en el segmento anomérico O-C-O; en 2007, al notar la inconsistencia del modelo estereoelectrónico, Mosquera *et al.* propusieron un nuevo modelo, basado en la transferencia de carga de los átomos de hidrógeno, para explicar el efecto anomérico del segmento estudiado.^[30] En concordancia con estas observaciones, Mo, utilizando el método extendido de la función de onda localizada por bloques, encontró pruebas contundentes de que las interacciones hiperconjugativas no son responsables del efecto anomérico y que se puede interpretar de mejor manera en términos de interacciones electrostáticas.^[31] Utilizando el método de la función de onda localizada por bloques (BLW, por sus siglas en inglés), Wang *et al.* ^[3] describieron que para el DMM, las interacciones hiperconjugativas tienen una participación negativa, y que el efecto estérico es responsable del efecto anomérico, o bien que las interacciones electrostáticas permiten una mejor interpretación del efecto.^[31] En otra propuesta, Hasanzadeh, después de analizar tres contribuciones, la deslocalización electrónica, la repulsión de intercambio de Pauli y las

interacciones dipolo-dipolo, concluyó que las conclusiones anteriores acerca del origen del efecto anomérico debería reconsiderarse.^[27] Finalmente, de acuerdo con Bauerfeldt, el efecto anomérico está gobernado por la energía de intercambio.^[26]

Por otra parte, el efecto Perlin,^[32] un fenómeno asociado al efecto anomérico,^[6,7] en donde no resulta esencial la presencia de un par libre para que el efecto se presente, pudiendo tener como átomo aceptor de la carga a un átomo de hidrógeno, de modo que se puede definir como el comportamiento diferenciado de los átomos de hidrógeno de un metileno situado en posición alfa con respecto a un heteroátomo, en términos de la constante $^1J_{C-H}$. Este fenómeno, el cual fue asociado con una interacción hiperconjugativa $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$; no es consecuencia de la deslocalización electrónica, aunque no se puede excluir una pequeña contribución de ésta, lo cual ha llevado a proponer un modelo que explique dicho fenómeno (figura 1).^[13]

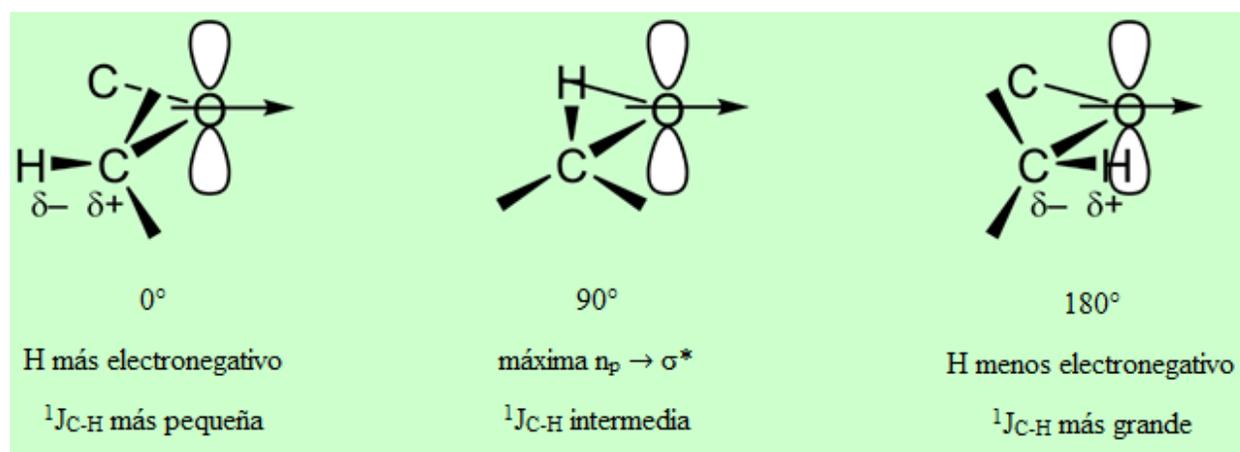


Figura 1. Requerimientos que un modelo debería cumplir para explicar el efecto Perlin.

Como se puede observar en la figura 2, el valor de la constante de acoplamiento como función del ángulo diedro C-O-C-H del etilmetil éter no tiene un punto de inflexión a 60° ni a 90°, ya que el incremento entre 0° y 180° es progresivo. Sin embargo, en la misma figura se puede observar cómo los valores obtenidos de las interacciones np , ns , y la suma de ambas, $np + ns$ cambian (utilizando el procedimiento de deslocalización de orbitales NBO) como función del ángulo diedro descrito, el cual tiene, como es de esperarse, un punto de inflexión a 90°, y no a 60° como lo requiere el modelo estereoelectrónico. En el esquema de Pople, el análisis $^1J_{C-H}$ como función del ángulo diedro, mostró que el término $\cos \theta$ es dominante, y por lo tanto su origen no es estereoelectrónico. Debido a que el modelo propuesto no satisface las observaciones experimentales, se propusieron algunas

condiciones que debería abarcar el nuevo modelo, tales como considerar el momento dipolar y la distribución de carga, como se muestra en la figura 1.^[13]

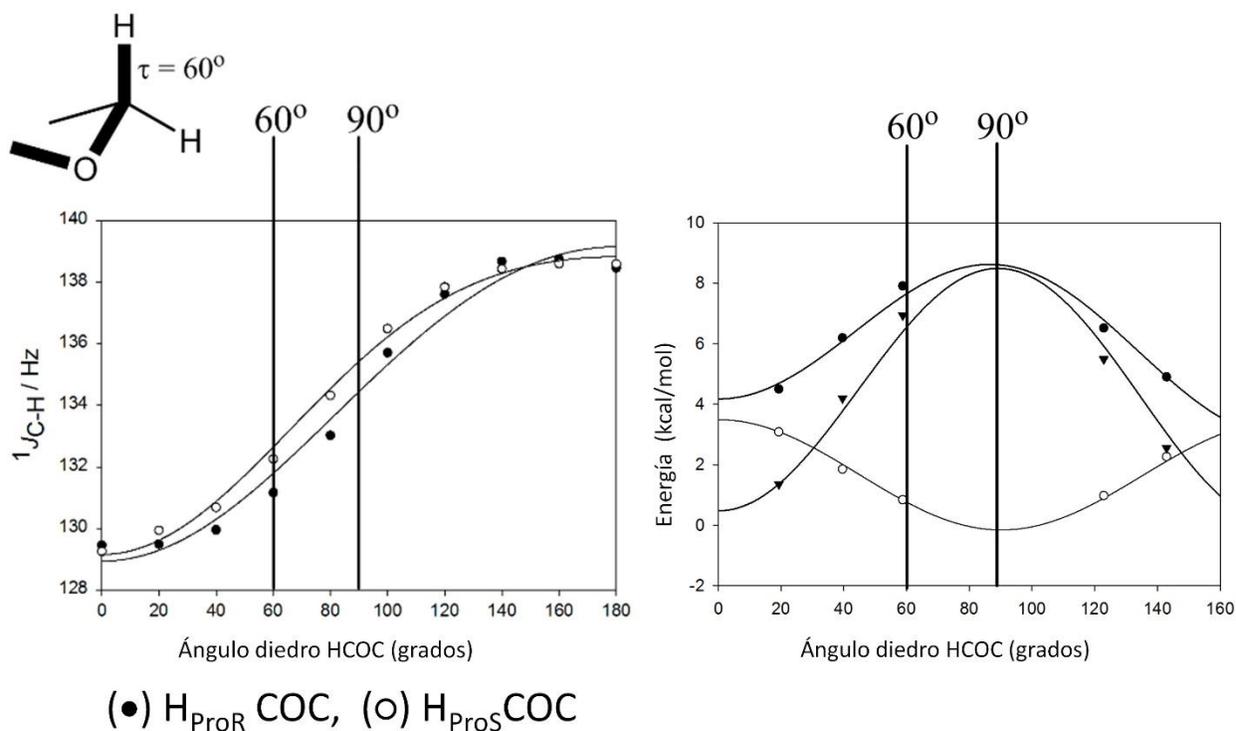


Figura 2. A) Variación de $^1J_{C-H}$ (Hz) con respecto al ángulo diedro H-C-O-C para distintas conformaciones de los hidrógenos pro-*R* y pro-*S* del etil metil éter. B) Dependencia del ángulo diedro H-C-O-C con respecto a las interacciones energéticas $n_p \rightarrow \sigma^*$ (O), $n_s \rightarrow \sigma^*$ (●) y $n_s + n_p \rightarrow \sigma^*$ (▼) en etil metil éter.

A partir de las pruebas mostradas en diversos trabajos como se describió anteriormente, es posible decir que el modelo stereoelectrónico por sí solo resulta inoperante para el primer segmento para el cual el modelo fue propuesto, el segmento C-O-C-X (X=O, H) y siendo éste una parte estructural de los carbohidratos, es fundamental para la química establecer el papel que realmente juega la deslocalización en éste. En la comunidad científica resulta tan relevante este problema conceptual que algunos autores confunden el efecto anomérico con la interacción $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$. Aunado a esto, si se tiene la intención de que cualquier metodología propuesta resulte útil para la química orgánica experimental, dicha metodología debe ser intrínsecamente sencilla y de fácil aplicación. Con base en esto, continuamos en un esfuerzo por comprender el papel de la deslocalización electrónica

total en el efecto anomérico, en este caso, aplicado a la preferencia conformacional del DMM, el segmento modelo más simple; y de espirocetales como sistema modelo, los cuales están constituidos por un cetol cíclico en el cual el carbono de este grupo funcional constituye el átomo en común de dos anillos (carbono espiro), por lo que son compuestos con poca libertad conformacional que permite cambiar las propiedades tanto donadoras comoceptoras de los átomos de oxígeno conforme se cambia progresivamente la geometría, así como los factores estéricos. La idea principal es, por un lado, evaluar la metodología que se está presentando, y por otro, generar índices que sean fáciles tanto de determinar, como de interpretar, y ponerlos al alcance del químico experimental.

Una vez que se ha planteado esto, y conociendo que los espirocetales son un grupo funcional que se encuentra en varios productos naturales biológicamente activos, los cuales se pueden obtener de diversas fuentes, incluyendo insectos, plantas, hongos, organismos marinos y microorganismos, características que los hacen compuestos interesantes para la síntesis y el diseño de medicamentos,^[33] y dado que se ha sugerido que pueden diseñarse fármacos dirigidos de manera selectiva a receptores que podrían participar en el tratamiento de importantes enfermedades,^[34] el estudio de su conformación es un aspecto muy importante de estos estudios.^[35]

Los sistemas dioxaespiro que se encuentran más frecuentemente en la naturaleza, son los 6,6-, 5,6-, 6,7- y 5,5-espirocetales.^[16,36] Algunos datos de productos naturales que tienen actividad biológica importante en diversas enfermedades se muestran en los ejemplos que a continuación se mencionarán y, aunque no son los únicos ejemplos de productos naturales que se han identificado y caracterizado, resultan ser de los más representativos de los espirocetales en cada uno de los sistemas biológicos en los que se han encontrado estas estructuras.^[33]

La estructura que se presenta en la imagen de la figura 3 corresponde a uno de los metabolitos del hongo endofítico *Pestalotiopsis virgatula* que presenta actividad citotóxica contra células HeLa, las cuales son un tipo de células de tejido epitelial cervical utilizado en investigación relativa al cáncer, ya que provienen de una muestra de cáncer cervicouterino.

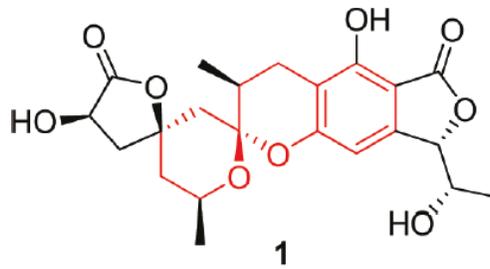


Figura 3. Metabolito de *Pestalotiopsis virgatula*

En la figura 4 se muestra la estructura base de las caliculinas, las cuales son metabolitos de la esponja marina *Discodermia calyx* que presentan potente actividad inhibitoria de proteínfosfatasa, las cuales funcionan como mediadores de la insulina en el metabolismo y participan en la regulación de funciones neuronales.

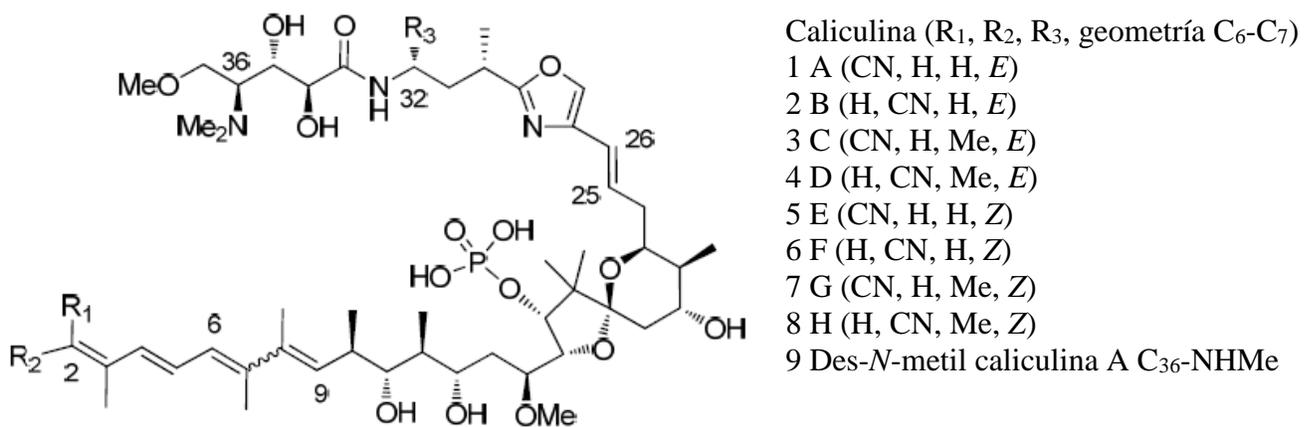


Figura 4. Metabolitos de *Discodermia calyx*

La acortartarina A y B (figura 5) son sustancias aisladas del rizoma de *Acorus tatarinowii* utilizada en la medicina tradicional china para tratar enfermedades del sistema nervioso central y se ha comprobado su actividad antioxidante e inhibitoria de especies reactivas de oxígeno, las cuales ocupan un papel importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.

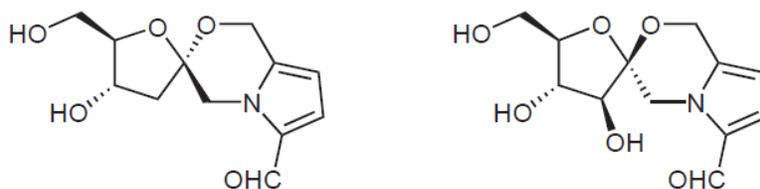


Figura 5. Sustancias activas de *Acorus tatarinowii*

Finalmente, dentro de los productos derivados de insectos, la frontalina (figura 6 A), es un compuesto volátil que juega un importante papel como sistema de comunicación en varias especies de insectos en forma de señales químicas y como feromona de agregación, las cuales al tener la capacidad de congregar a otros miembros de la misma especie, resultan útiles en el área fitosanitaria, por ejemplo para el control de plagas como la del gorgojo descortezador del pino, *Dendroctonus frontalis*, el cual es una especie considerada de las principales plagas en Centro y Norteamérica. Así mismo, se han logrado identificar pequeñas cantidades de espirocetales, como el 2-metil-1,7-dioxaespiro[5.6]dodecano (figura 6 B), el cual es liberado como uno de los componentes volátiles producidos en las glándulas rectales de la abeja solitaria *Andrena haemorrhoa* y de la mosca de la fruta *Bactrocera cucumis*.



Figura 6. A) Frontalina. B) Componente volátil de *Andrena haemorrhoa* y *Bactrocera cucumis*.

La conformación general que se observa en los espirocetales es la bis-diaxial, debido al efecto anomérico que presentan estos sistemas; y esta conformación corresponde a la *gauche, gauche* (g,g) en DMM. Los datos cristalográficos de diversos sistemas con 6,6-, 5,6-, y 6,8- y 6,7-

espoirocetales muestra distancias C-O que varían de 1.414 a 1.440 Å, mientras que el intervalo observado para los ángulos de enlace varía de 105.56 a 111.83°. [37]

Basándose en la disponibilidad en la naturaleza de estas moléculas y en la relevancia del papel del efecto anomérico presente en su estructura básica, en este trabajo se presenta un nuevo enfoque para dar una explicación a las observaciones que se han hecho a este respecto en términos del papel que juega la deslocalización electrónica, tal como se ha definido en el contexto de la teoría topológica de átomos en moléculas. Para este propósito se utilizan los índices de localización y deslocalización electrónica, originados por la teoría de átomos en moléculas y se realiza un análisis conformacional como ha sido propuesto por Pople *et al.*, [8] el cual ha sido empleado en numerosas ocasiones; [13,38,39] y que ha mostrado producir interesantes resultados, útiles para el análisis conformacional. En este trabajo se establece que la localización/deslocalización electrónica juega un papel importante en el arreglo conformacional, partiendo de la alta correlación que muestran estos índices con respecto a las preferencias conformacionales observadas, lo cual no es posible de ser explicado en términos de un análisis del tipo NBO en este caso, siendo la conformación una consecuencia de varios factores y no sólo producto de la hiperconjugación.

III. Metodología

1. Optimización de geometrías

La ubicación inicial de los mínimos locales en la superficie de energía potencial para las moléculas en estudio, se realizó utilizando el programa Hyperchem, el cual emplea dinámica molecular para ubicar a los estados estacionarios en este caso se utilizó el campo de fuerza Amber94, a través de una optimización de tipo Polak-Ribiere.

Una vez obtenidos los mínimos energéticos, se optimizó la geometría de cada uno y se obtuvieron los valores de la energía y frecuencias vibracionales para verificar que se tratase de mínimos en la superficie de energía potencial para cada uno de los sistemas estudiados, así mismo se obtuvieron las funciones de onda, utilizando el programa Gaussian 09 revisión A.1,^[40,41] con el funcional M05-2X. Se empleó la base 6-311++G(2d,2p), que es una base triple ξ (DZ) de valencia dividida que incluye polarización y funciones difusas en los átomos pesados y ligeros.^[42]

El funcional M05-2X es uno de los funcionales desarrollados en Minnesota en 2005. Estos funcionales del tipo meta-GGA están parametrizados a partir de una cantidad importante de información química. El caso particular del M05-2X utiliza el doble del intercambio propio de HF que el método M05 y da buenas aproximaciones a las propiedades químicas para la mayoría de los sistemas químicos, además de ser un funcional recomendado para analizar propiedades cinéticas, termoquímicas y de interacciones no-covalentes.^[43]

La base 6-311++G(2d, 2p) es útil para describir interacciones entre electrones no compartidos,¹⁷ ya que incorpora polarización con dos conjuntos de funciones d (2d) para describir a los átomos pesados y dos conjuntos de funciones p (2p) para describir a los hidrógenos, además de agregar funciones difusas en los átomos pesados y ligeros (++). Es importante considerar que la base utilizada incluya funciones de polarización, pues son necesarias para la aplicación de la Teoría Cuántica de Átomos en Moléculas (QTAIM), ya que la densidad electrónica obtenida debe representar con buena precisión las regiones de enlace en la molécula para poder obtener un buen análisis para la función de onda.

2. Análisis NBO

Debido a que la carga atómica no es un observable mecanocuántico en sentido estricto, se han desarrollado diversos métodos para analizar la función de onda y determinar esta propiedad de los

átomos; y es por esto que toda partición es arbitraria, con un origen teórico. Uno de estos métodos es el análisis de población, el cual trata de determinar el número de electrones asociados a un átomo u orbital en particular, subdividiendo a los orbitales en base al espacio en el que están centrados como se describe a continuación.

El análisis natural de población (NPA), desarrollado por Reed, Weinstock y Weinhold define los orbitales atómicos en una molécula basándose en la función de onda molecular; de esta manera, se obtienen diferentes orbitales atómicos dependiendo del ambiente químico en el que se encuentren estos átomos.^[44-45]

Al integrar la probabilidad de encontrar simultáneamente a dos electrones en dos puntos dados en el espacio, lleva a obtener una función de densidad reducida y los orbitales moleculares que resultan de la matriz de densidad reducida se llaman orbitales naturales, que tienen una ocupación máxima, y que tienen la particularidad de ser elegidos por la función de onda como orbitales óptimos para su propia descripción. De manera análoga, se obtienen los orbitales naturales atómicos (NAOs), los cuales son ortonormales, no sólo dentro de su centro atómico, sino con respecto al resto de las funciones propias en la molécula. La población atómica de cada NAO está dada a partir de los elementos de la diagonal de la matriz de densidad que se forma a partir de los NAOs. Al sumar las poblaciones atómicas de todos los orbitales atómicos (AOs) centrados en un átomo en particular, se obtiene la población atómica natural.

En el marco de esta teoría, un enlace químico localizado se puede definir como un enlace en el que los electrones involucrados son compartidos únicamente por dos núcleos, por lo que se pueden construir híbridos partiendo de los ya mencionados NAOs. A estos orbitales se les llama orbitales naturales de enlace (NBO).

Esta metodología fue implementada por Weinhold y colaboradores^[46] en el programa Gaussian 09,^[40] en donde es posible hacer un análisis NBO completo con la determinación de energías de orbitales, así como el cálculo de los efectos que produce la eliminación de ciertas interacciones entre orbitales, seleccionadas por el propio usuario.

3. Expresión general para curvas de potencial

Se efectuó la optimización parcial de la geometría molecular restringiendo un grado de libertad, en este caso el ángulo diedro que incluye el segmento en estudio relacionado con el efecto anomérico. Para evaluar todos los puntos calculados, los de energía potencial y los de energía de

orbitales *versus* el ángulo diedro de la conformación, se utilizó el programa estadístico R que, empleando un modelo de regresión no-lineal, permite obtener los coeficientes de las series de Fourier correspondientes.^[47]

Estos coeficientes fueron analizados para cada uno de los sistemas estudiados utilizando la interpretación propuesta por Pople y colaboradores,^[8] quienes evaluaron curvas que relacionan la energía de los diferentes conformeros generados por la rotación, con el ángulo de torsión que mantienen los átomos involucrados, a través de series de Fourier finitas que contienen el menor número de términos de orden mínimo que se requieren para darle el número adecuado de puntos críticos a la curva de potencial. Estas expansiones de Fourier tienen la forma general:

$$f(\tau) = A \cos 3\tau + B \cos 2\tau + C \cos \tau + D$$

donde el término independiente es el valor de la ordenada al origen y los coeficientes de ajuste de la ecuación A, B, y C representan efectos físicos, de modo que el término τ considera a las interacciones dipolo-dipolo, el término 2τ involucra a los efectos estereoelectrónicos y el término 3τ constituye el factor estérico, como lo definió Pople.^[8]

Así mismo, se obtuvieron las energías electrónicas asociadas a la deslocalización estereoelectrónica para los orbitales involucrados en dicha deslocalización, tanto de manera individual para los orbitales np y ns como para la suma de ambos orbitales, y las curvas obtenidas también se evaluaron en términos del análisis de Pople.^[8]

Cabe destacar que en el caso de la suma de orbitales, la contribución np+ns se obtiene cuando se eliminan de manera simultánea los dos orbitales en el cálculo NBOdel, de modo que el proceso de eliminar los elementos de la matriz de Fock correspondientes a los orbitales n_s , n_p , y n_p+n_s se realizan de manera independiente, para posteriormente obtener el cambio en la energía total de la molécula debida a efectos de estabilización.

El programa NBO busca sobre todas las formas posibles de colocar los enlaces y pares libres para obtener un patrón de enlace óptimo desde el punto de vista variacional, el cual coloca una ocupación máxima (mayor porcentaje de la densidad electrónica total) en los NBOs principales N/2 de la “molécula de Lewis” (generalmente >99.9% para moléculas orgánicas comunes). Como es de esperarse, el cambio geométrico causado por los cambios en la transferencia de carga cambia la energía total asociada a los dos componentes de la suma de orbitales, y no es posible predecir el

resultado energético de eliminar ambos orbitales a partir de las lesiones individuales n_s y n_p .^[45, 48]

4. Teoría cuántica de átomos en moléculas

Debido a que la teoría cuántica de átomos en moléculas (QTAIM) da la oportunidad de evaluar propiedades atómicas y moleculares definidas a través de la distribución de carga, se decidió aplicar esta teoría para abordar el problema del efecto anomérico. Este análisis topológico se llevó a cabo utilizando el programa AIMAll.^[49]

Esta teoría desarrollada por Richard Bader y colaboradores, plantea una definición del concepto de átomo en una molécula, así como el de transferibilidad de las propiedades de un átomo o grupo de átomos, además de las propiedades de enlace con base en sus propiedades electrónicas, basándose en observables cuánticos como la densidad electrónica $\rho(\mathbf{r})$ y densidades energéticas, en donde es posible obtener una derivación que aplique sólo a una región Ω en el espacio limitada por una superficie que cumpla con la condición de flujo cero en el campo vector gradiente de la densidad de carga para cualquier observable \hat{G} :

$$\nabla\rho(\mathbf{r}) \cdot \mathbf{n}(\mathbf{r}) = 0 \quad \text{para todas las } \mathbf{r} \text{ en la superficie de } \Omega$$

Partiendo de esta información, es posible establecer cómo se comporta cada uno de los átomos en una molécula, así como la población electrónica en los diferentes arreglos conformacionales, estableciendo fronteras entre los átomos y grupos atómicos que constituyen a un sistema. Así, algunas propiedades atómicas como la población electrónica, la carga, el volumen atómico, la energía cinética, la energía atómica total y sus contribuciones energéticas, y otras propiedades como la localización electrónica y la deslocalización entre átomos, y la polarización dipolar y cuadrupolar, se pueden obtener por medio de la integración de propiedades locales en una región atómica, y es gracias a que esta teoría provee un esquema de aditividad de las propiedades atómicas, que es posible evaluar las propiedades de grupos atómicos, equivalentes a los grupos funcionales. Algunas de las propiedades evaluadas en este trabajo se definen más adelante.

La teoría cuántica de átomos en moléculas parte de los postulados de la mecánica cuántica para aplicarlos a sistemas cuánticos abiertos, en donde se demuestra que la partición topológica de las moléculas en cuencas atómicas es esencial para el desarrollo de esta metodología, en donde la

distribución de carga determina la forma y propiedades de objetos micro y macroscópicos; y un solo átomo está definido por medio de la condición de frontera con flujo cero en términos del campo vector gradiente de la densidad de carga.

El promedio de una propiedad O sobre una cuenca atómica Ω , $O(\Omega)$ se calcula a partir de la siguiente ecuación:

$$O(\Omega) = \langle \hat{O} \rangle_{\Omega} = \frac{N}{2} \int_{\Omega} dr \int d\tau' [\Psi^* \hat{O} \Psi + (\hat{O} \Psi)^* \Psi] \quad (1)$$

donde \hat{O} es un operador de un electrón o una suma de operadores de un electrón.

La población electrónica total de un átomo en una molécula se obtiene a partir de la igualdad $\hat{O} = \hat{1}$, quedando:

$$N(\Omega) = \int_{\Omega} \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (2)$$

Mientras que la carga atómica se obtiene sustrayendo $N(\Omega)$ de la carga nuclear Z_{Ω} :

$$q(\Omega) = Z_{\Omega} - N(\Omega) \quad (3)$$

Dentro de la teoría cuántica de átomos en moléculas, las poblaciones electrónicas y cargas se pueden considerar “observables” en el sentido mecanocuántico del término; y aunque éstos no necesariamente son medibles en la práctica, hay evidencia experimental indirecta que da soporte a la naturaleza física de éstos dentro de la teoría.^[50]

Ya que se ha establecido a través de distintos modelos que la transferencia electrónica es un componente importante del equilibrio conformacional, la polarización molecular podría ser un buen descriptor de dicho equilibrio, y una forma de medirla es utilizando el índice de separación de carga (CSI),^[51] que es la suma de los valores absolutos de las cargas atómicas. Es una medida del grado de separación entre las cargas positivas y negativas de una molécula. El CSI se ha utilizado exitosamente como un descriptor en análisis QSAR, *i.e.* como una herramienta predictiva para calcular coeficientes de partición.

El Hamiltoniano para varios electrones con núcleos fijos está dado por:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$$

donde \hat{V} denota al operador de energía potencial completo y la suma de los operadores de energía potencial está dada por la suma de las contribuciones energéticas:

$$\hat{V} = \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn}$$

donde \hat{V}_{en} es la energía de atracción entre la densidad electrónica de cada uno de los átomos y los núcleos de la molécula, \hat{V}_{ee} es la energía de interacción de dos electrones entre cada uno de los átomos y la molécula, y \hat{V}_{nn} es la contribución de cada uno de los átomos en la molécula a la energía de repulsión nuclear de la molécula, de modo que el operador de energía potencial incluye la interacción mutua entre todas las partículas de la molécula.

Las poblaciones electrónicas atómicas y moleculares, $N(A)$ y N , pueden dividirse en dos contribuciones, basadas en la integración de la densidad de intercambio y correlación, ρ_{xc} , para explicar la localización electrónica en el átomo A y la deslocalización con otros átomos en una molécula,^[52] como se muestra en las ecuaciones 4 a 8.

$$\lambda(A) = \sum_{i,j} \eta_i^{1/2} \eta_j^{1/2} S_{ij}(A)^2 \quad (4)$$

$$\delta(A, B) = 2 \sum_{i,j} \eta_i^{1/2} \eta_j^{1/2} S_{ij}(A) S_{ij}(B) \quad (5)$$

$$\Delta(A) = \frac{1}{2} \sum_{A-B} \delta(A, B) + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} \delta(A, B) = \Delta_b(A) + \Delta_{nb}(A) \quad (6)$$

$$N(A) = \lambda(A) + \frac{1}{2} \sum_{A-B} \delta(A, B) + \frac{1}{2} \sum_{A \neq B} \delta(A, B) = \lambda(A) + \Delta(A) \quad (7)$$

$$N = \sum_A N(A) = \sum_A \lambda(A) + \sum_A \Delta(A) = \lambda + \Delta = \lambda + \Delta_b + \Delta_{nb} \quad (8)$$

En estas definiciones, η_i y η_j denotan los números de ocupación de los orbitales naturales ϕ_i y ϕ_j , y $S_{ij}(A)$ es la integral de traslape de ϕ_i y ϕ_j dentro de la cuenca del átomo A. Los índices de localización y deslocalización de las ecuaciones 4 y 5, respectivamente, son exactos solo para un determinante de Slater y aproximados para los métodos correlacionados.^[53] $\lambda(A)$ da una medida del número de electrones localizados en dicho átomo, mientras que $\delta(A,B)$ representa el número de electrones que comparten dos átomos diferentes, A y B, los cuales no necesariamente se encuentran enlazados en la molécula. La deslocalización electrónica también puede dividirse en dos contribuciones, *i.e.*, de enlace (Δ_b) y de no-enlace (Δ_{nb}), cuando la deslocalización es entre átomos enlazados (*i.e.* que comparten una trayectoria de enlace, indicada por A-B en la ec. 6) y no enlazados, respectivamente. Los índices de localización y deslocalización conforman las poblaciones electrónicas atómicas y moleculares, de acuerdo con las ecuaciones 7 y 8.

También es posible determinar la localización y deslocalización anular entre grupos funcionales. La localización por grupos $\lambda(G)$ se obtiene como una suma de los índices de localización y deslocalización de cada uno de los átomos que constituyen a un grupo, y la deslocalización entre grupos, se obtiene sumando los índices de deslocalización entre átomos de diferentes grupos como sigue:^[12]

$$\lambda(G) = \sum_{A \in G} \lambda(A) + \sum_{A, B \in G, A \neq B} \delta(A, B) \quad (9)$$

$$\delta(G, H) = \sum_{A \in G, B \in H} \delta(A, B) \quad (10)$$

Aun cuando no hay una conexión sencilla entre el índice de deslocalización y la estabilidad energética, el punto de enlace teórico radica en la densidad de intercambio y correlación. Dentro del análisis topológico de la estructura electrónica, la energía de intercambio y correlación entre átomos en una molécula, $V_{xc}(A, B) = \int_A \int_B \rho_{xc}/r_{12} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2$, está asociada a las contribuciones covalentes a su enlace químico. Una expansión multipolar de $V_{xc}(A, B)$ tiene un término inicial que es proporcional a $\delta(A, B)/R$, siendo R la distancia internuclear.^[50,54] Este resultado permite discutir las preferencias conformacionales en términos de propiedades de la distribución electrónica, como puede ser el índice de deslocalización.

5. Sistemas estudiados

En el análisis que se llevó a cabo en el presente trabajo se consideraron dos segmentos de DMM (figura 7), uno que corresponde al grupo metoxilo, el cual se nombró A, y que rota sobre el fragmento metoximetilo. Para el grupo B, se consideraron dos arreglos, el *anti* (ángulo C-O-C-O de 180°), el cual es análogo a los conformeros ecuatoriales en sistemas anulares; y el arreglo *gauche* (ángulo de 60°), que corresponde a los conformeros axiales. El fragmento A podía rotar 360°, optimizando el resto de las variables sólo cada 10°.

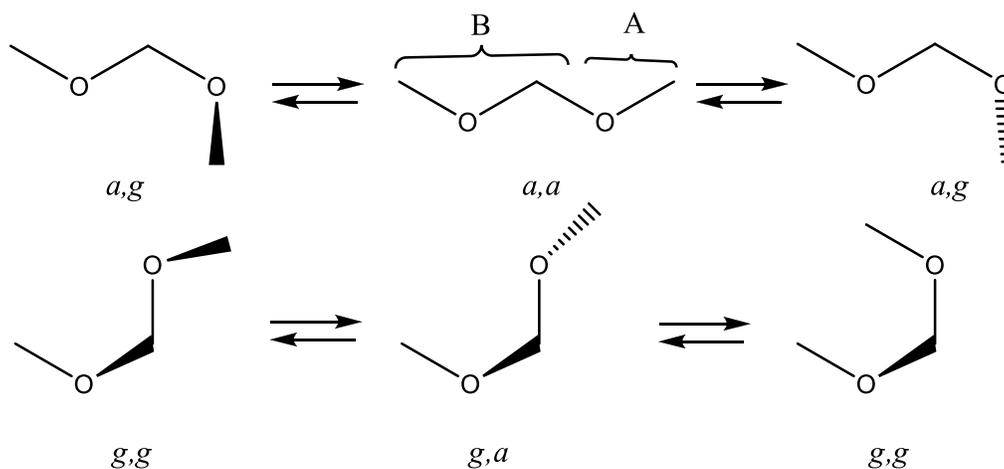


Figura 7. Conformeros de dimetoximetano.

La figura 8 muestra los espirocetales estudiados en el presente trabajo, 1,7-dioxaespiro[5.n+1]alcanos, en donde n es el número de átomos de carbono que forman el anillo que contendrá un número variable de metilenos y que va de 1 a 5. Un anillo de tetrahidropirano, se considerará el anillo base (rA), el cual estará fusionado con un anillo sustituyente de $n+3$ miembros (rB). Los átomos en rojo corresponden al anillo A, que será considerado en este trabajo como el anillo base, y los átomos en negro corresponden al anillo B, que es el anillo variable. En una primera fase del proyecto, se encontraron los datos cristalográficos de espirocetales, los cuales tienen los siguientes códigos de referencia conforme a la base de datos estructurales de Cambridge (CSD, por sus siglas en inglés): CADHAQ, DESNEU, DICDUO, JARHAM, JARHEQ, PAMHAN, PAMHER, PAMHOB, QANNUP, RIZAU, RIZSEY, RIZSIC, TERDOK, TERDUQ, TERWES, HUXLAO, NURVUS; y estas estructuras se utilizaron como base para localizar los conformeros más estables correspondientes a la serie de espirocetales a estudiar.^[55] Los

conformeros de cada estructura se optimizaron completamente a un nivel de teoría M05-2x/6-311++G(2d,2p) utilizando el programa Gaussian 09 revisión A.1.^[40] Las propiedades atómicas se calcularon dentro de la teoría cuántica de átomos en moléculas utilizando el programa AIMAll.^[49] Las geometrías obtenidas en estos cálculos se compararon con los datos cristalográficos mencionados previamente, encontrando diferencias promedio de 0.02 Å para las distancias de enlace C_S-O_B, y de 2.51° para los ángulos O_A-C_S-O_B, lo cual respalda la aplicación de la metodología.

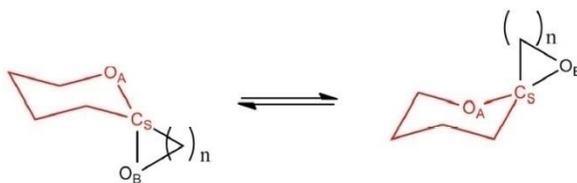


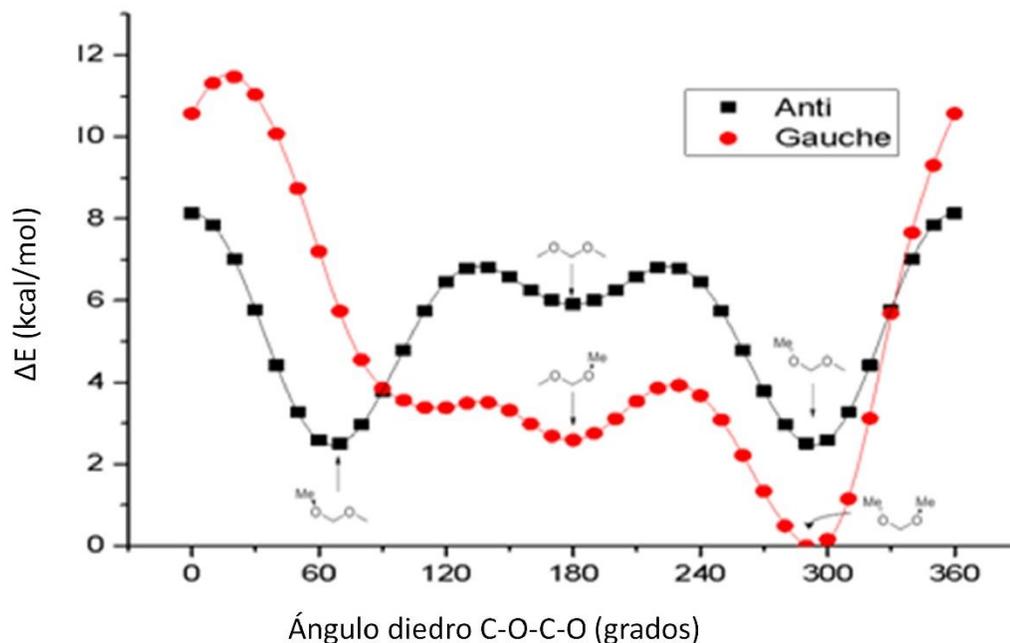
Figura 8. (1,7)-Dioxaespiro[5.*n*+1]alcanos, donde *n*=1,2,3,4,5. Los átomos en rojo corresponden al anillo A, y los átomos en negro corresponden al anillo B.

VI. Resultados y Discusión

1. Dimetoximetano

Para determinar el papel que juegan los pares electrónicos no compartidos del oxígeno en la preferencia conformacional del segmento O-C-O, y para establecer la pertinencia del modelo estereoelectrónico expresado a través de la interacción hiperconjugativa $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, se estudió de manera inicial al dimetoximetano (DMM, figura 7).

Para analizar el comportamiento del DMM se utilizó el método NBO, el cual es considerado como el método ideal para estudiar este tipo de interacciones.^[56,57] Aunque el método NBO ha resultado exitoso en diversos estudios,^[9-12] en el caso del análisis previo sobre el papel que juegan los pares libres del átomo de oxígeno en el efecto Perlin, no dio buenos resultados.^[13] El perfil energético para los resultados obtenidos de este sistema, así como su correspondiente ecuación de ajuste se muestra en la figura 9.



$$E_{\text{anti}} = 5.368 - 0.503\cos(\theta) + 1.630\cos(2\theta) + 1.657\cos(3\theta)$$

$$E_{\text{gauche}} = 4.683 + 2.755\cos(\theta) + 2.079\cos(2\theta) + 1.295\cos(3\theta) + 1.848\sin(\theta) + 1.886\sin(2\theta)$$

Figura 9. Evolución de la energía electrónica respecto a la rotación del ángulo diedro C-O-C-O en dimetoximetano y su ajuste en términos de una serie de Fourier.

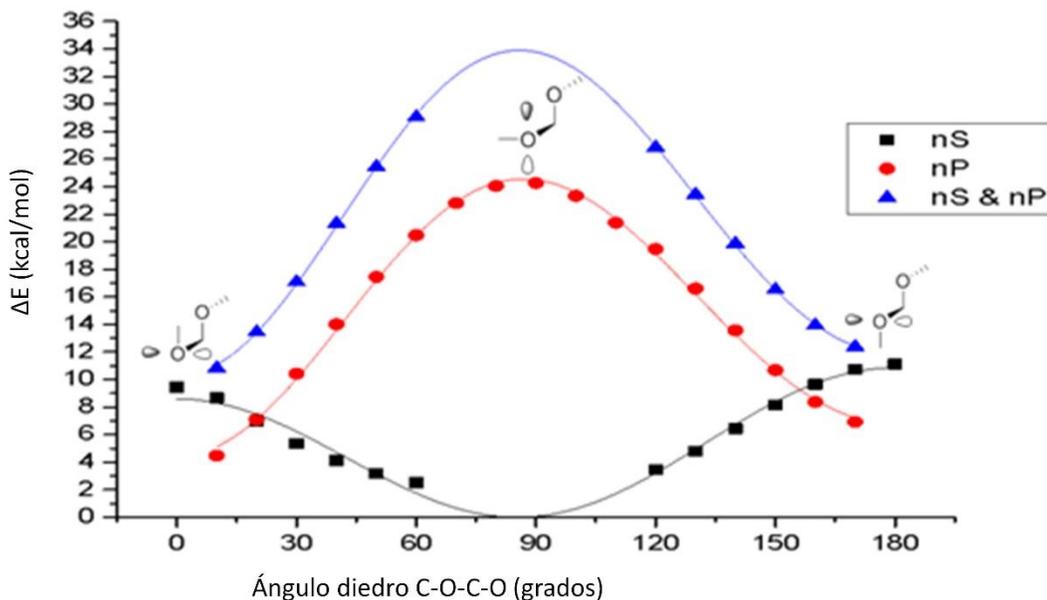
Como se puede observar, y de manera análoga al perfil de energía del 2-metoxitetrahidropirano,^[24] el conformero *g,g*, en el cual los grupos metilo se encuentran próximos uno al otro, no cae en un mínimo en la curva de potencial, en cambio, se ubica en una sección descendiente de la curva la cual lleva al conformero *a,g*; siendo el otro conformero el *a,g* aquel en el que los grupos metilo se encuentran más alejados entre sí, el que es un mínimo. En el caso del conformero *anti*, la curva es simétrica, y los mínimos profundos corresponden a los conformeros *g,a*.

De acuerdo con Pople^[8,58,59] la evolución energética muestra un balance entre los tres términos.^[38] Para el conformero *anti*, la energía depende en gran medida de los términos $\cos(2\theta)$ y $\cos(3\theta)$, mientras que para el conformero *gauche*, depende de los términos $\cos(\theta)$ y $\cos(2\theta)$. Debido a la falta de simetría de la función de energía del conformero *gauche*, surgen diferentes términos del $\sin(n\theta)$. De aquí que la pregunta inmediata a responder sería cuál es el papel de las interacciones $n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, $n_s \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ y $n_{s+n_p} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ en la estabilidad molecular, dado el hecho de que el orbital n_p es mejor donador de electrones que el orbital n_s por contener mayor energía.

La figura 9 muestra la energía electrónica de los conformeros de DMM respecto a la rotación del ángulo diedro C-O-C-O y es fácil ver en esta gráfica que los puntos de inflexión se encuentran a 60° y a 300° , conforme a lo que propone el modelo estereoelectrónico. Por su parte, la figura 10 muestra la energía asociada a la deslocalización estereoelectrónica $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, evaluada utilizando un análisis NBO, la cual ocurre a 90° y no a 60° , como se esperaría, pues no refleja la preferencia conformacional que se mostró en la figura anterior.^[47]

Un aspecto que debe considerarse es que, de acuerdo con el análisis NBO, los pares libres del oxígeno no son equivalentes; ya que uno tiene un importante carácter *p* (99.9%), mientras que el otro incluye un 30% de carácter *s* y un 70% de carácter *p*.

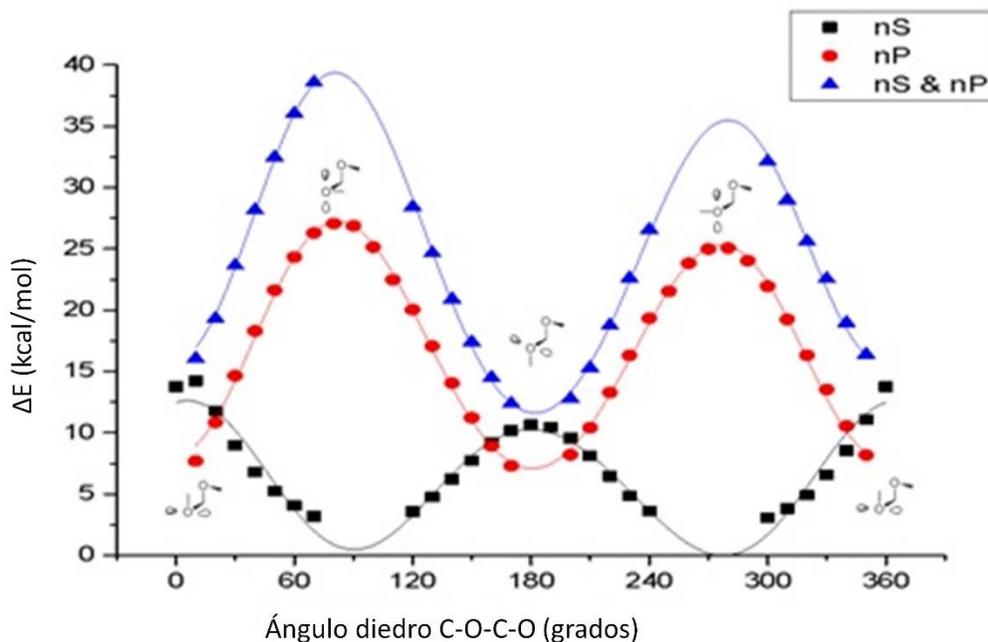
La figura 10 muestra la evolución de la energía para las interacciones $n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (●) $n_s \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (◆) and $n_{s+n_p} \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (▲) con respecto al ángulo diedro que se forma con el segmento fijo en el arreglo *anti*.



$$\begin{aligned}
 n_s \rightarrow \sigma^*_{C-O} & \quad E = 4.894 - 1.245\cos(\theta) + 4.831\cos(2\theta) + 0.109\cos(3\theta) \\
 n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O} & \quad E = 15.055 - 0.333\cos(\theta) - 9.444\cos(2\theta) - 0.827\cos(3\theta) \\
 n_s+n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O} & \quad E = 22.416 + 0.229\cos(\theta) - 11.360\cos(2\theta) - 1.026\cos(3\theta)
 \end{aligned}$$

Figura 10. Evolución de las interacciones $n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (●) $n_s \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (◆) y $n_s+n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (▲) respecto a la rotación del enlace O-C-O-C para los conformeros *anti*, y su ajuste en términos de Fourier.

Como es de esperarse, debido a la naturaleza electrónica de la interacción, los ajustes de las curvas establecen que el término que depende de $\cos(2\theta)$ es el dominante; sin embargo, como se ha descrito para el efecto Perlin,^[13] la contribución más grande para n_p y n_s no ocurre a 60° tal como lo requiere el modelo stereoelectrónico, sino a 90° , el cual es un ángulo en el que la interacción n_p es máxima y la interacción n_s es mínima. A 60° no hay puntos de inflexión en las curvas, sino que se encuentra como un valor más dentro de la misma tendencia, y como se observa en la figura 11 sucede lo mismo en el conformero *gauche*. El modelo stereoelectrónico no se satisface.



$$\begin{aligned}
 n_s \rightarrow \sigma^*_{C-O} & \quad E = 5.849 + 0.496\cos(\theta) + 5.518\cos(2\theta) + 0.607\cos(3\theta) + \\
 & \quad 0.477\sin(\theta) + 0.700\sin(2\theta) + 0.328\sin(3\theta) \\
 n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O} & \quad E = 16.759 + 1.568\cos(\theta) - 9.211\cos(2\theta) - 1.115\cos(3\theta) + \\
 & \quad 0.900\sin(\theta) + 0.290\sin(2\theta) + 0.004\sin(3\theta) \\
 n_s+n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O} & \quad E = 25.222 + 3.625\cos(\theta) - 11.497\cos(2\theta) - 1.536\cos(3\theta) + \\
 & \quad 1.817\sin(\theta) + 0.106\sin(2\theta) - 0.122\sin(3\theta)
 \end{aligned}$$

Figura 11. Evolución de las interacciones $n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, (\bullet) $n_s \rightarrow \sigma^*_{C-O}$, (\blacklozenge) and $n_s+n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ (\blacktriangle) con la rotación del enlace O-C-O-C de los conformeros *gauche*, y su ajuste en términos del análisis de Fourier.

La figura 11 muestra la evolución de la energía para las interacciones estereoelectrónicas del conformero *gauche*, asociada a la rotación del ángulo diedro correspondiente.

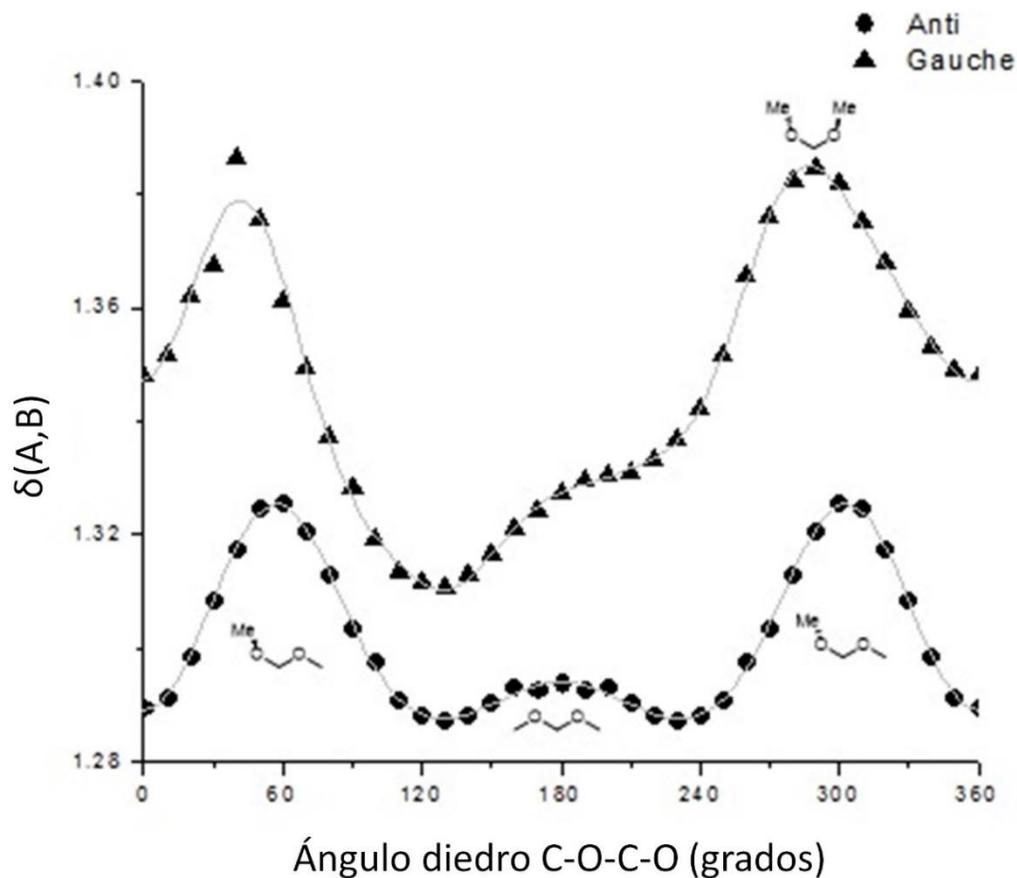
Para cada tipo de deslocalización en los dos grupos de conformeros, los valores para los coeficientes del término $\cos 2\theta$ son similares y dominantes como se espera a partir de la interpretación de Pople. El método NBO separa la contribución estereoelectrónica de manera satisfactoria. Si la interacción estereoelectrónica $n_o \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ fuera dominante, la geometría observada en el segmento C-O-C-O sería cercana al menos a 90° y no a 60° como sucede. En este

punto, sí tiene cierta contribución $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$, pero no es dominante, (Ver figura 7, el valor a 60° es más pequeño que el valor a 90°). En este sentido, la geometría que el análisis NBO confirma, no explica la conformación observada experimentalmente. En cualquier caso, la deslocalización electrónica no es máxima a 60° ; esto es, las interacciones $n \rightarrow \sigma^*$ no controlan la conformación molecular como se cree comúnmente.

Aunado a esto, es posible observar en las figuras 10 y 11 que la contribución del orbital n_p es mayor que la contribución n_s debido a que el orbital n_p tiene mayor energía y simetría. Adicionalmente se observa que la interacción conjunta $n_s+n_p \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ tiene una menor energía con respecto a la obtenida para la contribución n_p por sí sola. Esto se debe a la disminución en la energía variacional asociada a la eliminación de ambos orbitales, siendo posible suponer que la interacción asociada a la suma de orbitales es más parecida a la curva correspondiente a n_p y no a la curva para n_s debido a que el orbital n_p es un mejor donador de electrones que el orbital n_s , siendo este orbital aún mejor donador cuando es paralelo al orbital σ^*_{C-O} , lo cual ocurre cuando el ángulo es de 90° . El orbital n_s resulta menos eficiente que el orbital n_p , además de encontrarse paralelo al orbital σ^*_{C-O} cuando el ángulo es cero, de modo tal que la curva para la deslocalización conjunta n_s+n_p es el producto de ambos efectos, capacidad donadora y relación geométrica.

Para comprender mejor todos estos hechos, se efectuó la evaluación de la deslocalización electrónica definida en términos del agujero de Fermi, en el contexto de la teoría topológica de átomos en moléculas como se describió con anterioridad. Como es de esperarse, la deslocalización correspondiente al conformero que mantiene la disposición *gauche* en el fragmento B (figura 7) tiene una deslocalización electrónica mayor que el que mantiene la conformación *anti* del fragmento; recordando que el valor del conformero *a,g* es similar en ambas curvas (ver figura 12). Los puntos mínimos en la deslocalización corresponden a los conformeros eclipsados, mientras que los puntos máximos corresponden en todos los casos a los conformeros alternados, siendo el máximo con menor deslocalización el conformero *a,a*, seguido por el *g,a*. Los valores máximos de deslocalización corresponden a los conformeros *g,g*, independientemente de la orientación de los grupos metilo, y se presentan a 60° y a 300° , lo cual corresponde completamente con la observación experimental. La deslocalización en el conformero *a,g* es máxima en el segmento B con la conformación *anti*, lo cual también se encuentran a 60° y a 300° .

Aún más relevante que lo descrito anteriormente resulta el hecho de que la ecuación que se ajusta al arreglo *gauche* está controlada por el término $\cos(\theta)$, justo como se observa para el efecto Perlin. El conformero *anti* está controlado por el término $\cos 3\theta$, seguido muy de cerca del término $\cos \theta$, siendo menor la contribución $\cos 2\theta$. De esta forma, la deslocalización electrónica, definida en términos de la teoría de Átomos en Moléculas (Ecuaciones 1-5), parece ser la responsable de la conformación observada.



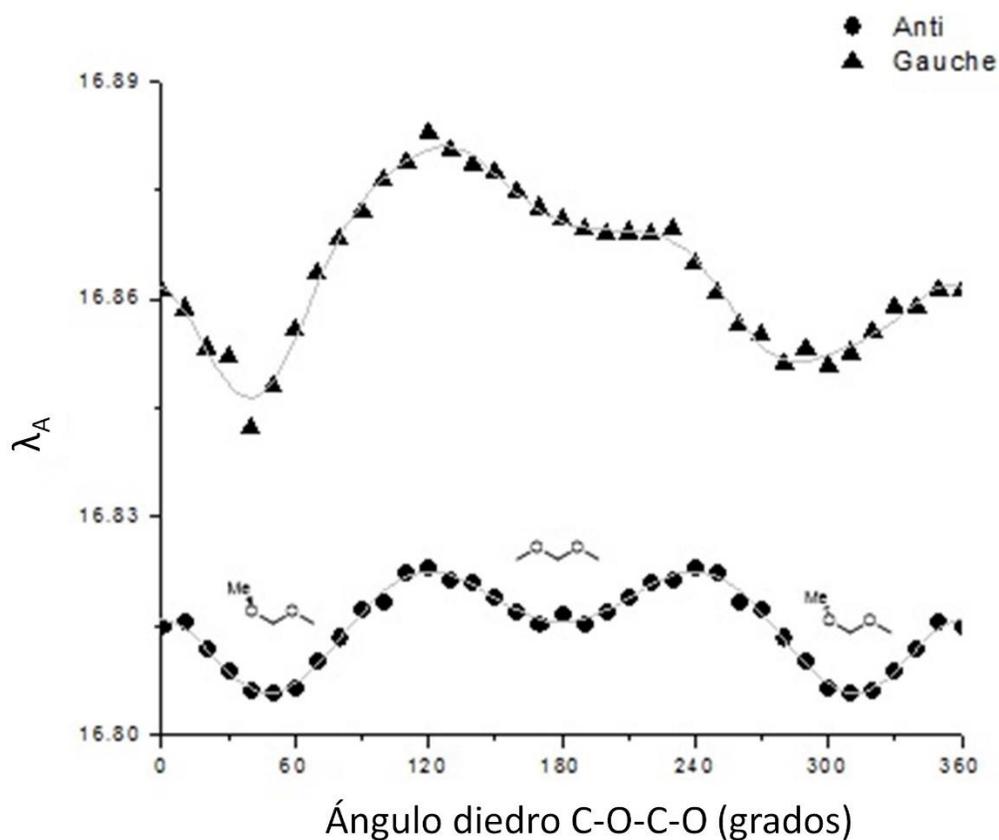
$$\text{Anti: } \delta(A, B) = 1.301 - 0.011 \cos(\theta) - 0.007 \cos(2\theta) - 0.013 \cos(3\theta); r^2=0.9973$$

$$\text{Gauche: } \delta(A, B) = 1.347 + 0.023 \cos(\theta) - 0.006 \cos(2\theta) - 0.012 \cos(3\theta) - 0.015 \sin(\theta) + 0.006 \sin(2\theta) + 0.008 \sin(3\theta); r^2=0.9908$$

Figura 12. Deslocalización entre los fragmentos A y B con respecto a la evolución del ángulo diedro CO-CO.

En este análisis por fragmentos, y manteniéndolos tal y como fueron definidos, en la figura 13 se presenta la localización electrónica del fragmento A. Como se espera, la localización de la

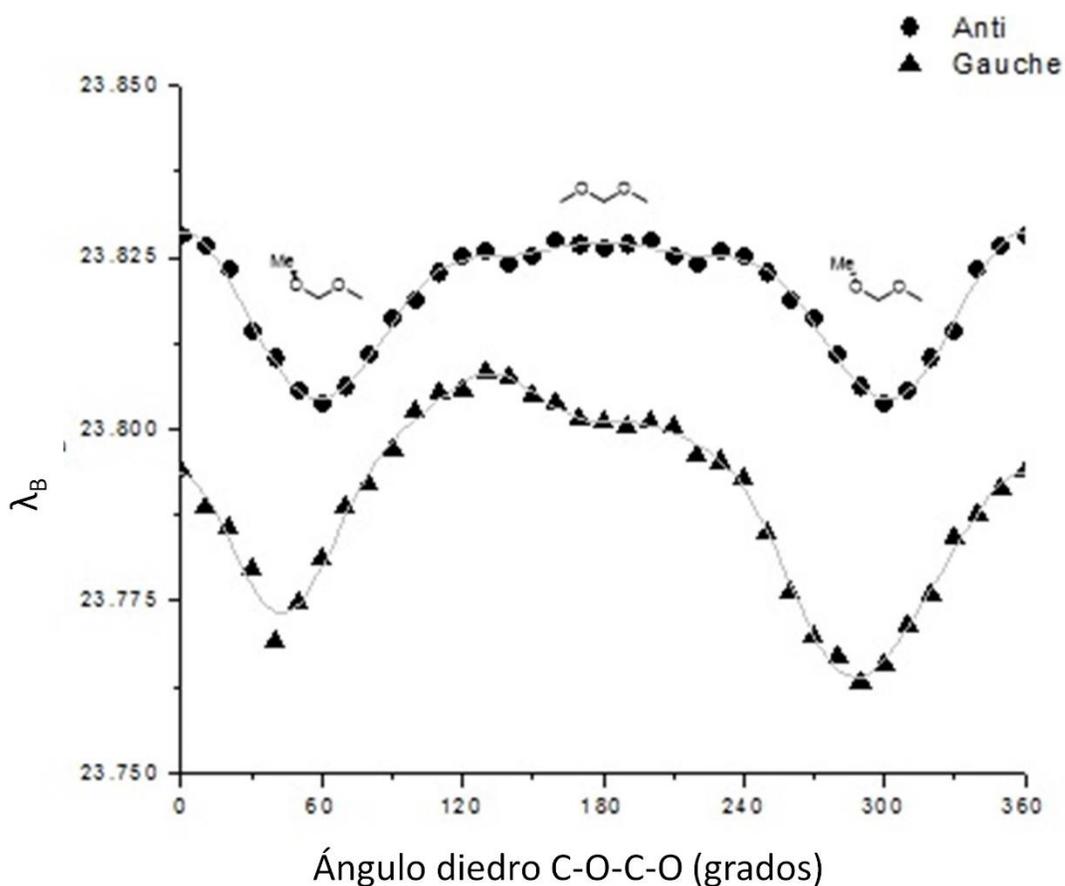
densidad electrónica de este fragmento sigue la tendencia inversa respecto a la deslocalización de la figura 12 y que se discutió previamente, siendo ésta máxima en los conformeros eclipsados y mínima en los conformeros *gauche*, en los cuales, aparentemente, la deslocalización controla la conformación. Mientras que en el fragmento A, la localización en el arreglo *anti* es mayor que en el arreglo *gauche*, en el fragmento B la tendencia es inversa, la localización en el arreglo *anti* es mayor que en el arreglo *gauche*. La localización en el fragmento A está controlada por los términos $\cos(\theta)$ y $\cos(3\theta)$ en el conformero *anti*, y por el término $\cos(\theta)$ en el conformero *gauche*. La contribución del término $\cos(2\theta)$ es mucho menor. En el caso del fragmento B, para el conformero *anti* los tres términos muestran una participación parecida, mientras que para el conformero *gauche* el término $\cos(\theta)$ es dominante, como se puede apreciar en las figuras 13 y 14.



$$\text{Anti: } \lambda_A = 16.815 - 0.0055 \cos(\theta) - 0.0007 \cos(2\theta) + 0.0052 \cos(3\theta); r^2=0.9784$$

$$\text{Gauche: } \lambda_A = 16.864 - 0.0108 \cos(\theta) + 0.0007 \cos(2\theta) + 0.0050 \cos(3\theta) + 0.0058 \sin(\theta) - 0.0043 \sin(2\theta) - 0.0034 \sin(3\theta); r^2=0.9758$$

Figura 13. Evolución de la localización electrónica de los fragmentos *gauche* y *anti* (fragmento B) con respecto a la rotación del grupo metoxi (fragmento A).



Anti: $\lambda_B = 23.819 - 0.0060 \cos(\theta) + 0.0062 \cos(2\theta) + 0.0070 \cos(3\theta)$; $r^2=0.9858$

Gauche: $\lambda_B = 23.789 - 0.0121 \cos(\theta) + 0.0061 \cos(2\theta) + 0.0073 \cos(3\theta) + 0.0090 \sin(\theta) - 0.0019 \sin(2\theta) - 0.0046 \sin(3\theta)$; $r^2=0.9866$

Figura 14. Evolución de la localización electrónica del fragmento B con respecto a la evolución del ángulo diedro CO-CO.

Finalmente, la evolución de la carga atómica de los átomos de oxígeno de cada fragmento se muestra en las figuras 15 y 16. Como se puede observar, estos átomos adquieren carga en los conformeros alternados y ésta es mayor cuando los arreglos conformacionales son *gauche*.

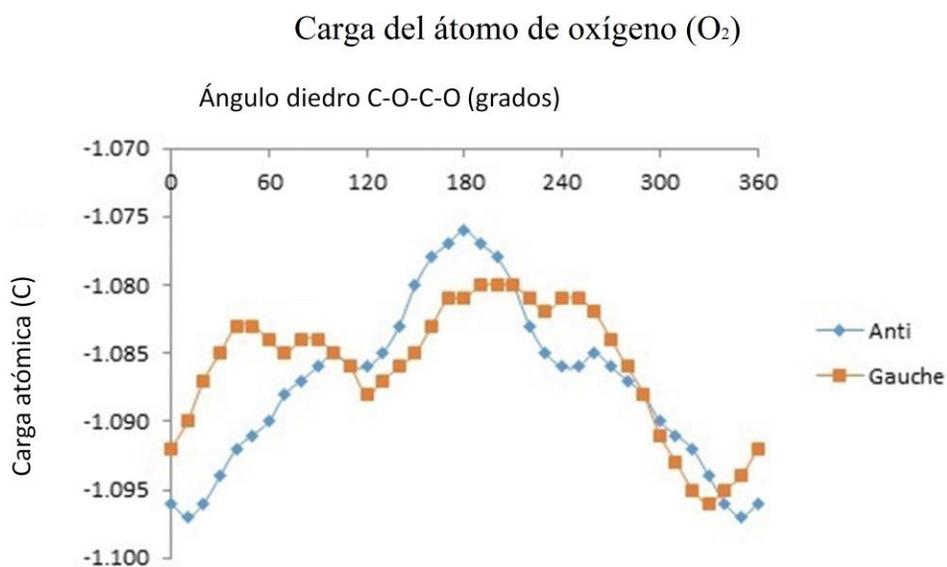


Figura 15. Evolución de la carga atómica del oxígeno (O₂).

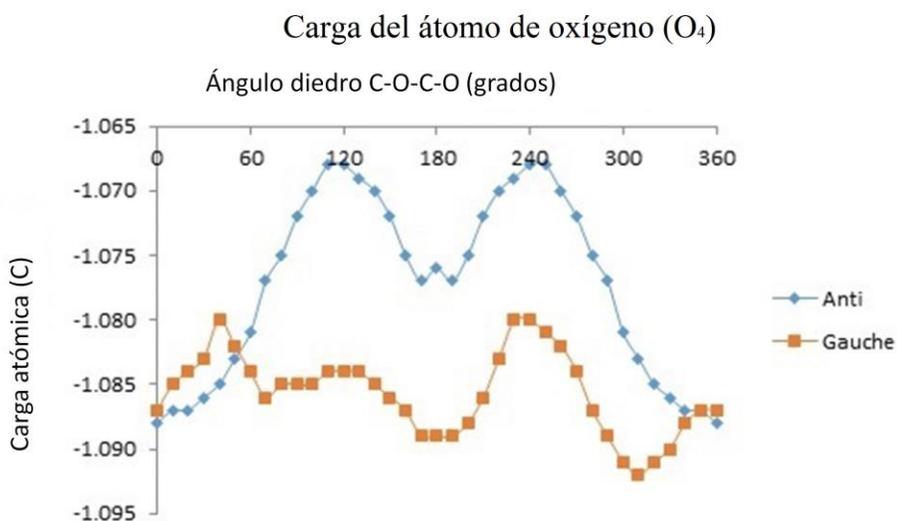


Figura 16. Evolución de la carga atómica del oxígeno (O₄).

Así mismo, se puede observar que la carga del átomo O₂ (figura 15) es similar en los dos conformeros. El cambio de carga es más importante en el conformero *anti*. Para el oxígeno 4, O₄, la carga del conformero *gauche* es similar al de O₂, pero los cambios que se traducen en la

preferencia conformacional suceden en el conformero *anti*. A mayor pérdida de carga, menor estabilidad.

2. *Espirocetales*

A partir de estos resultados obtenidos para el dimetoximentano, en donde las observaciones no corresponden a lo establecido por la teoría para los conformeros *anti* y *gauche* (ver figura 7), resulta fundamental generar un índice que permita establecer el papel de la densidad electrónica en la estabilidad molecular. Para corroborar si la metodología que generó los datos observados para el DMM se puede aplicar a otros segmentos anoméricos, se deben llevar a cabo estudios adicionales que permitan determinar si es posible hacer una generalización o no. En este sentido, se eligió una serie de espirocetales, por ser un sistema de prueba apropiado, como se indicó en la introducción de este trabajo. Los mínimos generados para cada elemento de la serie de espirocetales se muestran en las imágenes que se presentan en la figura 17. Cabe mencionar que la numeración utilizada en la nomenclatura del presente proyecto no corresponde a la que indica la IUPAC, sin embargo, para facilidad de identificación de los átomos a lo largo de la serie de espirocetales, se iniciará siempre la numeración en el anillo base (anillo de pirano, el cual contiene al carbono espiro) independientemente de si éste corresponde al anillo más pequeño o no.

Una vez obtenidos los conformeros más estables de los espirocetales axial y ecuatorial de la serie a estudiar, se procedió a realizar el análisis topológico correspondiente, identificando los átomos que están directamente involucrados en el efecto anomérico presente en los espirocetales de la serie, obteniendo los resultados que se muestran a continuación. Es importante mencionar que se obtuvieron los valores de todos los parámetros para los dos conformeros mencionados, restando los valores de los conformeros axiales a los valores de los conformeros ecuatoriales. En ciertos análisis se obtuvieron los valores tanto para el anillo base como para el anillo sustituyente por separado, comparándolos con los del correspondiente conformero, ya sea axial o ecuatorial, respecto al caso con menor número de metilenos en el anillo sustituyente. Dichas diferencias se realizaron de manera consistente para evaluar el cambio en cada uno de los parámetros analizados para el carbono anomérico del espirocetal en cuestión.

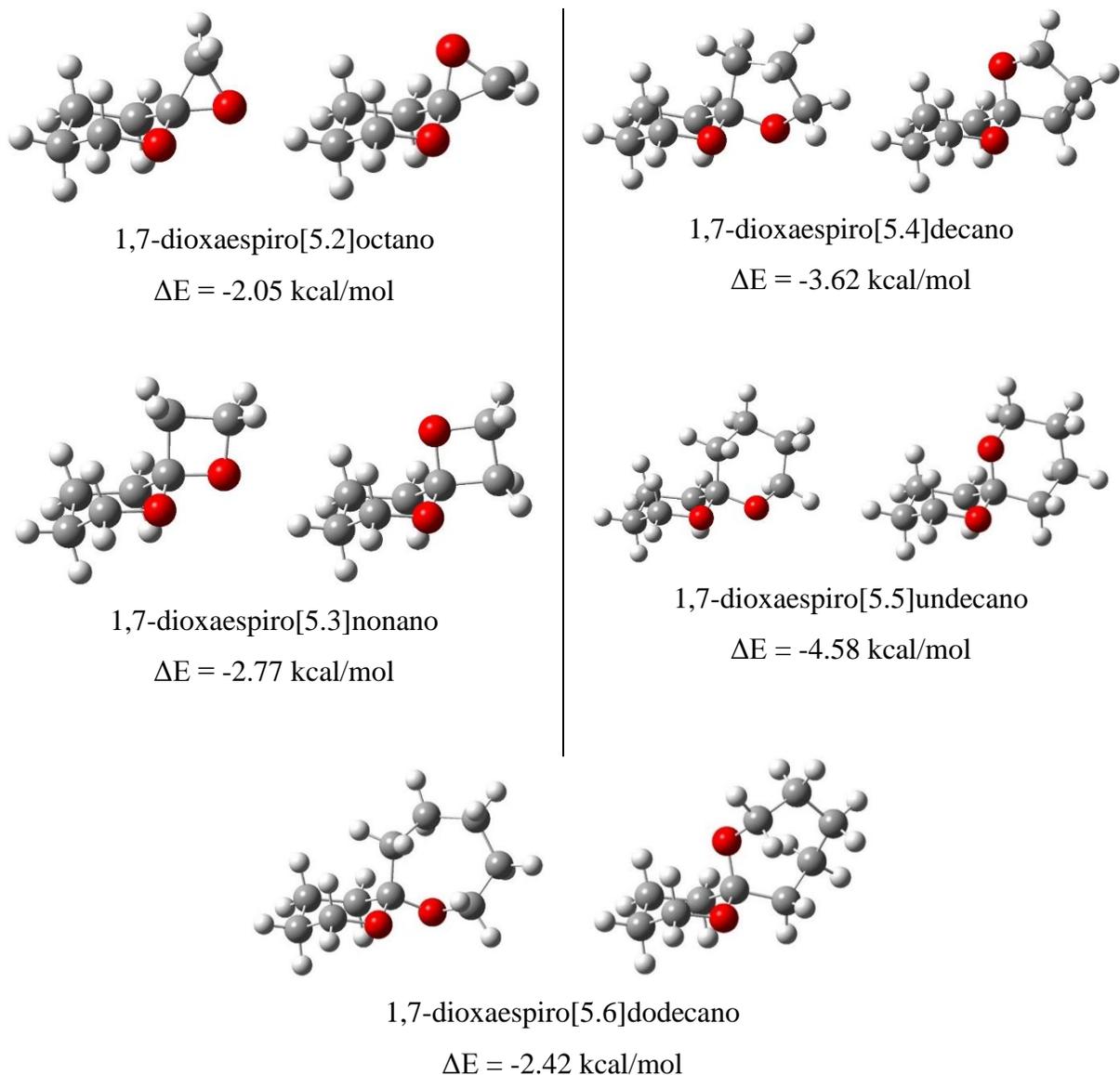
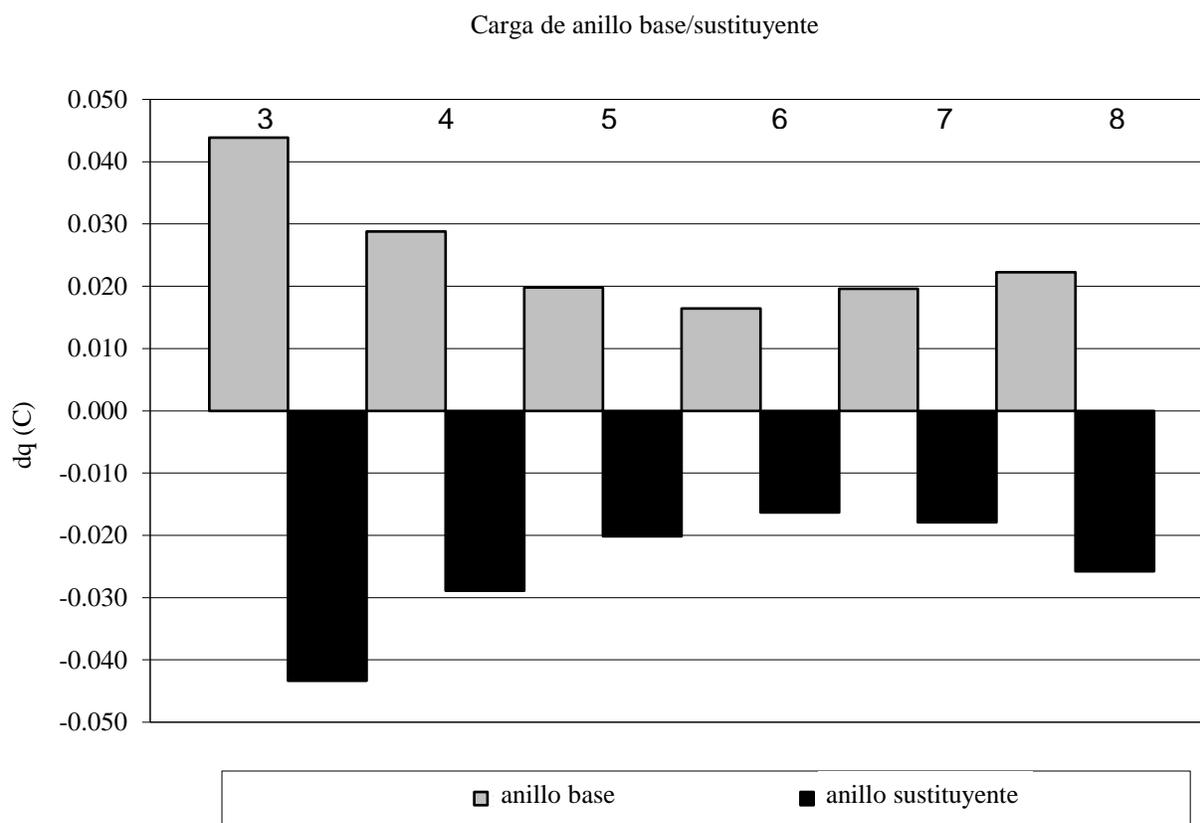


Figura 17. Confórmeros de los espirocetales estudiados en este trabajo. Se presentan los mínimos conformacionales axial y ecuatorial.

En la gráfica 1 se muestran las barras correspondientes a los espirocetales desde $n=3$ hasta $n=8$, las cuales representan la diferencia entre las cargas de los confórmeros axiales y ecuatoriales, tanto para los anillos base como para los anillos sustituyentes y se puede observar que la carga en el anillo sustituyente es negativa y en el anillo base es positiva siempre. La carga en el anillo base siempre es mayor en el confórmero ecuatorial y la carga en el sustituyente siempre es menor en el

ecuatorial. Esto indica que mientras el anillo base pierde carga al pasar de la conformación ecuatorial a la axial, el anillo sustituyente la gana, estabilizando de esta forma el sistema.

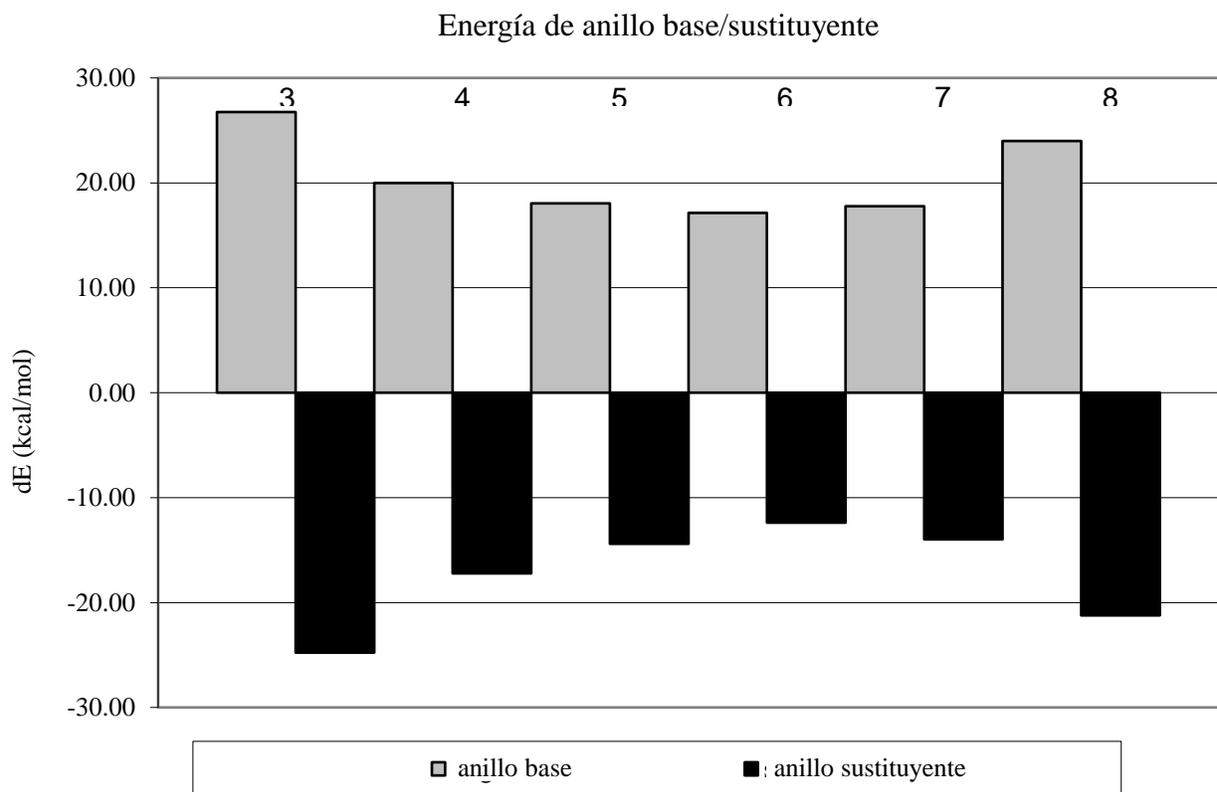
También se observa que esta diferencia de carga en el sistema disminuye al aumentar el número de metilenos en el anillo sustituyente hasta llegar al anillo de seis miembros como se muestra en la figura 8 (la etiqueta arriba de las barras indica el número de carbonos en el anillo sustituyente), y al aumentar el número de metilenos a partir del dodecano, vuelve a aumentar la diferencia de carga entre ambos confórmeros.



Gráfica 1. Diferencia de carga entre anillos de confórmeros axial y ecuatorial, el anillo base contiene al C espiro

En la gráfica 2 se muestran los deltas de energía obtenidos a partir de la suma de energías de cada uno de los átomos que constituyen a cada anillo en la serie de espirocetales como lo permite la teoría de átomos en moléculas, pudiendo observar que el valor en todos los casos es menor en el anillo base que en el sustituyente en todos los casos, también en todos los casos es menor en el anillo base axial que en el ecuatorial y en todos los casos es menor en el sustituyente ecuatorial

que en el axial. Se puede ver en esta gráfica, al igual que en la gráfica 1, que la diferencia de energías entre los anillos base y sustituyente es menor en los anillos de cinco, seis y siete miembros, siguiendo las mismas tendencias que aquélla.



Gráfica 2. Diferencia de energía entre anillos de confórmers axial y ecuatorial, el anillo base contiene al C espiro

Así mismo, se efectuó el análisis de los diversos parámetros de la topología de los sistemas de la serie de espirocetales en relación a la energía y población electrónica de cada uno de los átomos que los conforman, y en este análisis se observó que los átomos que mejor correlacionaban estos parámetros eran el carbono espiro y los oxígenos del anillo base y del sustituyente como se muestra a continuación.

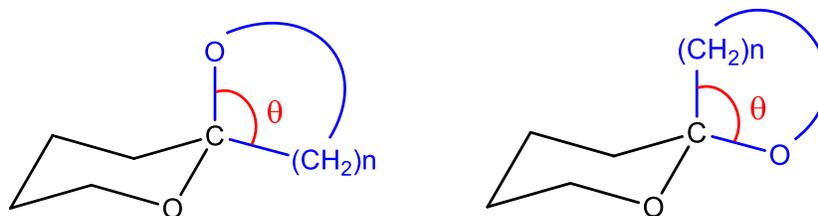
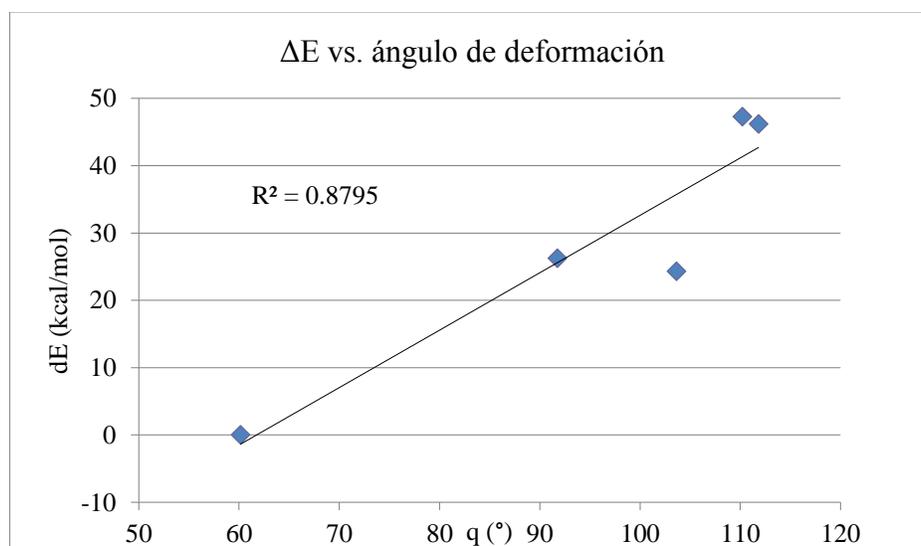
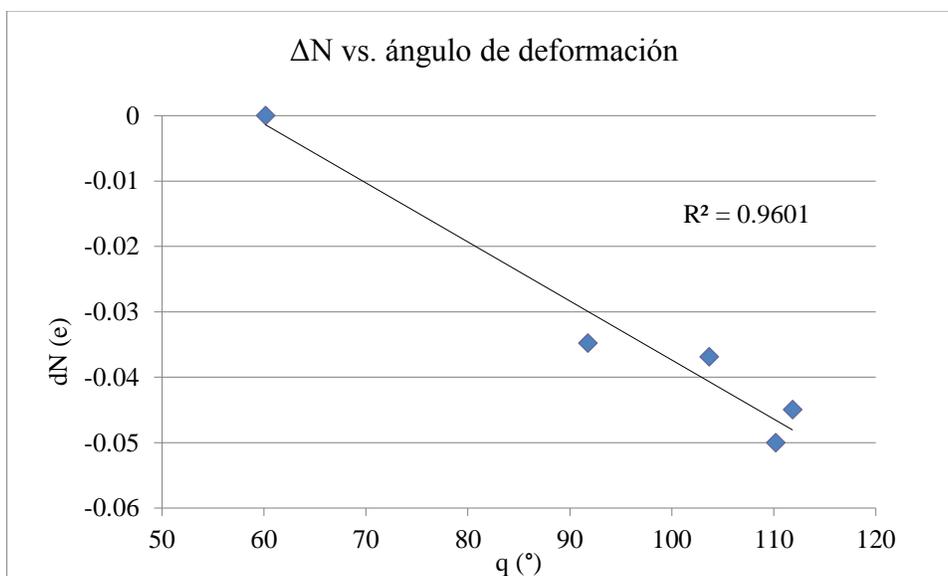


Figura 18. Ángulo de deformación en conformeros axiales y ecuatoriales de la serie de espirocetales.

Para el ángulo que se muestra en la figura 18 se analizó la manera en que cambia la energía en el carbono anomérico a medida que se incrementa el número de metilenos en la serie de espirocetales, obteniendo para esto la diferencia de energía (gráfica 3), y de población electrónica (gráfica 4), ecuatorial menos axial, entre el carbono anomérico del espirocetal en cuestión y el carbono anomérico del espirocetal más pequeño de la serie. A partir de esto se obtuvieron correlaciones de 0.879 y 0.960, para la diferencia de energía en el carbono espiro, y de la población electrónica (N), con respecto al ángulo de deformación en conformeros axiales, respectivamente, mostrando así una clara relación entre los cambios en población electrónica, respecto a los cambios conformacionales del anillo sustituyente en el caso de los espirocetales en conformación axial.

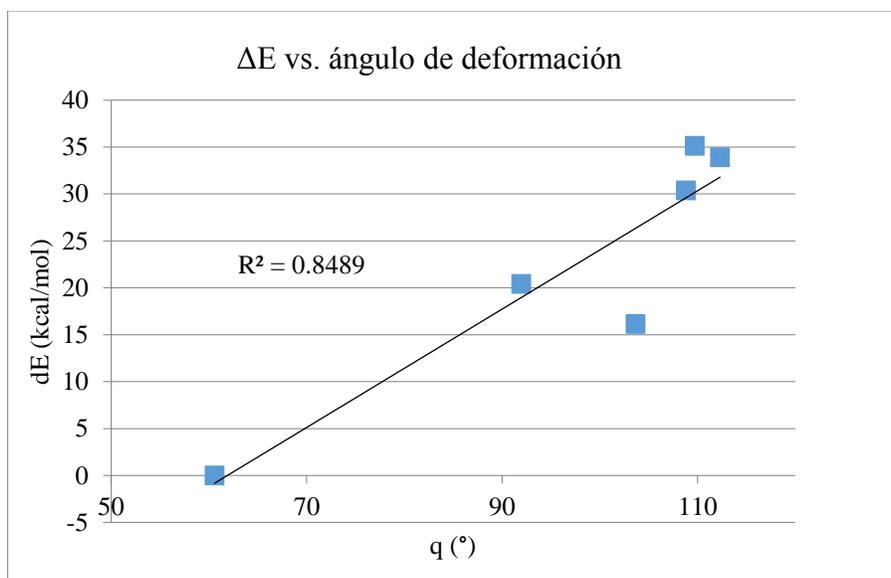


Gráfica 3. Diferencia de energía en conformeros axiales como función del ángulo de deformación en anillo sustituyente en carbono espiro.



Gráfica 4. Diferencia de población electrónica en conformeros axiales vs. ángulo de deformación en anillo sustituyente en carbono espiránico.

Sin embargo, en el caso de los espirocetales en conformación ecuatorial no se obtuvo una buena correlación con la población electrónica para este parámetro, pero sí existe correlación con la diferencia energética del carbono espiro en conformeros ecuatoriales, obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.848 como se muestra en la gráfica 5. Esto se podría atribuir a que los conformeros ecuatoriales no permiten la transferencia electrónica debido a la disposición de los orbitales del oxígeno con respecto al carbono espiránico, mientras que en el caso de los conformeros axiales sí sucede este cambio en la población electrónica.

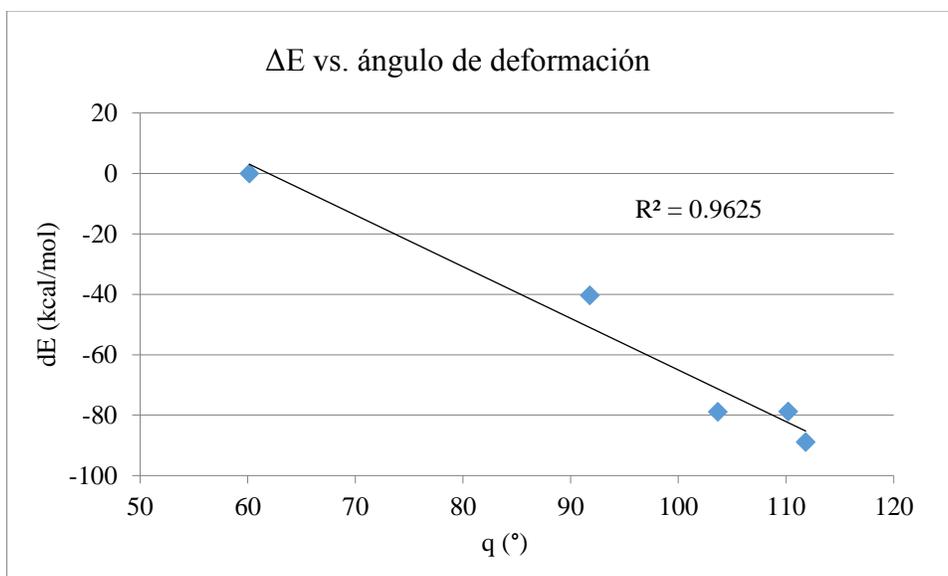


Gráfica 5. Diferencia de energía en conformeros ecuatoriales vs. ángulo de deformación en anillo sustituyente θ en carbono espiro.

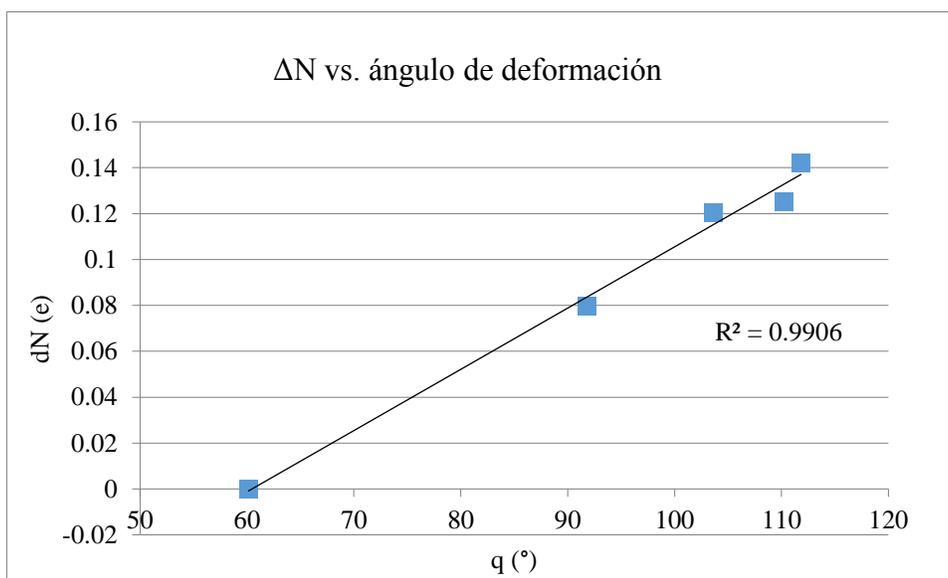
En las gráficas 6 y 7 se observan los cambios energéticos y de población electrónica que se presentan en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente, obteniéndose una correlación de la diferencia de energía de 0.962 y de 0.990 para la población electrónica (N) en conformeros axiales. Al estar bien correlacionados ambos parámetros topológicos con el cambio en la conformación molecular, muestra un alto grado de participación de este átomo en el cambio de esta propiedad.

Por su parte, en las gráficas 8 y 9 se muestra la correlación de la diferencia de energía del oxígeno del anillo sustituyente de 0.939 y de la población electrónica (N) de 0.962, respectivamente, en conformeros ecuatoriales; siendo así que esta correlación no muestra diferencia entre los conformeros axiales y ecuatoriales como sucedió para el caso del carbono espiránico.

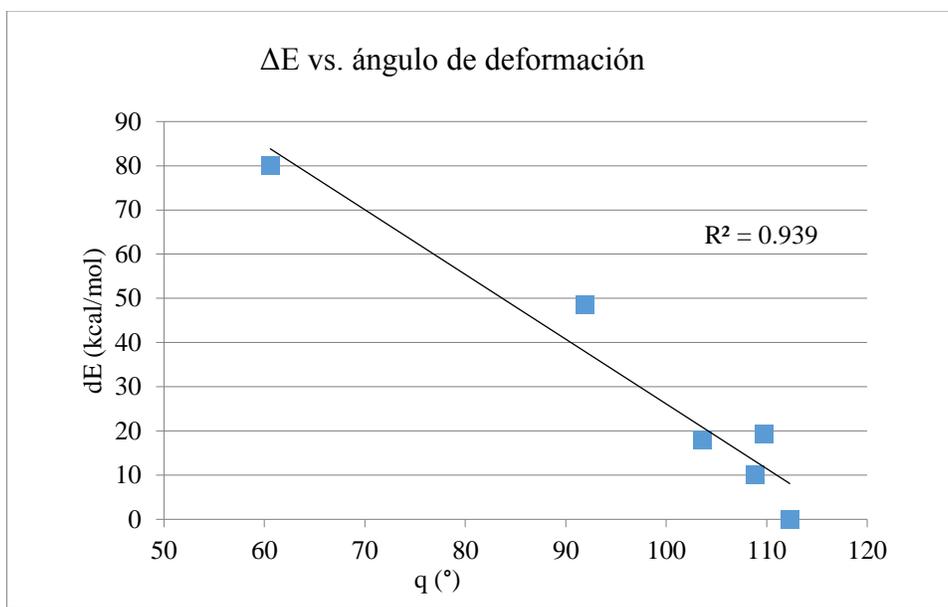
En todos los casos se observa que la tendencia de la estabilidad de los átomos involucrados en el efecto es inversa a la población electrónica de éstos en cada uno de los conformeros, de modo que a mayor población electrónica, el átomo será menos estable. Esto es opuesto a lo esperado, a mayor carga negativa, mayor estabilidad.



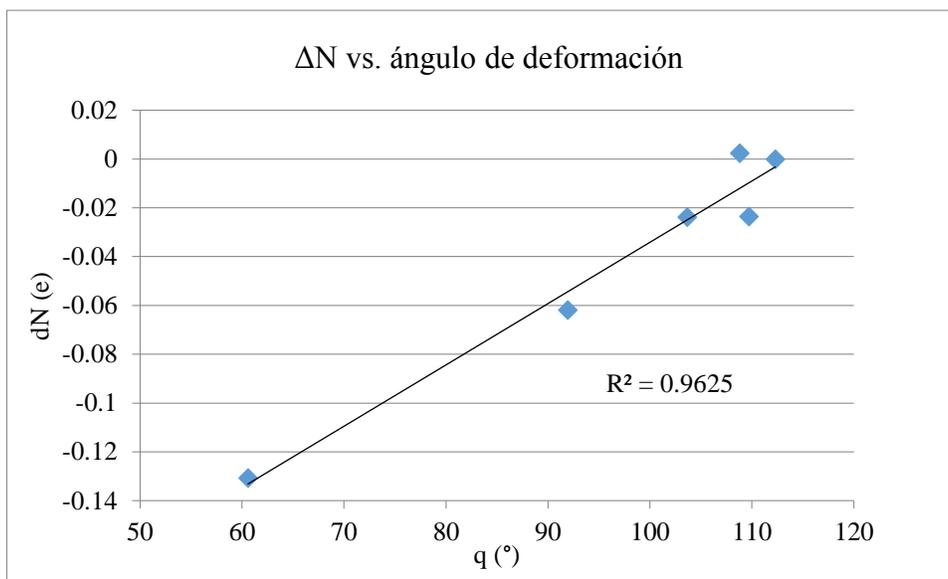
Gráfica 6. Diferencia de energía en conformeros axiales como función del ángulo de deformación en anillo sustituyente θ en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.



Gráfica 7. Diferencia de población electrónica en conformeros axiales como función del ángulo de deformación en anillo sustituyente θ en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.



Gráfica 8. Diferencia de energía en conformeros ecuatoriales como función del ángulo de deformación en el anillo sustituyente θ en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.



Gráfica 9. Diferencia de población electrónica en conformeros ecuatoriales como función del ángulo de deformación en el anillo sustituyente θ en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.

En la figura 19 se muestra el ángulo que se tomó como segundo parámetro para la correlación con el análisis energético y de población electrónica.

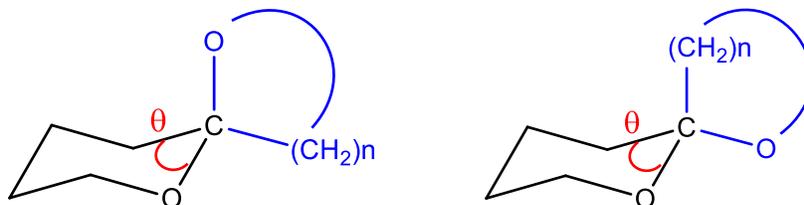
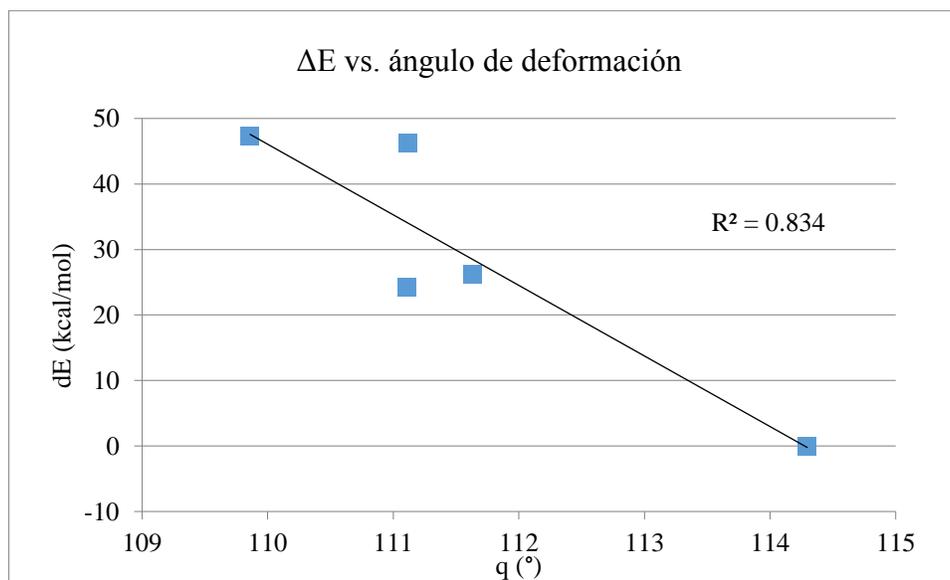


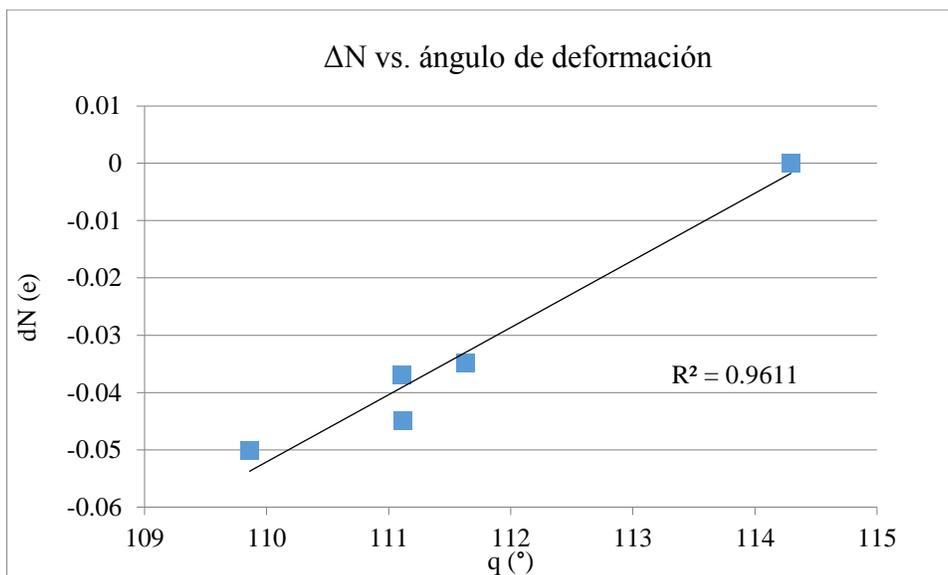
Figura 19. Ángulo de deformación en conformeros axiales y ecuatoriales de la serie de espirocetales.

En las gráficas siguientes se muestra la correlación de energías y población electrónica con respecto al ángulo mostrado en la figura 19. Para este parámetro se observan tendencias similares a las observadas en el caso del ángulo de deformación del anillo sustituyente, aún cuando no se esperaría un cambio tan marcado en la conformación para este anillo como en el caso del anillo sustituyente, pues el tamaño de éste permanece constante a lo largo de la serie.

Siguiendo la misma secuencia que en el análisis anterior, la diferencia energética y la población electrónica del carbono espiro muestran una buena correlación con respecto al ángulo de deformación del anillo base para el caso axial como se observa en las gráficas 10 y 11.

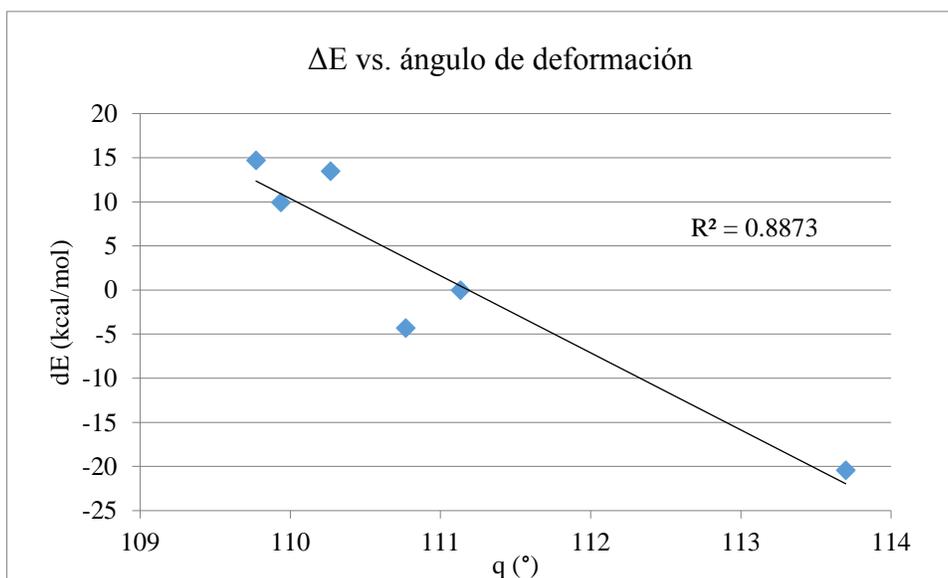


Gráfica 10. Diferencia de energía en conformeros axiales como función del ángulo de deformación (θ) en anillo base en el carbono espiro.



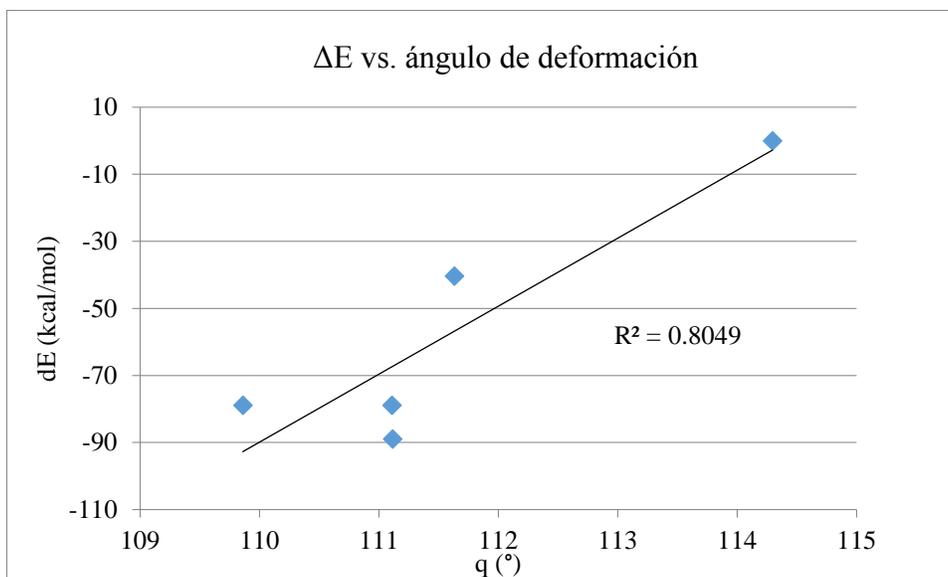
Gráfica 11. Diferencia de población electrónica en conformeros axiales como función del ángulo de deformación en el anillo base θ en el carbono espiro.

Para el caso ecuatorial, se observa que el cambio energético también muestra correlación con el ángulo de deformación del anillo base (gráfica 12).

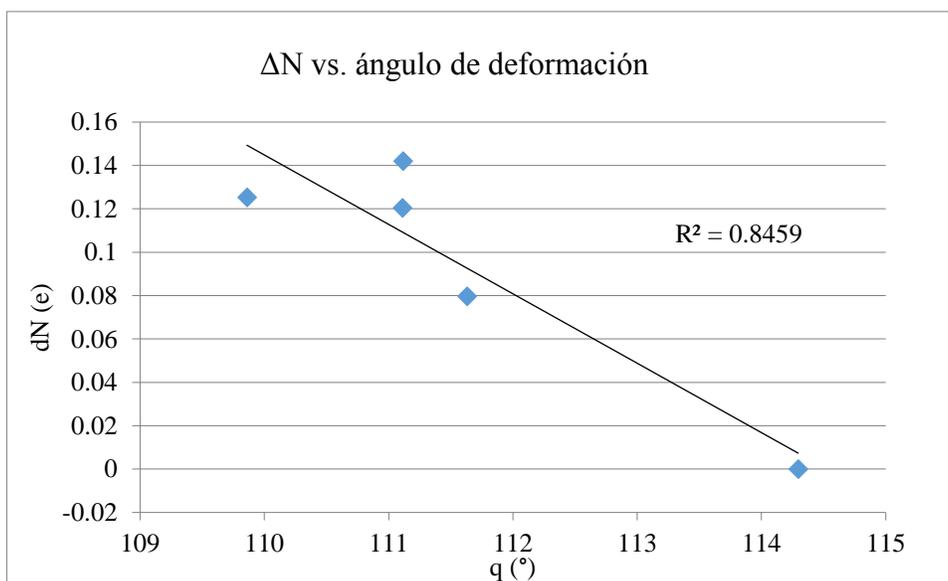


Gráfica 12. Diferencia de energía en conformeros ecuatoriales como función del ángulo de deformación (θ) en el anillo base en el carbono espiro.

Analizando los cambios energéticos y de población electrónica en el oxígeno del anillo sustituyente para los conformeros axiales (gráficas 13 y 14), existe cierta correlación con coeficientes mayores que van de 0.804 a 0.845.

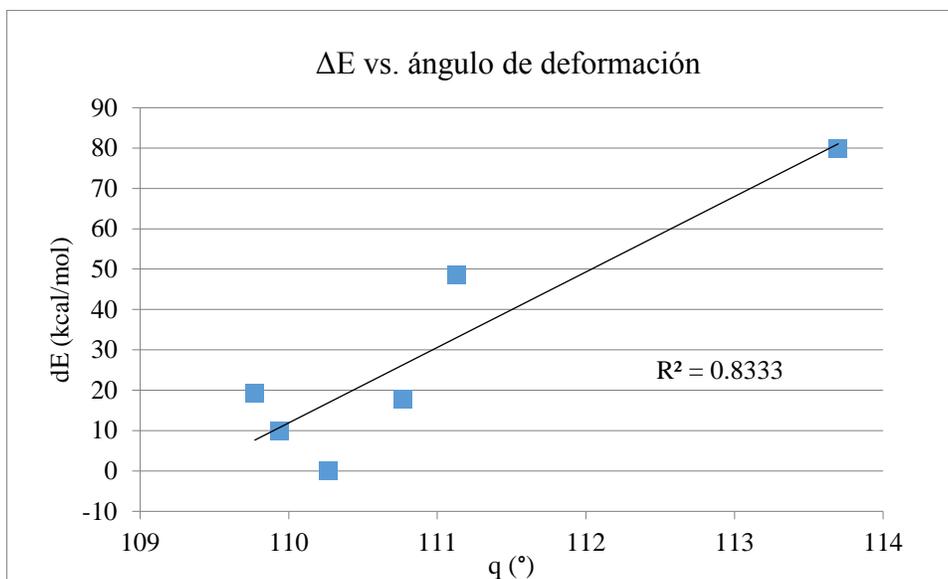


Gráfica 13. Diferencia de energía en conformeros axiales como función del ángulo de deformación (θ) en el anillo base en el oxígeno del sustituyente.

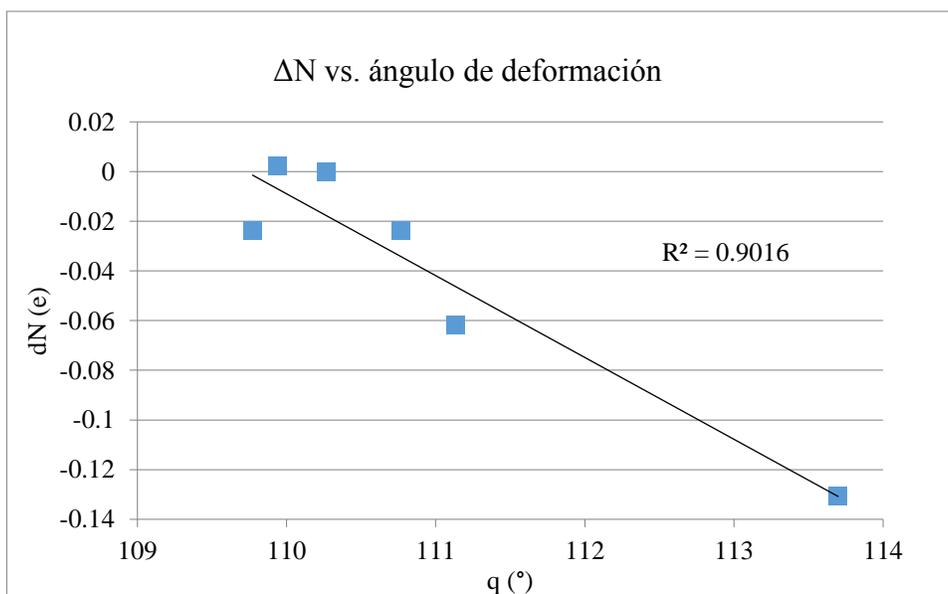


Gráfica 14. Diferencia de población electrónica en conformeros axiales como función del ángulo de deformación (θ) en el anillo base en el oxígeno del sustituyente.

Las gráficas 15 y 16 muestran lo que sucede en los conformeros ecuatoriales, observándose una buena correlación entre la población electrónica del oxígeno del anillo sustituyente y el cambio en el ángulo de deformación del anillo base.



Gráfica 15. Diferencia de energía en conformeros ecuatoriales como función del ángulo de deformación (θ) en el anillo base en el átomo de oxígeno del sustituyente.



Gráfica 16. Diferencia de población electrónica en conformeros ecuatoriales como función del ángulo de deformación (θ) en el anillo base en el átomo de oxígeno del sustituyente.

Así mismo, se analizó la distancia del enlace carbono—oxígeno del anillo sustituyente (ver figura 20), mostrando buenas correlaciones con los cambios en la energía y en la población electrónica únicamente en el caso de los oxígenos del anillo sustituyente, como se muestra en las gráficas que se presentan abajo.

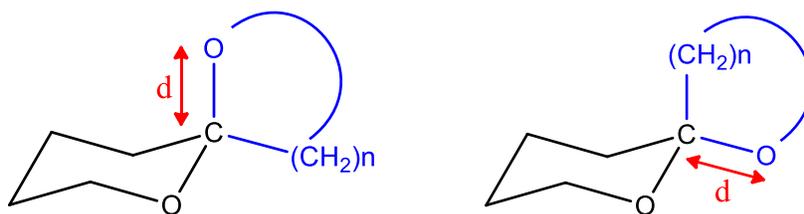
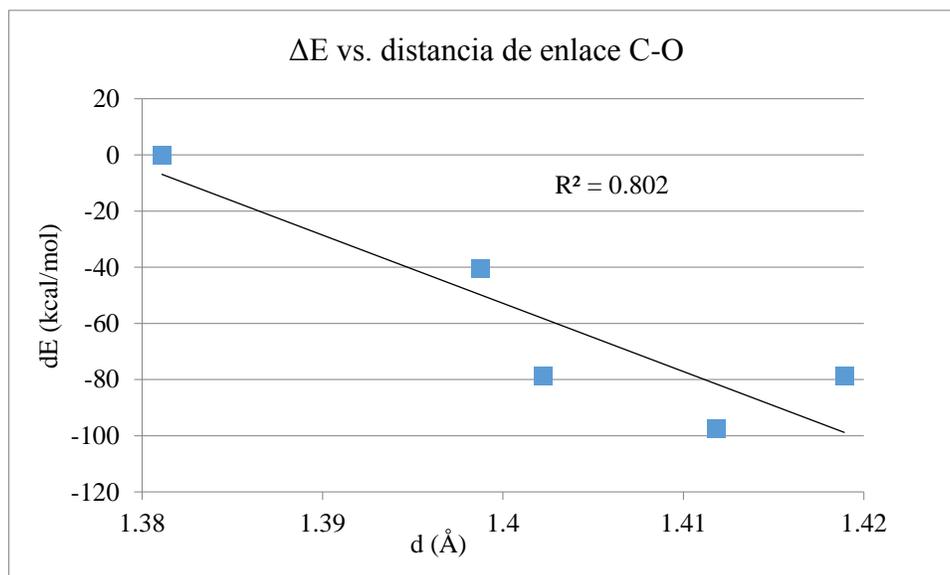
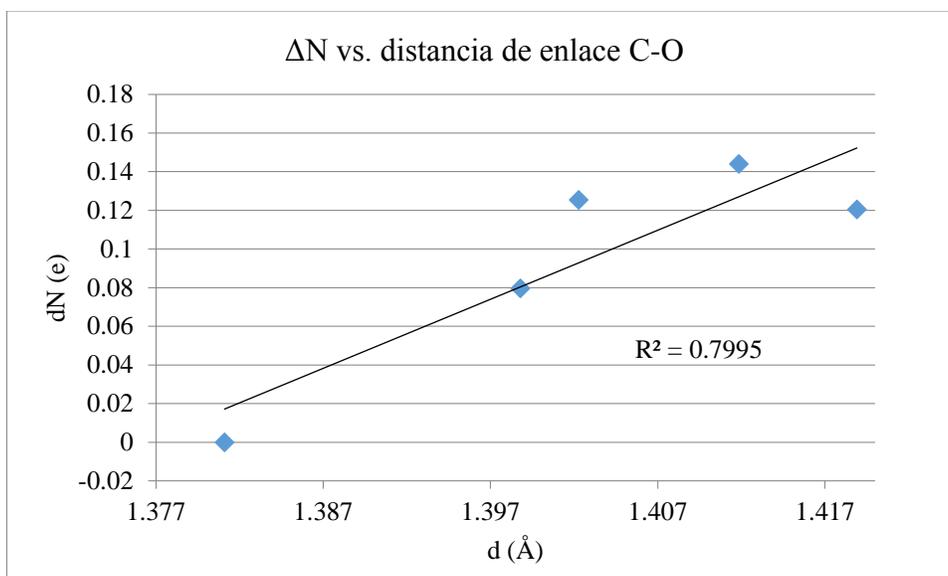


Figura 20. Longitud de enlace C-O en conformeros axiales y ecuatoriales de la serie de espirocetales.

En las gráficas 17 y 18 se muestra el comportamiento de los oxígenos del anillo sustituyente en conformeros axiales, mostrando correlaciones de 0.802 respecto a las diferencias energéticas y de 0.800 para la población electrónica.

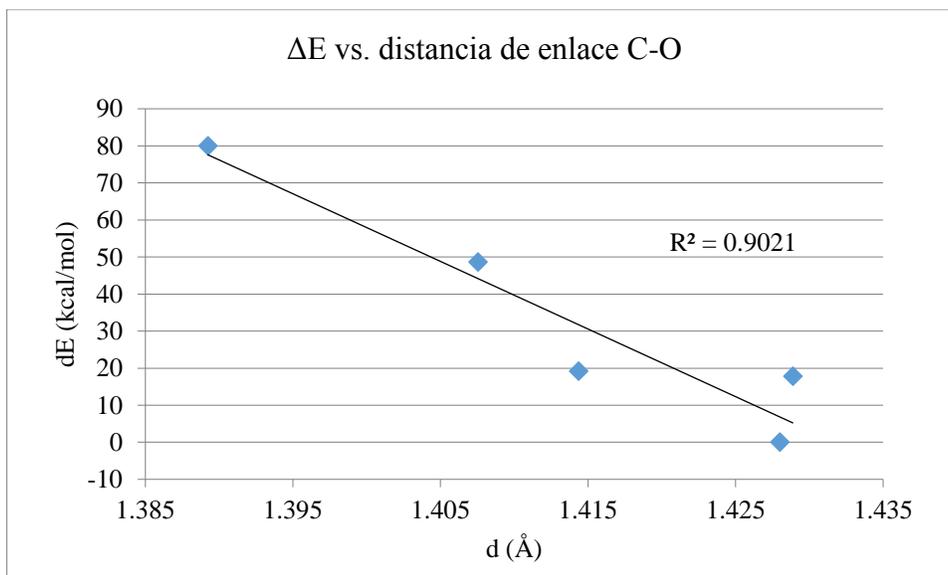


Gráfica 17. Diferencia de energía en conformeros axiales como función de la distancia de enlace C-O del átomo de oxígeno del anillo sustituyente.

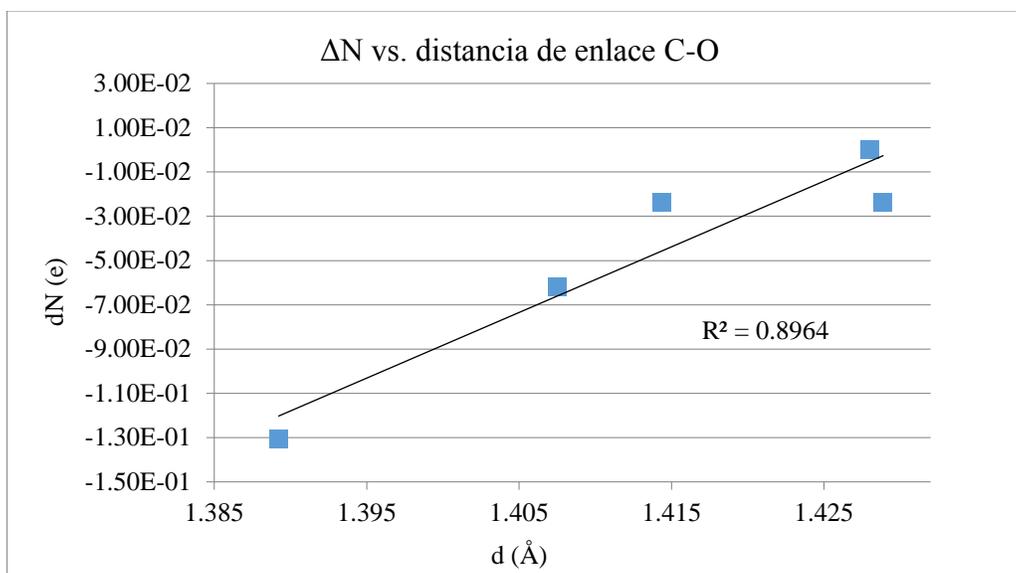


Gráfica 18. Diferencia de población electrónica en conformeros axiales como función de la distancia de enlace C-O (d) en anillo base en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.

Las gráficas 19 y 20 muestran el comportamiento de estos átomos de oxígeno en los conformeros ecuatoriales, en los cuales se muestra una mejor correlación con respecto al cambio conformacional.



Gráfica 19. Diferencia de energía en conformeros ecuatoriales como función de la distancia de alargamiento (d) en el anillo base en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.



Gráfica 20. Diferencia de población electrónica en confórmeros ecuatoriales como función de la distancia de alargamiento (d) en el anillo base en el átomo de oxígeno del anillo sustituyente.

Así mismo, se obtuvieron las contribuciones atómicas a propiedades moleculares de cada uno de los átomos en la serie de espirocetales, y a partir de estos datos, considerando el principio de aditividad, se calcularon las propiedades por grupo atómico, en donde los metilenos constituían conjuntos de átomos que formaban una unidad, mientras que los oxígenos y el carbono espiránico, los cuales están directamente involucrados en el efecto anomérico, se consideraban unidades separadas.

En la tabla 1 se puede observar que los cambios de energía del confórmero axial con respecto al ecuatorial son más pequeños en el decano, undecano y dodecano. También es posible observar que son el carbono espiránico y el oxígeno del anillo sustituyente los que presentan un mayor cambio energético entre confórmeros, seguidos por el oxígeno del anillo base.

Tabla 1. Diferencia energética axial-ecuatorial por grupos.												
ΔE (kcal/mol)												
Epirocetal	Anillo base					C espiro C6 (C _S)	Anillo sustituyente					
	O1 (O _A)	C2	C3	C4	C5		O7 (O _B)	C8	C9	C10	C11	C12
1	1.65	3.79	0.37	-1.74	0.43	22.26	-22.48	-2.29				
2	3.05	2.85	0.09	-3.13	0.54	16.60	-13.46	0.19	-3.95			
3	5.23	1.37	-0.35	-3.22	0.89	14.12	-5.74	-0.71	-1.45	-6.50		
4	3.85	3.13	-0.21	-3.04	3.24	10.15	-4.44	-0.28	-1.30	0.32	-6.70	
5	2.14	3.10	0.04	-4.39	4.98	11.92	-4.92	-1.07	-1.13	-0.58	0.74	-7.01

$\Delta E(\text{grupo}) = E(\text{grupo})_{\text{ec}} - E(\text{grupo})_{\text{ax}}$ en kcal/mol

Tabla 2. Diferencias en la población electrónica axial-ecuatorial por grupos atómicos en espirocetales.												
ΔN (e)												
Espiro- cetal	Anillo base					C espiro C6 (C _S)	Anillo sustituyente					
	O1 (O _A)	C2	C3	C4	C5		O7 (O _B)	C8	C9	C10	C11	C12
1	-0.00899	0.00760	-0.00439	0.01358	-0.00531	-0.04635	0.00720	0.03613				
2	-0.01354	0.01207	-0.00700	0.02146	-0.01331	-0.02846	-0.00345	-0.00505	0.03739			
3	-0.01298	0.00963	-0.00686	0.02114	-0.01576	-0.01497	-0.00624	-0.00613	0.00010	0.03244		
4	-0.01582	0.00980	-0.00735	0.01584	-0.01263	-0.00624	-0.01112	-0.00573	-0.00022	0.00045	0.03295	
5	-0.01022	0.00479	-0.00748	0.02582	-0.01821	-0.01428	-0.00564	-0.00843	0.00002	0.00116	-0.00315	0.03394

$\Delta N(\text{grupo}) = N(\text{grupo})_{\text{ec}} - N(\text{grupo})_{\text{ax}}$ en e

En la tabla 2 se consideraron a los grupos de átomos que conforman a cada uno de los metilenos en los espirocetales con la numeración que se definió en la metodología del presente trabajo. De la inspección de esta tabla se puede concluir que los cambios de población electrónica del conformero axial con respecto al ecuatorial siguen la tendencia observada en los análisis anteriores, de modo que disminuye el cambio en la población electrónica ΔN al aproximarse al sistema más estable, que es el undecano. También es posible observar que son el carbono espiránico y el átomo de oxígeno del anillo sustituyente los que presentan un mayor cambio en la población electrónica entre conformeros, seguidos por el oxígeno del anillo base, tal como sucede para el cambio energético.

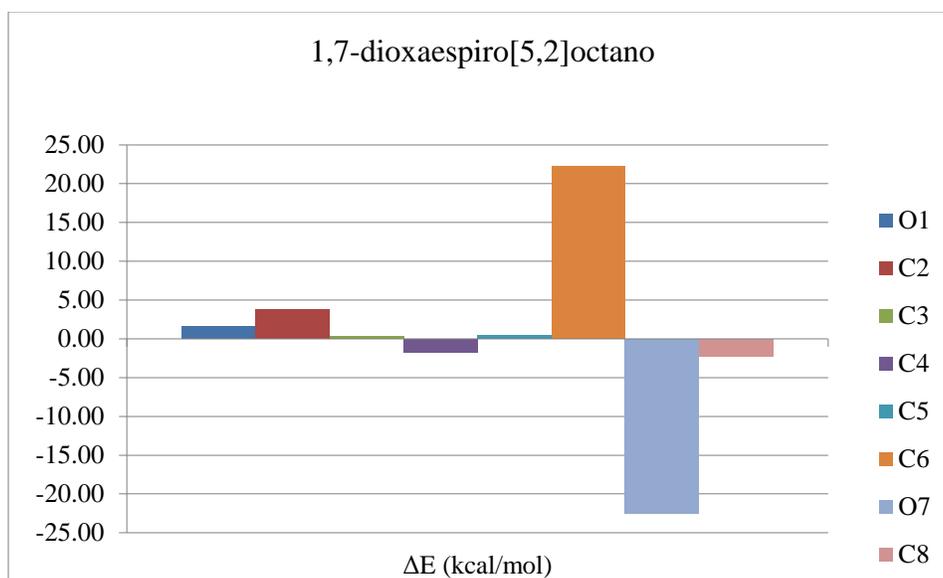
En la tabla 3 se hace una comparación de los cambios energéticos entre el conformero axial y el ecuatorial con respecto a los cambios energéticos en el anillo base y el sustituyente, de modo tal que la energía del conformero axial es menor en el primero, mientras que en el segundo grupo de átomos ocurre que se favorece el conformero ecuatorial.

Tabla 3. Diferencia de energías en conformeros axial y ecuatorial.			
Espirocetal	Sistema	Anillo base	Anillo sustituyente
Octano	2.055	26.75	-24.76
Nonano	2.774	20.00	-17.22
Decano	3.617	18.04	-14.39
Undecano	4.576	17.12	-12.39
Dodecano	2.425	17.78	-13.97
Tridecano	2.756	23.99	-21.24
$\Delta E = E_{ec} - E_{ax}$ en kcal/mol			

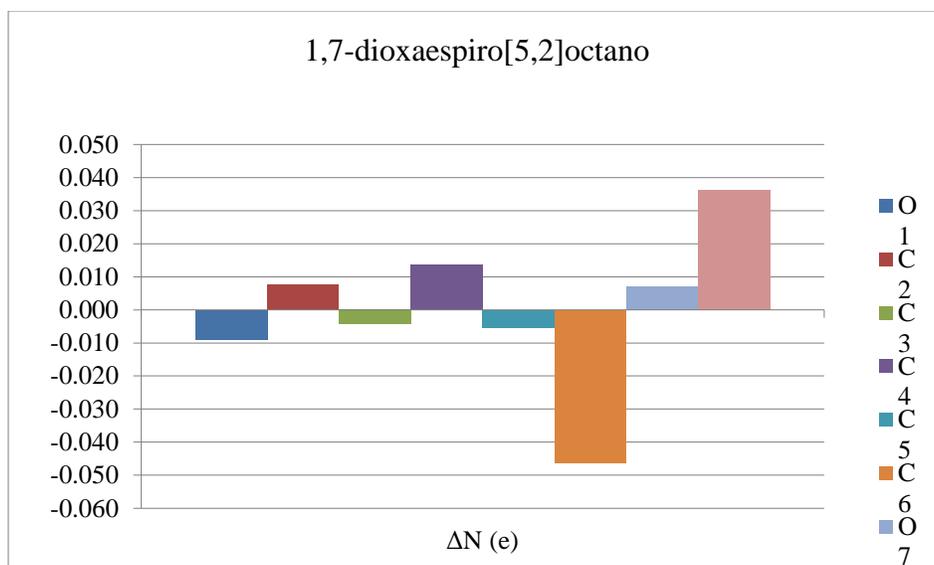
Partiendo de la definición que provee la teoría cuántica de átomos en moléculas para un átomo como un sistema abierto en el espacio real y que posee libertad para intercambiar carga y momento con sus vecinos, permitiendo la identificación de cambios estructurales dentro del sistema, se hizo un análisis de los cambios de energía expresados como energías cinéticas atómicas a escala en los grupos atómicos que componen a cada espirocetal en la serie; así mismo, se analizaron los cambios

en la población electrónica de los grupos atómicos, en donde la población electrónica se obtiene a partir de la integración de la densidad de carga sobre la cuenca de cada átomo, como se muestra en las gráficas que se presentan a continuación.

En las gráficas 21 y 22, que representan al espirocetal con un sustituyente anular de tres miembros, se observa que la energía aumenta en el O7 axial y disminuye en el carbono espiro, mientras que la población electrónica aumenta principalmente en el carbono espiro y disminuye en el metileno del C8 axial. De modo que es posible decir que para este caso, a medida que aumenta la población electrónica, disminuye la energía, dando mayor estabilidad al grupo atómico de la molécula.

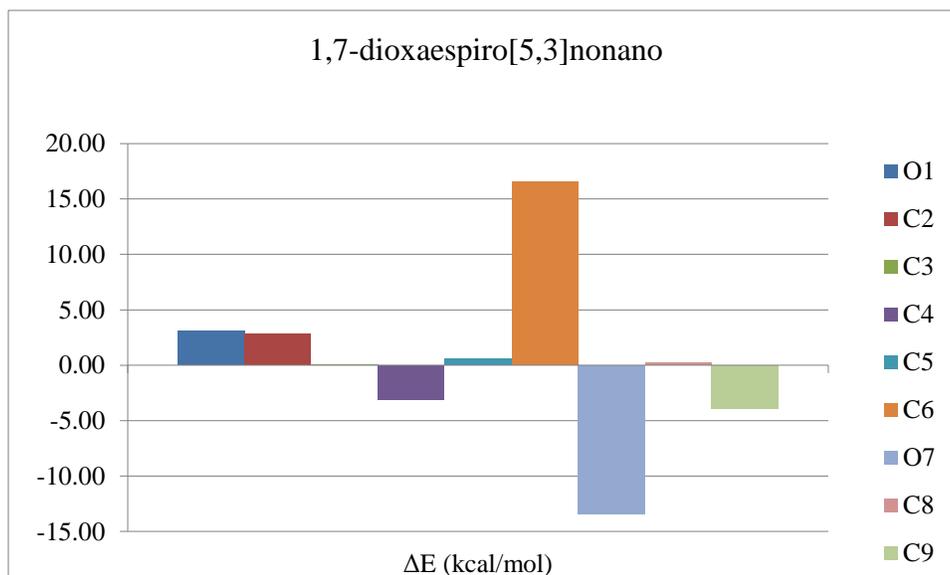


Gráfica 21. Diferencia de energías axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,2]octano.

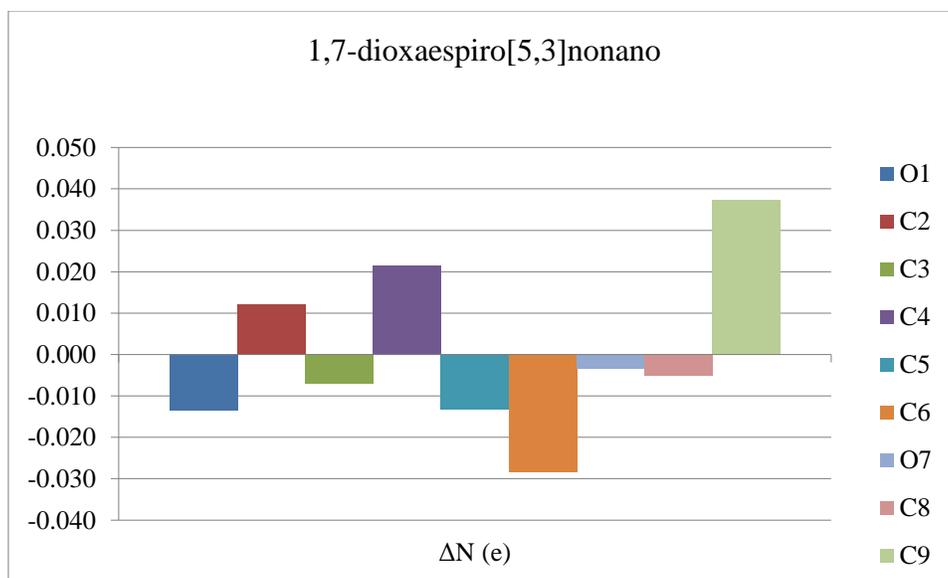


Gráfica 22. Diferencia de población electrónica axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,2]octano.

En las gráficas 23 y 24, se presentan los resultados correspondientes al 1,7-dioxaespiro[5,3]nonano, y se observa que en este sistema la energía aumenta en el O7 axial y disminuye en el carbono espiro, mientras que la población electrónica aumenta en el carbono espiro y disminuye en el metileno adyacente al carbono espiro (C9).

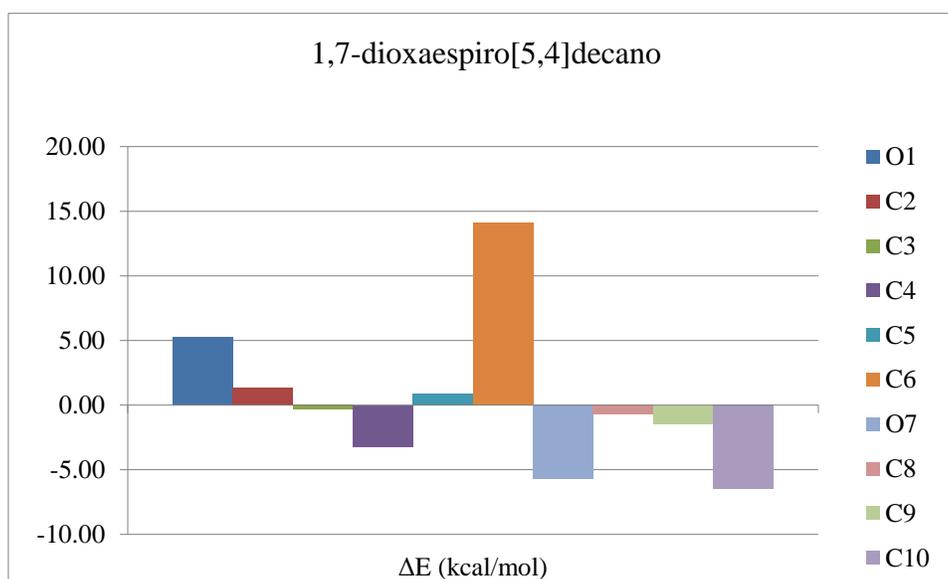


Gráfica 23. Diferencia de energías axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,3]nonano.

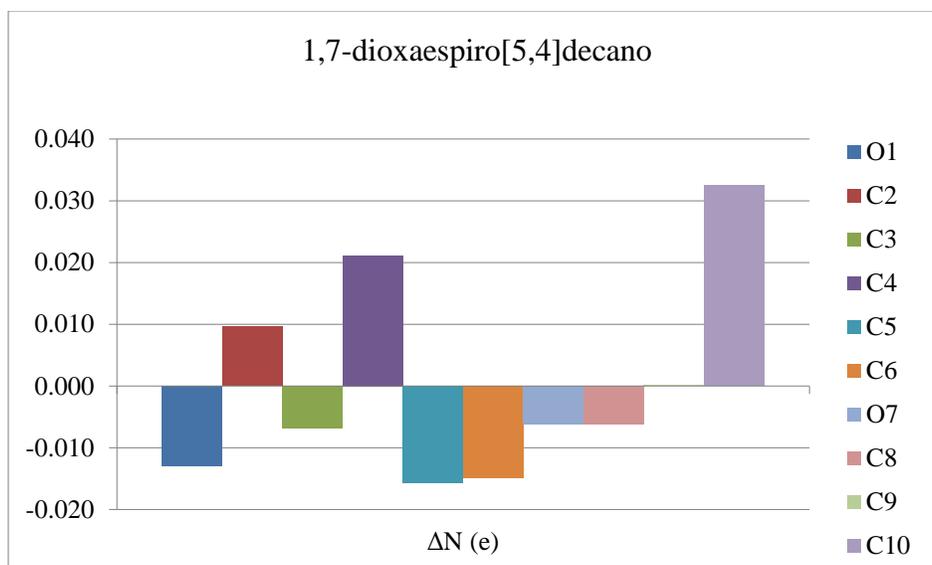


Gráfica 24. Diferencia de población electrónica axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaspiro[5,3]nonano.

El caso del decano se muestra en las gráficas 25 y 26, en las cuales se observa que la energía aumenta en el O7 axial y en el metileno adyacente al carbono espiro C10, mientras que disminuye en el carbono espiro C6, siendo que la población electrónica aumenta en el carbono espiro y disminuye en el metileno adyacente al carbono espiro C10 como se espera por lo observado en los casos anteriores que tuvieron el mismo comportamiento.

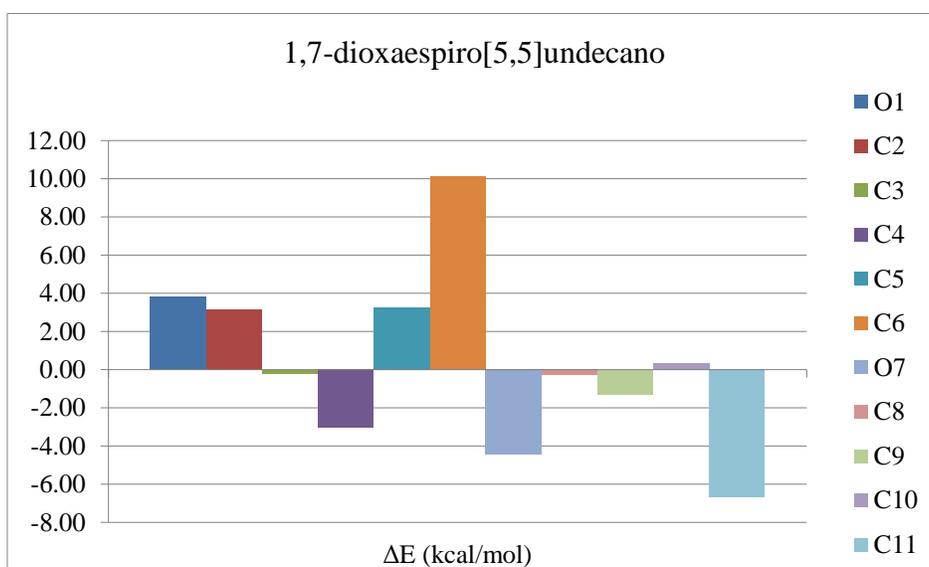


Gráfica 25. Diferencia de energías axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaspiro[5,4]decano.

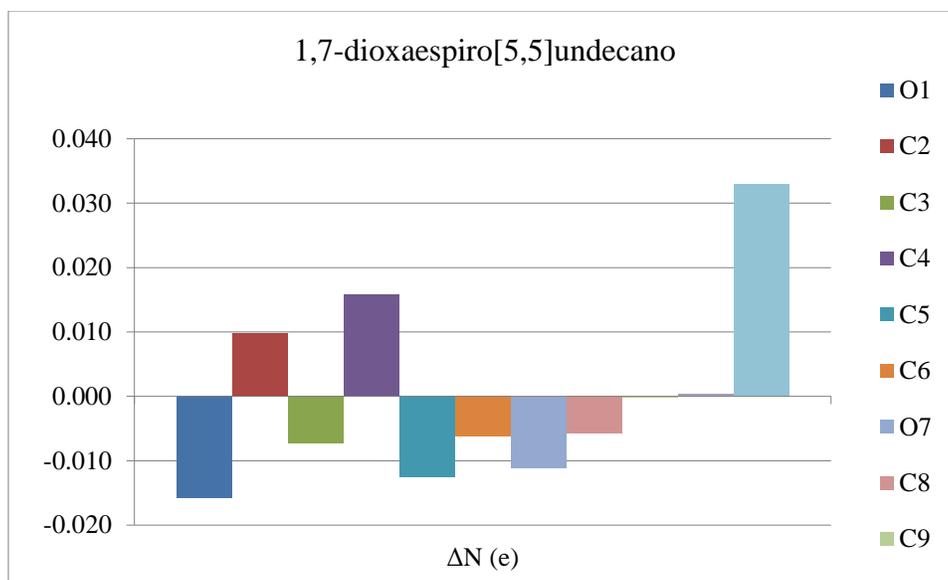


Gráfica 26. Diferencia de población electrónica axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,4]decano.

En las gráficas 27 y 28, donde se describe el comportamiento del undecano; se observa que la energía aumenta en el O7 axial y más aún en el metileno adyacente al carbono espiro C11, y disminuye en el carbono espiro C6, mientras que la población electrónica aumenta en el metileno C5 y en el O7 del anillo sustituyente y disminuye notoriamente en el metileno adyacente al carbono espiro.

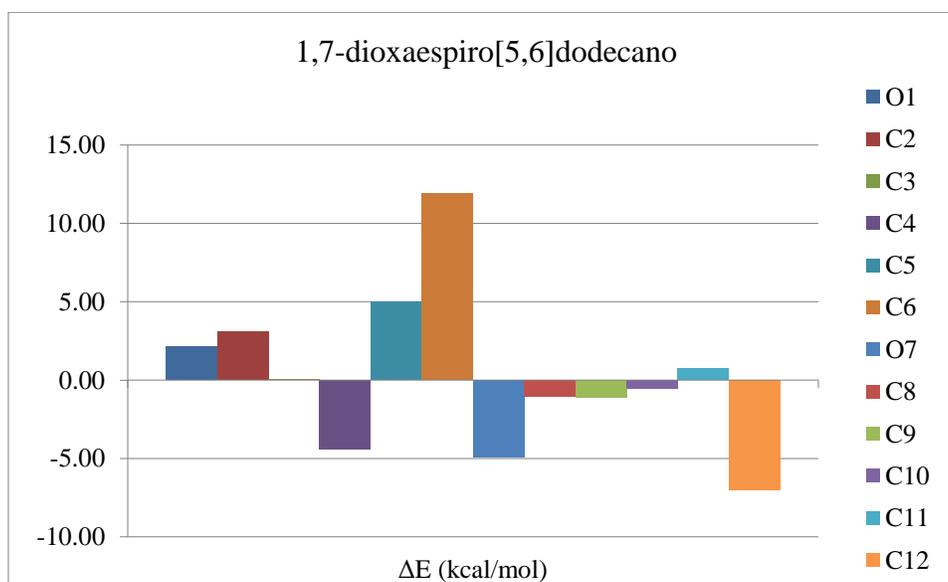


Gráfica 27. Diferencia de energías axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,5]undecano.

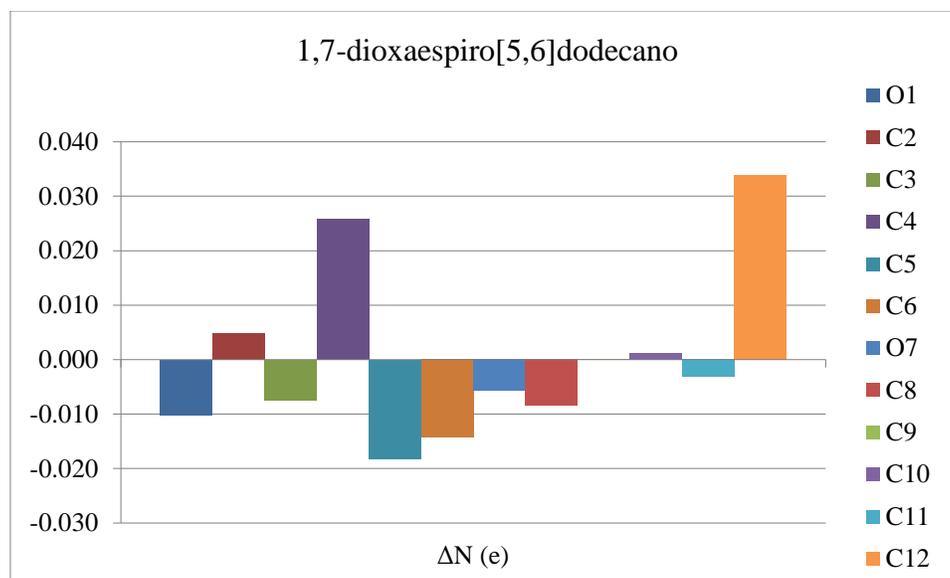


Gráfica 28. Diferencia de población electrónica axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,5]undecano.

En las gráficas 29 y 30 correspondientes al dodecano se observa que la energía aumenta en el O7 axial y en mayor medida en el metileno adyacente al carbono espiro C12, y disminuye mayoritariamente en el carbono espiro C6, mientras que la población electrónica aumenta en el carbono espiro C6 y un poco más en el metileno C5 y disminuye mayoritariamente en el metileno adyacente al carbono espiro C12 y también en importante medida en el metileno C10.

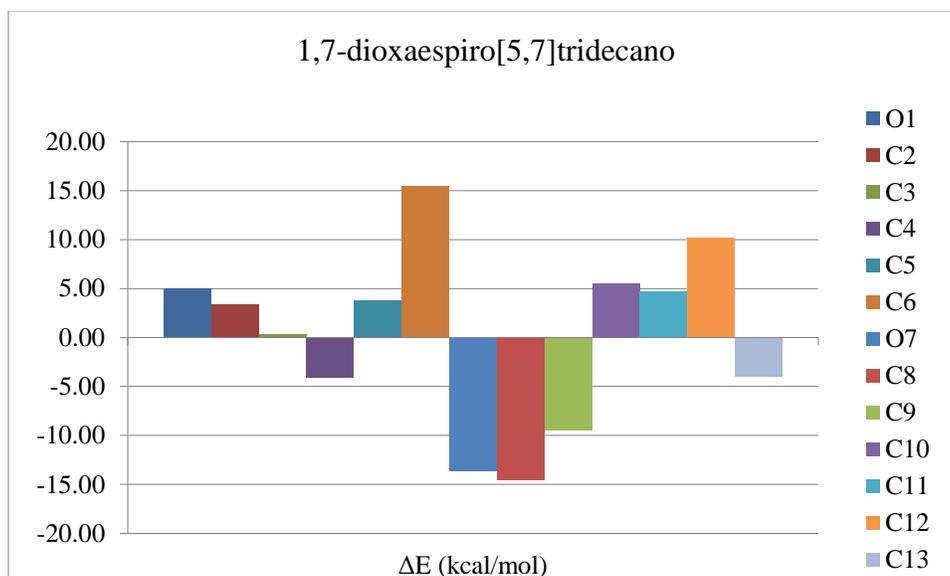


Gráfica 29. Diferencia de energías axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,6]dodecano.

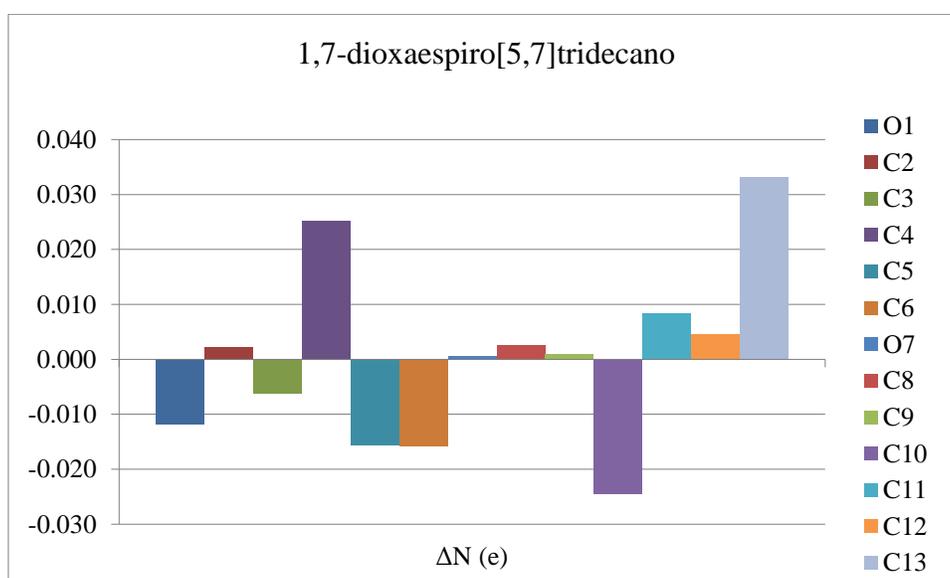


Gráfica 30. Diferencia de población electrónica axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,6]dodecano.

En las gráficas 31 y 32 se muestran los resultados del último espirocetal de la serie, el tridecano, donde se observa ya un comportamiento menos definido que en los casos anteriores, quizá debido a la movilidad que adquiere la molécula al tener tantos miembros en el anillo sustituyente, permitiéndole adquirir distintas conformaciones para estabilizarla, así como diferentes arreglos en términos energéticos y de población electrónica. Aun así es posible observar que la energía aumenta en el O7 axial, en el metileno adyacente al carbono espiro y, en menor grado en los metilenos C8 y C9 y que disminuye principalmente en el carbono espiro C6; mientras que la población electrónica aumenta en el carbono espiro y en el metileno C5 y mayoritariamente en el metileno C10, y disminuye en el metileno adyacente al carbono espiro C13 principalmente y también en buena medida en el metileno C4.

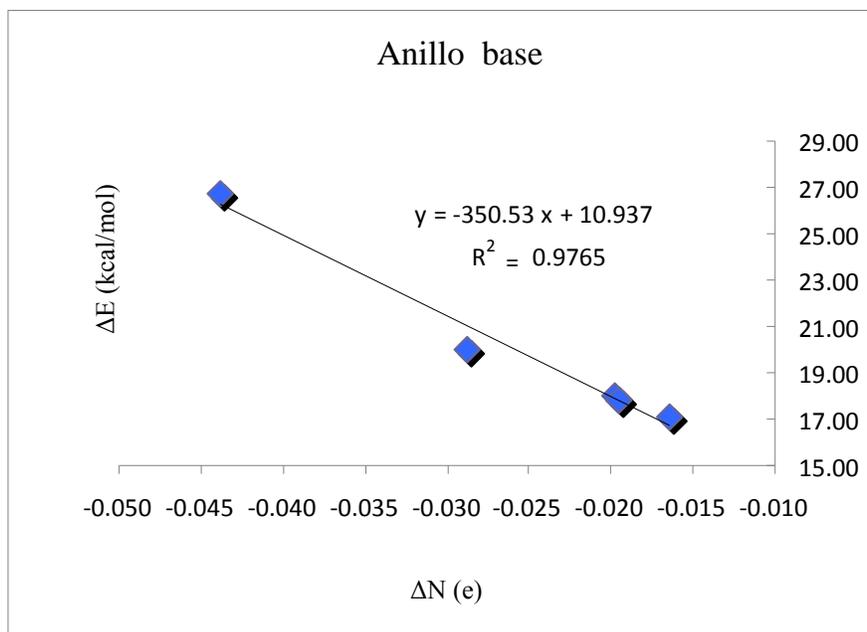


Gráfica 31. Diferencia de energías axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,7]tridecano.

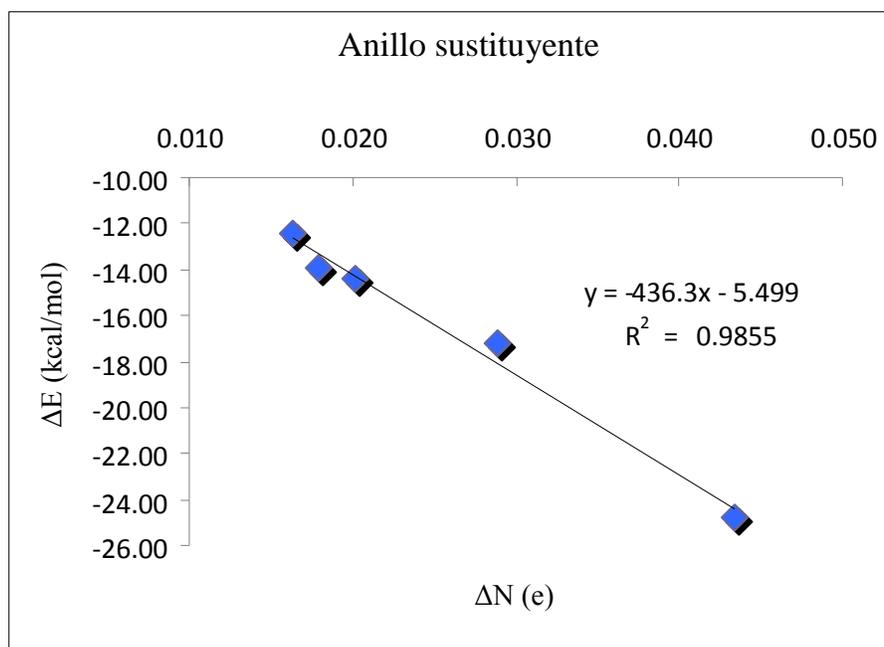


Gráfica 32. Diferencia de población electrónica axial-ecuatorial por grupo en el 1,7-dioxaespiro[5,7]tridecano.

Al comparar la energía de estabilización con la transferencia electrónica utilizando las gráficas 33 y 34, se puede ver que la preferencia por el conformero axial es producto de la estabilización del anillo base en éste debido a la transferencia electrónica hacia el sustituyente. Como se puede observar en dichas figuras, existe una clara correlación entre la energía anular y la transferencia electrónica entre los anillos.

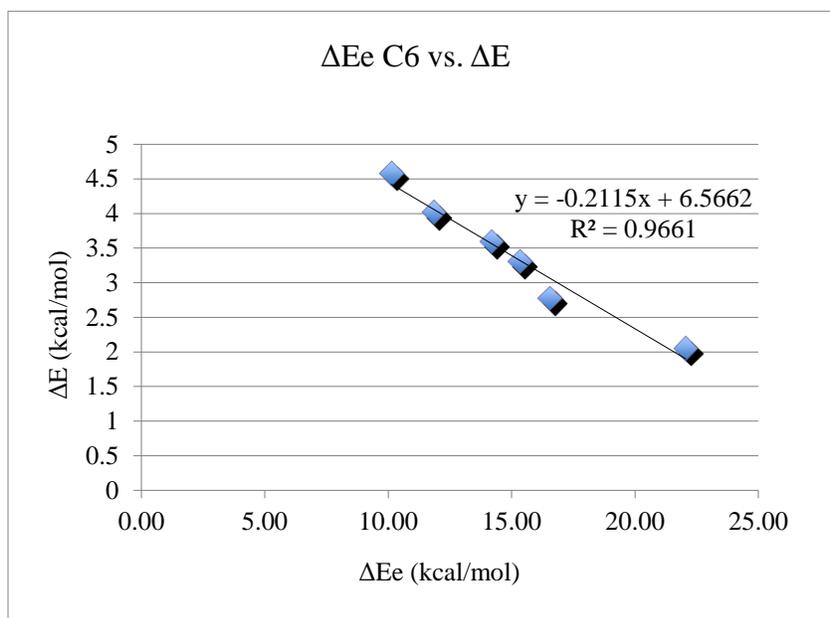


Gráfica 33. Correlación entre las diferencias de energía conformacional y la población electrónica en los conformeros axial y ecuatorial para el anillo base.



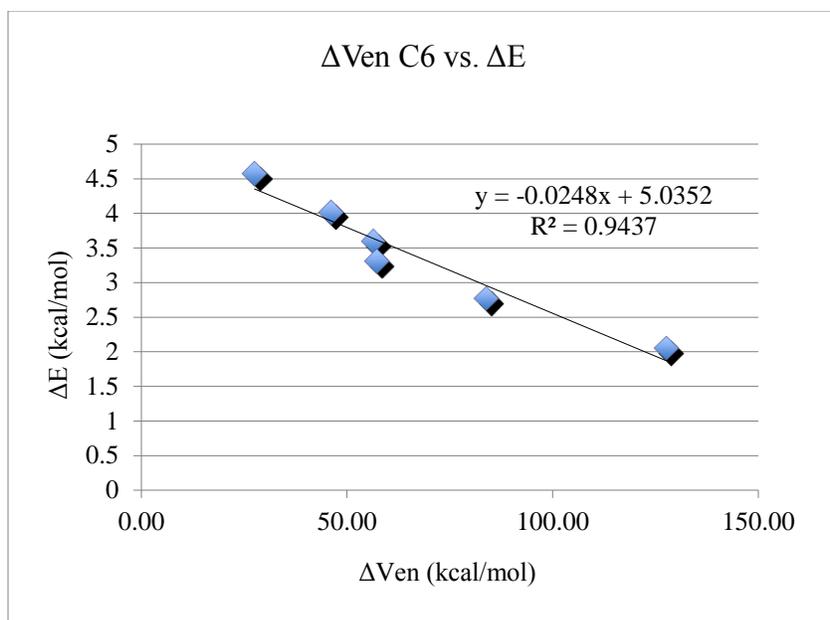
Gráfica 34. Correlación entre las diferencias de energía conformacional y población electrónica en conformeros axial y ecuatorial en el anillo sustituyente.

En la gráfica 35 se presenta la relación entre la energía de estabilización de cada uno de los espirocetales y el cambio de energía axial-ecuatorial del carbono espiro, lo cual indica que están directamente relacionados, presentando un coeficiente de correlación de 0.966. También se observa que la contribución energética del carbono espiro en una conformación axial del sistema es mayor que su contribución cuando se encuentra en una conformación ecuatorial, lo cual estabiliza al sistema completo.



Gráfica 35. Correlación entre diferencias de energía del carbono espiro y energía de estabilización (Ee) de la molécula en conformeros axial y ecuatorial.

En la gráfica 36 se muestra la relación existente entre la energía de estabilización de cada uno de los conformeros axiales y ecuatoriales de los espirocetales y el cambio en la energía de atracción electrón-núcleo (V_{en}) del carbono espiro con un coeficiente de correlación de 0.9437. Se puede ver que la energía V_{en} en los conformeros axiales es mayor que la energía V_{en} en conformeros ecuatoriales, encontrándose directamente relacionada con una mayor estabilidad de los primeros.



Gráfica 36. Correlación entre las diferencias de energía de atracción electrón-núcleo y la energía de estabilización en conformémeros axial y ecuatorial.

La tabla 4 muestra la diferencia energética entre los conformémeros axial y ecuatorial más estables encontrados para los sistemas en estudio, y es posible observar que existe una preferencia por los conformémeros axiales, la cual se incrementa al aumentar el tamaño del anillo B hasta que $n = 4$ y disminuye para anillos con más miembros. Como se espera, la tensión angular decrece conforme disminuye n , donde el ángulo interno $C_n-C_S-O_B$ (θ) del anillo B con un valor de aproximadamente 110° presenta la preferencia conformacional más pronunciada.

La tabla 4 también presenta la localización total y las dos contribuciones a la deslocalización total, conforme a la ecuación 5. La localización total contribuye en promedio con un 66% de la población electrónica, mientras que la deslocalización de enlace constituye un 31%. Estos dos descriptores moleculares suman alrededor de un 97% de N , lo cual representa a los electrones restringidos a átomos y enlaces (molécula de Lewis). Únicamente el 3% de la población electrónica se puede atribuir a la deslocalización de no-enlace, la cual podría estar asociada a efectos estereoelectrónicos, por lo que este factor no puede ser dominante, como puede ser el caso de la deslocalización oxígeno-oxígeno en el fragmento anomérico. Es posible observar que en todos los sistemas el conformémero más estable de los espirocetales, el conformémero axial, tiene la deslocalización de no-enlace más pequeña y la deslocalización de enlace más grande; mientras que

los modelos clásicos que explican los efectos estereoelectrónicos están basados en una contribución mayor de la deslocalización electrónica en el conformero preferido, debido a una interacción orbital hiperconjugativa del tipo $n(\text{O}) \rightarrow \sigma^*(\text{C-O})$;[60] pero esta idea no concuerda con las propiedades de la densidad de intercambio tal y como muestran los índices de localización y deslocalización electrónica.

Tabla 4. Energía molecular, preferencia conformacional, ángulo interno $\text{C}_n\text{-C}_s\text{-O}_B$ (θ) del anillo B, índices de localización y contribuciones a la deslocalización en espirocetales, e índice de separación de carga (CSI).							
n	E	ΔE	Θ	Λ	Δ_b	Δ_{nb}	CSI
1	-385.14314	2.06	60.15	42.209	17.606	2.188	4.161
	-385.13987		60.59	42.208	17.589	2.202	4.201
2	-424.47213	2.77	91.75	46.991	20.323	2.687	4.378
	-424.46771		91.95	46.983	20.306	2.711	4.402
3	-463.82451	3.60	103.65	51.720	23.119	3.162	4.538
	-463.81878		103.64	51.713	23.103	3.181	4.576
4	-503.14413	4.58	110.20	56.455	25.914	3.631	4.755
	-503.13683		109.72	56.447	25.912	3.645	4.765
5	-542.46454	4.02	112.85	61.213	28.748	4.042	4.857
	-542.45814		112.29	61.212	28.731	4.056	4.890

E en a.u., $\Delta E = E_{\text{eq}} - E_{\text{ax}}$ en kcal/mol, λ y Δ en e.

En esta misma tabla es posible observar que el índice de separación de carga, CSI, está correlacionado con la deslocalización de enlace, con un coeficiente de correlación de 0.9, y que el conformero favorecido es aquél que posee la mayor separación de carga, por lo que el equilibrio conformacional favorece al arreglo más polarizado; mientras que el menor CSI se observa para $n = 4$.

Los índices de deslocalización dentro del fragmento anomérico $\text{O}_A\text{-C}_s\text{-O}_B$ se presentan en la tabla 5. El átomo de carbono espiro (C_s) comparte más electrones con el átomo de oxígeno del anillo A en el conformero axial, mientras que en la conformación ecuatorial, éste comparte electrones principalmente con el oxígeno del anillo B. Este comportamiento se muestra en concordancia con el patrón geométrico del fragmento anomérico requerido para el modelo de doble-enlace no-enlace propuesto por Perrin, pero sin necesidad de utilizar estructuras de resonancia.[28,61] La contribución de $\delta(\text{O}_A, \text{O}_B)$ constituye tan sólo el 4.5% de Δ_{nb} y disminuye conforme n disminuye. Es importante

notar que para $n = 1$ y 2 , los átomos de oxígeno comparten más electrones en el conformero axial, mientras que para $n \geq 3$, esto sucede para el conformero ecuatorial con un máximo en $n = 4$. Este resultado no sostiene la idea de que la deslocalización oxígeno-oxígeno sea el origen de la preferencia por el conformero axial ($n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-O}}$), lo cual está en concordancia con resultados previos.^[21]

Tabla 5. Deslocalización entre átomos en el fragmento anomérico y entre anillos.						
n	$\delta(\text{O}_A, \text{C}_s)$	$\delta(\text{C}_s, \text{O}_B)$	$\delta(\text{O}_A, \text{O}_B)$	$\lambda(\text{ringA})$	$\lambda(\text{ringB})$	$\delta(\text{ringA}, \text{ringB})$
1	0.853	0.863	0.146	44.366	15.314	2.323
	0.838	0.878	0.137	44.329	15.367	2.303
2	0.832	0.810	0.143	44.310	23.265	2.426
	0.820	0.824	0.143	44.281	23.294	2.424
3	0.807	0.810	0.144	44.247	31.207	2.548
	0.798	0.820	0.149	44.223	31.225	2.551
4	0.819	0.798	0.142	44.224	39.149	2.628
	0.809	0.810	0.153	44.203	39.165	2.633
5	0.810	0.805	0.141	44.205	47.166	2.632
	0.799	0.815	0.147	44.183	47.179	2.640
λ y δ en e.						

La figura 21 muestra la relación entre la preferencia conformacional y la localización anular para los espirocetales que se estudiaron en este trabajo. Los electrones en el anillo A, el cual incluye el átomo del carbono anomérico espiro, están más localizados en el conformero axial, mientras que el anillo B está más localizado en su conformación ecuatorial, lo cual disminuye en ambos casos conforme disminuye n . La diferencia en la localización anular muestra una relación cuadrática con respecto a la preferencia conformacional, con un coeficiente de correlación de $R^2 = 0.99$. De acuerdo con la figura 21, aquellos sistemas con la preferencia conformacional más grande, presentan el valor absoluto de diferencia en la localización anular más bajo; y por otra parte, la deslocalización entre ambos anillos es mayor en los conformeros axiales para $n = 1$ y 2, mientras que para $n > 2$, la deslocalización es mayor en los conformeros ecuatoriales. Este comportamiento en la deslocalización no concuerda con la preferencia conformacional (tabla 5).

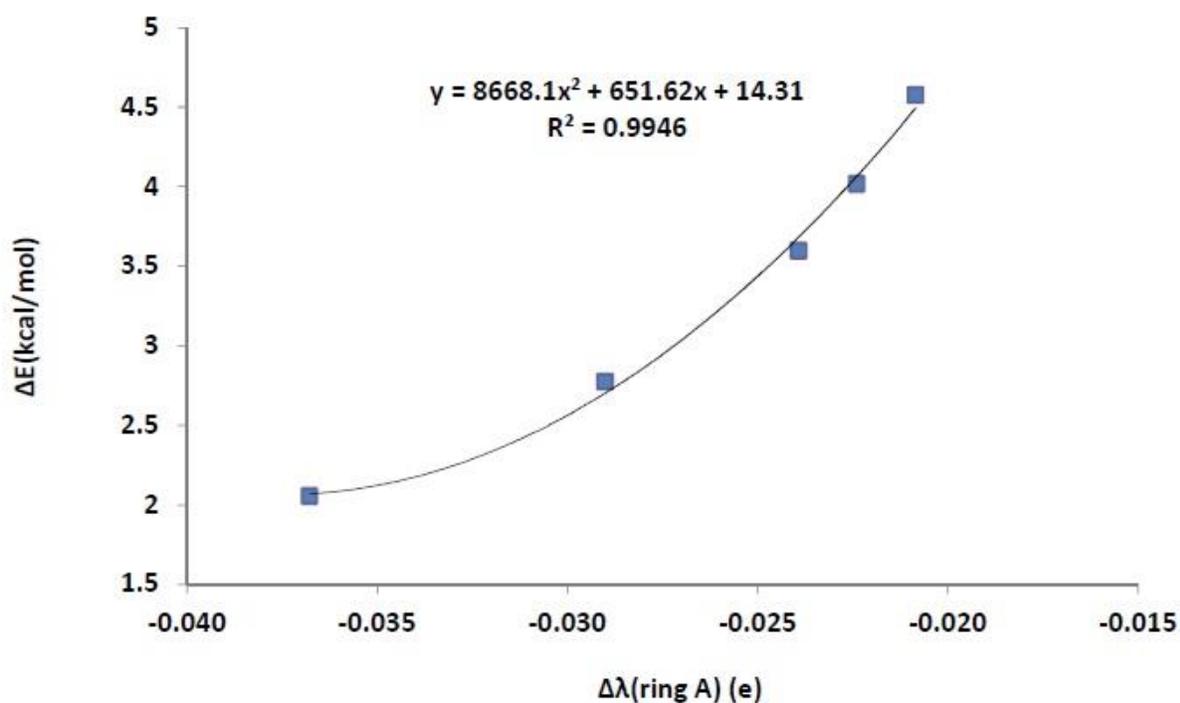


Figura 21. Preferencia conformacional vs. localización anular de los átomos del anillo A para los espirocetales estudiados. $\Delta\lambda(\text{anillo A}) = \lambda(\text{anillo A})_{\text{ec}} - \lambda(\text{anillo A})_{\text{ax}}$

Parece ser que la localización determina la preferencia conformacional de moléculas con un fragmento anomérico. La localización está asociada a la transferencia de carga entre anillos y un

cambio en su estabilidad. La tabla 6 muestra las contribuciones atómicas y por grupo a la energía total y a la población electrónica. Para satisfacer la condición atómica del teorema virial, se expresan las contribuciones atómicas y por grupo a las energías moleculares como energías cinéticas atómicas a escala, las cuales se obtienen por medio de la integración en el espacio real del operador de densidad energética de un solo electrón sobre la cuenca del átomo o grupo dados.^[12]

Tabla 6. Cambios en las contribuciones a las propiedades moleculares de la energía y la población electrónica por grupos.					
N	(ring A)	(ring B)	(C _s)	(O _A)	(O _B)
ΔE					
1	26.75	-24.76	22.26	1.65	-22.48
2	20.00	-17.22	16.60	3.05	-13.46
3	18.04	-14.39	14.12	5.23	-5.74
4	17.12	-12.39	10.15	3.85	-4.44
5	17.78	-13.97	11.92	2.14	-4.92
ΔN					
1	-0.044	0.043	-0.046	-0.009	0.007
2	-0.029	0.029	-0.029	-0.014	-0.004
3	-0.020	0.020	-0.015	-0.013	-0.006
4	-0.016	0.016	-0.006	-0.016	-0.011
5	-0.020	0.018	-0.014	-0.010	-0.006
$\Delta E = E_{ec} - E_{ax}$ en kcal/mol, $\Delta N = N_{ec} - N_{ax}$ en e					

Cuando se compara la contribución energética de los anillos A y B, es posible apreciar que la preferencia por el confórmero axial se puede atribuir a la estabilización del anillo A en esta conformación debido a la transferencia electrónica hacia el anillo B. Las principales diferencias energéticas entre ambos anillos se observan para $n = 1$ y 2 , en donde la tensión angular es relevante, lo cual da la menor preferencia conformacional, mientras que el compuesto espiro con $n = 4$ muestra la mayor preferencia conformacional, donde la diferencia energética entre anillos es mínima (figura 22). En concordancia con la tendencia para la preferencia conformacional,

conforme n aumenta, la diferencia entre $\Delta E(\text{anillo A})$ y $\Delta E(\text{anillo B})$ se hace mayor, siendo máxima en $n = 4$.

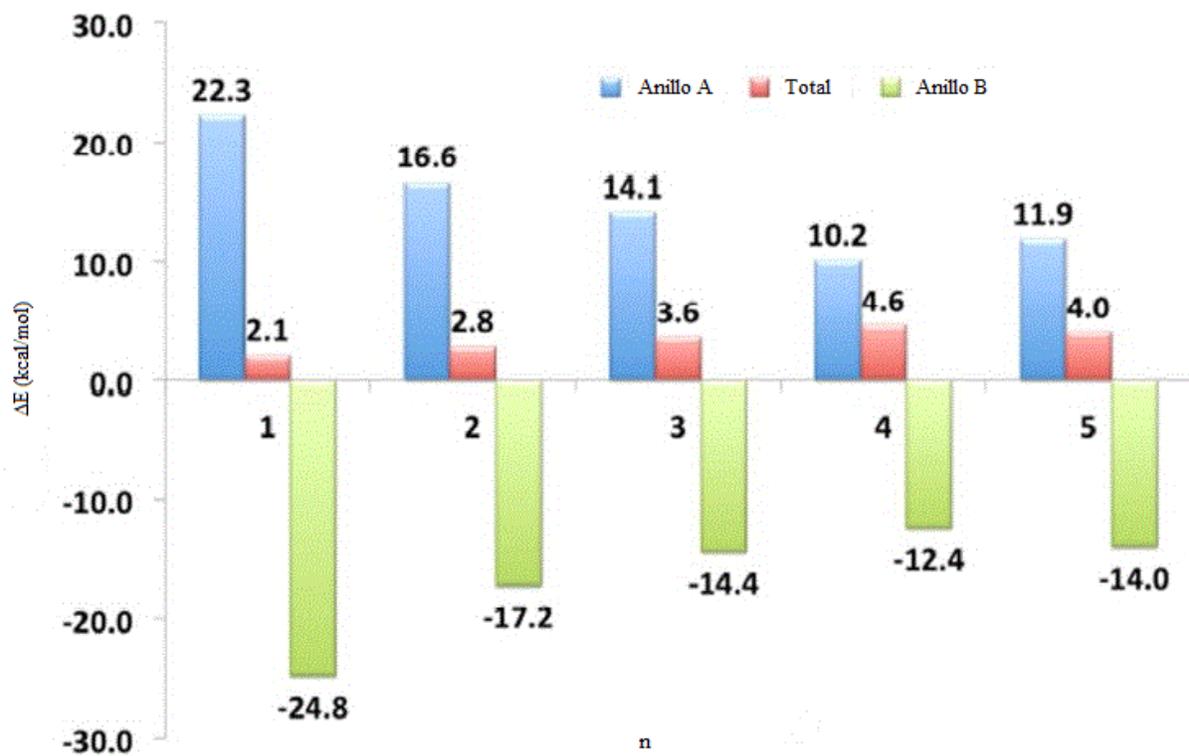


Figura 22. Diferencias energéticas anulares entre las dos conformaciones, y preferencia conformacional del sistema completo.

El carbono anomérico espiro domina el comportamiento energético anular, mientras que el átomo de oxígeno de ese mismo anillo contribuye como máximo con 29% de la diferencia de energía del anillo A, $\Delta E(\text{anillo A})$. Por otro lado, el oxígeno del anillo B, que se encuentra en posición adyacente al carbono espiro, muestra una contribución importante, la cual se incluye en las tablas 4 y 5. Así mismo, existe una correlación de 0.9 entre la delta de energía del anillo A, $\Delta E(\text{ring A})$, y la preferencia conformacional, mostrando que entre mayor sea la estabilización del átomo de carbono espiro, menor será la preferencia conformacional. Conforme disminuye la estabilización del átomo anomérico, el anillo B, así como el resto del anillo A se estabilizan, aumentando así la preferencia conformacional.

Recientemente se han publicado estudios de la QTAIM acerca del efecto anomérico en metanodiol y en dimetoximetano, concluyendo que la transferencia electrónica de los átomos de hidrógeno en los átomos de carbono anoméricos hacia el resto de la molécula provocan la estabilización de los conformeros *gauche*.^[30,62,63] Basándonos en dichos resultados, uno esperaría que uno o ambos sustituyentes en el átomo de carbono anomérico donasen densidad electrónica al fragmento anomérico en el conformero más estable, siendo éste el origen del efecto anomérico; sin embargo, en el caso de los espirocetales, aun cuando el grupo metileno del anillo B que se encuentra unido al C_s dona en promedio 0.034 e en el conformero axial, con una energía de estabilización de 2.77 kcal/mol, no existe correlación con la preferencia conformacional.

V. Conclusiones

Los resultados obtenidos para los espirocetales corresponden bien con las observaciones asociadas al efecto anomérico en dimetoximetano, mostrando que la metodología propuesta en el presente trabajo es útil y aporta datos que son fáciles de interpretar y que resultan importantes para el estudio de las propiedades donador-aceptor en sistemas de esta naturaleza. Como se mostró en este trabajo, la metodología NBO no muestra correlación con los resultados experimentales, mientras que la localización/deslocalización electrónicas aquí propuesta para evaluar el efecto, proporcionan índices que describen apropiadamente el resultado experimental, lo cual también está bien correlacionado con el término $\cos\theta$.

En espirocetales, se asocia una mayor estabilización del átomo de carbono espiro con una menor preferencia conformacional. Aunado a esto, el conformero más estable es aquél con una mayor deslocalización de enlace y una menor deslocalización de no-enlace. Aun cuando la deslocalización entre los átomos de oxígeno no concuerda con la preferencia conformacional, como se esperaría a partir de los modelos clásicos de hiperconjugación, la localización electrónica entre los anillos muestra una tendencia definida. Parece ser que la preferencia conformacional por el conformero axial puede atribuirse a la estabilización relativa del anillo A, debida a una transferencia electrónica al anillo B, y una mayor estabilización entre los anillos. Estos resultados están en concordancia con datos experimentales previos, mostrando que la transferencia electrónica $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$ no es el origen del efecto anomérico ni del efecto Perlin en éteres.

En los sistemas estudiados el índice de separación de carga mostró estar correlacionado con la deslocalización electrónica, observándose que el equilibrio conformacional favorece al arreglo más polarizado; y dado que la transferencia electrónica es una característica importante en el equilibrio conformacional, la polarización molecular podría ser un buen descriptor de dicho equilibrio, siendo así este índice una herramienta muy útil para este tipo de análisis.

Finalmente, resulta clave considerar que la conformación observada de una molécula es el producto de un balance entre los términos que Pople denominó como estéricos, estereoelectrónicos y dipolares.^[20,53] El éxito del método NBO es su capacidad para describir la contribución del término $\cos 2\theta$, siendo éste dominante o no; y cuando se analiza de manera arbitraria tan sólo uno

de los factores que contribuyen a cierta preferencia conformacional, como lo hace el método NBO con la deslocalización estereoelectrónica, es posible concluir de manera errónea que la conformación observada es resultado exclusivamente de dicha interacción, por lo que es importante realizar un análisis de todos los factores involucrados y ponderarlos apropiadamente. Un factor esencial a considerar es que el resultado computacional sólo es satisfactorio si éste es capaz de reproducir resultados experimentales, para así poder asegurar que se pueda utilizar como una herramienta predictiva, lo cual en este caso puede hacerse a través de los índices de localización y deslocalización.

VI. Referencias

- [1] M. E. Buschbeck-Alvarado, G. Hernández-Fernández, J. Hernández-Trujillo, F. Cortés-Guzmán, G. Cuevas, *J. Phys. Org. Chem.*, **2017**.
- [2] R. F. W. Bader, A. Streitwieser, A. Neuhaus, K. E. Laidig, P. Speers, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118 (21), 4959.
- [3] C. Wang, Z. Chen, W. Wu, Y. Mo, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 1436.
- [4] Y. Huang, A. G. Zhong, Q. Yang, S. Liu, *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 084103.
- [5] J. Kirby, *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer Verlag, New York, **1983**; W. A. Szarek, D. Horton, Editors, *Anomeric Effect: Origin and Consequences*, ACS Symp. Ser., Vol. 87, **1979**, 115 pp.; G. R. J. Thatcher, Editor, *The Anomeric effect and associated stereoelectronic effects*, ACS Symp. Ser., **1993**, 539; I. Tvaroska, T. Bleha, *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **1989**, 47, 45; E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron*, **1992**, 48(24), 5019.
- [6] E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, CRC Press, Boca Ratón, **1995**.
- [7] E. Juaristi, G. Cuevas, *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 1847; E. Juaristi, G. Cuevas, A. Flores-Vela, *Tetrahedron Letters*, **1992**, 33, 6927; E. Juaristi, G. Cuevas, A. Vela, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116, 5796; G. Cuevas, E. Juaristi, A. Vela, *J. Mol. Struct. (Theochem)*, **1997**, 418, 231; G. Cuevas, E. Juaristi, A. Vela, *J. Phys. Chem. A.*, **1999**, 103, 932; K. Martínez-Mayorga, E. Juaristi, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2004**, 69 7266.
- [8] L. Radom, W. J. Hehre, J. A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2371.
- [9] I.V. Alabugin, T. Zeidan, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3175.
- [10] E. Juaristi, R. Notario, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 2879.
- [11] L. Goodman, V. Pophristic, *Nature*, **2001**, 411, 565.
- [12] M.L. Trapp, J.K. Watts, N. Weinberg, M. Pinto, *Can. J. Chem.* **2006**, 84, 692.
- [13] G. Cuevas, K. Martínez-Mayorga, M. del C. Fernández-Alonso, J. Jiménez-Barbero, C. L. Perrin, E. Juaristi, N. López-Mora, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44(16), 2630.
- [14] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*, Clarendon Press - Oxford, **1990**.
- [15] R. F. W. Bader, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 893.
- [16] R. U. Lemieux, A. A. Pavia, J. C. Martin, K. A. Watanabe, *Canadian Journal of Chemistry* **1969**, 47(23), 4427.

- [17] P. Deslongchamps. Stereoelectronic effects in Organic Chemistry. Pergamon Press. Oxford, **1984**; G. Deslongchamps, P. Deslongchamps, *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2011**, 9, 5321.
- [18] J. T. Edward, *Chemistry & Industry (London, United Kingdom)*, **1955**, 1102.
- [19] J. P. Praly, R. U. Lemieux, *Canadian Journal of Chemistry*, **1987**, 65(1), 213.
- [20] C. L. Perrin, K. B. Armstrong, M. A. Fabian, *Journal of the American Chemical Society*, **1994**, 116(2), 715.
- [21] R. U. Lemieux, P. Chu, *Journal of the American Chemical Society*, **1958**, 80, 4745.
- [22] M. Laing, *J. Chem. Educ.*, **1987**, 64, 124.
- [23] H. Booth, T. B. Grindley, K. A. Khedhair, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, (18), 1047.
- [24] K. Martínez, F. Cortés-Guzmán, I. Leal, V. Reyna, D. Quintana, S. Antunez, G. Cuevas, *ARKIVOC*, **2003**, 132.
- [25] M. P. Freitas, The anomeric effect on the basis of natural bond orbital analysis, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 2885.
- [26] G. F. Bauerfeldt, T. M. Cardozo, M. S. Pereira, C. O. da Silva, The anomeric effect: the dominance of exchange effects in closed-shell systems, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, 11, 299.
- [27] N. Hasanzadeh, D. Nori-Shargh, M. Farzipour, B. Ahmadi, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 6965.
- [28] F. Cortés-Guzmán, J. Tenorio, O. Collera, G. J. Cuevas, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 2918. G. Cuevas, J. Tenorio, F. Cortés. *Rev. Soc. Quím. Méx.*, **2000**, 44, 42-48.
- [29] F. Cortés-Guzmán, J. Hernández-Trujillo, G. Cuevas, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, 12, 13261–13265; F. Cortés-Guzmán, J. Hernández-Trujillo, G. Cuevas, *Rev. Soc. Quím. Mex.*, **2003**, 47, 190.
- [30] A. Vila, R. A. Mosquera, *J. Comput. Chem.*, **2007**, 28(9), 1516.
- [31] Y. Mo, *Nature Chem.* **2010**, 2, 666.
- [32] E. Juaristi, G. Cuevas, *Accounts of Chemical Research*, **2007**, 40(10), 961.
- [33] A. E. Fagerholm, D. Habrant, A. M. P. Koskinen, *Mar. Drugs*, **2010**, 8, 122; H. M. Geng, J. L. Chen, D. P. Furkert, S. Jiang, M. A. Brimble, *Synlett*, **2012**, 23, 0855; J. Sperry, Z. E. Wilson, D. C. K. Rathwellab, M. A. Brimble, *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, 27, 1117; J. Li, L. Li, Y. Si, X. Jiang, L. Guo, Y. Che, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 10, 2670; M. Li-Ying, L. Wei-Zhong, S. Li,

H. Yu-Ling, R. Xian-Guo, X. Yan-Yan, G. Xue-Dong, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 2276; S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire, *Molecules*, **2008**, 13, 2570; Y. K. Booth, P. Y. Hayes, C. J. Moore, L. K. Lambert, W. Kitching, J. J. De Voss, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 1111; L. Fremlin, M. Farrugia, A. M. Piggott, Z. Khalil, E. Lacey, R. J. Capon, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1201; T. Ito a, H. Ito, M. Oyama, T. Tanaka, J. Murata, D. Darnaedi, M. Inhuma, *Phytochem. Lett.*, **2012**, 5, 325; M. E. Sous, D. Ganame, S. Zanatta, M. A. Rizzacasa, *ARKIVOC*, **2006**, vii, 105; M. T. Fletcher, W. Kitching, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 4, 789; J. Sperry, Y. W. Liu, M. A. Brimble, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 29; G. Liu, J. M. Wurst, D. S. Tan, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 16, 3670; W. Li, Y. Dang, J. O. Liu, B. Yu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 3112; M. E. Sous, M. A. Rizzacasa, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8591; S. K. Ghosh, R. P. Hsung, J. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8260; C. J. Forsyth, C. Wang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 3043; F. Perron, K. F. Albizati, *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617; M. A. Rizzacasa, A. Pollex, *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 1053; M. Brimble, C. Flowers, M. Trzoss, K. Tsang, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 25, 5883; J. S. Yadav, L. Chetia, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 22, 4587; K.-L. Wu, S. Wilkinson, N. O. Reich, T. R. R. Pettus, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 26, 5537; N. Yoneda, Y. Fukata, K. Asano, S. Matsubara, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2015**, 54, 51, 15497; N. Yoneda, Y. Fukata, K. Asano, S. Matsubara, *Angew. Chem.*, **2015**, 127, 15717; B. B. Butler Jr., J. N. Manda, A. Aponick, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 8, 1902; M. Farrell, B. Melillo, A. B. Smith, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 232; M. Farrell, B. Melillo, A. B. Smith, *Angew. Chem.*, **2016**, 128, 240.

[34] L-G Milroy, G. Zinzalla, F. Loiseau, Z. Qian, G. Prencipe, C. Pepper, C. Fegan, S. V. Ley, *ChemMedChem.*, **2008**, 3, 12, 1922; Y. Ohtake, T. Sato, T. Kobayashi, M. Nishimoto, N. Taka, K. Takano, K. Yamamoto, M. Ohmori, M. Yamaguchi, K. Takami, S.-Y. Yeu, K.-H. Ahn, H. Matsuoka, K. Morikawa, M. Suzuki, H. Hagita, K. Ozawa, K. Yamaguchi, M. Kato, S. Ikeda, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 17, 7828; S. A. Rizvi, V. Tereshko, A. A. Kossiakov, S. A. Kozmin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 12, 3882; A. Couesnon, R. Aráoz, B. I. Iorga, E. Benoit, M. Reynaud, D. Servent, J. Molgó, *Toxins (Basel)*, **2016**, 8, 9, 249; Y. Bourne, G. Sulzenbacher, Z. Radić, R. Aráoz, M. Reynaud, E. Benoit, A. Zakarian, D. Servent, J. Molgó, P. Taylor, P. Marchot, *Structure*, **2015**, 23, 6, 1106; M. Brasholz, S. Sörgel, C. Azap, and H.-U. Reißig, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 3801; M. Scheepstra, S. A. Andrei, M. Y. Unver, A. K. H. Hirsch, S. Leysen, C. Ottmann, L. Brunsveld, L.-G. Milroy, *Angew. Chem.*, **2017**, 129, 5572.

- [35] O. Barun, S. Sommer, H. Waldmann, *Angew. Chem.*, 2004, 116, 3258; O. Barun, K. Kumar, S. Sommer, A. Langerak, T. U. Mayer, O. Müller, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 22, 4731; S. Sommer, M. Kühn, H. Waldmann, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1736; G. Zinzalla, L.-G. Milroy, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 1977; 10-14.
- [36] F. Perron, D. Albizati, *F. Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1617-1661; S. Favre, P. Vogel, S. Gerber-Lemaire, *Molecules*, **2008**, 13, 2570.
- [37] P. Bron, L. Cottier, G. Descotes, R. Faure, H. Loiseleur, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **1983**, 39, 1062; W. A. Szarek, O. R. Martin, R. J. Rafka, T. S. Cameron, *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 1222; K. Mori, H. Watanabe, K. Yanagi, M. Minobe, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3663; S. K. Ghosh, R. P. Hsung, Jia Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 8260; C. D. L. Baker, J. Fawcett, C. D. Insley, D. S. Messenger, C. L. Newland, H. L. Overend, A. B. Patel, M. Shah, B. Vara, D. Virdee, B. J. Rawlings, *Chem. Commun.*, **2005**, 1883; M. A. Brimble, A. Johnston, T. W. Hambley, P. Turner, *Aust. J. Chem.*, **1997**, 50, 123; S. K. Ghosh, Changhong Ko, Jia Liu, Jiashi Wang, R. P. Hsung, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 10485; A. J. Blake, R. O. Gould, R. M. Paton, C. J. Todd, *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.*, **1997**, 53, 116; A. Ollivier, M. E. Sinibaldi, L. Toupet, M. Traikia, I. Canet, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 4147; R. Jahjah, R. Gassama, V. Bulach, C. Suzuki, M. Abe, N. Hoffmann, A. Martinez, J. M. Nuzillard, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 3341.
- [38] C.A. Jeffrey, Yates, J.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 102, 820.
- [39] C.L.Perrin, M. Erdelyi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6168.
- [40] Gaussian 09, Revision A.1, 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, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, *Gaussian, Inc.*, Wallingford CT, **2009**.
- [41] J. B. Foresman, A. Frisch, “*Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods: A Guide to Using Gaussian*”, Gaussian, U.S.A., **1993**.
- [42] G. Cuevas, F. Cortés, “*Introducción a la Química Computacional*”, Fondo de Cultura Económica, México, **2003**.
- [43] R. Peverati and D. G. Truhlar, “*Review: The quest for a universal density functional: The accuracy of density functionals across a broad spectrum of databases in chemistry and physics*”, Invited paper prepared for publication in *Phil. Trans. R. Soc. A* as part of a theme issue on “*DFT for Physics, Chemistry and Biology*”, guest edited by Tanja van Mourik, Michael Buehl, and Marie-Pierre Gaigeot submitted Dec. 5, 2012; revised Mar. 24, 2013; Jul. 25, 2013; **Sep. 06, 2013**.
- [44] A. E. Reed, R. B. Weinstock, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83, 735, **1985**; A. E. Reed, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 83, 1736, **1985**; J. P. Foster, and F. Weinhold, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 7211, **1980**; A. E. Reed, and F. Weinhold, *J. Chem. Phys.*, 78, 4066, **1983**.
- [45] A. E. Reed, L. A. Curtiss, and F. Weinhold, “*Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint,*” *Chem. Rev.*, 88, **1988**, 899-926. DOI: 10.1021/cr00088a005
- [46] E.D. Glendening, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, F. Weinhold, NBO 3.1, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, **1994**.
- [47] R Development Core Team **2009**. “*R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing*”, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.
- [48] F. Weinhold, Clark R. Landis, “*Valency and Bonding: A Natural Bond Orbital Donor-Acceptor Perspective*”, Cambridge University Press, **2005**. ISBN 0521831288, 9780521831284.
- [49] AIMAll (Version 12.09.23), T. A. Keith, *TK Gristmill Software*, Overland Park KS, USA, **2012** (aim.tkgristmill.com).
- [50] M. Rafat, P. Popelier, *The Quantum Theory of Atoms in Molecules: From Solid State to DNA and Drug Design*, edited by C. Matta and R. Boyd. Wiley-VCH, **2007**.
- [51] C. F. Matta, A. Arabi, *Future Med. Chem.*, **2011**, 3, 969.
- [52] X. Fradera, M. A. Austen, R. F. W. Bader, *J. Phys. Chem. A*, **1999**, 103, 304.
- [53] Y. G. Wang, N. H. Werstiuk, *J. Comp. Chem.*, **2003**, 24, 379.
- [54] Z. Badri, C. Foroutan-Nejad, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 11693; E. Francisco, D. Menéndez Crespo, A. Costales, Á. Martín Pendás, *J. Comput. Chem.* **2017**, 38, 816.
- [55] Los datos cristalográficos suplementarios están contenidos en CCDC CADHAQ, DESNEU, DICDUO, JARHAM, JARHEQ, PAMHAN, PAMHER, PAMHOB, QANNUP,

RIZAU, RIZSEY, RIZSIC, TERDOK, TERDUQ, TERWES, HUXLAO, NURVUS, los cuales se pueden obtener libres de cargo de The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

- [56] F. Weinhold. *Natural Bond Orbital Methods* in *Encyclopedia of Computational Chemistry*. P.v.R. Schleyer, N.L. Allinger, T. Clark, J. Gasteiger, P.A. Koffman, H.F. Schaefer III, P.R. Schreiner (Eds.) John Wiley & Sons. Chichester UK. **1998**, Vol. 3, pp. 1792-1811.
- [57] I.V. Alabugin, *Stereoelectronic Effects*. Chichester, UK. John Wiley & Sons. **2016**.
- [58] L. Radom, W.A. Latham, W.J. Hehre, J.A. Pople, *Aust. J. Chem.* **1972**, 25, 1601.
- [59] L. Radom, Latham, W.J. Hehre, J.A. Pople, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 693,
- [60] I. V. Alabugin, K. M. Gilmore, P. W. Peterson, *WIREs Comput. Mol. Sci.*, **2011**, 1, 109.
- [61] C. L. Perrin, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 28; A. Vila, R. A. Mosquera, *Chem. Phys. Lett.*, **2007**, 443, 22; K. Eskandari, A. Vila, R. A. Mosquera, *J. Phys. Chem. A*, **2007**, 111, 8491.
- [62] I. Sumar, P. W. Ayers, C. F. Matta, *Chem. Phys. Lett.*, **2014**, 612, 190.
- [63] D. Ferro-Costas, R. A. Mosquera, *J. Chem. Theory Comput.*, **2013**, 9(11), 4816.