



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Estudio de las interacciones estereoelectrónicas y débiles involucradas en el efecto anomérico, en el eclipsamiento molecular y en la conformación de ciclohexanodionas

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTORA EN CIENCIAS

PRESENTA

M.C.Q Fátima Montserrat Soto Suárez

Tutor:

Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo

Instituto de Química

Ciudad De México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Jurado de Tesis

Presidente	Dr. Juan Raúl Álvarez Idaboy	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Francisco Miguel de Jesús Castro Martínez	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM
Vocal	Dr. Luis Chacón García	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Secretario	Dr. Rubén Omar Torres Ochoa	Instituto de Química, UNAM

M.C.Q Fátima Montserrat Soto Suárez
Sustentante

Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo
Asesor de Tesis

Este trabajo se desarrolló en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México. Con financiamiento de DGAPA-UNAM (proyecto IN205620) con por la beca doctoral del CONACyT, México (No de becario 89329) y a la Dirección General de Tecnologías de Información y Comunicación LANCAD-UNAM-DGTIC-094 (No252589) por los recursos computacionales proporcionados para el desarrollo de este proyecto.

Publicaciones

- Effect of the $nO \rightarrow \pi^*C=O$ Interaction on the Conformational Preference of 1,3-Diketones: A Case Study of Riolozatrione Derivatives, *The Journal of Organic Chemistry* **2021** 86 (14), 9540-9551, DOI: 10.1021/acs.joc.1c00847.
- The Inversion process of 1,3-cyclohexanedione. *J. Mex. Chem. Soc.* 2021, 65(3), DOI: <https://doi.org/10.29356/jmcs.v65i3.1521>

Presentaciones

- Simposio Interno del Instituto de Química, 2018, en la CDMX. Modalidad cartel con el título: Inexistencia del efecto anomérico en el segmento S-C-O.
- Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2021. Modalidad Química Flash con el título: Evaluación de la energía de interacción $nO \rightarrow \pi^*C=O$ a través de su incorporación a un proceso conformacional.
- Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2022. Modalidad Cartel. Estudio computacional del proceso de inversión de 1,3-dionas.



Agradecimientos

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyt)**, por la beca otorgada durante mis estudios del doctorado (No de becario 89329)

Al **Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Químicas.**

Al **Instituto de Química** que me brindó la oportunidad de hacer uso de todos sus recursos, equipos de análisis, asesoramiento y capacitación para llevar a buen término mi proyecto de investigación.

A los miembros del comité tutor que se me asignó durante mi trabajo doctoral, integrado por los doctores **Tomás Rocha Rinza y Luis Chacón García** a quienes agradezco por sus valiosas aportaciones para el desarrollo del proyecto e impulsar que este fuese mucho más allá de lo planteado.

A los miembros del jurado que evaluó la tesis, por qué cada una de sus aportaciones permitieron incrementar la calidad del escrito final.

A la **Dirección General de Computo** por los recursos otorgados para la realización de este proyecto.

También quiero expresar mi más sincero agradecimiento al Prof. Dr. John Bacsá del departamento de cristalografía de la **Universidad de Emory** por la determinación de rayos X de alta resolución que se presenta en esta tesis. A los **Técnicos Académicos del Instituto del Química**: del **Laboratorio de RMN**: Dra. Beatriz Quiroz García, Quím. María de los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, del **Laboratorio de Cromatografía**: M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso y M. en C. Lucero Mayra

Ríos Ruiz, del **Laboratorio de Difracción de Rayos X**: Dr. Rubén Alfredo Toscano y al Dr. Diego Martínez Otero, del **Laboratorio de Espectrometría de Masas**: Dr. Francisco Javier Pérez Flores y Dra. María del Carmen García González, de la **Unidad de Cómputo UCTIC**: M. en Administración. Gladys Cortés Romero, Mtra. María Magdalena Aguilar Araiza y M. A. José David Vázquez Cuevas y muy especialmente a **Comunicación y divulgación**: M. en C. Ed. Hortensia Segura Silva por hacerme participe en actividades tendientes a divulgar la ciencia. Sin su colaboración, su disposición y enseñanzas en este tiempo no hubiese sido posible la culminación de este trabajo. Agradezco también al personal de la **Biblioteca Jesús Romo Armería** por todas y cada una de las facilidades y apoyo bibliográfico, que me brindaron: Fernando Esquivel Quiroz, Sandra Rosas Poblano, Katy A. Fonseca, Fernando Diaz Báez y Maritoña Martínez García.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento y cariño al **Dr. Gabriel Cuevas** por darme la oportunidad de ser su alumna, por toda su paciencia, apoyo y cariño durante todo este tiempo.

A mis padres y hermanos, **Tere, Roberto, Rober y Leo**, por todo su amor y apoyo incondicional siempre.

A mi compañero de vida **Arturo** gracias por tu amor y apoyo en este viaje, ojalá sean más aventuras.

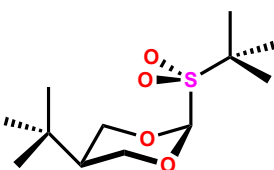
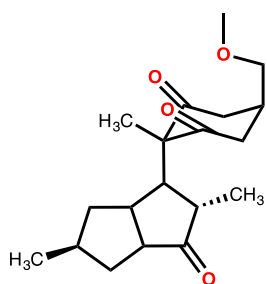
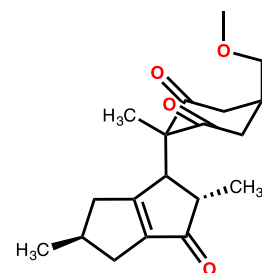
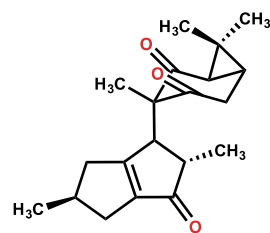
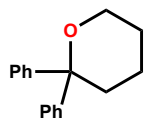
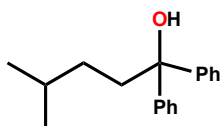
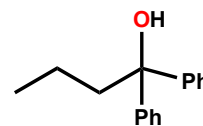
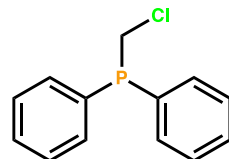
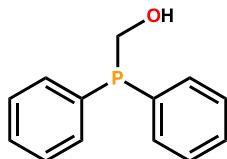
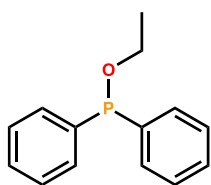
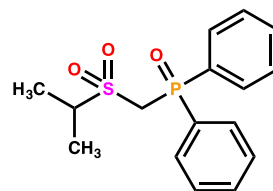
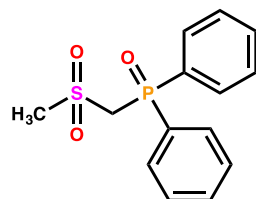
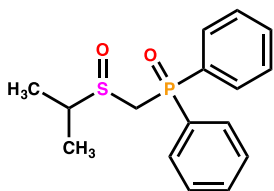
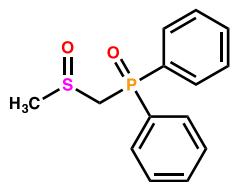
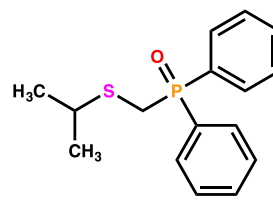
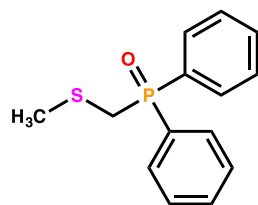
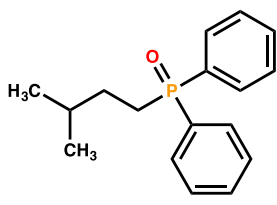
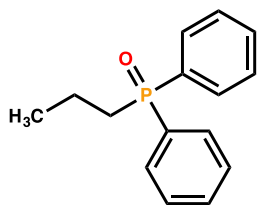
A mis amigos y compañeros del laboratorio 1-1 y anexos, **Tania Rojo**, Alejandro Aguilera, Enrique Becerril, Erick Correa, Fabián Cuétara, Alberto Tapia, Jose Enrique Barquera, Marlene Velazco y Juan Tamez, por hacer de mi estancia durante todo este tiempo la mejor de todas los voy a extrañar muchísimo.

ÍNDICE

Lista de compuestos	ix
Lista de esquemas.....	x
Lista De figuras	xi
Lista de espectros	xiii
Lista de tablas.....	xiv
Lista de gráficas.....	xv
Resumen	1
CAPÍTULO I	5
1.1 El efecto anomérico: Introducción	5
1.2 Efectos estereoelectrónicos.....	7
1.2 La interacción $n_0 \rightarrow \pi^*_{C=O}$. Un poco de historia.....	14
1.3 Observación de la conformación eclipsada en el <i>cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonyl)-1,3-Dioxano</i>	16
CAPÍTULO II	19
2.1 Hipótesis	19
2.2 Objetivo general.....	19
2.2.1 Objetivos específicos	20
2.2.3 Síntesis.....	20
CAPÍTULO III	22
3 Discusión y resultados	22
3.1 Análisis conformacional del segmento S-C-P(O)	22
3.1.1 Síntesis de los compuestos de interés	22
54.11.....	39
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	39
54.43.....	39
3.2 Estudio de la superficie de energía potencial del segmento C-S-C-P(O)	39
3.3 Caracterización de la Interacción $n_0 \rightarrow \pi^*_{C=O}$	45
3.3.1 Relevancia de la interacción estereoelectrónica $n_0 \rightarrow \pi^*_{C=O}$	61
3.3.2 Análisis riguroso de la densidad electrónica para comprender la relevancia de la interacción estereoelectrónica $n_0 \rightarrow \pi^*_{C=O}$	65
3.3.3 Conclusión	68
3.4 Estudio de la inversión 1,3-ciclohexanodiona.....	69
3.4.1 Conclusión	79
3.5 Origen de la conformación eclipsada observada en el <i>cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonyl)-1,3-dioxano</i>	80
3.5.1 Densidad electrónica experimental en el <i>cis-2-tert-butil-5-(tert-butilsulfonyl)-1,3-dioxano</i>	86
3.5.2 Conclusiones.....	91
4. BIBLIOGRAFÍA.....	92
5. PARTE EXPERIMENTAL.....	100
5.1 Métodos generales	100
5.2 Metodología teórica de 1,3-ciclohexanodionas.....	101
5.2.1 Transición cristalina y datos de fusión por calorimetría diferencial de barrido .	101
5.2.2 Entalpías de sublimación por termogravimetría	102
5.3 Síntesis del óxido de la difenil(propil)fosfina (1)	111

5.4. Síntesis del difenilfosfinoil-metansulfanilmetano (2).....	111
5.5 Síntesis del óxido de isopentil-difenilfosfina (3).....	112
5.6 Síntesis del óxido de difenilfosfinoil-isopropilsulfanilmetano. (4)	112
5.7 Síntesis de difenilfosfiniolmetánsulfenil-metano (5).....	113
5.8 Síntesis del difenilfosfinoil isopropilsulfenil-metano (6).....	113
5.9 Síntesis de difenilfosfiniolmetánsulfonil-metano (7).....	114
5.10 Síntesis del difenilfosfinoil isopropilsulfonil-metano (8).....	114
5.11 Formación del la Etoxidifenilfosfina (9).....	115
5.12 Síntesis del difenilfosfanil-metanol (10).....	115
5.13. Síntesis del la clorometil-difenilfosfina (11)	116
5.2 Parámetros de rayos X	117
6. ANEXOS.....	119
PUBLICACIONES.....	159

Lista de compuestos



Lista de esquemas

Esquema 1 Ecuación de Pople.....	1
Esquema 2 Modelo conformacional.....	5
Esquema 3 Alteraciones geométricas ocasionadas por la deslocalización electrónica ⁵	6
Esquema 4. Origen de la interacción de doble enlace no enlace en el contexto de la teoría de orbitales.....	6
Esquema 5 Equilibrio conformacional de 2- <i>tert</i> -butil-5-(<i>tert</i> -butilsulfonil)-1,3-dioxano. ..	16
Esquema 6 Síntesis de los compuestos 3, 5 y 7.....	23
Esquema 7 Datos geométricos de los compuestos 1, 5 y 7 obtenidos por difracción de rayos X de monocristal. rayos X.....	27
Esquema 8 Derivados del análogo (2), sulfuro (4), sulfóxido (6) y sulfona (8).....	29
Esquema 9 Síntesis de los compuestos de interés empleando un nuevo sulfuro (4), sulfóxido (6) y sulfona (8).....	29
Esquema 10. Esquema de las síntesis probadas para la obtención del análogo al ciclohexano (2).	35
Esquema 11 Moléculas modelo.....	37
Esquema 12 Propuestas sintéticas para la obtención de los compuestos 12, 13 y 14.	38
Esquema 13. Longitudes de enlace seleccionadas de 15 determinadas por análisis de rayos X de monocristal (A) y calculadas al nivel de teoría MO6-2X/6-311++G(2d,2p) (B) y la forma resonante que involucre al anillo de dimetilciclopropano susceptible de sufrir la adición de un nucleófilo (C).	46
Esquema 14 Rioloatriona (15) y el equilibrio conformacional del producto de apertura del ciclopropano por metanol.	69
Esquema 15. Interconversión silla-silla del ciclohexano.....	70
Esquema 16 Enolización y equilibrio conformacional de la 1,3-ciclohexanodiona.....	72
Esquema 17 Espectros NOESY generados por la irradiación del grupo <i>S-tert</i> -butilo en los 1,3-dioxanos estudiados aquí.....	84

Lista De figuras

Figura 1 Interacciones débiles	1
Figura 2 Rioloatriona nombrada así en honor a Leopoldo Río de la Loza	2
Figura 3. Esquema general del modelo estereoelectrónico para explicar el efecto anomérico.	7
Figura 4. Representación de efectos electrónicos y dipolares	8
Figura 5. Intercambio configuracional de una piranosa (glucosa).	9
Figura 6 Conformación <i>gauche</i> (preferida) y <i>anti</i> en moléculas acíclicas “efecto anomérico generalizado”.	9
Figura 7 Geometrías distintas entre ciclohexano y heterociclo X: O, NH y S.	11
Figura 8 Efecto anomérico en el 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano, el efecto anomérico más intenso medido hasta ahora.	12
Figura 9 Cambio del ambiente conformacional del grupo <i>tert</i> -butilo en ciclohexano y en 1,3-ditiano.	12
Figura 10 Piramidalización del grupo carbonilo.	13
Figura 11 Interacción de enlace - no enlace $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ en ciclohexanonas	15
Figura 12 Rotámeros en <i>cis</i> -1 (A-C), rotámero observado en <i>cis</i> -2 (D) and <i>cis</i> -3 (E).	17
Figura 13 Ampliación de las señales de los derivados de difenilfosfinoilo a 500 MHz.	26
Figura 14 Estructura de rayos X de los compuestos propil difenilfosfinoilo: compuesto de referencia análogo al ciclohexano (1), y los derivados sulfoxido (5a ,5b) y sulfona (7) en la que se muestra que la conformación favorecida en estado sólido que es <i>gauche</i>	26
Figura 15 Estructura de difracción de rayos X del intermediario 10.	30
Figura 16 Intermediario Cl (11).	32
Figura 17 Estructuras de rayos x de los compuestos 1,4,5 ^a ,5b, 7 y 8 y sus respectivos ángulos diedros	33
Figura 18 Estructuras de rayos x del sulfuro (4) y sulfona (8).	34
Figura 19 Estructuras de rayos x del 2,2-difenilpirano (14) y ángulos diedros.	39
Figura 20. Confórmeros de los estados estacionarios	40
Figura 21. a). Ángulo ideal de interacción de 90° entre el plano del carbonilo y el sustituyente lateral. b). Angulo existente en la rioloatriona.	46
Figura 22 Estructuras cristalinas obtenidas por difracción de rayos x de los compuestos 16 y 16-H ₂ , con dos y una molécula en la celda unitaria, respectivamente. Presentándose la conformación <i>trans</i> -diaxial más favorecida.	47
Figura 23 Gráfico de la energía producida por la rotación del enlace C ₁₂ -C ₁₅ de los compuestos 16-ax (A) y 16-eq (B).	62
Figura 24 Distribución del orbital de naturaleza n_p y n_s del confórmero 16-ax.	64
Figura 25 a) Gráfica molecular del compuesto 16-H ₂ . Las esferas verdes corresponden a los puntos críticos de enlace (BCP) b) Mapas de contorno de $\nabla^2\rho$ en el plano definido por el átomo de oxígeno del éter y los dos carbonos carbonílicos respectivamente. Los contornos rojos y azules corresponden a los valores negativo y positivo respectivamente. Los valores de ρ (texto en estilo normal, e ⁻ Å ⁻³) y DI (texto en estilo itálico) están indicados en los puntos críticos del enlace O---C=O. Los recuadros verdes y fucsia indican CC y CD, respectivamente. Los valores $\nabla^2\rho$ (en negritas) en CC y CD tienen valores de e ⁻ Å ⁻⁵ . c) Las isosuperficies NCI en la región de interacción	

O---C=O. La isosupreficie RDG está a 0.5 a.u. Los valores de $\text{Sign}\rho(l_2)$ van de -0.03 (azul) a 0.03 (rojo) y están en unidades atómicas (au).	66
Figura 26 Esquema de inversión global del oxano.....	71
Figura 27 Primer paso elemental asociado a la inversión de la 1,3-ciclohexanodiona.	74
Figura 28 Segundo paso elemental de la topomerización.	75
Figura 29 Segundo paso elemental del proceso de topomerización de la 1,3-ciclohexanodiona.	76
Figura 30 Proceso completo de inversión de la 1,3-ciclohexanodiona.	77
Figura 31 Estados estacionarios asociados al proceso de inversión de la 2,2-dimetil-1,3-ciclohexanodiona.	79
Figura 32 Confórmeros de <i>cis</i> -18.	81
Figura 33 Confórmeros de <i>trans</i> -28.	81
Figura 34 Rotámeros del <i>cis</i> -2-terbutil-5-Terbutilsulfenil-1,3-dioxano.	85
Figura 35 Primeros vecinos en la estructura cristalina <i>cis</i> -28.	87
Figura 36 Isosuperficie intermolecular RFG de <i>cis</i> -28 pares de A (a,b) B (c,d) y C (e,f). Los campos escalares $V(r)$ (arriba) y $G(r)$ (abajo) están mapeados sobre las isosuperficies.	89
Figura 37 Flujo de calor DSC representativa en función de las curvas de temperatura para dioxanos, isómeros <i>trans</i> en rojo, isómeros <i>cis</i> en azul. Obsérvese la transición cristalina previa a la fusión de ambos.....	103
Figura 38 Curvas representativas termograviétricas (en verde) y derivadas en el tiempo dm/dt (en azul), en función de la temperatura T, para el cambio de fase de los dioxanos; isómero <i>trans</i> ; isómero <i>cis</i> . El marco marrón indica la tasa de pérdida de masa de los compuestos sólidos en el rango de temperatura donde se midieron los datos para calcular las entalpías de sublimación	105

Lista de espectros

Espectro 1 de ^1H NMR a 400 MHz del compuesto (3) en CDCl_3	120
Espectro 2 de ^{13}C NMR a 100 MHz del compuesto (3) en CDCl_3	121
Espectro 3 de ^1H NMR a 300 MHz de los compuestos (3, 5 y 8) en CDCl_3	122
Espectro 4 de ^1H NMR a 400 MHz del sulfuro (4), sulfóxido (6) y sulfona (8).....	123
Espectro 5 de ^1H NMR a 400 MHz del compuesto (1) en CDCl_3	124
Espectro 6 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (2) en CDCl_3	125
Espectro 7 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (2) en CDCl_3	126
Espectro 8 de COSY a 500 MHz del compuesto (2) en CDCl_3	127
Espectro 9 de HSQC a 500 MHz del compuesto (2) en CDCl_3	128
Espectro 10 de HMBC a 500 MHz del compuesto (2) en CDCl_3	129
Espectro 11 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (4) en CDCl_3	131
Espectro 12 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (4) en CDCl_3	132
Espectro 13 de COSY a 500 MHz del compuesto (4) en CDCl_3	133
Espectro 14 de HSQC a 500 MHz del compuesto (4) en CDCl_3	134
Espectro 15 de ^1H NMR a 300 MHz del compuesto (5) en CDCl_3	135
Espectro 16 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (6) en CDCl_3	136
Espectro 17 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (6) en CDCl_3	137
Espectro 18 de COSY a 500 MHz del compuesto (6) en CDCl_3	138
Espectro 19 de HSQC a 500 MHz del compuesto (4) en CDCl_3	139
Espectro 20 de ^1H NMR a 300 MHz del compuesto (7) en CDCl_3	140
Espectro 21 de ^{13}C NMR a 75 MHz del compuesto (7) en CDCl_3	141
Espectro 22 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (8) en CDCl_3	142
Espectro 23 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (8) en CDCl_3	143
Espectro 24 de COSY a 500 MHz del compuesto (8) en CDCl_3	144
Espectro 25 de HSQC a 500 MHz del compuesto (8) en CDCl_3	145
Espectro 26 de HMBC a 500 MHz del compuesto (8) en CDCl_3	146
Espectro 27 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (9) en CDCl_3	147
Espectro 28 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (9) en CDCl_3	148
Espectro 29 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (10) en CDCl_3	149
Espectro 30 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (10) en CDCl_3	150
Espectro 31 de COSY a 500 MHz del compuesto (10) en CDCl_3	151
Espectro 32 de HSQC a 500 MHz del compuesto (10) en CDCl_3	152
Espectro 33 de HMBC a 500 MHz del compuesto (10) en CDCl_3	153
Espectro 34 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto (11) en CDCl_3	154
Espectro 35 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto (11) en CDCl_3	155
Espectro 36 de COSY a 500 MHz del compuesto (11) en CDCl_3	156
Espectro 37 de HSQC a 500 MHz del compuesto (11) en CDCl_3	157
Espectro 38 de HMBC a 500 MHz del compuesto (11) en CDCl_3	158

Lista de tablas

Tabla 1	Evaluación del efecto anomérico (EA, kcal/mol).....	10
Tabla 2	Coefficientes obtenidos del análisis de la superficie de energía potencial (PES) de los compuestos de interés a nivel m062x 6-311++G(2d,2p).....	43
Tabla 3	Resultados del análisis de la superficie de energía potencial (PES) de los compuestos de interés a nivel M062x 6-311+G(p,d)	44
Tabla 4	NOE cuantitativo (%) determinado para los compuestos 16 y 16-H ₂ en CDCl ₃	49
Tabla 5	Parámetros termodinámicos calculados para el equilibrio conformacional de los compuestos 16 y 16-H ₂ , así como los derivados en M06-2x/6-311++G(2d,2p).	50
Tabla 6.	Parámetros estructurales experimentales seleccionados de 16-ax, 16H ₂ -ax, y 17-ax.	52
Tabla 7	Parámetros termodinámicos calculados para el equilibrio conformacional de 1',1'-dimetil-1'-propil-ciclohexano y su derivado 4,4-dimetil M06-2x/6-311++G(2d,2p).	55
Tabla 8	Parámetros termodinámicos calculados para el equilibrio conformación de los compuestos 22–27 en M06-2x/6-311++G(2d,2p).	57
Tabla 9.	Diferencia energética entre los estados estacionarios asociados al proceso de inversión de la 1,3-diclohexanodiona con diferentes niveles de teoría.....	78
Tabla 10. ^a	Resultados DSC de fusión y transición cristalina, temperaturas y entalpías, para los dioxanos.....	104
Tabla 11 ^a	Datos experimentales de la dependencia de la tasa de pérdida de masa con la temperatura y las entalpías de sublimación derivadas de los experimentos termogravimétricos del isómero trans. El término υ se define como $(1/A)(dm/dt)(T/M)^{1/2}$	106
Tabla 12 ^a	Datos experimentales de la dependencia de la tasa de pérdida de masa con la temperatura y las entalpías de sublimación derivadas de los experimentos termogravimétricos del isómero <i>cis</i> . El término υ se define como $(1/A)(dm/dt)(T/M)^{1/2}$	109
Tabla 13	Parámetros generales de la difracción de rayos X para los compuestos 1, 4, 5, 7 y 8.....	117
Tabla 14	Parámetros generales de la difracción de rayos X para los compuestos 10, 11, 14, 16 y 16-H.....	118

Lista de gráficas

Gráfica 1 Evolución de la energía de la interacción del compuesto 16-ax dirigida por la rotación del enlace C ₁₂ -C ₁₅ para la interacción n _{S(O)} → π* _{C=O} (A) y n _{p(O)} → π* _{C=O} (B).	64
Gráfica 2 Evolución del momento dipolar en función del giro del enlace C5-S para el <i>cis</i> -28 y <i>trans</i> -28 del 2- <i>tert</i> -butil-5-terbutilsulfonyl-1,3-dioxano a nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p)	81
Gráfica 3. Evolución de la energía por el giro del enlace C5-S en los isómeros <i>cis</i> -28 y <i>trans</i> -28 del 2-(<i>tert</i> -butil)-5-(<i>tert</i> -butilsulfonyl)-1,3-dioxano a nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p)	82

Aportaciones de la presente tesis:

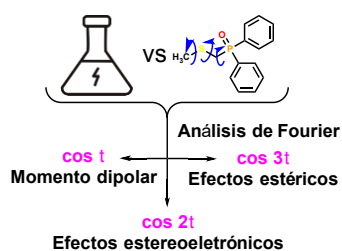
Se presentan en México los primeros resultados del estudio de la densidad electrónica experimental de dos moléculas de interés químico.

Se determinó por primera vez la energía asociada a la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Se estableció que no existe el efecto anomérico en el segmento S-C-P en sistemas no cíclicos y se demostró el origen no estereoelectrónico de la preferencia por el conformero *gauche*.

Se estableció el origen intermolecular del eclipsamiento observado en el *cis*-5-(*tert*-butilsulfonyl)-2-*tert*butil-1,3-dioxano y se demostró que su conformación en disolución es alternada.

Resumen



Esquema 1 Ecuación de Pople

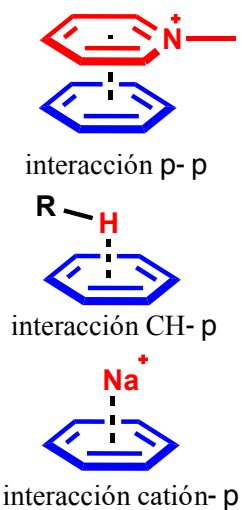


Figura 1 Interacciones débiles

El arreglo con el que una molécula se dispone en el espacio es el producto del balance de un conjunto de factores que coexisten y que debe ser entendidos para describir, explicar, pronosticar y controlar la conformación. El premio Nobel de Química John Pople¹ comprendió esto y propuso un esquema general para descomponer la energía molecular en los términos: estereoelectrónicos, dipolares y estéricos (**Esquema 1**). Hoy día es frecuente encontrar racionalizaciones basadas en la consideración de un solo componente, lo que es correcto sólo cuando es intensamente dominante. Lo que es cierto es que un conjunto de átomos adecuadamente dispuestos (a lo que llamamos segmento, que no corresponden con un grupo funcional), mantiene un patrón de comportamiento conformacional similar independientemente de los sustituyentes. La introducción de sustituyentes modifica la magnitud de la preferencia conformacional propia del segmento. Por diversas razones, incluso alejadas del rigor científico, las metodologías computacionales, de donde emana el análisis de orbitales naturales, dominan el escenario aplicativo. A consecuencia de esto, y con un enfoque solamente teórico, y muchas racionalizaciones, se han sustentado como expresión de los llamados efectos estereoelectrónicos. Así se ha propuesto que la preferencia conformacional *gauche* en el segmento S-C-P(O) es debida a la interacción estereoelectrónica $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-P}$,² que sólo es uno de los modelos propuestos para explicar el efecto anomérico en ese segmento, sin considerar la participación de interacciones intramoleculares de tipo CH—OP. Es interesante, pero en la literatura especializada de las interacciones que permiten la

transferencia electrónica con origen $n_X \rightarrow \sigma^*_{Y-Z}$ han permeado como sinónimos de efecto anomérico, lo que es un error. Sin duda es una causa y puede ser dominante, pero no es su único origen.

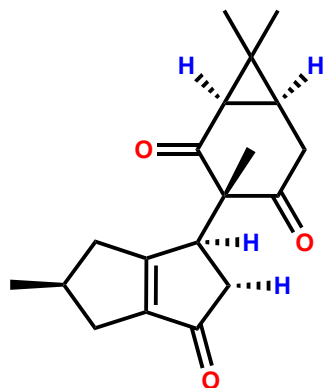


Figura 2 Riolozatriona nombrada así en honor a Leopoldo Río de la Loza

Por otro lado, aunque son fundamentales en Química, hay escasa información relacionada con la energía de las interacciones débiles o enlaces no covalentes. Al respecto se ha tenido éxito en la caracterización fisicoquímica de la interacción CH/π , una interacción débil que controla el reconocimiento carbohidrato/proteína. Gracias a una metodología desarrollada en el grupo de investigación en el Instituto de Química, fue posible determinar la energía de esta interacción en 1 kcal/mol por cada CH involucrado, además de que se estableció su direccionalidad, esto es, la caracterización de la geometría molecular que permite la interacción.³ En el presente estudio, con base en esa metodología, se abordó la interacción estereoelectrónica $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$ en donde X es un heteroátomo con pares electrónicos no compartidos como oxígeno o nitrógeno. Para este estudio, se introdujo esta interacción como un elemento que participa en un proceso conformacional, en este caso es el anillo de 1,3-ciclohexanodiona, el elemento estructural central, cuyo proceso de inversión fue abordado y que por estar disustituido en posición 2 no sufre enolización. Aquí fue fundamental abrir el ciclopropano de la Riolozatriona (figura 2)⁴, un producto natural que se aísla de *Jatrofa dioica* y presenta propiedades viricidas. Se ha argumentado que esta interacción es fundamental para explicar la conformación de proteínas y ácidos nucleicos, pero se desconocía la magnitud de la energía asociada a esta y sus requerimientos estereoquímicos.⁵



Un viricida es cualquier agente físico o químico que desactiva o destruye a un virus



El estudio conformacional desarrollado, llevó a establecer por primera vez, la energía de la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ en aproximadamente 5 kcal/mol por cada uno de los carbonilos interactuantes y se demostró su dependencia con la capacidad donadora del heteroátomo. También se explicó la piramidalización observada en los carbonos carbonílicos y se estudió la densidad electrónica asociada a

través de los fundamentos de la Teoría Topológica de átomos en Moléculas. Sin duda alguna, este es un buen modelo para estudiar el estado de transición de la reacción de adición de heteroátomos a compuestos carbonílicos.

También es relevante establecer que la preferencia conformacional observada de una molécula, puede ser consecuencia de interacciones intermoleculares, esto es, de efectos introducidos por las moléculas vecinas que alteran a la molécula en estudio en el entorno de la red cristalina y que pueden pasar inadvertidas a los investigadores. En este trabajo presentamos el primer estudio en México de la densidad electrónica experimental de una molécula con sentido químico, más allá de la mera estructura, con el que se demuestra de forma rigurosa que una interacción CH—O=S intermolecular es responsable del eclipsamiento conformacional observado en el estado sólido en 1,3-dioxanos sustituidos en posición 5 por el grupo *tert*-butilsulfonilo. Así, se puede observar y estudiar una molécula en una conformación de mínima energía en estado sólido que correspondería a un estado de transición en disolución o en fase de vapor, un modelo de un estado de transición rotacional.

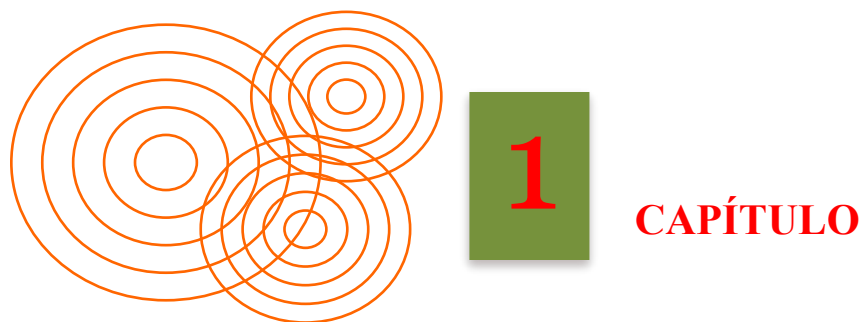


Leopoldo Río de la Loza Guillén científico mexicano. Es recordado por sus contribuciones en el campo de la química y la farmacia, y por el papel relevante que tuvo durante la epidemia de cólera en 1833. Aisló el primer producto natural, lo purificó y determinó su análisis elemental. La riolozatriona lleva su nombre.

Así, con el presente estudio se aportan elementos fundamentales para el desarrollo de la Química como ciencia básica: se caracterizó por primera vez la energía de la interacción $n_X \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$, se determinó la inexistencia del efecto anomérico en el segmento S-C-P y se estableció el origen del eclipsamiento conformacional observado en el *cis*-5-*tert*butilsulfonil-2-*tert*butil-1,3-dioxano a través del estudio riguroso de la densidad electrónica experimental. De esta forma se abordó el estudio de la densidad electrónica experimental en moléculas orgánicas con una motivación orientada a la reactividad por primera vez en México.

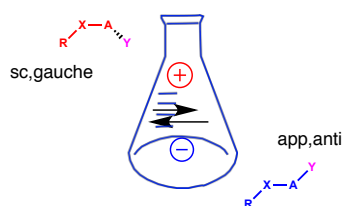
Un concepto fundamental en química es el de estado de transición. Los hay de dos tipos, los asociados a la reactividad y aquellos que se producen por el intercambio conformacional. En este trabajo se presentan dos casos de mínimos en estado condensado que permiten abordar y comprender

dos estados de transición, uno originado en el eclipsamiento de dos átomos contiguos con hibridación sp^3 y otro en la reactividad que permite el entendimiento de la formación de hemicetales a partir de cetonas y que puede extrapolarse al estudio de la adición de nucleófilos a compuestos carbonílicos.



1.1 El efecto anomérico: Introducción

El efecto anomérico generalizado es la preferencia que experimentan los segmentos formados por dos heteroátomos, uno electronegativo y otro con pares electrónicos no compartidos, separados por un tercer átomo y un sustituyente (R) que sería el cuarto átomo, unido al átomo electronegativo, por asumir la conformación *gauche* y no la *anti*. Se denomina efecto para acusar cierta anomalía porque cuando el átomo con pares electrónicos no compartidos se sustituye por uno de carbono, la preferencia observada es la *anti*, y a esto se le considera normal.



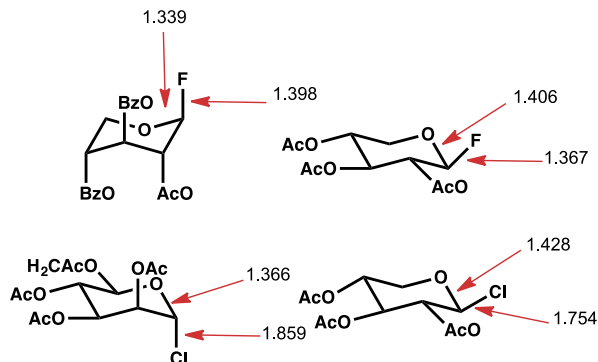
Esquema 2 Modelo conformacional

Explicar este hecho es fundamental, porque se expresa en la conformación y en la reactividad (a lo que se llama efecto anomérico cinético), por lo que su estudio ha sido motivo de grandes esfuerzos por más de 60 años. El primer modelo propuesto (**Esquema 2**) para explicar este fenómeno atendía a la observación del cambio en la preferencia conformacional cuando se modificaba la constante dieléctrica del disolvente, pues se espera que el conformero *anti* tenga un momento dipolar menor al *gauche*, y por lo tanto se favorezca en disolventes no polares. Así su origen se asignó a efectos electrostáticos.

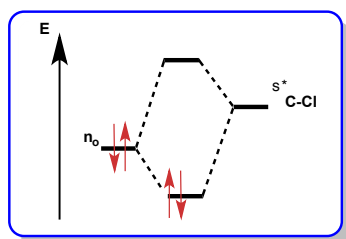
Con el advenimiento de la difracción de rayos X y su impacto en la elucidación estructural fue posible establecer que en los conformeros axiales de heterociclohexanos sustituidos por grupos electronegativos, la

distancia de enlace entre el átomo con pares electrónicos no compartidos y el átomo intermedio tendía a acortarse, mientras que la distancia entre este átomo y el átomo electronegativo tendía a elongarse (**Esquema 3**).

Esquema 3 Alteraciones geométricas ocasionadas por la deslocalización electrónica⁵



Para explicar este hecho surgió el modelo estereoelectrónico, llamado también modelo de doble enlace-no enlace,⁶ que consiste en que el par de electrones no compartido del heteroátomo donador se deslocaliza en el orbital σ de antienlace (σ^*) originado en el enlace entre el átomo electronegativo y el átomo intermedio del segmento (**Esquema 4**). Sin embargo, hay que aclarar que este patrón geométrico fue racionalizado también por Perrin y colaboradores⁷ en términos de contribuciones electrostáticas.



Esquema 4. Origen de la interacción de doble enlace no enlace en el contexto de la teoría de orbitales

Si bien el efecto anomérico requiere de la presencia de átomos electronegativos en una parte del segmento, los átomos de hidrógeno que forman parte de un segmento X-C-H pueden experimentar el llamado efecto Perlin,⁸ esto es el comportamiento diferenciado de los átomos de hidrógeno de un metileno sustituido en la posición α de un heteroátomo. Este efecto se considera una extensión del efecto anomérico y ocasiona una diferencia importante en el valor de la constante de acoplamiento $^1J_{C-H}$ de los átomos de hidrógeno involucrados. Adicionalmente, el átomo de hidrógeno situado en la posición *gauche* sufre corrimiento a campo alto (protección, originada en la acumulación de carga) respecto al *anti*

en el espectro de RMN.⁶

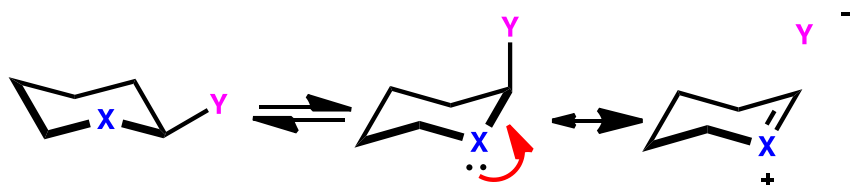


Figura 3. Esquema general del modelo estereoelectrónico para explicar el efecto anómérico.

El presente trabajo pretende establecer y ponderar los factores que ocasionan el efecto anómérico en el segmento S-CP(O) y la preferencia conformacional en 1,3-dicetonas-2,2-disustituidas.

1.2 Efectos estereoelectrónicos

Algunos de los factores que controlan el curso de las reacciones orgánicas son los efectos electrónicos, entre los cuales se encuentran el efecto inductivo, y el de resonancia. (figura 4).

Los efectos estereoelectrónicos, son efectos electrónicos acotados por la geometría relativa de los grupos interactuantes, esto es por la estereoquímica que controla la disposición espacial de los grupos donadores y los aceptores.

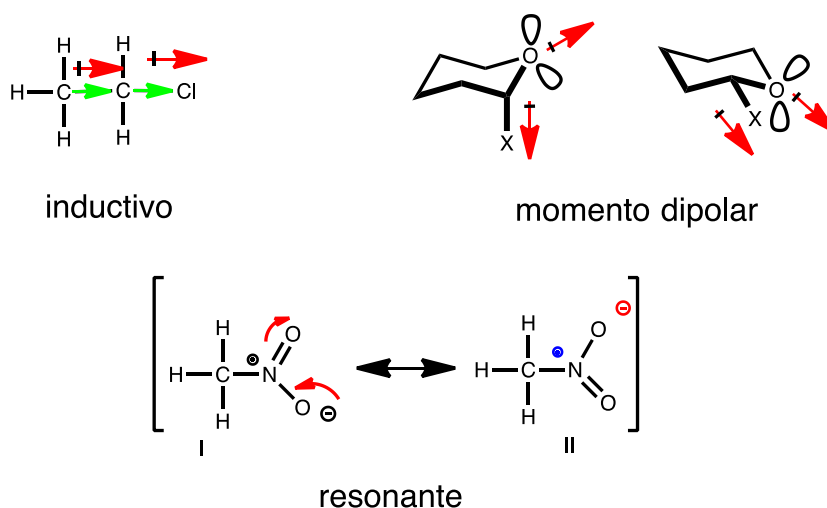


Figura 4. Representación de efectos electrónicos y dipolares

El término “estereoelectrónico” fue mencionado por primera vez en el año de 1954 por Hirschmann y colaboradores, haciendo referencia a la contracción/expansión de la molécula *rockogenina*.⁹ En años posteriores aparecieron trabajos en donde se hace referencia a este mismo concepto pero no es hasta 1983, cuando Pierre Deslongchamps y Anthony John Kirby publicaron dos libros dedicados al desarrollo de tal concepto.¹⁰

Dentro de los efectos estereoelectrónicos más estudiados se encuentra el efecto anomérico, y es descrito por primera vez en la química de los carbohidratos por Edward y Lemieux, pero no es hasta 1959 cuando se acuña el término de efecto anomérico. Este término describe la tendencia del sustituyente electronegativo en el C_1 de una piranosa por preferir la configuración axial y no la ecuatorial (**Figura 5**),^{11,12} posición esperada en términos de la llamada repulsión 1,3-*syn*-diaxial que se dice, controla la conformación en el ciclohexano.

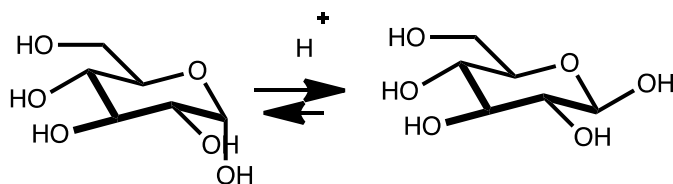


Figura 5. Intercambio configuracional de una piranosa (glucosa).

Con el tiempo se observó que el fenómeno es general, no sólo es aplicable al entendimiento de la configuración de las piranosas sino de heterociclohexanos en general y luego se extendió a moléculas no cíclicas, por lo que surgió el término efecto anomérico generalizado, aunque no existiera un anillo.

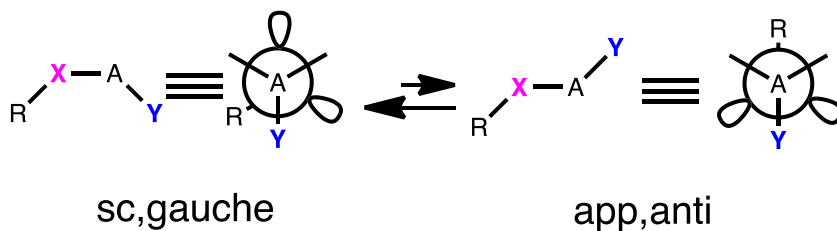


Figura 6 Conformación *gauche* (preferida) y *anti* en moléculas acíclicas “efecto anomérico generalizado”.

Los primeros intentos por determinar la magnitud del efecto anomérico se deben a Eliel y colaboradores, así como Anderson y Seep, quienes, rigurosamente, acudieron a la energía como medio para medir cuantitativamente la preferencia conformacional de la siguiente manera:

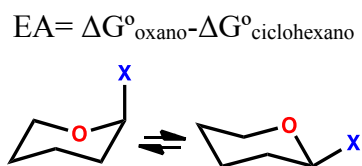
$$\Delta\Delta G^{\circ} = EA = \Delta G^{\circ}_{\text{heterociclo}} - \Delta G^{\circ}_{\text{ciclohexano}} = \Delta G^{\circ}_{\text{heterociclo}} + \text{valor } A$$

En donde $\Delta G^{\circ}_{\text{heterociclo}}$ corresponde a la energía libre conformacional del sustituyente en el sistema heterocíclico en

estudio y $\Delta G^{\circ}_{\text{ciclohexano}}$ corresponde a la del mismo sustituyente en el ciclohexano, a cuyo valor negativo se denomina también valor A y que se considera en este modelo como un índice de las interacciones estéricas exclusivamente.

Posterior a estas publicaciones se realizaron mediciones del efecto anomérico del ciclohexano y heterociclos cuyos resultados se resumen en la **tabla 1**. Se puede observar que el efecto anomérico decrece en el siguiente orden de electronegatividad: halógenos > RO > RS > OH > NH₂.

Tabla 1 Evaluación del efecto anomérico (EA, kcal/mol)



X	$\Delta G^{\circ}_{\text{oxano}}$	$-\Delta G^{\circ}_{\text{ciclohexano}}$	EA (kcal/mol)
Cl	1.8	0.6	2.4
Br	1.8	0.5	2.3
OMe	0.9	0.8	1.7
OEt	0.8	0.8	1.6
SMe	0.5	1.0	1.5
OH	-0.1	0.9	0.8
NHMe	-0.9	1.3	0.4
CO ₂ Me	-1.4	1.3	-0.1

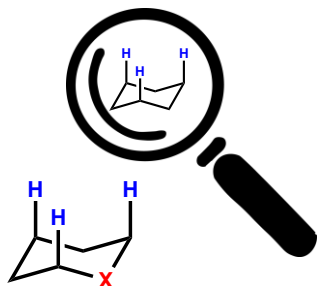
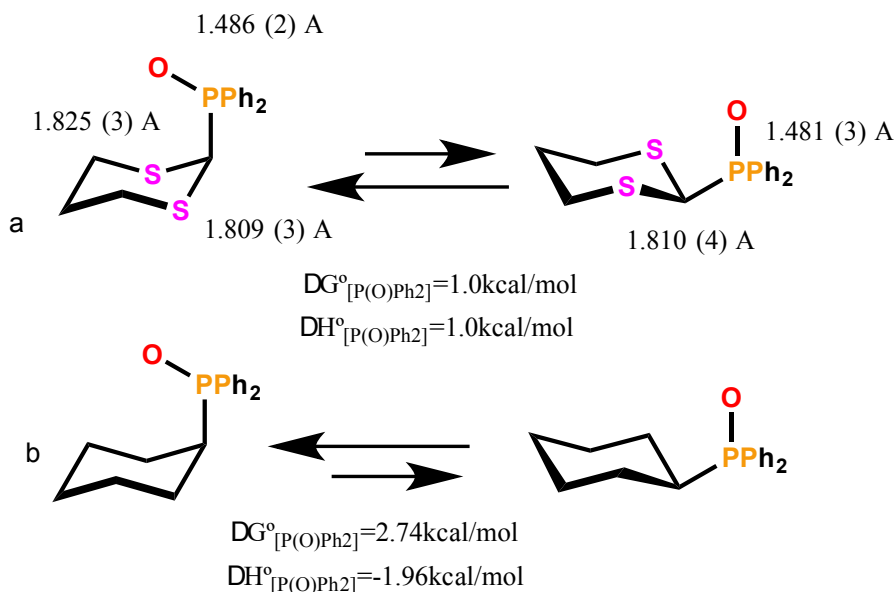


Figura 7 Geometrías distintas entre ciclohexano y heterociclo X: O, NH y S.

Sin embargo, debido a la naturaleza de los sistemas heterocíclicos, la geometría de los anillos difiere respecto a la del ciclohexano (**figura 7**), y no es, por tanto, posible hacer comparaciones directas, considerado al ciclohexano como el sistema “normal”. Debido a la variación de las longitudes y ángulos de enlace el entorno estérico es diferente, se hace entonces necesario efectuar correcciones para preservar en la medida de lo posible el ambiente estérico constante. Estas correcciones geométricas impactan el término $\Delta G^{\circ}_{\text{estérico}}$, pues no es lo mismo medir la compresión estérica cuando la distancia de enlace es la C-C, de aproximadamente 1.54 Å a medirla cuando es de 1.82 Å para el enlace C-S. Así, este modelo considera que el ciclohexano y los alcanos en general son “estereoelectrónicamente inertes”. Para los fines de este trabajo, consideramos al grupo difenilfosfinoilo en el 1,3-ditiano como objeto de estudio, dado que produce el efecto anomérico más intenso que se ha medido hasta ahora, en contra de toda expectativa, especialmente teórica, pues el segmento S-C-P incorpora un átomo poco eficiente como donador (azufre) y a un aceptor débil como el grupo [P(O)Ph₂], si se compara por ejemplo con el segmento O-C-Cl.

En trabajos anteriores se determinó la energía libre conformacional del grupo difenilfosfinoilo en la posición 2 del 1,3-ditiano (**figura 8.a**) que resultó ser de $\Delta G^{\circ}_{25^{\circ}\text{C}} = 1.0$ kcal/mol. Es muy importante establecer que el efecto anomérico requiere la comparación del comportamiento del sustituyente, pero ahora en el anillo estereoelectrónicamente inerte, esto es en el ciclohexano, de forma que es posible conocer la cantidad de energía que el sistema utiliza para llevar al sustituyente desde la posición ecuatorial hasta la axial y mantenerlo ahí. En este caso la preferencia por el conformero ecuatorial fue elevada y requirió de usar el procedimiento del contrapeso para que pudiera ser evaluada. Por este procedimiento el

valor de la energía libre conformacional es de 2.74 kcal/mol, a favor



del
conformero
ecuatorial.

Figura 8 Efecto anomérico en el 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano, el efecto anomérico más intenso medido hasta ahora.

Este valor fue de $\Delta G^\circ_{\text{estérico}} = -2.74 \text{ kcal/mol}$. La diferencia de estos valores puede asociarse al efecto anomérico, por lo que $\Delta \Delta G^\circ = 3.74 \text{ kcal/mol}$. Pero es claro, que ante la disimilitud en la geometría molecular entre el anillo de 1,3-ditiano y de ciclohexano, esta diferencia no es representativa del fenómeno, por lo que es necesario corregir por este factor. Así, se determinó la energía libre conformacional del grupo *tert*-butilo en el ciclohexano y en el 1,3-ditiano, encontrando una diferencia del 60% entre ambos anillos.

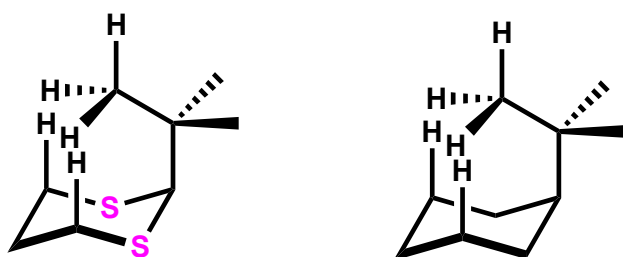


Figura 9 Cambio del ambiente conformacional del grupo *tert*-butilo en ciclohexano y en 1,3-ditiano.

Por lo tanto, el efecto anomérico pasa a ser: $EA=1.0 - (-2.74 \times 0.6) = 2.64$ kcal/mol) siendo el efecto anomérico más intenso medido hasta ahora. Numerosas pruebas experimentales indican que el origen de esta preferencia no es estereoelectrónica, sin embargo recientemente, esta idea ha sido sustentada con base en resultados computacionales (NBO),¹³ interpretando los resultados del análisis por orbitales naturales, lo que claramente sesga los resultados hacia el efecto de transferencia electrónica.

Debo insistir, el efecto anomérico requiere que el sustituyente muestre una mayor preferencia conformacional por la posición axial que la que muestra en el ciclohexano, aun cuando sólo logre mitigar la preferencia por la posición ecuatorial, esto es, que el sustituyente sea menos ecuatorial.

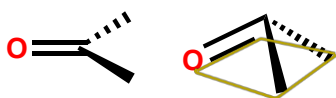


Figura 10 Pirimidalización del grupo carbonilo.

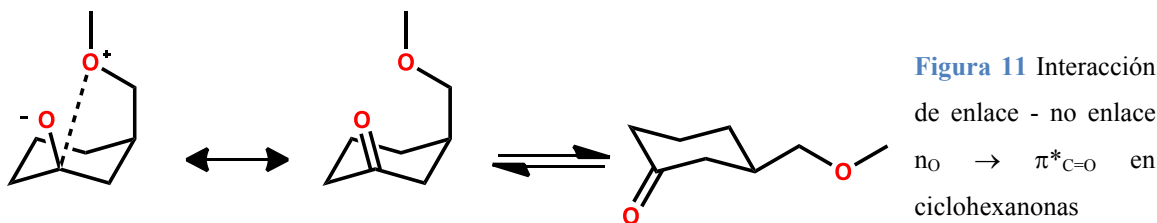
Por su parte, la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$, fue abordada a mediados de la década de los años setenta por Bürgi y colaboradores quienes realizaron un estudio estadístico en el que encontraron regularidades estructurales relevantes en compuestos en donde un átomo con pares electrónicos no compartidos como el oxígeno comienza a transferir carga al grupo carbonilo ($C=O$). Además de que el carbono central del carbonilo salía del plano formado por los tres sustituyentes, pirimidalizándose (Δ). (**Figura 10**) Describieron además que esta distancia se incrementaba cuando se encontraban más cercanos el nucleófilo X y el carbonilo. Con estos resultados fue posible describir con cierta precisión el mecanismo de adición de nucleófilos a carbonilos.

1.2 La interacción $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$. Un poco de historia

De los estudios de Bürgi, y Dunitz^{14,15,16} se destaca el que la distancia de interacción varía entre 1.5 y 3.0 Å ya que el ángulo en el segmento X-C=O no era constante, pero variaba entre 101.6 y 113.7°, además de que el carbono central del carbonilo salía del plano formado por los tres sustituyentes, pirimidizándose. La distancia entre este átomo y el plano formado por los sustituyentes (Δ) variaba entre 0.064 y 0.42 Å. El grupo donador no está restringido a un heteroátomo de tipo éter o amina, sino que un grupo carbonílico, por ejemplo, puede actuar como donador del par de electrones. Allen¹⁷ y colaboradores encontraron en una muestra de 9049 estructuras de rayos X que en el 15% de la muestra existían contactos entre dos grupos carbonilo, en donde la distancia de los átomos interactuantes era menor a 3.6 Å. Estos contactos son un motivo estructural presente en proteínas, por ejemplo,¹⁸ y hace que grupos carbonilo que interactuando entre sí, con otro carbonilo, asuman conformaciones estabilizantes. La importancia de este fenómeno omnipresente en moléculas biológicas ha motivado estudios de reactividad.^{19,20}

Esto se interpretó en términos de una interacción electrónica en donde el heteroátomo transfiere carga al carbono que forma el grupo carbonilo. Esta transferencia electrónica depende de la estereoquímica relativa, por lo que se deben cumplir estrictos requerimientos geométricos, y debe considerarse como una interacción estereoelectrónica de tipo $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$, que produce una forma resonante de enlace-no enlace (**figura 11**). Resulta interesante constatar que esta interacción estereoelectrónica no se encuentra incluida en la excelente revisión publicada por el Prof. Alabugin en el libro *Stereoelectronic Effects a bridge between structure and reactivity*¹⁰ por lo que esta es la primera vez que se le describe como

tal, pues se ha incluido para perturbar un equilibrio conformacional y a partir de esto, medir su energía.



Esta interacción ha encontrado relevancia en síntesis orgánica, como un elemento adicional a otros efectos conformacionales como el efecto anomérico²¹ dando elementos para permitir favorablemente la preparación del estereoisómero preferido²² de forma preferente.

Existen varios modelos tendientes a explicar el origen estabilizante de esta interacción, que incluyen la interacción estereoelectrónica $n_x \rightarrow \pi^*_{C=O}$, el efecto coulombico, el momento dipolar y la transferencia de carga, como ha sido revisado recientemente.⁵ Desde luego, al igual que en el caso del efecto anomérico²³ es claro que la conformación observada no es producto de una sola interacción sino de un balance de ellas, tal y como Pople describió en sus contribuciones, en las que la descomposición de tipo Fourier de la energía potencial asociada al giro de un enlace, permite establecer el papel relativo del momento dipolar, los efectos estereoelectrónicos y el efecto estérico.¹ Desde luego se puede discutir la rigurosidad del modelo, pero permite tener una idea más rigurosa del proceso conformacional.

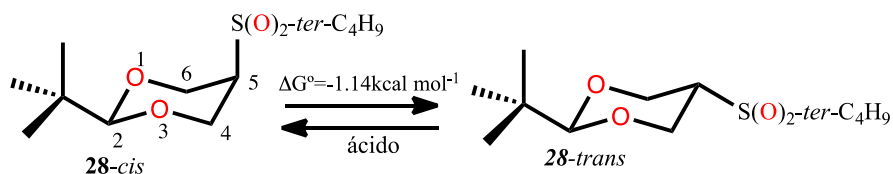
Por la naturaleza de la interacción $n \rightarrow \pi^*$, el método NBO ha sido utilizado con profusión para su estudio,²⁴ pero la determinación de la energía asociada a la interacción entre orbitales no corresponde a la energía libre conformacional en la que participa la interacción. Para lograr conocer la magnitud de la verdadera energía asociada al fenómeno, es pertinente evaluarla como parte de un fenómeno conformacional, en el que el equilibrio entre conformeros pueda ser

medido con precisión. Además, permitirá evaluar los requerimientos geométricos propios de la interacción y entender si su demanda es amplia o restringida. Así que es necesario incorporar la interacción a un proceso conformacional que permita su medición a través del diseño de una molécula *ex profeso*.

1.3 Observación de la conformación eclipsada en el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-Dioxano

En 1987 apareció publicada la estructura de rayos X del *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano (**13-cis**, **Esquema 5**),²⁵ como consecuencia del estudio que permitió determinar la magnitud de la energía libre conformacional del grupo $S(O)_2$ -*tert*-butilo cuando ocupa la posición 5 del 1,3-dioxano. Par este fin se ancló la conformación con el grupo *tert*-butilo ubicado en posición 2 y se empleó ácido para efectuar la equilibración.^{26,27}(**Esquema 5**).

Esquema 5 Equilibrio conformacional de 2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano.



El riguroso procedimiento experimental introducido por Eliel,²⁸ requiere establecer la composición conformacional partiendo tanto del conformero axial como del ecuatorial, ambos puros y llevarlos al equilibrio. Al obtener compuestos cristalinos se les sometió a los estudios disponibles de difracción de rayos X. Eusebio Juaristi relata como golpe de suerte el haber descrito la conformación casi completamente eclipsada del grupo *tert*-butilsulfonyl,^{29,30} y no es para menos, pues este conformero de mínima energía en fase sólida, corresponde prácticamente a un estado de transición en la superficie de energía potencial en fase de vapor o en

dosolución. De los datos de difracción de rayos X disponibles entonces, se determinó que en este conformero, el ángulo diedro promedio O-S-C(5)-C(4,6) es de $8.25 \pm 2.35^\circ$, siendo de 10.6° (8) el C(4)-C(5) S-O y de 5.9° (7) el C(6)-C(5)-S-O. (A, **Figura 12**). Este arreglo eclipsado contrasta con los rotámeros alternados B y C. La inexistencia del conformero B se explicó en términos de una interacción repulsiva entre los grupos *tert*-butilo próximos, mientras que el conformero C se descartó por la intensa repulsión por la acumulación de carga entre los átomos de oxígeno.

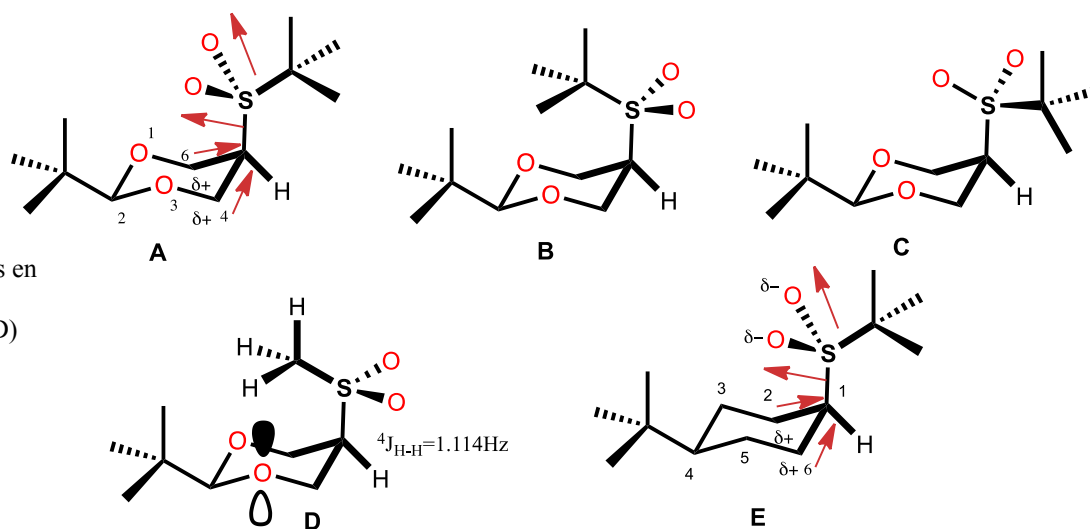


Figura 12 Rotámeros en *cis*-1 (A-C), rotámero observado en *cis*-2 (D) and *cis*-3 (E).

Esta disposición del grupo *tert*-butil-sulfonilo contrasta con la que adopta el grupo 5-metilsulfonilo (D, **Figura 12**), en la que el grupo metilo se orienta alternado y apuntando hacia el centro del anillo de 1,3-dioxano. Esta disposición se estableció debido a que es posible determinar la constante de acoplamiento de largo alcance ${}^4J_{\text{H-H}} = 1.14 \pm 0.02$ Hz producida por el llamado acoplamiento en W entre el protón de la posición 5 y el átomo de hidrógeno del grupo metilo antiperiplanar, rotámero en el que se evita la repulsión entre átomos de oxígeno y se incorpora una posible interacción atractiva $n_{\text{O}}/\text{H-C}$ (D, figura 12).

La interpretación de los cálculos de mecánica molecular dieron apoyo a la propuesta de estabilización molecular a través de dos interacciones dipolo-dipolo-inducido entre los átomos de oxígeno de la sulfona y los carbonos 4,6 polarizados por la electronegatividad de los átomos de oxígeno endocíclicos (A, **Figura 12**). Se propuso además la estabilización a través de la interacción *syn*-periplanar $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ poco eficiente respecto a la *anti*-periplanar, reconociendo que contribuye con no más de 0.6 – 0.7 kcal/mol y en adición a un fenómeno mecánico cuántico especial de naturaleza desconocida.

Muy interesante resulta el hallazgo de que el grupo *tert*-butilsulfonilo también adopta la conformación próxima al eclipsamiento cuando se encuentra sustituyendo en el ciclohexano.²⁶ De acuerdo con los datos publicados entonces el ángulo O-S-C1-C2 es de 7.8° en el 4-*tert*-butil-1-(*tert*-butilsulfonil)-ciclohexano (**3**, rotámero E, **Figura 12**),²⁶ hecho que permite establecer la poca relevancia de los átomos de oxígeno endocíclicos en la preferencia conformacional. Sin embargo, se propuso el mismo modelo de interacción electrostática que en el dioxano, aun cuando la electronegatividad del carbono no permite albergar un cambio importante en la distribución de la carga de los átomos vecinos. Cálculos recientes a nivel B3LYP/6-311++G(d,p)³¹ permitieron estimar la evolución de la energía en función del giro del enlace C5-S en **13**, seguido del análisis NBO. La conclusión es que la energía asociada a la interacción *syn*-periplanar $\sigma_{C-C} \rightarrow \sigma^*_{S-O}$ es despreciable respecto a la *anti*, comentando de soslayo y sin aportar pruebas, que probablemente el empaquetamiento cristalino puede ser responsable de la conformación observada. En este trabajo se resuelve este problema estudiando la densidad electrónica del dioxano original obtenida experimentalmente.



2.1 Hipótesis

La conformación molecular observada es el producto del balance de varias interacciones que pueden ser evaluadas y caracterizadas.

Dado que este trabajo tiene tres secciones independientes se proponen tres hipótesis específicas que dirigieron su desarrollo:

- El efecto anomérico en el segmento S-C-P no satisface los requerimientos geométricos ni corresponde a la capacidad donadora-aceptora de los átomos involucrados, por lo que su naturaleza no puede ser estereoelectrónica como está establecido.
- Es posible determinar la magnitud de la interacción $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$, incorporándola a través de la introducción de los grupos funcionales necesarios, a una molécula susceptible de estudios conformacionales.
- Cuando los cálculos teóricos no son capaces de reproducir la conformación observada en un sólido, es necesario establecer las interacciones intermoleculares que lo estabilizan estudiando su densidad electrónica en el estado sólido.

2.2 Objetivo general

Determinar el rol que tienen los efectos estereoelectrónicos y las interacciones débiles en las propiedades conformacionales del difenilfosfinoil-metansulfonilmetano, su sulfóxido y su sulfona

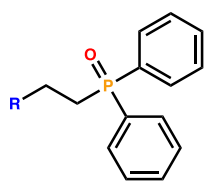
correspondientes, de 1,3-dicetonas-2,2,5-trisustituidas y del 2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfonil-1,3-dioxano, tres casos de estudio.

2.2.1 Objetivos específicos

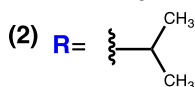
- Establecer que factores contribuyen a la estabilización de los conformeros *gauche* en los óxidos de fosfina acíclicos.
- Establecer si el segmento S-C-P experimenta el llamado efecto anomérico.
- Evaluar de forma experimental y teórica la energía de interacción que ocasiona la preferencia conformacional de 1,3-ciclohexanodionas, 2,2-dialquil-5-sustituidas con grupos que incorporan átomos con pares electrónicos no compartidos.
- Establecer el origen de la conformación eclipsada observada en el conformero *cis*- del 2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfonil-1,3-dioxano.
- Diseñar los experimentos requeridos para obtener la información necesaria a través uso de técnicas espectroscópicas.

2.2.3 Síntesis

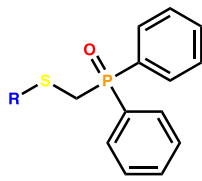
- Efectuar la síntesis de los compuestos:



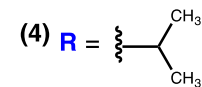
(1) $R = \text{CH}_3$



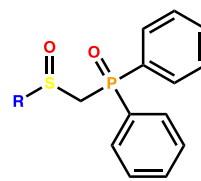
(2) $R =$



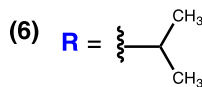
(3) $R = \text{CH}_3$



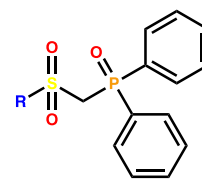
(4) $R =$



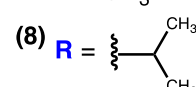
(5) $R = \text{CH}_3$



(6) $R =$

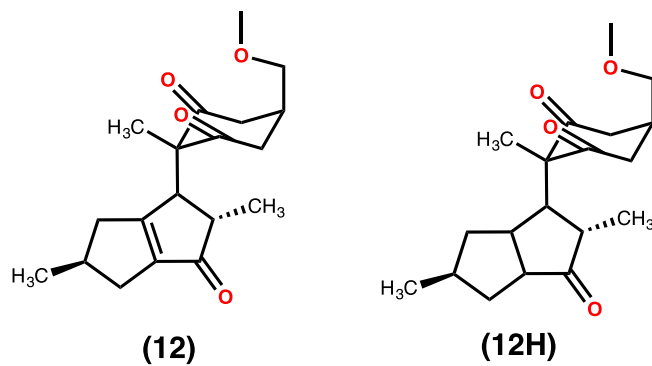


(7) $R = \text{CH}_3$



(8) $R =$

- Se sintetizarán y se determinará la preferencia conformacional de los compuestos 1-8 y 12 y 12H.



- Se preparará el 2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfonyl-1,3-dioxano (**13**) para establecer el origen de la conformación eclipsada en el estado sólido y se establecerá su conformación en disolución.

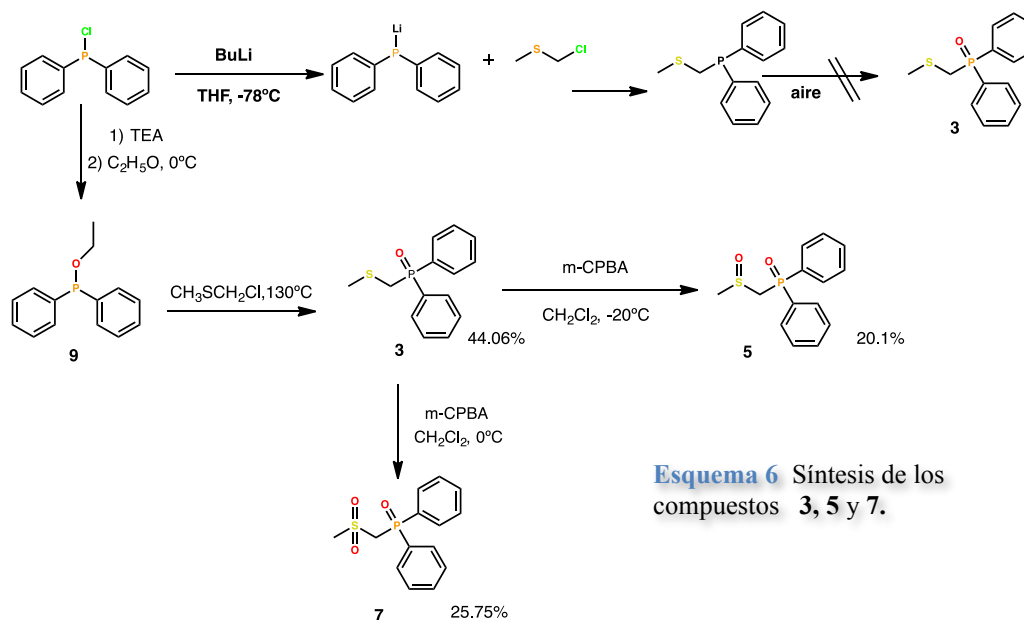


CAPÍTULO
3 Discusión y resultados

3.1 Análisis conformacional del segmento S-C-P(O)

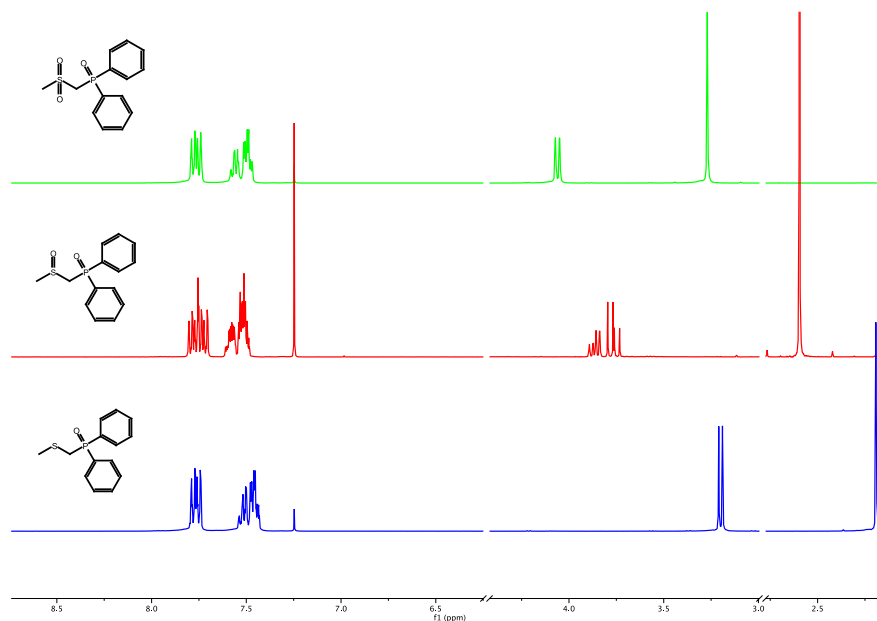
3.1.1 Síntesis de los compuestos de interés

Actualmente existen varios sistemas en donde se ha llevado a cabo el estudio del efecto anomérico. En de nuestro equipo de trabajo se tiene experiencia en la síntesis y estudio de compuestos que en su estructura poseen grupos o átomos electronegativos como el azufre y fósforo, dado que poseen pares de electrones libres que permiten observar y estudiar tal efecto. En el **esquema 6** se muestran algunos ejemplos de este tipo de sistemas que son de nuestro interés. La obtención del compuesto **3** se efectuó por medio de la formación del alquifosfito (**9**) a partir de la cloro difenilfosfina, seguida de su reacción con un cloro tioéter y la subsecuente oxidación,^{32,33} una ruta interesante que contrasta con la metodología que se había usado con anterioridad.



Esquema 6 Síntesis de los compuestos **3**, **5** y **7**.

El **espectro 1** de RMN ^1H muestra que el único producto obtenido con el procedimiento mostrado es el compuesto **3**, con un rendimiento del 44.06%. Presentó una señal doble en 3.15 ppm asignable al metileno intermedio. Esta señal presenta un acoplamiento H-P, con $^2J_{\text{H-P}} = 7.85$ Hz, indicando que se trata del compuesto esperado. El metilo aparece en 2.15 ppm y también presenta una señal doble con $^4J_{\text{H-P}} = 0.94$ Hz. En tanto que las señales aromáticas son complejas dados los acoplamientos adicionales H-P.



Espectro 2 de RMN ^1H a 300 MHz de los compuestos sulfuro (**3**), sulfóxido (**5**) y sulfona (**7**) en CDCl_3 .

En la **figura 13** se observa una ampliación de las señales de los grupos metilo y metileno de los compuestos que incorporan el sulfuro, sulfóxido y sulfona con el grupo difenilfosfinoilo como sustituyente. Como se puede advertir, en el caso de la sulfona, es posible apreciar una multiplicidad adicional en cada uno de los componentes del doblete originado por su acoplamiento con el átomo de fósforo para producir un doblete de cuartetos deformado, atribuible a un acoplamiento en W que puede tener su origen en una menor frecuencia en la rotación del grupo metilo que favorecería un acoplamiento en W. Esto podría deberse al hecho de que el puente de hidrógeno $\text{CH}\cdots\text{OP}$, es una contribución fundamental a la preferencia conformacional, que se hace más intensa a consecuencia del aumento de la acidez del grupo metilo en posición α respecto a la sulfona. La señal del metilo en este compuesto presenta una multiplicidad de triplete deformado, originado en este mismo fenómeno.

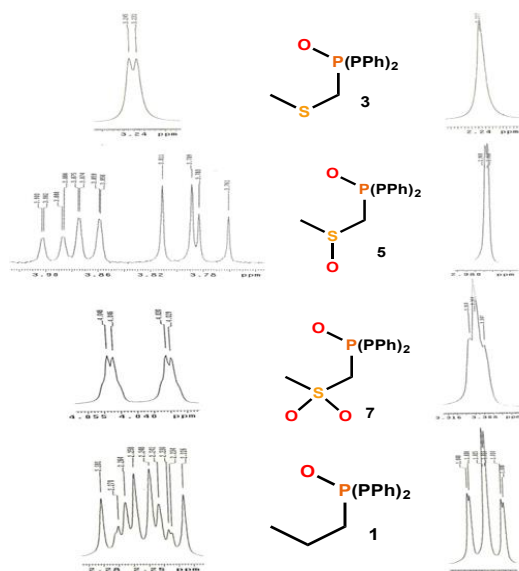


Figura 13 Ampliación de las señales de los derivados de difenilfosfinoilo a 500 MHz.

Los resultados de difracción de rayos X (**figura 14**) confirmaron que en estado sólido la conformación preferida de los compuestos sulfuro (**3**); sulfóxido (**5**), mostrando dos rotámeros en la red cristalina del compuesto (**5a, 5b**), y sulfona (**7**) es *gauche* y no *anti*.

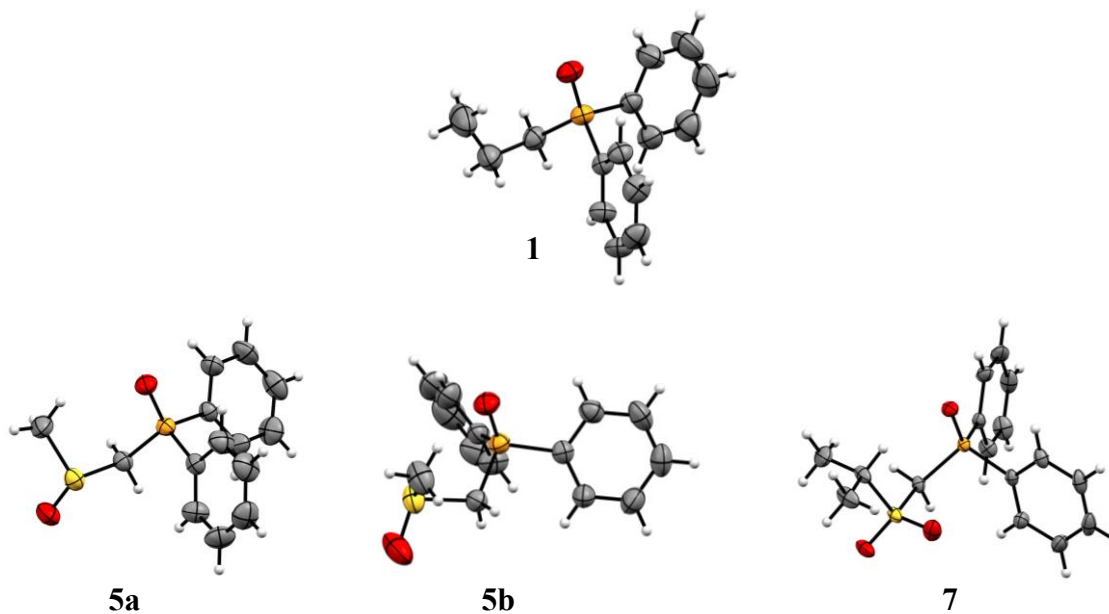
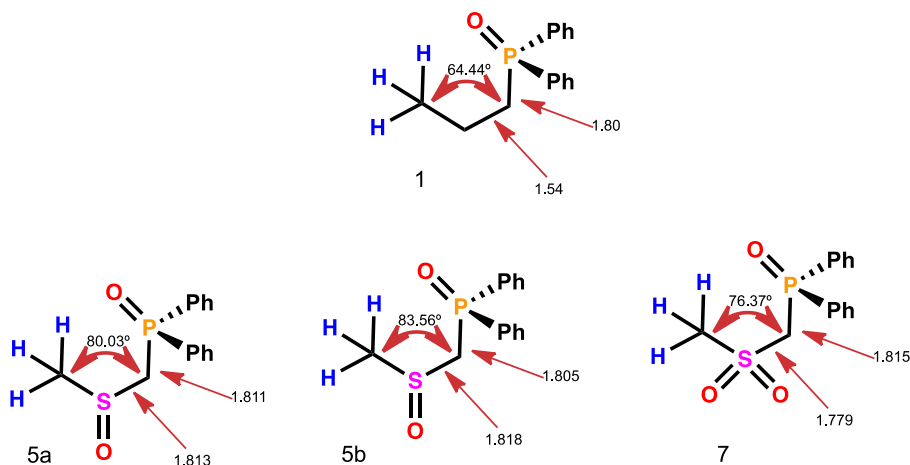


Figura 14 Estructura de rayos X de los compuestos propil difenilfosfinoilo: compuesto de referencia análogo al ciclohexano (**1**), y los derivados sulfóxido (**5a, 5b**) y sulfona (**7**) en la que se muestra que la conformación favorecida en estado

sólido que es gauche.

En el sulfóxido la distancia S-CH₂ es de 1.813 Å y la H₂C-P de 1.811 Å, en uno de los conformeros presentes en la red unitaria, en el otro conformero estas distancias son 1.818 y 1.808 Å respectivamente, mientras que los ángulos diedro que forma con el segmento C-S-C-P son de 80.03° y 83.56° respectivamente. En la sulfona el enlace S-CH₂ es de 1.779 Å, más corto respecto a los sulfóxidos y la longitud del enlace H₂C-P es de 1.815 Å, más largo. El ángulo diedro que forma con el segmento C-S-C-P es de 76.37° (**Esquema 7**). Este resultado prueba que los cambios en la geometría molecular, que se han considerado exclusivos del modelo de doble enlace no enlace, son independientes de la existencia o no de pares electrónicos no compartidos, lo que hace inconsistente el modelo en este caso y dan razón a la propuesta de Charles Perrin³⁵ en el sentido de que este comportamiento geométrico se puede justificar en términos electrostáticos.



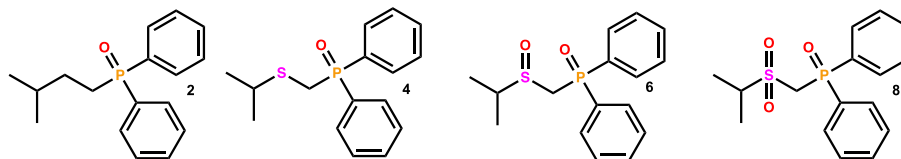
Esquema 7 Datos geométricos de los compuestos 1, 5 y 7 obtenidos por difracción de rayos X de monocristal.

Como se discutió en la sección correspondiente, el efecto anomérico se mide con base al sistema considerado stereoelectrónicamente inerte o, lo que es más cierto, en el modelo molecular en donde las interacciones de transferencia de carga (stereoelectrónicas) se encuentran sustancialmente disminuidas, y por

tanto se rige por contribuciones estéricas. Se sabe que, en el butano, el conformero preferido es el *anti* sobre el *gauche* por 0.8 kcal/mol. Si se considera solamente el efecto estérico esta preferencia podría verse incrementada por el conformero *anti*.

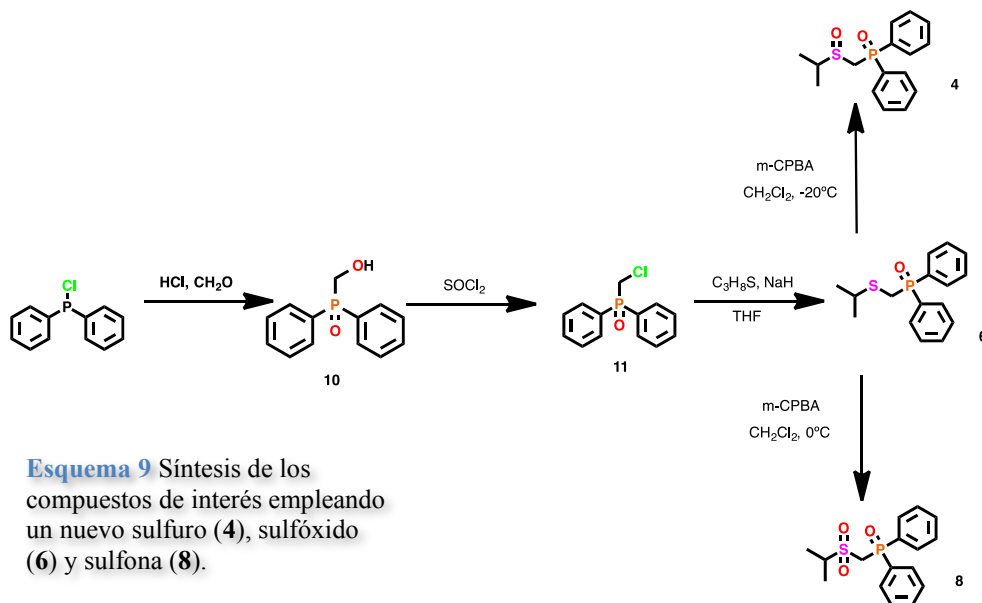
En los sistemas estudiados, el resultado es sorprendente, pues el conformero observado a partir de los resultados de difracción de rayos X es el *gauche*. Desde luego, las fuerzas de empaquetamiento cristalino pueden jugar un papel importante en esta conformación, pero hasta que esto se demuestre, es posible considerar, con base en los cálculos computacionales, la conformación es general para la fase de vapor y en disolución. De ser cierto esto, el efecto anomérico en este segmento no existiría, pues la conformación *gauche* se mantiene en presencia y ausencia de heteroátomos y/o pares electrónicos no compartidos. La preferencia natural del segmento CSCP es la *gauche*, por lo que lleva a considerar que el efecto anomérico en el segmento S-C-P(O) no existe.

La sulfona **7** se sometió a estudios de difracción de rayos X de alta resolución con la finalidad de estudiar la topología de su densidad electrónica experimentalmente. Lamentablemente a 150 K la molécula presenta desorden, lo que imposibilita su estudio. Sin embargo, una estrategia frecuente en estos casos es disminuir la movilidad del compuesto en la red cristalina introduciendo grupos voluminosos que fijen la conformación o desplacen el desorden de la región de interés. Por tal motivo se planteó la síntesis de compuestos que facilite el anclaje del átomo este hidrógeno. La modificación estructural que se propuso fue agregar dos metilos a cada una de las moléculas planteadas en el proyecto obteniendo el sulfuro (**4**), sulfóxido (**6**) y sulfona (**8**) mostrados en el **Esquema 8**, así como en el derivado usado como referencia (**2**).



Esquema 8 Derivados del análogo (2), sulfuro (4), sulfóxido (6) y sulfona (8).

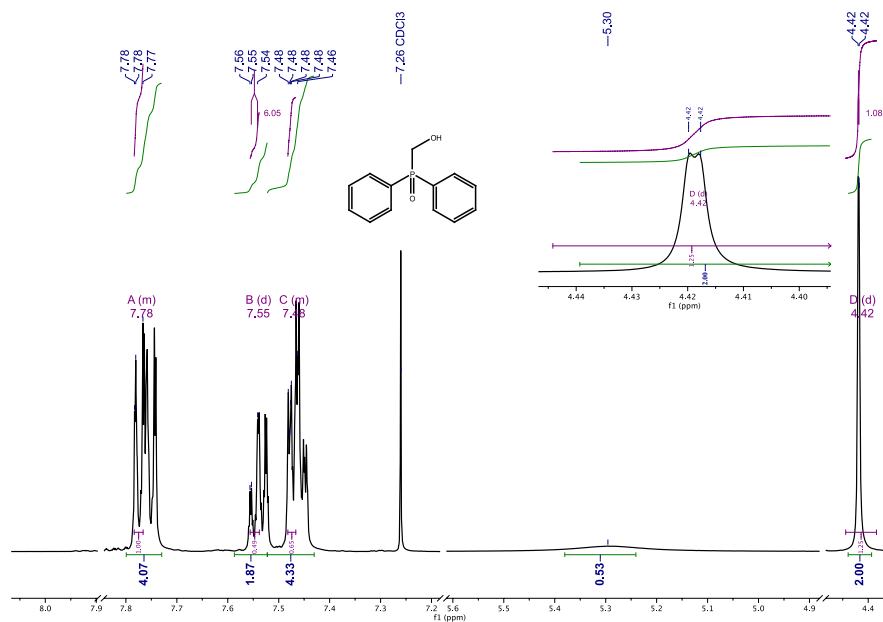
Para este fin se empleó la metodología utilizada por Lawrence³⁶ y colaboradores para la síntesis de los compuestos análogos a las nuevas moléculas objetivo, en el que mediante la formación de un alcohol primario con la concomitante oxidación de la fosfina y su posterior transformación en el cloruro, permitieran la introducción del sulfuro de *iso*-propilo comercialmente accesible. Las condiciones de reacción se ilustran en el **Esquema 9**.



Esquema 9 Síntesis de los compuestos de interés empleando un nuevo sulfuro (4), sulfóxido (6) y sulfona (8).

El espectro de ¹H-RMN del óxido del hidroximetildifenilfosfina intermediario **10** (**Espectro 3**) muestra las señales características, ya reportadas, en 4.42 ppm para el metileno, correspondiendo su integral para 2 protones, en 5.23 ppm, una señal ancha integrando para un protón, asignable al hidrógeno hidroxílico, un multiplete en 7.78 ppm

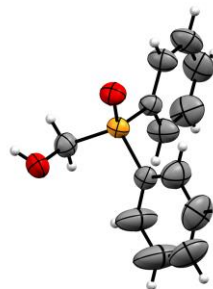
asignables a los protones *meta*, una señal múltiple en 7.48 ppm, asignable al protón de la posición *para* y en 7.55 asignable al protón *orto*.



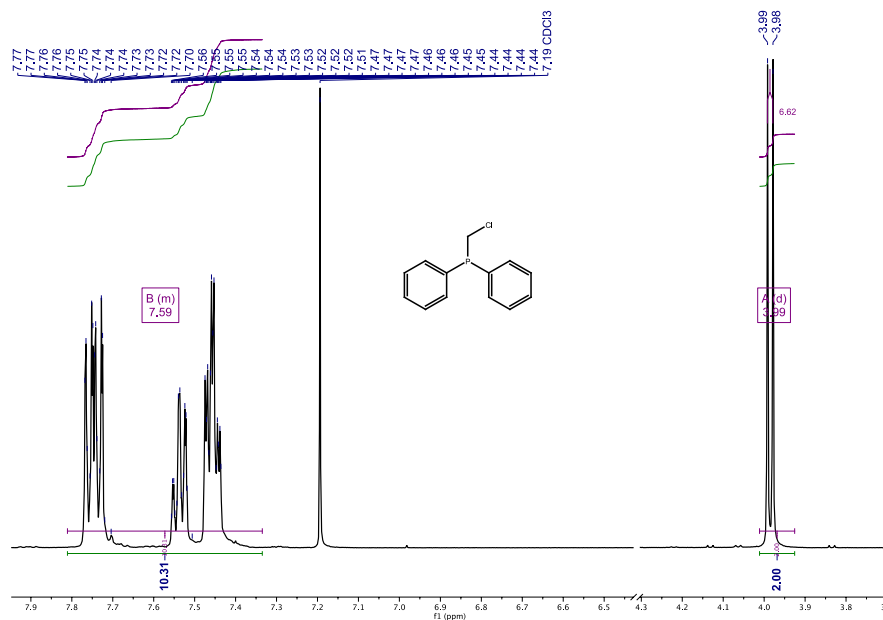
Espectro 3 de RMN ¹H a 400 MHz del intermediario **10**.

La conformación *gauche* de **10** en estado sólido (**figura 15**), es clara evidencia de la operación del efecto anomérico en esta molécula, posiblemente originada en las interacciones $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-P}}$.

Figura 15 Estructura de difracción de rayos X del intermediario **10**. Los átomos de hidrógeno no están determinados.

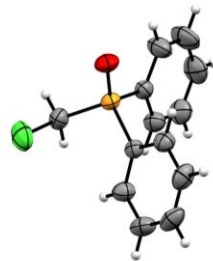


El tratamiento del alcohol con cloruro de tionilo permitió obtener el óxido de la clorometildifenilfosfina. Su espectro de ^1H -RMN (**Espectro 4**) muestra el desplazamiento de las señales respecto al derivado anterior, de 4.35 a 4.0 ppm que integra para dos protones, con $^2J_{\text{H-P}} = 4.35$ Hz correspondiente al metileno, en 7.53 un multiplete que integra para los cuatro hidrógenos de la posición *meta*, una señal que integra para 2 protones de la posición *para* y por último cuatro una señal que integra para los 4 protones orto en 7.75 ppm.



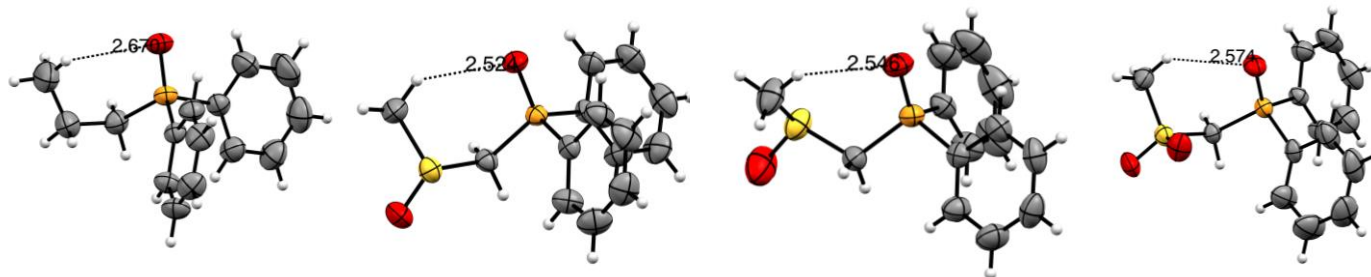
Espectro 4 de RMN ^1H a 400 MHz del intermediario Cl (11).

Los cristales obtenidos se sometieron al estudio de difracción de rayos X cuya geometría se muestra en **figura 16**, en conformación *gauche*, que permite la manifestación de la interacción $n_{\text{Cl}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-P}}$, pues la distancia C-Cl es de 1.776, y la C-P es de 1.812. El ángulo Cl-C-P es de 110.648° . Un caso ilustrativo de interacción entre un átomo que es buen donador (el cloro) y un grupo aceptor como $\text{P}(\text{O})\text{Ph}_2$, lo que lleva a un efecto conformacional dominado por la transferencia de carga.

Figura 16 Intermediario Cl (11).

Una vez que se confirmó la obtención del compuesto clorado, se procedió a llevar a cabo la sustitución de este por el 2-propanotiol, para la obtención del sulfuro (4), el cuál fue sometido a las reacciones de oxidación posteriores. El **espectro 5** muestra los desplazamientos a campo bajo del metino y del metileno que se encuentran en posición α respecto al átomo de azufre conforme aumenta el grado de oxidación de este. De estas moléculas se lograron obtener datos de difracción de rayos X del sulfuro (4) y de la sulfona, **8** en donde se observan 2 moléculas en la red cristalina (**8a**, **8b**), y que se muestran en la **figura 17**. En estos casos, el conformero observado es el *gauche*, manteniendo al átomo de hidrógeno del grupo isopropilo apuntando hacia el átomo de oxígeno del fosfinoilo. En la tabla X se presentan diversos parámetros geométricos del estado sólido de los compuestos discutidos aquí.

Lo anterior permite confirmar que no son necesarios los pares electrónicos no compartidos del átomo de azufre para lograr la preferencia conformacional observada, pero el puente de hidrógeno débil parece una interacción presente en todos los casos.

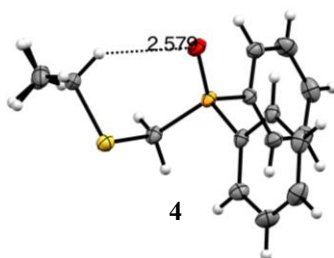


1	
C-H-O	121.0
H-O-P	88.95
C-H-O-P	51.21

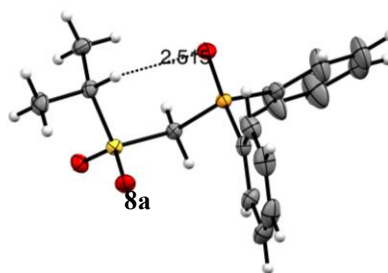
5a	
C-H-O	135.65
H-O-P	100.39
C-H-O-P	0.68

5b	
C-H-O	134.26
H-O-P	100.42
C-H-O-P	20.73

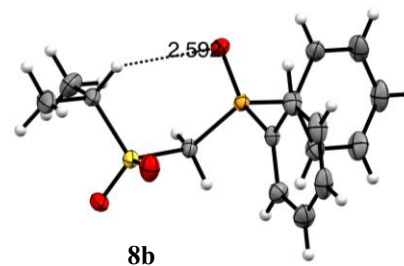
7	
C-H-O	132.54
H-O-P	102.64
C-H-O-P	10.54



C-H-O	136.69
H-O-P	99.32
C-H-O-P	19.69

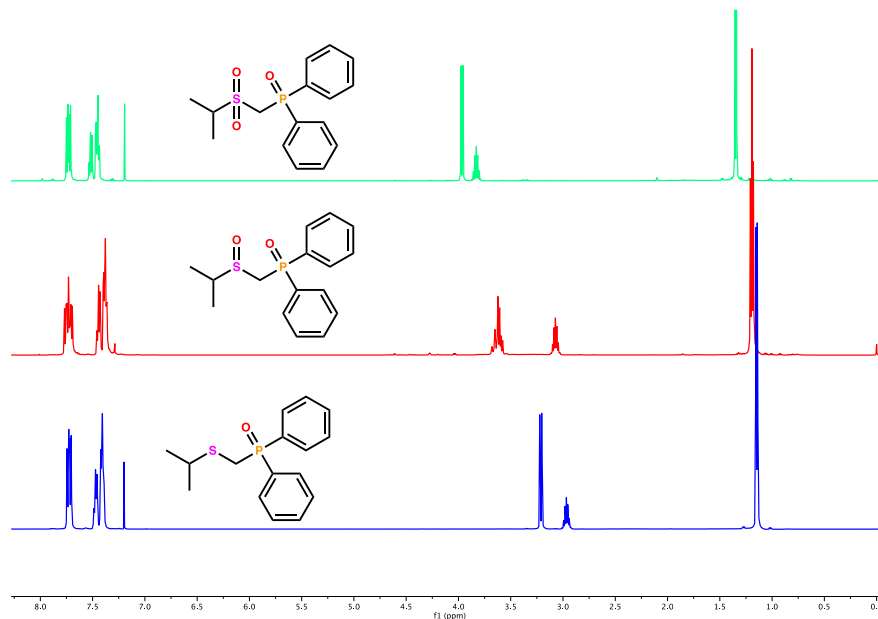


C-H-O	123.46
H-O-P	96.50
C-H-O-P	57.21



C-H-O	133.70
H-O-P	101.54
C-H-O-P	57.21

Figura 17 Estructuras de rayos x de los compuestos 1,4,5a,5b, 7 y 8 y sus respectivos ángulos diedros



Espectro 5 de RMN ^1H a 400 MHz del sulfuro (**4**), sulfóxido (**6**) y sulfona (**8**). En todos los casos la distancia O---HC es menor a la distancia ocasionada por la suma de los radios de van der Waals de los átomos de oxígeno e hidrógeno (2.72 Å) indicativo de una interacción atractiva estabilizante, así como los ángulos mostrados.

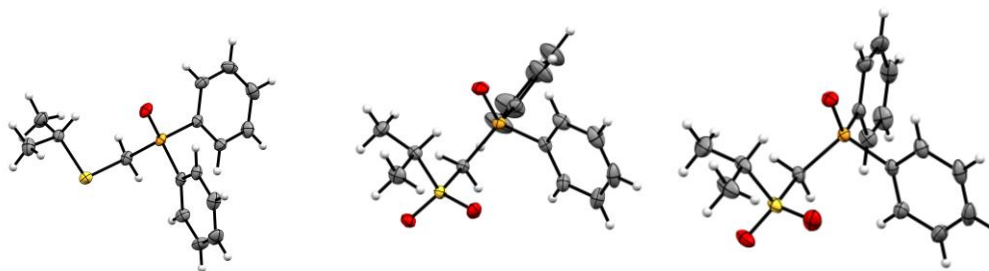
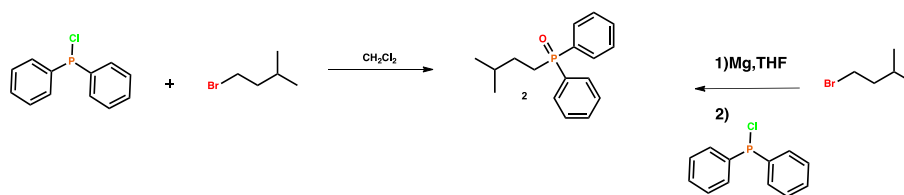


Figura 18 Estructuras de rayos x del sulfuro (**4**) y sulfona (**8**).

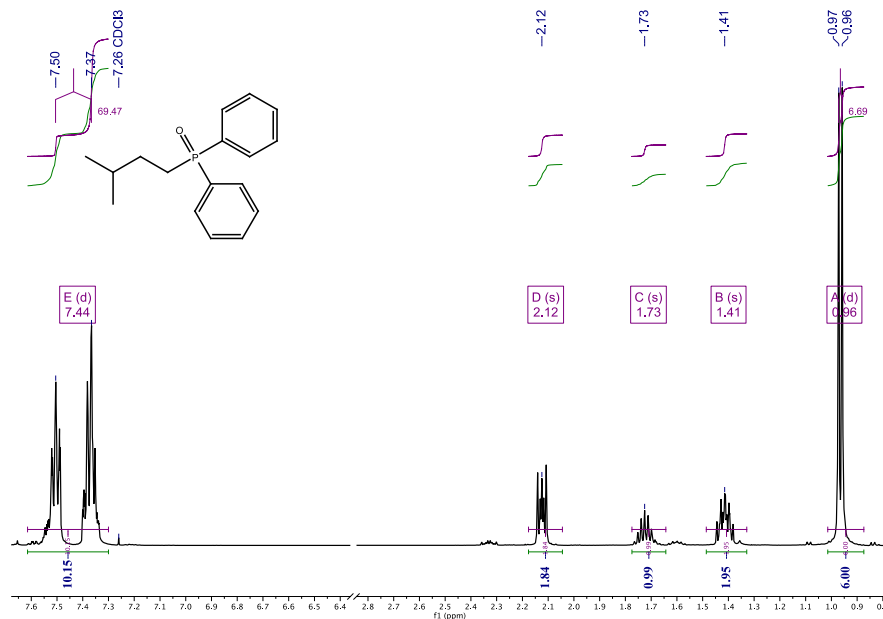
El patrón de comparación, es decir, el hidrocarburo correspondiente, para evaluar la preferencia conformacional es el óxido de la 3-

metilbutil-difenilfosfina el cual se sintetizó empleando dos procedimientos diferentes, en el primero esperando a que el difenil fosfuro de litio fuese suficientemente nucleofílico, sin tener éxito. Se pensó entonces en la segunda opción que fue obtener el reactivo de Grignard partiendo del 1-bromo-3-metilbuteno,³⁷ con el cual se obtuvo el compuesto, deseado (**Esquema 10**). Este compuesto no se ha logrado cristalizar hasta el momento.



Esquema 10. Esquema de las síntesis probadas para la obtención del análogo al ciclo hexano (**2**).

En el **espectro 6** se pueden observar un total de 5 señales en las cuales la señal doble que aparece en 0.97 ppm corresponde a los metilos, en 1.4 ppm se observa un multiplete integrando para 2 protones correspondientes al metileno de la posición β respecto al átomo de fosforo, otro multiplete en 1.75 ppm integrando para un protón correspondiente al metino isopropílico, en 2.16 ppm se observa otro conjunto de señales que integran para 2 protones correspondientes al metileno de la posición α respecto al fósforo y por último un patrón de señales que aparecen en aproximadamente 7.3 y 7.6 ppm correspondientes a los protones de los grupos fenilo presentes en la molécula.



Espectro 6 de RMN ^1H a 400 MHz del análogo al ciclohexano (**2**) en CDCl_3 .

Aquí aparece un problema fundamental. Es necesario conocer la composición conformacional de los equilibrios en los que participan estas moléculas. Dentro de los objetivos de este trabajo establecimos el determinar la preferencia conformacional de los compuestos **1** al **8**., esto es, caracterizar el equilibrio conformacional. Dado que las moléculas corresponden al modelo más simple (acíclico) que puede incorporar el segmento en estudio, las barreras conformacionales son muy bajas, lo que hace muy complejo poder abordar el problema con las técnicas con las que disponemos. Lo anterior aunado a que el tiempo para realizar la tesis en un punto se encontraba cerca de su conclusión, decidimos intentar la posibilidad de estudiar el proceso conformacional con base en el coeficiente de difusión de estas moléculas. Este tema se ha abordado por ejemplo,^{38,39,40} para moléculas grandes tales como péptidos y proteínas pero no para otras más pequeñas. El modelo desarrollado se basa en una extensión del modelo de Eliel²⁸ pero con base en el coeficiente de difusión. Si

consideramos una molécula con dos conformeros principales en el equilibrio, y si la rapidez del movimiento conformacional molecular es mayor que el traslacional, entonces la molécula se moverá en el disolvente como un promedio de los dos conformeros, así que el coeficiente de difusión observado corresponderá a:

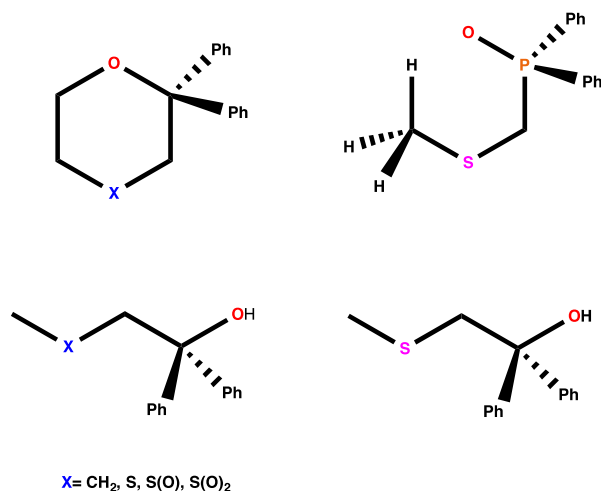
$$\mu_{\text{obs}} = \chi_{\text{ax}} \mu_{\text{ax}} + \chi_{\text{ec}} \mu_{\text{ec}}$$

Y dado que $\chi_{\text{ax}} + \chi_{\text{ec}} = 1$, entonces,

$$K = (\mu_{\text{ec}} - \mu_{\text{obs}}) / (\mu_{\text{obs}} - \mu_{\text{ax}})$$

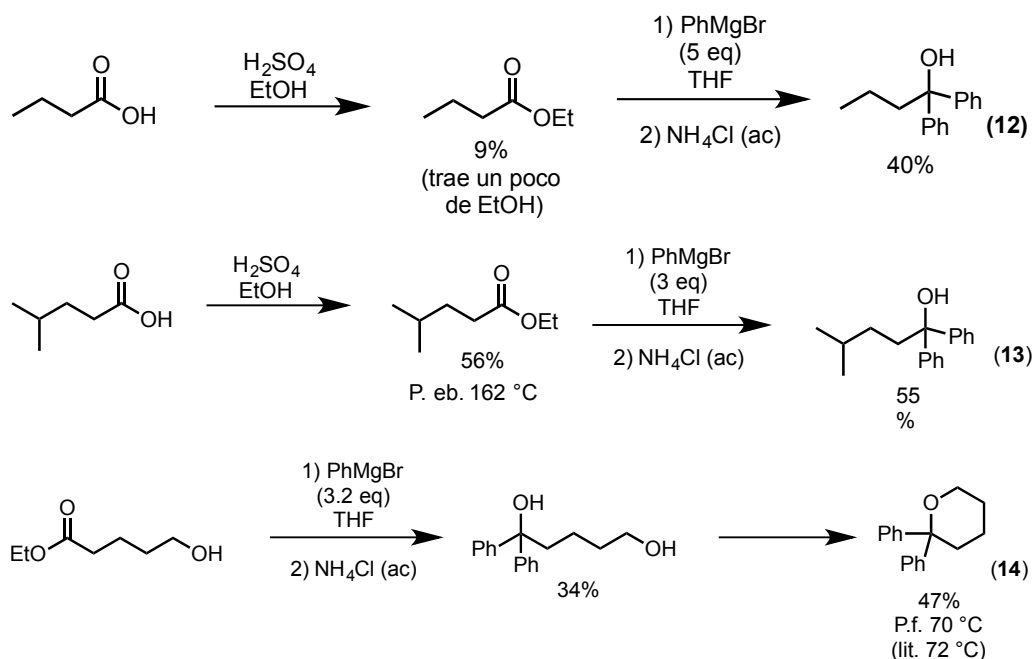
El problema a resolver es determinar qué modelos moleculares se pueden emplear para determinar los términos μ_{ax} y μ_{ec} , cuestión muy complicada porque es claro que los modelos perfectos no existen. En el **esquema 11** se presentan los modelos elegidos.

Esquema 11 Moléculas modelo



Aunque es fundamental la incorporación del átomo de azufre, se intentó primero el caso cuando X es CH₂ en el **Esquema 12**. A partir de la γ -lactona es posible obtener el 2,2-difenilpirano (**14**), modelo del conformero *gauche*, por tratamiento con exceso de bromuro de fenil magnesio, que lleva al diol terciario que forma el

pirano por deshidratación. Un tratamiento similar, puede aplicarse al butirato de metilo para generar el conformero *anti*. El 2,2-difenil-4-tiopirano se puede obtener a través de un procedimiento análogo. Se efectuó el estudio de difracción de rayos X al 2,2-difenilpirano que permitió establecer que adopta la conformación de silla con ligero aplanamiento en la región de la posición 2. Este estudio se está realizando en la actualidad pues han aparecido problemas en la determinación del experimento Dosy requeridos. Este problema deberá resolverse en el futuro.



Esquema 12 Propuestas sintéticas para la obtención de los compuestos **12**, **13** y **14**.

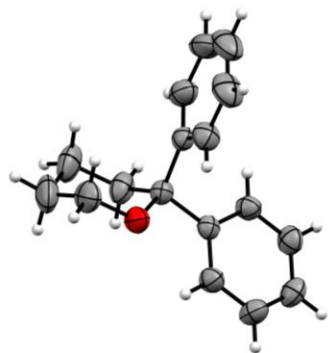


Figura 19 Estructuras de rayos x del 2,2-difenilpirano (14) y ángulos diedros

$O_1-C_2-C_3-C_4$	54.11
$C_2-O_1-C_6-C_5$	58.87
$C_3-C_4-C_5-C_6$	54.43

3.2 Estudio de la superficie de energía potencial del segmento C-S-C-P(O)

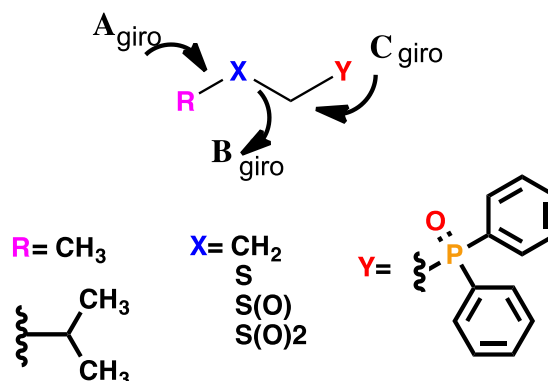
Ante la posibilidad de que la estructura de la red cristalina fuera responsable de la conformación *gauche*, y debido a imposibilidad de tener datos confiables para establecer la conformación preferida en disolución o mejor aun la composición de la población conformacional, retomamos el estudio de la superficie de energía potencial de las moléculas abordadas aquí con los niveles de teoría M062x//6-311+G(p,d) y M062x//6-311++G(2d,2p), Desde luego determinamos los estados estacionarios correspondientes a los máximos y mínimos conformacionales y determinamos sus modos normales de vibración con el fin de caracterizarlos. Así fue posible establecer las contribuciones de la entalpía y la entropía a la energía libre de Gibbs conformacional. A partir de estos conformeros estudiamos la dependencia de la energía electrónica con la conformación para el giro de los enlaces C-SC, S-CP y C-P que corresponden a los tres segmentos de la molécula.

Como se puede observar en todos los casos de las **figuras 14,15,16 y 17** el conformero más estable es el *gauche*, incluyendo el derivado propánico, en absoluta coincidencia con los datos experimentales. Esto es el segmento que debería mostrar una

preferencia notable por el conformero *antiperiplanar*, también muestra preferencia por el conformero *gauche*, así que queda claro que este segmento queda fuera de la definición de efecto anomérico, por lo tanto, el efecto anomérico en el segmento S-C-P no existe. Esto es interesante porque el grupo difenilfosfinoilo en ciclohexano si presenta preferencia por el conformero ecuatorial, como se discutió en la introducción del presente trabajo, por tanto, al parecer, la preferencia conformacional observada es producto de la formación del anillo, no de las interacciones entre átomos.

En las tablas 2 y 3 se muestran los coeficientes de la ecuación de Fourier para los ajustes, incluyendo algunos sistemas en donde el grupo aceptor, el difenilfosfinoilo, es sustituidos por otros grupos.

Figura 20.
Confórmeros de los
estados estacionarios



Así, el giro de la posición A corresponde al giro del grupo metilo o isopropilo, el giro del enlace B corresponde al giro del enlace que forma parte del segmento anomérico en el que se incluye el átomo donador, y C corresponde al otro enlace del segmento del grupo aceptor, pues carece de pares electrónicos no compartidos e incluye el óxido de la fosfina (**figura 20**).

En las tablas 2 y 3 se presentan los coeficientes de la ecuación de Pople (ver introducción) para cada segmento de cada molécula de interés en este trabajo, y se incluyen en la segunda columna de la tabla. Estos coeficientes se originan del ajuste de la evolución de la

energía asociada el giro del enlace a intervalos de 30° a partir el conformero *anti*. Se incluye también el coeficiente de correlación de cada ajuste.

La diferencia entre las tablas presentadas es el nivel de teoría. Como se puede advertir, el efecto de incrementar el tamaño de la base incorporando funciones de polarización es irrelevante, por lo que los comentarios correspondientes a la tabla 2, presenta en conjunto con los de la tabla 3.

Para el giro del enlace indicado como A, se puede apreciar que en todos los casos independientemente de la disposición del enlace X-CH₂, que puede adoptar el arreglo *anti* o el *gauche*, el término dominante corresponde a $\cos 3\tau$, que en la interpretación de Pople corresponde al término estérico. Esto es relevante, dado que los requerimientos estéricos del grupo vecino al metilo o isopropilo en cuestión son muy diferentes, pues van desde el grupo CH₂, el átomo de azufre, el sulfóxido o la sulfona, cuyos requerimientos estéricos son muy variados. Lamentablemente la magnitud de los coeficientes de los términos $\cos \tau$ y $\cos 2\tau$ no permite llegar a conclusiones relevantes.

En cuanto al giro B, este es el enlace más importante en términos del efecto anomérico asociado a la transferencia de carga, que se presenta en el conformero *gauche*. Se puede advertir que cuando existe un catión, el término dominante es $\cos \tau$. En el caso del conformero *anti*, en donde la transferencia de carga es imposible, el término $\cos 2\tau$ es relevante en las entradas 1, 9 y 10, que corresponden al átomo de azufre, y a un sulfóxido. El término asociado al momento dipolar corresponde a las entradas 2, 3, (los cationes ya indicados), y las sulfonas de las entradas 8 y 11. El término estérico controla el giro de las moléculas de las entradas 4, 5, 6 y 7, que corresponden a grupos metileno, sulfuro y sulfóxido.

Llama la atención el que el término $\cos 2\tau$ sólo es dominante en dos casos para el arreglo *gauche* cuando se estudia el giro B, uno es

el caso en donde se combinan el átomo de azufre como donador y el cloro como aceptor (entrada 1, resultado esperado por la electronegatividad del grupo $P(O)Ph_2$) y el otro donde no existe un heteroátomo involucrado en el segmento (entrada 4), por lo que la transferencia de carga no puede estar involucrada. Por otro lado, sólo para el caso del grupo isopropilo, el término dominante es el de $\cos 3\tau$. En todos los demás casos es el término $\cos \tau$ el que impacta en mayor medida proceso, por lo que son el momento dipolar y la distribución de carga los responsables de la conformación. Así, es posible explicar el porqué el efecto anomérico que presenta este segmento no sigue los cánones requeridos por la electronegatividad y las capacidades aceptoras y donadoras de los átomos del segmento, sino que es el más fuerte medido hasta ahora y no es de naturaleza estereoelectrónica, y está alineado con la formación del puente de hidrógeno débil $CH \cdots OP$, siendo una interacción $n_O \rightarrow H-C$.

El giro del enlace C es controlado por el término estérico para las entradas 1 a 5, siendo el asociado a la distribución de carga ($\cos \tau$) el que domina la conformación de las moléculas de las entradas 6 a 11, tanto para el conformero *anti* como la *gauche*. Como se puede apreciar en todos los casos, la conformación observada es producto de la participación combinada de todos los factores, y que no siguen una pauta clara. También el que el efecto anomérico observado en estas moléculas no está asociado a la transferencia de carga, siendo el sistema “estereoelectrónicamente inerte” un segmento que presenta la misma conformación *gauche*.

Tabla 2 Coeficientes obtenidos del análisis de la superficie de energía potencial (PES) de los compuestos de interés a nivel m062x 6-311++G(2d,2p)























Compuesto	6-311+G(d,p)				6-311+G(d,p)				6-311+G(d,p)				m062X				m062X				m062X				
	A (anti)				A (gauch)				B anti				6-311+G(d,p)				6-311+G(d,p)				6-311+G(d,p)				
	Cos123				Cos123				Cos123				B gauch				C anti				C gauch				
	Cos τ	Cos 2τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2τ	Cos 3 τ	R	
	0.030855	0.015958	0.898021	0.9981																					
																									
	-0.39393	-0.27606	1.46535	0.9078																					
	-0.006848	-0.057513	1.573634	1	-0.0068488	-0.0084286	1.529556	0.9994	0.828091	0.645567	1.327866	0.998	0.66601	0.72501	1.3445	0.9895	-4.73E-01	5.04E-02	1.09E+00	0.9583	-5.44E-01	7.66E-02	1.07E+00	0.993	
	-0.006848	-0.057513	1.573634	1	-0.65532	-0.56336	2.11009	0.973	-0.59505	-0.45057	2.23567	0.994	0.63457	0.4245	1.40786	0.9877	-4.13E-01	-1.66E-02	1.27E+00	0.9928	-2.89E-01	-6.60E-02	1.01E+00	0.9914	
	0.037644	0.029119	1.123529	0.9982	0.032514	0.065084	1.067302	0.9992	-0.30567	0.74566	2.20861	0.9366	-1.27873	0.80329	0.9353	0.9804	1.21306	0.18549	0.81618	0.9195	-1.93896	-1.89276	2.00692	0.9675	
	-0.020356	0.19343	1.260422	0.9992	-0.6758	0.52696	1.40696	0.9965	-3.05684	-2.87557	3.84756	0.9948	-5.1739	0.5859	1.67	0.9974	1.4073	-0.7449	-0.4792	0.8605	-1.20278	0.6244	0.66991	0.9694	
	-0.018792	-0.001473	1.2222	0.9751	0.035375	0.034724	1.232731	0.9988	-3.84036	-1.52948	2.748	0.9947	-1.85144	-0.03783	-0.58308	0.9578	2.87624	-0.19782	0.59056	0.9586	0.319990	0.272143	-0.229988	0.8282	
	-0.30202	-0.19748	1.622552	0.9572	-0.46605	-0.28736	1.4835	0.9841	0.20353	1.6063	1.29679	0.8854	1.3085	0.6409	-1.0406	0.8715	1.12787	0.08617	0.77639	0.9262	0.5872	1.3659	0.4495	0.8404	
	-0.67846	-0.96328	2.08905	0.9898	-0.46988	-0.30573	1.4924	0.9845	13.0408	13.1737	8.0661	0.954	12.9538	8.5722	3.135	0.9951	2.12776	0.28092	-0.18987	0.9857	-3.0859	3.0142	1.5407	0.5046	
	-0.36049	-0.34276	2.04303	0.9747	-0.36049	-0.34276	2.04303	0.9747	-2.681	0.04475	2.39041	0.876	-1.10396	0.60951	-0.25226	0.9298	3.03791	-0.29024	-0.60609	0.9713	0.02927	0.75176	-0.21668	0.8313	

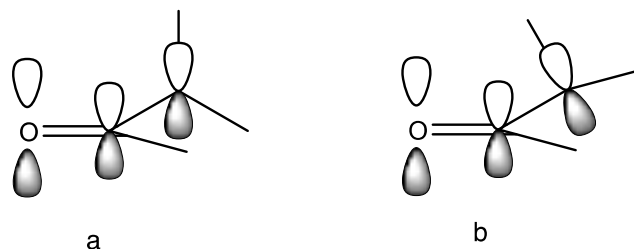
Tabla 3 Resultados del análisis de la superficie de energía potencial (PES) de los compuestos de interés a nivel M062x 6-311+G(p,d)

Compuesto	6-311+G(2d,2p)				6-311+G(2d,2p)				6-311+G(2d,2p)				6-311+G(2d,2p)				6-311+G(2d,2p)				6-311+G(2d,2p)			
	A (anti)				A (gauch)				B anti				B gauch				C anti				C gauch			
	Cos123				Cos123				Cos123				Cos123				Cos123				Cos123			
	Cos τ	Cos 2 τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2 τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2 τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2 τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2 τ	Cos 3 τ	R	Cos τ	Cos 2 τ	Cos 3 τ	R
	0.030511	0.015375	0.912183	0.9985					-0.444976	1.639136	1.519488	0.9997					-0.444976	1.639136	1.519488	0.9997				
	0.037857	0.029105	0.922844	0.9978					3.48895	2.06708	0.7124	0.9925					-1.26E-01	-1.03E-01	1.27E+00	0.9862				
	-0.29051	-0.18059	1.38558	0.8925					3.99138	2.38197	0.9474	0.995					-9.01E-03	-2.82E-02	1.76E+00	0.9828				
	0.001756	0.011896	1.578717	0.9998	-0.0959	-0.2143	2.9705	0.8823	0.828091	0.655567	1.3178866	0.988	0.86407	0.52285	1.41413	0.9825	-8.72E-01	3.09E-01	9.34E-01	0.9735	-6.42E-01	9.85E-02	1.12E+00	0.9919
	0.001756	0.011896	1.578717	0.9998	-0.0959	-0.2143	2.9705	0.8823	-0.6693	-0.35403	2.14966	0.9864	0.735	0.46834	1.33398	0.9824	-4.92E-01	9.31E-03	1.32E+00	0.9926	-3.26E-01	-6.92E-02	1.05E+00	0.9861
	-0.50657	0.85464	2.09391	0.9927	0.028772	0.053352	1.055324	0.9989	-0.50657	0.85464	2.09391	0.9927	-1.2905	0.81564	0.86708	0.978	0.97509	0.17286	0.82313	0.9105	-2.01143	-1.61023	1.64929	0.9914
	-0.022402	0.187511	1.310273	0.999	-0.04266	0.48088	1.39513	0.997	-2.72901	-2.36927	3.62386	0.9934	-4.61778	0.51878	1.54224	0.9919	1.3913	-0.454	-0.2477	0.8592	-1.2801	0.69726	0.58752	0.9631
	0.034551	0.021328	1.184578	0.9987	0.034549	0.021336	1.184542	0.9987	-3.47175	-1.33995	2.48469	0.9906	-1.73245	-0.27434	-0.41087	0.985	2.605	0.3855	-0.3437	0.9488	-0.94118	0.38456	0.38456	0.8273
	-0.44361	-0.17773	1.38662	0.9428	-0.42869	-0.22685	1.50168	0.9837	0.37987	1.72093	1.42765	0.8947	1.29103	0.32785	-0.76989	0.8052	1.02664	0.01927	0.82354	0.9391	0.33286	1.22551	0.96209	0.9691
	-0.51701	-0.83593	2.1744	0.9879	-0.42869	-0.22685	1.50168	0.9837	16.713	15.5905	10.1101	0.9518	13.5944	8.6415	3.4302	0.9963	1.72919	0.183	0.1081	0.8736	-3.0858	3.0142	1.5408	0.5046
	-0.38533	-0.3805	2.10982	0.9861	-0.38531	-0.38051	2.10981	0.9861	-2.3023	0.2074	2.1046	0.8473	-0.86813	0.54084	-0.08719	0.8909	2.73054	-0.07331	-0.36134	0.9784	-0.2194	0.6437	0.1496	0.7907

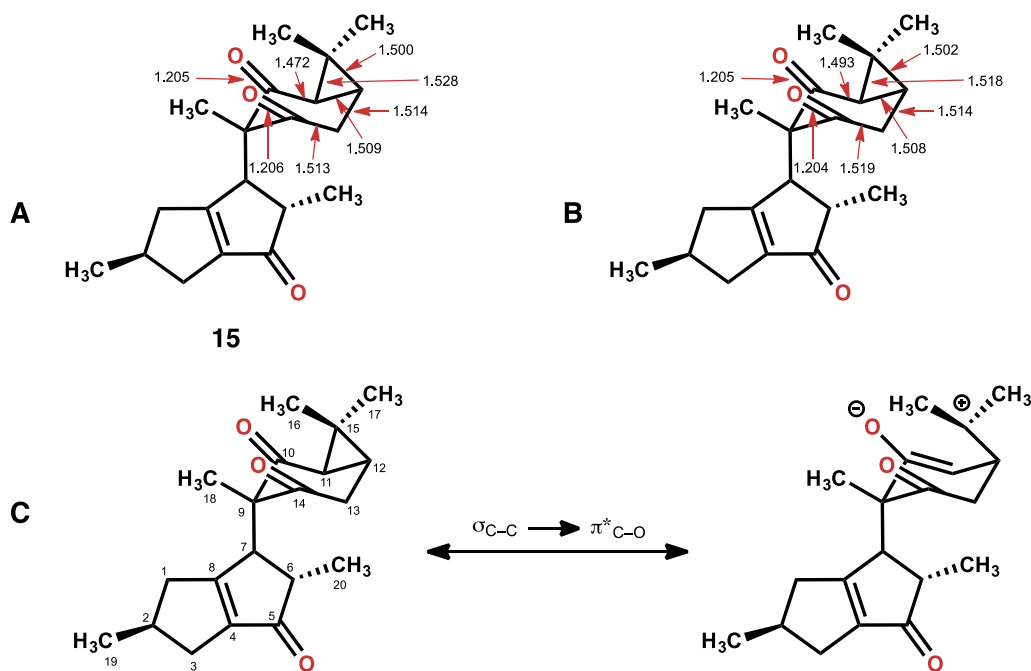
3.3 Caracterización de la Interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$

Producto de una colaboración científica con la Dra. Verónica Rivas del departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, hemos trabajado sobre las propiedades fisicoquímicas de un producto natural aislado en Nuevo León, la riolozatriona⁴¹ (**15**, **Esquema 13**) a partir del cual se preparó el compuesto analizado aquí, relevante por ser un modelo para el estudio de la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$. cuya energía no ha sido determinada hasta ahora. La riolozatriona es un diterpenoide con esqueleto de riolozano que mostró moderada actividad *in vitro* contra el virus herpes simplex (HSV).⁴² Las raíces de la *Jatropha dioica* son su fuente natural, y llama la atención el que un derivado de la ciclopentalenona (CPLN) y un grupo metilo sustituyen en posición 2 a una 1,3-ciclohexanodiona (posiciones 10, 9 y 14 en la numeración de este compuesto **Esquema 13**), generando un centro estereogénico tetrasustituido. Esta sustitución evita la enolización de los grupos carbonilo. Debido a la presencia de un grupo ciclopropano como parte de la hexanodiona, la conformación se encuentra fija, así que, como consecuencia del proceso biogénico que lleva a su síntesis, el grupo más voluminoso asume la posición axial, lo que podría implicar una severa congestión estérica. La estructura química y la configuración absoluta de **15** se determinaron tanto por Dicroísmo Circular Vibracional. como por difracción de rayos X.⁴³ A partir de la información estructural disponible fue posible advertir la contribución de una forma resonante de doble enlace-no enlace descrita en el **Esquema 13**, en donde el ángulo diedro $C_{15}C_{11}C_{10}O$ es de 70.5° , próximo al ángulo de 90° ideal para que se produzca la interacción entre el antienlace $\pi^*_{C=O}$ y el enlace C-C del ciclopropano, para propiciar la interacción $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (**figura 19**).

Figura 21. a). Ángulo ideal de interacción de 90° entre el plano del carbonilo y el sustituyente lateral. b). Ángulo existente en la riolozatriona.



Este patrón geométrico se reprodujo computacionalmente a nivel de teoría MO6-2X/6-311++G(2d,2p) y permite establecer la posibilidad de abrir el ciclopropano con la orientación adecuada para introducir un heteroátomo con pares electrónicos no compartidos. El producto obtenido exitosamente por el ahora Dr. Juan Tamez, permitiría realizar un estudio riguroso sobre la magnitud de la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ y su efecto en la conformación (**Esquema 13**).



Esquema 13. Longitudes de enlace seleccionadas de **15** determinadas por análisis de rayos X de monocristal (A) y calculadas al nivel de teoría MO6-2X/6-311++G(2d,2p) (B) y la forma resonante que involucre al anillo de dimetilciclopropano susceptible de sufrir la adición de un nucleófilo (C).

Se realizó el estudio computacional de los compuestos **16**, **16-H₂** y algunos derivados con nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p). Los parámetros termodinámicos calculados se muestran en la [tabla 5](#).

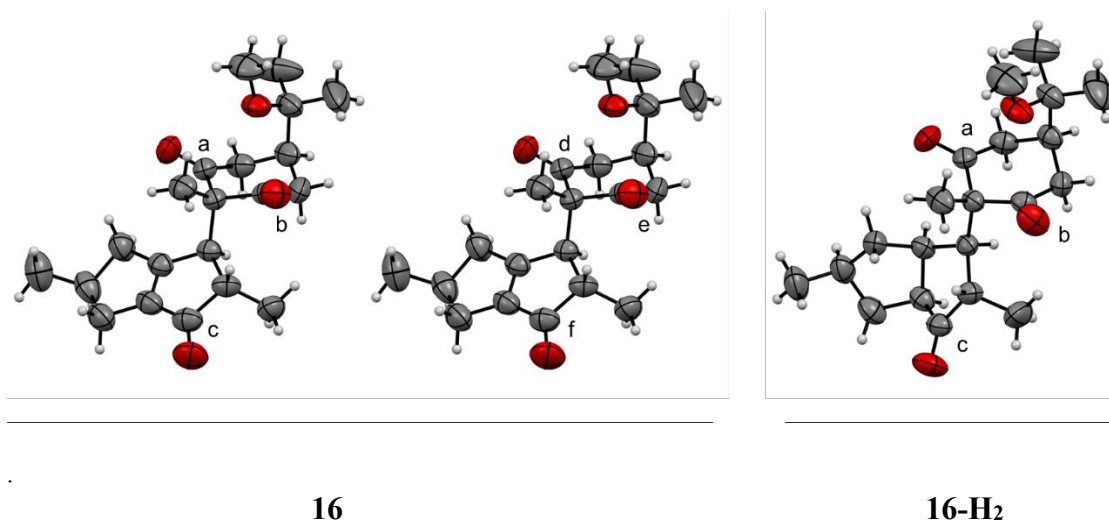


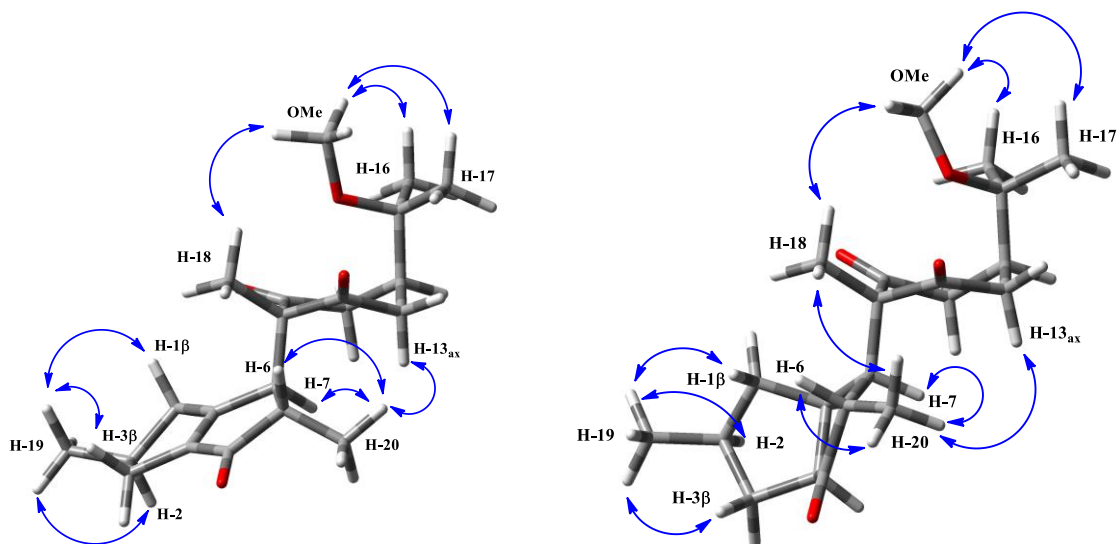
Figura 22 Estructuras cristalinas obtenidas por difracción de rayos x de los compuestos **16** y **16-H₂**, con dos y una molécula en la celda unitaria, respectivamente. Presentándose la conformación *trans*-diaxial más favorecida.

La conformación de **16** y de la de su derivado hidrogenado en el estado sólido muestra un resultado sorprendente, para decir lo menos, pues reta el principio general de que en la conformación es controlada por factores estéricos. Los sustituyentes voluminosos de las posiciones 2 y 5 adoptan la posición *trans*-diaxial y no la *trans*-diecuatorial, que en términos estéricos deberían estar favorecida. Desde luego el empaquetamiento cristalino puede ser responsable de este comportamiento absolutamente anómalo, por lo que debe establecerse la conformación de estos compuestos en disolución.

Surge por lo tanto la ¿Cuál es la conformación en solución? ¿La conformación 1,4-*trans*-diaxial observada es propia sólo del estado sólido?

En los experimentos de RMN sólo es posible observar un sólo conjunto de señales a -90°C, lo que puede deberse a dos cosas, que la barrera de intercambio conformacional sea baja y que es necesario bajar más la

temperatura a la que se realiza el experimento o que sólo existe un único conformero en los niveles de detección de propios de la técnica. Dado que se espera que el segmento que contiene a los dos grupos carbonilo tenga cierta planaridad, disminuyendo la barrera de interconversión, se decidió estudiar el efecto nuclear de Overhauser. Si los dos conformeros se encuentran abundantemente poblados, se tendrán señales para cada uno de ellos. De acuerdo con los resultados sólo se encuentran señales del conformero *trans*-diaxial como se muestra en la **Tabla 4**. No se observan señales que delaten una cierta proporción del otro conformero. Por lo que, de existir cierta cantidad de este conformero, no puede ser mayor al 3%, límite aceptable como error máximo de la técnica, así que este valor puede considerarse una cota máxima de su concentración, y como $\Delta G^\circ = -RT \ln K$, a 298K, $K = 2.05$ kcal/mol como cota mínima basada en la no observación de señales del conformero *trans*-diecuatorial. Este valor es sólo la cuota máxima que puede aceptarse.

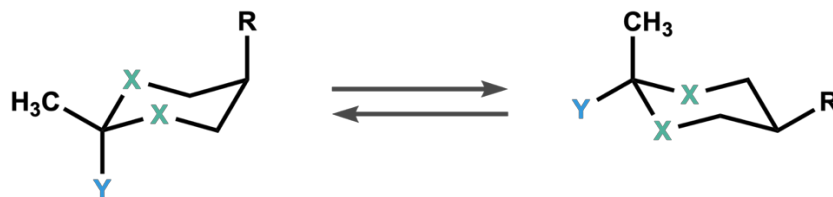
Tabla 4 NOE cuantitativo (%) determinado para los compuestos **16** y **16-H₂** en CDCl₃.

Señal Irradiada	Efecto NOE	16 (%)	16H ₂ (%)
-OMe	H-16, H-17	2.15 (1.07 c/u)	2.10 (1.07 c/u)
	H-18	0.56	0.60
H-18	-OMe	0.72	–
	H-1b	0.67	–
	H-6	2.16	–
	H-7	0.54	–
H-19	H-1b	1.02	1.21
	H-1α	*	0.70
	H-2	1.84	2.19
	H-3b	1.18	1.43
	H-3α	*	0.34
H-20	H-6	2.62	1.81
	H-7	2.04	1.14
	H-13ax	0.84	0.34
	H-13eq	*	0.12
	H-18	*	0,5

– No determinado debido a súper posición de señales; *No se observaron señales.

Así el metilo del grupo éter tiene proximidad con el metilo de la posición 18, así como el hidrógeno H-13ax tiene proximidad con el metilo H₂0, lo que garantiza la existencia dominante en solución del conformero *trans*-diaxial.

Tabla 5 Parámetros termodinámicos calculados para el equilibrio conformacional de los compuestos **16** y **16-H₂**, así como los derivados en M06-2x/6-311++G(2d,2p).



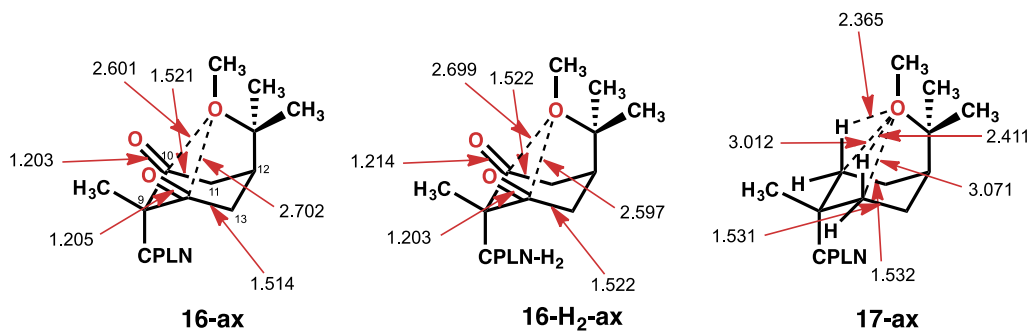
Comp. ^(a)	X	R	Y	E _{elec} ^(b)	ZPE ^(b)	E _{cor} ^(b)	H ^(b)	G ^(b)
16-ax	C=O	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN	-1119.07109	0.48012	-1118.60561	-1118.56462	-1118.64512
16-eq	C=O	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN	-1119.06581	0.48023	-1118.60023	-1118.55902	-1118.64070
Δ				3.45		3.38	3.51	2.77
16H₂-ax	C=O	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN-H ₂	-1120.28701	0.50460	-1119.79780	-1119.75633	-1119.83586
16 H₂-eq	C=O	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN-H ₂	-1120.27734	0.50476	-1119.78798	-1119.74612	-1119.82762
Δ				6.07		6.16	6.41	5.17
17-ax	CH ₂	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN	-971.02312	0.51871	-970.52024	-970.47940	-970.50440
17-eq	CH ₂	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN	-971.02870	0.51839	-970.52612	-970.48514	-970.56324
Δ				-3.50		-3.68	-3.60	-3.67
17H₂-ax	CH ₂	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN-H ₂	-972.23765	0.54323	-971.69443	-971.67048	-971.74500
17H₂-eq	CH ₂	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN-H ₂	-972.24293	0.54266	-971.70027	-971.67521	-971.75286
Δ				-3.31		-3.66	-2.96	-4.89
18-ax	C=O	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN	-1083.16132	0.50450	-1082.65682	-1082.63033	-1082.71077
18-eq	C=O	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN	-1083.15880	0.50443	-1082.65438	-1082.62770	-1082.70902
Δ				1.58		1.53	1.65	1.10
18H₂-ax	C=O	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN-H ₂	-1084.37775	0.52894	-1083.84880	-1083.82248	-1083.90220
18H₂-eq	C=O	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN-H ₂	-1084.37000	0.52883	-1083.84117	-1083.81452	-1083.89617
Δ				4.86		4.79	4.99	3.78
19-ax	CH ₂	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN	-935.11514	0.54345	-934.57170	-934.54681	-934.62334
19-eq	CH ₂	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN	-935.12346	0.54261	-934.58086	-934.55561	-934.63333
Δ				-5.22		-5.75	-5.52	-6.27
19H₂-ax	CH ₂	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN-H ₂	-936.32986	0.56782	-935.76204	-935.73730	-935.81317
19H₂-eq	CH ₂	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN-H ₂	-936.33771	0.56692	-935.77079	-935.74569	-935.82282
Δ				-4.93		-5.49	-4.67	-6.06

(a) Δ es la diferencia de energía E_{eq}-E_{ax} en kcal·mol⁻¹, un valor positivo favorece el conformero axial;

(b) Energía en Hartrees.

Para dar soporte a este resultado se efectuó el estudio computacional de los equilibrios conformacionales asociados a estas moléculas y algunos derivados. Se empleó el nivel de teoría M06-2X/6-311++G(2d,2p). Como puede verse en la **tabla 5**, el confórmero axial **16-ax** se prefiere sobre el **16-eq** con un valor de ΔG_{298° a 2.77 kcal/mol, (lo que lleva a que éste último confórmero participe en el equilibrio conformacional con menos del 1%). La contribución entálpica (ΔH_{298°) es importante, de 3.5 kcal/mol, menor al ΔG° , por lo que la entropía favorece al confórmero ecuatorial **16-eq**, lo que es compatible con la libertad rotacional de los sustituyentes que debe restringirse cuando asumen la posición axial. El que el término entálpico sea dominante apoya la participación de la interacción estereoelectrónica $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Por su parte se observa una preferencia más pronunciada por el confórmero axial **16H₂-ax**, lo que contrasta con la preferencia ecuatorial del ciclohexano por este tipo de sustituyentes. El segmento C₁₀-C₉-C₁₄ se aplana, como se puede observar en la **Tabla 6**. Como resultado la interacción O---C=O puede ser reforzada, ya que las distancias interatómicas entre el átomo de oxígeno de MeO- y los grupos carbonilo se acortan de 2.601 y 2.702, a 2.699 y 2.597 Å, respectivamente. Además, la distancia intramolecular C₉---C₁₂ aumenta en el confórmero **16-ax** de 3.051 Å, a 3.059 Å en el confórmero **16-H₂-ax**.

Tabla 6. Parámetros estructurales experimentales seleccionados de **16-ax**, **16H₂-ax**, y **17-ax**.


	16-AX	16H ₂ -AX	17-AX
MeO-C ₁₀ =O	106.82	100.22	
MeO-C ₁₄ =O	102.79	104.48	
DC ₁₀ (C ₉ C ₁₁ O)	2.10	1.00	
PROY	108	103	
DC ₁₄ (C ₉ C ₁₃ O)	0.02	1.57	
PROY	109	107	
D9-12	3.051	3.059	3.082
C ₁₀ -C ₉ -C ₁₄ -C ₁₃	40.23	36.20	51.97
C ₉ -C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂	56.73	43.99	51.12
C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₁	61.04	54.02	48.11
C ₁₃ -C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀	54.68	60.95	52.44
C ₁₂ -C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	40.83	54.08	59.69
C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉ -C ₁₄	33.14	43.92	55.82

En la tabla 6, el renglón PROY corresponde a la proyección que tendría el átomo de oxígeno en el plano en el que se ubica el carbonilo.

La estimación de la energía de interacción del efecto estereoelectrónico $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ se realizó de la misma manera que otros efectos estereoelectrónicos como los efectos anomérico y efecto *gauche* en la determinación de la energía

conformacional, por comparación con una molécula estereoelectrónicamente inerte.⁶

El equilibrio del análogo de ciclohexano, el derivado **17** con el sustituyente CPLN insaturado y el **17H₂** con el sustituyente CPLN hidrogenado, se utilizó para estimar las energías de la interacción de los compuestos **16** y **16-H₂**. En los derivados **17** y **17-H₂** el efecto de $-\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{OCH}_3)$ se puede evaluar en un entorno molecular donde los efectos dipolares, electrostáticos y estereoelectrónicos se han reducido sustancialmente. Originalmente, se utilizó la comparación de las preferencias conformacionales de los sustituyentes en los hidrocarburos, ya que se consideran estereoelectrónicamente inertes manteniendo el ambiente estérico similar.^{44,45}

Los resultados obtenidos mostraron la preferencia de 3.67 y 4.89 kcal/mol por la conformación *trans*-diecuatorial en los derivados **17** y **17-H₂**, respectivamente. Puede verse que la mayor preferencia por la conformación *trans*-diecuatorial en el derivado **17-H₂** se deriva de la incapacidad del anillo de ciclohexano para adoptar una conformación aplanada para mitigar el impedimento estérico del sustituyente CPLN hidrogenado más voluminoso.

Las energías de la interacción $\text{O} \cdots \text{C}=\text{O}$ para los derivados **17** and **17-H₂** fueron 6.44 y 10.06 kcal/mol, respectivamente. Estos valores de energía deben corregirse ya que los efectos estéricos impuestos por el anillo de ciclohexano son mayores que en el compuesto **16** y **16-H₂**, donde el segmento de carbonilo en la 1,3-ciclohexadiona es más propenso a la planaridad. No obstante, la interacción *trans*-diaxial estabilizadora en el compuesto **16** es inesperadamente grande.

¿Es la interacción $\text{n}_\text{O} \rightarrow \sigma^*_{\text{C}=\text{O}}$ responsable de la preferencia conformacional observada? ¿Es esta interacción de naturaleza estereoelectrónica? La respuesta a estas preguntas se puede encontrar en el equilibrio conformacional de los derivados **18** y **18-H₂**, con sustituyente 1,1-dimetilpropilo, siendo semejante al sustituyente *tert*-butilo y un anillo de 1,3-ciclohexanodiona. Como puede observarse en la **Tabla 5**, los valores de ΔG_{298}° calculados son 1.10 y 3.78

kcal/mol para el equilibrio conformacional de **18** y **18-H₂**, respectivamente. En ambos casos la contribución entálpica fue dominante y se suprimió la interacción $n_O \rightarrow \sigma^*_{C=O}$. Es muy claro que la ausencia de la interacción del 1,3-*syn*-diaxial es relevante, ya que la distancia de interacción entre el átomo de oxígeno del carbonilo y del hidrógeno del metilo puede ser una contribución atractiva. Las distancias C=O---H son 2.749 y 2.666 Å, para la derivada de **18-ax** y 2.648 y 2.709 Å para la derivada **18-H₂-ax** (el valor de la suma de los radios de van der Waals es 2.90 Å).⁴⁶ Además, es necesario tener en cuenta la deformación del anillo producida por el sistema dicetona. Finalmente, en los derivados **19** and **19-H₂** está presente el 1,1-dimetilpropilo y el anillo de 1,3-ciclohexanodiona se ha remplazado por un anillo de ciclohexano. Estos derivados pueden considerarse como “estereoelétricamente inertes” ya que se han suprimido del sistema los heteroátomos y el grupo carbonilo. Aunque el grupo CPLN en **19-H₂** tiene un impedimento estérico mayor, en el equilibrio conformacional en los derivados **19** y **19-H₂** se prefiere el conformero ecuatorial por una energía de interacción de 6.27 y 6.06 kcal/mol, respectivamente. Estos valores permiten calcular una energía de 9.04 y 11.23 kcal/mol, que resultó en el comportamiento conformacional inesperado. Dado que la aditividad es posible, y debido a que en la geometría de equilibrio pueden participar ambos grupos carbonilo, cada interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ podría contribuir con 4.52 y 6.51 kcal/mol respectivamente.

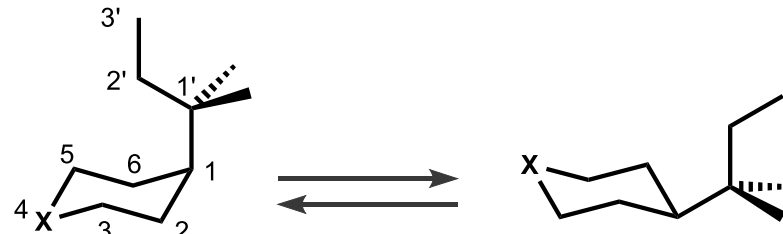
Para demostrar el origen y la naturaleza aditiva de la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ se estudió y comparó el equilibrio conformacional de dos sistemas diferentes. El primer sistema es un hidrocarburo de referencia, moléculas **20** y **21**, donde las interacciones estereoelectrónicas han sido disminuidas.⁴⁴ En el segundo sistema compuesto por las moléculas **22–27**, se estudió el equilibrio conformacional de los compuestos originados en la apertura de la riolozatriona.

Los parámetros termodinámicos de los sistemas conformacionales de referencia **20** y **21**, se muestran en la **Tabla 7**. Se observó una preferencia conformacional similar para ambos sistemas **20** y **21**, por un valor de diferencia de energía ($\Delta E = E_{eq} - E_{ax}$) de 5.90 y 5.37 kcal/mol, respectivamente. Este valor obtenido

coincide con el valor experimental reportado para el equilibrio del *tert*-butil ciclohexanona.⁴⁷ La preferencia conformacional encontrada para **20** y **21** se explica por la llamada compresión estérica.

Para determinar la contribución de la deslocalización electrónica, se realizó una comparación del equilibrio conformacional entre dos moléculas hipotéticas privadas de deslocalización electrónica que retienen la misma geometría (moléculas de Lewis, en las que los electrones están estrictamente ubicados en enlaces y pares electrónicos no compartidos, ver **Tabla 7**).²³

Tabla 7 Parámetros termodinámicos calculados para el equilibrio conformacional de 1',1'-dimetil-1'-propil-ciclohexano y su derivado 4,4-dimetil M06-2x/6-311++G(2d,2p).



COMP. ^(A)	X	E _{ELEC} ^(B)	ZPE ^(B)	E _{LEW} ^(B)	G ^(B)
20-AX	CH ₂	-432.34810	0.31457	-431.55631	-432.07008
20-EQ	CH ₂	-432.35625	0.31391	-431.56450	-432.07949
Δ		-5.11		5.13	-5.90
21-AX	CMe ₂	-510.96338	0.37057	-510.01857	-510.63328
21-EQ	CMe ₂	-510.97166	0.36993	-510.02552	-510.64184
Δ		-5.20		-4.36	-5.37

(a) Δ es la diferencia de energía $E_{eq}-E_{ax}$ en $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, un valor positivo favorece el conformero axial; (b) Energías en Hartrees.

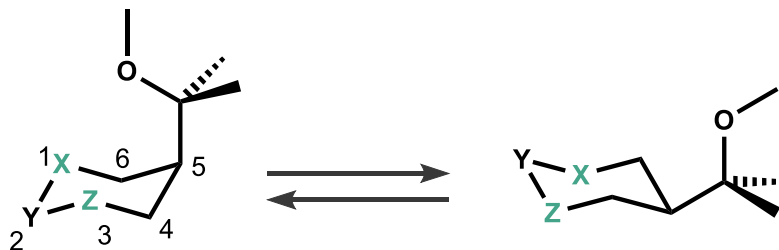
Cuando la compresión estérica domina sobre la deslocalización electrónica en el equilibrio conformacional, la energía de Lewis favorecerá la conformación ecuatorial. Por lo contrario, se preferirá el conformero axial cuando domine la deslocalización electrónica. En la molécula **20**, donde se ha suprimido la deslocalización estereoelectrónica (E_{LEW}), se observa una diferencia de energía similar a la deslocalización estereoelectrónica donde puede estar presente o

ausente. Sin embargo, la introducción de grupos metilo en C₄ en el compuesto **21**, permite un incremento en la deslocalización electrónica y como resultado la E_{Lew}, con respecto al ciclohexano, disminuye.

Los parámetros termodinámicos de los sistemas en equilibrio conformacional relacionados con los derivados de la riolozatriona, sistemas **22–27**, se muestran en la **Tabla 8**. El átomo de oxígeno en la cadena lateral de las moléculas **22** (Y = -CH₂-) y **23** (Y = -C(Me)₂-), representa la primera perturbación introducida en el sistema de riolozatriona. En los sistemas **23** y **24**, se observa una preferencia ecuatorial con valores de energía 2.4 y 2.2 kcal/mol, en comparación con sus sistemas de referencia **20** y **21**, respectivamente (ver **Tabla 7**). La preferencia por la conformación ecuatorial disminuye en comparación con la de los sistemas de referencia, muy probablemente debido a la presencia de interacciones débiles estabilizadoras de O---HC que surgen de los átomos de hidrógeno diaxiales en las posiciones 1 y 3.

La distancia O---HC encontrada fue de 2.408 y 2.400 Å para los compuestos **22** y **23**, respectivamente. Estas distancias son menores respecto a la suma de los radios de Van der Waals del hidrógeno y del oxígeno, que es de alrededor de 2.72 Å. Adicionalmente, los confórmeros ecuatoriales se ven favorecidos por el valor del momento dipolar (**22eq** = 1.17 y **23eq** = 1.35 D), en comparación con los valores correspondientes a los confórmeros axiales (**22ax** = 1.42 y **23ax** = 1.63 D).

Tabla 8 Parámetros termodinámicos calculados para el equilibrio conformación de los compuestos **22–27** en M06-2x/6-311++G(2d,2p).



Comp. ^(a)	X	Y	Z	E _{elec} ^(b)	ZPE ^(b)	E _{Lew}	G ^(b)
22-ax	CH ₂	CH ₂	CH ₂	-468.25568	0.29004	-467.41226	-468.00335
22-eq	CH ₂	CH ₂	CH ₂	-468.26103	0.28963	-467.42078	-468.00892
Δ				-3.36		-5.34	-3.50
23-ax	CH ₂	CMe ₂	CH ₂	-546.87094	0.34596	-545.87223	-546.56586
23-eq	CH ₂	CMe ₂	CH ₂	-546.87673	0.34596	-545.88087	-546.57120
Δ				-3.63		-5.42	-3.35
24-ax	CH ₂	C=O	CH ₂	-542.27647	0.27067	-541.26799	-542.04668
24-eq	CH ₂	C=O	CH ₂	-542.27945	0.27037	-541.27575	-542.04816
Δ				-1.87		-4.87	-0.93
25-ax	C=O	CH ₂	CH ₂	-542.27894	0.27062	-541.25162	-542.04665
25-eq	C=O	CH ₂	CH ₂	-542.27683	0.27077	-541.27192	-542.04431
Δ				1.32		-12.73	1.46
26-ax	C=O	CH ₂	C=O	-616.30109	0.25084	-615.08308	-616.08857
26-eq	C=O	CH ₂	C=O	-616.29418	0.25109	-615.11167	-616.08282
Δ				4.33		-17.94	3.60
27-eq	C=O	CMe ₂	C=O	-694.90955	0.30779	-693.57853	-694.64443
27-ax	C=O	CMe ₂	C=O	-694.91750	0.30782	-693.54105	-694.65151
Δ				4.99		-23.51	4.44

(a) Δ es la diferencia de energía $E_{eq}-E_{ax}$ en kcal·mol⁻¹, un valor positivo favorece el conformero axial;

(b) Energía en Hartrees.

Cuando se suprime la deslocalización electrónica (E_{Lew}) (sistemas **22** y **23**), el equilibrio conformacional es muy similar al de los sistemas de referencia y la geometría molecular permanece sin cambios. Esto explica cómo el efecto estabilizador de la deslocalización electrónica en el conformero axial no es suficiente para revertir la preferencia conformacional hacia a el conformero

ecuatorial, si no que disminuye. En este caso, la energía de cada una de las moléculas hipotéticas de Lewis apunta hacia la misma dirección. Es importante destacar que no toda la deslocalización electrónica se origina a partir de la interacción estereoelectrónica $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$, ya que las interacciones $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ y $\sigma^*_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$, que son responsables del efecto Perlin, son características de este tipo de sistemas. Dichas interacciones están presentes en ambos isómeros conformacionales, siendo la interacción $\sigma^*_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ la más afectada, ya que desaparece en el conformero ecuatorial.⁴⁸

Un parámetro geométrico importante para propósitos de comparación (que se discutirá más adelante), son los contactos entre el carbonilo del anillo y el átomo de oxígeno O---C₁ y O---C₃, con distancias de 3.042 y 3.041 Å, respectivamente. Estos valores corresponden a distancias más cortas de los radios de van der Waals, lo que representa aproximadamente 3.22 Å.

El siguiente sistema de estudio es el compuesto **24** (Y = C=O, **Tabla 8**), con un anillo de ciclohexanona y el sustituyente en la posición 4 con respecto al grupo carbonilo. Se espera que este sistema tenga una interacción electrostática leve $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ debido a la distancia de 3.437 Å entre el grupo carbonilo y el átomo de oxígeno, que es mayor que la suma de sus radios de van der Waals de los átomos involucrados. El análisis NBO mostró una interacción entre el par de átomos del oxígeno n_s (con 40% de carácter s y 60% de carácter p) y el orbital $\pi^*_{C=O}$, que produjo una energía de perturbación de segundo orden de $E_{(2)}$ de 3.35 kcal/mol. El equilibrio conformacional se desplaza hacia el conformero ecuatorial con una energía de 0.93 kcal/mol, un valor menor que los sistemas **22** y la referencia **20**. Cuando se suprime la deslocalización electrónica, el equilibrio conformacional del compuesto **24** se desplaza hacia el conformero ecuatorial con un valor energético de ΔE_{Lew} de 4.87 kcal/mol, lo que representa una energía estabilizadora de aproximadamente 3.94 kcal/mol.

En el sistema **25**, el sustituyente $-(CMe_2)OMe$ está ubicado en la posición 3 con respecto al grupo carbonilo del anillo de ciclohexanona. El valor de la distancia encontrado para la interacción O---C=O es de 2.689 Å, lo que sugiere una interacción más fuerte que en el caso del sistema **24**. El

confórmero axial se ve favorecido sobre el ecuatorial en 1.46 kcal/mol, superando el impedimento estérico ocasionado por el sustituyente –(CMe₂)OMe. El análisis NBO establece la participación de dos tipos de pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno en la estabilización del confórmero axial, n_s y n_p al interactuar con el grupo carbonilo. Los valores de energía para la interacción son $E_{(2)}$ 2.58 y 0.87 respectivamente .

Los fenómenos estéricos son enfatizados por la supresión de la deslocalización electrónica; por ejemplo, en el sistema **25** la eliminación de la contribución electrónica estabilizadora es más importante que en el **24**, ya que la conformación ecuatorial es más estable de 12.73 kcal/mol en comparación con 4.87 kcal/mol, respectivamente. Otro dato importante para mencionar es la estabilización del confórmero **25-ax** contra **24-ax** por un valor de energía E_{elec} de 1.55 kcal/mol, ocasionado por el grupo carbonilo ubicado más cerca del sustituyente axial en el isómero **25**. Además, el confórmero **25-eq** es desestabilizado en 1.64 kcal/mol con respecto al confórmero **24-eq**; por lo tanto, también deben tenerse en cuenta los factores responsables de la desestabilización del confórmero **25-eq**.

Es importante observar el impacto de la entropía en el valor de ΔG° en el equilibrio conformacional. Por ejemplo, los confórmeros **25-ax** y **24-ax** son igualmente estables, ya que son isoenergéticos, mientras que **24-eq** es más estable que **25-eq** por 2.2 kcal/mol. Estas observaciones pueden atribuirse a la restricción en los modos normales de vibración, ya que existe una intensa interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ que dificulta o abate la movilidad rotacional. Como se puede anticipar, la contribución de la entropía favorece el confórmero ecuatorial.

En el sistema **26** se encuentran presentes dos grupos carbonilo en las posiciones 1 y 3, ubicados en una posición adecuada para la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ lo que hace que sea más preciso comparar con los resultados experimentales. El equilibrio de los confórmeros **26-ax** y **26-eq** se desplaza hacia el confórmero

axial por un valor energético de 3.60 kcal/mol, mostrando un cierto grado de aditividad con el número de grupos carbonilo.

La pérdida de deslocalización electrónica en el sistema **26**, provoca una estabilidad de 17.94 kcal/mol hacia el conformero **26-eq**.

Este valor de energía es menos del doble de la cantidad de energía perdida en el equilibrio conformacional del sistema **25**. Hay aditividad en términos de energía electrónica (E_{elec}); si tomamos por ejemplo el sistema **20** que muestra una preferencia ecuatorial intensa por alrededor de 5.90 kcal/mol, cada grupo carbonilo contribuye con aproximadamente 4.75 kcal/mol, lo que representa una energía total de 9.50 kcal/mol.

Las distancias comprendidas entre los átomos de carbono del carbonilo en las posiciones 1 y 3 y el átomo de oxígeno axial son 2.654 y 2.651 Å, respectivamente. Estos valores son notablemente más bajos que los de los casos anteriores, debido probablemente a la supresión de la interacción 1,3-syn-diaxial por uno y dos átomos de hidrógeno en los sistemas **25** y **24**, respectivamente. El análisis NBO muestra dos pares de electrones no compartidos para el átomo de oxígeno de naturaleza n_s y n_p , con carácter 40% s y 100% p , respectivamente. Las energías $E_{(2)}$ producidas por la interacción entre el par n_s libre y el orbital π^* (con carácter 100% p) son 2.76 y 2.90 kcal/mol, para la interacción C_1 y C_3 , son de 1.12 y 1.93 kcal/mol respectivamente. Este último confirma una interacción más fuerte a través del par n_s no compartido y una fuerte influencia en su geometría, ya que conserva una orientación más adecuada para la interacción n_p .

Por último, para tener un sistema análogo al experimental, en el sistema **27** se incorporan dos grupos metilo en la posición 2 (ver **Tabla 8**). El conformero axial se ve favorecido por 4.40 kcal/mol, valor similar al experimental. Es interesante observar que esta preferencia axial supera la preferencia conformacional ecuatorial en el sistema de referencia **21** con un valor energético de 5.37 kcal/mol. Por lo tanto, el aporte de la deslocalización electrónica a la conformación axial tiene un valor energético de 9.81 kcal/mol, similar al sistema **26**. Se observa una preferencia de 23.51 kcal/mol por la

conformación ecuatorial cuando se suprime la deslocalización electrónica, siendo mayor el valor registrado en esta serie.

Las distancias entre los átomos involucrados en la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ son 2.615 y 2.720 Å para C₁ y C₃, respectivamente. Aunque la distancia O---C₁ es la más corta de la serie, está compensada por la distancia O---C₃. Con el análisis NBO se encontró que el par electrónico no compartido del átomo oxígeno n_s tiene una energía $E_{(2)}$ de 4.52 kcal/mol con respecto al carbonilo C₁ (el más próximo), y 0.75 kcal/mol con respecto al carbonilo C₃.²⁴ Solo se encontró una interacción entre los pares electrónicos no compartidos del oxígeno n_p y el carbonilo C₁ que presenta un valor energético de 0.92 kcal/mol.

3.3.1 Relevancia de la interacción estereoelectrónica $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

Para explicar el origen de la preferencia conformacional observada como se indicó en reacciones anteriores, Pople^{1, 49} propuso en su trabajo fundamental la descomposición de la energía potencial derivada de la rotación del enlace, representada en una ecuación de senos y cosenos de tipo Fourier. Se asignó una contribución individual a la rotación de enlaces a cada término de la ecuación. Por lo tanto, la contribución dipolar se asoció al primer término $\cos \tau$, los efectos estereoelectrónicos al segundo término, $\cos 2\tau$ y efecto estéricos al tercer término.^{47,50} Se realizó la aplicación de la ecuación de Pople a la rotación del enlace C₁₂-C₁₅ de los compuestos **16-ax** y **16-eq** al nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p) con el fin de explorar su aplicabilidad en este tipo de sistemas con diferentes posiciones atómicas. Las gráficas de energía potencial derivadas se muestran en la **figura 23**.

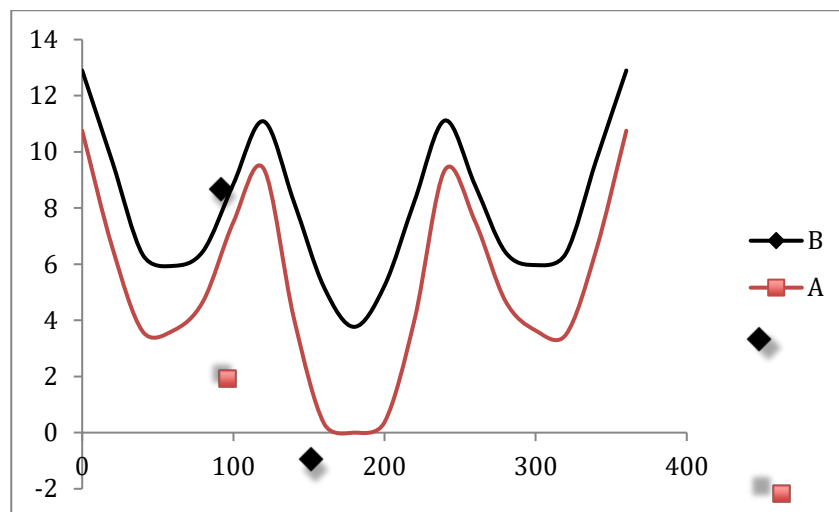


Figura 23 Gráfico de la energía producida por la rotación del enlace $C_{12}-C_{15}$ de los compuestos **16-ax** (A) y **16-eq** (B).

En el conformero **16-ax**, el enlace $C_{15}-OMe$ eclipsa al $C_{12}-H$ en $\tau = 0^\circ$ mientras que el mínimo se alcanza en $\tau = 180^\circ$, cuando el átomo de oxígeno del grupo MeO se coloca encima del centro del anillo de 1,3-cyclohexandienona, que interactúa con los grupos carbonilo. Los valores de diferencia de energía entre los dos mínimos son de 3.60 y 2.17 kcal/mol para **16-ax** y **16-eq** respectivamente.

El ajuste matemático de los términos de Fourier produce el siguiente par de ecuaciones:

$$E = 5.061 + 1.754 \cos \tau - 1.227 \cos 2\tau + 3.636 \cos 3\tau \quad r = 0.9136 \quad \text{eq. 1}$$

$$E = 4.065 + 1.040 \cos \tau - 0.058 \cos 2\tau + 3.209 \cos 3\tau \quad r = 0.9412 \quad \text{eq. 2}$$

Se encontró que los conformeros de la ecuación para el conformero **16-ax** (eq 1) tienen más peso que los del conformero ecuatorial **16-eq** (eq 2). También se observó que el llamado efecto estérico (el tercer término coseno en la descripción de Pople) era dominante para ambos conformeros.

Este último está de acuerdo con la observación de la marcada preferencia **18-ax** sobre el conformero *trans*-diecuatorial **18-eq** en el sistema donde el átomo de

oxígeno del éter está ausente. Curiosamente en ambos confórmeros, **16-ax** y **16-eq** el término de la segunda ecuación $\cos 2\tau$, asociado a los efectos estereoelectrónicos, es el menos importante. Esto podría significar que la implicación de la transferencia electrónica, considerada como el origen del fenómeno estabilizador, sería la menos relevante. El segundo término de la ecuación para el confórmero **16-eq**, representa solo el 5% del mismo valor para el confórmero **16-ax**; mientras que los términos de la primera y tercera ecuación representan el 60 y 80%, respectivamente. Sin embargo, es necesario explorar la relevancia de interpretar los términos de las ecuaciones para **16-ax** y **16-eq**, en el sentido de Pople. Es claro que la naturaleza del fenómeno observado en este caso no tiene relación con el efecto que mide el término correspondiente de la ecuación de Pople, y que esta transferencia electrónica tiene que ver con la posición axial de un grupo voluminoso (efecto estérico).

El análisis NBO,⁵¹ permite evaluar los pares electrónicos no compartidos en la participación de la interacción estereoelectrónica. El análisis NBO en el ángulo en el que ocurre la interacción $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ muestra que el oxígeno del éter tiene dos pares de electrones diferenciados: uno de naturaleza n_s con 40% de carácter s y 59,91% de carácter p, y el otro de naturaleza n_p , con 99.99% de carácter p; distribuidos perpendicularmente entre sí, como se muestra en la [figura 24](#).

Dos orbitales en el grupo carbonilo son capaces de aceptar transferencia electrónica. Uno es el orbital π^* compuesto por un orbital atómico de carbono de carácter 100% p en un átomo de oxígeno. Mientras que los orbitales $C=O$ y $C=O^*$ están formados por un orbital de 30% de carácter s y el 70% de carácter p para el átomo de carbono y 44.8% de carácter s y 55.2% de carácter p para el átomo de oxígeno.

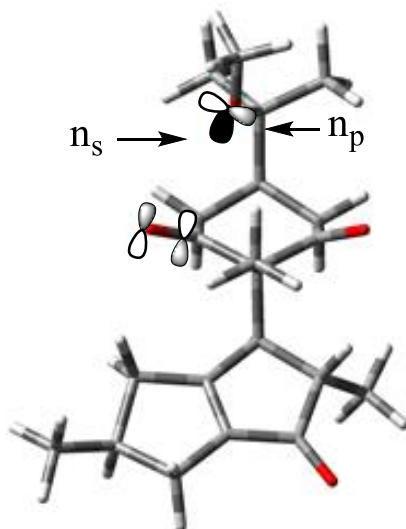
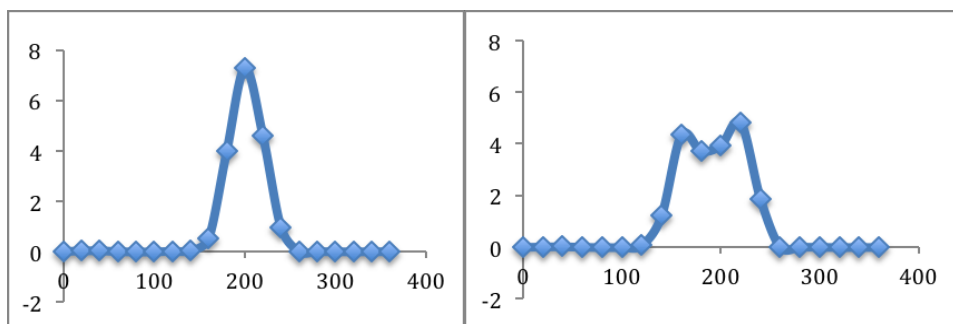


Figura 24 Distribución del orbital de naturaleza n_p y n_s del conformero 16-ax.

La **gráfica 1** muestra la evolución de la interacción en función de la rotación del enlace C₁₂–C₁₅. La interacción $n_o \rightarrow \pi^*_{C=O}$ tiene un máximo en $\tau = 200^\circ$, donde los orbitales n_s y π^* se encuentran alineados entre sí con una energía de interacción de 7.28 kcal/mol. El orbital n_p con los pares electrónicos no compartidos tiene una interacción máxima de $\tau = 180$ y 220° , con un valor energético máximo de 4.8 kcal/mol.



Gráfica 1 Evolución de la energía de la interacción del compuesto **16-ax** dirigida por la rotación del enlace C₁₂–C₁₅ para la interacción $n_{s(o)} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (A) y $n_{p(o)} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ (B).

Aunque el orbital n_p tiene mejor capacidad para donar densidad electrónica en comparación con el orbital n_s el valor energético es notablemente menor con un valor máximo de 0.12 kcal/mol. Esto puede atribuirse a una disposición geométrica inapropiada del orbital n_p para contribuir a la interacción $n_o \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

3.3.2 Análisis riguroso de la densidad electrónica para comprender la relevancia de la interacción estereoelectrónica $n_o \rightarrow \pi^*_{C=O}$.

La calidad de los cristales del compuesto **16-H₂** hicieron pensar que era posible hacer un estudio de alta resolución de densidad de carga a baja temperatura con ellos. Sin embargo, debido a un pequeño grado de desorden en la estructura, la calidad de los datos por arriba de 0.8 \AA^{-1} ($\sin(\theta) / \lambda$) no es suficiente para realizar ese estudio. Por fortuna, esta resolución nos permite aplicar un refinamiento de átomos de Hirshfeld (HART) para encontrar la posición correcta de los átomos de hidrógeno. La posición de los átomos pesados apenas cambió en comparación con los datos obtenidos a una temperatura más alta. Lo mismo ocurrió con la piramidalización de los grupos carbonilo. Por otro lado, las distancias C—H fueron significativamente más largas y a su vez más cercanas al valor esperado. Esta estructura luego se usó para calcular las propiedades electrónicas de **16-H₂** por DFT.

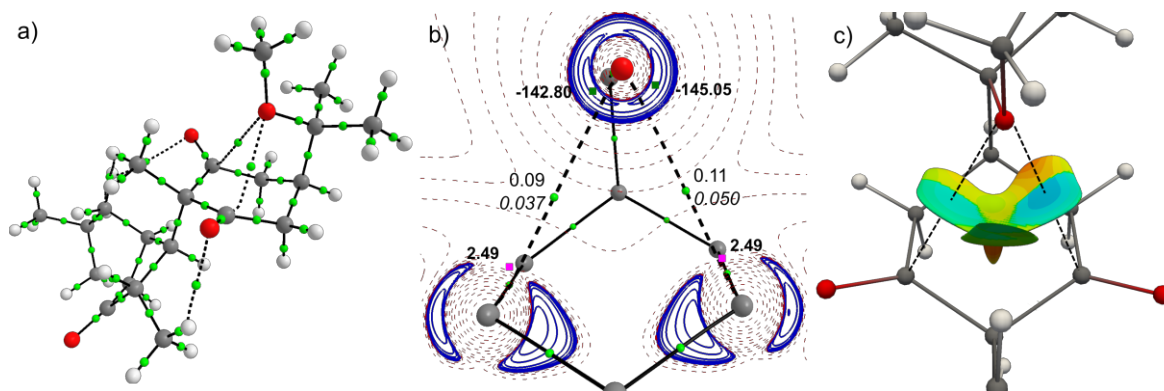


Figura 25 a) Gráfica molecular del compuesto **16-H₂**. Las esferas verdes corresponden a los puntos críticos de enlace (BCP) b) Mapas de contorno de $\nabla^2\rho$ en el plano definido por el átomo de oxígeno del éter y los dos carbonos carbonílicos respectivamente. Los contornos rojos y azules corresponden a los valores negativo y positivo respectivamente. Los valores de ρ (texto en estilo normal, $e\text{\AA}^{-3}$) y DI (texto en estilo *italico*) están indicados en los puntos críticos del enlace O---C=O. Los recuadros verdes y fucsia indican CC y CD, respectivamente. Los valores $\nabla^2\rho$ (en *negritas*) en CC y CD tienen valores de $e\text{\AA}^{-5}$. c) Las isosuperficies NCI en la región de interacción O---C=O. La isosuperficie RDG está a 0.5 a.u. Los valores de $\text{Sign}\rho(l_2)$ van de -0.03 (azul) a 0.03 (rojo) y están en unidades atómicas (au).

Los cálculos de energía de un solo punto a partir de la geometría experimental de **16-H₂** se hicieron a nivel APFD/def2TZVP con la finalidad de analizar la densidad electrónica empleando la teoría topológica de átomos en moléculas de Richard Bader. (QTAIM).⁵² La **figura 25a** muestra el *grafo* molecular de **16-H₂** obtenida a partir de la densidad electrónica calculada. Esta figura muestra dos trayectorias de enlace (BP) que inician en el átomo de oxígeno del éter y se dirigen hacia el átomo de carbono de los grupos carbonilo. Los valores de la densidad electrónica (ρ) en los puntos críticos de enlace (BCP) de estas dos interacciones son 0.11 y 0.09 $e\text{\AA}^{-3}$ (**Figura 25b**). Como es de esperar, el valor mayor de ρ en el punto crítico de enlace corresponde con la menor distancia de interacción O---C=O, lo que permite establecer la relevancia de esta. Para referencia consideremos el valor de ρ en el BCP del puente de hidrógeno del dímero H₂O---H₂O, el cual es un ejemplo de interacción dipolo-dipolo, que es de 0.17 $e\text{\AA}^{-3}$. El valor de ρ obtenido en el BCP para la interacción O---C=O del compuesto **16-H₂** es comparable con el reportado por

Emamian y colaboradores⁵³ para los puentes de hidrógeno $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H}_2\text{S}$ y $\text{NH}_3 \cdots \text{SH}_2$ (que tienen una energía de interacción de *ca.* $3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$).⁵⁴ El índice de deslocalización (DI), un término que se usa como un índice del orden de enlace o como una medida de la covalencia de un enlace,⁵⁵ presenta una tendencia comparable. El valor de DI de la interacción $\text{O} \cdots \text{C}=\text{O}$ (0.050) es menor que el valor de DI del enlace de puente de hidrógeno del dímero $\text{H}_2\text{O} \cdots \text{H}_2\text{O}$ (0.061), pero mayor que la interacción $\text{H}-\text{F} \cdots \text{H}-\text{F}$ (0.037).⁵⁶

El Laplaciano de la densidad ($\nabla^2\rho$, **Figura 25b**) muestra dos regiones de concentración de carga (CC) en la vecindad del átomo de oxígeno de la función etérea que corresponden a los dos pares electrónicos no compartidos de este átomo. Cada una de estas CC se orienta hacia la región de pérdida de carga (CD) de los átomos de carbono de los grupos carbonilo. Dado que los dos pares electrónicos no compartidos del átomo de oxígeno interactúan con un grupo carbonilo se pueden inducir efectos anticooperativos, como se ha observado en *cluster* de moléculas de agua.⁵⁷ Por lo tanto, el sistema podría tratar de evitar este efecto favoreciendo una de las interacciones, lo que podría explicar por qué siempre hay una interacción $\text{O} \cdots \text{C}=\text{O}$ más corta, incluso cuando la estructura está totalmente optimizada. La CC del átomo de oxígeno del éter asociada a la interacción más corta es también mayor que la CC de la mayor interacción $\text{O} \cdots \text{C}=\text{O}$.

La mayor acumulación de carga (CC) a un lado del átomo de oxígeno indica también que uno de los pares electrónicos no compartidos del oxígeno interactúa con mayor fuerza con el orbital vacío π del carbonilo que el otro par.

Finalmente, la **figura 25c** muestra la isosuperficie de la densidad de gradiente reducida (RDG) en la región de interacción $\text{O} \cdots \text{C}=\text{O}$. Sobre la isosuperficie se graficó el $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ como en el esquema de las interacciones no covalentes (NCI). Comparando la isosuperficie originada por puentes de hidrógeno típicos e interacciones de van der Waals,⁵⁸ es claro que la interacción analizada se encuentra en este rango. La isosuperficie en azul claro indica los valores de $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ alrededor de -0.015 au y mientras más oscuro es el color azul, la

isosuperficie del enlace de hidrógeno es más fuerte (~ -0.025 au), pero para interacciones de van der Waals, el valor de $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ (verde, ~ -0.005 au) es próximo a cero. La isosuperficie de NCI muestra también que la interacción es más corta es también la más fuerte.

También vale la pena notar que, en comparación con un enlace de hidrógeno muy localizado, esta interacción parece estar más dispersa. El análisis de la densidad electrónica muestra claramente que las interacciones O---C=O se deben a la interacción de los pares libres (CC) del átomo de O con una región CD (orbital π vacío) del grupo carbonilo y que cada una de estas dos interacciones es ligeramente más débil que un enlace de hidrógeno canónico, con una energía de alrededor de 2 a 6 kcal/mol⁵⁸ pero aparentemente más fuerte que la interacción de van der Waals de alrededor de 1 kcal/mol.³

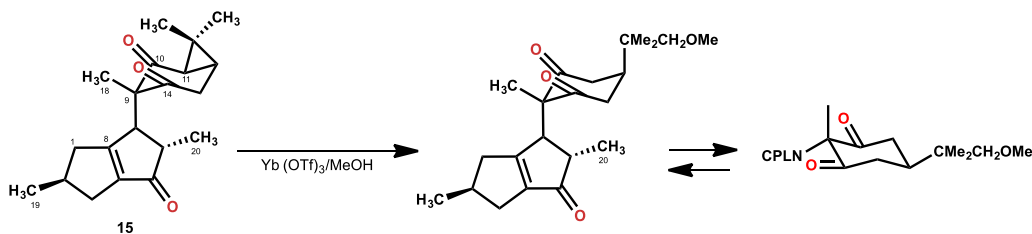
3.3.3 Conclusión

Los compuestos **16** y **16-H₂** son buenos modelos experimentales para estudiar la interacción $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ y mostrar que la mayor preferencia por la conformación *trans*-diaxial sobre *trans*-diecuatorial que se espera contra la lógica del impedimento estérico. Estos dos compuestos presentan interacción estereoelectrónica $n_{\text{X}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ (X = O) en el conformero axial, lo que a su vez permite evaluar su contribución a la estabilidad molecular a través del estudio del equilibrio conformacional. Fue posible determinar valores de umbral debajo de 9.04 y 11.23 kcal mol⁻¹ para preferencia conformacional de los compuestos **16** y **16-H₂**, respectivamente. Estos valores de energía surgen de la inversión de la fuerte preferencia ecuatorial de los compuestos de referencia de hidrocarburos **19** y **19-H₂**, lo que a su vez provoca el predominio de la preferencia *trans*-diecuatorial. Dado que la interacción estereoelectrónica $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ puede considerarse aditiva, los valores de energía oscilaron entre 4.52 y 6.51 kcal mol⁻¹ para cada grupo carbonilo con una fuerte dependencia de las distancias interatómicas. El análisis NBO y el estudio de la densidad electrónica molecular permiten establecer rigurosamente interacción $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ como una importante contribución a la preferencia conformacional. Esta interacción

debe considerarse estereoelectrónica porque la transferencia electrónica entre los grupos que interactúan está limitada por su estereoquímica relativa y puede representarse mediante una interacción enlace no enlace, lo que provoca la piramidalización del carbonilo, que es el grupo aceptor de carga. El análisis riguroso de la densidad electrónica en el marco QTAIM muestra claramente que las interacciones O-C=O tienen su origen en el mecanismo de transferencia de electrones $nO \rightarrow \pi^*C=O$. El análisis QTAIM demuestra que estas interacciones son ligeramente más débiles que un enlace de hidrógeno canónico, pero aparentemente más fuertes que la interacción de van der Waals.

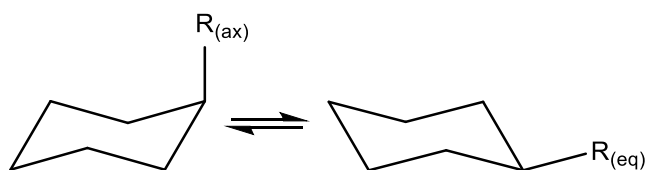
3.4 Estudio de la inversión 1,3-ciclohexanodiona

El aislamiento y caracterización estructural de la riolozatriona,⁴³ (**15**, **Esquema 12**), un compuesto que exhibe una actividad moderada *in vitro* contra el virus del herpes simple⁴², ha despertado interés en el estudio de la dinámica conformacional de la 1,3-ciclohexanodiona sustituida. En este compuesto, un centro estereogénico cuaternario está presente en la posición 9 y está formado por la combinación de un grupo metilo y la *trans*-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidropentalen-1(2*H*)-ona (CPLN). El grupo dimetil-ciclopropano ancla la conformación, por lo que la disposición axial del grupo ciclopentalenona se define durante el proceso de biosíntesis. Debido a que el anillo de ciclopropano está conjugado con el grupo carbonilo, es posible abrirlo empleando un ataque nucleofílico adecuado, lo que hace posible tener 1,3-dicetonas 2,2-disustituidas-conformacionalmente activas (ax, eq, **Esquema 14**).



Esquema 14 Riolozatriona (**15**) y el equilibrio conformacional del producto de apertura del ciclopropano por metanol.

El estudio de los diferentes arreglos conformacionales que podrían presentar una molécula debido a la rotación de enlaces simples es objeto de análisis conformacional. Se sabe que el proceso de inversión es aquel en el que un conformero de tipo silla se intercambia con otro, provocando que los sustituyentes que ocupan las posiciones axiales en el primero, pasen a las posiciones ecuatoriales en el otro y viceversa. A esto se le llama interconversión silla-silla. (**Esquema 15**).



Esquema 15. Interconversión silla-silla del ciclohexano.

En principio, el giro de un enlace simple puede tener un número infinito de arreglos, pero estos están asociados con la energía, de modo que los estados estacionarios de energía mínima o un promedio de ellos son observables experimentalmente. Desde el punto de vista formal, los otros estados estacionarios que se pueden estudiar son los estados de transición conformacionales. La **figura 26** muestra el esquema de inversión global del oxano (oxaciclohexano). El estudio de las propiedades conformacionales del núcleo básico aporta información que puede extenderse a otros sistemas, como lo muestra el estudio del oxano, tiano⁵⁹ y metilciclohexano,⁶⁰ ejemplos con los que se ha podido establecer la necesidad de modificar los esquemas tradicionales utilizados para explicar los procesos conformacionales en anillos de seis miembros, en los que no está claro que el proceso de inversión esté ligado al proceso de topomerización.⁴⁷

Como se puede observar, el proceso de inversión permite el intercambio entre un conformero de silla y uno de bote torcido, (**figura 26**) que pasa por un estado de transición en el que cinco átomos pesados se ubican prácticamente en

el mismo plano. En este paso, existe la barrera más alta, que es del orden de 10 kcal/mol. Este bote torcido es a su vez parte del proceso de topomerización, formado por una sucesión de botes torcidos interconectados a través de estados de transición de bote, conformeros donde el eclipsamiento es el máximo. Las pequeñas barreras están asociadas con el intercambio bote-bote, y solo algunos botes están interconectados con los estados de transición que permiten la inversión. Por ejemplo, la inversión del ciclohexano está representada por un esquema similar. En este caso, todos los botes torcidos permiten intercambiarse con el estado de transición que conduce a una de las dos sillas posibles. Este esquema presenta una perspectiva de los procesos combinados de inversión y topomerización en donde se muestran los puntos que están conectados. También se aprecia que son diferentes conformeros de bote torcido los que conducen a las diferentes sillas, de modo que los esquemas simplificados utilizados para ilustrar estos procesos no son rigurosos.^{51,61,62}

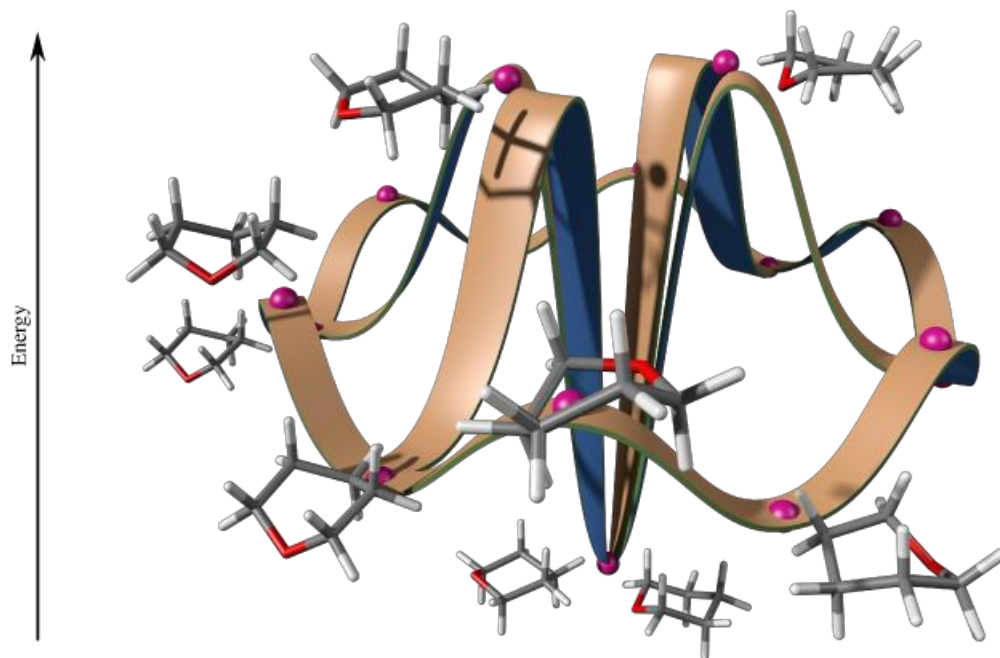
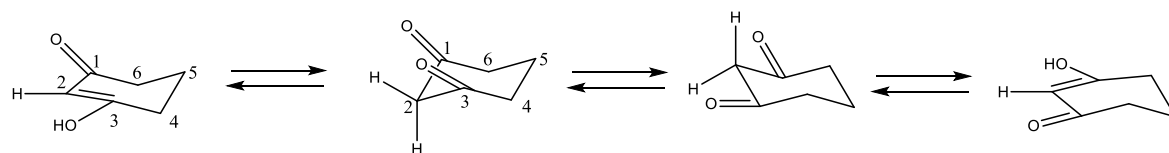


Figura 26 Esquema de inversión global del oxano.

Volviendo al problema principal estudiado, los compuestos 1,3-dicarbonílicos con átomos de hidrógeno en la posición 2 están en equilibrio con las 3-hidroxi-enonas correspondientes, con diferentes magnitudes de la constante de equilibrio, mostrando dependencia de la naturaleza de los sustituyentes del anillo, el solvente, la concentración y la capacidad de la auto-asociación (**Esquema 16**).⁶³ Este hecho ha inhibido el estudio del proceso conformacional de este anillo básico, ya que genera nuevas vías de inversión y complica el estudio conformacional.



Esquema 16 Enolización y equilibrio conformacional de la 1,3-ciclohexanodiona.

A partir de esta información surge el interés de establecer los requerimientos energéticos asociados al proceso de inversión del núcleo básico de la 1,3-ciclohexanodiona, para establecer las condiciones experimentales en las que es posible realizar estudios espectroscópicos. Los estudios conformacionales de anillos de 6 miembros son abundantes en comparación con los anillos de otros tamaños. Esto se debe a que la inversión de los anillos de seis miembros es de aproximadamente 10 kcal/mol, lo que permite efectuar estudios a temperaturas cercanas a -90°C a 1 atm, una temperatura accesible con nitrógeno líquido. Se sabe que el estudio de barreras más pequeñas, del orden de 3 kcal/mol, requiere temperaturas del orden de -160°C .⁶⁴

No fue hasta 2003 que apareció un interés generalizado por abordar con rigor los procesos de inversión, pues era necesario describir la energía asociada a la deformación que experimentaban los anillos de piranosa al interactuar con las enzimas que reconocen o metabolizan los carbohidratos.⁶⁵ Siendo necesario saber el efecto del intercambio conformacional de moléculas involucradas en diferentes procesos virológicos.⁶⁶ Por otro lado, los estudios conformacionales son parte de la caracterización molecular que es importante desde el punto de vista fisicoquímico, ya que permite no solo conocer la energía asociada a la

conformación,⁶⁷ sino también estimar, entre otras propiedades,⁶⁸ su efecto sobre la variación del volumen molar.⁶⁹

El ciclohexano es una molécula de referencia en química orgánica, por lo que el conocimiento cuantitativo de la ruta de inversión de la fase de vapor es relevante, especialmente para estudios espectroscópicos.⁷⁰ Se han utilizado diferentes estereoisómeros del metil ciclohexano para evaluar el desempeño de metodologías computacionales para producir estos espectros experimentales.^{71,72} En estos estudios fue posible establecer la estabilidad de los conformeros⁷³ y estudiar el mecanismo de reacción, por ejemplo, la reacción de combustión, específicamente en la determinación de la aptitud migratoria de diferentes tipos de átomos de hidrogeno.^{74,75,76}

Algunos trabajos se han centrado en el estudio de mecanismos rigurosos de la inversión-topomerización de ciclohexanos sustituidos,⁷⁷ que fueron seguidos por la introducción de heteroátomos en el anillo y por la incorporación de sustituyentes.⁷⁸ Finalmente, este tipo de estudio permite establecer cómo la conformación en los centros catalíticos de reconocimiento de enzimas define la estereoquímica absoluta de los productos naturales.^{79,80,81}

En este caso se estudió el proceso conformacional de la 1,3-ciclohexanona a nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p) en donde el mínimo global corresponde al conformero de silla (S, Figura 27). En este conformero se advierte que el segmento C1C2C3C4, que incluye a los dos grupos carbonilo se encuentra aplanado, con un ángulo de $\tau = 44.7^\circ$, que se puede comparar con el otro extremo de la molécula en donde el ángulo C4C5C6C1 es de 56° . La planaridad de un segmento en la topología de los conformeros con disposición de silla lleva a la disminución de la energía de activación.⁶³

En la (figura 27, S) se muestra el paso de inversión de la 1,3-ciclohexanodiona, en donde después de remontar una barrera muy baja de 1.87 kcal/mol, (transcurriendo por un estado de transición conformacional (TSinv), en donde el segmento que incluye a los dos grupos carbonilo se ha aplanado casi por completo ($\tau = 3.3^\circ$), produciendo una topología de sofá), se accede entonces a un bote torcido (A), apenas 0.36 kcal/mol menos estable que la silla y 1.5

kcal/mol más estable que el estado de transición referido. Este bote también muestra aplanamiento del segmento C1-C4, con $\tau = 38.7^\circ$, mientras que el segmento C3-C6 muestra un τ de 53.7° . Este conformero es el único asociado al proceso de inversión, lo que lo diferencia de otros procesos conformacionales como el del oxano o el tiano⁸² que cuentan dos estados de transición de sofá o el metil-ciclohexano que cuenta con 3.⁶⁰

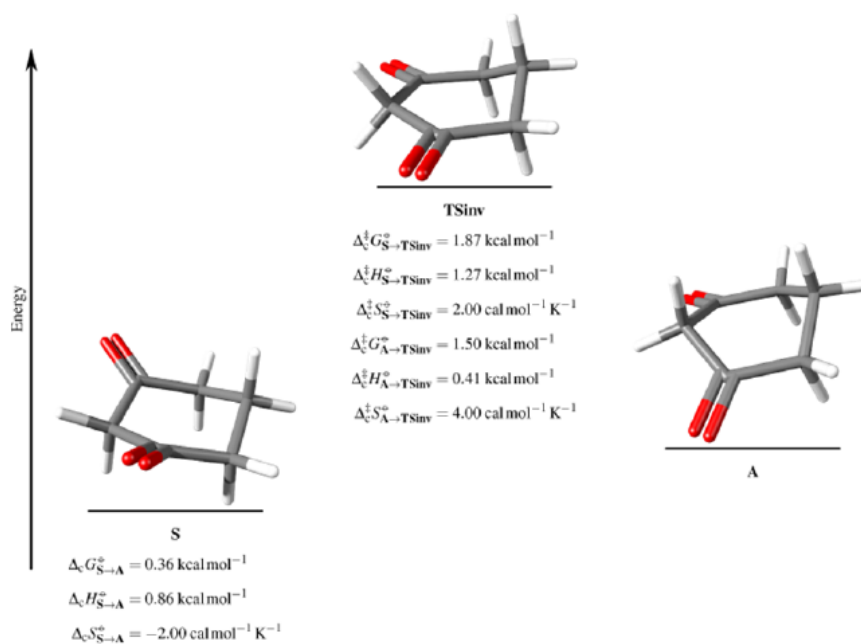


Figura 27 Primer paso elemental asociado a la inversión de la 1,3-ciclohexanodiona en donde $\Delta_c M^\circ$ y $\Delta_c^\# M^\circ$ es la propiedad conformacional estándar (subíndice 'c') M que cambia entre dos mínimos o un mínimo y un estado de transición como se indica.

Esta barrera de baja magnitud hace imposible congelar el equilibrio conformacional para hacerlo observable en las condiciones de operación de nitrógeno líquido, infraestructura con lo que se cuenta en México.

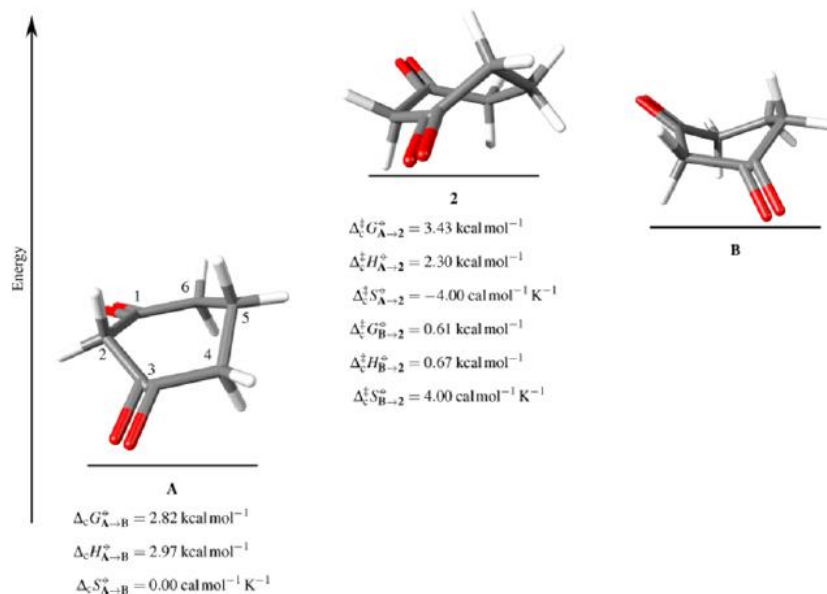


Figura 28 Paso elemental de topomerización para la inversión de la 1,3-ciclohexanodiona.

El único paso elemental para la topomerización en la 1,3-ciclohexanodiona pasa del bote torcido referido como A a través del estado de transición 2 (Figura 28) a un bote en el que uno de los grupos carbonilo se encuentra enfrente del metileno de la posición opuesta en el anillo en un caso la posición 3 frente a la 6 o la posición 1 frente a la 4, empujando a los grupos carbonilo fuera del plano. En este caso la energía de activación es 3.43 kcal/mol con un cambio de entropía de $\Delta_c^\ddagger S^\circ_{A \rightarrow 2} = -4.00 \text{ cal/mol K}$ que es congruente con la disminución de los grados de libertad característicos de estos estados de transición. Una importante diferencia respecto a otros equilibrios conformacionales estudiados hasta ahora es que la energía de topomerización es mayor a la energía de inversión.

El bote torcido B muestra una energía libre conformacional que es 0.61 kcal/mol más estable que el estado de transición, sin embargo, la contribución a la entalpía a esta energía es sólo de 0.67 kcal/mol, que es dominada por la contribución entrópica que es de -0.4 cal/K mol que a 298 K significa una contribución de 1.19 kcal/mol a la energía libre.

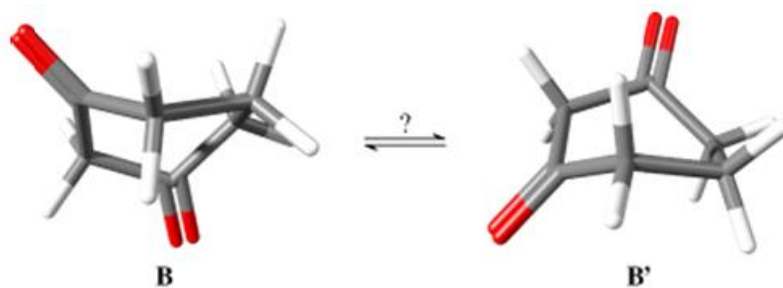


Figura 29 Topomerización entre botes que mantienen una relación de imágenes especulares sin un estado de transición indeterminado.

Es de esperar que los botes torcidos B y B' puedan intercambiarse (**Figura 29**) a través de un estado de transición adecuado. La evaluación cuidadosa de la superficie de energía potencial no permitió encontrar este punto estacionario para este proceso. Dado que cada funcional describe de diferente manera la superficie de energía potencial, este punto se trató de localizar empleando los funcionales B1B95 y MPWB95, en adición al método MP2, encontrando que ninguno de ellos ubica el punto requerido, así que el paso elemental asociado no es parte del proceso. A partir de este resultado es claro que el intercambio entre los dos botes mostrados en la Figura 29 debe transcurrir a través de un estado de transición que forma parte de un segmento muy plano de la superficie de energía potencial o que transcurre sin estado de transición asociado.

Así, el proceso global se muestra en la **figura 30**. Como se puede apreciar, existe un único estado de transición por el cual se produce la inversión de la ciclohexanodiona que es además el acceso de topomerización, que se conduce a través de 4 estados de transición (botes) y sus respectivos mínimos, botes torcidos. Sólo los botes de tipo A permiten el acceso al estado de transición de inversión. De esta forma queda claro que la inversión y la topomerización son procesos vinculados que deben ser representados de la forma mostrada en la **figura 30** y no por esquemas en los que se les separa o se indican un número no determinado de botes. Tal vez la contribución más importante de la topomerización al equilibrio conformacional es el número elevado de botes y botes torcidos, grados de libertad que incrementan la entropía.

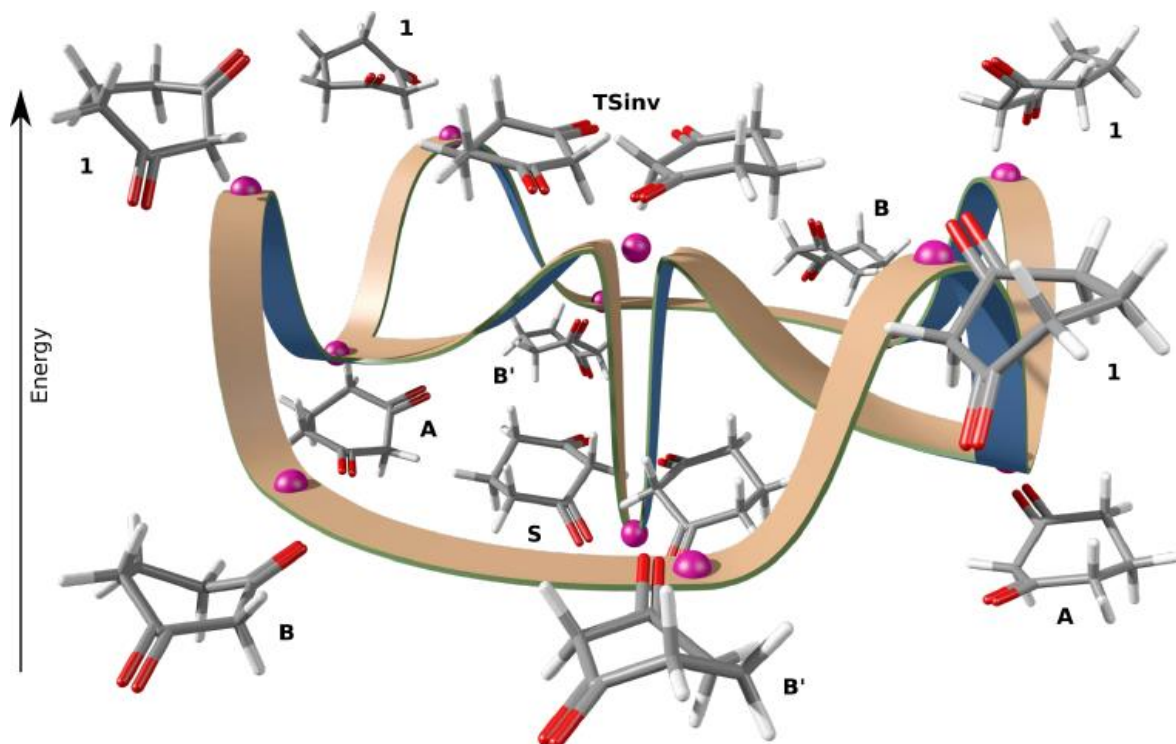


Figura 30 Proceso completo de inversión de la 1,3-ciclohexanodiona.

Para evaluar el efecto de los sustituyentes en el proceso de inversión se abordó la 2,2-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. Fue posible ubicar mínimos similares respecto a la diona sin sustituyentes. Se determinó una energía libre de inversión de 3.23 kcal/mol, con un proceso de topomerización que presenta barreras de 0.95 y 1.88 kcal/mol, como se muestra en la [figura 31](#). En este caso no fue posible localizar un estado de transición que medie la interconversión entre las imágenes especulares asociadas. No se observó una alteración importante de la topología de inversión-topomerización producida por la *gem*-disustitución aun cuando aumentó la energía de inversión.

En la **Tabla 9** se presentan las diferencias energéticas entre los diferentes estados estacionarios que describen la inversión de la 1,3-ciclohexanodiona con los métodos HF, MP2, MP3 MP4D, MP4SDQ, CCSD y CCSD(T) con la base 6-31+G(d,p). La geometría utilizada fue la optimizada a nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p). Como se puede apreciar, a excepción del método HF, las diferencias son consistentes. Estos datos permiten verificar que la magnitud de la energía de inversión es menor respecto a la barrera de topomerización y son comparables a los obtenidos para otros sistemas como el oxano y el tiano.

Tabla 9. Diferencia energética entre los estados estacionarios asociados al proceso de inversión de la 1,3-diclohexanodiona con diferentes niveles de teoría..

Conjunto de base	6-31+G(d,p)							6-311++G(2d,2p)	
	HF	MP2	MP3	MP4D	MP4DQ	MP4SDQ	CCSD	CCSD(T)	M06-2X
S	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T_{sinv}	1.189	2.38	2.02	2.13	1.96	1.98	1.99	2.24	2.25
A	1.02	1.52	1.42	1.45	1.34	1.30	1.37	1.49	1.26
2	3.85	4.27	4.11	4.12	4.05	4.12	4.08	4.19	4.05
B	3.85	3.98	3.93	3.91	3.86	3.93	3.88	3.96	3.87

Para evaluar el efecto de la sustitución en el proceso conformacional se abordó el proceso conformacional de la 2,2-dimetil-1,3-ciclohexanodiona. Fue posible ubicar intermediarios análogos a los encontrados en el caso anterior. La energía de inversión resultó ser de 3.23 kcal/mol, con barreras de topomerización de 0.95 y 1.88 kcal/mol como se muestra en la **figura 31**. En este caso, fue imposible encontrar el estado de transición por el que sería posible la interconversión de los dos botes análogos a los B y B', siendo el efecto de la *gem*-sustitución un incremento moderado de la barrera de inversión.

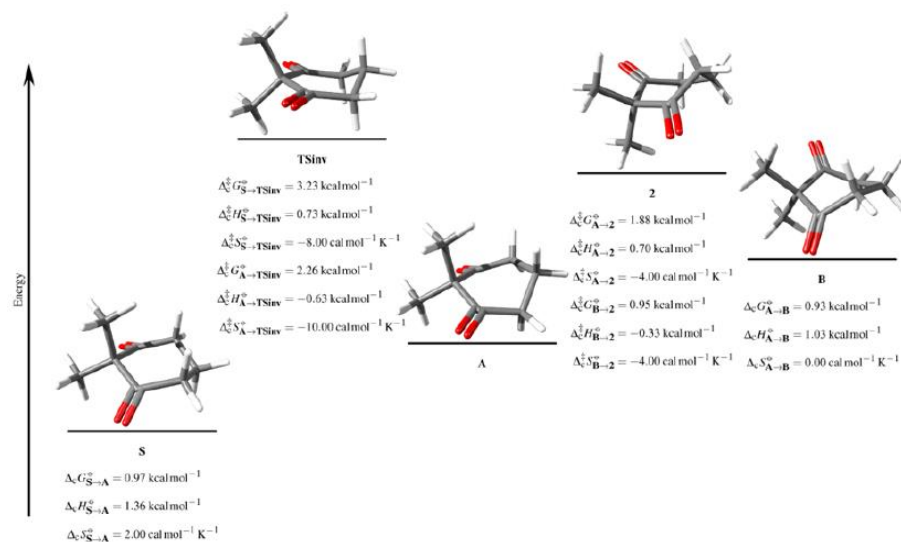


Figura 31 Estados estacionarios asociados al proceso de inversión de la 2,2-dimetil-1,3-ciclohexenediona.

3.4.1 Conclusión

El proceso de inversión de la 1,3-ciclohexanodiona tiene una energía de inversión conformacional de 1.87 kcal/mol y combina el proceso de inversión y topomerización. Todo el proceso incluye cuatro estados de transición del mismo tipo, que incluye el intercambio de dos estructuras de bote diferentes y un estado de transición, así como siete mínimos. Sin un efecto de sustitución significativo en la geometría del anillo de los intermedios, el derivado de 2-*gem*-dimetilo mostró una energía de inversión mayor de 3.23 kcal/mol con barreras de energía libre de topomerización de 0.95 y 1.88 kcal/mol. En este caso no se observa la denominada energía de desestabilización del estado basal que disminuiría la magnitud de la barrera.⁸² El proceso conformacional de la 1,3-ciclohexanodiona muestra importantes diferencias con respecto a otros sistemas estudiados,^{60,75, 82,83} tales como la existencia de sólo dos trayectorias para inversión de botes torcidos, la barrera de inversión tiene un menor valor respecto a la barrera con la que se intercambian los botes torcidos, y también que no ha sido posible localizar el estado de transición relacionado con el intercambio de botes torcidos B y B'. Finalmente, la magnitud de las barreras determinadas imposibilita el uso de RMN para estudiar el equilibrio conformacional a temperaturas inferiores a -160°C.

3.5 Origen de la conformación eclipsada observada en el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano.

En nuestras manos con nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p), nivel de teoría que permite la correcta descripción de las interacciones de larga distancia, encontramos que, de acuerdo con lo observado experimentalmente, el conformero *trans* del 2-*tert*-butil-5-*tert*-butilsulfonil-1,3-dioxano (*vide infra*) es más estable que el *cis*-**28** por $\Delta G^\circ = 2.87 \text{ kcal mol}^{-1}$. Para el mínimo de configuración *trans*, el más estable del conjunto de rotámeros se produce cuando el ángulo H-C-S-C (τ) es de 24.2° , esto es, el arreglo muestra un pequeño grado de eclipsamiento respecto al ángulo ideal que es de 60° . Al permitir el giro del ángulo τ en el segmento $0 - 180^\circ$, **1-trans** genera dos mínimos adicionales, uno en $\tau = 59.1$ ($\Delta G^\circ = 0.92 \text{ kcal mol}^{-1}$) y otro en $\tau = 163.5$ ($\Delta G^\circ = 3.80 \text{ kcal mol}^{-1}$). Siguiendo el esquema de partición de Boltzman, la población conformacional está integrada por 82.45, 17.42 y 0.13% de estos conformeros respectivamente. Además, presenta 4 estados estacionarios de máxima energía (estados de transición) en 0, 50, 117.8, 179.9°.

El isómero *cis*, muestra tres mínimos, en $\tau = 20.1$ ($\Delta G^\circ = 2.35 \text{ kcal mol}^{-1}$), $\tau = 73.9$ ($\Delta G^\circ = 4.08 \text{ kcal mol}^{-1}$), y $\tau = 182.3^\circ$ ($\Delta G^\circ = 0.0 \text{ kcal mol}^{-1}$), dos de ellos se encuentran lejos de considerarse alternados pues presentan cierto grado de eclipsamiento. El conformero en donde los enlaces cíclicos C-O se eclipsan con los enlaces S-O, $\tau = 0.0$ ($\Delta G^\circ = 3.40 \text{ kcal mol}^{-1}$) corresponde a un estado de transición conformacional. La población conformacional estaría formada por 1.87, 0.0, 98.13 y 0.32% de cada rotámero respectivamente. Ambos perfiles muestran una región aplanada en el potencial.

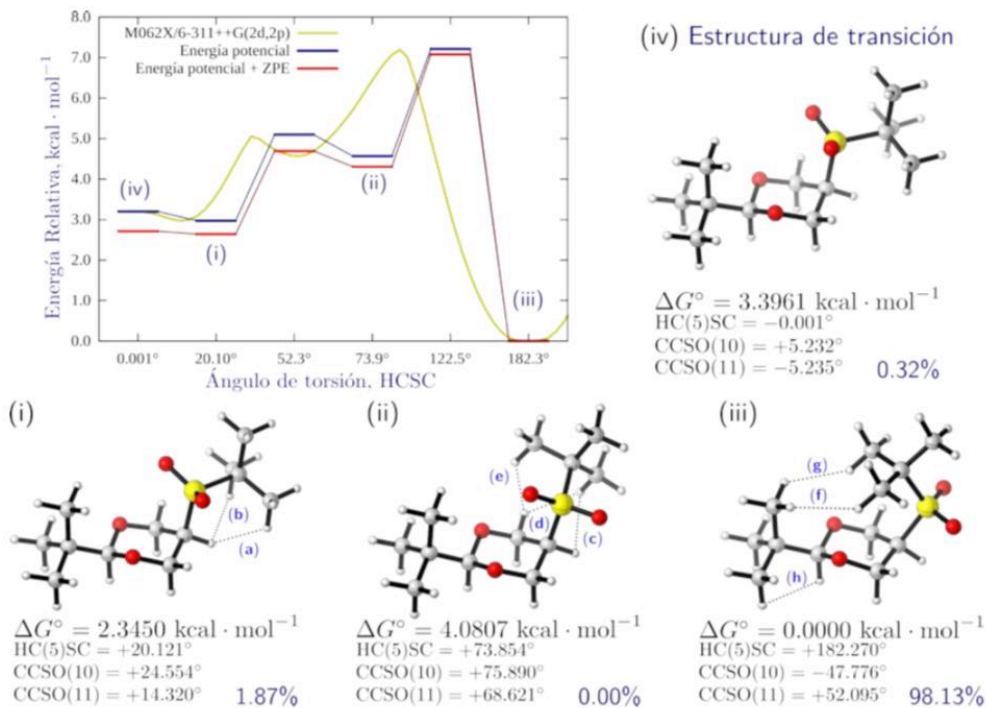


Figura 32
Conformeros
de *cis*-28.

El momento dipolar para el conformero *cis* es máximo para $\tau = 0^\circ$ ($\mu = 5.7$ Debye) y mínimo para $\tau = 180^\circ$, $\mu = 3.9$ Debye; pero para el isómero *trans* la tendencia es opuesta, así para $\tau = 0^\circ$, $\mu = 3.2$ Debye y para $\tau = 180^\circ$, $\mu = 5.0$ Debye.

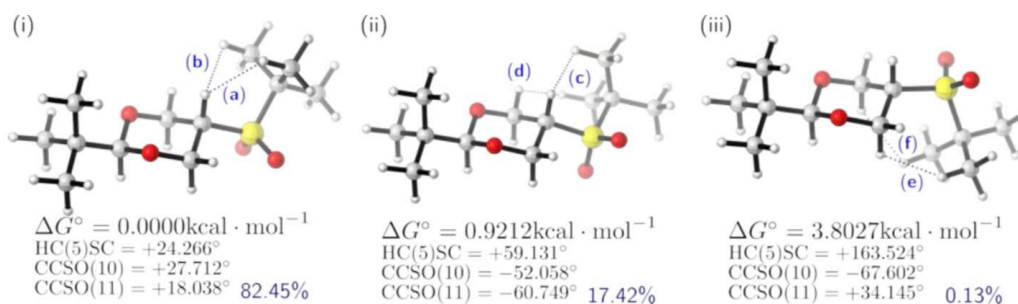
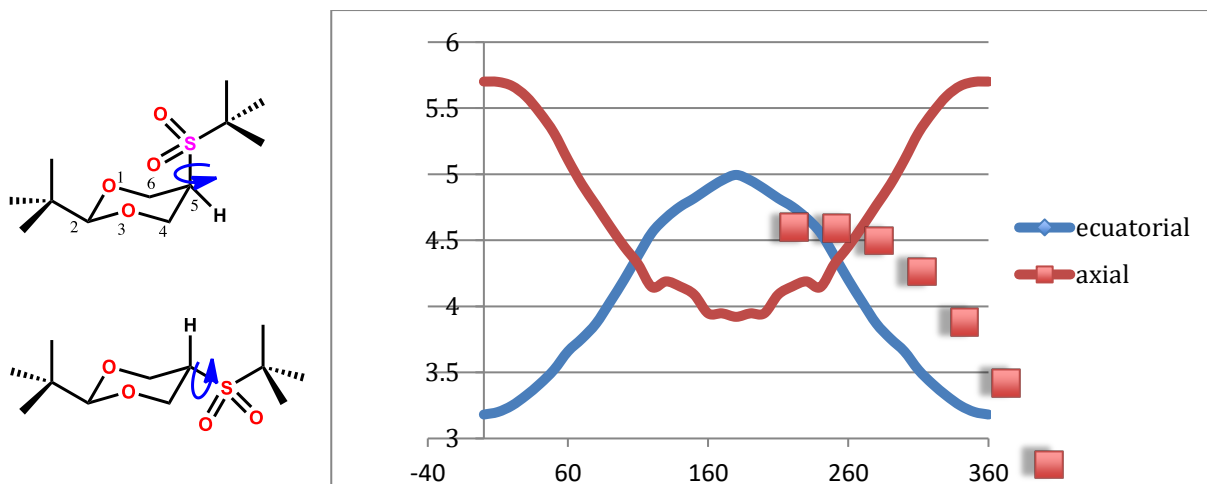


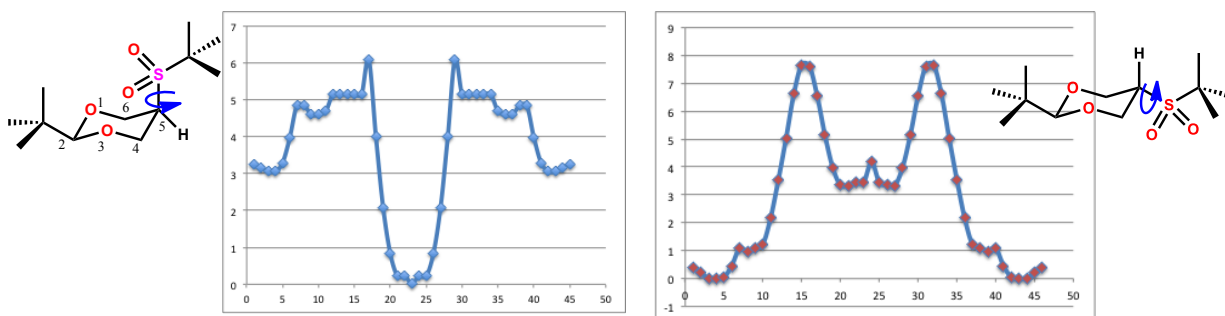
Figura 33
Conformeros
de *trans*-28.

Gráfica 2 Evolución del momento dipolar en función del giro del enlace C5-S para el *cis*-28 y *trans*-28 del 2-*tert*-butil-5-terbutilsulfonil-1,3-dioxano a nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p)



No existe para el momento dipolar alguna inflexión en las respectivas curvas como función de la conformación, pero en cada caso, el isómero más estable es aquel en donde el momento dipolar tiende a ser mínimo, esto es, el momento dipolar es una contribución importante en la preferencia conformacional (**Gráfica 3**). Es muy importante establecer que en ningún caso los cálculos predicen el rotámero que se observa en el estado sólido para cada isómero. ¿Un fracaso de los modelos teóricos?

Gráfica 3. Evolución de la energía por el giro del enlace C5-S en los isómeros *cis*-28 y *trans*-28 del 2-(*tert*-butil)-5-(*tert*-butilsulfonyl)-1,3-dioxano a nivel M06-2X/6-311++G(2d,2p)

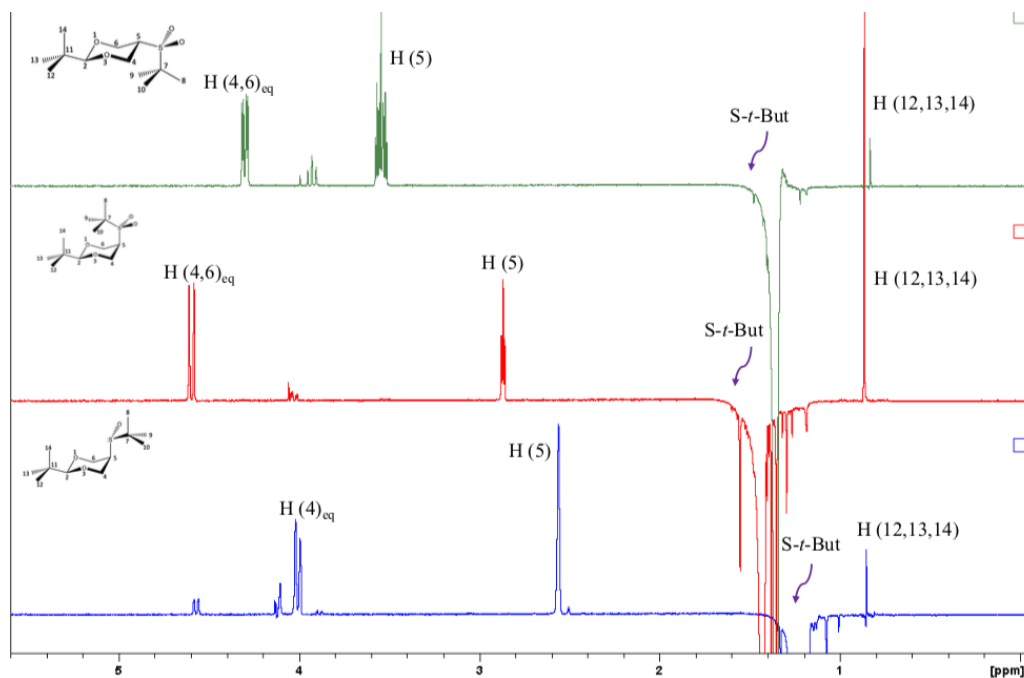


Para entender esto se reprodujo la síntesis publicada²⁷ de *cis*- y *trans*-28 y los cristales obtenidos se sometieron difracción de rayos X. En nuestras manos el ángulo $\tau_{cis} = 6.1^\circ$ mientras, $\tau_{trans} = 41.8^\circ$, ángulos que no corresponden

a estados estacionarios calculados y que muestran estar lejos de considerárseles alternados, si este ángulo se compara con el ideal de 60° .

Hasta ahora no se ha abordado la conformación de **28** en disolución. En el **esquema 17** se presentan los resultados de los experimentos NOESY-1D practicado en *cis*-**28** disuelto en cloroformo. Al invertir la señal del grupo S-*tert*-butilo se observa el incremento notable de la señal de grupo *tert*-butilo de la posición 2 (1.97%). En concordancia con los cálculos presentados, el conformero con el grupo *tert*-butilo apuntando hacia el centro del anillo es el más abundante en disolución. Para poder comparar, se sometió a un estudio similar el compuesto que es un intermediario en la síntesis de la sulfona **28**, el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfinil-1,3-dioxano (*cis*-**29**). En la misma figura 26, se observa el resultado de invertir el grupo S-*tert*-butilo, el cual muestra un incremento pequeño de la señal del grupo C-2 *tert*-butilo (0.27%). De nuestros cálculos presentados en la **figura 34**, sabemos que la población conformacional de *cis*-**29** está integrada por 3 rotámeros en donde aquel que apunta hacia el centro del anillo tiene una población de 2.46%, lo que genera una señal pequeña, mientras que los dos conformeros que colocan al grupo S-*tert*-butilo fuera del anillo tienen poblaciones de 87.63 y 9.91%. En total el 97.54% de la población conformacional ubica al grupo *tert*-butilo fuera del anillo y distante del grupo *tert*-butilo de la posición 2. En el mismo esquema 17 se presenta el compuesto *trans*-**28**, en donde la proximidad de los grupos *tert*-butilo es imposible, por lo que la pequeña señal en la proximidad de 0.9 ppm debe tener su origen en efectos intermoleculares. Esto deja claro que en el compuesto *cis*-**28**, la proximidad de los grupos *tert*-butilo tiene su origen en la estabilidad del rotámero que definen los cálculos computacionales.

Así, **28** en disolución se encuentra alternado manteniendo próximos a los dos grupos *tert*-butilo, demostrando que la repulsión estérica es una contribución menor.



Esquema 17 Espectros NOESY generados por la irradiación del grupo *S-tert*-butilo en los 1,3-dioxanos estudiados aquí.

Es claro que el rotámero favorecido de *cis*-**28** es aquel que mantiene al grupo *tert*-butilo apuntando hacia el centro del anillo. Esto con base en la repulsión estérica entre los grupos metilo de los grupos *tert*-butilo. Con base en los cálculos discutidos arriba, la distancia entre los átomos de hidrógeno más próximos de los grupos *tert*-butilo es de 2.3310 y 2.3913 Å. De acuerdo con el arreglo entre los átomos de hidrógeno, a distancia la interacción es levemente atractiva y no repulsiva, lo que favorece esta disposición.^{84,85}

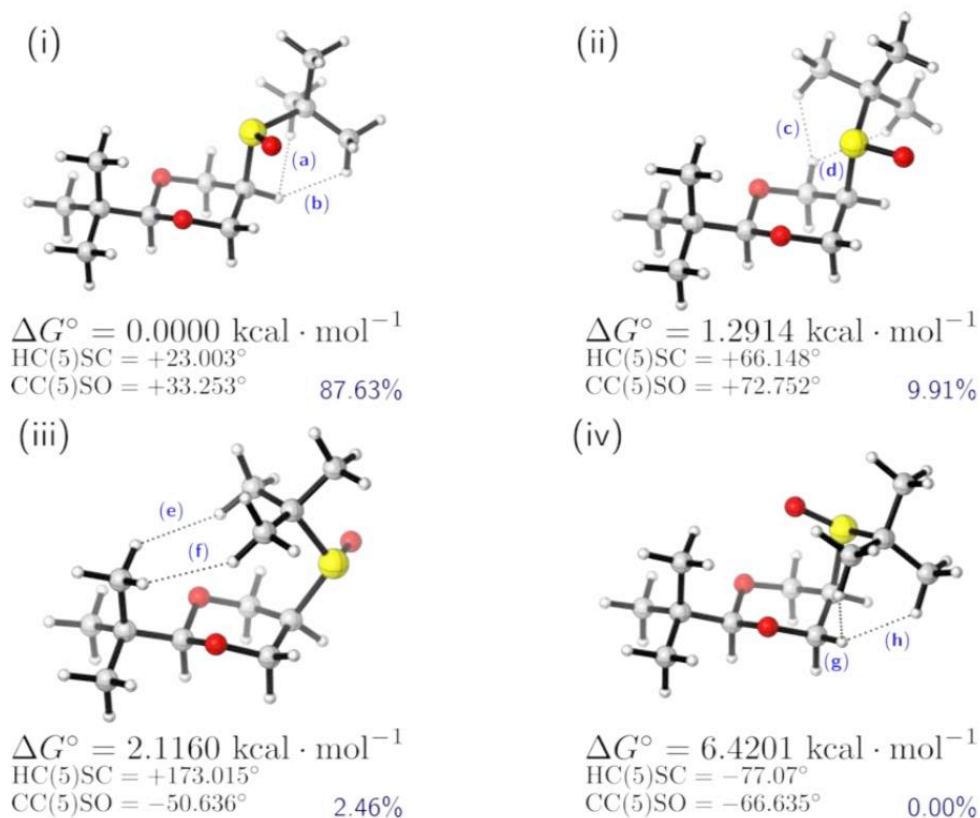


Figura 34 Rotámeros del *cis*-2-terbutil-5-Terbutilsulfenil-1,3-dioxano.

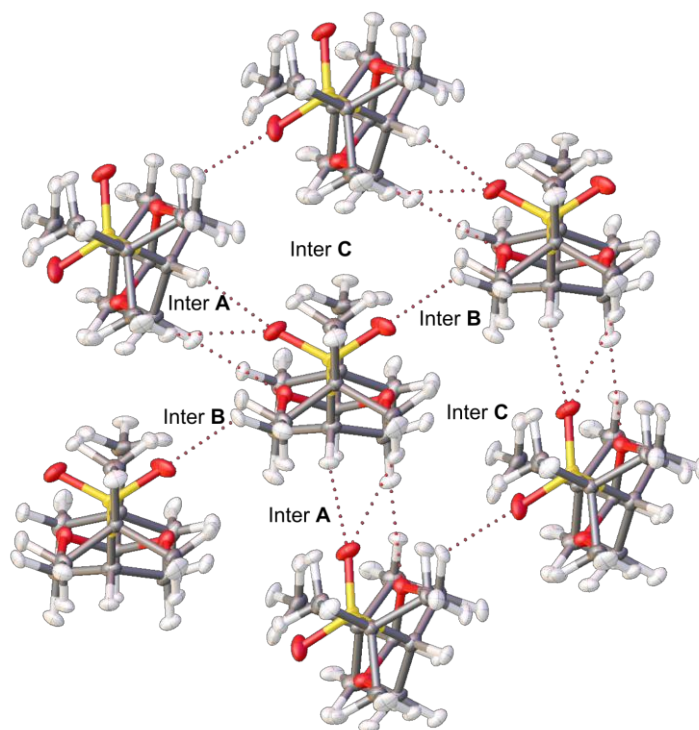
Es claro que más que buscar un efecto cuántico especial, se debe buscar el origen de la preferencia conformacional observada en la estructura cristalina. Para esto determinamos la entalpía de sublimación por termogravimetría de los dos isómeros de **28** (ver anexos). El $\Delta_{\text{sub}}H$ (**1-cis**,_{298.15 K}) tiene un valor de $34.4 \pm 1.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, mientras que el valor de $\Delta_{\text{sub}}H$ (**28-trans**,_{298.15 K}) tiene un valor de $26.0 \pm 0.1 \text{ kcal mol}^{-1}$. Como se puede observar, la entalpía de sublimación del **28-cis** es $8.40 \text{ kcal mol}^{-1}$ mayor respecto al isómero *trans*, ¿Qué interacción intramolecular es responsable de esta energía es responsable de producir el eclipsamiento? La caracterización de esta interacción permitiría su uso en ingeniería de cristales como elemento de construcción de redes cristalinas. Para su caracterización se realizó el estudio de la densidad electrónica experimental de **28-cis**. Este es un estudio pionero en México, en donde, aun cuando se dispone de la infraestructura, no es posible realizarla aquí. Se envió la muestra a la universidad de Emori, al laboratorio de

cristalografía y fue difractado por el Prof. John Bacsá, quien nos proporcionó los archivos con los que nos fue posible trabajar.

3.5.1 Densidad electrónica experimental en el *cis*-2-*tert*-butil-5-(*tert*-butilsulfonil)-1,3-dioxano

Se emplearon el refinamiento de Hirshfeld (HART) y el refinamiento multipolar para comprender mejor las interacciones no covalentes que permiten la estabilización de la estructura eclipsada de *cis*-**28**. En la estructura cristalina la molécula *cis*-**28** está rodeada por otras seis (**figura 35**). Debido a la simetría, sólo tres de estas seis interacciones (*cis*-**28**)-(*cis*-**28**) son únicas. Cada interacción única se repite dos veces en el grupo que rodea cada molécula (indicadas como A,B,C, **figura 35**). Todas las interacciones se dan entre el lado más largo de las moléculas y en dos de estas interacciones binarias, los átomos de oxígeno del grupo sulfona parecen jugar un papel importante. En la interacción A, un oxígeno del grupo sulfona interactúa con el átomo de hidrógeno más ácido, de la molécula vecina unido al átomo de carbono en posición α respecto al grupo sulfona. Además, también hay un breve contacto entre un átomo de O del esqueleto del dioxano y el β respecto al grupo sulfona. En la interacción B, el otro átomo de oxígeno de la sulfona interactúa con un átomo de hidrógeno ecuatorial colocado en posición α con respecto al átomo de oxígeno del dioxano y en posición β con respecto al grupo sulfona. En el tercer par no hay interacciones C-H...O pero hay un leve contacto entre los átomos de hidrógeno de dos grupos metilo (2.213(10) Å). Esta distancia se encuentra en el límite en el que la interacción es atractiva.⁸⁴ Por lo tanto, basado únicamente en estas observaciones estructurales, esta última parecería ser la interacción más débil de las tres.

Figura 35 Primeros vecinos en la estructura cristalina *cis*-**28**.



El análisis de densidad de carga de las interacciones intermoleculares muestra que el par A es el más importante (**Figura 35a**). Para poder concluir esto se trazaron, sobre la isosuperficie intermolecular del gradiente de densidad reducida (RDG) (0.5 au), tanto el campo virial ($V(r)$) como la densidad de energía cinética de Lagrange ($G(r)$). Los mapas de interacciones no covalentes, (NCI, por sus siglas en inglés) también se analizaron, esto es, se multiplica la densidad por el signo del segundo valor propio de su Hessiano, $\text{sign} \cdot \lambda_2 \rho$, y se traza sobre las isosuperficies RDG) como se observa las isosuperficies coloreadas apenas muestran diferencias entre las tres interacciones (**figura 36**). Se ha demostrado que los campos $V(r)$ y $G(r)$ proporcionan una mejor imagen de la naturaleza electrónica de las interacciones débiles que el $\text{sign} \lambda_2 \rho$. Los mapas de REF $G(r)$ muestran que las interacciones de capas cercanas más fuertes (más positivas) están en el par A. Además, los mapas $V(r)$ muestran que este par también tiene importantes interacciones dispersivas. Se espera que $V(r)$ sea más negativo para contactos más cercanos. Las dos interacciones C-H---O discutidas en el párrafo anterior son las principales interacciones en el par A. Respectivamente, en una participa el átomo de O del grupo sulfona y en la otra

un átomo de O del resto del dioxano. En el par B, solo hay una interacción importante que se produce entre el otro átomo de O de la sulfona y un grupo C-H junto a un oxígeno anular. En el par C, hay varias interacciones, que no se aprecian fuertes como las producidas por los contactos C-H---O de los otros dos pares. Hay una interacción C-H---O débil entre un átomo de O del dioxano y un grupo metilo. Uno de los hidrógenos de este grupo metilo también interactúa con un átomo de H de otro grupo metilo. Este contacto C-H---H-C es el más corto, pero parece estabilizante. Finalmente, existe una tercera interacción entre otros dos grupos metilo. Por lo tanto, el par más fuerte debería ser A, aunque no está claro cuál es el segundo.

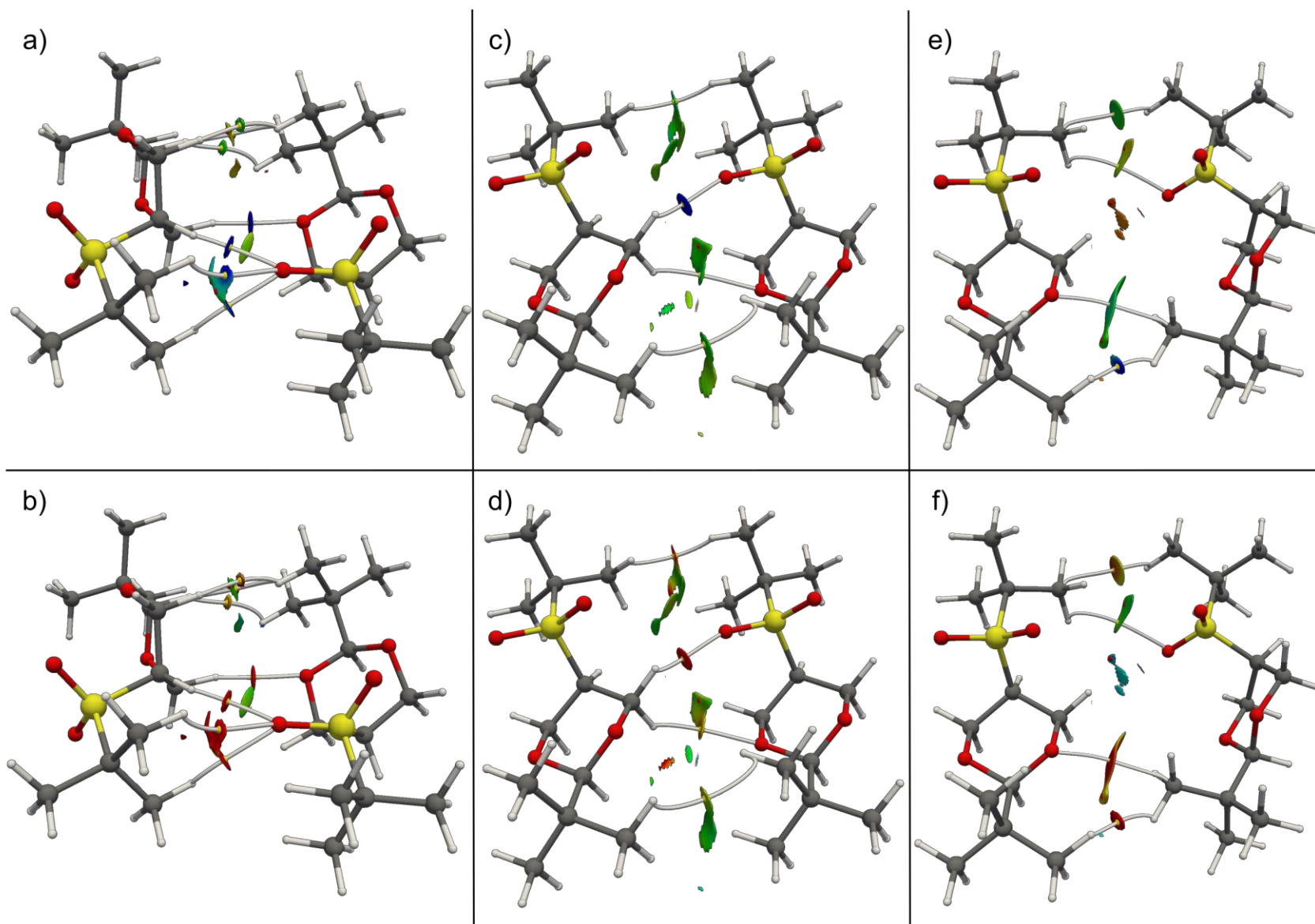


Figura 36 Isosuperficie intermolecular RFG de *cis*-28 pares de A (a,b) B (c,d) y C (e,f). Los campos escalares $V(r)$ (arriba) y $G(r)$ (abajo) están mapeados sobre las isosuperficies.

Los cálculos de energía de interacción determinados en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad muestran que el par A es, con mucho, el más fuerte (11.73 kcal/mol), mientras que las interacciones de B y C son energéticamente similares (5.69 y 5.69 kcal/mol, respectivamente). El segundo resultado fue un poco sorprendente porque, basándonos únicamente en la estructura cristalina, esperamos que B tuviera una interacción intermolecular más fuerte que C, pero los mapas de energía y RDG muestran que ambos son similares. El par B sólo tiene uno relevante, mientras que en el par C no hay una interacción que destaque, aunque en conjunto son tan fuertes como la interacción C-H---O.

Las interacciones intermoleculares se pueden utilizar para comprender la conformación eclipsada de esta molécula que se presenta en la estructura cristalina. Esta conformación garantiza que ambos átomos de oxígeno en la sulfona puedan interactuar con otras moléculas, lo que permite la formación de dos interacciones C-H---O fuertes. Además, esta conformación alargada de *cis-28* promueve la formación de varias interacciones de van der Waals a lo largo de la molécula. La energía ganada por estas interacciones intermoleculares es suficiente para superar la barrera rotacional.

Aquí se debe destacar que en contra de los modelos establecidos, la interacción CH—HC es estabilizante y no repulsiva. Como se indicó en la introducción, el 4-*tert*-butil-1-(*tert*-butil sulfonil)-ciclohexano (*cis-28*) muestra un eclipsamiento similar a *cis-28*, en donde el ángulo τ tiene un valor de 14.1°. A partir de los resultados obtenidos y de los de difracción de rayos X publicados^{2,3} es posible establecer que el átomo de oxígeno del grupo sulfonilo que presenta mayor eclipsamiento con el enlace C-C- (O-S-C-C, 7.8°) se ubica a 2.62 y 2.68 Å respecto al átomo de hidrógeno de la posición 1 y de uno de los átomos de hidrógeno del grupo *tert*-butilo de la molécula vecina, por lo que el eclipsamiento en ambas moléculas tienen el mismo origen, y no es necesario invocar a un efecto cuántico especial para explicar la incapacidad de los cálculos en fase de vapor de la molécula para describir el fenómeno.

3.5.2 Conclusiones

Los métodos computacionales que simulan la fase de vapor, no son capaces de describir correctamente la conformación eclipsada en el segmento HCSC que presenta el compuesto *cis*-**28**, pero sí predicen correctamente la conformación en disolución en cloroformo, por lo que debe ser la energía de red cristalina la responsable del efecto observado. La diferencia de entalpía de sublimación $\Delta_{\text{sub}}H$ entre *cis*-**28** y *trans*-**28** es de 8.40 kcal mol⁻¹, lo que llevó al estudio de la densidad electrónica experimental del primer compuesto, y permitió establecer la existencia de tres conjuntos de interacciones intermoleculares CH-O=S en la red cristalina como el factor estabilizante. La caracterización de esta interacción permitirá su implementación en la ingeniería de cristales para la construcción de sistemas cristalinos.

4. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Radom, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Molecular Orbital Theory of the Electronic Structure of Organic Compounds. XIII. Fourier Component Analysis of Internal Rotation Potential Functions in Saturated Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (7), 2371–2381.
<https://doi.org/10.1021/ja00762a030>.
- (2) Juaristi, E.; Notario, R. Theoretical Examination of the S–C–P Anomeric Effect. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (5), 2879–2883.
<https://doi.org/10.1021/jo5029425>.
- (3) Ramírez-Gualito, K.; Alonso-Ríos, R.; Quiroz-García, B.; Rojas-Aguilar, A.; Díaz, D.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. Enthalpic Nature of the CH/ π Interaction Involved in the Recognition of Carbohydrates by Aromatic Compounds, Confirmed by a Novel Interplay of NMR, Calorimetry, and Theoretical Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (50), 18129–18138.
<https://doi.org/10.1021/ja903950t>.
- (4) Dominguez, X. A.; Cano, G.; Franco, R.; Villarreal, A. M.; Watson, W. H.; Zabel, V. Rioloatrione, a New Class of Diterpene from *Jatropha Dioica* Var. *Sessiliflora*. *Phytochemistry* **1980**, *19* (11), 2478.
[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)91059-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)91059-8).
- (5) Newberry, R. W.; Raines, R. T. The $n \rightarrow \pi^*$ Interaction. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50* (8), 1838–1846. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.7b00121>.
- (6) Juaristi, E.; Cuevas, G. Recent Studies of the Anomeric Effect. *Tetrahedron* **1992**, *48* (24), 5019–5087. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90118-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90118-8).
- (7) Perrin, C. L.; Nuñez, O. Does an Anomeric Effect Raise the Barrier to Conformational Change? *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 333–334.
<https://doi.org/10.1039/C39840000333>.
- (8) Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. The Perlin Effect: Bond Lengths, Bond Strengths, and the Origins of Stereoelectronic Effects upon One-Bond C–H Coupling Constants. *Can. J. Chem.* **1990**, *68* (7), 1051–1062. <https://doi.org/10.1139/v90-164>.
- (9) Hirschmann, R.; Snoddy, C. S.; Hiskey, C. F.; Wendler, N. L. The Rearrangement of the Steroid C/D Rings ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76* (15), 4013–4025. <https://doi.org/10.1021/ja01644a046>.
- (10) Alabugin, I. V. *Stereoelectronic Effects: A Bridge Between Structure and Reactivity*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016.
<https://doi.org/10.1002/9781118906378>.
- (11) Lemieux, R. U.; Kullnig, R. K.; Bernstein, H. J.; Schneider, W. G. Configurational Effects on the Proton Magnetic Resonance Spectra of Six-Membered Ring Compounds ¹. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (22), 6098–6105.
<https://doi.org/10.1021/ja01555a051>.
- (12) *The Organic Chemistry of Sugars*; Levy, D. E., Fügedi, P., Eds.; Taylor & Francis: Boca Raton, 2006.
- (13) Juaristi, E.; Notario, R. Theoretical Evidence for the Relevance of $n(S) \rightarrow \Sigma^*(C-P)$, $\sigma(C-S) \rightarrow \Sigma^*(C-P)$, and $n(F) \rightarrow \Sigma^*(C-X)$ ($X = H, C, O, S$)

- Stereoelectronic Interactions. In *ACS Symposium Series*; Cheng, H. N., Maryanoff, C. A., Miller, B. D., Schmidt, D. G., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 2017; Vol. 1258, pp 3–18. <https://doi.org/10.1021/bk-2017-1258.ch001>.
- (14) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, Eli. Geometrical Reaction Coordinates. II. Nucleophilic Addition to a Carbonyl Group. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (15), 5065–5067. <https://doi.org/10.1021/ja00796a058>.
- (15) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. Stereochemistry of Reaction Paths at Carbonyl Centres. *Tetrahedron* **1974**, *30* (12), 1563–1572. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)90678-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)90678-7).
- (16) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. Chemical Reaction Paths. IV. Aspects of O=C=O Interactions in Crystals. *Acta Cryst.* **1974**, *30* (6), 1517–1527. <https://doi.org/10.1107/S0567740874005188>.
- (17) Allen, F. H.; Baalham, C. A.; Lommerse, J. P. M.; Raithby, P. R. Carbonyl–Carbonyl Interactions Can Be Competitive with Hydrogen Bonds. *Acta Crystallogr. B. Struct. Sci.* **1998**, *54* (3), 320–329. <https://doi.org/10.1107/S0108768198001463>.
- (18) Choudhary, A.; Gandla, D.; Krow, G. R.; Raines, R. T. Nature of Amide Carbonyl–Carbonyl Interactions in Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (21), 7244–7246. <https://doi.org/10.1021/ja901188y>.
- (19) Choudhary, A.; Fry, C. G.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. An N→ π^* Interaction Reduces the Electrophilicity of the Acceptor Carbonyl Group. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (74), 8166–8168. <https://doi.org/10.1039/c3cc44573a>.
- (20) Breton, G. W.; Crasto, C. J. Substituted 2-(Dimethylamino)Biphenyl-2'-Carboxaldehydes as Substrates for Studying N→ π^* Interactions and as a Promising Framework for Tracing the Bürgi–Dunitz Trajectory. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (15), 7375–7384. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b00766>.
- (21) *The Anomeric Effect*. Routledge & CRC Press. <https://www.routledge.com/The-Anomeric-Effect/Juaristi-Cuevas/p/book/9780849389412> (accessed 2021-01-13).
- (22) Sandoval-Lira, J.; Solano-Altamirano, J. M.; Cortezano-Arellano, O.; Cruz-Gregorio, S.; Meza-León, R. L.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F. Can an n_(O) → Π^* Interaction Provide Thermodynamic Stability to Naturally Occurring Cephalosporolides? *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (4), 2126–2132. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b03116>.
- (23) Wiberg, K. B.; Bailey, W. F.; Lambert, K. M.; Stempel, Z. D. The Anomeric Effect: It's Complicated. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (9), 5242–5255. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00707>.
- (24) Weinhold, F.; Landis, C. R. Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals. 350.
- (25) Juaristi, E.; Martinez, R.; Mendez, R.; Toscano, R. A.; Soriano-Garcia, M.; Eliel, E. L.; Petsom, A.; Glass, R. S. Conformational Analysis of 1,3-Dioxanes with Sulfide, Sulfoxide and Sulfone Substitution at C(5). Finding an Eclipsed Conformation in Cis-2-Tert-Butyl-5-(Tert-Butylsulfonyl)-1,3-Dioxane. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (17), 3806–3811.

<https://doi.org/10.1021/jo00226a015>.

(26) Gordillo, B.; Juaristi, E.; Martinez, R.; Toscano, R. A.; White, P. S.; Eliel, E. L. Conformational Analysis of 5-Substituted 1,3-Dioxanes. 5. Bond Eclipsing in Tert-Butylsulfonyl Substituted 1,3-Dioxanes and Cyclohexanes. X-Ray Diffraction Studies, MMP2 Calculations, and Interpretation. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (6), 2157–2162.

<https://doi.org/10.1021/ja00032a033>.

(27) Juaristi, E.; Gordillo, B.; Martinez, R.; Toscano, R. A. Conformational Analysis of 5-Substituted 1,3-Dioxanes. 4. The Use of Precise Structural Information for the Understanding of the Conformational Behavior of Cis-5-(Tert-Butylsulfonyl)- and Cis-5-(Tert-Butylsulfinyl)-2-Tert-Butyl-1,3-Dioxane. *J. Org. Chem.* **1989**, *54* (25), 5963–5967.

<https://doi.org/10.1021/jo00286a032>.

(28) Norman L. Allinger, Ernest L. Eliel - Topics in Stereochemistry, Volume 3-John Wiley & Sons Inc (1969).Pdf.

(29) Juaristi, E. Conformational Analysis of Six-Membered, Sulfur-Containing Saturated Heterocycles. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22* (10), 357–364. <https://doi.org/10.1021/ar00166a003>.

(30) Juaristi, E. Looking for Treasure in Stereochemistry-Land. A Path Marked by Curiosity, Obstinacy, and Serendipity. *J. Org. Chem.* **2012**, *24*. <https://doi.org/10.1021/jo300195m>.

(31) Juaristi, E.; Notario, R. Computational Reexamination of the Eclipsed Conformation in Cis-2-Tert-Butyl-5-(Tert-Butylsulfonyl)-1,3-Dioxane. *Struct. Chem.* **2013**, *24* (6), 1855–1862. <https://doi.org/10.1007/s11224-013-0236-y>.

(32) Kabachnik, M. I.; Medved', T. Ya.; Polikarpov, Yu. M.; Yudina, K. S. Synthesis of Poly(Phosphine Oxides). *Russ. Chem. Bull.* **1967**, *16* (3), 568–572. <https://doi.org/10.1007/BF00905994>.

(33) Otten, P. A.; Davies, H. M.; van Steenis, J. H.; Gorter, S. Stereoselective Horner-Wittig Synthesis of (Z)-1-Chlorovinyl Sulfoxides. *Tetrahedron* **1997**, *53* (30), 10527–10544. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(97\)00665-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(97)00665-0).

(34) Sulfoxides, Z.; Otten, P. A.; Davies, H. M.; Steenis, J. H. Van. Stereoselective Horner-Wittig Synthesis Of. **1997**, *53* (30), 10527–10544.

(35) Fabian, M. A.; Perrin, C. L.; Armstrong, K. B. The Origin of the Anomeric Effect: Conformational Analysis of 2-Methoxy-1,3-Dimethylhexahydropyrimidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (2), 8.

<https://doi.org/10.1021/ja00081a037>.

(36) Lawrence, N. J.; Liddle, J.; Jackson, D. The Synthesis of Benzylphosphine Oxides via Vicarious Nucleophilic Substitution and Alkenes via VNS–Horner–Wittig Reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, No. 20, 2260–2267. <https://doi.org/10.1039/B206144A>.

(37) Too, P. C.; Tnay, Y. L.; Chiba, S. Copper-Catalyzed Aerobic Aliphatic C–H Oxygenation with Hydroperoxides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1217–1225. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.138>.

(38) Rogers-Sanders, S. A.; Vander Velde, D.; Larive, C. K. Evaluation of NMR Diffusion Measurements for the Conformational Analysis of Flexible Peptides. *Fresenius. J. Anal. Chem.* **2001**, *369* (3–4), 308–312.

<https://doi.org/10.1007/s002160000655>.

- (39) Gopich, I. V.; Szabo, A. Single-Molecule FRET with Diffusion and Conformational Dynamics. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111* (44), 12925–12932. <https://doi.org/10.1021/jp075255e>.
- (40) Chen, L.; Lüdemann, H.-D. Influence of Conformational Equilibria upon the Self-Diffusion of the Conformers in Neat Liquids. *Zeitschrift für Naturforschung A* **2000**, *55* (6–7), 605–608. <https://doi.org/10.1515/zna-2000-6-707>.
- (41) William H. Watson; Volker Zabel. 2-Methyl-6-Nitroso-7-Phenethyl-1,3-Benzothiazole. *Acta Cryst. B* **1982**, *38* (2), 687–689. <https://doi.org/10.1107/S0567740882003823>.
- (42) Silva-Mares, D.; Torres-López, E.; Rivas-Estilla, A. M.; Cordero-Pérez, P.; Waksman-Minsky, N.; Rivas-Galindo, V. M. Plants from Northeast Mexico with Anti-HSV Activity. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 297–298.
- (43) Melchor-Martínez, E. M.; Silva-Mares, D. A.; Torres-López, E.; Waksman-Minsky, N.; Pauli, G. F.; Chen, S.-N.; Niemitz, M.; Sánchez-Castellanos, M.; Toscano, A.; Cuevas, G.; Rivas-Galindo, V. M. Stereochemistry of a Second Riolozone and Other Diterpenoids from *Jatropha Dioica*. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80* (8), 2252–2262. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00193>.
- (44) Franck, R. W. A Revision of the Value for the Anomeric Effect. *Tetrahedron* **1983**, *39* (20), 3251–3252. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91571-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91571-6).
- (45) Cuevas, G.; Tenorio, J.; Cortés, Fernando. Evaluación computacional del efecto anomérico absoluto. *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2000**, *7*.
- (46) *Van Der Waals Radius for all the elements in the Periodic Table.* <https://periodictable.com/Properties/A/VanDerWaalsRadius.v.html> (accessed 2021-01-14).
- (47) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994.
- (48) Jeffrey, A.; Yates, J. H. Application of Ab Initio Molecular Orbital Calculations to the Structural Moieties of Carbohydrates. 4l. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *6*. <https://doi.org/10.1021/ja00498a007>.
- (49) Radom, Leo.; Lathan, W. A.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Molecular Orbital Theory of the Electronic Structure of Organic Compounds. XVII. Internal Rotation in 1,2-Disubstituted Ethanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (3), 693–698. <https://doi.org/10.1021/ja00784a008>.
- (50) Buschbeck-Alvarado, M. E.; Hernández-Fernández, G.; Hernández-Trujillo, J.; Cortés-Guzmán, F.; Cuevas, G. Charge Transfer and Electron Localization as the Origin of the Anomeric Effect in the O—C—O Segment of Dimethoxymethane and Spiroketal. *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, *31* (4), e3793. <https://doi.org/10.1002/poc.3793>.
- (51) Cuevas, G.; Martínez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. del C.; Jiménez-Barbero, J.; Perrin, C. L.; Juaristi, E.; López-Mora, N. The Origin of One-Bond C-H Coupling Constants in OCH Fragments: Not Primarily $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{CH}}$ Delocalization**. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (16), 2360–2364. <https://doi.org/10.1002/anie.200461583>.
- (52) Richard F. W. Bader - Atoms in Molecules_ A Quantum Theory

(International Series of Monographs on Chemistry)-Oxford University Press, USA (1994).Pdf.

(53) Emamian, S.; Lu, T.; Kruse, H.; Emamian, H. Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. *J. Comput. Chem.* **2019**, *40* (32), 2868–2881. <https://doi.org/10.1002/jcc.26068>.

(54) Hugas, D.; Guillaumes, L.; Duran, M.; Simon, S. Delocalization Indices for Non-Covalent Interaction: Hydrogen and DiHydrogen Bond. *Comput. Theor. Chem* **2012**, *998*, 113–119. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.07.005>.

(55) Outeiral, C.; Vincent, M. A.; Martín Pendás, Á.; Popelier, P. L. A. Revitalizing the Concept of Bond Order through Delocalization Measures in Real Space. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (25), 5517–5529. <https://doi.org/10.1039/C8SC01338A>.

(56) Guevara-Vela, J. M.; Romero-Montalvo, E.; Mora Gómez, V. A.; Chávez-Calvillo, R.; García-Revilla, M.; Francisco, E.; Pendás, Á. M.; Rocha-Rinza, T. Hydrogen Bond Cooperativity and Anticooperativity within the Water Hexamer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (29), 19557–19566. <https://doi.org/10.1039/C6CP00763E>.

(57) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sánchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (18), 6498–6506. <https://doi.org/10.1021/ja100936w>.

(58) Yurenko, Y. P.; Zhurakivsky, R. O.; Samijlenko, S. P.; Hovorun, D. M. Intramolecular CH...O Hydrogen Bonds in the AI and BI DNA-like Conformers of Canonical Nucleosides and Their Watson-Crick Pairs. Quantum Chemical and AIM Analysis. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2011**, *29* (1), 51–65. <https://doi.org/10.1080/07391102.2011.10507374>.

(59) Fernández-Alonso, M. del C.; Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. G2 and DFT Rigorous Description of the Inversion Process of Oxane and Thiane Used as Simple Ring Systems to Model Sugar Components. *ChemPhysChem* **2003**, *4* (7), 754–757. <https://doi.org/10.1002/cphc.200200547>.

(60) Fernández-Alonso, M. del C.; Cañada, J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. Theoretical Study of Inversion and Topomerization Processes of Substituted Cyclohexanes: The Relevance of the Energy 3D Hypersurface. *ChemPhysChem* **2005**, *6* (4), 671–680. <https://doi.org/10.1002/cphc.200400495>.

(61) Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994.

(62) *Modern Physical Organic Chemistry*, Eric V. Anslyn and Dennis A. Dougherty. <https://www.uscibooks.com/anslyn.htm> (accessed 2021-05-24).

(63) Zimmerman, E.; English, J. The Keto-Enol Equilibrium in 1,3-Cyclohexanediones. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 5. <https://doi.org/10.1021/jo01282a018>.

(64) Olah, G. A. High-Field ¹H and ¹³C NMR Spectroscopic Study of the 2-Norbornyl Cation. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *4*.

<https://doi.org/10.1021/ja00389a037>.

(65) Biarnés, X.; Nieto, J.; Planas, A.; Rovira, C. Substrate Distortion in the Michaelis Complex of Bacillus 1,3–1,4- β -Glucanase. *Journal of Biological Chemistry* **2006**, *281* (3), 1432–1441.

<https://doi.org/10.1074/jbc.M507643200>.

(66) Khodabandeh, M. H.; Rezaeiانpour, S.; Davari, M. D.; Sakhaee, N.; Zare, K.; Anary, M.; Naderi, F. Quantum Chemical Study of the Equatorial/Axial Exchange of Different Substituents in Nitrogen and Phosphorous-Containing 6-Membered Rings: Role of Charge Transfer Interactions. *J. Theor. Comput. Chem.* **2014**, *13* (6), 1450047.

<https://doi.org/10.1142/S0219633614500473>.

(67) Wang, Z. *Experimental and Kinetic Modeling Study of Cyclohexane and Its Mono-Alkylated Derivatives Combustion*; Springer Theses; Springer Singapore: Singapore, 2018. <https://doi.org/10.1007/978-981-10-5693-2>.

(68) Bain, A. D.; Baron, M.; Burger, S. K.; Kowalewski, V. J.; Rodríguez, M. B. Interconversion Study in 1,4-Substituted Six-Membered Cyclohexane-Type Rings. Structure and Dynamics of *Trans* -1,4-Dibromo-1,4-Dicyanocyclohexane. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (33), 9207–9216. <https://doi.org/10.1021/jp205375f>.

(69) Alamiry, M. A. H.; Benniston, A. C.; Copley, G.; Harriman, A.; Howgego, D. Intramolecular Excimer Formation for Covalently Linked Boron Dipyrromethene Dyes. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115* (44), 12111–12119. <https://doi.org/10.1021/jp2070419>.

(70) Chun, H. J.; Ocola, E. J.; Laane, J. Vapor-Phase Raman Spectra and the Barrier to Planarity of Cyclohexane. *J. Phys. Chem. A* **2016**, *120* (39), 7677–7680. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.6b08727>.

(71) Durig, J. R.; Ward, R. M.; Guirgis, G. A.; Gounev, T. K. Conformational Stability from Raman Spectra, R0 Structural Parameters, and Vibrational Assignment of Methylcyclohexane. *J. Raman Spectrosc.* **2009**, *40* (12), 1919–1930. <https://doi.org/10.1002/jrs.2341>.

(72) Kuo, C.-M.; Bezuidenhout, B. C. B.; Conradie, J. Determination of the Relationship between Theoretical Vibrational Frequencies and Experimental IR Absorbance Bands in Organic Molecules: Computational Study of Oxane, Chromane and Flavan. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26* (4), 327–334. <https://doi.org/10.1002/poc.3092>.

(73) Han, S.; Yoo, H. S.; Ahn, D.-S.; Choi, Y. S.; Kim, S. K. Vacuum Ultraviolet Mass-Analyzed Threshold Ionization Spectroscopy of Methylcyclohexane in the Supersonic Jet. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *518*, 38–43. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2011.11.005>.

(74) Yao, X.; Wang, J.; Yao, Q.; Li, Y.; Li, Z.; Li, X. Pressure-Dependent Rate Rules for Intramolecular H-Migration Reactions of Normal-Alkyl Cyclohexylperoxy Radicals. *Combust. Flame.* **2019**, *204*, 176–188. <https://doi.org/10.1016/j.combustflame.2019.03.011>.

(75) Bian, H.; Wang, Z.; Sun, J.; Zhang, F. Conformational Inversion-Topomerization Mechanism of Ethylcyclohexyl Isomers and Its Role in Combustion Kinetics. *Proc. Combust. Inst.* **2017**, *36* (1), 237–244. <https://doi.org/10.1016/j.proci.2016.07.049>.

- (76) Bian, H.; Ye, L.; Li, J.; Sun, J.; Liang, T.; Zhong, W.; Zhao, J. Impact of Conformational Structures on Primary Decomposition of Cis-1,2-Dimethylcyclohexyl Isomers: A Theoretical Study. *Combust. Flame.* **2019**, *205*, 193–205. <https://doi.org/10.1016/j.combustflame.2019.04.024>.
- (77) Bian, H.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Zhao, J.; Ruan, X.; Li, J. Computational Study of Inversion-Topomerization Pathways in 1,3-Dimethylcyclohexane and 1,4-Dimethylcyclohexane: Ab Initio Conformational Analysis. *Int J Quantum Chem* **2021**, *121* (11). <https://doi.org/10.1002/qua.26636>.
- (78) Stortz, C. A. Conformational Pathways of Simple Six-Membered Rings. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23* (12), 1173–1186. <https://doi.org/10.1002/poc.1689>.
- (79) Barquera-Lozada, J. E.; Cuevas, G. *Computational Simulation of Terminal Biogénesis of Sesquiterpenes: The Case of 8-Epiconfertin. In Quantum Biochemistry. Estructure and Biological Activity. Matta Cherif (Ed.) Wiley-VCH. New York.; 2009.*
- (80) Barquera-Lozada, J. E.; Quiroz-García, B.; Quijano, L.; Cuevas, G. Conformational Properties of the Germacradienolide 6-Epidesacetyl-laurenobiolide by Theory and NMR Analyses. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (7), 2139–2146. <https://doi.org/10.1021/jo902170w>.
- (81) Barquera-Lozada, J. E.; Cuevas, G. Biogenesis of Sesquiterpene Lactones Pseudoguaianolides from Germacraniolides: Theoretical Study on the Reaction Mechanism of Terminal Biogenesis of 8-Epiconfertin. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (2), 874–883. <https://doi.org/10.1021/jo802445n>.
- (82) Fernández-Alonso, M. del C.; Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. G2 and DFT Rigorous Description of the Inversion Process of Oxane and Thiane Used as Simple Ring Systems to Model Sugar Components. *ChemPhysChem* **2003**, *4* (7), 754–757. <https://doi.org/10.1002/cphc.200200547>.
- (83) Bian, H.; Ye, L.; Zhong, W.; Sun, J. Conformational Inversion-Topomerization Processes of Ethylcyclohexane and 1,2-Dimethylcyclohexane: A Computational Investigation. *Tetrahedron* **2019**, *75* (4), 449–457. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.12.020>.
- (84) Duarte Alaniz, V.; Rocha-Rinza, T.; Cuevas, G. Assessment of Hydrophobic Interactions and Their Contributions through the Analysis of the Methane Dimer. *J. Comput. Chem.* **2015**, *36* (6), 361–375. <https://doi.org/10.1002/jcc.23798>.
- (85) Duarte-Alanís, V. Componentes de La Energía de Interacción En El Dímero de Metano. Estudio Teórico y Aplicación. Tesis. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 2017.
- (86) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, B.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.;

Throssell, K.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09 Citation | Gaussian.com*. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016. (accessed 2021-06-04).

(87) Lawrence, N. J.; Liddle, J.; Jackson, D. The Synthesis of Benzylphosphine Oxides via Vicarious Nucleophilic Substitution and Alkenes via VNS–Horner–Wittig Reactions. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2260–2267. <https://doi.org/10.1039/B206144A>.

(88) Too, P. C.; Tnay, Y. L.; Chiba, S. Copper-Catalyzed Aerobic Aliphatic C–H Oxygenation with Hydroperoxides. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1217–1225. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.138>.

(89) J L McNaughton_C T Mortimer - Differential Scanning Calorimetry-Perkin-Elmer Corp, CRC (1975_).Pdf.

(90) Langmuir, I. The Vapor Pressure of Metallic Tungsten. *Phys. Rev.* **1913**, *2* (5), 329–342. <https://doi.org/10.1103/PhysRev.2.329>.

(91) Sánchez-Bulás, T. Enthalpies of Fusion, Vaporisation and Sublimation of Crown Ethers Determined by Thermogravimetry and Differential Scanning Calorimetry. *Thermochim Acta* **2017**, *11*. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2016.03.013>.

(92) Martínez-Herrera, M.; Campos, M.; Torres, L. A.; Rojas, A. Enthalpies of Sublimation of Fullerenes by Thermogravimetry. *Thermochimica Acta* **2015**, *622*, 72–81. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2015.09.001>.

(93) Tamez-Fernández, J. F. Estudio de La Reactividad, Biogénesis y Transformaciones No Naturales de Citlaltliriona y Rioloatriona. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. 2021.

(94) Hernández-Huerta, E. Origen de La Presencia Conformacional de Sulfuros, Sulfóxidos y Sulfonas Por Confórmeros Eclipsados. Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, 2016.

5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Métodos generales

El material empleado en el laboratorio durante el desarrollo experimental, particularmente el referente a espectroscopía fue lavado antes de ser utilizado, se limpió con acetona y fue secado en la estufa a 120°C por al menos 24 horas.

Los reactivos utilizados para la síntesis de los compuestos comerciales distribuidos por la marca Sigma-Aldrich.

Los espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , ^{31}P , se obtuvieron en los equipos Jeol Eclipse-300 MHz, Bruker Fourier 300 MHz, Bruker, Avance 300 MHz, Bruker Avance III-400 MHz, Bruker 500 Ascend con automuestreador, Bruker 700 Ascend con automuestreador empleando CDCl_3 y TMS como referencia interna en todos los casos se indica oportunamente el equipo empleado. Los desplazamientos químicos δ están reportados en partes por millón (ppm) usando tetrametilsilano como referencia ($\delta=0.0$ para ^1H) o por la señal del CDCl_3 . Las constantes de acoplamiento se reportan en hercios (Hz). Los espectros de baja y alta resolución se obtuvieron con la técnica DART⁺ con un espectrómetro Jeol JMS-T100LC. Los estudios de difracción de rayos X se realizaron con un difractómetro Bruker D8 que opera con radiación $\text{Cu K}\alpha$ ($\lambda= 1.54178 \text{ \AA}$). La recopilación de los datos, el refinamiento de celdas unitarias y el procesamiento de datos se llevaron a cabo con el programa APEX3v2018.1-0. Las estructuras se resolvieron con SHELXS y se refinaron con SHELXL-2018/3. Las configuraciones absolutas se establecieron a partir de los efectos de dispersión anómala.

5.2 Metodología teórica de 1,3-ciclohexanodionas

Todos los cálculos de las estructuras electrónicas se llevaron a cabo bajo el marco teórico de la teoría de funcionales de la densidad (DFT), implementada en el software Gaussian09.⁸⁶ Todas las energías se informaron con correcciones de energía de punto cero y no están escaladas con fines comparativos. Las geometrías del estado estacionario (reactivos, estados de transición y productos) se optimizaron utilizando el funcional híbrido meta-GGA M06-2X con la base 6-311++G(2d,2p). Se utilizaron bases de Pople, que contiene funciones de polarización y valencia triple ξ divididas en átomos ligeros y pesados.

Se empleó funcional M06-2X y que se ha recomendado para estudiar la cinética y las propiedades termoquímicas.^{87,88} Todos los estados estacionarios se caracterizaron mediante la determinación de los modos normales de vibración, y la ruta de reacción se siguió integrando la coordenada de reacción intrínseca⁴¹ como se implementa en el conjunto de programas gaussianos. Para la comparación, se realizaron cálculos de un solo punto CCSD (T)/6-31+G(d,p)//M06-2X/6-311++G(2d,2p).

5.3 Métodos experimentales: calorimetría

5.2.1 Transición cristalina y datos de fusión por calorimetría diferencial de barrido

La entalpía y la temperatura de fusión de cada dioxano se midieron mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC) utilizando un calorímetro Perkin-Elmer DSC7, que se calibró en energía y temperatura mediante experimentos de fusión de NIST 2232 Indio. Las condiciones de los experimentos de calibración fueron: un rango de temperatura de 10 a 200 °C, una velocidad de escaneo de 5.0 °C·min⁻¹ y un flujo de gas de 30.0 cm³·min⁻¹ alrededor de la muestra para evitar la descomposición. Para estos análisis se colocaron en platillos de aluminio para sustancias volátiles y se pesaron con una sensibilidad de 1.0 μ g en una microbalanza a Mettler-Toledo XP26. Las transiciones cristalinas y las temperaturas y entalpías de fusión se calcularon a partir de las señales en el flujo de calor en función de las curvas de temperatura, mientras que la pureza de cada muestra se estimó aplicando el método de van't Hoff's.⁸⁹ Los datos detallados de entalpía

y temperatura para fusión y las transiciones cristalinas, que se encuentran en este conjunto de experimentos para ambos dioxanos se ilustran en la **figura 29**.

5.2.2 Entalpías de sublimación por termogravimetría

La entalpía de sublimación de cada dioxano se midió mediante análisis termogravimétrico (TGA) aplicado a la ecuación de Langmuir,⁹⁰ que relaciona la pérdida de masa de una muestra con su presión de vapor durante el proceso de sublimación.

$$(dm/dt)(1/A) = p\gamma\sqrt{M/2\pi RT} \quad (1)$$

En esta ecuación (dm/dt) es la tasa de pérdida de masa a la temperatura T para una muestra con área de sublimación A ; p es la presión de vapor; M es la masa molar; R es la constante de vaporización. Si la entalpía de sublimación, $\Delta_{\text{sub}}H_m(T)$, es la cantidad a medir y no se requieren las presiones de vapor, la combinación de Langmuir con la conocida ecuación Clausius-Clapeyron conduce a la siguiente expresión:

$$\ln[(1/A)\cdot(dm/dt)\cdot(T/M)^{1/2}] = \ln B - \Delta_{\text{sub}}H_m(T)/RT, \quad (2)$$

donde dm/dt es la tasa de pérdida de masa a la temperatura T y B es una constante que incluye todos los demás términos constantes de las ecuaciones combinadas. El factor $(1/A)\cdot(dm/dt)\cdot(T/M)^{1/2}$ generalmente se denota como epsilon. Entonces, una gráfica $\ln \epsilon$ vs. $1/T$ es lineal y su pendiente es la entalpía de sublimación. Ya se ha demostrado la fiabilidad de esta metodología para obtener resultados precisos de la entalpía de sublimación.^{91,92}

Para la aplicación de la ecuación (2), la tasa de pérdida de masa en función de la temperatura se determina a partir de la curva termogravimétrica obtenida utilizando TA instrumentos SDT Q600. El elemento sensible de este instrumento es una termobalanza de doble haz con una capacidad de muestra de 200mg y una sensibilidad de 0.1 μg . Un termopar en cada haz mide las muestras ubicadas sobre él con una incertidumbre de ± 0.01 $^{\circ}\text{C}$ y los haces operan dentro de un horno con un control de temperatura de ± 0.01 $^{\circ}\text{C}$. La velocidad de calentamiento y el flujo del gas de purga en el horno se pueden controlar con una sensibilidad de 0.1 $^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ and 1.0 $\text{cm}^3\cdot\text{min}^{-1}$ respectivamente. El dispositivo TGA/DSC se calibró para medición de masa, con masa estándar trazable a NIST

(315.1620 ± 0.0048) mg. La escala de temperatura se calibra analizando la temperatura de fusión del indio NIST 2232.

Los experimentos preliminares para establecer las mejores condiciones de sublimación mostraron masas 2.0 a 2.5mg distribuidas uniformemente en el fondo de una copa de alúmina de 5.5mm de diámetro ubicada en el haz de termobalanza, fueron suficientes para generar curvas termogravimétricas continuas y suaves. Estas pruebas preliminares también establecieron un intervalo de temperatura de 30.0 a 250.0°C como óptimo para el barrido en temperatura, con una velocidad de calentamiento de 10.0 °C·min⁻¹ y bajo un flujo de nitrógeno de 100.0 mL·min, con el fin de alcanzar la vaporización total de cada dioxano.

Una vez ubicada la muestra en el haz de medición del dispositivo termogravimétrico, se equilibró su temperatura a 30.0°C y luego de un par de minutos se inició el escaneo de temperatura y adquisición de datos. La tasa de pérdida de masa (dm/dt) para sustituir en la ecuación (2) se calculó a partir de los datos de la curva derivada respectivamente, que se generó utilizando el software Universal Analysis del dispositivo Q600. Se realizó un conjunto de cuatro a seis series utilizando esta metodología en cada dioxano estudiado en esta investigación.

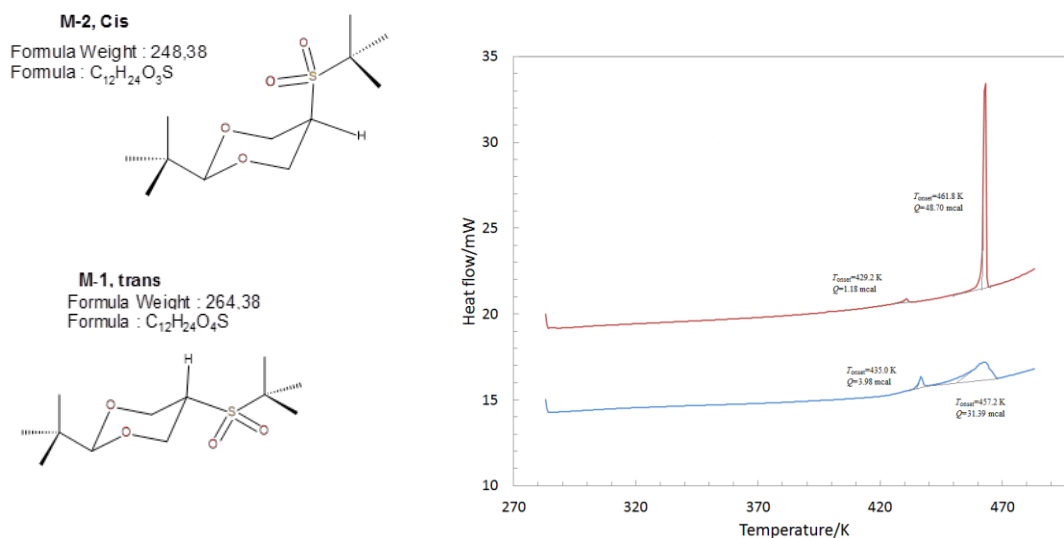


Figura 37 Flujo de calor DSC representativa en función de las curvas de temperatura para dioxanos, isómeros trans en rojo, isómeros cis en azul. Obsérvese la transición cristalina previa a la fusión de ambos.

Tabla 10.^a Resultados DSC de fusión y transición cristalina, temperaturas y entalpías, para los dioxanos.

$\frac{m_{\text{sample}}}{\text{mg}}$	$\frac{T_{\text{tr}}}{\text{K}}$	$\frac{Q_{\text{tr}}}{\text{mcal}}$	$\frac{\Delta_{\text{tr}} H_{\text{m}}(T_{\text{tr}})}{\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}}$	$\frac{\text{purity}}{\text{mole fraction}}$	$\frac{T_{\text{fus}}}{\text{K}}$	$\frac{Q_{\text{fus}}}{\text{mcal}}$	$\frac{\Delta_{\text{fus}} H_{\text{m}}(T_{\text{fus}})}{\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}}$
<i>trans</i> isómero							
1.972	429.2	1.18	0.16	0.9999	461.8	48.70	6.53
2.072	429.8	1.13	0.15	0.9984	462.0	52.67	6.87
1.871	429.4	1.15	0.16	0.9816	459.4	47.93	6.77
	429.5±0.3		0.16±0.01	0.9933±0.0102	461.1±1.5		6.72±0.18
<i>cis</i> isómero							
2.119	435.4	3.95	0.49	0.9450	454.5	34.65	4.32
1.990	435.0	3.98	0.53	0.9499	457.2	31.39	4.17
	435.2±0.3		0.51±0.03	0.9475±0.0035	455.8±1.9		4.25±0.11
^a La incertidumbre asociada a cada valor promedio se calculó como desviación estándar.							

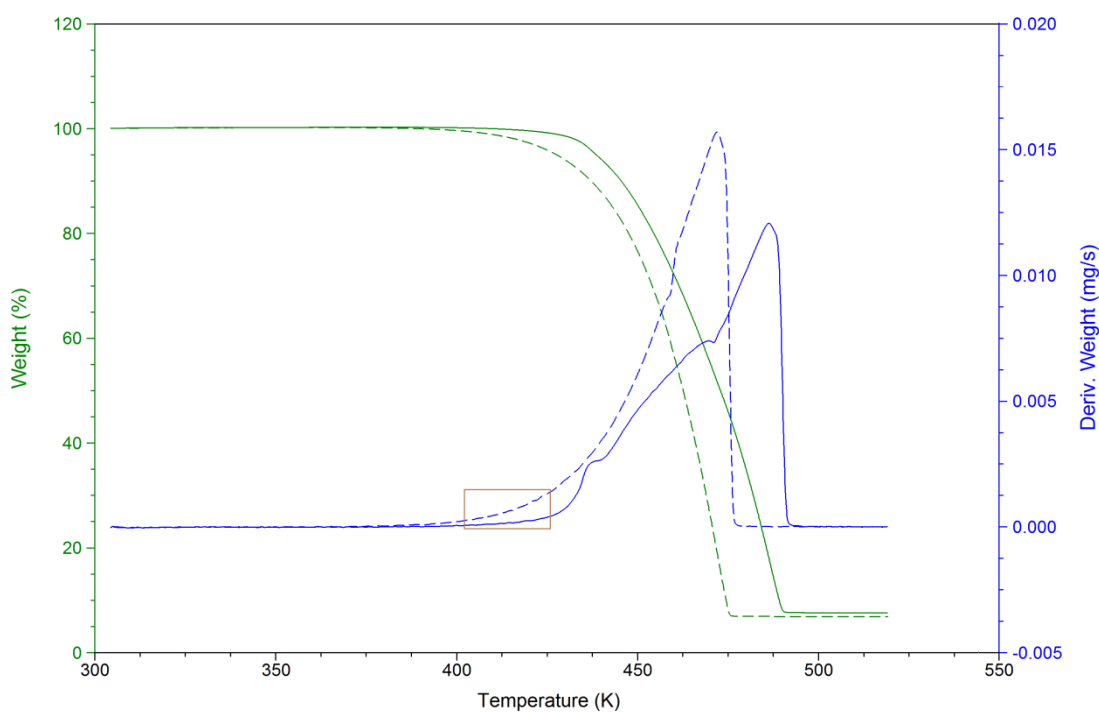
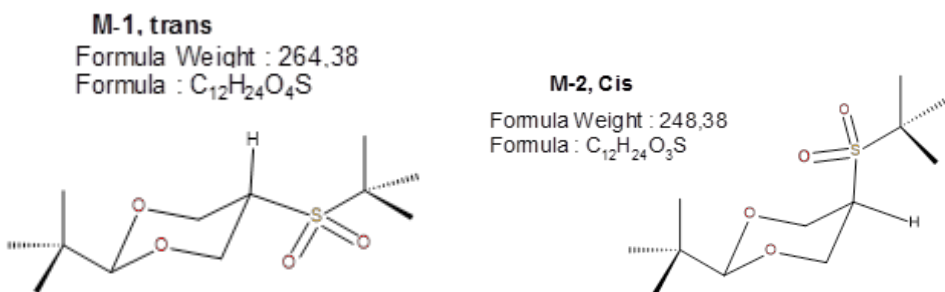


Figura 38 Curvas representativas termograviétricas (en verde) y derivadas en el tiempo dm/dt (en azul), en función de la temperatura T , para el cambio de fase de los dioxanos; isómero *trans*; isómero *cis*. El marco marrón indica la tasa de pérdida de masa de los compuestos sólidos en el rango de temperatura donde se midieron los datos para calcular las entalpías de sublimación .

Tabla 11^a Datos experimentales de la dependencia de la tasa de pérdida de masa con la temperatura y las entalpías de sublimación derivadas de los experimentos termogravimétricos del isómero trans. El término υ se define como $(1/A)(dm/dt)(T/M)^{1/2}$.

T/K	m/mg	$(dm/dt) \cdot 10^{10}$ kg·s ⁻¹	$\upsilon \cdot 10^4$ $(kg \cdot K \cdot mol)^{1/2} \cdot s^{-1} \cdot m^{-2}$	10^3 T	$\ln \upsilon$
Series 1					
404.0	1.9729	3.005	3.652	2.475	-7.915
406.0	1.9690	3.648	4.444	2.463	-7.719
408.0	1.9644	4.044	4.938	2.451	-7.613
410.0	1.9595	4.257	5.211	2.439	-7.560
412.0	1.9537	4.852	5.954	2.427	-7.426
414.0	1.9468	6.550	8.057	2.415	-7.124
416.0	1.9380	7.841	9.668	2.404	-6.941
418.0	1.9283	8.463	10.460	2.392	-6.863
420.0	1.9170	10.352	12.826	2.381	-6.659
422.0	1.9039	11.699	14.529	2.370	-6.534
424.0	1.8891	13.044	16.238	2.358	-6.423
$\ln \upsilon = -13187.7/T + 24.7; \quad r^2 = 0.9869; \quad \sigma_a = 1.2; \quad \sigma_b = 505.6; \quad \Delta_{sub}H_m(414 K)/kcal \cdot mol^{-1} = 26.2 \pm 1.0$					
Series 2:					
404.0	2.0350	3.193	3.880	2.475	-7.855
406.0	2.0310	3.648	4.444	2.463	-7.719
408.0	2.0261	4.331	5.289	2.451	-7.545
410.0	2.0207	4.919	6.021	2.439	-7.415
412.0	2.0144	5.743	7.047	2.427	-7.258
414.0	2.0070	6.609	8.130	2.415	-7.115
416.0	1.9984	7.626	9.403	2.404	-6.969
418.0	1.9884	8.862	10.953	2.392	-6.817
420.0	1.9770	10.210	12.650	2.381	-6.673
422.0	1.9638	11.739	14.579	2.370	-6.531
424.0	1.9486	13.411	16.695	2.358	-6.395
$\ln \upsilon = -12576.1/T + 23.3; \quad r^2 = 0.9998; \quad \sigma_a = 0.16; \quad \sigma_b = 65.2; \quad \Delta_{sub}H_m(414 K)/kcal \cdot mol^{-1} = 25.0 \pm 0.1$					
Series 3					
404.0	2.7140	3.044	3.699	2.475	-7.902
406.0	2.7100	3.762	4.583	2.463	-7.688

408.0	2.7050	4.187	5.113	2.451	-7.579
410.0	2.6990	4.938	6.045	2.439	-7.411
412.0	2.6930	5.780	7.093	2.427	-7.251
414.0	2.6860	6.687	8.226	2.415	-7.103
416.0	2.6770	7.451	9.187	2.404	-6.993
418.0	2.6670	8.855	10.945	2.392	-6.817
420.0	2.6560	10.300	12.761	2.381	-6.664
422.0	2.6420	11.580	14.381	2.370	-6.544
424.0	2.6270	13.650	16.992	2.358	-6.378

$$\ln v = -12763.0/T + 23.7; \quad r^2 = 0.9987; \quad \sigma_a = 0.39; \quad \sigma_b = 161.4; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(414 \text{ K})/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.4 \pm 0.3$$

Series 4

404.0	2.0362	3.336	4.053	2.475	-7.811
406.0	2.0318	3.978	4.846	2.463	-7.632
408.0	2.0267	4.664	5.695	2.451	-7.471
410.0	2.0206	5.434	6.652	2.439	-7.315
412.0	2.0137	6.075	7.455	2.427	-7.202
414.0	2.0057	7.161	8.809	2.415	-7.035
416.0	1.9964	8.443	10.411	2.404	-6.868
418.0	1.9856	9.579	11.840	2.392	-6.739
420.0	1.9734	10.823	13.409	2.381	-6.614
422.0	1.9591	12.827	15.930	2.370	-6.442
424.0	1.9416	15.260	18.996	2.358	-6.266

$$\ln v = -12878.7/T + 24.1; \quad r^2 = 0.9987; \quad \sigma_a = 0.37; \quad \sigma_b = 154.4; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(414 \text{ K})/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.6 \pm 0.3$$

Series 5

404.0	2.5508	3.638	4.421	2.475	-7.724
406.0	2.5461	4.171	5.081	2.463	-7.585
408.0	2.5406	4.721	5.765	2.451	-7.459
410.0	2.5343	5.772	7.066	2.439	-7.255
412.0	2.5270	6.518	7.998	2.427	-7.131
414.0	2.5186	7.639	9.397	2.415	-6.970
416.0	2.5086	8.786	10.834	2.404	-6.828
418.0	2.4971	10.113	12.500	2.392	-6.685
420.0	2.4840	11.729	14.532	2.381	-6.534
422.0	2.4689	13.391	16.630	2.370	-6.399
424.0	2.4518	15.298	19.044	2.358	-6.264

$\ln v = -12665.5/T + 23.6; \quad r^2 = 0.9993; \quad \sigma_a = 0.43; \quad \sigma_b = 179.0; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(414 \text{ K})/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.2 \pm 0.4$					
Series 6					
404.0	2.1095	3.118	3.789	2.475	-7.878
406.0	2.1053	3.869	4.713	2.463	-7.660
408.0	2.1004	4.281	5.228	2.451	-7.556
410.0	2.0948	5.027	6.154	2.439	-7.393
412.0	2.0883	5.878	7.213	2.427	-7.234
414.0	2.0808	6.690	8.229	2.415	-7.103
416.0	2.0721	7.801	9.619	2.404	-6.947
418.0	2.0620	9.059	11.197	2.392	-6.795
420.0	2.0504	10.407	12.894	2.381	-6.654
422.0	2.0370	11.860	14.729	2.370	-6.521
424.0	2.0215	13.697	17.051	2.358	-6.374
$\ln v = -12672.9/T + 23.5; \quad r^2 = 0.9990; \quad \sigma_a = 0.34; \quad \sigma_b = 138.7; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(414 \text{ K})/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.2 \pm 0.3$					
Valor medio ponderado: $\langle \Delta_{\text{sub}}H_m(\text{isómero trans}, 414 \text{ K}) \rangle / \text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.1 \pm 0.1$					
$\Delta_{\text{sub}}H_m(\text{isómero trans}, 298.15 \text{ K}) / \text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 26.0 \pm 0.1$					
$^a v = (1/a)(dm/dt)(t/m)^{1/2}$, son $a = 1.662 \times 10^{-5} \text{ m}^2$ calculado a partir del diámetro de la copa de muestra y la masa molar $m = 264.383 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ calculada a partir de las masas atómicas ⁸³ de la iupac en el 2011. masas atómicas ¹ . Los parámetros σ_a y σ_b representan la desviación estándar del intercepto y la pendiente de la función $\ln v$ vs $1/t$. La incertidumbre para cada valor de entalpía de sublimación se calculó $\sigma_b \cdot R$. El valor promedio ponderado μ y su desviación estándar σ , se calcularon como $\mu = \sum(x_i/\sigma_i^2) / \sum(1/\sigma_i^2)$ y $\sigma^2 = [1/\sum(1/\sigma_i^2)]$, donde x_i es cada uno de los N datos de entalpía de sublimación y su respectiva desviación estándar de σ_i ⁸⁴ . La entalpía de sublimación a 298.15 k se calculó a partir del valor medio ponderado experimental aplicando la ecuación $\Delta_{\text{sub}}H_m(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{sub}}H_m(T_{\text{exp}}) + [0.07648 \text{ kcal K}^{-1}\text{mol}^{-1} \cdot (T_{\text{exp}} - 298.15 \text{ K})]$, sugerido por Chickos y colaboradores ⁸⁵ .					

Tabla 12^a Datos experimentales de la dependencia de la tasa de pérdida de masa con la temperatura y las entalpías de sublimación derivadas de los experimentos termogravimétricos del isómero *cis*. El término υ se define como $(1/A)(dm/dt)(T/M)^{1/2}$.

T/K	m/mg	$(dm/dt) \cdot 10^{10}$ kg·s ⁻¹	$\upsilon \cdot 10^4$ (kg·K·mol) ^{1/2} ·s ⁻¹ ·r	10^3 T	$\ln \upsilon$
isómero <i>cis</i>					
Series 1					
414.0	2.2869	1.406	1.729	2.415	-8.663
416.0	2.2847	1.441	1.777	2.404	-8.636
418.0	2.2831	2.009	2.483	2.392	-8.301
420.0	2.2804	2.879	3.567	2.381	-7.939
422.0	2.2767	3.332	4.138	2.370	-7.790
424.0	2.2729	3.096	3.854	2.358	-7.861
426.0	2.2686	3.875	4.835	2.347	-7.634
428.0	2.2633	4.855	6.072	2.336	-7.407
430.0	2.2567	6.370	7.986	2.326	-7.133
$\ln \upsilon = -16645.1/T + 31.5; \quad r^2 = 0.9566; \quad \sigma_a = 3.17; \quad \sigma_b = 1339.5; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(422 \text{ K})/\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 33.1 \pm 2.7$					
Series 2:					
414.0	2.1398	1.637	2.014	2.415	-8.510
416.0	2.1379	1.744	2.150	2.404	-8.445
418.0	2.1356	2.025	2.503	2.392	-8.293
420.0	2.1330	2.318	2.872	2.381	-8.155
422.0	2.1299	2.677	3.325	2.370	-8.009
424.0	2.1263	3.288	4.093	2.358	-7.801
426.0	2.1220	4.082	5.093	2.347	-7.582
428.0	2.1162	5.592	6.994	2.336	-7.265
430.0	2.1085	7.558	9.475	2.326	-6.962
$\ln \upsilon = -17036.4/T + 32.5; \quad r^2 = 0.9581; \quad \sigma_a = 3.25; \quad \sigma_b = 1372.4; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(422 \text{ K})/\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1} = 33.9 \pm 2.7$					
Series 3					
414.0	2.4440	1.604	1.973	2.415	-8.531
416.0	2.4420	1.631	2.011	2.404	-8.512
418.0	2.4398	2.077	2.567	2.392	-8.268
420.0	2.4369	2.419	2.997	2.381	-8.113
422.0	2.4339	2.769	3.439	2.370	-7.975

424.0	2.4302	3.413	4.249	2.358	-7.764
426.0	2.4257	4.130	5.153	2.347	-7.571
428.0	2.4200	5.285	6.610	2.336	-7.322
430.0	2.4125	7.182	9.003	2.326	-7.013

$$\ln v = -16865.0/T + 32.1; \quad r^2 = 0.9761; \quad \sigma_a = 2.51; \quad \sigma_b = 1057.5; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(422 \text{ K})/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 33.5 \pm 2.1$$

Series 4

414.0	2.3098	1.744	2.145	2.415	-8.447
416.0	2.3078	1.840	2.269	2.404	-8.391
418.0	2.3054	2.131	2.634	2.392	-8.242
420.0	2.3026	2.507	3.106	2.381	-8.077
422.0	2.2993	3.045	3.782	2.370	-7.880
424.0	2.2955	3.503	4.361	2.358	-7.738
426.0	2.2907	4.224	5.271	2.347	-7.548
428.0	2.2848	5.593	6.995	2.336	-7.265
430.0	2.2768	8.002	10.031	2.326	-6.905

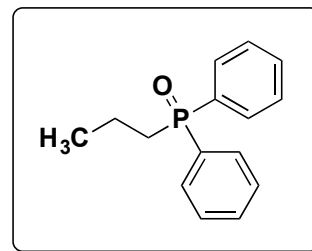
$$\ln v = -12672.9/T + 23.5; \quad r^2 = 0.9990; \quad \sigma_a = 0.34; \quad \sigma_b = 138.7; \quad \Delta_{\text{sub}}H_m(414 \text{ K})/\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.2 \pm 0.3$$

Valor medio ponderado: $\langle \Delta_{\text{sub}}H_m(\text{isómero trans}, 414 \text{ K}) \rangle / \text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 25.1 \pm 0.1$

$\Delta_{\text{sub}}H_m(\text{isómero trans}, 298.15 \text{ K}) / \text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1} = 26.0 \pm 0.1$

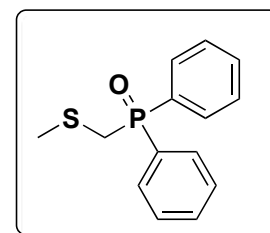
$v = (1/a)(dm/dt)(t/m)^{1/2}$, son $a = 1.662 \times 10^{-5} \text{ m}^2$ calculado a partir del diámetro de la copa de muestra y la masa molar $m = 264.383 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ calculada a partir de las masas atómicas⁸³ de la iupac en el 2011. masas atómicas¹. Los parámetros σ_a y σ_b representan la desviación estándar del intercepto y la pendiente de la función $\ln v$ vs $1/t$. La incertidumbre para cada valor de entalpía de sublimación se calculó $\sigma_b \cdot R$. El valor promedio ponderado μ y su desviación estándar σ , se calcularon como $\mu = \sum(x_i/\sigma_i^2) / \sum(1/\sigma_i^2)$ y $\sigma^2 = [1/\sum(1/\sigma_i^2)]$, donde x_i es cada uno de los N datos de entalpía de sublimación y su respectiva desviación estándar de σ_i ⁸⁴. La entalpía de sublimación a 298.15 k se calculó a partir del valor medio ponderado experimental aplicando la ecuación $\Delta_{\text{sub}}H_m(298.15 \text{ K}) = \Delta_{\text{sub}}H_m(T_{\text{exp}}) + [0.07648 \text{ kcal K}^{-1}\text{mol}^{-1} \cdot (T_{\text{exp}} - 298.15 \text{ K})]$, sugerido por Chickos y colaboradores⁸⁵.

5.3 Síntesis del óxido de la difenil(propil)fosfina (1)



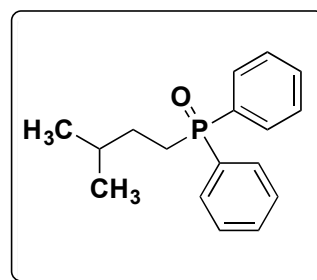
Se colocaron en un matraz en atmosfera de nitrógeno (0.039mol, 0.959gr) de Mg suspendidos en THF a 0°C, posteriormente se agregó lentamente al 1-bromopropano, una vez formado el reactivo de Grignard se agregó lentamente la clorodifenilfosfina (0.0195mol, 3.6mL), se dejó reaccionar durante 1 hora y se terminó la reacción por neutralización con NH₄Cl₂. El crudo de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía de sílica gel usando como eluyente una mezcla Hexano/Acetato de etilo 80:20. **Fórmula:** C₁₅H₁₇OP, **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91 – 7.36 (m, 9H), 2.33 – 2.19 (m, 2H), 1.75 – 1.54 (m, 2H), 1.03 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 3H).

5.4. Síntesis del difenilfosfinoil-metansulfanilmetano (2)



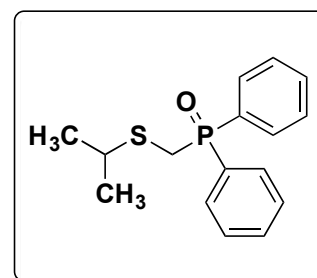
El compuesto **9** (13.06mmol, 3.007gr) se colocó en un matraz en agitación y se le agregó (13.06mmol, 1.08mL) de (chlorometil)(metil)sulfuro en atmosfera de argón, a una temperatura controlada de 150°C durante 30 minutos. El crudo de reacción fue purificado en placa cromatografía de sílica gel, y como eluyente una mezcla Hexano: Acetato de etilo 80:20. **Fórmula:** C₁₇H₂₁OP, **Espectroscopia de infrarrojo:** 1181 cm⁻¹ ν(P=O). **¹H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.44 (d, *J* = 69.5 Hz, 10H), 2.12 (s, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.41 (s, 2H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 139.04, 138.94, 132.86, 132.72, 128.68, 128.57, 128.50, 128.45, 35.06, 34.94, 30.06, 30.03, 29.51, 29.41, 29.29, 29.17, 25.91, 25.82, 22.42, 22.18. **Espectroscopia de ³¹P RMN:** (109.36MHz-CDCl₃) 29.96. **Espectrometría de masas (IE):** m/z 262 (19%) [M⁺], 216 (90%), 215 (100%), 201 (39%), 77 (8%). **Masas de alta resolución:** (FAB⁺) calculado para C₁₄H₁₆OPS 263.0660, encontrado 263.0659.

5.5 Síntesis del óxido de isopentil-difenilfosfina (3)



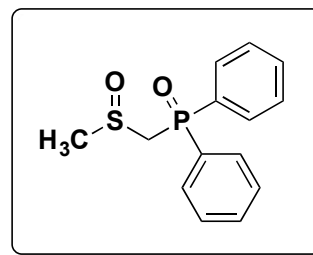
Se colocaron en un matraz con agitación magnética y atmósfera de nitrógeno 0.959 g. (0.039mol) de magnesio suspendido en THF anhidro recién destilado de sodio a 0°C. Posteriormente se agregó lentamente al 1-bromo-3-metilbutano, una vez formado de reactivo de Grignard se agregó lentamente la clorodifenilfosfina (0.0195mol, 3.6mL) y se dejó reaccionar durante 1hr. Al paso del tiempo neutralizó la mezcla de reacción con NH₄Cl. El crudo de reacción fue purificado en cromatografía de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano: Acetato de etilo 80:20. **Fórmula:** C₁₄H₁₅OPS, **¹H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.41 (m, 2H), 3.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.14 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 132.65, 132.06, 132.03, 131.65, 131.20, 131.11, 128.68, 128.56, 32.60, 31.90, 18.05, 18.02.

5.6 Síntesis del óxido de difenilfosfinoil-isopropilsulfanilmetano. (4)



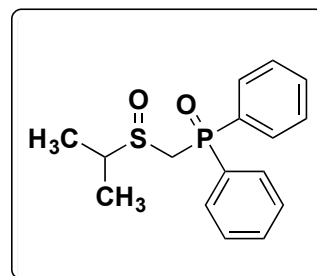
En un matraz apropiado con agitación magnética y en atmósfera inerte, se coloraron 0.46mL (1.5mol) de 2-propanotiol en 10 mL de THF anhidro recién destilado de sodio a 0°C, se agregó una suspensión que contiene 0.289 de NaH a 0°C en THF anhidro y se dejó a temperatura ambiente durante una hora, posteriormente se agregó el compuesto (**11**, *vide infra*) (1gr, 3x10⁻³), y se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente. Al término de este tiempo se neutralizó la reacción con NH₄Cl y se extrajo con acetato de etilo. **Fórmula:** C₁₆H₁₉OPS **¹H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.81 – 7.35 (m, 10H), 3.21 (dd, *J* = 9.6, 1.4 Hz, 2H), 2.97 (heptd, *J* = 6.7, 1.6 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 132.47, 132.06, 132.04, 131.66, 131.30, 131.23, 128.61, 128.51, 37.08, 37.05, 29.22, 28.66, 22.89.

5.7 Síntesis de difenilfosfinolmetánsulfenil-metano (5)



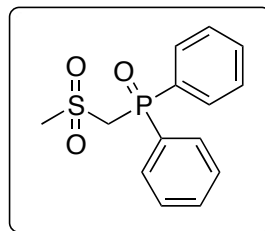
En un matraz balón se disolvió en CH_2Cl_2 el compuesto (3) (0.8gr, 3×10^{-3} mol) a una temperatura de -20°C posteriormente se adicionó el m-CPBA (0.5gr, 3×10^{-3} mol) y se dejó en agitación durante 2 h. Al paso de este tiempo se neutralizo con K_2CO_3 . El crudo de reacción fue purificado en placa cromatografía de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano: Acetato de etilo 80:20. **Fórmula:** $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{P}$. **^1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 – 7.43 (m, 5H), 3.95 – 3.71 (m, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.61 (s, 4H). **Espectroscopía de infrarrojo:** 1178 cm^{-1} $\nu(\text{P}=\text{O})$, 1027 cm^{-1} $\nu(\text{S}=\text{O})$. **Espectrometría de masas (IE):** m/z 279 (29%) [MH^+], 261 (20%), 248 (10%), 201 (100%), 183 (13%), 167 (51%), 149 (73%). **Masas de alta resolución:** (FAB+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{PS}$ 279.0609, encontrado 279.0609.

5.8 Síntesis del difenilfosfinoil isopropilsulfenil-metano (6)



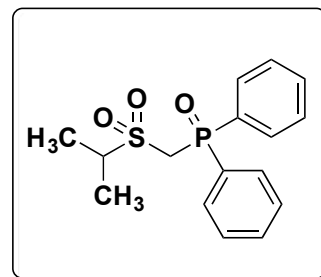
Se disolvió 1g. del compuesto 4 (3×10^{-3} mol) en 20 mL de CH_2Cl_2 seco en un matraz balón con agitación a una temperatura de -20°C , posteriormente se adicionaron lentamente 0.5 g., (3×10^{-3} mol) de ácido meta cloro perbenzoico y se dejó reaccionar por 2 h. Al paso del tiempo se neutralizo con K_2CO_3 . El crudo de reacción fue purificado en placa cromatografía de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano: Acetato de etilo 80:20. **Fórmula:** $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{OPS}$, **^1H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.85 – 7.32 (m, 10H), 3.74 – 3.51 (m, 2H), 3.07 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 131.57, 131.55, 131.52, 131.50, 131.32, 130.50, 130.46, 130.38, 130.24, 130.16, 129.74, 129.65, 129.34, 127.96, 127.87, 127.77, 127.43, 50.61, 50.57, 49.32, 48.82, 28.59, 15.97, 11.48.

5.9 Síntesis de difenilfosfinolmetánsulfonil-metano (7)



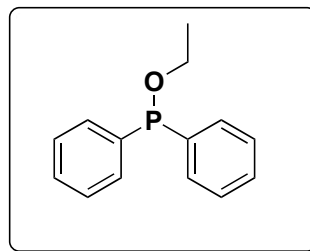
En un matraz se disolvió el compuesto **(3)** (0.5gr, 2×10^{-3} mmol) en CH_2Cl_2 a una temperatura de 0°C posteriormente, se adicionó el m-CPBA (2×10^{-3} mmol) lentamente y se dejó reaccionar durante 2 hrs, se neutralizó con K_2CO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . El producto fue purificado en placa cromatografía de sílica gel y como eluyente una mezcla Hexano: Acetato 80:20. **Fórmula:** $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{P}$, **^1H NMR** (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.89 – 7.43 (m, 10H), 4.07 (dd, $J = 8.9, 1.0$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H). **Espectroscopía de infrarrojo:** 1117 cm^{-1} $\nu(\text{O}=\text{S}=\text{O})$, 1188 cm^{-1} $\nu(\text{P}=\text{O})$, 1307 cm^{-1} $\nu(\text{O}=\text{S}=\text{O})$. **Espectroscopia de ^{31}P RMN:** (121.39MHz- CDCl_3) 21.45 **Espectrometría de masas (IE):** m/z 293 (19%) $[\text{MH}^+]$, 277 (13%), 229 (13%) 215 (13%), 201 (100%). **Masas de alta resolución:** (FAB+) calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{PS}$ 295.0558, encontrado 295.0559.

5.10 Síntesis del difenilfosfinoil isopropilsulfonil-metano (8)



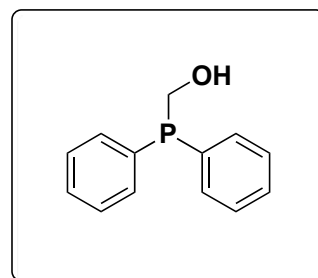
En un matraz balón se disolvió en CH_2Cl_2 el compuesto **(4)** (1gr, 3×10^{-3} mol) a una temperatura de 0°C en agitación, posteriormente se adicionaron lentamente ($0.5, 3 \times 10^{-3}$ mol) de m-CPBA. Se dejó reaccionar durante 2 h. y se neutralizó con K_2CO_3 . El producto fue purificado en placa cromatografía de sílica gel empleando como eluyente una mezcla Hexano: Acetato de etilo 80:20. **Fórmula:** $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{PS}$, **^1H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.77 – 7.68 (m, 2H), 7.56 – 7.48 (m, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 2H), 3.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 3.83 (hept, $J = 6.9$ Hz, 0H), 1.35 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 132.74, 132.71, 131.31, 131.07, 130.99, 130.46, 128.97, 128.87, 55.57, 50.69, 50.22, 15.19.

5.11 Formación del la Etoxidifenilfosfina (9)



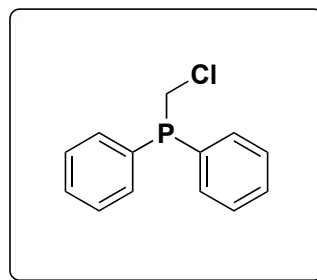
A una disolución de la trietilamina (13.3mmol) en 4ml de éter anhidro a una temperatura de 0°C, se adicionó cloro difenilfosfina (19.3mmol) proveniente de un segundo matraz a una temperatura de 0°C. Posteriormente se adicionó EtOH (21 mmol) muy lentamente, se dejó agitar por 15 minutos y se filtró. La sal formada se disolvió con MeOH, y el producto se destiló a una temperatura de 145°C en el Kugelrohr. El producto fue purificado en placa cromatográfica de sílica gel usando como eluyente una mezcla Hexano: Acetato de etilo 80:20. Obteniendo 65% como producto total de reacción. **Fórmula:** C₁₄H₁₅OP. **¹H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.80 – 7.35 (m, 10H), 3.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 132.56, 132.08, 132.06, 131.76, 131.21, 131.14, 128.69, 128.60, 32.52, 31.96, 18.06, 18.04.

5.12 Síntesis del difenilfosfanil-metanol (10)



Se siguió la metodología de Lawrence y colaboradores,⁸⁷ se colocaron 7g. (0.032mol) de clorodifenilfosfina en un matraz balón con agitación magnética. Se adicionaron lentamente 100 mL de HCl y 100mL de formaldehido y se dejó reaccionar toda la noche. Se neutralizó con NaHCO₃ y se purificó en un sistema 6:3.5:0.5 acetato de etilo/hexano/metanol. **Fórmula:** C₁₃H₁₃OP. **¹H NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.78 – 7.77 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.1 Hz, 0H), 7.48 – 7.47 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 132.22, 132.20, 131.41, 131.33, 130.87, 130.10, 128.77, 128.67, 61.68, 61.03, 1.04.

5.13. Síntesis del la clorometil-difenilfosfina (11)



Se colocaron en un matraz balón en agitación 4g. (0.018mol) del compuesto (10) disuelto en 25mL en CH_2Cl_2 anhidro. Se agregó entonces la misma cantidad de SOCl_2 , dejándose reaccionar 3.5 horas. El producto de la reacción se diluyó con 10mL de H_2O y posteriormente se agregó una disolución NaHCO_3 , al 15% hasta neutralidad. Entonces se extrajo con CH_2Cl_2 , y de recristalizó en acetato de etilo. **Rendimiento:** 2.8 gr, 66% **Formula:** $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClP}$; **^1H NMR (500 MHz, Chloroform-*d*)** δ 7.81 – 7.33 (m, 10H), 3.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H). **^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)** δ 132.70, 132.68, 131.63, 131.56, 130.06, 129.23, 128.84, 128.75, 37.96, 37.38.

La 2-metil-2-(*trans*-2,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro pentalen-1(2H)-ona)-5-(dimetil-metoximetil)-1,3-ciclohexanodiona fue proveída pura por la Dra. Verónica Rivas Galindo del departamento de Química Analítica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León y preparada por el Dr. Juan Tamez Fernández.⁹³

Los dos isómeros del 2-terbutil-5-(tert-butilsulfonil)-1,3-dioxano fueron proveídos por el Dr. Eduardo Hernández Huerta.⁹⁴

5.2 Parámetros de rayos X

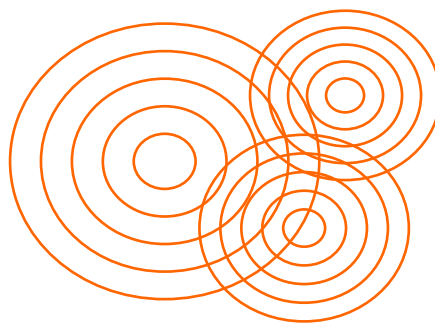
Tabla 13 Parámetros generales de la difracción de rayos X para los compuestos **1**, **4**, **5**, **7** y **8**.

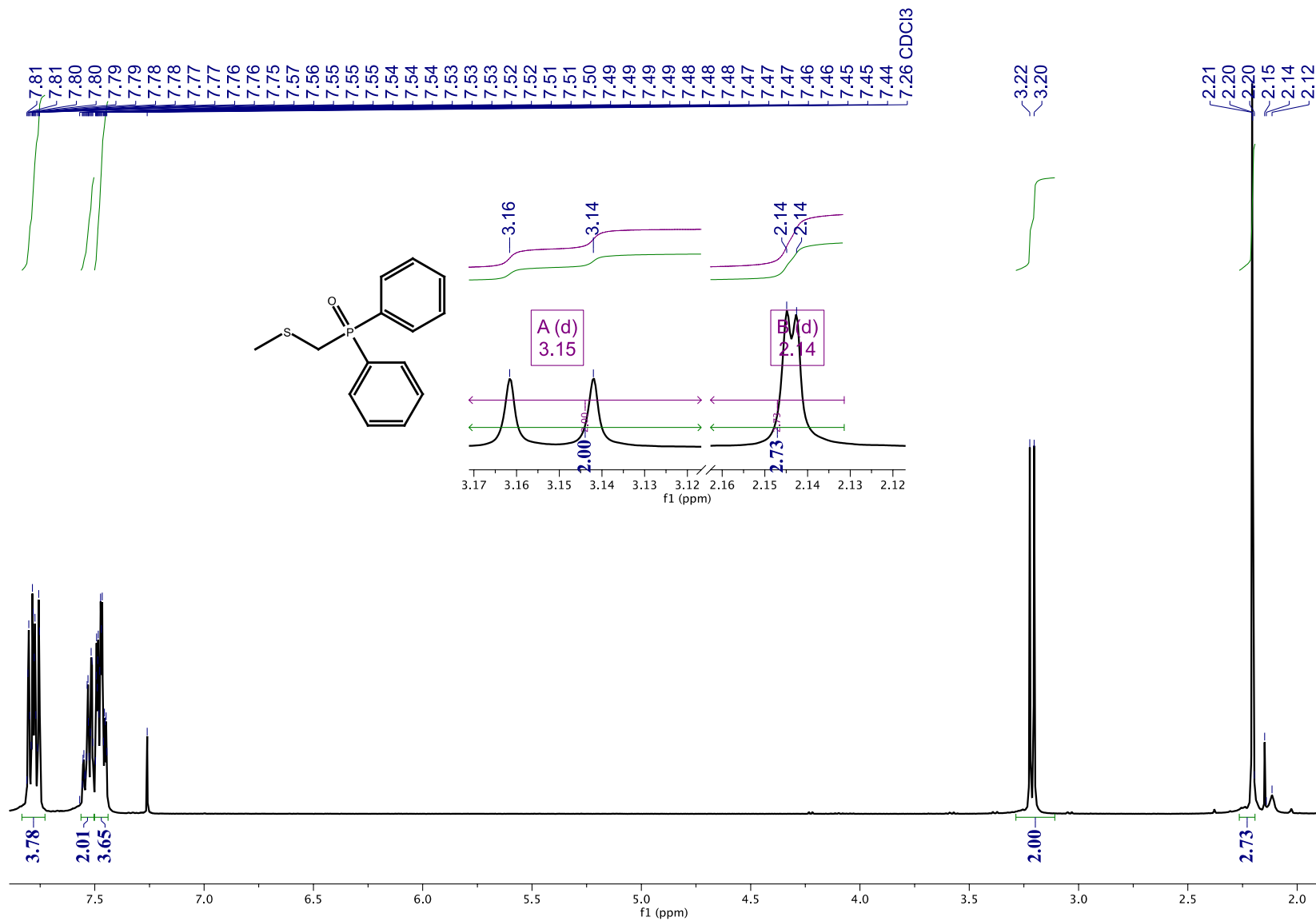
Compuesto	1	4	5	7	8
Fórmula	C ₁₅ H ₁₇ OP	C ₁₆ H ₁₉ OPS	C ₁₄ H ₁₅ O ₂ PS	C ₁₄ H ₁₅ O ₃ PS	C ₁₆ H ₁₉ O ₃ PS
Peso molecular	244.26	290.34	278.29	294.29	322.34
Volumen	1351.9(5)	1504.3 (3)	1370.54(14)	1401.6 (3)	1628.01 (5)
Grupo espacial	P21/n	Pna21	P21	P21/c	P-1
a/Å	8.4080(18)	10.8603 (13)	5.7886 (3)	14.693 (2)	10.7719 (2)
b/Å	11.202(2)	9.2424 (12)	16.7750 (11)	9.3568 (13)	10.8978 (2)
c/Å	14.863(3)	14.9869 (19)	14.2743 (9)	10.2960 (14)	15.0797 (3)
α	90	90	90	90	86.222(1)
β	105.053(3)	90	98.581 (3)	98.074	83.513 (1)
γ	90	90	90	90	67.803(1)
Z	4	4	4	4	4
Mu (mm⁻¹)	0.185	0.311	0.344	0.345	0.304
Dxc, g cm⁻³	1.045	1.282	1.349	1.395	1.315
Reflexiones	2470	4128	22908	3206	9995
ΔρMAX/E Å³	0.9762	0.746	0.749	0.746	0.746
ΔρMIN/E Å³	0.9548	0.635	0.676	0.693	0.699
T (K)	298	150	298	298	150

Tabla 14 Parámetros generales de la difracción de rayos X para los compuestos **10**, **11**, **14**, **16** y **16-H**.

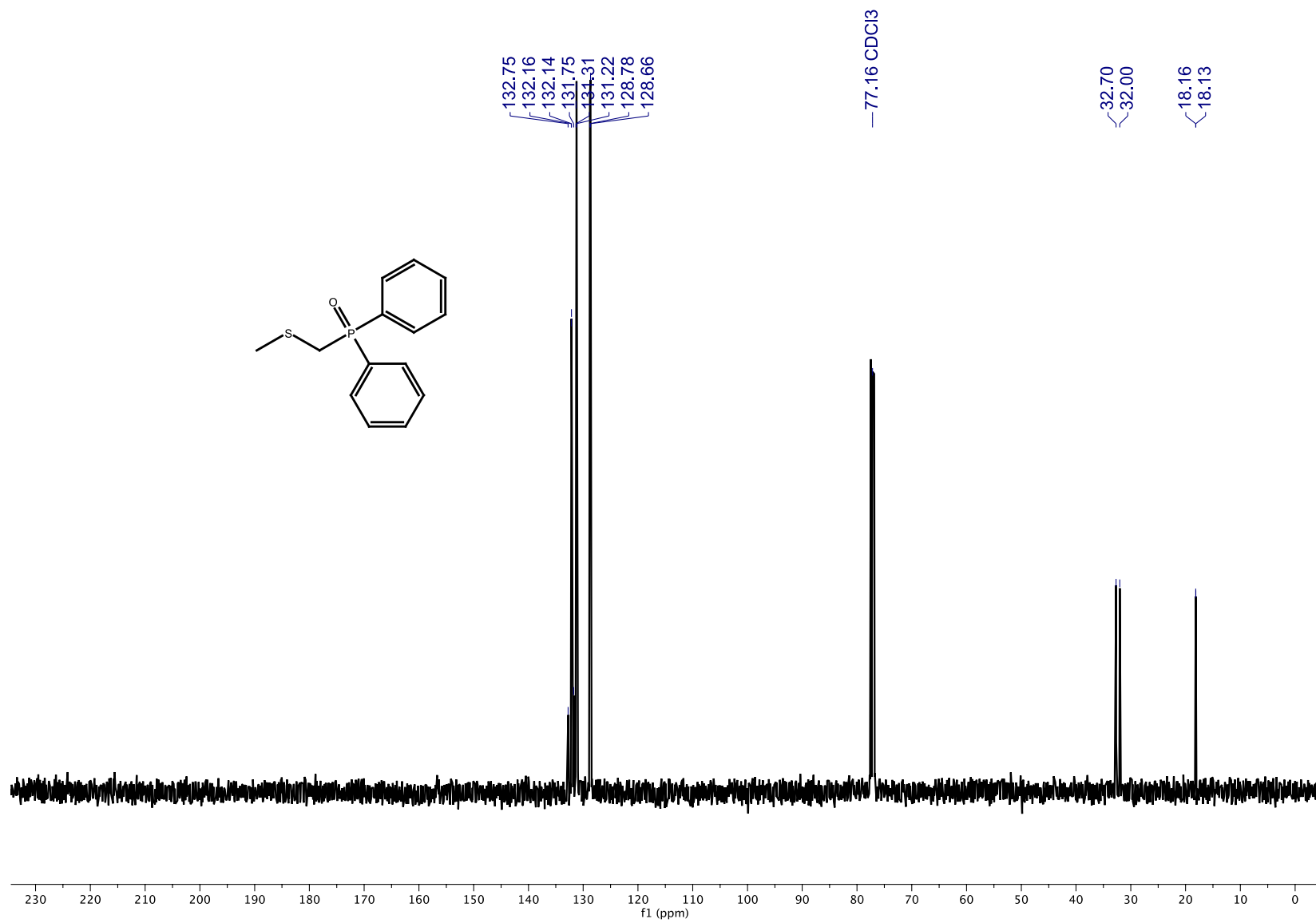
Compuesto	10	11	14	16	16-H
Fórmula	C ₁₃ H ₁₃ OP	C ₁₃ H ₁₂ ClP	C ₁₇ H ₁₈ O	C ₁₉ H ₂₆ O ₄	C ₁₉ H ₂₈ O ₄
Peso molecular	216.22	234.65	238.33	318.41	320.46
Volumen	610.3 (3)	1250.0(4)	2745.6(10)	3994.0(6)	1986.3(3)
Grupo espacial	P-1	P21/c	P b c a	P 21 21 21	P 21 21 21
a/Å	6.0797(18)	8.5387(16)	14.154(3)	10.7156(10)	6.6774(5)
b/Å	8.746(3)	10.5627(19)	7.3623(16)	14.1647(13)	12.3162(10)
c/Å	12.419(4)	14.413(3)	26.348(6)	26.314(2)	24.1527(19)
α	73.957(8)	90	90	90	90
β	89.764(9)	105.932(5)	90	90	90
γ	74.643(9)	90	90	90	90
Z	2	4	8	8	4
Mu (mm ⁻¹)	0.207	0.409	0.070	0.626	0.626
Dxc, g cm ⁻³	1.264	1.332	1.153	1.152	1.165
Reflexiones	3149	3579	3824	8645	4292
ΔρMAX/E Å ³	0.746	0.746	0.746	0.754	0.754
ΔρMIN/E Å ³	0.656	0.598	0.708	0.660	0.694
T (K)	298	298	298	298	298

6. ANEXOS

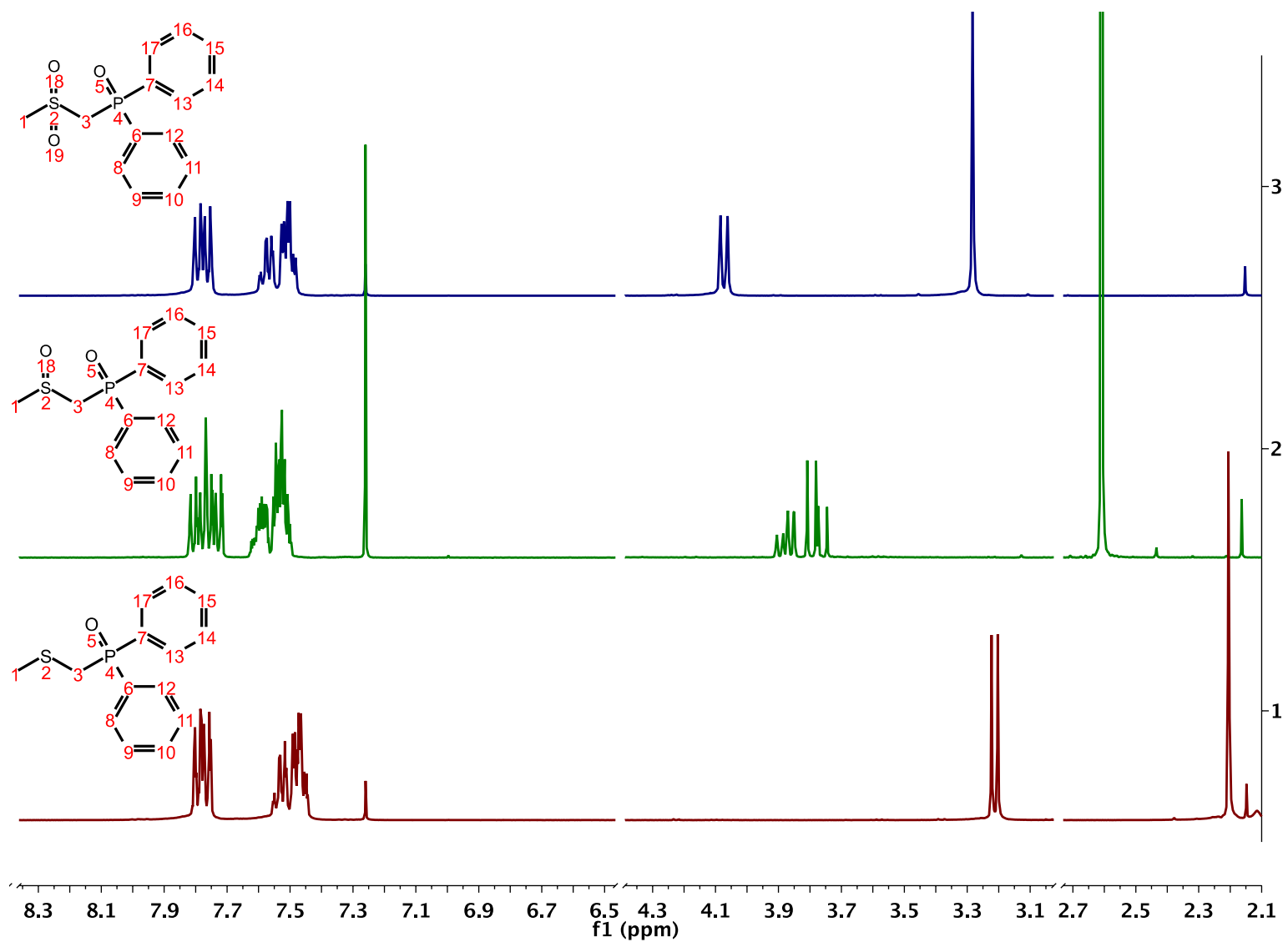




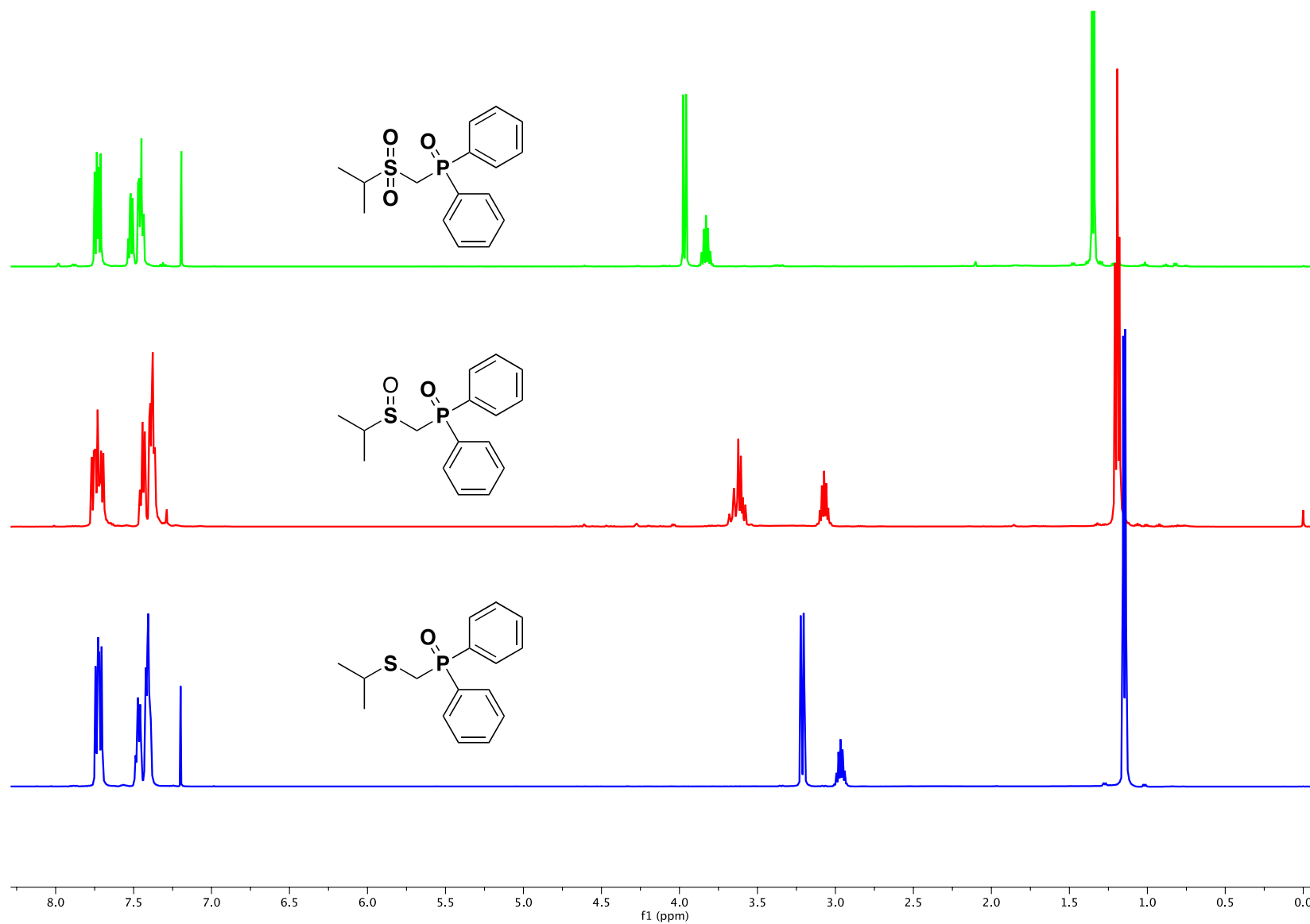
Espectro 1 de ^1H NMR a 400 MHz del compuesto **3** en CDCl_3 .



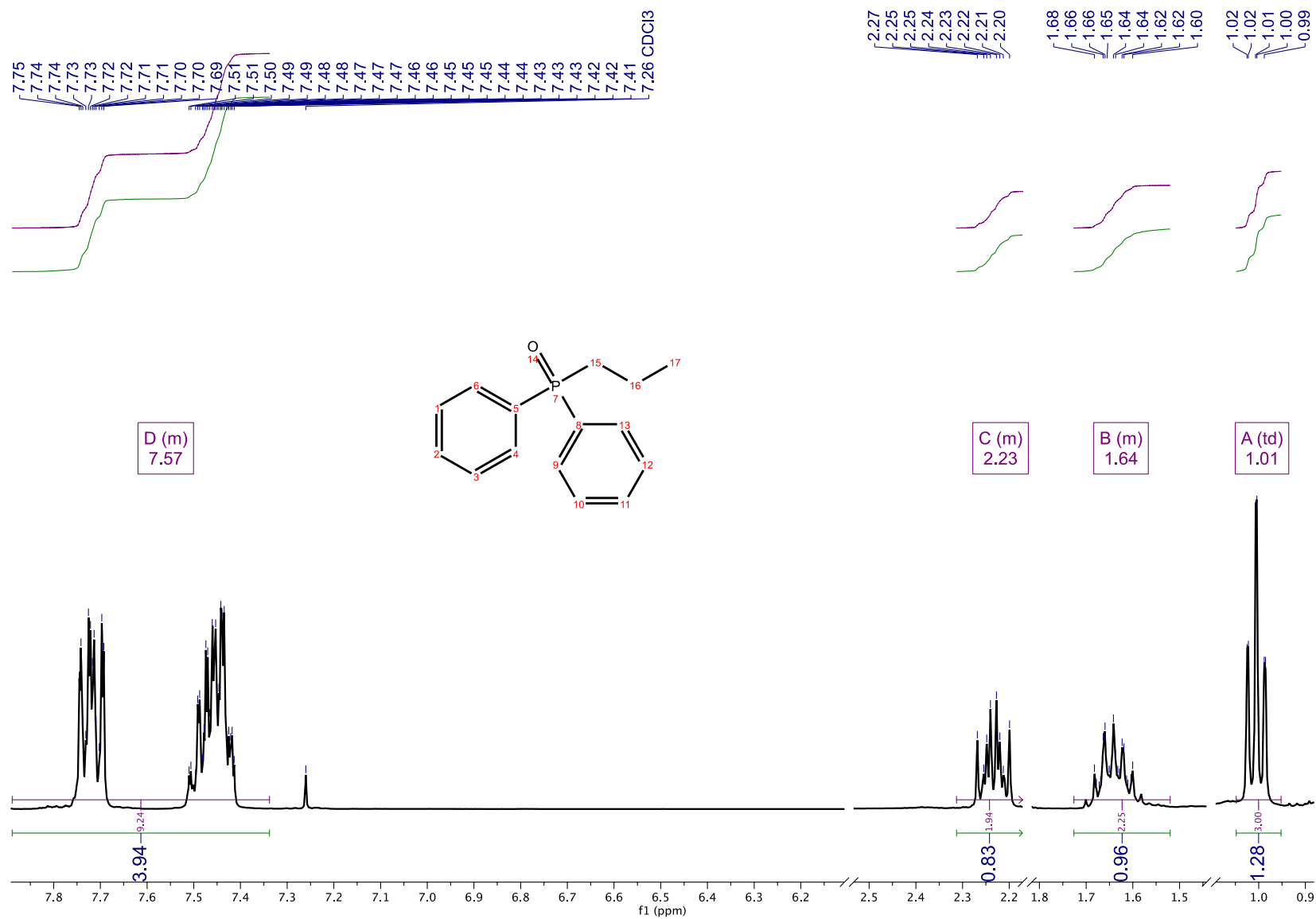
Espectro 2 de ^{13}C NMR a 100 MHz del compuesto **3** en CDCl_3 .



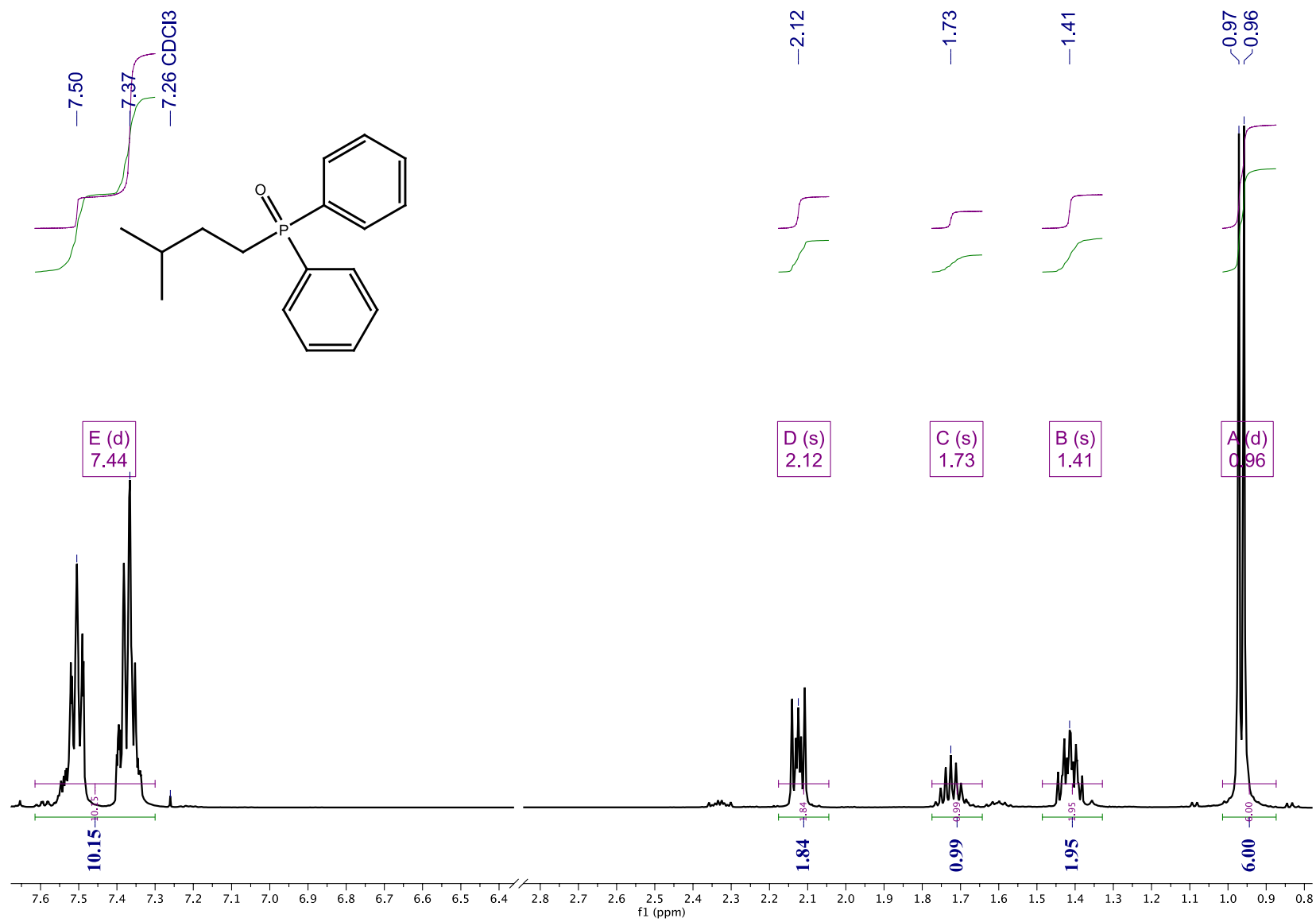
Espectro 3 de ^1H NMR a 300 MHz de los compuestos **3**, **5** y **8** en CDCl_3 .



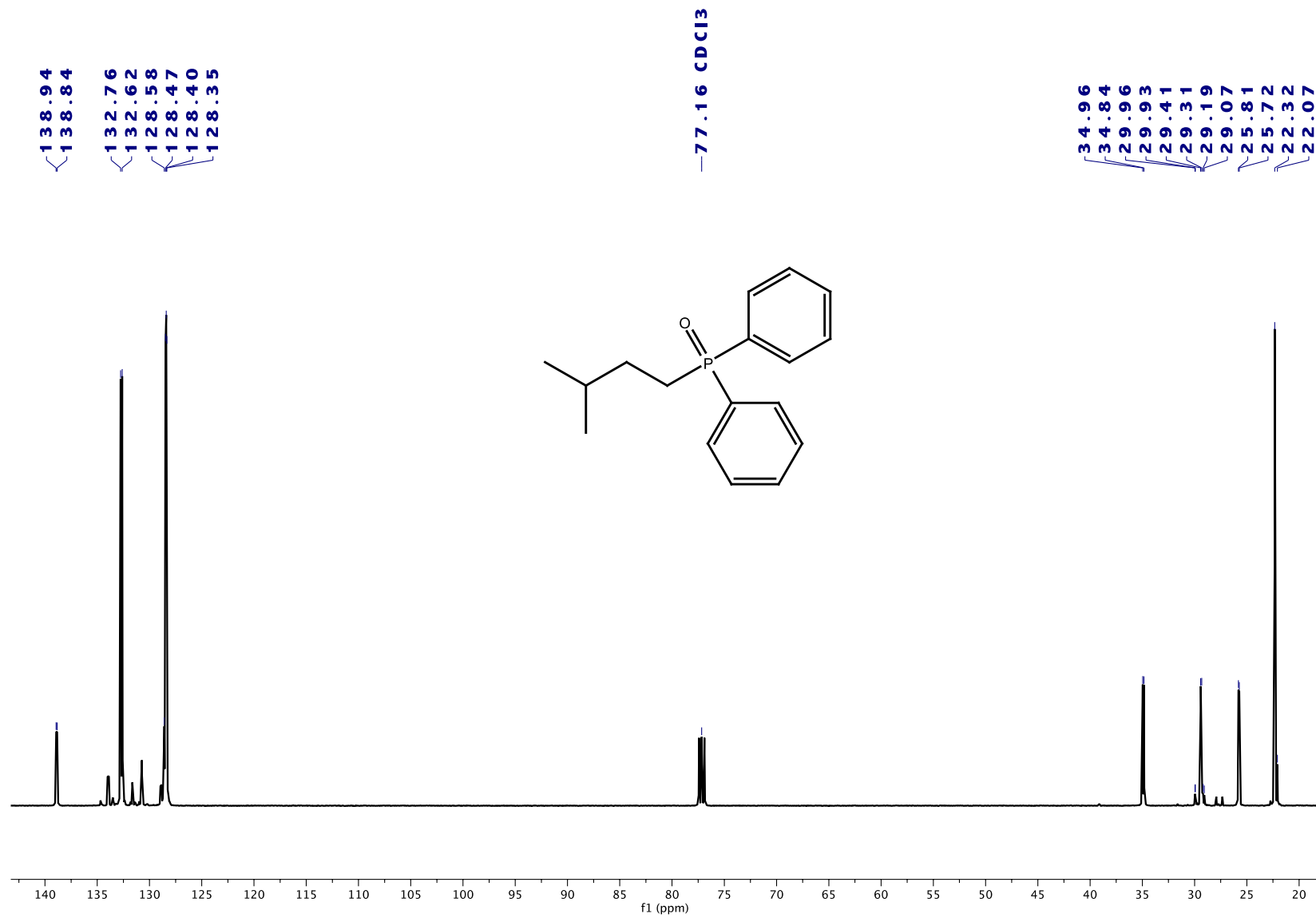
Espectro 4 de ^1H NMR a 400 MHz del sulfuro **4**, sulfóxido **6** y sulfona **8**.



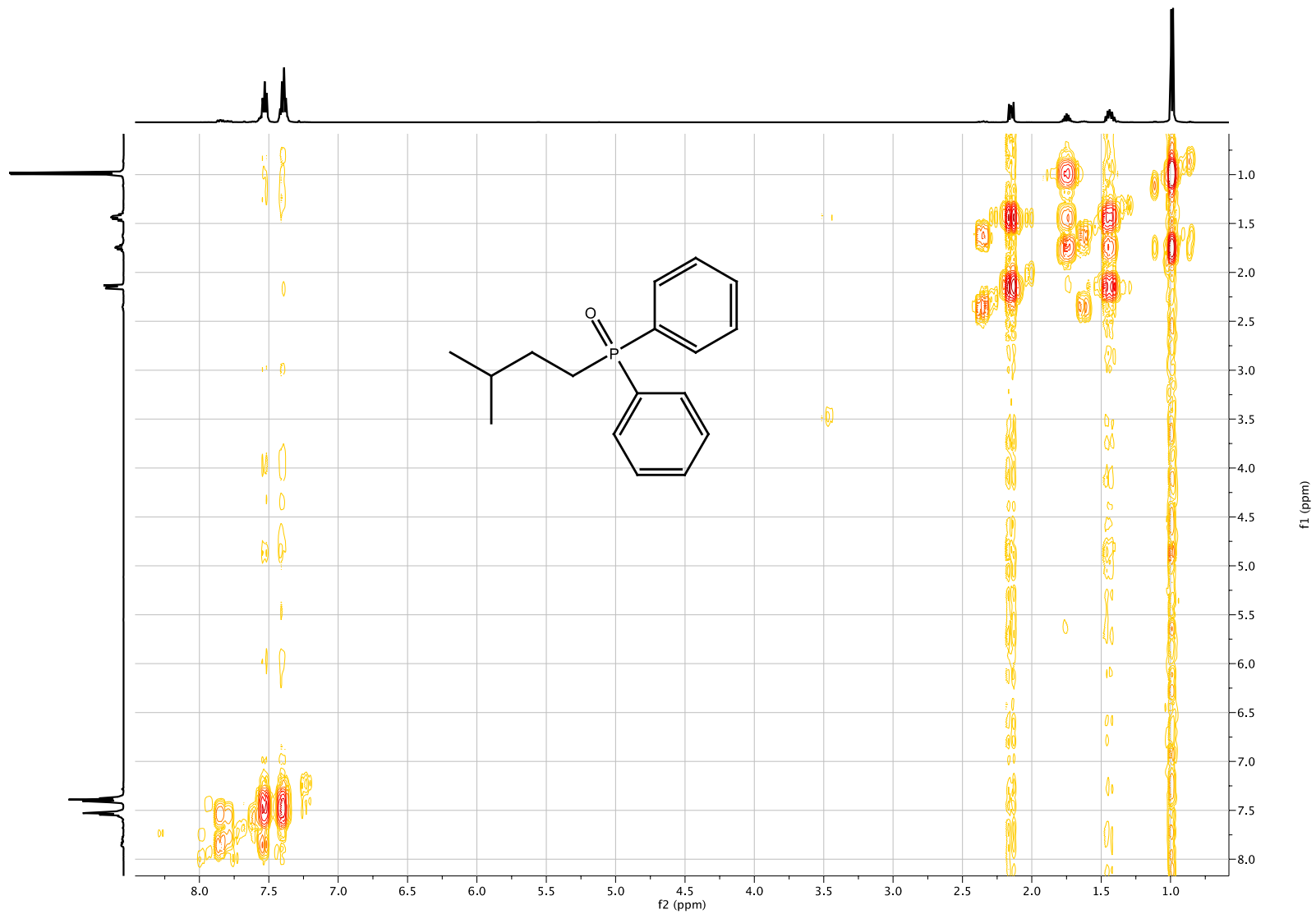
Espectro 5 de ^1H NMR a 400 MHz del compuesto **1** en CDCl_3 .



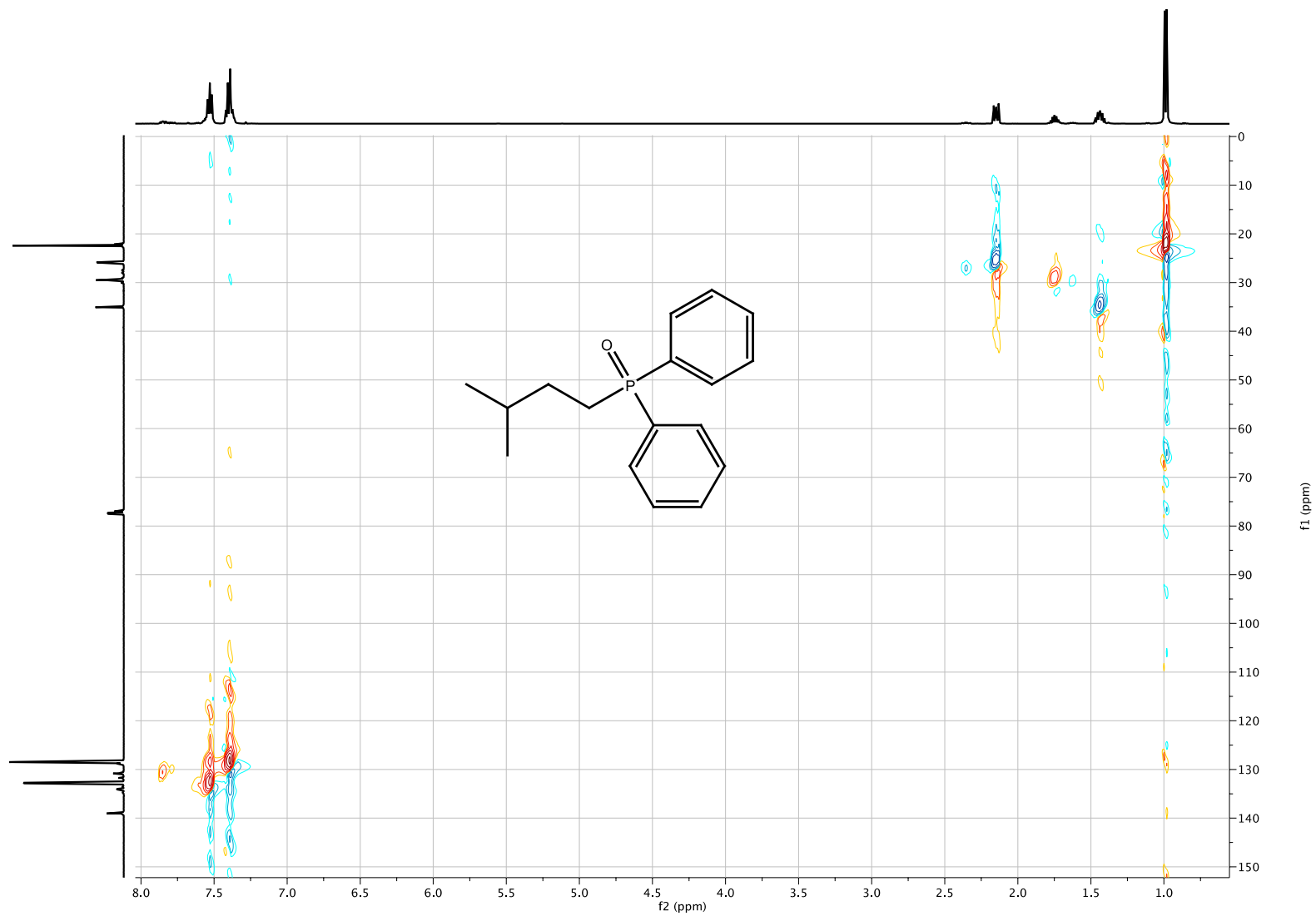
Espectro 6 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto **2** en CDCl_3 .



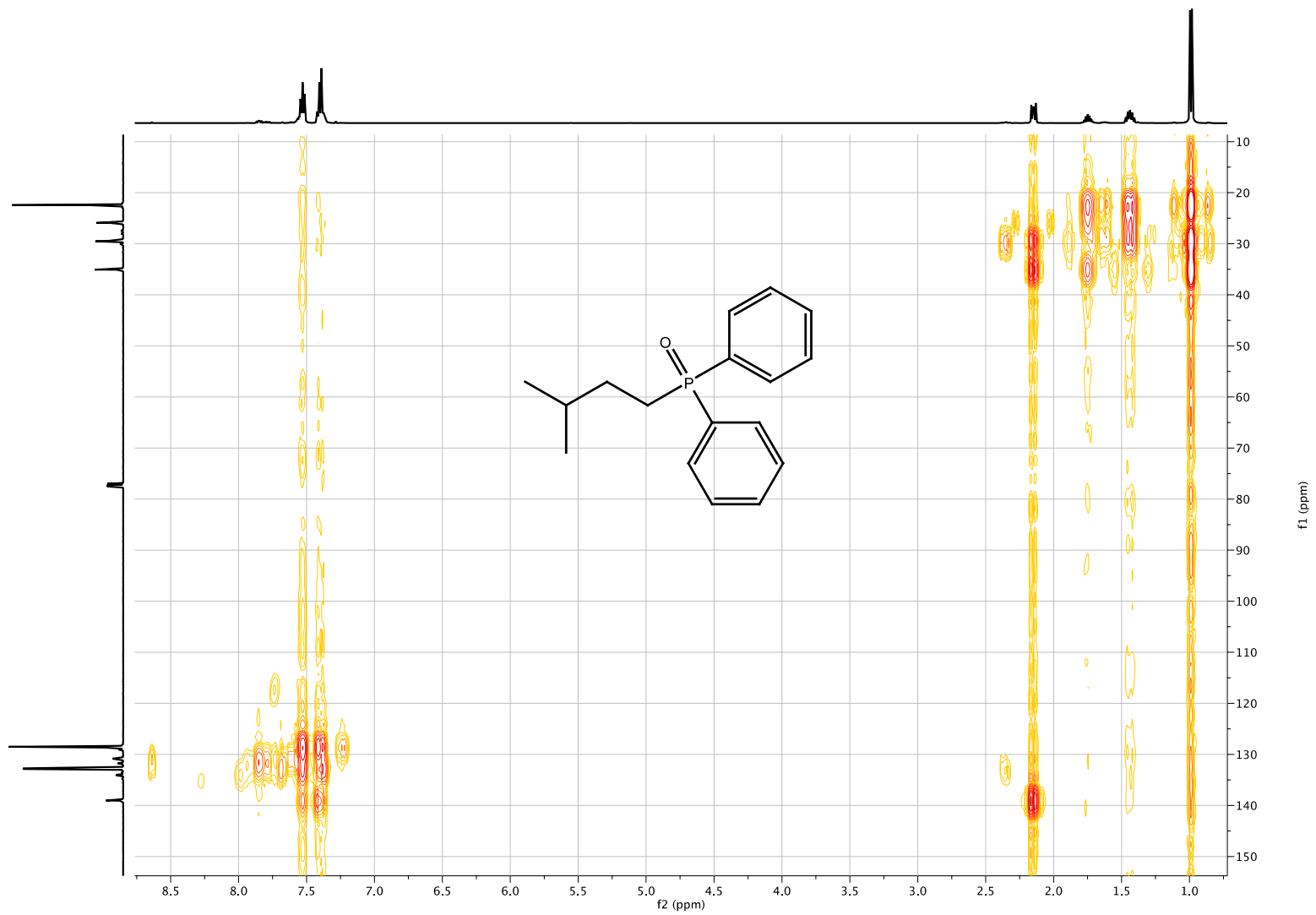
Espectro 7 de ¹³C NMR a 125 MHz del compuesto **2** en CDCl₃.



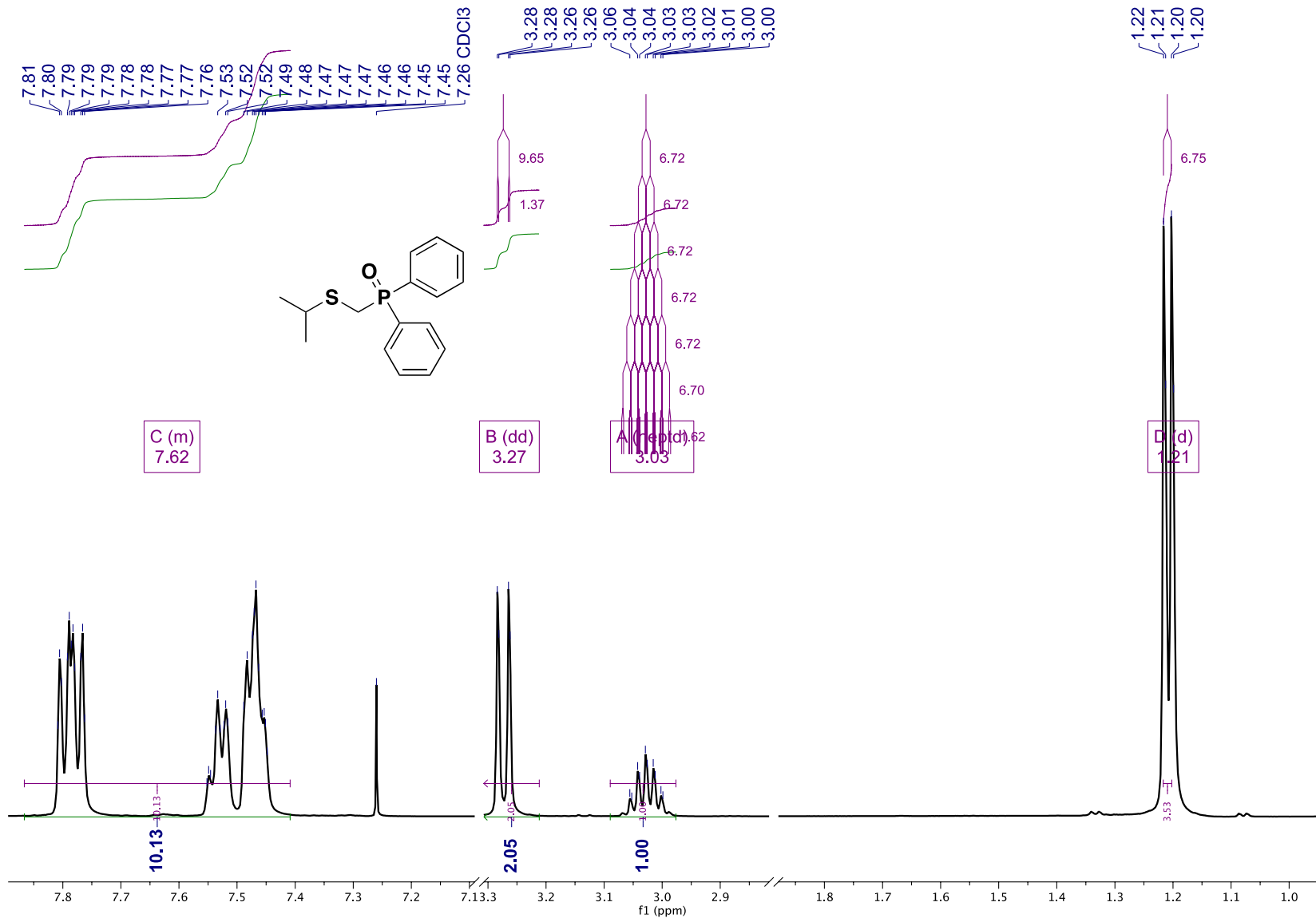
Espectro 8 de COSY a 500 MHz del compuesto **2** en CDCl₃.



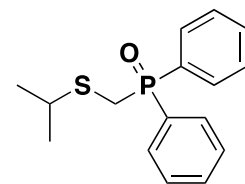
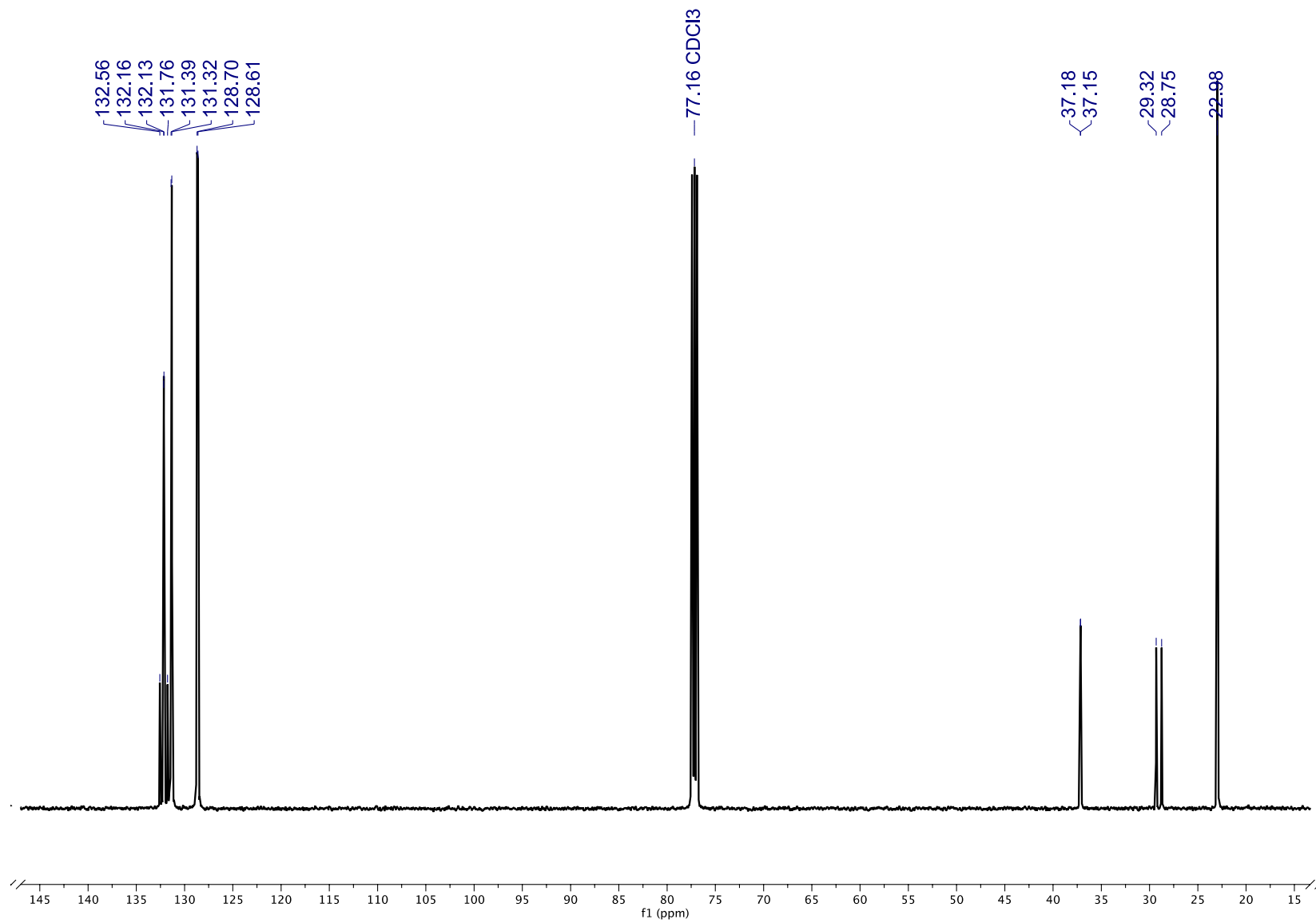
Espectro 9 de HSQC a 500 MHz del compuesto **2** en CDCl_3 .



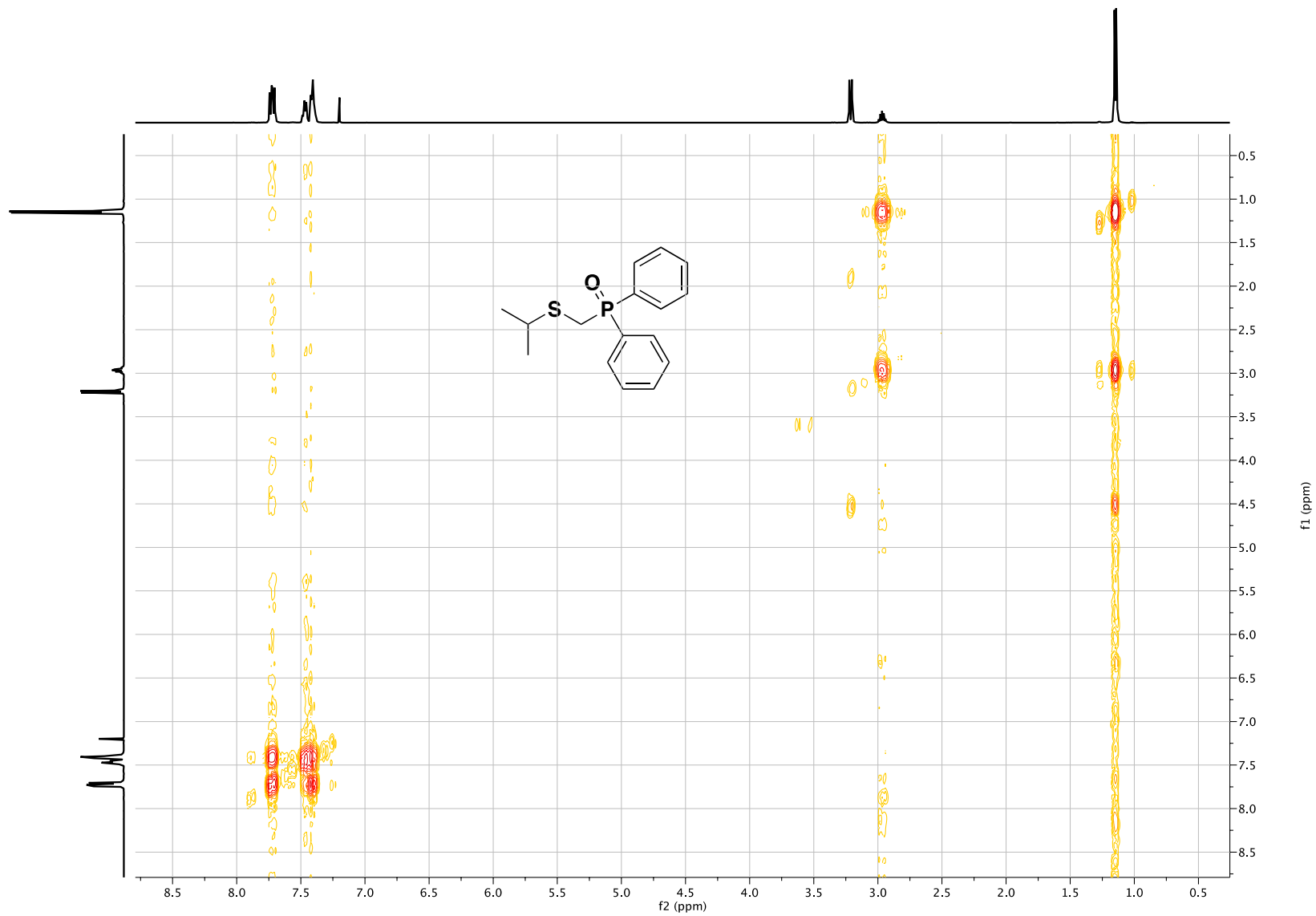
Espectro 10 de HMBC a 500 MHz del compuesto **2** en CDCl₃



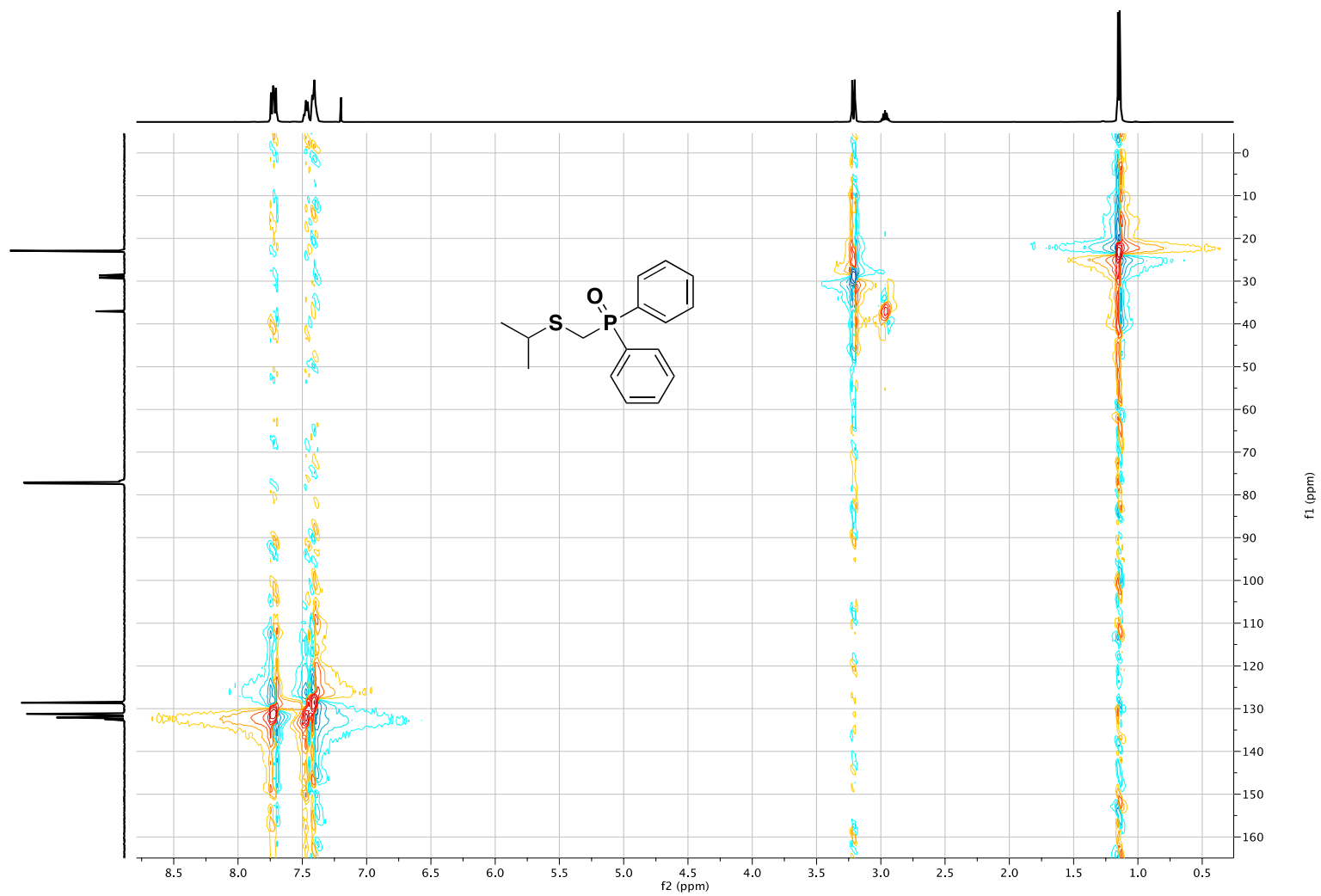
Espectro 11 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto **4** en CDCl_3 .



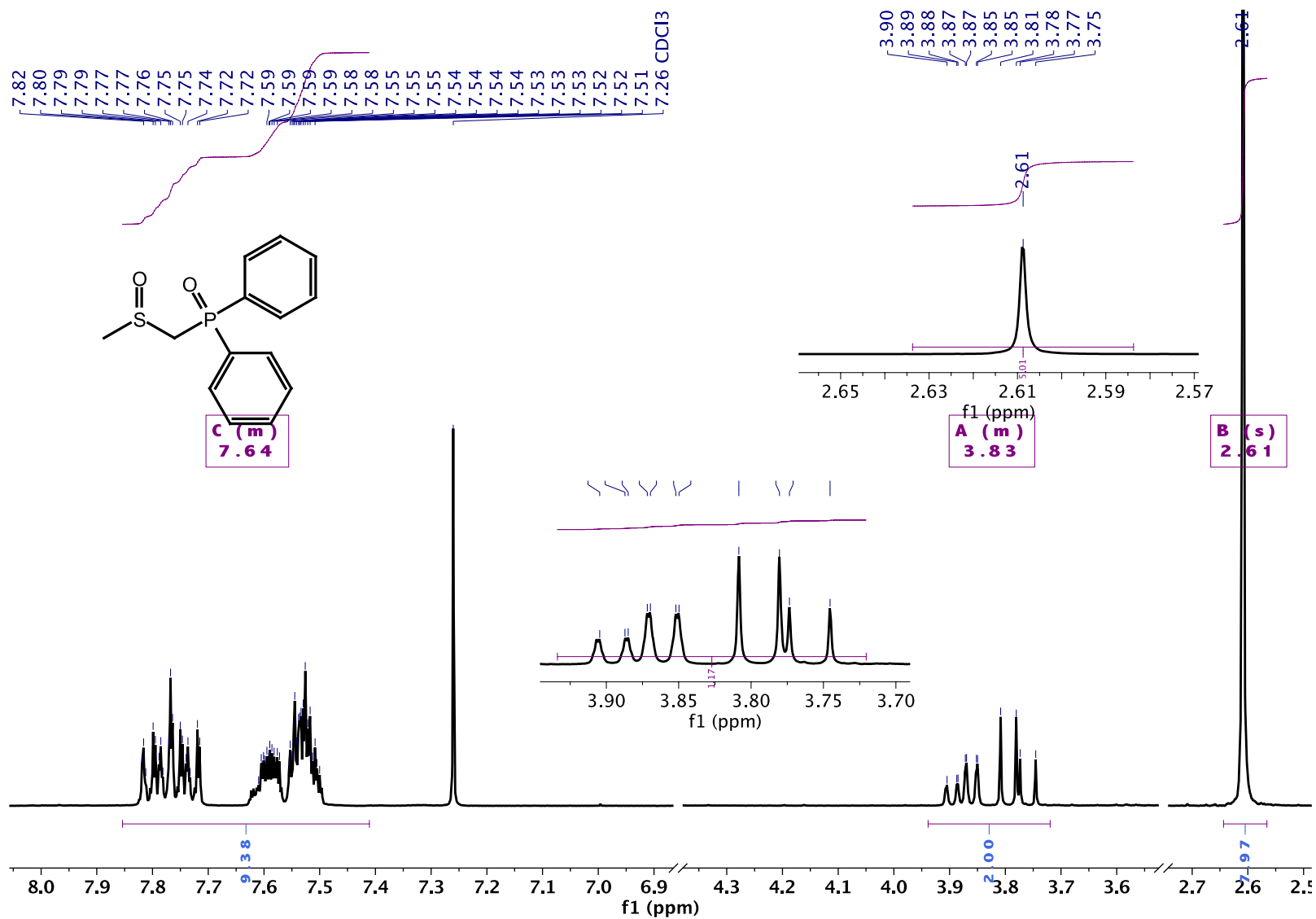
Espectro 12 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto **4** en CDCl_3 .



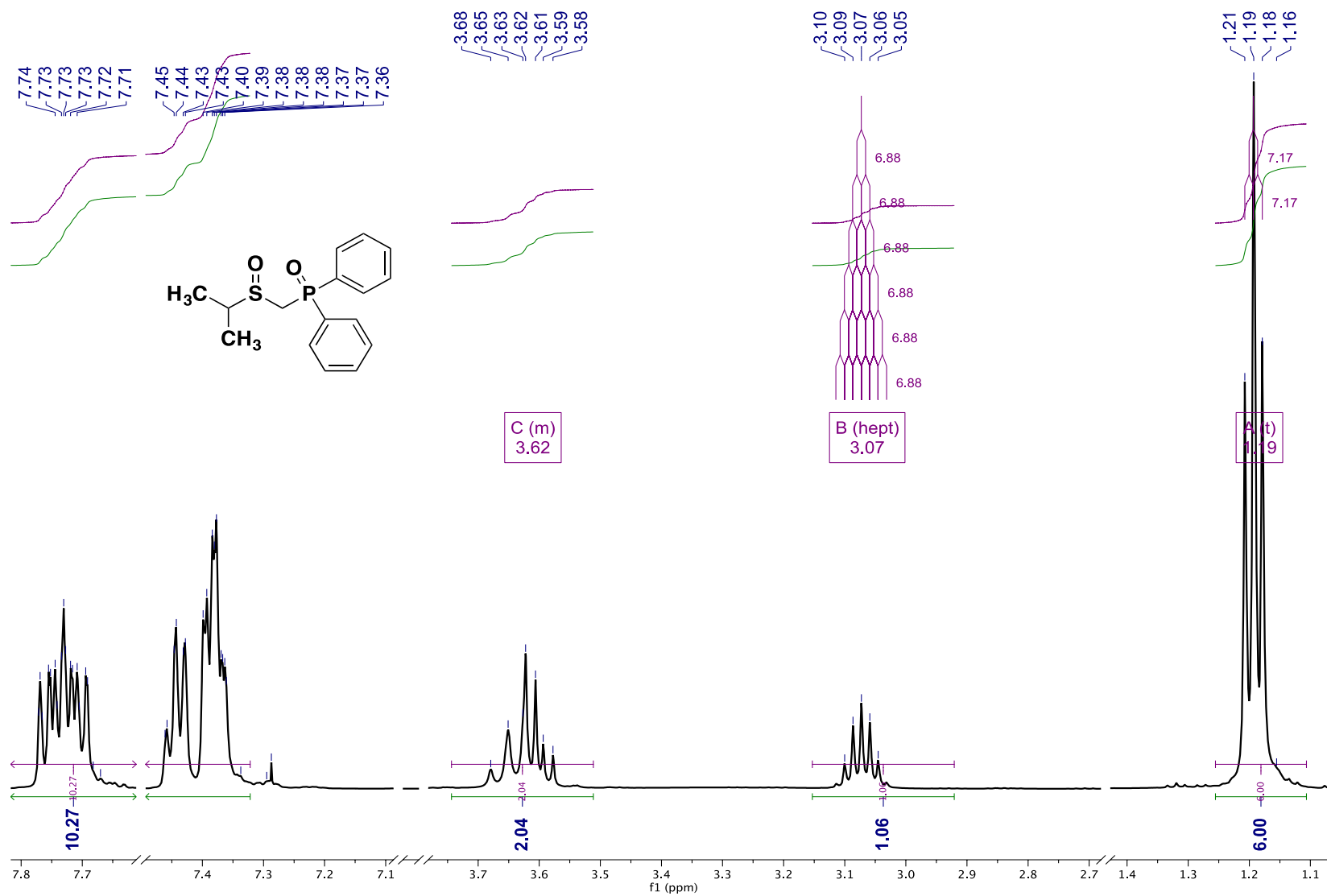
Espectro 13 de COSY a 500 MHz del compuesto **4** en CDCl_3 .



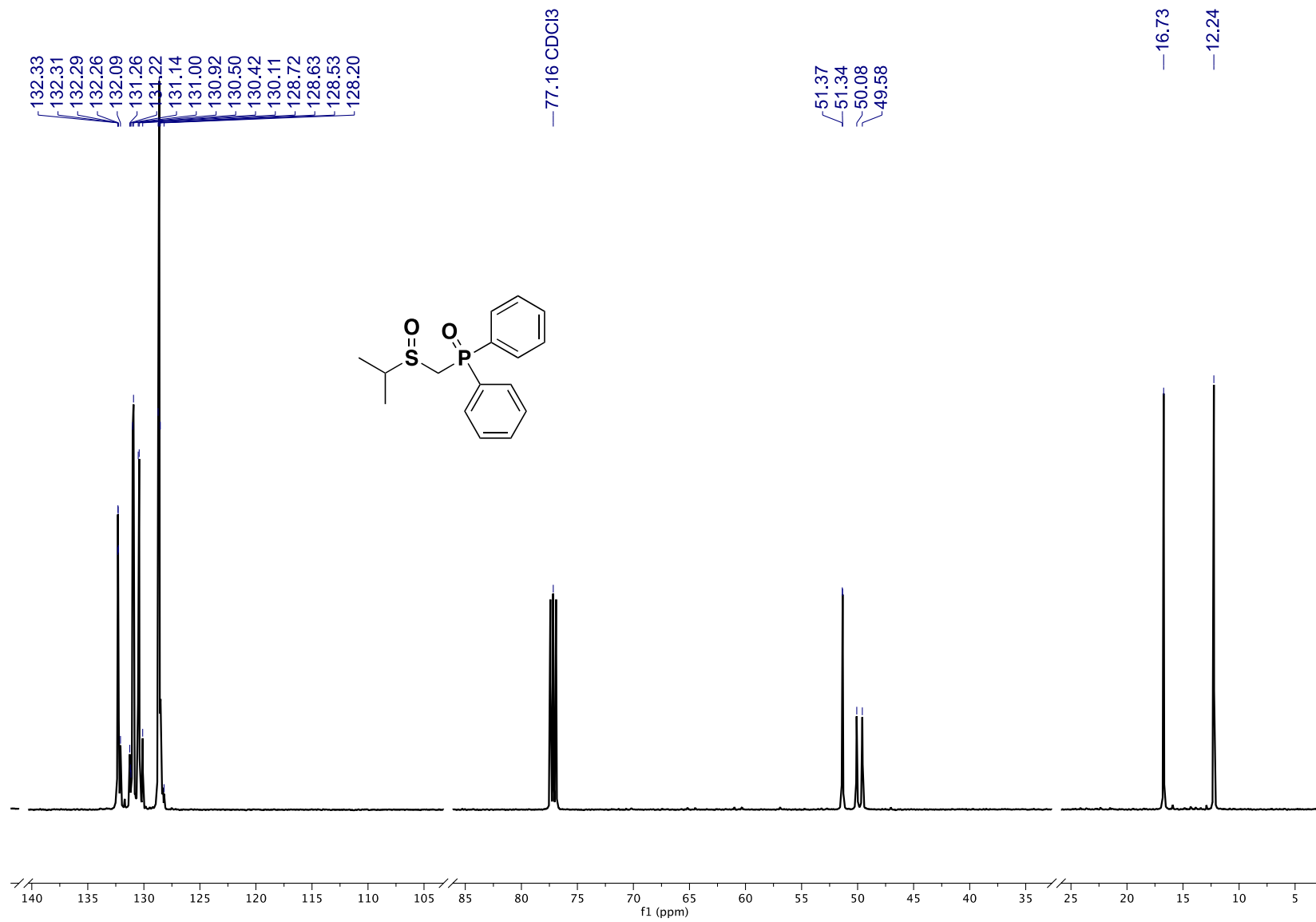
Espectro 14 de HSQC a 500 MHz del compuesto 4 en CDCl_3



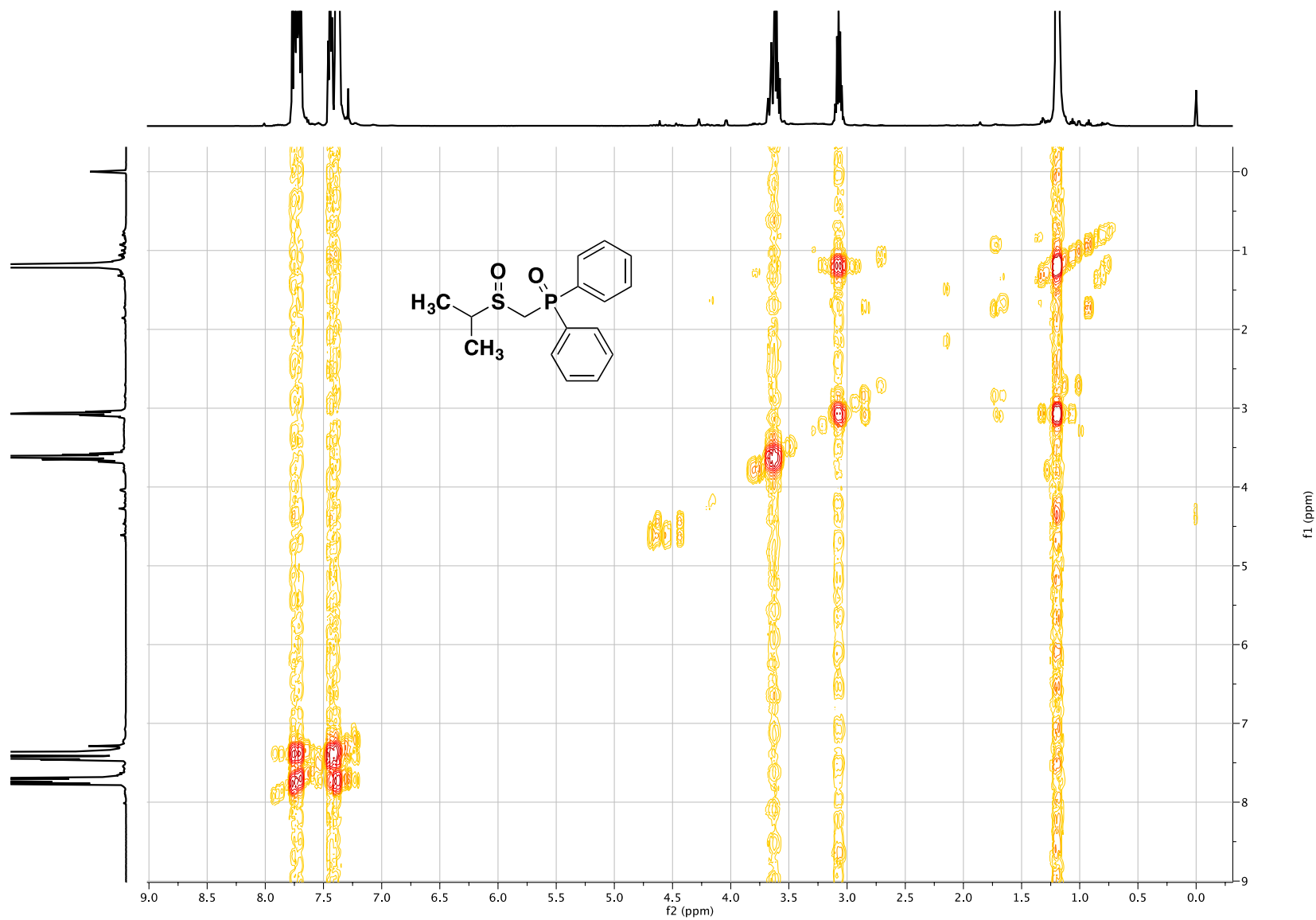
Espectro 15 de ¹H NMR a 300 MHz del compuesto **5** en CDCl₃.



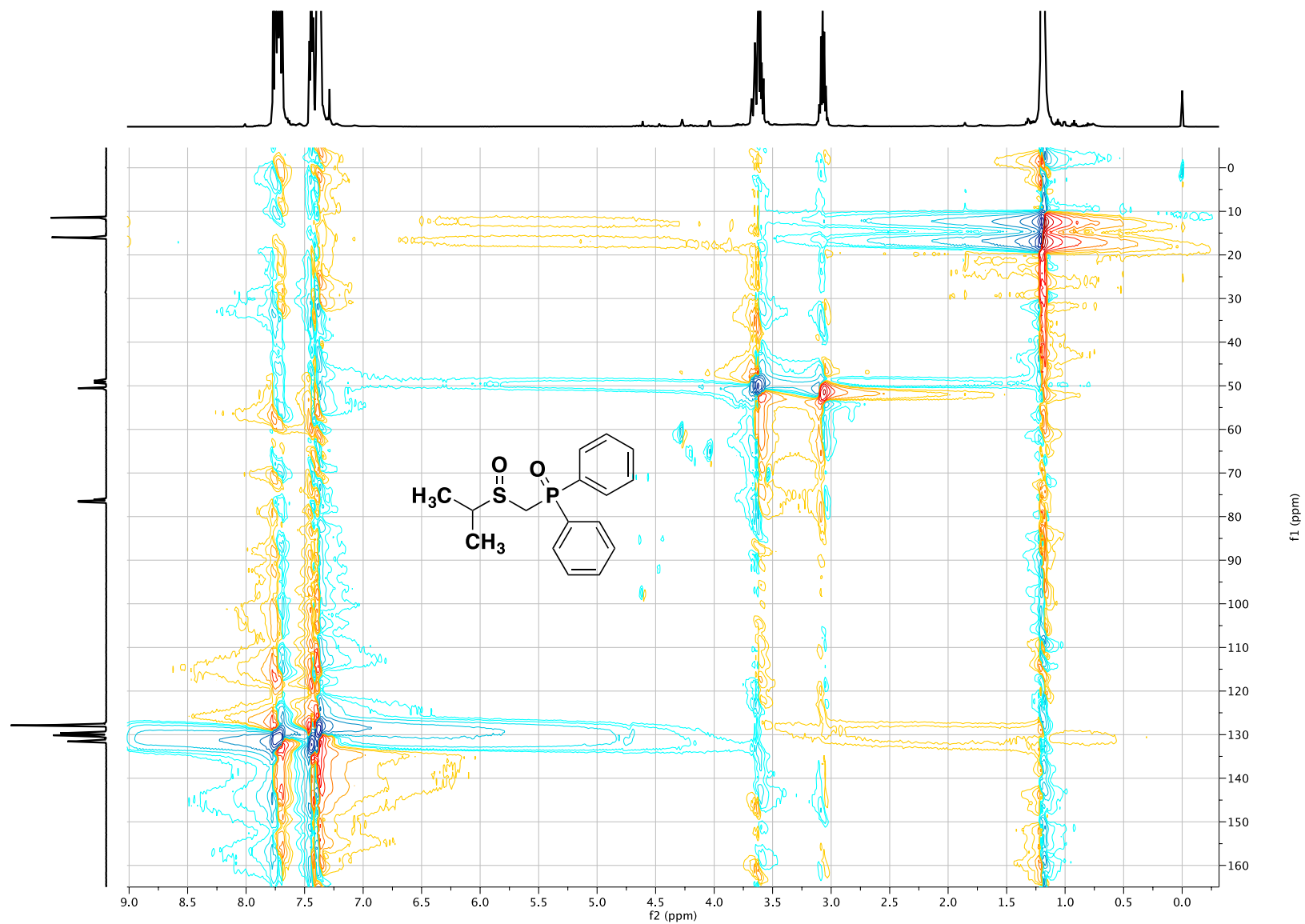
Espectro 16 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto **6** en CDCl_3 .



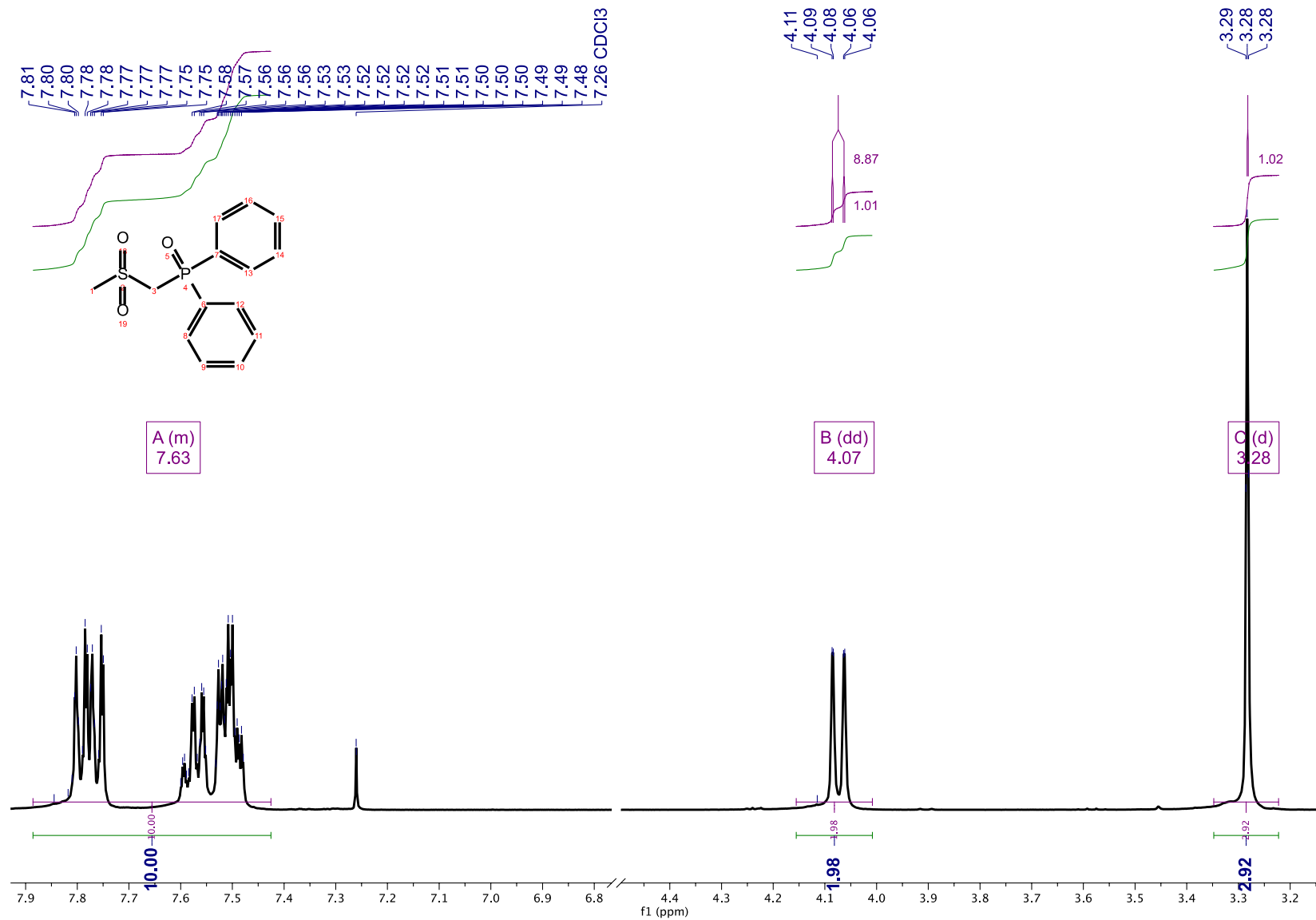
Espectro 17 de ¹³C NMR a 125 MHz del compuesto **6** en CDCl₃.



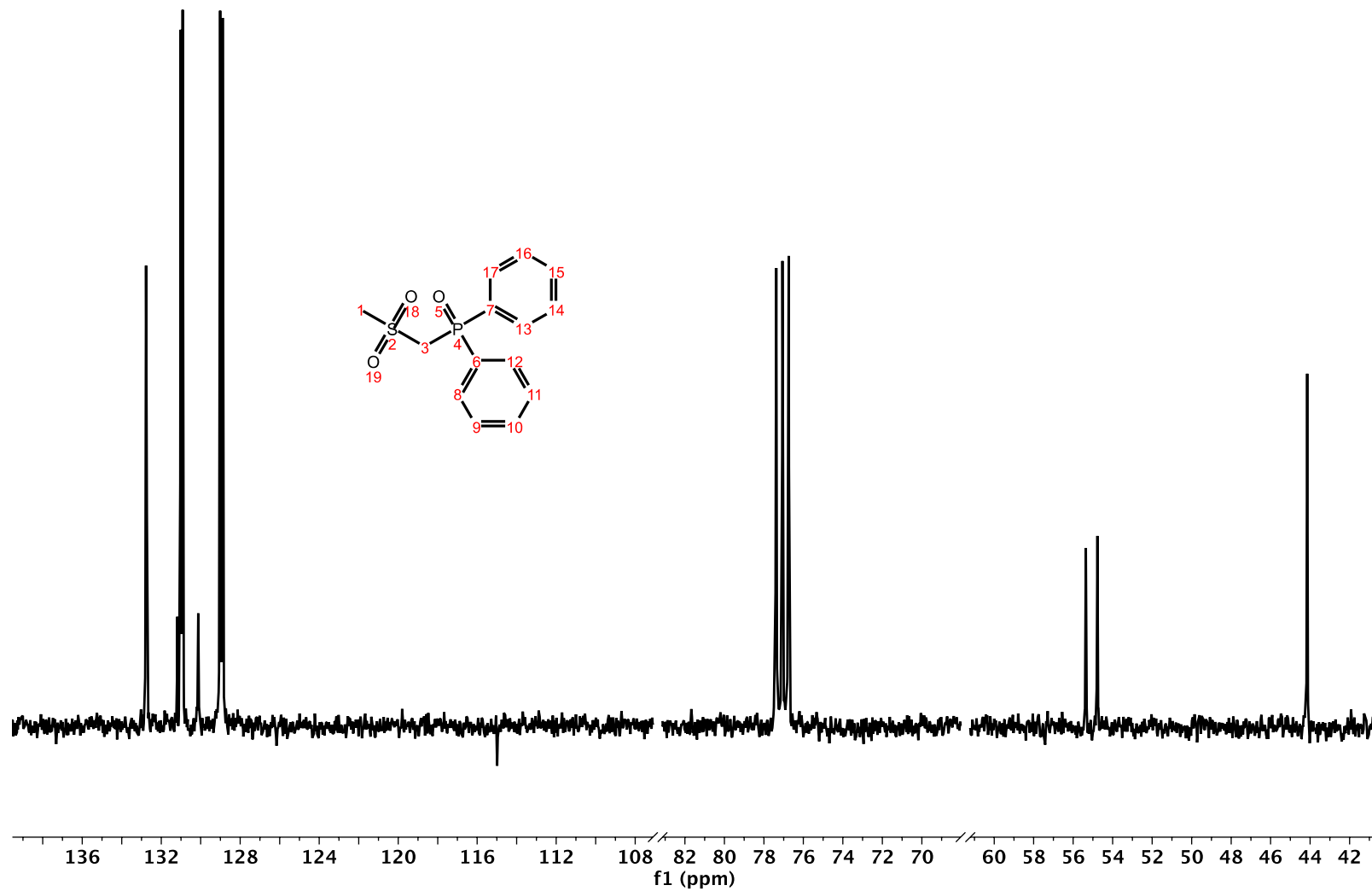
Espectro 18 de COSY a 500 MHz del compuesto **6** en CDCl_3 .



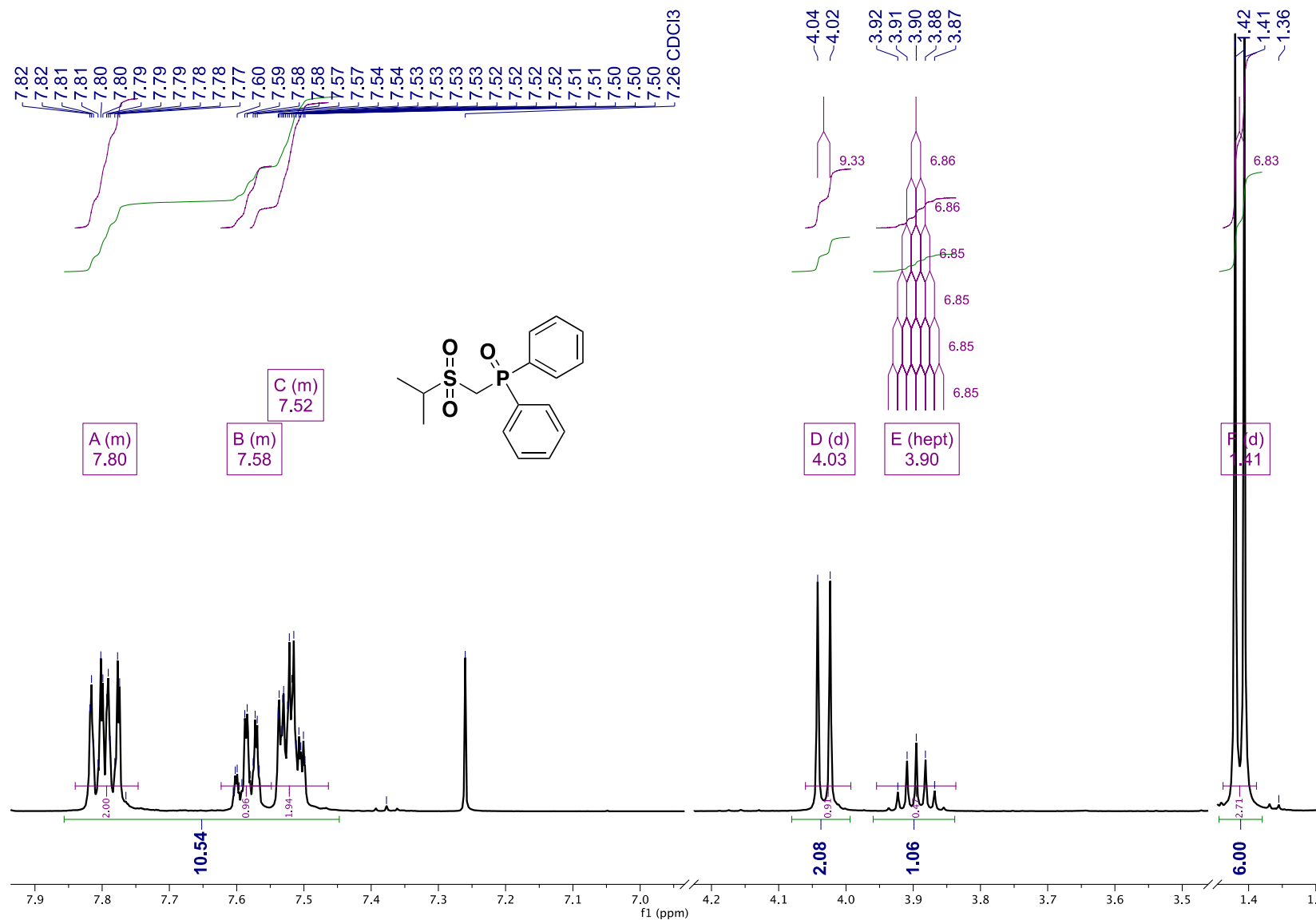
Espectro 19 de HSQC a 500 MHz del compuesto (4) en CDCl_3



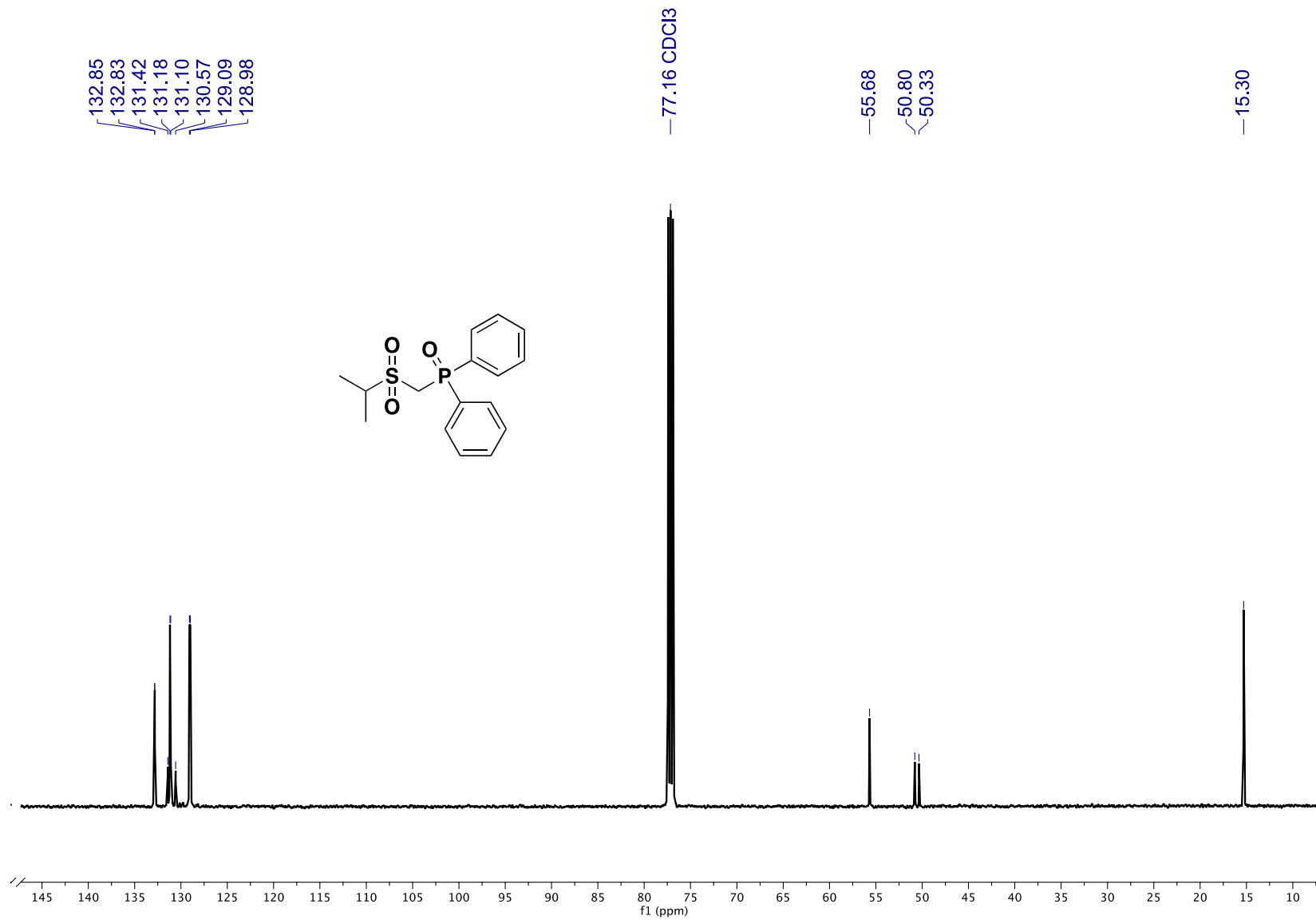
Espectro 20. de ¹H NMR a 300 MHz del compuesto 7 en CDCl₃



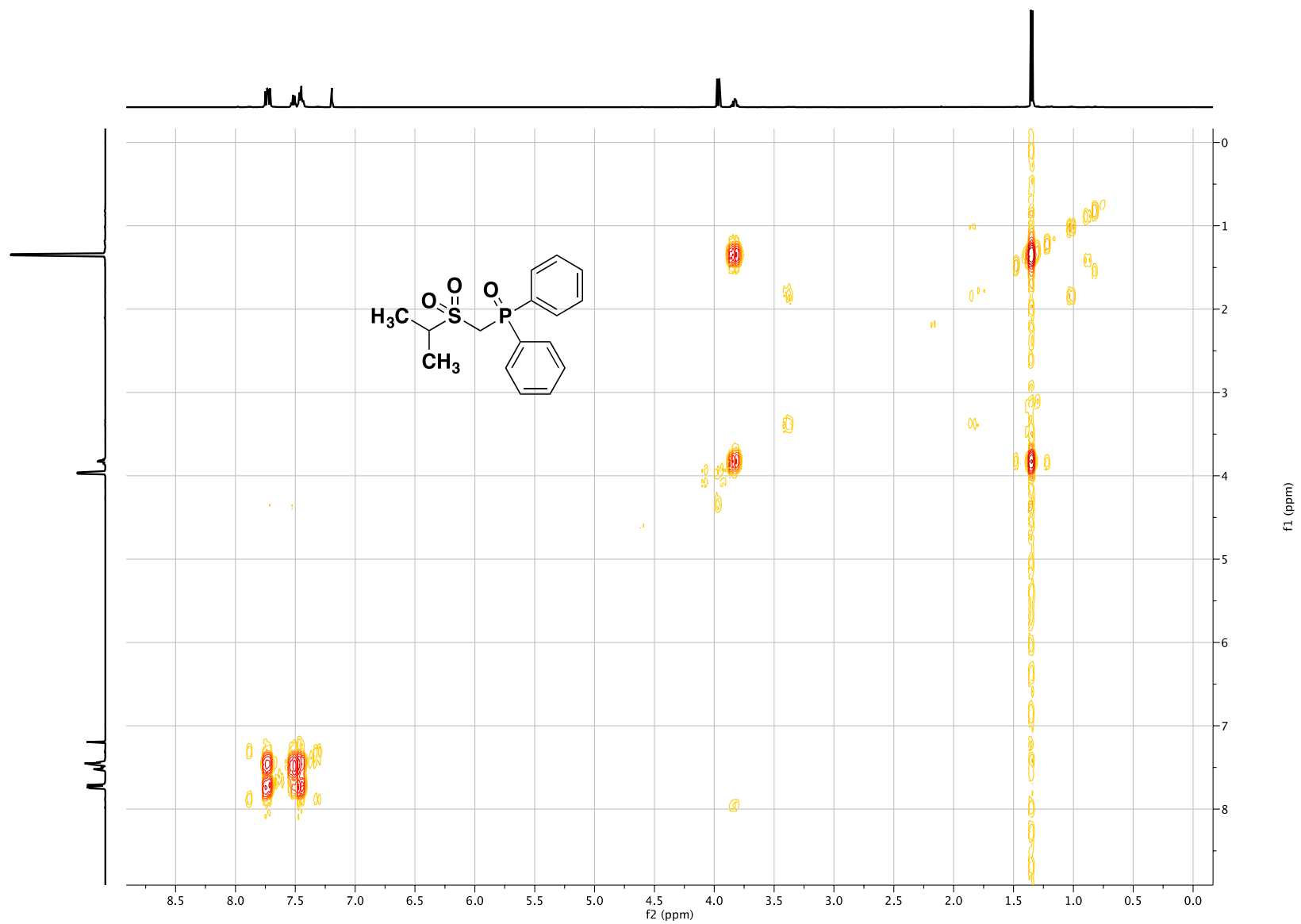
Espectro 21 de ^{13}C NMR a 75 MHz del compuesto 7 en CDCl_3



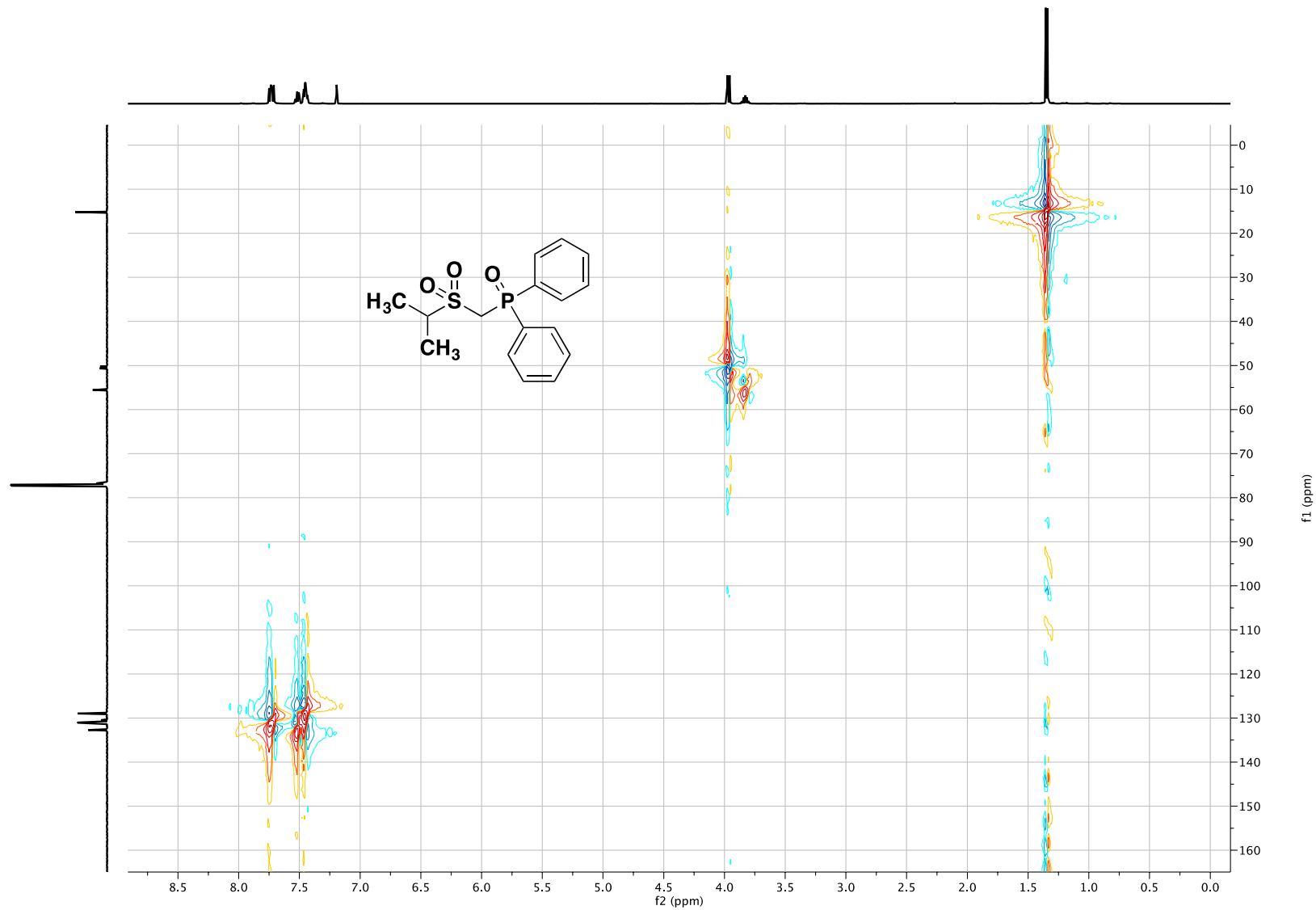
Espectro 22 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto **8** en CDCl_3 .



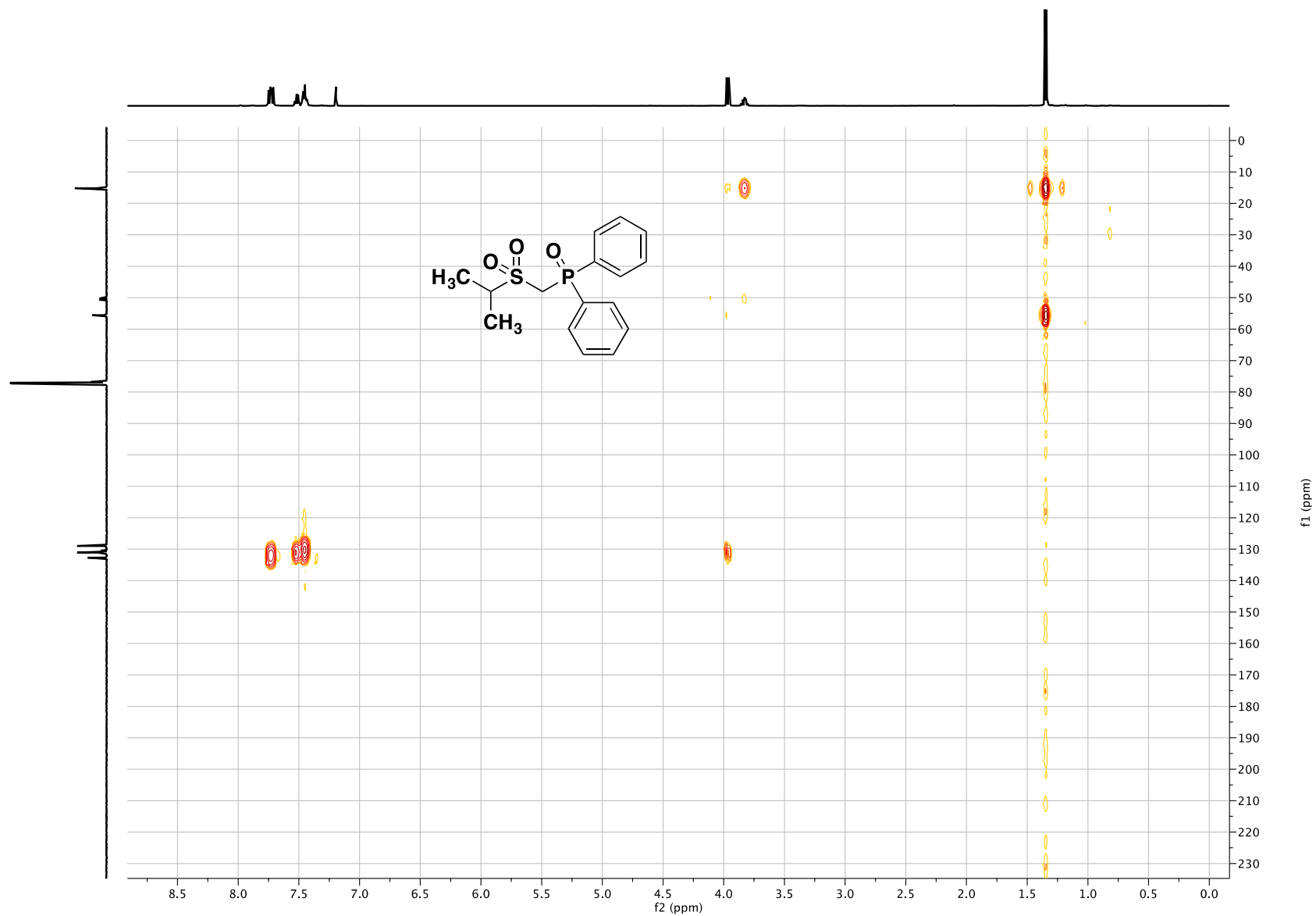
Espectro 23 de ¹³C NMR a 125 MHz del compuesto **8** en CDCl₃



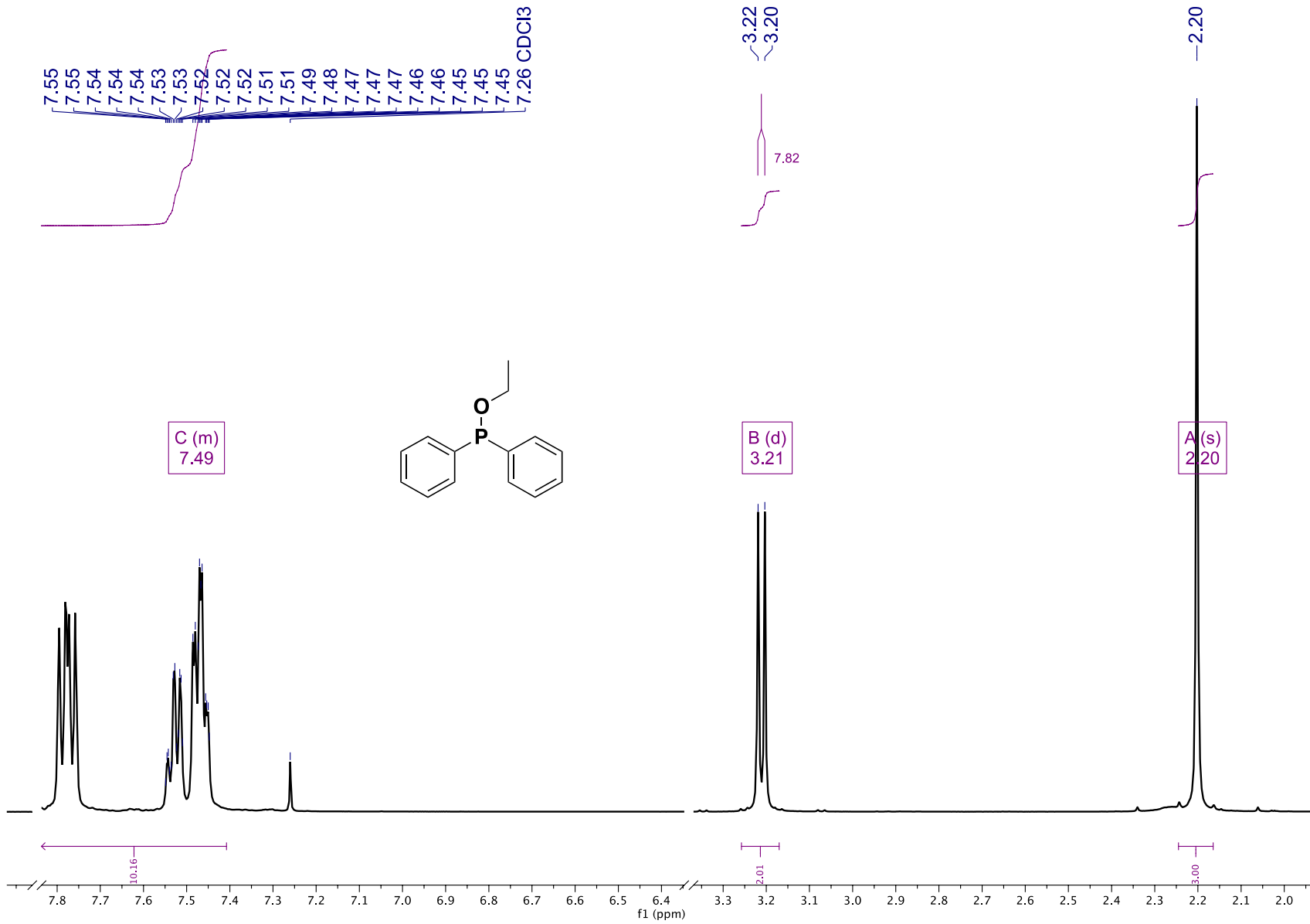
Espectro 24 de COSY a 500 MHz del compuesto **8** en CDCl₃



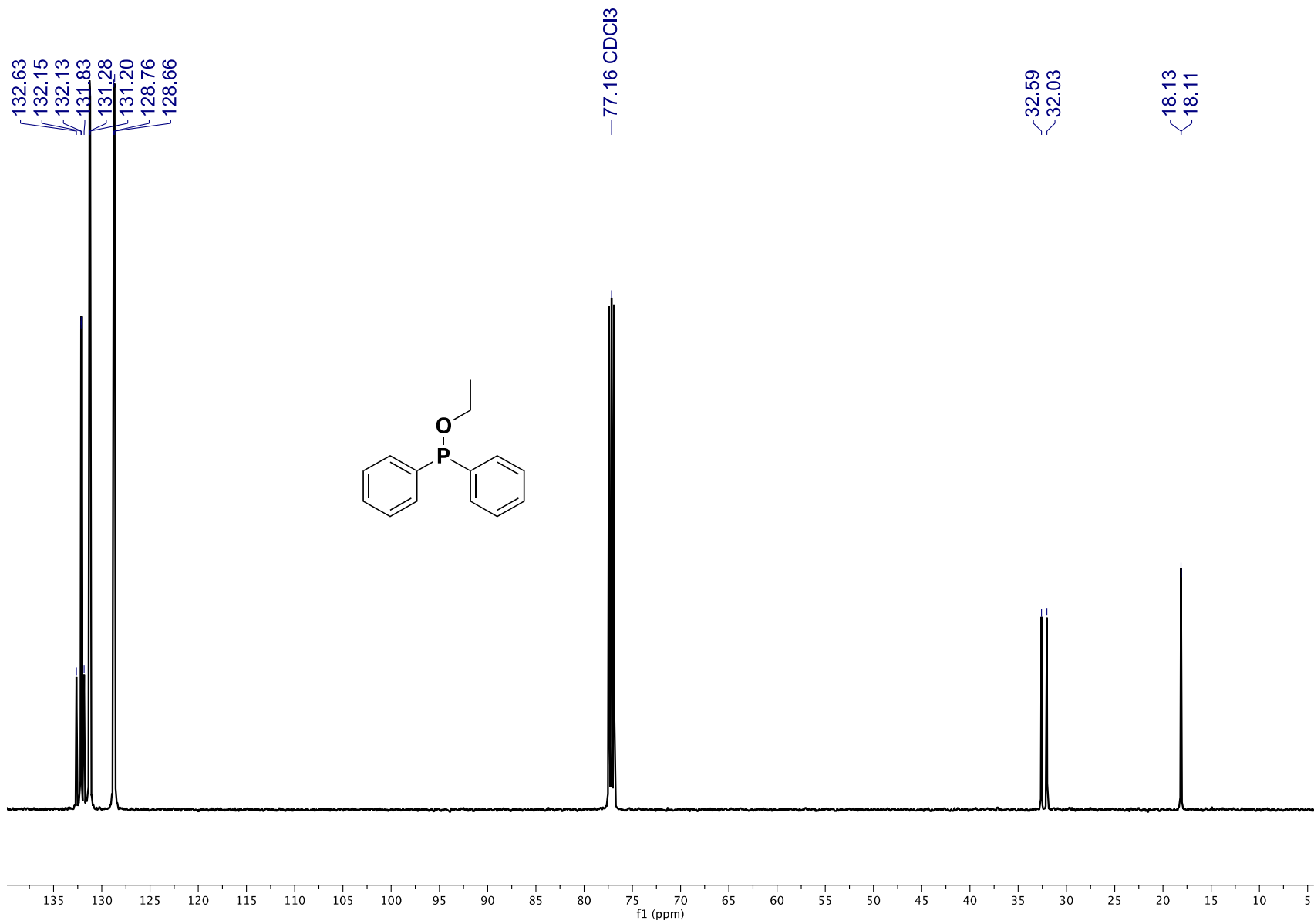
Espectro 25 de HSQC a 500 MHz del compuesto **8** en CDCl_3



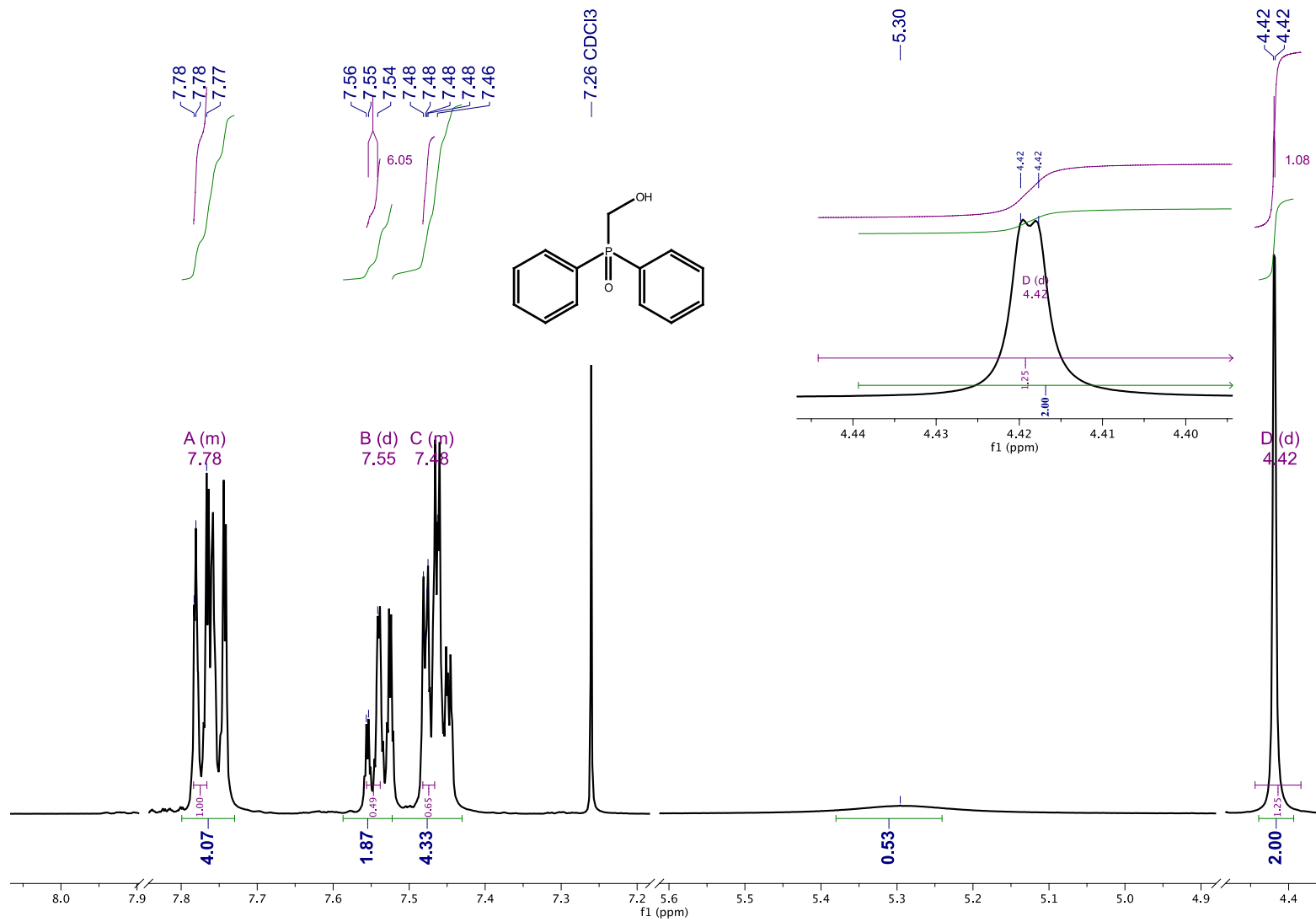
Espectro 26 de HMBC a 500 MHz del compuesto **8** en CDC



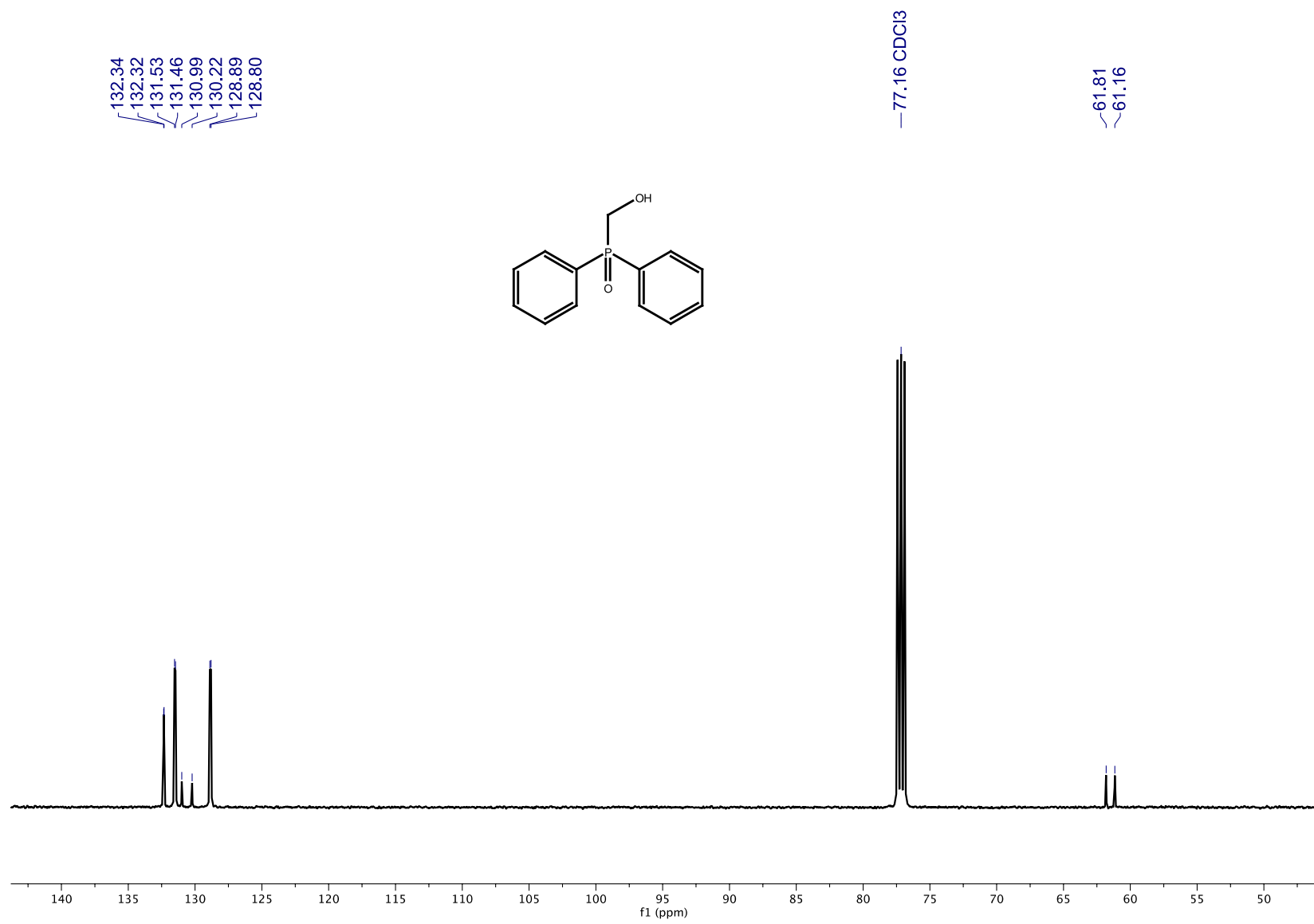
Espectro 27 de ¹H NMR a 500 MHz del compuesto **9** en CDCl₃.



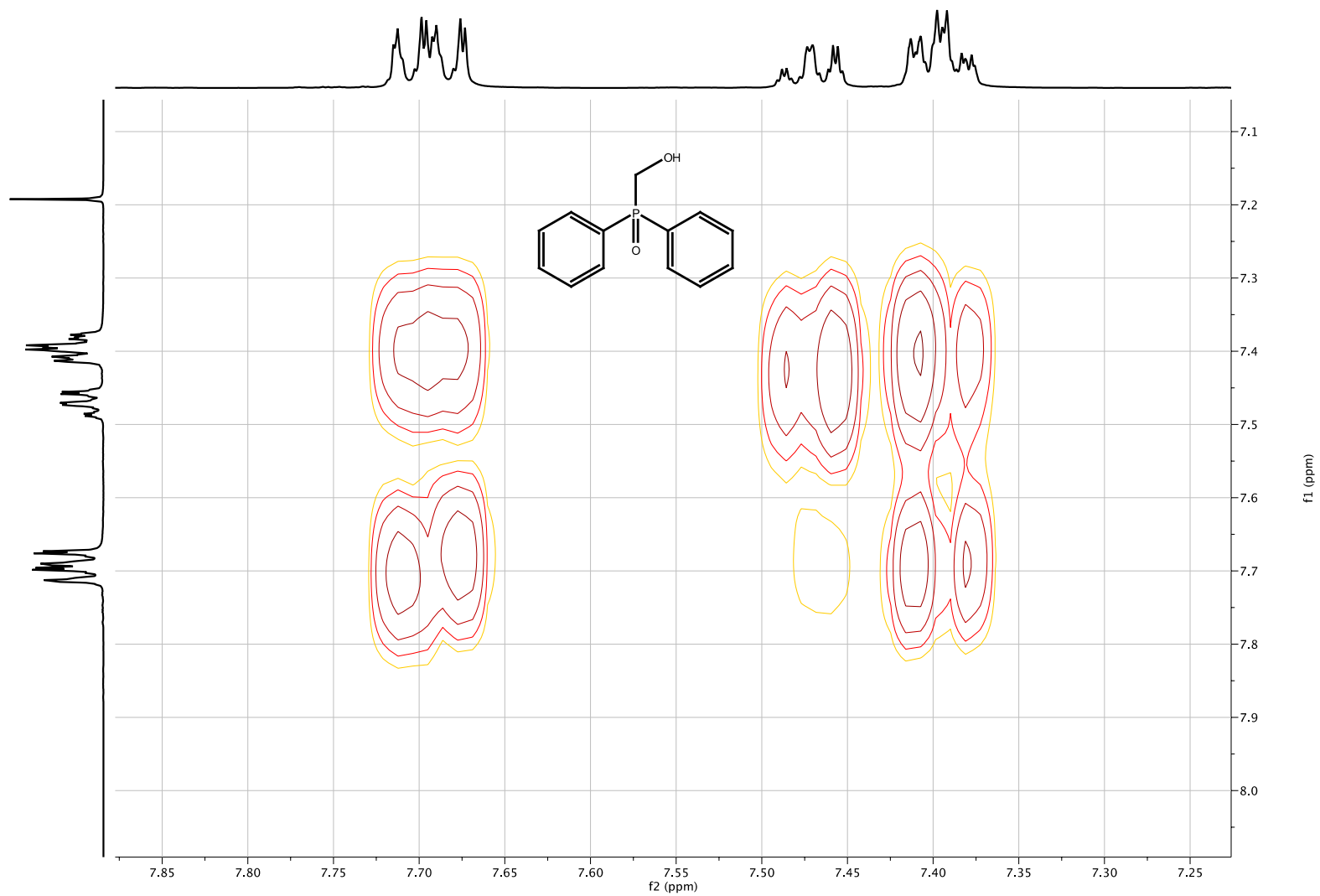
Espectro 28 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto **9** en CDCl_3 .



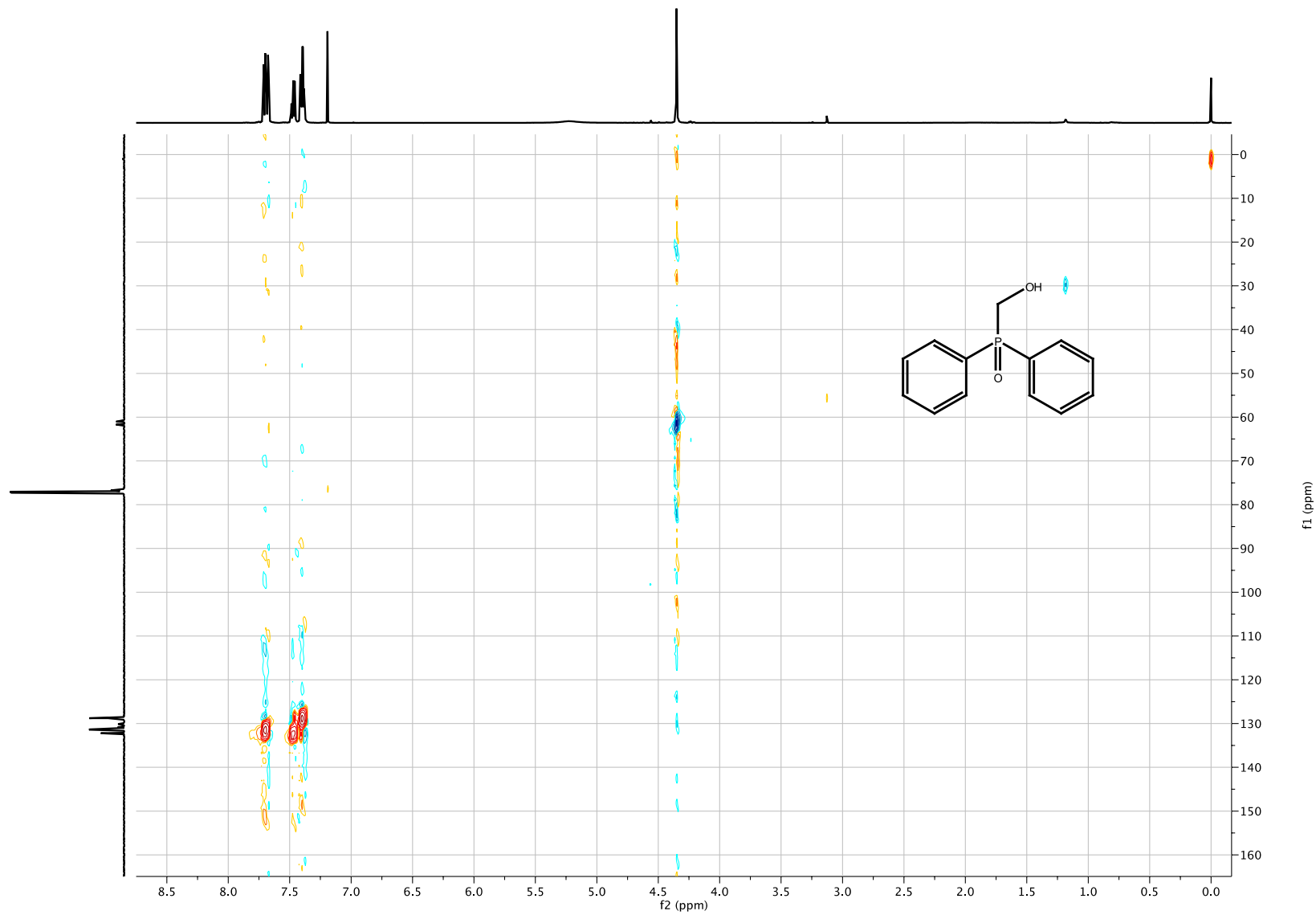
Espectro 29 de ¹H NMR a 500 MHz del compuesto **10** en CDCl₃



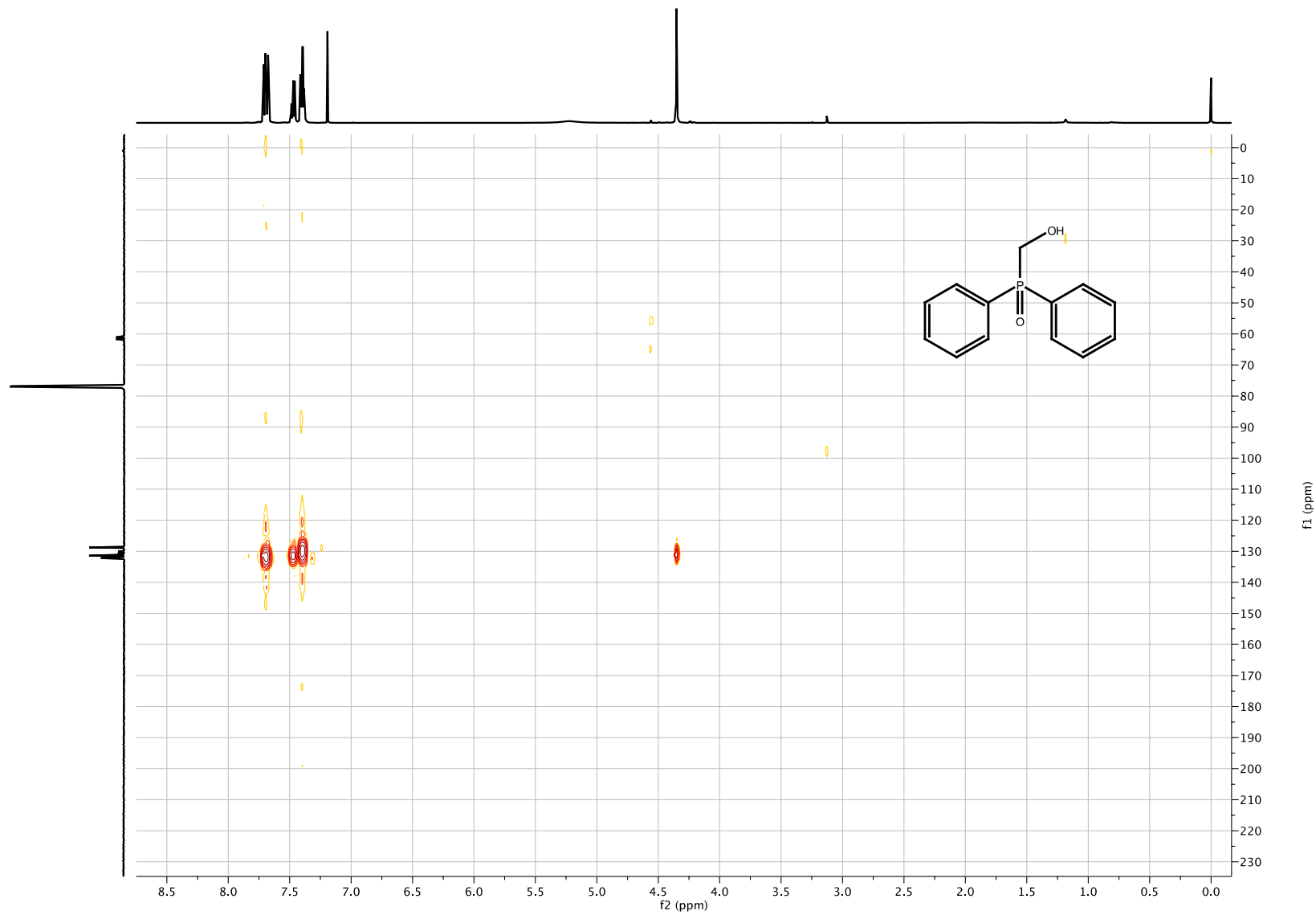
Espectro 30 de ^{13}C NMR a 125 MHz del compuesto 10 en CDCl_3



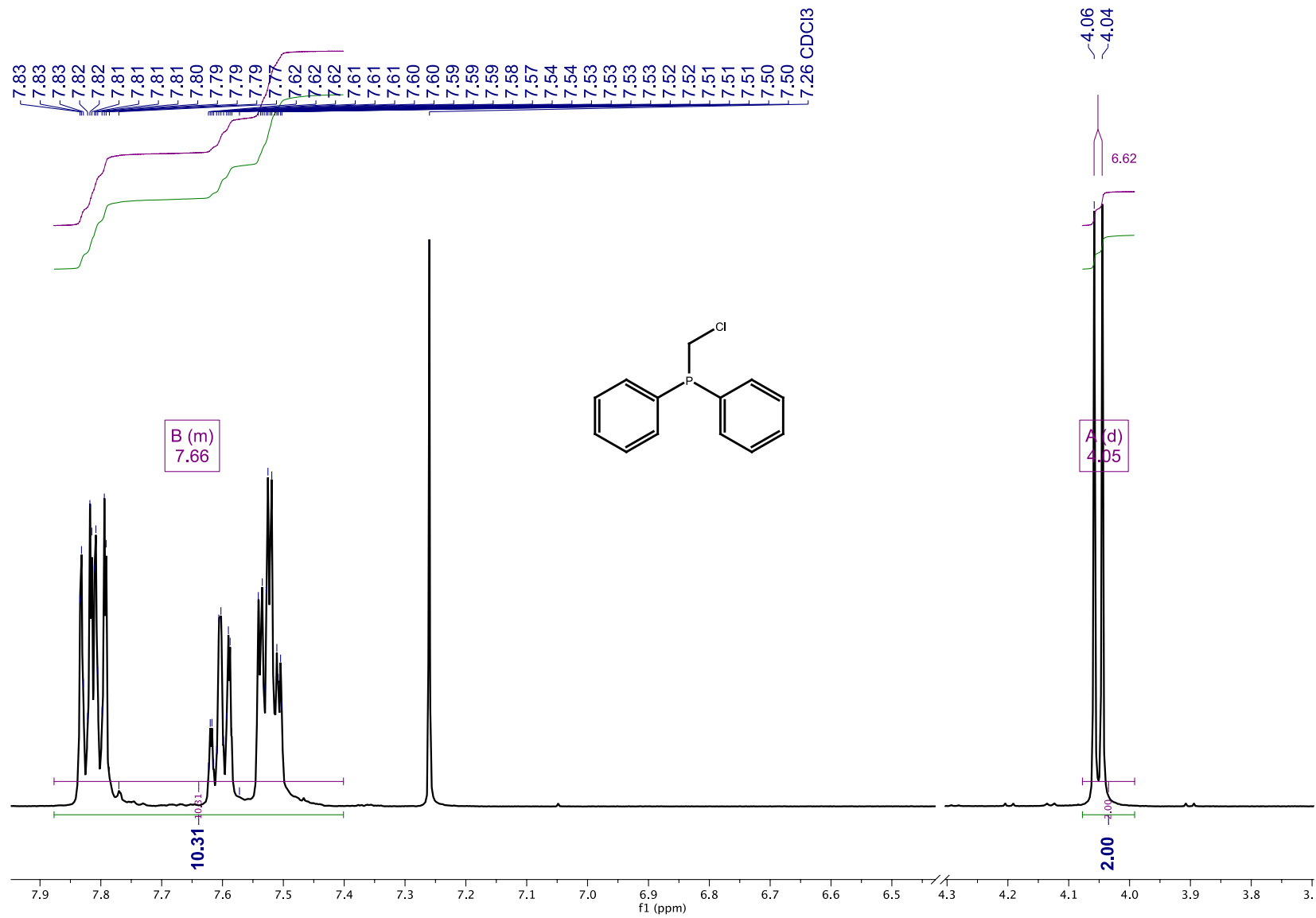
Espectro 31 de COSY a 500 MHz del compuesto **10** en CDCl_3



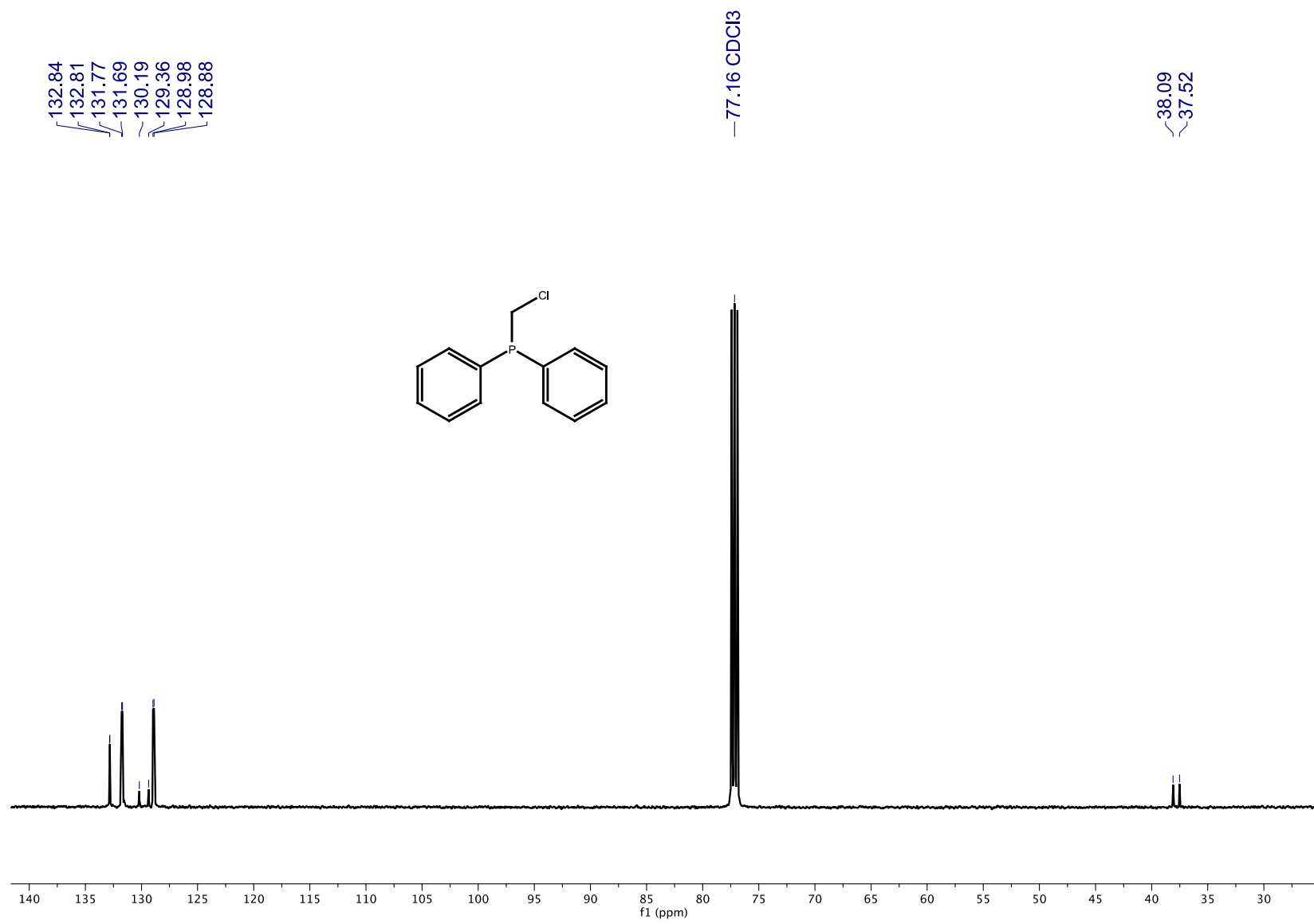
Espectro 32 de HSQC a 500 MHz del compuesto **10** en CDCl₃



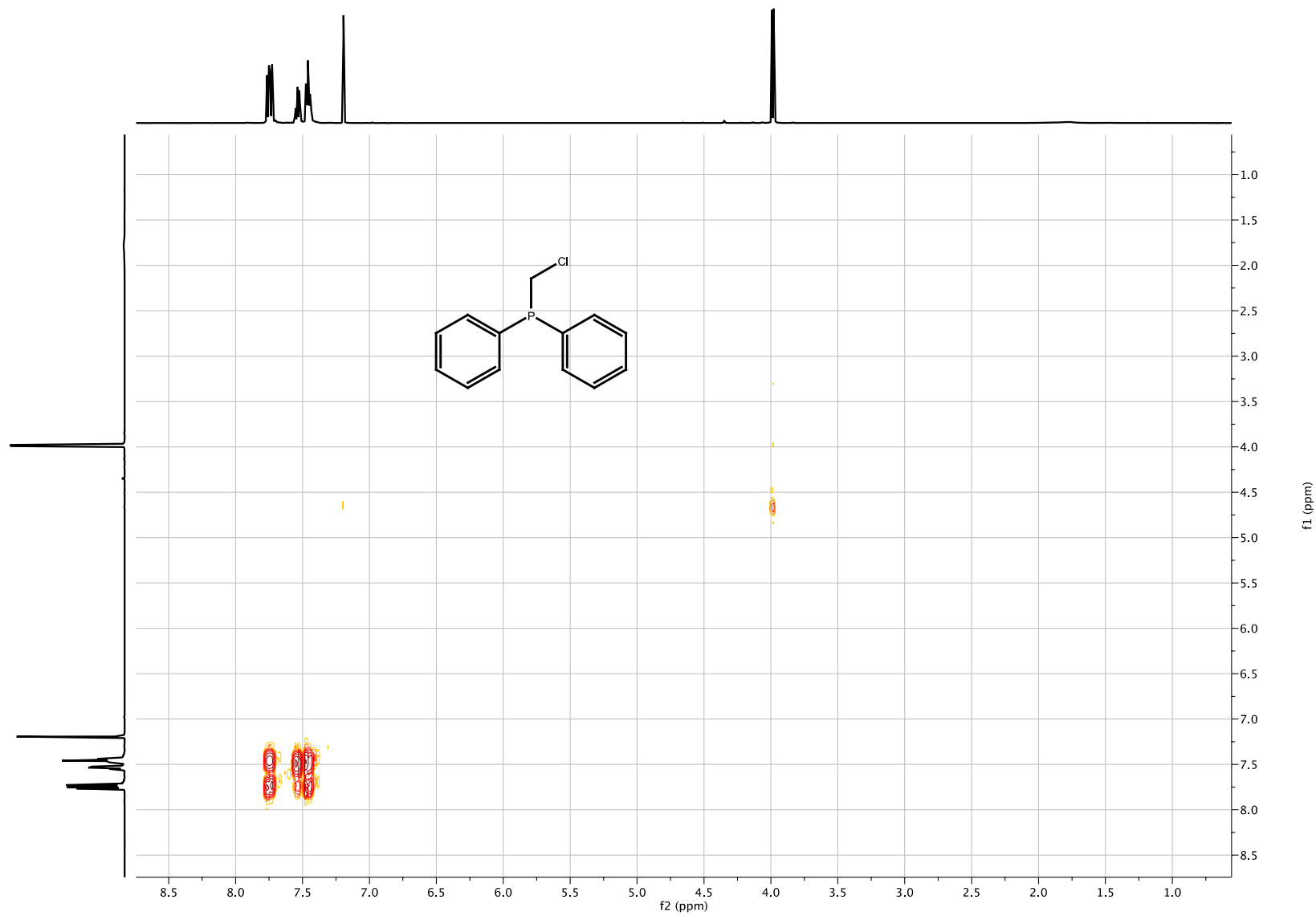
Espectro 33 de HMBC a 500 MHz del compuesto **10** en CDCl_3



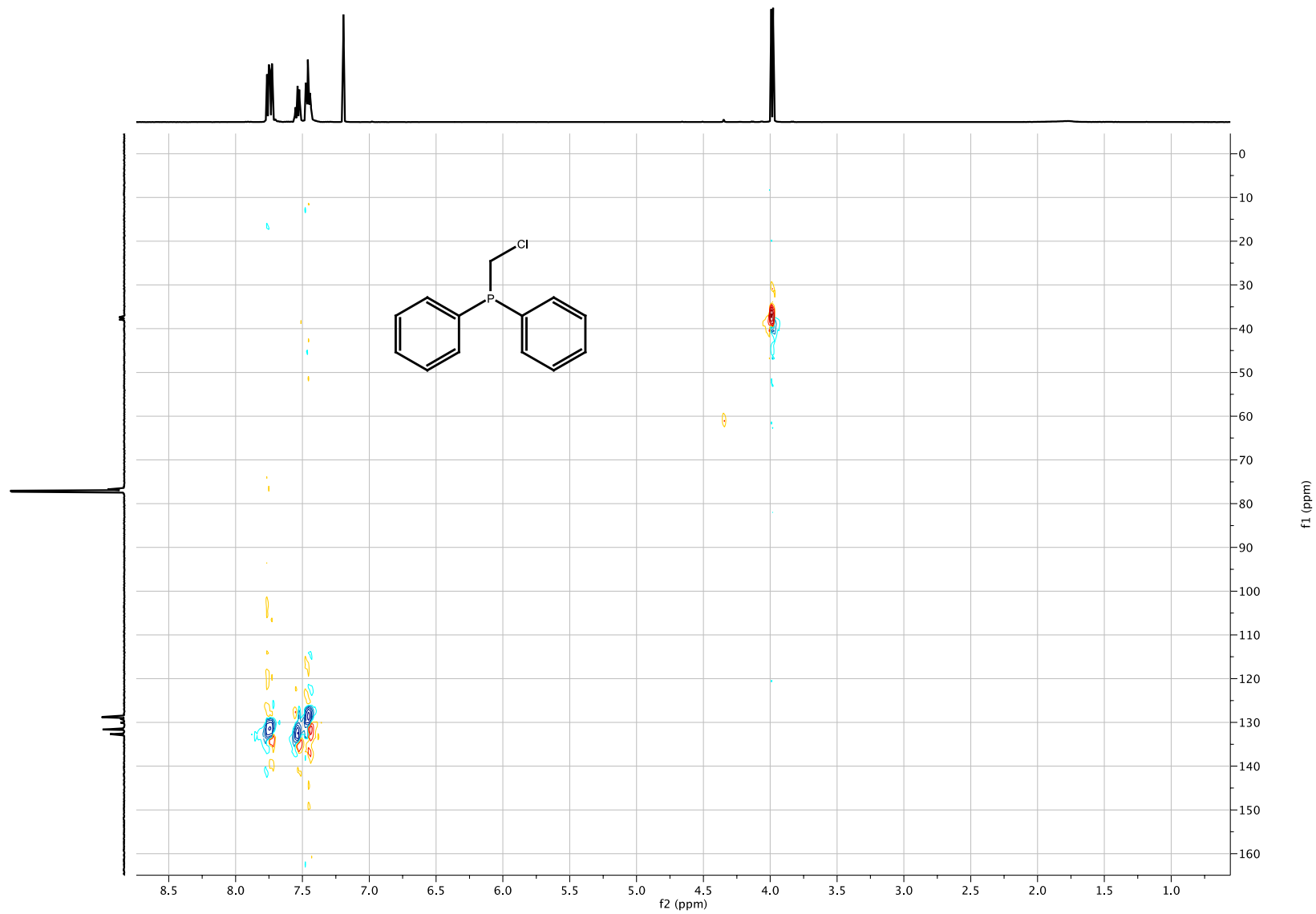
Espectro 34 de ^1H NMR a 500 MHz del compuesto **11** en CDCl_3 .



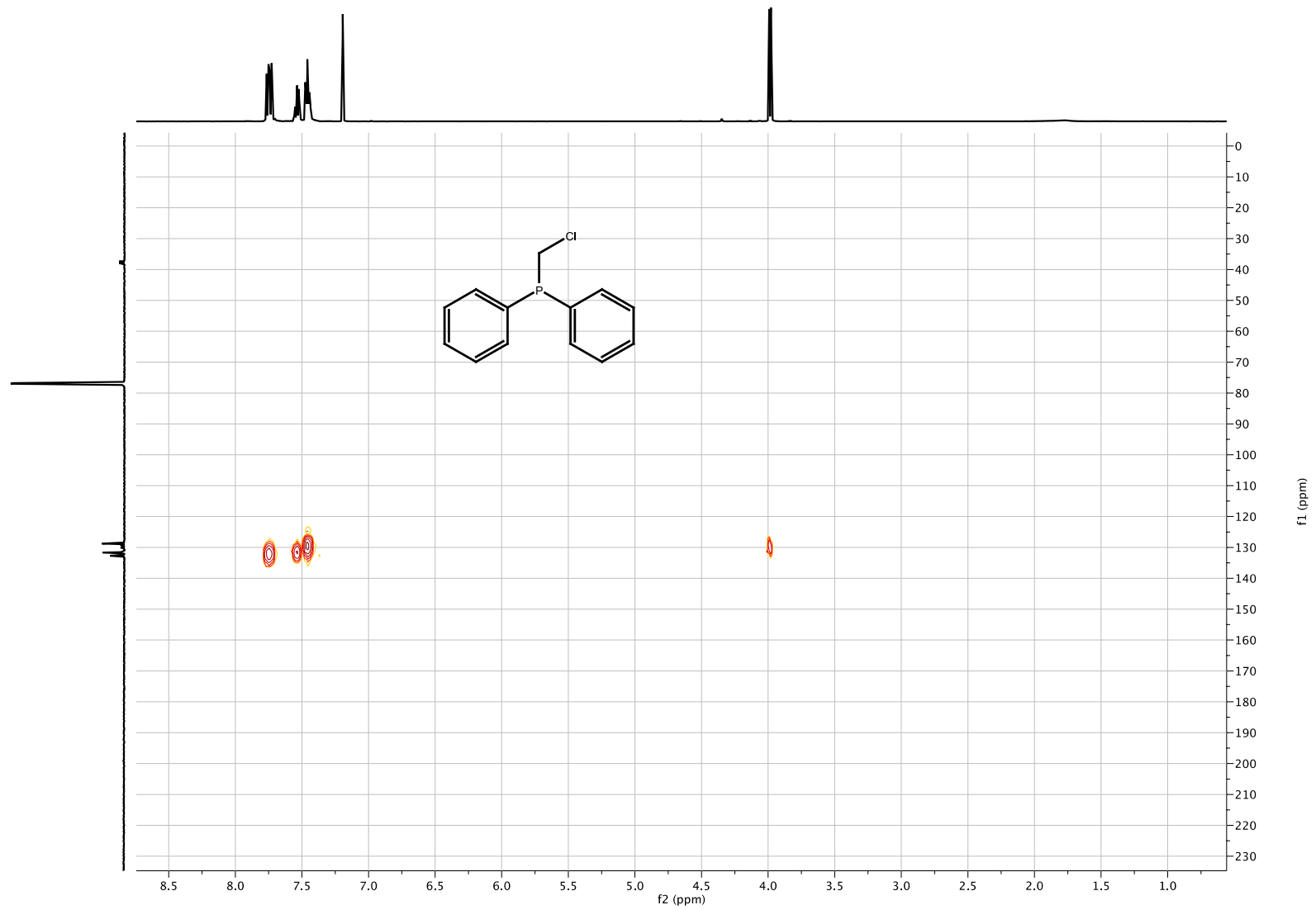
Espectro 35 de ¹³C NMR a 125 MHz del compuesto **11** en CDCl₃



Espectro 36 de COSY a 500 MHz del compuesto **11** en CDCl₃

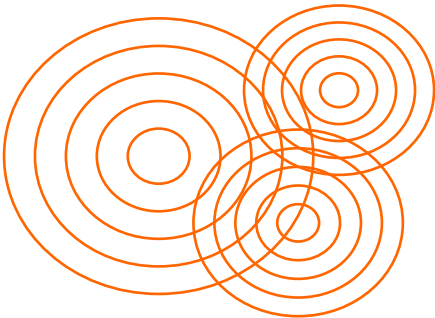


Espectro 37 de HSQC a 500 MHz del compuesto 11 en CDCl_3



Espectro 38 de HMBC a 500 MHz del compuesto 11 en CDCl₃

PUBLICACIONES



Effect of the $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ Interaction on the Conformational Preference of 1,3-Diketones: A Case Study of Riolozatrione Derivatives

Juan F. Tamez-Fernández, Fátima M. Soto-Suárez, Yolanda D. Estrada-Chavarría, Ramiro F. Quijano-Quiñones, Rubén A. Toscano, Fabián Cuétara-Guadarrama, Víctor Duarte-Alaniz, Tannya R. Ibarra-Rivera, Beatriz Quiroz-García, Diego Martínez-Otero, Karla Ramírez-Gualito, José Enrique Barquera-Lozada, Verónica M. Rivas-Galindo,* and Gabriel Cuevas*



Cite This: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00847>



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

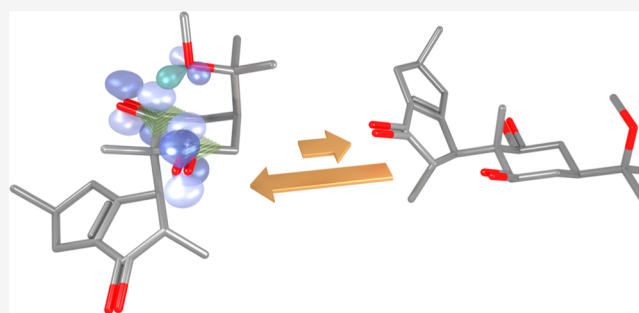


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: The cyclopropane ring-opening reaction of riolozatrione, a natural product obtained from *Jatropha dioica*, afforded a 2,2-disubstituted 1,3-cyclohexanedione displaying an alkyl methyl ether group at position 5. The conformational analysis of this product showed a high preference for the *trans*-diaxial conformation in both solution and solid state. Such conformation was possible from the noncovalent intramolecular $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interactions (X = an element having an unshared electron pair), allowing the determination of the interaction energies. Since the $n_X \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interactions can be regarded as additive, the energy values ranged from 4.52 to 6.51 kcal mol⁻¹ for each carbonyl group with a strong dependency on the interatomic distances. The rigorous analysis of the electron density in the topological theory of atoms in molecules framework clearly shows that the origin of O=C=O interactions are through the $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ electron transfer mechanism. Such interactions are slightly weaker than a canonical hydrogen bond but seemingly stronger than a van der Waals interaction. This interaction must be considered as a stereoelectronic effect due the electronic transfer between the interacting groups, which are limited by their relative stereochemistry and can be represented by a bond–no bond interaction, causing the pyramidalization of the carbonyl, which is the charge acceptor group.



INTRODUCTION

Riolozatrione (**1**), a diterpenoid that exhibits a riolozane skeleton, was isolated from the roots of *Jatropha dioica*.¹ *In vitro* moderate activity of riolozatrione against the herpes simplex virus has been demonstrated by our research group.² The chemical structure and absolute configuration of riolozatrione have been determined by several methods including vibrational circular dichroism (VCD) and X-ray diffraction analysis.³ Structurally, a *trans*-2,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropentalene-1(2*H*)-one (CPLN) moiety is substituted at position 7 by a 1,3-cyclohexanedione ring (Figure 1A). It is also noteworthy that a tetrasubstituted stereogenic center at position 2 of the 1,3-cyclohexanedione ring (position 9 in the compound numbering) hinders the enolization of the two adjacent carbonyl groups. The conformation of the 1,3-cyclohexanedione ring in riolozatrione is fixed due to the annular strain imposed by the cyclopropane ring formed between the annular carbon atoms at positions 11 and 12. As a consequence, the bulky CPLN group is found in the axial conformation, leading to a strong steric hindrance.

Additionally, density functional theory (DFT) calculations at the M06-2x/6-311++G(2d,2p) level of theory predicted the experimental molecular geometry of riolozatrione with good accuracy (Figure 1B). It is possible to notice the bonding/nonbonding double bond resonance structure of **1** (Figure 1C), with a C₁₅–C₁₁–C₁₀–O dihedral angle value of 70.5° that allows for the $\sigma_{C-C} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interaction between the C₁₅–C₁₁ cyclopropane bond and the $\pi^*_{C=O}$ orbital.

In the last century during the 1960s, when single-crystal X-ray diffraction became popular, Bürgi and Dunitz⁴ found, in a statistical study, important structural features in molecules where a heteroatom (X) having an unshared electron pair and a carbon atom of a carbonyl group were situated at an

Received: April 12, 2021



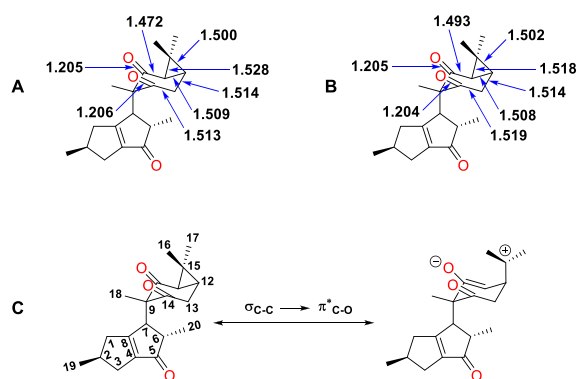


Figure 1. Molecular structure of riolozatrione 1. Bond distances obtained from (A) single-crystal X-ray structure; (B) geometry optimization at the M06-2x/6-311++G(2d,2p) level of theory; and (C) hyperconjugative donor–acceptor interaction involving the $\sigma_{\text{C11-C15}}$ bond orbital of the dimethylcyclopropane ring and $\pi^*_{\text{C=O}}$ orbital.

interaction distance. They observed that the interatomic distance between element X and the C=O group varied between 1.5 and 3.0 Å, and the X—C=O angle values varied between 101.6 and 113.7°. Additionally, the C=O bond distance increased when the X—C distance decreased. Furthermore, the carbon atom at the C=O group was pyramidized (Δ), out of the plane formed by the oxygen atom and the two substituents, with a distance between 0.064 and 0.420 Å to the plane. With this information, Bürgi and Dunitz described the nucleophilic addition to the carbonyl group with unprecedented accuracy.^{4–6}

In 1998, Allen and co-workers⁷ found from a sample of 9049 single-crystal X-ray data that 15% of them had contacts between two carbonyl groups with an interacting distance less than 3.6 Å. These contacts are a structural motif found in proteins that produce stabilizing conformations⁸ and have motivated interesting studies on chemical reactivity.^{9,10} For instance, these interactions have found relevance in organic chemistry in asymmetric synthesis, as an additional element to conformational effects such as the anomeric effect.^{11,12}

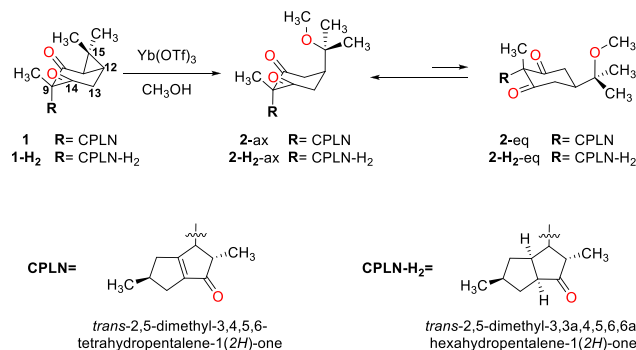
Several models have been proposed to explain the stabilizing nature of heteroatom X-carbonyl group interaction; some of them are the $n_{\text{X}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction, Coulombic effect, dipolar moment, and charge transfer.¹³ It is clear then that the observed conformation is not a product from one type of interaction but rather from the balance between different interactions. As Pople has described in his contributions, the Fourier decomposition of the potential energy associated with bond rotation allows for the establishment of the relative roles of the dipolar moment and stereoelectronic and steric effects.^{14–17}

Due to the nature of $n_{\text{X}} \rightarrow \pi^*$ stereoelectronic interaction, natural bond orbitals (NBOs) have been widely used for their study.¹⁸ Nevertheless, the associated energy to the orbital interaction mismatches its conformational free energy. Therefore, in order to precisely estimate the interaction energy, it is necessary to evaluate it as part of a conformational equilibrium. In this work, we provide experimental and theoretical evidence that supports the existence of the $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ stereoelectronic interaction in riolozatrione derivatives and confirms that this interaction is involved in the conformational preference.

RESULTS AND DISCUSSION

Ring-Opening Reaction of Riolozatrione. Riolozatrione was reacted for 24 h with 1 equiv of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ in dry methanol under reflux and nitrogen atmosphere. The reaction was quenched with brine, and product 2 was obtained in 30% yield (Scheme 1). The same synthetic procedure was performed using hydrogenated riolozatrione derivative 1- H_2 , obtaining a 27% yield of 2- H_2 .

Scheme 1. Ring-Opening Reaction of Riolozatrione 1 and Derivative 1- H_2 : Conformational Equilibrium 2-ax \rightleftharpoons 2-eq of Product 2

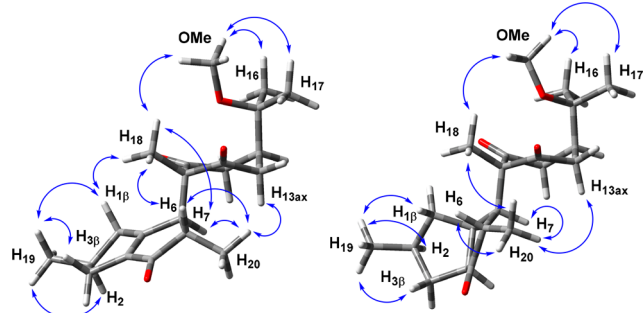


Initial ^1H NMR studies showed a surprisingly conformational behavior in solution, where compounds 2 and 2- H_2 were found in *trans*-diaxial conformation (Table 1). Is it possible that this conformational preference is exclusively a consequence of the so-called 3-alkyl ketone effect,¹⁹ or is there an attractive interaction between the carbonyl groups and the oxygen atom of the ether group? The result of the 3-alkyl ketone effect is that the equatorial preference experienced by the alkyl substituent is diminished because of the absence of the axial hydrogen, so what is the origin of the interaction?

Intense nuclear Overhauser effect (NOE) signals were observed for the interactions between methyl protons of the ether group and methyl protons of H_{18} , as well as methyl protons H_{20} and axial proton $\text{H}_{13\text{ax}}$. These interactions are possible only when the *trans*-diaxial conformer is present. Conversely, NOE signals for the *trans*-diequatorial conformer, which corresponded to the interactions between methyl proton H_{18} and axial protons H_{11} and H_{13} , were not observed.

The NOE experiments prove the abundance of the *trans*-diequatorial conformer, which is less than 1% in solution, within the experimental limits. Therefore, the conformational equilibrium of 2 and 2- H_2 has at least a proportion of 99/1, which accounts for a ΔG° value of 2.72 kcal mol⁻¹ at 298 K. This result contrasts with the conformational equilibrium of 3,5-di-*tert*-butylcyclohexanone, where the *trans*-diequatorial conformer is favored by 2.05 kcal mol⁻¹.²⁰ This comparison is only illustrative since up to now there are unavailable systematic studies on the conformational equilibrium of 2,2-disubstituted-1,3-cyclohexanedione. The experimental conformational equilibrium of compound 2 was not possible to determine as no signal decoalescence was observed at 180 K. The activation energy for the conformational equilibrium of the 1,3-cyclohexanedione may be very low. At M06-2x/6-311++G(2d,2p), the activation barrier is 1.86 kcal mol⁻¹ for the interchange between the chair and the related twisted boat.

Table 1. Quantitative Intramolecular NOE Effect (%) Determined for Compounds 2-ax and 2-H₂-ax in CDCl₃



irradiated signal	NOE effect	2 ^a	2-H ₂ ^a
-OMe	H ₁₆ , H ₁₇	2.15 (1.07 each)	2.10 (1.07 each)
	H ₁₈	0.56	0.60
H ₁₈	-OMe	0.72	<i>b</i>
	H _{1β}	0.67	<i>b</i>
	H ₆	2.16	<i>b</i>
	H ₇	0.54	<i>b</i>
H ₁₉	H _{1β}	1.02	1.21
	H _{1α}	<i>c</i>	0.70
	H ₂	1.84	2.19
	H _{3β}	1.18	1.43
	H _{3α}	<i>c</i>	0.34
H ₂₀	H ₆	2.62	1.81
	H ₇	2.04	1.14
	H _{13ax}	0.84	0.34
	H _{13eq}	<i>c</i>	0.12
	H ₁₈	<i>c</i>	0.5

^aPercentage (%). ^bNot determined due to signal superimposition. ^cSignals were not observed.

The single-crystal X-ray data for compounds **2** and **2-H₂** showed the *trans*-diaxial conformer for both compounds, with the methoxy group of C₁₅ located on top of the center of the 1,3-cyclohexanedione ring. From the three possible rotamers of the C₁₂–C₁₅ bond, the one found in the crystal structures is the least demanding in terms of steric hindrance and allows for the molecular stabilization through n_O → π*_{C=O} interaction, as it would be anticipated.

The distances of the MeO–C=O intramolecular interactions for the two conformers of compound **2** present in the unit cell are 2.639(3), 2.646(3), 2.658(3), and 2.588(3) Å (Figure 2 and Table 2). In the unit cell of compound **2-H₂**, only a single molecule is present, with distances of the MeO–

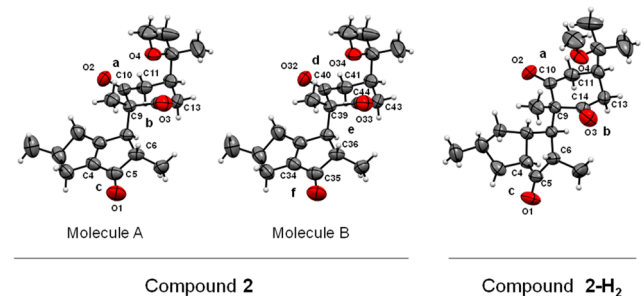


Figure 2. X-ray crystal structures of compounds **2** and **2-H₂** with two and one molecules in the unit cell, respectively. The favored *trans*-diaxial conformation is presented.

C=O interactions of 2.710(3) and 2.676(3) Å. These interactions are at a shorter distance than the sum of the van der Waals radii of the atoms involved (3.220 Å); hence an n_O → π*_{C=O} interaction is possible. A small but significant pyramidal structure of the carbon atom at the carbonyl groups was observed, as proposed by Bürgi and Dunitz,^{4–6} in which they report an O–C=O interatomic distance of 3.6 Å. This value is longer than the value found in this work.

To estimate the pyramidalization degree of a carbonyl group on the crystal structure of compounds **2** and **2-H₂**, the distance (Δ) to the mean plane (e.g., C₉–O₂–C₁₁) of the C bearing the O (e.g., C₁₀) was measured. The deviation from planarity for the carbon atom of a carbonyl group was evaluated by the dihedral angle (τ) between the C–C–C (e.g., C₉–C₁₀–C₁₁) plane and C–O–C plane (e.g., C₉–O₂–C₁₁). Dihedral angle and pyramidalization are shown in Table 2.

In the three cases, when the O–C=O interatomic distance gets shorter, the C=O bond distance gets longer. The hydrogenation of the CPLN group in **2-H₂** causes loss of C₅=O conjugation with the double bond. As a result, the C=O bond distance of the CPLN group at position C₅ shortens, compared with that of compound **2**. The pyramidalization degree as well as the associated dihedral angle (τ) could originate from the severe steric compression of CPLN. Although it was not possible to find a uniform pattern with the actual available experimental data, we were able to reproduce it using DFT calculations (vide supra).

Another experimental observation that supports the n_O → π*_{C=O} interaction is the IR absorption band of both carbonyl groups of 1,3-diketone (C₁₀, C₁₄) found at 1693 cm⁻¹ for both compounds **2** and **2-H₂** (Figures S9 and S10). For instance, this frequency is lower than that for the corresponding isolated carbonyl group. The one for 2,2,6-trimethylcyclohexanone appears at 1703 cm⁻¹.²¹ The carbonyl bond in compounds **2** and **2-H₂** has a smaller wavenumber, as it is weakened by the electronic transfer coming from the oxygen atom of the methoxy group.

Finally, it is important to emphasize that the chemical shift of a nucleus in a molecule is highly sensitive to the charge transfer produced by the stereoelectronic effects that participate in molecular stabilization.¹¹ The ¹³C NMR spectra of compounds **2** and **2-H₂** are shown in Figures S2 and S4, respectively. The C₅ carbonyl group of compound **2-H₂** present at 222.7 ppm is a reference value for a carbonyl group that has no charge transfer effect. The same C₅ nucleus is present in compound **2** at 204.0 ppm due to the conjugation effect. Carbon nuclei C₁₀ and C₁₄ appear at 207.0 and 208.0 ppm, respectively, due to the charge transfer effect contribution to the chemical shift. This effect will be discussed in the next section.

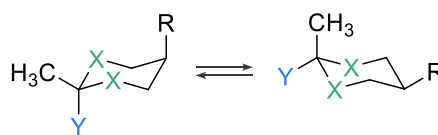
Computational Studies. Since the equilibrium is strongly displaced toward the *trans*-diaxial conformer, it has only been possible to provide a limit value for the energy of this strong interaction end, and there is no information on its additivity. To address these aspects, a computational study of compounds **2** and **2-H₂** and some derivatives was done at the M06-2x/6-311++G(2d,2p) level of theory. The calculated thermodynamic parameters are presented in Table 3.

As can be seen in Table 3, the **2-ax** conformer is preferred over the **2-eq** by a ΔG^o₂₉₈ value of 2.77 kcal mol⁻¹, which represents less than 1% of participation in the conformational equilibrium. The obtained enthalpic contribution ΔH^o₂₉₈ value of 3.5 kcal mol⁻¹ is larger than that of the Gibbs free energy.

Table 2. Experimental Geometrical Parameters for the MeO–C=O Interactions Found for Compounds 2 and 2-H₂

carbonyl ^a	D _{O–C=O} (Å) ^b	D _{C=O} (Å) ^c	A _{O–C=O} (deg) ^d	Δ (Å) ^e	τ (deg) ^f
2-a	2.639(3)	1.208(3)	102.4(2)	0.0166(26)	1.22(35)
2-b	2.646(3)	1.202(3)	103.4(2)	0.0239(27)	1.72(28)
2-c		1.219(3)		0.0117(34)	0.76(35)
2-d	2.658(3)	1.206(3)	104.0(2)	0.0196(26)	1.42(27)
2-e	2.588(3)	1.208(3)	105.0(2)	0.0349(29)	2.54(26)
2-f		1.218(3)		0.0040(30)	0.26(34)
2-H ₂ -a	2.710(3)	1.206(3)	105.8(2)	0.0274(26)	2.00(25)
2-H ₂ -b	2.676(3)	1.206(3)	107.2(2)	0.0294(25)	2.18(20)
2-H ₂ -c		1.204(3)		0.0068(28)	0.45(11)

^aSee Figure 2 for numbering. ^bO–C=O interaction distance. ^cC=O bond distance. ^dO–C=O interaction angle. ^ePyramidalization degree. ^fDihedral angle.

Table 3. Calculated Thermodynamic Parameters for the Conformational Equilibrium of Compounds 2 and 2-H₂ and Derivatives at the M06-2x/6-311++G(2d,2p) Level of Theory

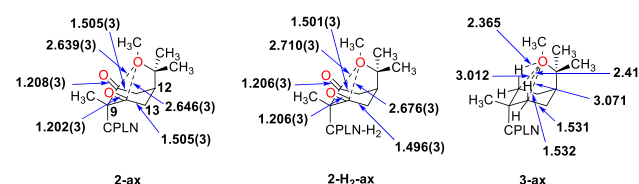
equilibrium	X	R	Y	ΔE _{elec} ^a	ΔE _{cor} ^a	ΔH ^a	ΔG ^a
2	C=O	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN	3.45	3.38	3.51	2.77
2-H ₂	C=O	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN-H ₂	6.07	6.16	6.41	5.17
3	CH ₂	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN	-3.50	-3.68	-3.60	-3.67
3-H ₂	CH ₂	(CH ₃) ₂ COCH ₃	CPLN-H ₂	-3.31	-3.66	-2.96	-4.89
4	C=O	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN	1.58	1.53	1.65	1.10
4-H ₂	C=O	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN-H ₂	4.86	4.79	4.99	3.78
5	CH ₂	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN	-5.22	-5.75	-5.52	-6.27
5-H ₂	CH ₂	(CH ₃) ₂ CEt	CPLN-H ₂	-4.93	-5.49	-4.67	-6.06

^aΔE is the E_{eq} – E_{ax} energy difference in kcal mol⁻¹; a positive value favors the axial conformer.

This indicates that the entropy term, ΔS^o₂₉₈, favors the equatorial conformer 2-*eq* by 2.48 ue, which is in line with the restriction of the rotational freedom of axial substituents. A dominant enthalpic contribution corroborates the implication of the n_O → π*_{C=O} stereoelectronic interaction in the conformational equilibrium.

A more pronounced preference for the axial conformer is observed for the hydrogenated compound 2-H₂-*ax*, which contrasts with the equatorial preference in cyclohexane for this type of substituent. The cyclohexane shape in the C₁₀–C₉–C₁₄ segment is flattened in the dione, as can be seen in Table 4. As a result, the O–C=O interaction could be reinforced, as the interatomic distances between the MeO– oxygen atom and the carbonyl groups shortens from 2.710 and 2.676 to 2.639 and 2.646 Å, respectively. Additionally, the C₉–C₁₂ distance, a measure of the change of the molecular geometry that correlates with steric compression, slightly increases from 3.046(3) and 3.045(3) Å in the 2-*ax* conformer to 3.052(3) Å in the reduced 2-H₂-*ax* conformer.

The estimation of the energy of the stereoelectronic n_O → π*_{C=O} interaction was performed in the same manner as other stereoelectronic effects, like the anomeric and *gauche* effects in the conformational energy determination.²² The equilibrium of the cyclohexane analogous, derivative 3 with unsaturated CPLN substituent and 3-H₂ with hydrogenated CPLN substituent, was used to estimate the interaction energies of compounds 2 and 2-H₂. In derivatives 3 and 3-H₂, the effect of –C(CH₃)₂(OCH₃) substituent can be evaluated in a molecular environment where dipolar, electrostatic, and

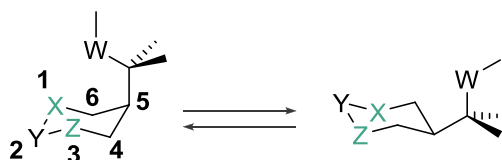
Table 4. Selected Experimental Structural Parameters of 2-*ax*, 2-H₂-*ax*, and Calculated for Derivative 3-*ax*

segment	2- <i>ax</i> ^a	2-H ₂ - <i>ax</i> ^a	3- <i>ax</i> ^a
MeO–C ₁₀ =O	102.4(2)	105.8(2)	
MeO–C ₁₄ =O	103.4(2)	107.2(2)	
DC ₁₀ (C ₉ C ₁₁ O) ^b	1.2 (3)	2.0(2)	
Proy	108	103	
DC ₁₄ (C ₉ C ₁₃ O) ^b	1.8 (3)	2.2(2)	
Proy	109	107	
DC ₉ –C ₁₂ ^b	3.046(3)	3.052(3)	3.082
C ₁₀ –C ₉ –C ₁₄ –C ₁₃	40.0(3)	33.9(3)	51.97
C ₉ –C ₁₄ –C ₁₃ –C ₁₂	52.1(2)	46.0(3)	51.12
C ₁₄ –C ₁₃ –C ₁₂ –C ₁₁	57.9(3)	55.2(2)	48.11
C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₂ –C ₁₃	57.1(3)	57.4(2)	52.44
C ₉ –C ₁₀ –C ₁₁ –C ₁₂	51.0(3)	51.1(3)	59.69
C ₁₄ –C ₉ –C ₁₀ –C ₁₁	39.6(3)	36.4(3)	55.82

^aIn degrees (deg). ^bDistance in Å.

stereoelectronic effects have been substantially diminished. Originally, a comparison of the conformational preferences of substituents in hydrocarbons was used as they are considered

Table 5. Calculated Thermodynamic Parameters and Lewis Energy for the Conformational Equilibrium of Compounds 6–13 at the M06-2x/6-311++G(2d,2p) Level of Theory



equilibrium ^a	W	X	Y	Z	ΔE_{elec}	ΔE_{Lew}	ΔG°
6	CH ₂	CH ₂	CH ₂	CH ₂	-5.11	5.13	-5.90
7	CH ₂	CH ₂	CMe ₂	CH ₂	-5.20	-4.36	-5.37
8	O	CH ₂	CH ₂	CH ₂	-3.36	-5.34	-3.50
9	O	CH ₂	CMe ₂	CH ₂	-3.63	-5.42	-3.35
10	O	CH ₂	C=O	CH ₂	-1.87	-4.87	-0.93
11	O	C=O	CH ₂	CH ₂	1.32	-12.73	1.46
12	O	C=O	CH ₂	C=O	4.33	-17.94	3.60
13	O	C=O	CMe ₂	C=O	4.99	-23.51	4.44

^a ΔE is the $E_{\text{eq}} - E_{\text{ax}}$ energy difference in kcal mol⁻¹; a positive value favors the axial conformer.

to be stereoelectronically inert, keeping a similar steric environment.^{23,24} The obtained results showed a preference of 3.67 and 4.89 kcal mol⁻¹ for the *trans*-diequatorial conformation in derivatives 3 and 3-H₂, respectively. It can be seen that the preference for the *trans*-diequatorial conformation in derivative 3-H₂ derives from the inability of the cyclohexane ring to modify the ring shape, flattening it in the C₁₀-C₉-C₁₄ segment to adopt a conformation to mitigate the steric hindrance of the bulkier hydrogenated CPLN substituent.

The O-C=O interaction energies for derivatives 3 and 3-H₂ were 6.44 and 10.06 kcal mol⁻¹, respectively. These energy values must be corrected since the steric effects imposed by the cyclohexane ring are larger than those in compounds 2 and 2-H₂, where the dicarbonyl segment in 1,3-cyclohexanedione is more prone to planarity. Nonetheless, the stabilizing *trans*-diaxial interaction in compound 2 is unexpectedly large.

Is the proposed n_O → π*_{C=O} interaction responsible for the observed conformational preference? Is this interaction of stereoelectronic nature? The answer to these questions can be found in the conformational equilibrium of derivatives 4 and 4-H₂, with a 1,1-dimethylpropyl substituent that resembles a *tert*-butyl substituent and 1,3-cyclohexanedione ring. As can be seen in Table 3, the calculated ΔG°_{298} values are 1.10 and 3.78 kcal mol⁻¹ for the conformational equilibrium of 4 and 4-H₂, respectively. In both cases, the enthalpic contribution was dominant and the n_O → π*_{C=O} interaction was suppressed. Clearly, the absence of the 1,3-*syn*-diaxial interaction is relevant since the interaction distance between the carbonyl oxygen atom and methylene hydrogen can be an attractive contribution. This is the case for the 3-alkyl ketone effect. The C=O-H distances are 2.749 and 2.666 Å for derivative 4-ax and 2.648 and 2.709 Å for derivative 4-H₂-ax (the value of the van der Waals radii sum is 2.90 Å).²⁵ Additionally, the ring distortion produced by the diketone system must be taken into account.

Finally, in 5 and 5-H₂ derivatives, the 1,1-dimethylpropyl substituent is present and the 1,3-cyclohexanedione ring has been replaced by a cyclohexane ring. These derivatives can be considered as "stereoelectronically inert" since heteroatoms and carbonyl groups have been suppressed from the system. Even though the hydrogenated CPLN group in 5-H₂ has a large steric hindrance, the conformational equilibrium in 5 and

5-H₂ derivatives is preferred toward the equatorial conformer by even a larger interaction energy of 6.27 and 6.06 kcal mol⁻¹, respectively. These values allow calculating a conformational energy of 9.04 and 11.23 kcal mol⁻¹, which resulted in the observed unexpected conformational behavior. Since additivity is possible, and because in the equilibrium geometry both carbonyl groups can participate, each n_O → π*_{C=O} interaction could contribute with 4.52 and 6.51 kcal mol⁻¹.

To demonstrate the origin and the additive nature of the n_O → π*_{C=O} interaction, conformational equilibrium of two different systems was studied (Table 5). The first system is a hydrocarbon reference, molecules 6 and 7, where the stereoelectronic interactions have been diminished (contrary to cyclohexane and its derivatives being considered as stereoelectronically inert).²³ The conformational equilibrium of riolozatrione derivatives is studied in the second system composed of molecules 8–13.

The thermodynamic parameters of the reference conformational systems 6 and 7 are shown in Table 5. An equatorial preference was observed for both systems 6 and 7 with an energy difference value ($\Delta E = E_{\text{eq}} - E_{\text{ax}}$) of 5.90 and 5.37 kcal mol⁻¹, respectively. This value agrees with the experimental value reported for the equilibrium in *tert*-butyl cyclohexane.²⁶ The equatorial conformational preference found for 6 and 7 is explained by the so-called steric compression.

To determine the electronic delocalization contribution, a comparison of the conformational equilibrium between two hypothetical molecules deprived of electronic delocalization retaining the same geometry (Lewis structure, in which the electrons are strictly located in bonds and lone pairs) was performed (see E_{Lew} in Table 5).²⁴

When steric compression dominates over electronic delocalization in the conformational equilibrium, Lewis energy will favor the equatorial conformation. Conversely, the axial conformer will be preferred when electronic delocalization dominates. In molecule 6, where stereoelectronic delocalization (E_{Lew}) has been suppressed, a similar energy difference is observed whether stereoelectronic delocalization is present or absent. Nevertheless, the introduction of methyl groups of C₂ in compound 7 allows an increment in the electronic delocalization, and as a result, the E_{Lew} regarding cyclohexane diminishes.

The thermodynamic parameters of the conformational equilibrium systems related to riolozatrione, systems **8–13**, are shown in Table 5. The oxygen atom in the lateral chain of molecules **8** ($Y = -CH_2-$) and **9** ($Y = -C(Me)_2-$) represents the first perturbation introduced in the riolozatrione system. In systems **8** and **9**, an equatorial preference is observed with energy difference values of 2.4 and 2.0 kcal mol⁻¹, compared with their reference systems, **6** and **7**, respectively (Table 5). The quantity of equatorial conformation preference is diminished compared to that of reference systems, most probably due to the presence of O–HC stabilizing weak interactions arising from the diaxial hydrogen atoms in positions 1 and 3. The O–HC distance was found at 2.408 and 2.400 Å for compounds **8** and **9**, respectively. These distances are lower than the sum of the van der Waals radii of hydrogen and oxygen, which is around 2.72 Å. Additionally, the equatorial conformers are favored by the dipolar moment value (**8-eq** = 1.17 D and **9-eq** = 1.35 D), compared with the values corresponding to axial conformers (**8-ax** = 1.42 D and **9-ax** = 1.63 D).

When electronic delocalization is suppressed (E_{Lew} , systems **8** and **9**), the conformational equilibrium is very similar to that of the reference systems, and the molecular geometry remains unchanged. This explains how the stabilizing effect of the electronic delocalization in the axial conformer is not sufficient to revert the conformational preference toward the equatorial conformer but rather diminishes it. In this case, the electronic energy and the energy of the Lewis hypothetical molecules or structures point in the same direction.²⁷

It is important to emphasize that not all electronic delocalization originates from the $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ stereoelectronic interaction, as $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ and $\sigma_{C-H} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interactions, which are responsible for the Perlin effect,²⁸ for example, are characteristic of this type of systems. Such interactions are present in both conformational isomers, with the $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interaction being the most affected as it disappears in the equatorial conformer.²⁹

An important geometrical parameter for comparison purposes (that will be discussed later) is the contacts between the ring carbon and the oxygen atom O–C₁ and O–C₃, with distances of 3.042 and 3.041 Å, respectively. These values correspond to distances shorter than the sum of the van der Waals radii, which accounts for approximately 3.22 Å.

The next system of study is compound **10** ($Y = C=O$, Table 5), with a cyclohexanone ring and the substituent in position 4 with regard to the carbonyl group. This system is expected to have a mild $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ stereoelectronic/electrostatic interaction, due to the distance of 3.437 Å between the $n_{O(s)}$ carbonyl group and the oxygen atom, which is larger than the sum of their van der Waals radii. The NBO analysis showed an interaction between the oxygen atom $n_{O(s)}$ pair (with 40% s character and 60% p character, $n_{O(sp)}$ lone pair) and the $\pi^*_{C=O}$ orbital, which produced a second-order perturbation energy $E_{(2)}$ of 3.35 kcal mol⁻¹. The conformation equilibrium is shifted toward the equatorial conformer with an energy of 0.93 kcal mol⁻¹, a value lower than the ones for system **8** and reference compound **6**. When the electronic delocalization is suppressed, the conformational equilibrium in compound **10** is shifted toward the equatorial conformer with an energy value ΔE_{Lew} of 4.87 kcal mol⁻¹, accounting for stabilizing energy of ~ 3.94 kcal mol⁻¹.

In system **11**, the –CMe₂OMe substituent is located at position 3 with regard to the carbonyl group of the

cyclohexanone ring. The distance value found for the O–C=O interaction is 2.689 Å, suggesting an interaction stronger than that in the case of system **10**. The axial conformer is favored over the equatorial one by 1.46 kcal mol⁻¹, surpassing the steric hindrance imparted by the axial –CMe₂OMe substituent. The NBO analysis establishes the participation of the oxygen unshared lone pair $n_{O(s)}$ and $n_{O(p)}$ types in the stabilization of the axial conformer by interacting with the carbonyl group. The energy values for the interaction are $E_{(2)}$ 2.58 and 0.87 kcal mol⁻¹ for the $n_{O(s)}$ and $n_{O(p)}$ lone pairs, respectively.

The steric phenomena are emphasized by the suppression of the electronic delocalization; for instance, in system **11**, the elimination of stabilizing electronic contribution is more important than that in **10** since the equatorial conformation is more stable for 12.73 kcal mol⁻¹ compared with 4.87 kcal mol⁻¹. Another important fact to mention is the stabilization of the axial conformer **11-ax** against **10-ax** by an energy E_{elec} value of 1.55 kcal mol⁻¹, imparted by the carbonyl group located closer to the axial substituent in isomer **11**. Additionally, the equatorial conformer **11-eq** is destabilized by 1.64 kcal mol⁻¹ regarding conformer **10-eq**; therefore, factors responsible for the destabilization of the equatorial conformer **11-eq** must be also taken into account.

It is significant to observe the impact of entropy to the ΔG° value on the conformational equilibrium. For instance, **11-ax** and **10-ax** conformers are both equally stable, as they are isoenergetic, whereas **10-eq** is more stable than **9-eq** by 2.2 kcal mol⁻¹. These observations can be attributed to the restriction in the normal modes of vibration, as there is an intense $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interaction which hinders rotational mobility. As can be anticipated, entropy contribution favors the equatorial conformer.

In system **12**, two carbonyl groups are present in positions 1 and 3, located in an adequate position for the $n_O \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interaction, which makes it more accurate to compare to experimental results. The **12-ax** \rightleftharpoons **12-eq** equilibrium is shifted toward the axial conformer by an energy value of 3.60 kcal mol⁻¹, showing a certain degree of additivity with the number of carbonyl groups.

The loss of electronic delocalization in system **12** brings about a stability of 17.94 kcal mol⁻¹ toward the **12-eq** conformer. This energy value is less than double the amount of energy lost in the conformational equilibrium of system **11**. There is additivity in terms of electronic energy (E_{elec}); if we take, for example, the system **6** which shows an intense equatorial preference of ~ 5.90 kcal mol⁻¹, each carbonyl group contributes to approximately 4.75 kcal mol⁻¹, therefore accounting for the total energy of 9.50 kcal mol⁻¹.

The distances comprised between the carbonyl carbon atoms at positions 1 and 3 and the axial oxygen atom are 2.654 and 2.651 Å, respectively. These values are remarkably lower than those for the previous cases, due to probably the suppression of the 1,3-*syn*-diaxial by one and two hydrogen atoms in systems **11** and **10**, respectively. The NBO analysis shows two unshared lone pairs for the oxygen atom of $n_{O(s)}$ and $n_{O(p)}$ nature, with 40% s and 100% p characters, respectively. The $E_{(2)}$ energies produced by the interaction between the $n_{O(s)}$ lone pair and the π^* orbital (with 100% p character) are 2.76 and 2.90 kcal mol⁻¹, for the interaction with C₁ and C₃, respectively. The same interaction between the $n_{O(p)}$ lone pair and C₁ and C₃ carbon atoms are 1.12 and 1.93 kcal mol⁻¹, respectively. The latter confirms a stronger

interaction through the $n_{O(s)}$ lone pair and a strong influence on its geometry as it preserves a more suitable orientation for interaction than the $n_{O(p)}$ lone pair.

Lastly, to have a system analogous to the experimental one, in system **13**, two methyl groups are incorporated in position 2 (Table 5). The axial conformer is favored by $4.40 \text{ kcal mol}^{-1}$, a value similar to that of the experimental approximation. It is interesting to note that this axial preference outdoes the equatorial conformation preference in reference system **7** with an energy value of $5.37 \text{ kcal mol}^{-1}$. Therefore, the contribution of the electronic delocalization to the axial conformation has an energy value of $9.81 \text{ kcal mol}^{-1}$, similar to that of system **12**. A preference of $23.51 \text{ kcal mol}^{-1}$ for the equatorial conformation is observed when electronic delocalization is suppressed, being the largest value recorded in this series.

The distances between the atoms involved in the $n_{O} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interaction are 2.615 and 2.720 Å for the C_1 and C_3 , respectively. Although the O– C_1 distance is the shortest of the series, it is compensated by the O– C_3 distance. With NBO analysis, it was found that the oxygen n_s lone pair has an $E_{(2)}$ energy of $4.52 \text{ kcal mol}^{-1}$ regarding carbonyl C_1 (the closest) and $0.75 \text{ kcal mol}^{-1}$ regarding carbonyl C_3 .¹⁹ Only one interaction between oxygen $n_{O(p)}$ lone pair and carbonyl C_1 accounting for an energy value of $0.92 \text{ kcal mol}^{-1}$ was found.

As previously discussed, the charge transfer to carbonyl carbon atoms is a consequence of the stereoelectronic $n_{O} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ interaction. A shielding tensor can be used to determine the chemical shift of the involved atoms.^{11,22,31} For that reason, it is important to consider various factors that can have an impact on the chemical shift, such as the γ -gauche effect, which is commonly observed on axial conformers. Calculated ^{13}C and ^{18}O chemical shifts (δ_C and δ_O) at M06-2x/6-311++G(2d,2p) level of theory are presented in Figure 3. The chemical shifts for C_{10} were 234.2 and 235.9 ppm for the **2-ax** and **2-eq** conformers, respectively. A $\Delta\delta_C$ ($\delta_{C_{eq}} - \delta_{C_{ax}}$) value of 1.7 ppm was calculated for C_{10} , whereas a shorter $\Delta\delta_C$ value (0.8 ppm) was obtained for C_{14} . It is worth mentioning that a $\Delta\delta_O$ of -1.2 ppm was calculated for the oxygen atom,

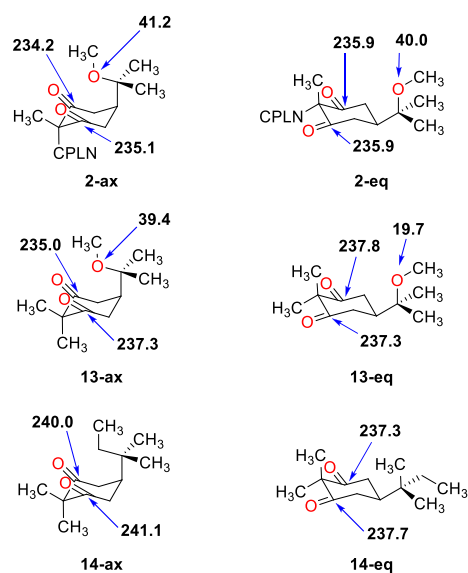


Figure 3. ^{13}C and ^{18}O chemical shifts in ppm for relevant atoms for compounds **2**, **13**, and **14**. Reference GIAO magnetic shielding tensor (ppm) for C in TMS = 188.1 and O in water = 324.8.

having the opposite effect since oxygen transfers charge and therefore suffers deprotection.

For a simplified model (compound **13**), a similar trend was observed with calculated $\Delta\delta_C$ values of 2.8 and 0.0 ppm for carbon atoms C_1 and C_3 , respectively, and deprotection of the oxygen atom with a $\Delta\delta_O$ value of -19.7 ppm . For compound **14**, where the oxygen atom is exchanged with a methylene group, the charge transfer was not possible; the calculated $\Delta\delta_C$ values for C_1 and C_3 were -2.7 and -3.4 ppm , respectively. The most relevant observation when comparing conformer **13-ax** with **14-ax** is that steric compression effects remain almost constant in both compounds, whereas the charge transfer is the dominant contribution. In this case, C_1 transfers charge suffering a high-field shift of 5.0 ppm, whereas the C_3 signal shifts 3.8 ppm in the same direction.

The computational data presented in this section show the same tendencies as the ones obtained experimentally; thus, it can be assumed that charge transfer is a relevant element in the conformational phenomenon studied in this work.

Relevance of the $n_{O} \rightarrow \pi^*_{C=O}$ Stereoelectronic Interaction: An NBO Approach. To explore the origin of the observed conformational preference, Pople^{15–17} proposed in his seminal work the decomposition of the potential energy derived from the bond rotation represented in a Fourier-type cosine and sine equation. An individual contribution to the bond rotation was assigned to each term of the equation. Therefore, the dipolar contribution was associated with the first $\cos \tau$ term, stereoelectronic effects to the second $\cos 2\tau$ term, and the steric effect to the third $\cos 3\tau$ term.^{30,31} We have applied the Pople equation to the C_{12} – C_{15} bond rotation of compounds **2-ax** and **2-eq** at the M06-2x/6-31+G(d,p) level of theory to explore its applicability in this kind of system with different atomic arrangements. The derived potential energy plots are shown in Figure 4.

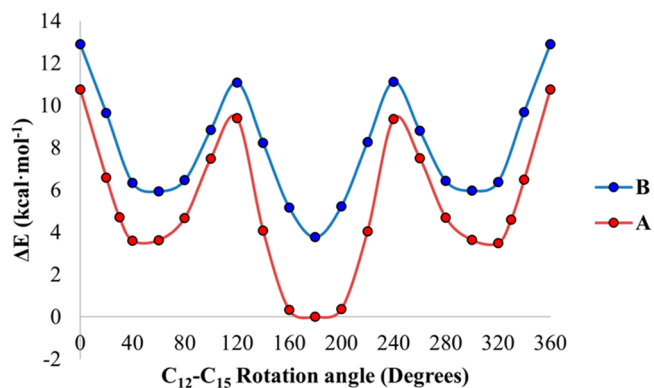


Figure 4. Potential energy plot produced by the C_{12} – C_{15} bond rotation of compound **2-ax** (A) and compound **2-eq** (B).

In conformer **2-ax**, the C_{15} –OMe bond eclipses the C_{12} –H at $\tau = 0^\circ$, while the minimum is attained at $\tau = 180^\circ$ when the oxygen atom of the MeO group is placed on top of the center of the 1,3-cyclohexandienone ring, interacting with both carbonyl groups. The energy difference values between the two minima of each conformer are 3.60 and 2.17 kcal mol^{-1} for **2-ax** and **2-eq**, respectively.

The mathematical adjustment of the Fourier terms produces the following pair of equations:

$$E = 5.001 + 1.635 \cos \tau - 1.270 \cos 2\tau + 3.585 \cos 3\tau$$

$$r = 0.926$$
(1)

$$E = 4.065 + 1.040 \cos \tau - 0.058 \cos 2\tau + 3.209 \cos 3\tau$$

$$r = 0.941$$
(2)

It can be seen in these equations that in both cases the dominant term is that of $\cos 3\tau$, and that the coefficients of this term and that of $\cos \tau$ have similar values in both equilibria. The term that presents a remarkable change with the rotation is that of $\cos 2\tau$, which is larger for the *trans*-diaxial conformer, showing that phenomena associated with electronic transfer have a greater contribution to this equilibrium.

From these equations, $\cos 3\tau$ is the dominant term, and its coefficient along with the one of $\cos \tau$ term has similar values in both equilibria. A notorious change in the $\cos 2\tau$ term is observed for the *trans*-diaxial conformer, a product of bond rotation. This observation accounts for the significance of the electronic transfer contribution in the equilibrium. It is important to note that $\cos 2\tau$ term in eq 2 comprises only 5% of the same term in eq 1.

The NBO analysis³² allows for the evaluation of unshared electron lone pairs in the participation on the stereoelectronic interaction. The NBO analysis at the angle at which the maximum $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction occurs, shows that the oxygen atom of the ether group has two differentiated electron pairs distributed perpendicular to each other, as shown in Figure 5. One pair has $n_{\text{O(s)}}$ nature, with 40% of s character and 59.91% of p character, and the other pair has $n_{\text{O(p)}}$ nature with 99.99% of p character.

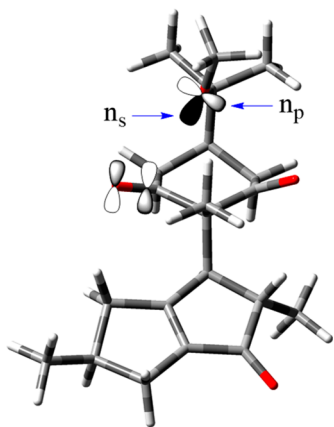


Figure 5. Orbital distribution of n_p and n_s nature in 2-ax.

Two orbitals in the carbonyl group can accept electronic transference. One is the π^* orbital composed of an atomic orbital of carbon with 100% p character and the other with a 100% p character atomic orbital in the oxygen atom. The σ and σ^* orbitals are constituted by a contribution of orbital of 30% s character and 70% p character for the carbon atom and 44.8% s character and 55.2% p character for the oxygen atom.

Although the $n_{\text{O(s)}}$ orbital has a better capacity to donate electron density compared to the $n_{\text{O(p)}}$ orbital, the energy value is notably lower with a maximum value of $n_{\text{O(p)}} = 4.5$ with regard to $n_{\text{O(s)}} = 7.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. This can be attributed to an inappropriate geometrical arrangement of the $n_{\text{O(p)}}$ orbital contributing to the $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction.

Figure 6 shows the graphs of the evolution of the interaction, as a function of the rotation of the bond $\text{C}_{12}\text{--C}_{15}$. The $n_{\text{O}} \rightarrow$

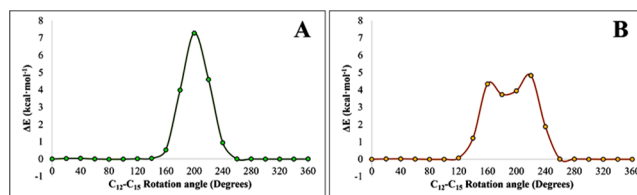
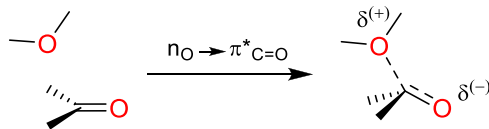


Figure 6. Evolution of the deletion energy of compound 2-ax originated by the $\text{C}_{12}\text{--C}_{15}$ bond rotation for the $n_{\text{O(s)}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction (A) and $n_{\text{O(p)}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction (B).

$\pi^*_{\text{C=O}}$ interaction has a maximum at $\tau = 200^\circ$, where the $n_{\text{O(s)}}$ and π^* orbitals are found aligned to each other with an interaction energy of $7.28 \text{ kcal mol}^{-1}$. The $n_{\text{O(p)}}$ lone pair orbital has maximum interaction at $\tau = 180$ and 220° , with a maximum energy value of $4.8 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Since electron transfer occurs only when the proper orientation of the donor group (ether) with regard to the acceptor (carbonyl) occurs, it must be considered a stereoelectronic interaction and can be represented by the bond–no bond resonance hybrid (Scheme 2).

Scheme 2. Bond–No Bond Hybrid of Stereoelectronic Origin



Rigorous Analysis of the Electron Density to Understand the Relevance of the $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ Stereoelectronic Interaction. The quality of the 2- H_2 crystals suggests that it would be possible to perform a low-temperature, high-resolution charge density study on these crystals. Nevertheless, because of some disorder within the structure, the quality of the data above 0.8 \AA^{-1} ($\sin(q)/l$) is not enough for an experimental charge density analysis. However, this resolution allows us to apply a Hirshfeld atom refinement (HART) to find the correct position of the hydrogen atoms. The position of the heavy atoms hardly changed compared with the data obtained at a higher temperature. The same was true for the pyramidalization of the carbonyl groups. On the other hand, the C–H distances were significantly longer, closer to the expected value. This structure was then used to calculate the electronic properties of 2- H_2 by DFT.

Single-point energy calculations of the experimental structure of 2- H_2 were performed at the APFD/def2TZVP level of theory to analyze the electron density within the quantum theory of atoms in molecules (QTAIM). Figure 7a shows the molecular graph of 2- H_2 obtained from the calculated electron density. This figure shows two bond paths (BP) that start at the methoxy group oxygen atom toward the two carbonyl groups. The electron density (ρ) values at the bond critical points (BCPs) of these two interactions are 0.11 and 0.09 e \AA^{-3} (Figure 7b). As expected, the largest ρ value at the BCP was observed for the shortest O–C=O interaction, revealing the importance of this interaction. For example, the value of ρ at BCP of the

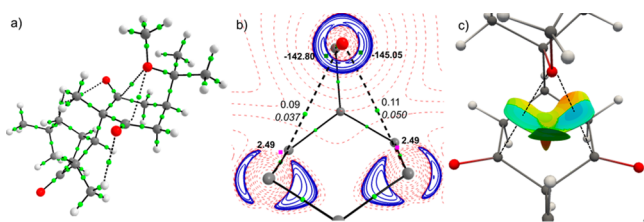


Figure 7. (a) Molecular graph of **2-H₂**. Green spheres are the bond critical points (BCPs). (b) $\nabla^2\rho$ contour maps at the plane defined by the oxygen and two carbon atoms of the methoxy and carbonyl groups, respectively. Blue and red contours are negative and positive values, respectively. ρ (text in normal style, $\text{e}^- \text{\AA}^{-3}$) and DI (text in italic style) values are indicated at the O–C=O BCPs. Green and fuchsia squares indicate CC and CD, respectively. $\nabla^2\rho$ values (bold) at the CC and CD are in $\text{e}^- \text{\AA}^{-5}$. (c) NCI isosurface at the O–C=O interaction region. The reduced density gradient isosurface is at 0.5 au $\text{Sign}\rho(l_2)$ values spanning from -0.03 (blue) to 0.03 (red) au.

$\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ hydrogen bond, which is also a dipole–dipole interaction, is $0.17 \text{ e} \text{\AA}^{-3}$. The obtained ρ values at BCP for the O–C=O interactions of compound **2-H₂** were in good agreement with those reported by Emamian and co-workers³² for the $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{S}$ and NH_3-SH_2 hydrogen bonds (which have interaction energy of $\sim 3.0 \text{ kcal mol}^{-1}$).³³ The delocalization index (DI), a term that has been used as a bond order index or as a measure of the covalency of a bond,³⁴ shows a comparable trend. The DI of the shortest O–C=O interaction (0.050) is smaller than the DI of $\text{H}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$ hydrogen bond (0.061) but larger than that of an H–F–H–F interaction (0.037).³⁵

The Laplacian of the density ($\nabla^2\rho$, Figure 7b) shows two charge concentration (CC) regions in the vicinity of the methoxy oxygen atom that corresponds to the two lone pairs of this atom. Each of these CCs is pointing to a charge depletion (CD) region around the carbon atoms of the carbonyl groups. Since both lone electron pairs of the oxygen atom interact with one carbonyl group, they could induce anticoperative effects, as has been observed for water clusters.³⁶ Therefore, the system could try to avoid this effect by favoring one of the interactions, which could explain why there is always a shorter O–C=O interaction, even when the structure is fully optimized. The O atom CC corresponding to this shorter interaction is also larger than the CC of the longer O–C=O interaction. The larger charge accumulation on one side of the oxygen also indicates that one of the lone pairs (CC) of the O interacts more strongly with the empty π orbitals (CD) of the carbonyl group than the other lone pair.

Finally, Figure 7c shows the reduced density gradient (RDG) isosurface in the region of O–C=O interactions. Over the isosurface is plotted the $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ as in the noncovalent interaction (NCI) scheme. Comparing this isosurface with the ones of typical hydrogen bonds and van der Waals interactions,³⁷ it is clear that the interaction analyzed in this contribution is somewhere in the middle. The isosurface is light blue which indicates $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ values around -0.015 au , while for strong hydrogen bonds, the isosurface is dark blue ($\sim -0.025 \text{ au}$), but for van der Waals the $\text{Sign}(\lambda_2)\rho$ value is very close to zero (green, $\sim -0.005 \text{ au}$). The NCI isosurface also shows that the shorter interaction should also be the strongest. It also worth noting that compared to a very localized hydrogen bond, this interaction seems to be more disperse. The analysis of the electron density clearly shows that O–C=O interactions are due to the interaction of the lone

pairs (CC) of the O atom with a CD region (empty π orbital) of the carbonyl group and that each of these two interactions is slightly weaker than a canonical hydrogen bond with an energy of about $2-6 \text{ kcal/mol}$ ³⁷ but seemingly stronger than van der Waals interaction of about 1 kcal/mol .³⁸

CONCLUSIONS

Compounds **2** and **2-H₂** are good experimental models to study the $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction and to show that the stronger preference for the *trans*-dixial conformation over the *trans*-diequatorial one that is expected under the steric hindrance rationale. These two compounds present the $n_{\text{X}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ ($\text{X} = \text{O}$) stereoelectronic interaction in the axial conformer, which in turn allows evaluating its contribution to molecular stability through the study of the conformational equilibrium. It was possible to determine low threshold values of 9.04 and $11.23 \text{ kcal mol}^{-1}$ for the conformational preference of compounds **2** and **2-H₂**, respectively. These energy values arise from reversing the strong equatorial preference of hydrocarbon reference compounds **5** and **5-H₂**, which in turn causes the dominance of the *trans*-diequatorial preference. Since the $n_{\text{X}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ interaction can be regarded as additive, the energy values ranged from 4.52 to $6.51 \text{ kcal mol}^{-1}$ for each carbonyl group with a strong dependency on the interatomic distances. The NBO analysis and the study of the molecular electronic density allow for the rigorous establishment of the $n_{\text{X}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ stereoelectronic interaction as an important contribution to conformational preference. This interaction must be considered as stereoelectronic because the electronic transfer between the interacting groups is limited by their relative stereochemistry and can be represented by a bond–no bond interaction, causing the pyramidalization of the carbonyl, which is the charge acceptor group.

The rigorous analysis of the electron density in the QTAIM framework clearly shows that O–C=O interactions have their origin on the $n_{\text{O}} \rightarrow \pi^*_{\text{C=O}}$ electron transfer mechanism. QTAIM analysis demonstrates that these interactions are slightly weaker than a canonical hydrogen bond but seemingly stronger than van der Waals interaction.

EXPERIMENTAL SECTION

General Experimental Procedures. Commercially available reagents and solvents were used without further purification. Riolozatrione (**1**) was obtained following the previously reported method by Melchor-Martinez et al.³ Melting points were measured on an electrothermal apparatus. The IR spectra were recorded on a Fourier transform infrared (FT-IR) PerkinElmer FRONTIER IRL-1280101 spectrometer. For crystal growing of compounds **2** and **2-H₂**, 10 mg of each compound was placed on a 5 mm glass tube and dissolved in 0.4 mL of ethyl acetate at room temperature. Then 0.6 mL of hexane was added and was left in the refrigerator overnight. Once the crystals were formed, the supernatant was removed, the crystals were washed with hexane, dried, and then characterized. X-ray data were obtained on a Bruker D8 Venture geometry diffractometer. The 1D and 2D NMR experiments were recorded on a Bruker AVANCE III HD 400 MHz spectrometer. Chemical shifts are given in parts per million (δ) referenced to the residual proton resonance of CDCl_3 with $\delta 7.26 \text{ ppm}$ for ^1H and 77.16 ppm for ^{13}C . The following abbreviations were used for multiplicities: s, singlet; d, doublet; dd, doublet of doublets; ddq, doublet of doublet of quartets; q, quartet; qd, quartet of doublets; m, multiplet or overlapping peaks; and coupling constants were recorded in hertz (Hz). High-resolution mass spectra (HRMS) data were acquired on a Jeol AccuTOF JMS T100LC spectrometer using electrospray ionization (ESI) in positive mode. All reactions were monitored by thin-layer chromatography

(TLC) on aluminum sheets, precoated with silica gel 60 F₂₅₄ (Merck). Column chromatography (CC) was carried out by 40–63 mm silica gel (Merck) at low pressure.

2. To a solution of riolozatrione **1** (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv) was added Yb(OTf)₃ (98.6 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv) in MeOH (5 mL) with stirring under argon atmosphere. The reaction mixture was heated in an oil bath under reflux temperature for 24 h and cooled to room temperature. Once completed, the reaction was diluted with brine (3 mL), followed by dichloromethane extraction (3 × 3 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (6:4) as eluent to give compound **2**: white solid; 16.5 mg, 30% yield, mp 117–119 °C; [α]_D²⁵ +8.5 (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 2929, 1727, 1694, 1626, 1146, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.95 (s, 2H), 2.93–2.81 (m, 4H), 2.72 (dd, *J* = 15.3, 5.5 Hz, 1H), 2.77–2.64 (m, 1H), 2.54 (qd, *J* = 7.4, 1.9 Hz, 1H), 2.52–2.43 (m, 1H), 2.41–2.31 (m, 1H), 2.28–2.19 (m, 1H), 2.15–2.09 (m, 1H), 1.95 (ddq, *J* = 16.0, 6.5, 2.2 Hz, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 208.0, 207.0, 204.0, 181.3, 149.6, 75.9, 66.5, 53.0, 49.0, 48.1, 42.8, 40.4, 40.1, 39.3, 38.0, 32.7, 23.0, 23.0, 21.7, 16.8, 12.4. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₃₁O₄ 347.2222; found 347.2221.

2-H₂. A suspension of riolozatrione **1** (50 mg, 0.1590 mmol, 1 equiv) and Pd/C (34 mg, 10% mol) in EtOH (10 mL) was hydrogenated at room temperature. Once completed, the reaction mixture was filtered and dried under vacuum. The resultant compound (**1-H₂**) was reacted with Yb(OTf)₃ in the same way described for compound **2**. The residue was purified by column chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate (6:4) as eluent to give compound **2-H₂**: white solid; 16.6 mg, 30% yield, mp 159–161 °C; [α]_D²⁵ +58.5 (c 0.2, CHCl₃); IR (KBr) ν_{\max} 2950, 1735, 1694, 1148, 1074 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 2.94 (s, 3H), 2.90 (dd, *J* = 15.0, 5.8 Hz, 1H), 2.86–2.73 (m, 3H), 2.55–2.46 (m, 1H), 2.42 (dd, *J* = 11.8, 5.7 Hz, 1H), 2.40–2.20 (m, 2H), 2.14–2.03 (m, 2H), 1.99–1.88 (m, 1H), 1.90–1.76 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.25–1.12 (m, 1H), 1.18 (s, 3H), 0.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.73 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 222.7, 208.6, 207.5, 75.9, 67.5, 53.6, 49.8, 49.0, 45.2, 42.8, 41.5, 39.6, 38.9, 37.0, 36.9, 35.4, 23.1, 19.6, 14.7, 11.8. HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd for C₂₁H₃₃O₄ 349.2379; found 349.2391.

Selective 1D NOE. The experiments were performed at 298 K on a Bruker Avance III HD 400 MHz spectrometer equipped with a BBO 5 mm probe with a z-gradient accessory. NMR data were recorded using the Bruker standard pulse sequence *selnpgp*. Experiments were done using a recycle delay of 30 s, mixing time of 800 ms, acquisition time of 4 s, and scan number of 512 for a degassed sample (7 mg of compound **2** and **2-H₂** in 0.6 mL of CDCl₃).

X-ray Diffraction Analysis. Crystals of compounds **2** and **2-H₂** were mounted on the goniometer of a Bruker D8 Venture geometry diffractometer operating with Cu K α radiation (λ = 1.54178 Å). Data collection, unit-cell refinement, and data processing were carried out with the APEX3 v2018.1-0 program. The structures were solved using SHELXS and refined using SHELXL-2018/3. The absolute configurations were established from the anomalous dispersion effects.

Crystal Data of Compound 2 (CCDC 2073280): colorless prism (hexane/ethyl acetate), C₂₁H₃₀O₄, *M* = 346.45, orthorhombic, crystal size = 0.365 × 0.298 × 0.230 mm, *a* = 10.7156(10) Å, *b* = 14.1647(13) Å, *c* = 26.3140(2) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, *V* = 3994.0(6) Å³, *T* = 298(2) K, space group P2₁2₁2₁, *Z* = 8, *D*_{calcd} = 1.152 mg/m³, λ (Cu K α) = 1.54178 Å, reflections collected = 73 321, independent reflections = 8645 [*R*(int) = 0.0494]. Final *R* indices for *I* > 2 σ (*I*): *R*₁ = 0.0450, *wR*₂ = 0.1163. *R* indices for all data: *R*₁ = 0.0530, *wR*₂ = 0.1255. Flack parameter = 0.00(6).

Crystal Data of Compound 2-H₂ (CCDC 2073279): colorless prism (hexane/ethyl acetate), C₂₁H₃₂O₄, *M* = 348.46, orthorhombic, crystal size = 0.321 × 0.292 × 0.226 mm, *a* = 6.6774(5) Å, *b* = 12.3162(10) Å, *c* = 24.1527(19) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, *V*

1986.3(3) Å³, *T* = 298(2) K, space group P2₁2₁2₁, *Z* = 4, *D*_{calcd} = 1.165 mg/m³, λ (Cu K α) = 1.54178 Å, reflections collected = 30 202, independent reflections = 4292 [*R*(int) = 0.0406]. Final *R* indices for *I* > 2 σ (*I*): *R*₁ = 0.0430, *wR*₂ = 0.1089. *R* indices for all data: *R*₁ = 0.0472, *wR*₂ = 0.1133. Flack parameter = -0.04(10).

The low-temperature (100 K) crystal structure of compound **2-H₂** was obtained with a Bruker APEX-II CCD operating with a Mo K α radiation (λ = 0.71073 Å). Data collection, unit-cell refinement, and data processing were carried out with the APEX2.41 program. The structures were solved using SHELXS and refined using SHELXL-2014/7.42. C₂₁H₃₂O₄, *M* = 348.46, orthorhombic, crystal size = 0.373 × 0.348 × 0.312 mm, *a* = 6.55975(8) Å, *b* = 12.22450(15) Å, *c* = 23.9614(3) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, *V* = 1921.46(4) Å³, *T* = 100(2) K, space group P2₁2₁2₁, *Z* = 4, *D*_{calcd} = 1.205 mg/m³, λ (Mo K α) = 0.71073 Å, reflections collected = 191 806, independent reflections = 16091 [*R*(int) = 0.0376]. Final *R* indices for *I* > 2 σ (*I*): *R*₁ = 0.0334, *wR*₂ = 0.0900. *R* indices for all data: *R*₁ = 0.0376, *wR*₂ = 0.0933. Flack parameter = -0.02(10).

After the standard refinement, a HART refinement was applied to the low-temperature data of **2-H₂**. The HART code implemented in Olex2 was used for this purpose.³⁹ The DFT functional and the TZVP basis set were selected for the refinement. To estimate the anisotropic displacement parameters of hydrogen atoms, the simple hydrogen anisotropic displacement estimator was used.⁴⁰ After HART refinement, *R*₁ = 0.0259.

Computational Details. All the quantum chemical calculations were performed with Gaussian 09 and Gaussian 16 packages.^{41,42} Single-point calculations of crystal structure for the QTAIM analysis were performed at the APFD/def2TZVP level of theory. The calculations of the density and other derived scalar fields were performed with the AIMAll suite.⁴³

The geometry optimizations and frequency calculations were obtained at the DFT M06-2x/6-311++G(2d,2p) and M06-2x/6-31+G(d,p) levels of theory. Single-point energy calculations of the experimental structure of **2-H₂** were performed at the APFD/def2TZVP level of theory. The electronic energies were corrected by applying thermal and zero-point energy corrections without scaling factor at 273 K. All structures optimized for a minimum were confirmed by vibrational calculations showing absence of negative frequencies. The NBO analysis was performed with version 3.1 as incorporated in Gaussian 09.^{41,44}

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.1c00847>.

Compound characterization data and computational results (PDF)

FAIR data, including the primary NMR FID files, for compounds **2** and **2-H₂** (ZIP)

Accession Codes

CCDC 2073279–2073280 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

Verónica M. Rivas-Galindo – Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica, Universidad Autónoma de Nuevo León, 66455 Monterrey, Nuevo León, Mexico; orcid.org/0000-0002-7981-3674; Email: veronica.rivasg@uanl.edu.mx

Gabriel Cuevas – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico; orcid.org/0000-0002-9528-133X; Email: gecgb@unam.mx

Authors

Juan F. Tamez-Fernández – Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica, Universidad Autónoma de Nuevo León, 66455 Monterrey, Nuevo León, Mexico; orcid.org/0000-0003-3128-0060

Fátima M. Soto-Suárez – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico; orcid.org/0000-0002-1273-8083

Yolanda D. Estrada-Chavarría – Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica, Universidad Autónoma de Nuevo León, 66455 Monterrey, Nuevo León, Mexico; orcid.org/0000-0003-2153-7088

Ramiro F. Quijano-Quñones – Facultad de Química, Universidad Autónoma de Yucatán. Laboratorio de Química Teórica, 97069 Colonia Inalámbrica, Mérida Yucatán, Mexico; orcid.org/0000-0003-2671-8195

Rubén A. Toscano – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico; orcid.org/0000-0002-4380-9251

Fabián Cuétara-Guadarrama – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico; orcid.org/0000-0002-7920-1176

Victor Duarte-Alaniz – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico; orcid.org/0000-0003-0972-7997

Tannya R. Ibarra-Rivera – Facultad de Medicina, Departamento de Química Analítica, Universidad Autónoma de Nuevo León, 66455 Monterrey, Nuevo León, Mexico; orcid.org/0000-0003-1407-3721

Beatriz Quiroz-García – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico

Diego Martínez-Otero – Carretera Toluca-Atlacomulco, Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable UAEM-UNAM, 50200 Estado de México, Mexico; orcid.org/0000-0003-0357-6454

Karla Ramírez-Gualito – Facultad de Ingeniería, Universidad Anáhuac México, 52786 Estado de México, Mexico; orcid.org/0000-0003-2665-6000

José Enrique Barquera-Lozada – Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510 Ciudad de México, Mexico; orcid.org/0000-0002-9668-5328

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/10.1021/acs.joc.1c00847>

Author Contributions

All authors contributed to the design of experiments, the obtaining of data, and the writing and revision of this manuscript. J.F.T.-F. and F.M.S.-S. equally contributed and should be considered as the first authors.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We are grateful to referees for valuable comments. The authors are grateful to CONACYT for support of J.F.T.-F. (Ph.D. scholarship number 710133) and F.M.S.-S. (Ph.D. scholarship number 289329) and financial support via Grant No. 252589 to Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación LANCAD-UNAM-DGTIC-094 and to DGAPA via Grant No. IN205620.

REFERENCES

- (1) Dominguez, X.A.; Cano, G.; Franco, R.; Villarreal, A.M.; Watson, W.H.; Zabel, V. Riolozone a new class of diterpene from *Jatropha dioica* var. *sessiliflora*. *Phytochemistry* **1980**, *19*, 2478.
- (2) Silva-Mares, D.; Torres-Lopez, E.; Rivas-Estilla, A. M.; Cordero-Perez, P.; Waksman-Minsky, N.; Rivas-Galindo, V. M. Plants from Northeast Mexico with Anti-HSV Activity. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, *8*, 297–298.
- (3) Melchor-Martinez, E. M.; Silva-Mares, D. A.; Torres-Lopez, E.; Waksman-Minsky, N.; Pauli, G. F.; Chen, S.-N.; Niemitz, M.; Sanchez-Castellanos, M.; Toscano, A.; Cuevas, G.; Rivas-Galindo, V. M. Stereochemistry of a Second Riolozone and Other Diterpenoids from *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 2252–2262.
- (4) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. Geometric reaction coordinates. II Nucleophilic addition to a carbonyl group. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065–5067.
- (5) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Shefter, E. Chemical reaction paths IV. Aspects of O=C=O interactions in crystals. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Crystallogr. Cryst. Chem.* **1974**, *30*, 1517–1527.
- (6) Bürgi, H. B.; Dunitz, J. D.; Lehn, J. M.; Wipff, G. Stereochemistry of reaction path at carbonyl centers. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563–1572.
- (7) Allen, F. H.; Baalham, C. A.; Lommerse, J. P. M.; Raithby, P. R. Carbonyl-Carbonyl Interactions can be Competitive with Hydrogen Bonds. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **1998**, *54*, 320–329.
- (8) Choudhary, A.; Gandla, D.; Krow, G. R.; Raines, R. T. Nature of amide carbonyl-carbonyl interactions in Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 7244–7246.
- (9) Choudhary, A.; Fry, C. G.; Kamer, K. J.; Raines, R. T. An $n \rightarrow \pi^*$ interaction reduces the electrophilicity of the acceptor carbonyl group. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8166–8168.
- (10) Breton, G. W.; Crasto, C. J. Substituted 2-(Dimethylamino) biphenyl-2'-carboxaldehydes as substrates for studying $n \rightarrow \pi^*$ interactions and a promising framework for tracing the Bürgi-Dunitz trajectory. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7375–7384.
- (11) Juaristi, E.; Cuevas, G. Recent Studies of the Anomeric Effect. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019–5087.
- (12) Sandoval-Lira, J.; Solano-Altamirano, J. M.; Cortezano-Arellano, O.; Cruz-Gregorio, S.; Meza-León, R. L.; Hernández-Pérez, J. M.; Sartillo-Piscil, F. Can an $n_{(O)} \rightarrow \pi^*$ interaction provide thermodynamic stability to natural occurring cephalosporinides? *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2126–2132.
- (13) Newberry, R. W.; Raines, R. T. The $n \rightarrow \pi^*$ interaction. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 1838–1846.
- (14) Radom, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Molecular orbital theory of the electronic structure of organic compounds. XIII. Fourier component analysis of internal rotation potential functions in saturated molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2371–2381.
- (15) Radom, L.; Lathan, W. A.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Internal rotation in some organic molecules containing methyl, amino, hydroxyl, and formyl groups. *Aust. J. Chem.* **1972**, *25*, 1601–1612.
- (16) Radom, L.; Lathan, W. A.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. Molecular orbital theory of the electronic structure of organic compounds. XVII. Internal rotation in 1,2-disubstituted ethanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 693–698.
- (17) Jeffrey, G. A.; Yates, J. H. Application of *ab initio* molecular orbital calculations to the structural moieties of carbohydrates. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 820–825.

- (18) Weinhold, F.; Landis, C. R. *Discovering Chemistry with Natural Bond Orbitals*; Wiley: Hoboken, NJ, 2012.
- (19) Cotterill, W. D.; Robinson, M. J. T. Conformational effects in compounds with six-membered rings-IV: Conformational equilibria in 2- and 3-alkylcyclohexanones and skew interactions between methyl and carbonyl groups. *Tetrahedron* **1964**, *20*, 777–790.
- (20) Allinger, N. L.; Blatter, H. M.; Freiberg, L. A.; Karkowski, F. M. Conformational Analysis. LI. The conformations of Cyclohexanone Rings in Simple Molecules. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 2999–3011.
- (21) National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 17000, 2,2,6-Trimethylcyclohexanone; https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2_2_6-Trimethylcyclohexanone (accessed October 28, 2020).
- (22) Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1994; ISBN: 0-8493-8941-0-5.
- (23) Franck, R. W. A revision of the value for the anomeric effect. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3251–3252.
- (24) Cortés, F.; Tenorio, J.; Collera, O.; Cuevas, G. Electronic Delocalization Contribution to the Anomeric Effect Evaluated by Computational Methods. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2918–2924.
- (25) <https://periodictable.com/Properties/A/VanDerWaalsRadius.v.html>.
- (26) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley: New York, 1994; p 611; ISBN: 978-0-471-01670-0.
- (27) Glendening, E. D.; Weinhold, F. Natural Resonance Theory: I. General formalism. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 593–609.
- (28) Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, L. Y. R. The Perlin Effect: bond lengths, bond strengths, and the origins of stereo-electronic effects upon one-bond C-H coupling constants. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051–1062.
- (29) Martínez-Mayorga, K.; Juaristi, E.; Cuevas, G. Manifestation of Stereoelectronic Effects on the Calculated Carbon-Hydrogen Bond Lengths and One Bond $^1J_{C-H}$ NMR Coupling Constants. Relative Acceptor Ability of the Carbonyl (C=O), Thiocarbonyl (C=S), and Methylene (C=CH₂) Groups Towards C-H Donor Bonds. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7266–7276.
- (30) Buschbeck-Alvarado, M. E.; Hernandez-Fernandez, G.; Hernandez-Trujillo, J.; Cortes-Guzmán, F.; Cuevas, G. Charge Transfer and Electron Localization as the Origin of the Anomeric Effect in the O-C-O Segment of Dimethoxymethane and Spiroketals. *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, *31*, No. e3793.
- (31) Cuevas, G.; Martínez-Mayorga, K.; Fernández-Alonso, M. C.; Perrin, C. L.; Jiménez-Barbero, J.; Juaristi, E.; López-Mora, N. One Bond C-H Coupling Constants in OCH Fragments Are Not Due to Primarily to $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ Delocalization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2360–2364.
- (32) Emamian, S.; Lu, T.; Kruse, H.; Emamian, H. Exploring Nature and Predicting Strength of Hydrogen Bonds: A Correlation Analysis Between Atoms-in-Molecules Descriptors, Binding Energies, and Energy Components of Symmetry-Adapted Perturbation Theory. *J. Comput. Chem.* **2019**, *40*, 2868–2881.
- (33) Hugas, D.; Guillaumes, L.; Duran, M.; Simon, S. Delocalization indices for non-covalent interaction: Hydrogen and DiHydrogen bond. *Comput. Theor. Chem.* **2012**, *998*, 113–119.
- (34) Outeiral, C.; Vincent, M. A.; Martín Pendas, A.; Popelier, P. L. A. Revitalizing the concept of bond order through delocalization measures in real space. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5517–5529.
- (35) Guevara-Vela, J. M.; Romero-Montalvo, E.; Mora Gomez, V. A.; Chavez-Calvillo, R.; Garcia-Revilla, M.; Francisco, E.; Pendas, A. M.; Rocha-Rinza, T. Hydrogen bond cooperativity and anticooperativity within the water hexamer. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 19557–19566.
- (36) Johnson, E. R.; Keinan, S.; Mori-Sanchez, P.; Contreras-García, J.; Cohen, A. J.; Yang, W. Revealing Noncovalent Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506.
- (37) Yurenko, Y. P.; Zhurakivsky, R. O.; Samijlenko, S. P.; Hovorun, D. M. Intramolecular CH \cdots O hydrogen bonds in the AI and BI DNA-like conformers of canonical nucleosides and their Watson-Crick pairs. Quantum chemical and AIM analysis. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2011**, *29*, 51–65.
- (38) Ramirez-Gualito, K.; Alonso-Rios, R.; Quiroz-García, B.; Rojas-Aguilar, A.; Diaz, D.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. The Entalpic Nature of the CH/ π Interaction Involved in the Recognition of Carbohydrates by Aromatic Compounds is confirmed by a Novel Interplay of NMR, Calorimetry and Theoretical Calculations. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18129–18138.
- (39) (a) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. (b) Fugel, M.; Jayatilaka, D.; Hupf, E.; Overgaard, J.; Hathwar, V. R.; Macchi, P.; Turner, M. J.; Howard, J. A. K.; Dolomanov, O. V.; Puschmann, H.; Iversen, B. B.; Bürgi, H.-B.; Grabowsky, S. Probing the accuracy and precision of Hirshfeld atom refinement with HART interfaced with Olex2. *IUCr* **2018**, *5*, 32–44.
- (40) Madsen, A. Ø. SHADE web server for estimation of hydrogen anisotropic displacement parameters. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 757–758.
- (41) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision D.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2013.
- (42) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, revision A.02; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2016.
- (43) Keith, T. A. *AIMAll*, version 13.11.04; TK Gristmill Software: Overland Park, KS, 2013 (aim.tkgristmill.com).
- (44) Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *NBO*, version 3.1; Gaussian Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.

The Inversion Process of 1,3-cyclohexanedione

Fátima M. Soto-Suárez^{1*}, Víctor Duarte-Alaniz¹, Ramiro F. Quijano-Quiñones², Gabriel Cuevas^{1*}

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Química, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Alcaldía Coyoacán, C.P.04510 Ciudad de México, México.

²Universidad Autónoma de Yucatán, Campus de Ciencias de la Salud. Laboratorio de Química Teórica. Facultad de Química. Calle 43 No. 613 por calle 90. Colonia Inalámbrica. 97069. Mérida Yucatán. México.

*Corresponding author: Fátima M. Soto-Suárez, e-mail: famosua88@gmail.com, Gabriel Cuevas, e-mail: gecgb@hotmail.com

Received February 22nd, 2020; Accepted May 21st, 2021.

DOI: <http://dx.doi.org/10.29356/jmcs.v65i3.1521>

Abstract. The inversion process of 1,3-cyclohexanedione was studied to know the energy associated with the chair-chair interconversion. 1,3-cyclohexanedione has a conformational inversion energy of 1.87 kcal/mol evaluated at M06-2x/6-311++G(2d,2p) level of theory. The global process combines inversion and topomerization originated by boat-boat interconversion that includes only two trajectories to the inversion transition state but no six-like cyclohexane, or four-like oxane and thiane. The process includes two different twisted boats associated with a boat transition state. A global scheme is proposed to represent this conformational equilibrium.

Keywords: Inversion; topomerization; 1,3-cyclohexanedione; conformational analysis; transition state.

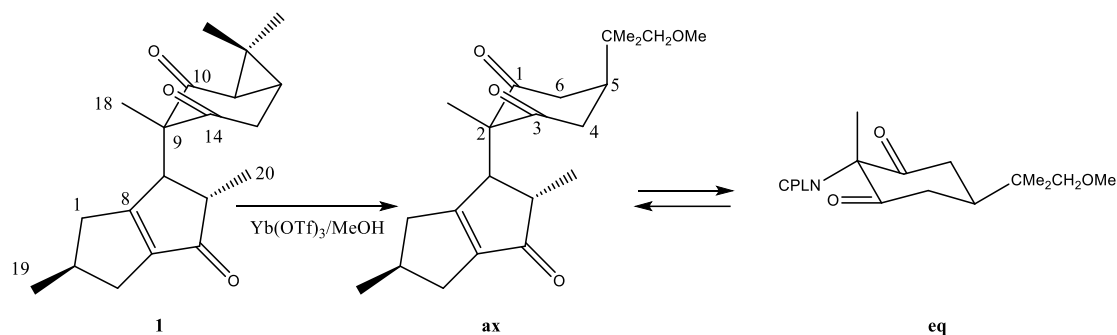
Resumen. Se estudió el proceso de inversión de la 1,3-ciclohexanediona para conocer la energía asociada a la interconversión silla-silla. La 1,3-ciclohexanediona tiene una energía de inversión conformacional de 1.87 kcal/mol evaluada al nivel de teoría M06-2x/6-311++G(2d,2p). El proceso global combina la inversión y la topomerización originada por la interconversión entre dos conformeros de bote, que incluye sólo dos trayectorias que conectan con el estado de transición de inversión, a diferencia del ciclohexano que tiene seis, y el oxano y el tiano que cuentan con cuatro. El proceso incluye dos estructuras de botes torcido diferentes asociados a un estado de transición de bote. Se propone un esquema global para representar este equilibrio conformacional.

Palabras clave: Inversión; topomerización; 1,3-ciclohexanodiona; análisis conformacional; estado de transición.

Introduction

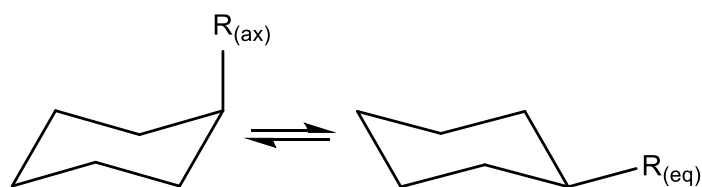
The isolation and structural characterization of riolozatrione,^[1] (**1**, Scheme 1), a compound that exhibits moderate activity *in vitro* against herpes simplex virus ^[2] has aroused interest in the study of the conformational dynamics of substituted 1,3-cyclohexanedione. In this compound, a quaternary stereogenic center is present at position 9 and is formed by the combination of a methyl group and the *trans*-2,5-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydropentalene-1(2H)-one (CPLN). The dimethyl-cyclopropane group anchors the conformation, so the axial arrangement of the cyclopentenone group is defined during the biosynthesis process. Because the

cyclopropane ring is conjugated to the carbonyl group, it is possible to open it employing a suitable nucleophilic attack, making it possible to have conformationally active 2,2-disubstituted-1,3-diketones (ax \rightleftharpoons eq, Scheme 1).



Scheme 1. Riolozatrione (**1**) and the conformational equilibrium of its methoxylated derivative.

The study of the different arrangements that a molecule could present due to the rotation of single bonds is the subject of conformational analysis. It is known that the inversion process is that in which one chair conformer is interchanged with another, causing that the substituents occupying axial positions in the first one, pass to equatorial positions in the other and *vice versa*. This is called chair-chair interconversion. (Scheme 2).



Scheme 2. Chair-chair interconversion of cyclohexane.

In principle, a single bond can have an infinite number of arrangements, but these are associated with the energy so that only the minimum energy stationary states or an average of them are experimentally observable. From the formal point of view, the other stationary states that can be studied are conformational transition states. Fig. 1 shows the global inversion scheme of oxane (oxacyclohexane). The study of the conformational properties of the basic nucleus provides information that can be extended to other systems, as demonstrated by the study of oxane, thiane, [3] and methyl-cyclohexane,[4] examples with which it has been possible to establish the need to modify the traditional schemes used to explain the conformational processes in six-membered rings, in which it is not clear that the inversion process is linked to the topomerization process.⁵

As can be seen, the inversion process allows the exchange between a chair conformer and a twisted boat, (Fig. 1) which happens through a transition state in which five heavy atoms are located practically in the same plane. In this step, there is the highest barrier, which is in the order of 10 kcal/mol. This twisted boat is in turn part of the topomerization process, formed by a succession of twisted boats interconnected through boat transition states, conformers where the eclipsing is maximal. Small barriers are associated with boat-boat interchange, and only some boats are interconnected with transition states which allows inversion. For example, the inversion of the cyclohexane is represented by a similar scheme. In that case, all the twisted boats allow exchanging with the transition state leading to one of the two possible chairs. This scheme presents a perspective of the combined processes of inversion and topomerization and shows the points at which they are connected.

It also shows that it is different twisted-boat conformers that lead to the different chairs so that the oversimplified schemes used to illustrate these processes are not rigorous. [5-7]

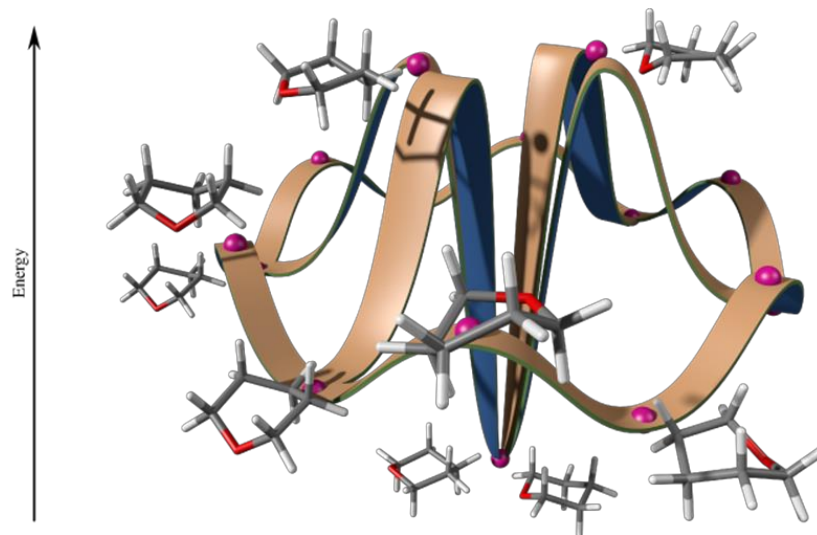
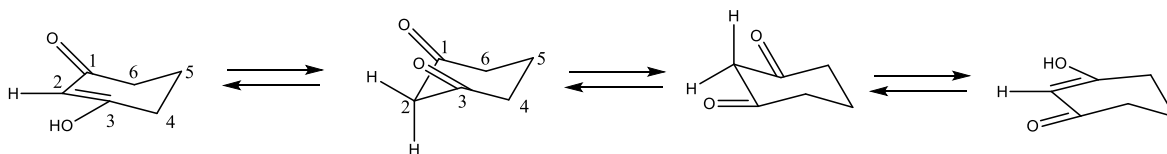


Fig. 1. Global inversion scheme of oxane.

Returning to the main problem here studied, 1,3-dicarbonyl compounds with hydrogen atoms at position 2 are in equilibrium with the corresponding 3-hydroxy-enones, with different magnitudes of the equilibrium constant, showing dependence on the nature of the ring substituents, the solvent, the concentration, and self-association capability. (Scheme 3) [8] This fact has inhibited the study of the conformational process of this basic ring, as it generates new pathways for inversion and complicates the study of the conformational process.



Scheme 3. Enolization and conformational equilibria in 1,3-cyclohexanedione.

From this information, interest arises in establishing the energy requirements associated with the inversion process of the basic nucleus of 1,3-cyclohexanedione, to establish the experimental conditions in which it is possible to carry out spectroscopic studies. The conformational studies of 6-membered rings are abundant compared to that of rings of other sizes. This is because the inversion energy of six-membered rings is approximately 10 kcal/mol, allowing them to be studied at temperatures close to $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ at 1 atm, a temperature accessible with liquid nitrogen. It is known that the study of smaller barriers, of the order of 3 kcal/mol, requires temperatures of the order of $-160\text{ }^{\circ}\text{C}$. [9]

It was not until 2003 that a general interest appeared in rigorously addressing inversion processes, as it was necessary to describe the energy associated with the deformation that pyranose rings experienced when interacting with enzymes that recognize and metabolize carbohydrates [10]. It was also necessary to know the effect of conformational exchange in the recognition of molecules involved in different biological processes.[11]

On the other hand, the conformational studies are part of the molecular characterization that is important from the physicochemical point of view, since it allows not only to know the energy associated with the conformation, [12] but also to estimate, among other properties, [13] its effect on the variation of the molar volume. [14]

Cyclohexane is a reference molecule in organic chemistry, so quantitative knowledge of the vapor phase inversion path is relevant, especially for spectroscopic studies. [15] Different stereoisomers of methylcyclohexane have been used to evaluate the performance of computational methodologies to reproduce experimental spectra. [16, 17] In these studies it was possible to establish the stability of conformers [18] and study reaction mechanism, for example, the combustion reaction, specifically in the determination of the migratory aptitude of different types of hydrogen atoms. [19-22]

Some work has focused on the study of the rigorous mechanism of inversion-topomerization of substituted cyclohexanones, [23] both processes by the introduction of heteroatoms into the ring and by the incorporation of substituents. [24] Finally, this type of study allows us to establish how conformation at enzyme recognition-catalytic centers defines the absolute stereochemistry of natural products. [25-27]

Theoretical methodology

All electronic structure calculations were performed under the Density Functional Theory (DFT) methodology, implemented in Gaussian09 software [28]. All energies were reported with zero-point energy corrections and are not scaled for comparative purposes. The stationary state geometries (reactants, transition states, and products) were optimized using the meta-GGA M06-2X hybrid functional with the 6-311++G(2d,2p). A Pople basis set, which contains divided triple zeta valence and polarization functions on light and heavy atoms was used. M06-2X functional was employed since it has been recommended to study the kinetics and thermochemical properties. [29, 30] All the stationary states were characterized through the determination of the vibrational normal modes, and the reaction path was followed by integrating the intrinsic reaction coordinate [31] as is implemented in the Gaussian suite of programs. For comparison single point calculations at CCSD(T)/6-31+G(d,p)/M06-2X/6-311++G(2d,2p) were performed.

Results and discussion

The conformational process of 1,3-cyclohexanodione was studied at the M06-2X/6-311++G(2d,2p) level where the global minimum corresponds to the chair conformer (**S**, Fig. 2). Because the molecular geometries of all the steady states presented here are similar to that generally accepted, their comparative analysis will not be discussed here. All atomic coordinates of every conformer are included in the supporting information. In the chair conformer, it is observed that the segment C1C2C3C4 (see Scheme 3 for numbering), which includes the two carbonyl groups, is flattened concerning cyclohexane, with an angle of 44.7°, which can be compared with the opposed segment of the same molecule where the angle C4C5C6C1 is 56°. The planarity of the chair-like conformers leads to a decrease of the inversion activation energy. [32]

In Fig.2 the inversion step of 1,3-cyclohexanedione is shown, with a barrier of 1.87 kcal/mol, going through a conformational transition state (**TS_{inv}**), where the segment that includes the two carbonyl groups is completely flattened (C1-C4, $\tau = 3.3^\circ$), producing a sofa topology. A twisted boat (**A**) is then accessed, just $\Delta_c^\ddagger G_{A \rightarrow S} = -0.36$ kcal/mol less stable than the chair and 1.50 kcal/mol more stable than the transition state. This boat also shows flattening of the C1-C4 segment, with $\tau = 38.7^\circ$ (with respect to the 60° of a standard *gauche* angle) while the C3-C6 segment shows an angle of 53.7°. This conformer is the only one associated with the inversion, which differentiates this process from others such as oxane or thiane [3] that have two sofa transition states or methylcyclohexane that has three of them. [4]

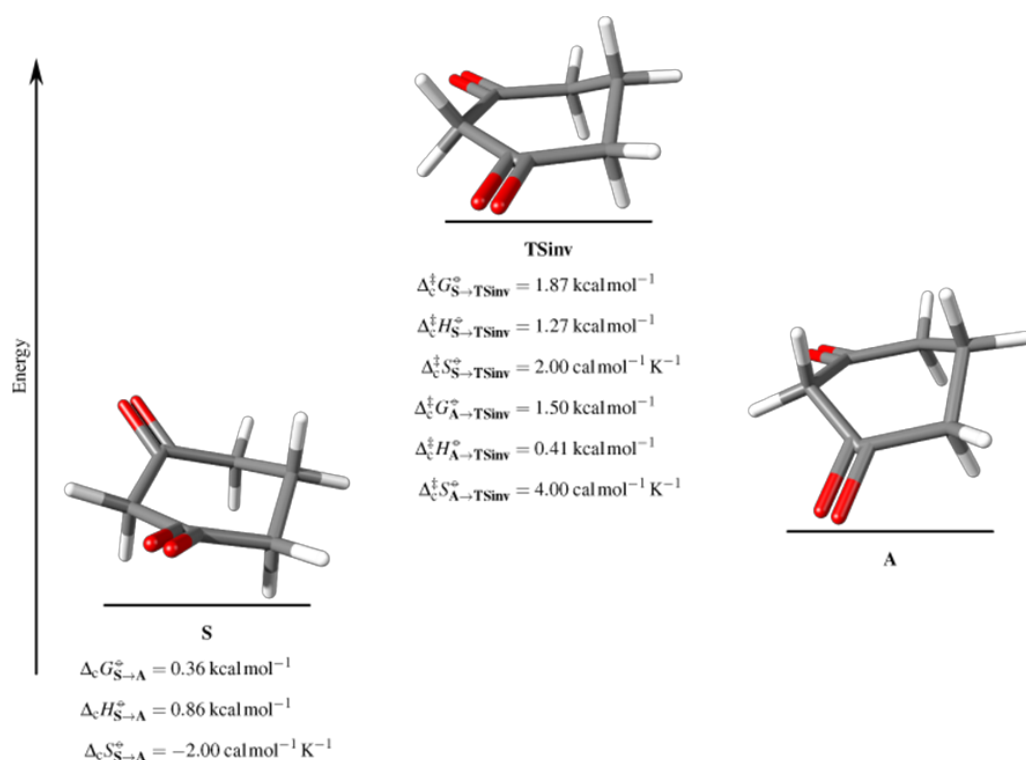


Fig. 2. First elemental step associated with the inversion of 1,3-cyclohexanedione, in which $\Delta_c M^\circ$ and $\Delta_c^\ddagger M^\circ$ are the conformational ('c' subindex) standard property M change between two minima or a minimum and a transition state as indicated.

This small barrier makes it impossible to freeze the conformational equilibrium to make it observable under liquid nitrogen operating conditions, the infrastructure that is generally available in Mexico. A barrier of this magnitude requires temperatures close to -150°C to be studied.

The only elemental step for topomerization in the 1,3-cyclohexanedione inversion process passes from the twisted boat already referred as **A** through transition state **2** (Fig. 3), a boat in which one of the carbonyl groups is arranged in front of the methylene of the opposite position in the ring, in one case the position 3 versus 6 or 1 versus 4, pulling carbonyl groups out of the ring plane. In this case, the activation energy is 3.43 kcal/mol, with a change in entropy $\Delta_c^\ddagger S_{A \rightarrow 2}^\circ = -4.00 \text{ cal/mol K}$, which is congruent with a decrease in the molecular freedom degrees characteristic of this kind of transition states. An important difference with respect to other conformational equilibria studied until now is that the higher barrier relates to the topomerization step and not to inversion, which also requires very low temperatures to be experimentally studied.

The twisted boat **B** shows a conformational free energy that is 0.61 kcal/mol more stable than the transition state, however, the enthalpy contribution to this energy is only 0.67 kcal/mol, which is dominated by an entropic contribution, of -4 cal/K mol which at 298 K means a contribution of 1.19 kcal/mol to free energy.

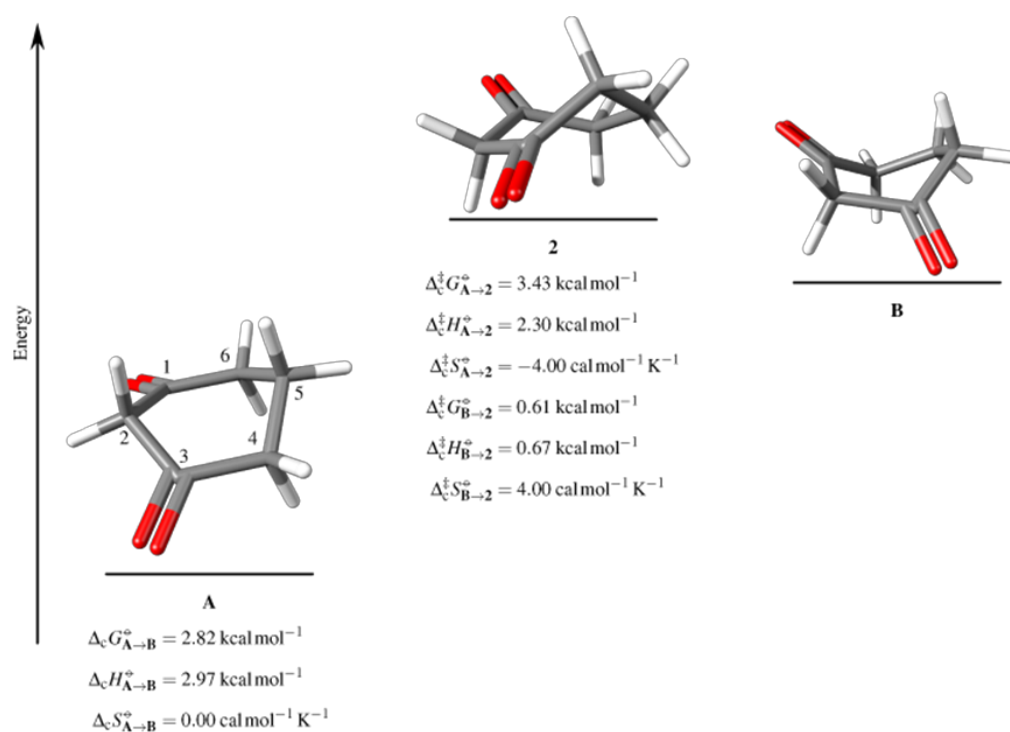


Fig. 3. Topomerization elemental step for the inversion of 1,3-cyclohexanedione. The notation is the same as in Fig. 2.

It is expected that the twisted boat **B** would be exchanged with their mirror image **B'**, (Fig. 4) through a transition state as a part of the topomerization process. Careful inspection of the potential energy surface did not allow us to locate a reasonable steady state of transition for this process. Because each functional describes the potential energy surface differently, this step was studied using the functionals B1B95 and MPWB95, in addition to the MP2 method, finding that none of them describes the sought transition state, so the associated elemental step is not part of this process. From this result, it is clear that the exchange between the mirror images **B** and **B'** would occur through an elusive transition state as part for example of a very flat surface, or the process occurs without the participation of a transition state.

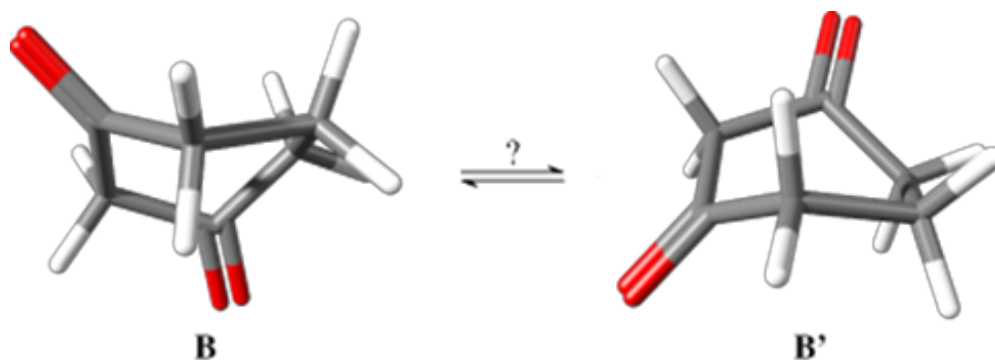


Fig. 4. Topomerization between boats with an undetermined transition state.

If this equilibrium does not occur, the chairs would not exchange, a phenomenon that is known to occur in 2,2,5,5-tetramethyl-1,3-cyclohexanedione [33] and its 2,2-dibenzoylated derivative [34] compounds that fail to show decoalescence of any NMR signals even at -160°C , experimental data that confirm the results presented here.

Thus, the global process is shown in Fig. 5. As it can be seen, there is a single transition state through which the inversion of 1,3-cyclohexanedione occurs, which is also the access of topomerization, which is conducted through four conformational transition states (boats) and its associated minima, twisted boats of two types. Only boats of type A allow access to the inversion transition state, in one case for the starting chair and the other for the inverted one. In this way, it is clear that inversion and topomerization are linked processes that must be represented in the way shown in Fig. 5 and not by traditional schemes, [5-7] in which the inversion and topomerization are described separately or were an undetermined number of boats as are usually described. Perhaps the most important contribution of topomerization to conformational equilibrium is the number of boats and twisted boats generated during the process, degrees of freedom that increase the entropy.

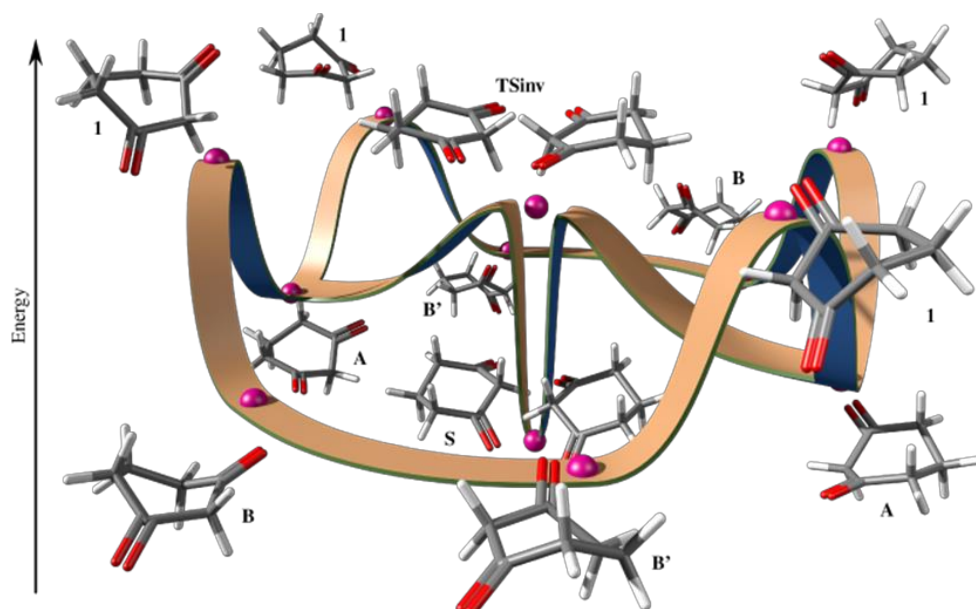


Fig. 5. Global process of inversion of 1,3-cyclohexanedione.

Table 1 shows the electronic energy difference between the chair conformer and the rest of the conformers calculated using single point calculations results obtained by the HF, MP2, MP3, MP4D, MP4SDQ, CCSD and CCSD (T) methods with the 6-31+G(d,p) basis set. The geometry used is the one optimized at the M06-2X/6-311++G(2d,2p) level. As can be seen, except for the Hartree-Fock method, the differences are quite consistent. These data make it possible to verify that the magnitude of the inversion energy is smaller with respect to the topomerization barrier. These results are compatible with those previously obtained for oxane where various calculation methods, including thermochemical methodologies such as G2, show consistency. [3]

To evaluate the effect of the substitution in the conformational process, the inversion of 2,2-dimethyl-1,3-cyclohexanedione was also studied. It was possible to locate similar intermediates as in the case of the parent ring. The determined inversion free energy was 3.23 kcal/mol, with topomerization free energy barriers of 0.95 and 1.88 kcal/mol, as shown in Fig. 6. In this case, it was not possible to find a transition state that allowed interconversion between mirror image conformers. Nor was an important effect observed in the topology of the intermediates produced by the *gem*-substitution at position 2, but a larger inversion energy was determined. [3,4]

Table 1. Electronic energy differences referred to the S chair conformer calculated with several methods. Values are in kcal/mol.

Basis set	6-31+G(d,p)								6-31++G(2d,2p)
	HF	MP2	MP3	MP4D	MP4DQ	MP4SDQ	CCSD	CCSD(T)	M06-2X
S	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Tsinv	1.189	2.38	2.02	2.13	1.96	1.98	1.99	2.24	2.25
A	1.02	1.52	1.42	1.45	1.34	1.30	1.37	1.49	1.26
2	3.85	4.27	4.11	4.12	4.05	4.12	4.08	4.19	4.05
B	3.85	3.98	3.93	3.91	3.86	3.93	3.88	3.96	3.87

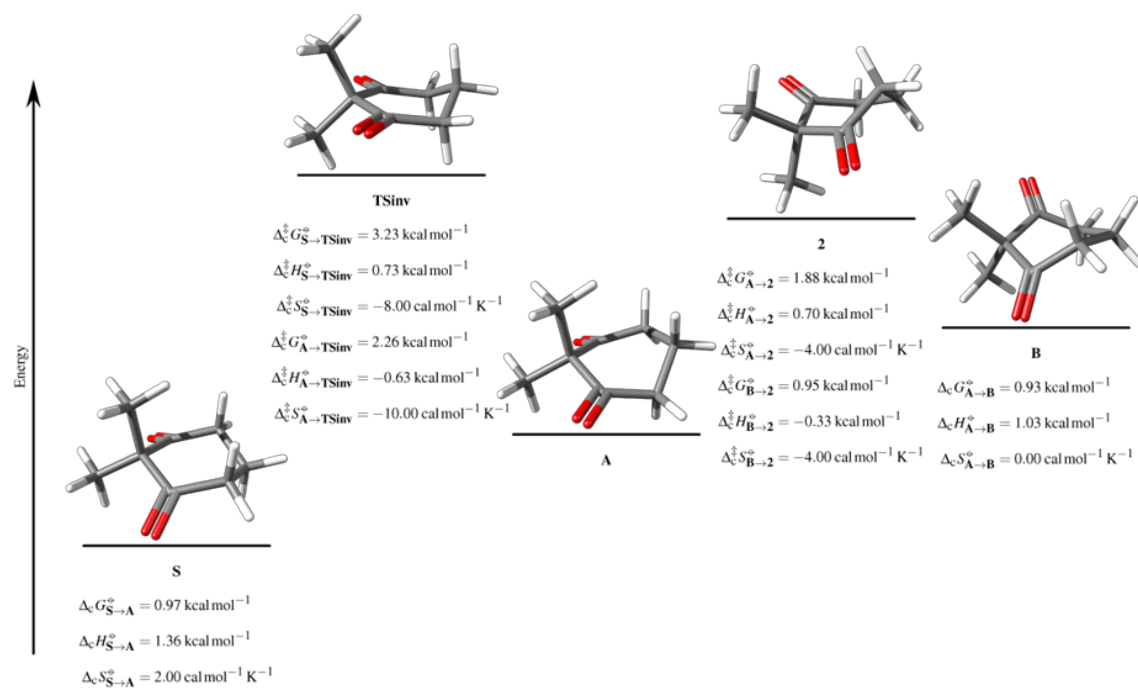


Fig. 6. Stationary states associated with the inversion process of 2,2-dimethyl-1,3-cyclohexanedione.

Conclusion

The 1,3-cyclohexanedione inversion process has a conformational inversion energy of 1.87 kcal/mol and combines inversion and topomerization processes. The whole process includes four transition states of the same type, which includes the interchange of two different boat structures, and an interconversion transition state, as well as seven minima. Without a significant substitution effect in the ring geometry of the intermediates, the 2-*gem*-dimethyl derivative showed a larger inversion energy of 3.23 kcal/mol with topomerization free energy barriers of 0.95 and 1.88 kcal/mol. The so-called ground state destabilization energy that would decrease the barrier magnitude is not observed in this case. [35]

The conformational process of 1,3-cyclohexanedione shows important differences with respect to other studied systems,[3, 4, 20, 23] such as the existence of only two trajectories for the inversion of twisted boats conformers, the inversion barrier has a smaller value with respect to the barrier with which the twisted-boats are exchanged, and also that it has not been possible to locate the transition state related to the interchange of twisted-boats B and B'. Finally, the magnitude of the determined barriers makes it impossible to use NMR to study the conformational equilibrium at temperatures below -160 °C.

Acknowledgments

The authors are grateful to Dirección de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación de la Universidad Nacional Autónoma de México, vía Grant LANCAD-UNAM-DGTIC-094, and to Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA) via Grant No. IN-205620. FMSS, is grateful to CONACYT-Mexico for the scholarship granted and to the referees for useful comments.

References

1. Melchor-Martínez, E.M.; Silva-Mares, D.A.; Torres-Lopez, E.; Waksman, N.; Guido, P.; Shao-Nong, Ch.; Niemitz, M.; Sanchez-Castellanos, M.; Toscano, R.; Cuevas, G.; Rivas-Galindo, V.M. *J. Nat. Prod.* **2017**, 80, 2252-2262. DOI: doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00193.
2. Silva-Mares, D.A.; Torres-Lopez, E.; Rivas-Estilla, A.M.; Cordero-Perez, P.; Waksman, N.; Rivas-Galindo, V.R. *Nat. Prod. Commun.* **2013**, 8, 297-298. DOI: doi.org/10.1177/1934578X1300800305.
3. Fernández-Alonso, M. C.; Asensio, J.L.; Cañada, F.J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. *Chem. Phys. Chem.* **2003**, 4, 748-753. DOI: doi.org/10.1002/cphc.200200547
4. Fernández-Alonso, M. C.; Cañada, J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. *Chem. Phys. Chem.* **2005**, 6, 671-681. DOI: doi.org/10.1002/cphc.200400495.
5. Eliel, E.L.; Wilen, S.H. *Stereochemistry of organic compounds*, Wiley-Interscience, New York, **1994**, 689. ISBN: 978-0-471-01670-0.
6. Carey, F.A.; Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry. Part A. Structure and Mechanisms*, Plenum Press, New York. **1990**, 132. ISBN: 978-0-387-44899-2.
7. Anslyn, E.V.; Dougherty D.A. *Modern Physical Organic Chemistry*, University Science Books. Sausalito California **2006**, 107. ISBN-13: 978-189138931.
8. Yogev, A.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2162-2166. DOI: doi.org/10.1021/jo01282a018.
9. Olah, G.A.; Prakash, G.K.S.; Arvanahi, M.; Anet, F.A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 7105-7108. DOI: doi.org/10.1021/ja00389a037.

10. Biarnés, X.; Nieto, J.; Planas, A.; Rovira, C. *J. Biol. Chem.* **2006**, *281*, 1432-1441. DOI: doi.org/10.74/jbc.M507643200.
11. Khodabandeh, M. H.; Rezaeianpour, S.; Davari, M.D.; Sakhaee, N.; Zare, K.; Anary, M.; Naderi, F. *J. Theor. Comp. Chem.* **2014**, *13*, 1450047. DOI: doi.org/10.1142/S0219633614500473.
12. Wang, Z. *Experimental and kinetic modeling study of cyclohexane and its mono-alkylated derivatives combustion*. Springer Thesis. ISBN 978-981-10-5692-5 **2018**.
13. Bain, A.D.; Baron, M.; Burger, S.K.; Kowalewski, V.J.; Rodríguez M.B. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 9207-9216. DOI: doi.org/10.1021/jp205375f.
14. Alamairy, M.A.; Benniston, A.C.; Copley, G.; Harriman, A.; Howgego, D. *J. Phys. Chem.* **2011**, *115*, 12111-12119. DOI: doi.org/10.1021/jp2070419.
15. Chun, H.J.; Ocola, E.J.; Laane, J. *J. Phys. Chem. A.* **2016**, *120*, 7677-7680. DOI: doi.org/10.1021/acs.jpca.6b08727.
16. During, J.R.; Ward, R.M.; Guirgis, G.A.; Gounev. *J. Raman- Spectrosc.* **2009**, *40*, 1919-1930. DOI: doi.org/10.1002/jrs.2341.
17. Kuo, C.-M.; Bezuidenhoudt, B.C.B.; Conradie, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2013**, *26*, 327-334. DOI: doi.org/10.1002/poc.3092.
18. Han, S.; Yoo, H.S.; Ahn, A.-S.; Choi, Y.S.; Kim, S.K. *Chem. Phys. Lett.* **2011**, *518*, 38-43. DOI: doi.org/10.1016/j.cplett.2011.11.005.
19. Yao, X. X.; Wang, J.B.; Yao, Q.; Li, Y.Q.; Li, Z.R.; Li, X.Y. *Comb Flam.* **2019**, *204*, 176-188. DOI: doi.org/10.1016/j.combustflame.2019.03.01117.
20. Bian, H.; Wang, A.; Sun, J.; Zhang, F. *Proc. Comb. Inst.* **2016**, 1-8. DOI: doi.org/10.1016/j.proci.2016.07.049.
21. Bian, H.; Ye, L.; Zhong, W. *Tetrahedron.* **2019**, *74*, 449-457. DOI: doi.org/10.1016/j.tet.2018.12.020.
22. Bian, H.; Ye, L.; Li, J.; Sun, J.; Liang, T.; Zhong, W.; Zhao, J. *Com. Flam.* **2019**, *205*, 193-205. DOI: doi.org/10.1016/j.combustflame.2019.04.024.
23. Bian, H.; Zhang, Y.; Wang, Y.; Zhao, J.; Ruan, X.; Li, J. *Int. J. Quantum Chem.* **2021**, 26636. DOI: doi.org/10.1002/qua.26636.
24. Stortz, C.A. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 1173-1186. DOI: [10.1002/poc.1689](https://doi.org/10.1002/poc.1689).
25. Barquera-Lozada, J.E.; Cuevas, G. *Computational simulation of terminal biogénesis of sesquiterpenes: the case of 8-epiconfertifin*. In *Quantum Biochemistry*. Estructure and Biological Activity. Matta Cherif Ed., Wiley-VCH, New York. **2009**, 623-650. ISBN: 978-3-527-32322-7.
26. Barquera-Lozada, J.E.; Quiroz-Garcia B.; Quijano, L.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2139-2146. DOI: doi.org/10.1021/jo902170w.
27. Barquera-Lozada, J.E.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 874-883. DOI: doi.org/10.1021/jo802445n.
28. Frisch, M.J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M. ; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador,

- P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. *Gaussian 09*, Revision D.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2013**.
29. Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 157–167. DOI: doi.org/10.1021/ar700111a.
30. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A.* **2008**, 112, 1095-1099. DOI: doi.org/10.1021/jp7109127.
31. Fukui, K. *Acc. Che. Res.* **1981**, 14, 363-368. DOI: doi.org/10.1021/ar00072a001.
32. Oki, M. *Application of Dynamic NMR Spectroscopy (Methods in Stereochemistry Analysis)*, Wiley-VCH, **1985**. ISBN-13: 978-0895731203
33. Bernard, M.; Canuel, L.; St. Jacques, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2929-2936. DOI: doi.org/10.1021/ja00816a044.
34. Kwart, H.; Rock, M.C.; Sanchez-Obregon, R.; Walls, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 1759-1760. DOI: doi.org/10.1021/ja00760a064.
35. Anderson, V.E. *Ground State Destabilization*. In eLS, Ed., Wiley, **2001**. DOI: doi.org/10.1038/npg.els.0000625.