

00582



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

21

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE QUIMICA-INSTITUTO DE QUIMICA

"ESTUDIO EXPERIMENTAL Y COMPUTACIONAL DE
LOS EFECTOS ESTERICOS, ELECTRONICOS Y
ESTEREOELECTRONICOS QUE PARTICIPAN EN LA
ESTABILIDAD CONFORMACIONAL Y EN LA
REACTIVIDAD DE COMPUESTOS ORGANICOS"

283816

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS
(QUIMICA ORGANICA)**

P R E S E N T A

Q. GUSTAVO ALONSO MADRID SANCHEZ





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.

Agradecimientos:

El presente trabajo se desarrolló en el Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México con la dirección del Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González Bravo.

Expreso mis agradecimientos: al Dr. Alberto Vela y al laboratorio de visualización y cómputo en paralelo de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, por las facilidades otorgadas para el desarrollo del presente, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico brindado a través de los proyectos 3279P-E9608 y 32420-E y la asignación de una beca crédito, a la Dirección General de Estudios de Postgrado (DGP) por el complemento de beca otorgado y a la misma dirección dentro del Programa de Apoyo a los Estudios de Postgrado, Tesis, por el apoyo económico otorgado mediante el proyecto con clave 207318, a la Dirección General de Servicios de Cómputo Académico (DGSCA) por otorgar tiempo de CPU de la supercomputadora CrayYMP4/64.

Agradezco muy en especial:

A la M. en C. Isabel Chávez y a la M. en C. Beatriz Quiroz por la obtención de los espectros de resonancia magnética nuclear de temperatura variable a 500 MHz y los experimentos de INADEQUATE a 300 MHz, respectivamente. Además, claro está, por su maravillosa amistad.

Al I. Q. Luis Velazco y al M. en C. Javier Pérez Flores por la obtención de los espectros de espectrometría de masas.

A la Q. Rocío Patiño por la obtención de los espectros de infrarrojo.

Al Dr. Alfredo Toscano por la realización de los estudios de difracción de rayos X.

A la Q.F.B. Julieta Tenorio y a la Q.F.B. Ana Rochin por su ayuda en la síntesis de algunos compuestos relacionados con el estudio del efecto $\Delta 2$.

Dedicatorias:

Dedico con mucho cariño este trabajo a toda mi familia. A mis padres: Margarita y Efraín; a mis hermanos: Susana, Diana, Efraín, Roberto, Rubén,; a mis sobrinos: Alfredo, Oscar, a mi cuñado Gustavo Cárdenas y a mi nuevo sobrino David.

También dedico esta Tesis a todas las personas involucradas en mi formación profesional y personal a lo largo de estos maravillosos años de intenso estudio y arduo trabajo:

Al Dr. Raymundo Cruz, por haberme sembrado la semilla de la superación. Al Dr. Guillermo Negrón que con paciencia me supo revelar algunos de los secretos de la síntesis orgánica que son pilares de mi formación. Sobre todo dedico esta tesis al Dr. Gabriel Cuevas, por haberme dado la oportunidad de hacer esta tesis con su dirección y darme consejos que perdurarán grabados en mi mente por siempre.

A mis amigas y amigos de mil batallas: A Alejandra Carrasco, quien con su carácter siempre de apoyo, se convirtió en una parte muy importante de esta tesis. A Julieta Tenorio, por todos esos momentos de discusión siempre analítica que compartimos. A Ana Laura Rochin, por que con la claridad de su pensamiento me hizo ver cosas que no veía antes. A Isabel Chaves, por apoyarme en todo momento. A Cuauhtemoc, por su amistad siempre sincera. A Ernesto Rivera, quien siempre tuvo una palabra de aliento en momentos difíciles. A Mónica Moya, mi única compañera de generación, con quién compartí sesiones maratónicas de seminarios maravillosos. A Cinthya Gallardo, por su amistad en todo momento. Y como olvidar a mi gran amigo Martín Aibar, quien nunca me dejó sólo en ese trágico momento. A todos ustedes por tomarse la molestia de leer estas líneas y a los que por razones de espacio no menciono y que sin duda tienen un espacio ganado en mi corazón, MIL GRACIAS.

La vida es una tormenta, una tormenta de pasión encandilada hacia un fin, el éxtasis de la naturaleza.

Encuentra la naturaleza en Dios y encontrarás las respuestas a muchas preguntas.
Encuentra a Dios en la naturaleza y te encontrarás a ti mismo.

Gustavo Madrid

Partes de este trabajo se publicaron en:

- Renugopalakrishnan, V.; Madrid, G.; Cuevas, G.; Hagler, A. T. *Proc. Indian. Acad. Sci. (Chem. Sci.)*, **2000**, *112*, 35-42.

- Gustavo Madrid; Beatriz Quiroz; Gabriel Cuevas, *Rev. Soc. Quím. Méx.* **2000**, *44*, 53-61.

y se presentaron en distintos foros:

- En el XXV Simposio Anual del Instituto de Química de la UNAM, del 19 al 21 febrero de 1997 con la ponencia: "¿Participan Efectos Estereoelectrónicos en la Estabilización de Norbornanos 2-sustituídos?"

- En el XXVI Simposio Anual del Instituto de Química de la UNAM, del 18 al 20 febrero de 1998 con la ponencia: "Por que el Iluro de Azometino Prefiere Reaccionar con Etileno y No Formar Aziridinas".

- En la V Reunión de Investigación Química en el Sureste de México. Realizada en Mérida, Yucatán, México del 11 al 15 de Mayo de 1999. Con la ponencia: "¿Participan Efectos Estereoelectrónicos en la Estabilización de Norbornanos 2-sustituídos?".

- En la V Reunión de Investigación Química en el Sureste de México. Realizada en Mérida, Yucatán, México del 11 al 15 de Mayo de 1999, con la ponencia "Estudio Computacional de las Preferencias Conformacionales de Arsocanos Sustituídos".

- En la Conferencia Magistral "Estudio del Origen del Efecto Anomérico y Δ^2 ". En la XII Semana de la Docencia e Investigación en Química. Celebrada del 8 al 12 de noviembre de 1999. En la Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Azcapotzalco.

- En el XXXV Congreso Mexicano de Química. Sociedad Química de México. Celebrado en San Luis Potosí, S.L.P. del 24 al 28 de septiembre de 2000, con el trabajo titulado "Estudio Experimental y Computacional de la Participación de Efectos Estereoelectrónicos en Derivados del Norbornano Sustituídos en Posición 2, por medio de las constantes de acoplamiento $^1J_{CC}$ ".

INDICE

Indice	6
Resumen	7
Abstract	8
Introducción	9
Capítulo 1. Estudio experimental y computacional de la participación de efectos estereoelectrónicos en derivados del norbornano, sustituidos en posición 2 por medio de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$.	12
Capítulo 2. Estudio de la preferencia conformacional del 4-difenilfosfinoiltiano, del 1,1-dioxa-4-difenilfosfinoiltiano, del difenilfosfinoil(metansulfanil)metano y del difenilfosfinoil(metansulfonil)metano.	60
Capítulo 3. Estudio experimental del origen del efecto $\Delta 2$. Análisis conformacional de <i>trans</i> -2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos.	145
Capítulo 4 Estudio computacional de los efectos estéricos, electrónicos y estereoelectrónicos que determinan la preferencia conformacional de 1,3-ditiazol-2-arsocanos-5-sustituídos derivados.	171
Capítulo 5. Estudio computacional de la formación de anillos heterocíclicos que contienen átomos de nitrógeno.	222
Capítulo 6. Estudio en el marco de funcionales de la densidad de las estructuras moleculares de la <i>N</i> -metilformamida.	331
Referencias Bibliográficas	351

Resumen

De entre las múltiples contribuciones al conocimiento de la Química que se presentan en esta tesis, resaltan dos por ser las que más impacto tienen, pues implican correcciones a los conceptos previamente establecidos. La primera es el descubrimiento de que la preferencia conformacional por la posición axial del grupo 2-difenilfosfinoilo en heterociclohexanos no requiere de una racionalización estereoelectrónica pues la interacción electrostática entre los átomos de hidrógeno de las posiciones 3,5-*syn*-diaxiales y el átomo de oxígeno próximo, son dominantes. La segunda es la explicación en términos estereoelectrónicos del origen de la rapidez de solvolisis de los derivados *exo*- respecto a los *endo*- en norbornanos sustituidos, aun cuando ambos se benefician de la participación de efectos estereoelectrónicos para su estabilización. Las evidencias experimentales que sustentan estas conclusiones se obtuvieron experimental y teóricamente mediante las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$.

Se contribuye al estudio del efecto $\Delta 2$ a través de la síntesis y estudio conformacional de 2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos, y se efectuó el estudio conformacional, por métodos computacionales, de arsenocanos 2,5,8-trisustituidos, aportando evidencias incuestionables de la existencia de la interacción transanular y de su naturaleza estereoelectrónica.

Además se efectuaron los estudios de la reactividad del *N*-metil-iluro de azometino y del problema de la piramidalización del átomo de nitrógeno en la unión peptídica por medio del estudio de varios conformeros de la *N*-metilformamida.

Con estos ejemplos se demuestra que el asociar el trabajo experimental y el trabajo computacional, permite obtener información importante sobre las propiedades conformacionales y reactivas de los compuestos químicos.

Abstract

This dissertation presents multiple contributions to the knowledge of chemistry. Two of these are outstanding due to their level of impact because they allow to correct previous concepts. The first one refers to the fact that conformational preference for the axial position of the 2-diphenylphosphinoyl group in 1,3-dithiane does not require stereoelectronic rationalization because of the electrostatic interactions between hydrogen atoms of the 3,5-syn diaxial position and the phosphoryl oxygen, which is dominant. The second one is the explanation in stereoelectronic terms of the origin of the rate of solvolysis of the *exo*- with respect to the *endo*-derivatives in substituted norbornanes, even when both are stabilized by the participation of stereoelectronic effects. The evidence that supports these conclusions was obtained experimentally and theoretically through the analysis of the $^1J_{C-C}$ coupling constants. The study of the $\Delta 2$ effect is included through the synthesis and conformational analysis of 2-alkoxy-3-bromotetrahydropyranes. The conformational study of 2,5,8-trisubstituted arsocanes by computational methods provided strong evidence of the contribution of transannular interactions to molecular stability.

Furthermore, a study of the reactivity of the *N*-methylazomethine ylide was performed as part of this project. The problem of the pyramidalization of the nitrogen atom in the peptidic bond was also carried out using several *N*-methyl formamide conformers. These examples prove the importance of the association between experimental and computational work to get useful information about the conformational properties and the reactivity of chemical compounds.

INTRODUCCION

La teoría de los efectos electrónicos que generó Sir Robert Robinson¹ impulsó a Hammett² y a Taft³ a desarrollar métodos que permitieran cuantificarlos. Anteriormente Sachse⁴ había vislumbrado conceptos sobre el análisis conformacional, los cuales fueron desarrollados mas tarde por Barton⁵ y Eliel,⁶ dando lugar a la *teoría estereoelectrónica*, que explica la naturaleza de los estados moleculares basales y excitados, además de estudiar en muchos casos la reactividad y la selectividad que presenta una molécula en un proceso químico.

Con el paso del tiempo y un gran esfuerzo de investigación, se han acumulado bastantes evidencias experimentales que permiten establecer que tanto la geometría como la reactividad de las moléculas están sujetas a control estereoelectrónico.

Los efectos estereoelectrónicos, que generalmente se producen por los pares electrónicos no compartidos de los heteroátomos o por los mismos enlaces cuando interactúan con orbitales vacíos, permiten que exista deslocalización electrónica y con ello se abate la energía molecular. Esta es la base de la teoría de Deslongchamps del control estereoelectrónico sobre la reactividad molecular.⁷ Debido a que la interacción entre orbitales depende fundamentalmente del traslape, y la eficiencia de éste se ve afectada por la orientación de los orbitales que interactúan, resulta fácil entender que el análisis conformacional es fundamental en la concepción actual de la Química.

La revolución tecnológica, impulsada por el desarrollo del cómputo, ha impactado todos los ámbitos de nuestra vida, incluyendo a la Química, a tal grado que en la actualidad los

resultados experimentales deben ser racionalizados con la asistencia de esta poderosa herramienta, lo que ha generado una sinergia que es el eje del presente trabajo de investigación.

La investigación desarrollada y escrita en el presente trabajo muestra, en primer lugar, el vínculo existente entre la Química Computacional y la Química Experimental, ya que describe el control estereoelectrónico que rige la estabilidad y la reactividad de algunos compuestos norbornanos 2-sustituídos que se manifiesta experimentalmente a través de las constantes de acoplamiento a un enlace $^1J_{CC}$. Estos resultados fueron reproducidos satisfactoriamente en forma computacional, y se logró establecer una explicación al diferente comportamiento cinético de los diferentes isómeros estudiados.

En el segundo capítulo se analiza la preferencia conformacional del 4-difenilfosfinoil-1-ditiano, y del difenilfosfinoil(metansulfonil)metano y sus correspondientes sulfonas, mostrando que la preferencia conformacional que experimentan puede tener un origen electrostático.

Posteriormente, en el tercer capítulo se presenta un estudio experimental que permite abordar el origen del efecto $\Delta 2$, el cual se basa en el uso de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de temperatura variable y donde se demuestra el origen entálpico del mismo.

El cuarto capítulo presenta un estudio teórico de la preferencia conformacional de algunos arsocanos. Compuestos de nuestro interés debido a la competencia que presentan entre un efecto transanular de un átomo de oxígeno o de azufre hacia el átomo de arsénico y el efecto anomérico entre los átomos de azufre unidos al átomo de arsénico que soporta al cloro. La participación del primer efecto hace que el átomo de cloro asuma la posición pseudoecuatorial y el del segundo la pseudoaxial.

También se detalla en el capítulo cinco un estudio teórico, en el marco de la teoría de Funcionales de la Densidad, de las reacciones del iluro de azometino derivado de la trimetilamina, en donde se describen los mecanismos de la cicloadición con etileno para formar *N*-metilpirrolidina, el cierre de anillo intramolecular que genera la *N*-metilaziridina y la reacción de dimerización que da lugar a la *N,N'*-dimetilpiperazina.

Finalmente, en el capítulo seis se aborda computacionalmente el estudio de la geometría de la *N*-metilformamida, *N,N*-dimetilformamida y de la *N,N*-dimetilacetamida, con la finalidad de establecer si estas moléculas, modelo del enlace peptídico, pueden perder la planaridad, y de hacerlo, establecer en qué condiciones lo hacen.

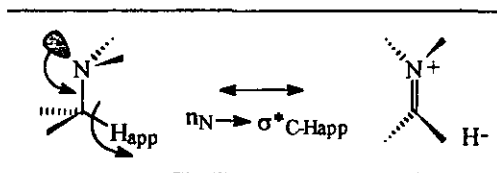
CAPITULO 1

**Estudio experimental y computacional de la participación de efectos
stereoelectrónicos en derivados del norbornano sustituidos en posición 2 por
medio de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$.**

Antecedentes

Los efectos estereoelectrónicos se producen por la interacción de los pares electrónicos no compartidos de los heteroátomos, o por enlaces con capacidad donadora con orbitales vacíos que satisfacen requerimientos estereoquímicos específicos, permitiendo que exista deslocalización electrónica y con ello el abatimiento de la energía molecular. Esta es la base de la Teoría del Control Estereoelectrónico de Deslongchamps sobre la reactividad.⁷

Las interacciones estereoelectrónicas ocasionan modificaciones en la fuerza de enlace de los átomos que participan en ellas. Probablemente la primera prueba de este fenómeno fue la que informó Bohlmann⁸ y se sustentó en el hecho de que las aminas rígidas desde el punto de vista conformacional, presentan, en el espectro de infrarrojo (IR), frecuencias peculiares de alargamiento y acortamiento asignables a los enlaces C-H antiperiplanares al par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno. A estas frecuencias características se les denominan "*bandas de Bohlmann*" y se explicaron como el resultado de una interacción hiperconjugativa entre el par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno (n_N) y el orbital sigma de antienlace C-H; que suele escribirse de acuerdo con la nomenclatura propuesta por Cieplack⁹ como $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$. (Esquema 1.1).



Esquema 1.1. Interacción hiperconjugativa $n_N \rightarrow \sigma^*_{C-H_{app}}$ en la *N,N*-dimetil-isopropilamina.

Esta observación es relevante porque permite establecer que es posible obtener información espectroscópica que prueba la participación de efectos estereoelectrónicos en la estabilización molecular.

Anet y Kopelevich¹⁰ estudiaron los tres 2-deutero-5,5-dimetil-1,3-diheterociclohexanos en fase vapor, conteniendo átomos de O, S y N mediante IR. (Figura 1.1).

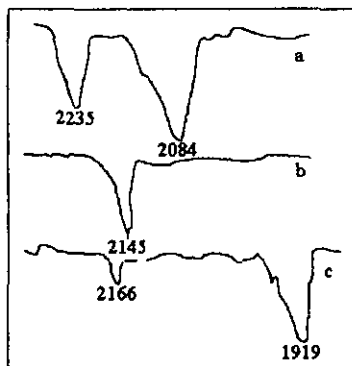
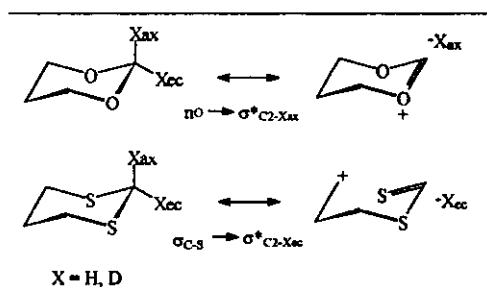


Figura 1.1. Espectros de IR en fase gaseosa en la región de alargamiento C-D de (a) [2-²H₁]-1,3-dioxano, (b) [2-²H₁]-1,3-ditiano y (c) *N,N*,5,5-tetrametilhexahidro[2-²H₁]-pirimidina.¹⁰

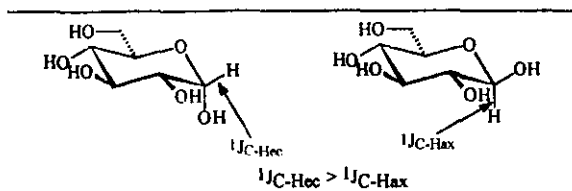
En el espectro del [2-²H₁]-1,3-dioxano [Figura 1 (a)] y del *N,N*,5,5-tetrametilhexahidro[2-²H₁]-pirimidina [Figura 1.1 (c)], se observan dos bandas debidas al alargamiento del enlace C-D separadas por 151 y 247 cm⁻¹ respectivamente, mostrando que la fuerza del enlace C-H_{ax} es menor que la del enlace C-H_{ec}. En el caso del [2-²H₁]-1,3-ditiano, [Figura 1.1 (b)] solo se observa una banda en 2145 cm⁻¹ que indica que la fuerza de enlace C-H_{ax} es igual a la del C-H_{ec}. Estas observaciones se pueden explicar en términos de la participación de interacciones

estereoelectrónicas $n_{O,N} \rightarrow \sigma^*_{C-D_{ax}}$ ¹⁰ (Esquema 1.2) para el primero y tercer casos y a la interacción $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-H_{eq}}$ para el segundo.



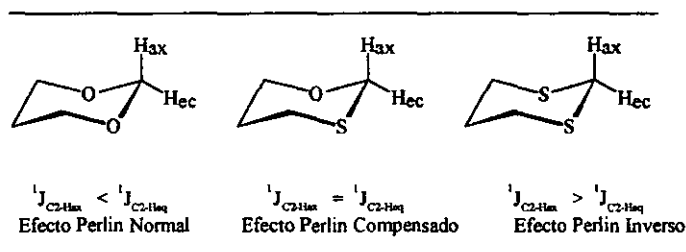
Esquema 1.2. Interacciones estereoelectrónicas causantes de las diferencias en las constantes de acoplamiento $^1J_{C-X}$.

Una de las técnicas espectroscópicas que brindan mayor información estructural es la resonancia magnética nuclear (RMN), ya que también da evidencia del aumento o disminución de la constante de fuerza de los enlaces químicos que participan en efectos estereoelectrónicos, mediante la constante de acoplamiento. La primera prueba de esto se presentó en el trabajo de Perlin y Casu^{11, 12} que en 1969 publicaron por vez primera que la interacción estereoelectrónica $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H}$ se manifiesta en la constante de acoplamiento a un enlace $^1J_{C-H}$ en piranos sustituidos. Posteriormente Wolfe¹³ sugirió que a esta manifestación de los efectos estereoelectrónicos se le denominara “efecto Perlin”. Este efecto estereoelectrónico (mostrado en el Esquema 1.2) parece ser el responsable de que la constante de acoplamiento $^1J_{C-H_{eq}}$ sea mayor por aproximadamente 10 Hz respecto a la constante de acoplamiento $^1J_{C-H_{ax}}$ en derivados del pirano. (Esquema 1.3).



Esquema 1.3. Efecto Perlín en la α - y β -glucopiranosas.

El efecto Perlín,^{13,14} es la manifestación del híbrido de resonancia del tipo doble enlace-no enlace que debilita al enlace C-H_{ax} y por tanto atenúa la contribución del término de contacto de Fermi a la constante de acoplamiento a un enlace ¹³C-¹H.¹³⁻²⁰ (Esquema 1.4).



Esquema 1.4. Efecto Perlín, Efecto Perlín Compensado y Efecto Perlín Inverso.

Al igual que las bandas de Bohlmann, este fenómeno se ha relacionado con la interacción $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-H_{ax}}$ para el 1,3-dioxano, (Véase Esquema 1.2).

Desde el punto de vista teórico, se ha demostrado recientemente²⁰ que los efectos estereoelectrónicos repercuten en las constantes de acoplamiento a un enlace, y se han podido determinar estas propiedades en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad,

encontrándose que se reproduce satisfactoriamente tanto la dirección como la magnitud del efecto Perlin para el ciclohexano, 1,3-dioxano y 1,3 ditiano, (véase Esquema 1.4), demostrando que el nivel de teoría PP/IGLOIII//BP/DZVP2 es capaz de reproducir satisfactoriamente los resultados experimentales.^{13,14}

H. C. Brown²¹⁻²² estudió los isómeros *exo* y *endo* del tosil-2-norbonanol, y propuso un diagrama de energía libre para explicar sus solvólisis, el cual se reproduce en la Figura 1.2. Este diagrama indica que las energías de los estados de transición (edt) (por un lado el del isómero *endo* y por otro el del isómero *exo*) difieren por aproximadamente 6 kcal/mol. En consecuencia esta interpretación requiere la existencia de un estado de transición 6.0 kcal/mol más estable que el otro, y además sugiere que el producto *exo* es más estable que el *endo*.

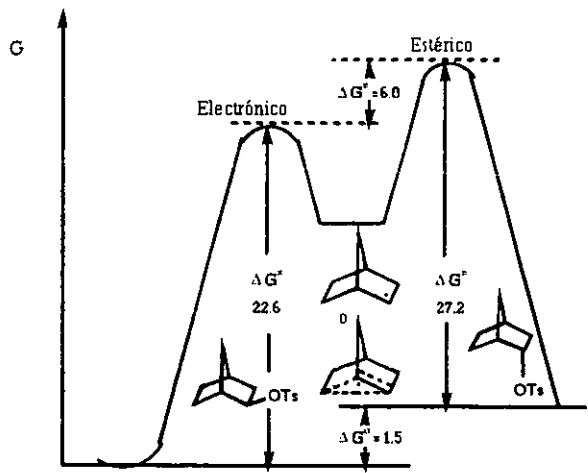
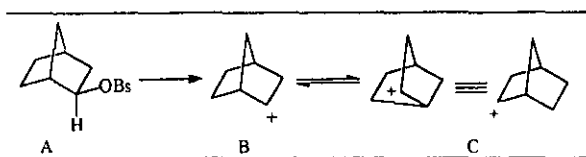


Figura 1.2. Diagrama de energía libre para la acetólisis de los tosilatos *exo*- y *endo*-norbornilos a 25 °C.
(Todos los valores en kcal/mol).

Brown^{22,23} sugirió que los dos resultados pueden ser explicados postulando que **A** se solvolyza sin participación del enlace 1,6 para formar el ion clásico **B**, el cual se equilibra rápidamente con su enantiómero **C** (Esquema 1.5).^{24,26}



Esquema 1.5. Ion norbornilo clásico, generado en la solvólisis del brosilato del *exo*-norborneol. Propuesto por Brown.

Es claro que al suceder el equilibrio entre **B** y **C**, debe estar presente el ion no-clásico, pero, en opinión de Brown, éste último es un estado de transición y no un intermediario. La explicación de Brown para el resultado estereoquímico observado es que el ataque exclusivo *exo* es una propiedad esperada para cualquier sistema 2-norbornilo, ya que el impedimento estérico no permitiría el ataque con dirección *endo*. De esta manera, Brown²² basa sus conclusiones en explicaciones estéricas y en una equilibración rápida entre dos especies catiónicas con localización de carga sobre un átomo de carbono a los que se denominan cationes clásicos. Brown explica la elevada proporción en la relación *exo/endo* afirmando que no es que sea la rapidez de solvólisis del isómero *endo* normal y la del isómero *exo* anormalmente elevada, sino que la rapidez de solvólisis del isómero *endo* es anormalmente baja respecto al isómero *exo*, a causa del impedimento estérico para remover al grupo saliente en esta dirección.²⁷ Esto es interesante por que la compresión estérica la podría potenciar.

Se han hecho varias investigaciones sobre la solvólisis del sistema 2-norbornilo, en un esfuerzo por determinar si participa o no el enlace 1,6^{22, 23, 28-39} y si el ion no clásico es un intermediario. Muchos experimentalistas y teóricos,^{36,40-50} aceptan ahora la intermediación del ion no clásico (3 centros - 2 electrones), aunque otros que se oponen a esta idea.⁵¹⁻⁶¹

Olah⁶² interesado en el problema, desarrolló una metodología que permitió el estudio por resonancia magnética nuclear de la solvólisis de compuestos derivados del norbornano sustituidos en posición 2 a bajas temperaturas y en soluciones superácidas no nucleofílicas. Para este fin, preparó el catión 2-norbornilo en soluciones estables a temperaturas menores de -150 °C en $\text{SbF}_5\text{-SO}_2$ y $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_3\text{-SO}_2$, temperatura en la que la migración de hidruro se ha suprimido.⁶²

De su investigación por RMN ^1H a varias temperaturas (de ambiente a -154 °C), Olah⁶² determinó las barreras de energía para las migraciones 2,3 y 6,1,2 de hidruro, evaluadas en 10.8 ± 0.6 kcal/mol y 5.9 ± 0.2 kcal/mol, respectivamente, (Esquema 1.6).

En la figura 1.3 se muestran los espectros a 395 MHz de RMN ^1H del catión 2-norbornilo (que resulta ser el no-clásico). A -100 °C y en $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{F}_2$ este catión presenta tres señales; en δ 4.94 (4 protones), 2.82 (1 protón) y 1.93 (6 protones), indicativo de que la migración 2,3 de hidruro está completamente congelada,⁶² mientras que la migración 6,1,2 de hidruro y la migración de Wagner Meerwein (si la hay) son aún más rápidas que el tiempo de escala de la RMN. Enfriando más la misma solución (-158 °C) se encuentran cambios significativos en el espectro. La señal en δ 4.94 se divide en dos: δ 6.75 y 3.17 ppm con una relación 1:1. La señal a campo alto se ensancha y se divide en dos señales: δ 2.13 y 1.37 ppm en relación 2:1. La señal en δ 2.82

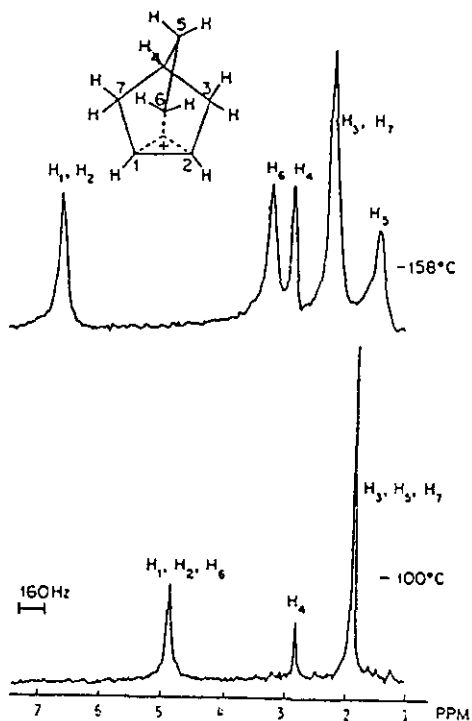
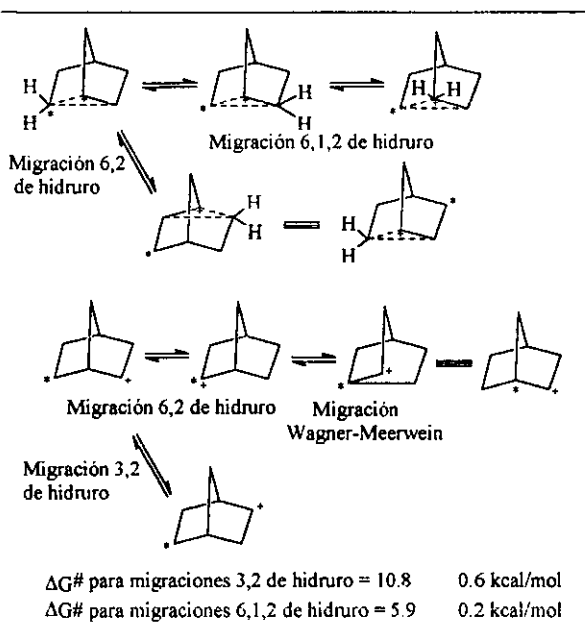


Figura 1.3. Espectros de RMN ^1H a 395 MHz a diferentes temperaturas del catión 2-norbornilo en solución $\text{SbF}_5/\text{SO}_2\text{ClF}/\text{SO}_2\text{F}_2$.

Además, existen cálculos *ab initio* que presentan también que la estructura del catión no-clásico corresponde a un mínimo de energía.⁶³⁻⁶⁵ mientras que el clásico es un estado de transición. Así, Schleyer⁶⁴⁻⁶⁵ por su parte realizó cálculos *ab initio* del estado de transición (edt) de la reacción de solvolisis, encontrándolo de 6 a 15 kcal/mol por arriba del mínimo, de simetría C_s (dependiendo del nivel de teoría empleado) y que guarda mayor similitud estructural con el ión carbenio

permanece sin cambio. Esto indica que la migración 6,1,2 de hidruro está completamente congelada a esta temperatura.⁶²



Esquema 1.6. Migraciones de hidruro en el catión 2-norbornilo.

Olah⁶² con sus resultados apoyó la especie propuesta por Winstein,³⁵ en la cual la carga está completamente deslocalizada (catión no-clásico), pero sugiriendo la participación de un enlace de tipo tres centros-dos electrones (3c-2e), que no implica la participación de un carbono pentacoordinado, como lo habría sugerido Winstein,³⁵ lo cual parece tener un sentido químico más real.

propuesto por Brown, es decir, que se trata de un estado de transición y no de un mínimo. (Figura 1.4).

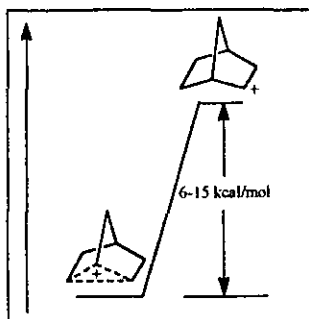
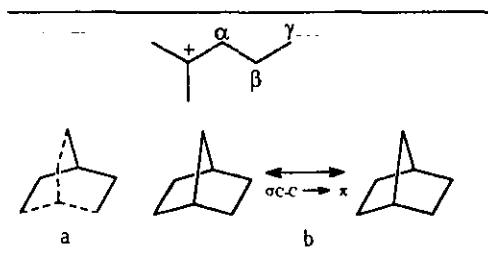


Figura 1.4. Estado de transición y mínimo, caracterizados por Schleyer.

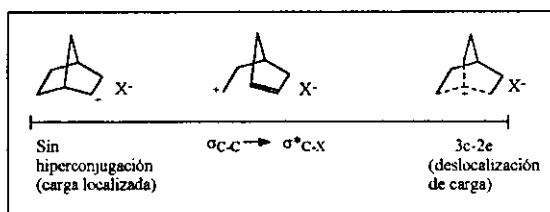
Los estudios de difracción de rayos X de algunos iones carbenio cristalinos han permitido establecer el origen de su estabilización. De acuerdo con Laube,⁶⁶ los iones carbenio pueden estabilizarse por tres mecanismos: a) por conjugación con sistemas π , b) por hiperconjugación, o c) por enlaces del tipo 3c-2e. Laube,⁶⁶ describe que cuando el enlace $C_{\alpha}-C^{+}$ se estabiliza por hiperconjugación modifica su geometría (véase Esquema 1.7), acortando la distancia de enlace por alrededor de 0.06 Å, mientras que el enlace $C_{\alpha}-C_{\beta}$ se elonga de 0.06 a 0.07 Å respecto a las moléculas neutras.



Esquema 1.7. (a) Enlace de tipo 3c-2e y (b) interacción esteroelectrónica en el norbornano.

En el caso de la participación de enlaces de tipo 3c-2e, la longitud de los enlaces que pueden considerarse de orden mayor a 1 miden alrededor de 1.41 Å, mientras que los enlaces con orden menor a 1 se ubican en el intervalo de 1.71 a 2.11 Å.

La hiperconjugación y la formación de enlaces de tipo 3c-2e son fenómenos relacionados y no hay un límite claro entre los dos. De acuerdo con Laube,⁶⁶ se les puede considerar estados intermedios de deslocalización de carga entre los límites de la localización electrónica estricta y la deslocalización completa. (Esquema 1.8)



Esquema 1.8. Estados intermedios de deslocalización de carga entre los límites de localización electrónica y deslocalización completa.

El término efecto anquimérico⁶⁷ (ayuda de grupo vecino o senforía) se acuñó para definir la diferencia en rapidez de solvólisis que experimentan los isómeros *endo* y *exo* de los derivados del 2-norborneol (i.e.; brosilatos, nosilatos, etc.). Aunque no es generalmente aceptado,⁶⁷ se ha propuesto que los factores estereoelectrónicos que estabilizan el estado basal de una molécula pueden estabilizar el estado de transición y los intermediarios generados o viceversa (por ejemplo el efecto anomérico cinético)⁶⁸ de modo tal que los factores que estabilizan al catión 2-norbornilo pueden manifestarse en su estado basal.

Por tal razón, el presente trabajo de investigación pretende mostrar evidencias experimentales y computacionales de que existe un continuo de estados de deslocalización de carga (Esquema 1.8) entre los límites que van del hipotético catión clásico propuesto por Brown, hasta el catión no-clásico estabilizado por una interacción de tipo 3c-2e en el cual la deslocalización electrónica es máxima.

Discusión de Resultados

A. Determinación experimental de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$ en derivados del norborneol.

Con la finalidad de estudiar la participación de efectos estereoelectrónicos en el estado basal de derivados del *endo*- y *exo*-norborneol, que pudieran manifestarse en sus bien conocidas propiedades cinéticas frente a reacciones de solvólisis, se sintetizaron algunos de estos compuestos, introduciendo grupos polares (Figura 1.5) empleando la metodología ya informada.^{23, 25-27, 36-41, 69-70} (Véase sección experimental).

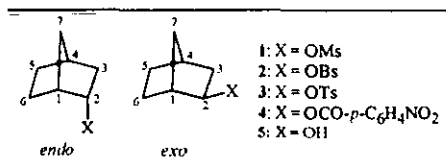


Figura 1.5.

La técnica de RMN con la que se determinaron las constantes de acoplamiento ^{13}C - ^{13}C de los compuestos sintetizados, se conoce con el acrónimo de INADEQUATE (por sus siglas en inglés: Incredible Natural Abundance Double QUAntum Transfer Experiment)⁷¹ (véase sección experimental para información específica) y los resultados se muestran en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Constantes de acoplamiento $^1J_{\text{CC}}$ en derivados de los isómeros *endo* y *exo*-norborneol, obtenidos mediante la técnica espectroscópica de INADEQUATE.*

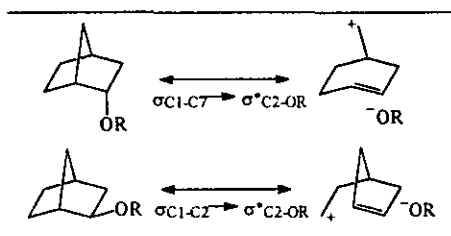
	X = OMs (1)		X = OBs (2)		X = OTs (3)		X=p-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ (4)		X = OH (5)	
	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>
C ₁ -C ₂	35.6	36.8	33.6	37.7	36.0	36.7	39.0	36.5	35.1	35.3
C ₁ -C ₆	31.6	28.9	32.2	28.4	33.2	30.1	33.6	30.9	33.2	31.0
C ₁ -C ₇	28.8	31.5	30.2	31.9	28.6	32.2	28.7	31.8	30.5	31.2
C ₂ -C ₃	35.5	33.9	35.2	34.8	34.7	34.2	36.4	33.3	35.2	34.7
C ₄ -C ₃	-----	33.4	32.9	31.7	28.6	32.1	30.4	32.6	33.2	33.9
C ₄ -C ₅	33.2	33.5	32.7	32.4	32.6	32.5	33.4	33.7	33.2	33.3
C ₄ -C ₇	32.1	32.0	34.3	-----	30.4	-----	-----	31.4	33.1	30.2
C ₅ -C ₆	33.3	32.5	32.1	32.3	30.9	32.4	31.4	33.3	30.5	32.9

a. Valores dados en Hertz (Hz).

A diferencia de los sistemas heterocíclicos descritos, en donde $^1J_{\text{C,H}}$ varía en el orden de 10 Hz, las diferencias en las constantes $^1J_{\text{CC}}$ son, notablemente menores, por lo que se incrementó la resolución durante la adquisición de los espectros.

a. *Endo- y exo-2-metansulfonilnorbornano (1-endo y 1-exo, Figura 1.5).*

En la Tabla 1.1 se puede observar que $^1J_{C1-C2}$ del isómero *exo* es de 36.8 Hz mientras que la del *endo* es de 35.6 Hz ($\Delta J = 1.2$ Hz). También se encuentra que $^1J_{C1-C6}$ *exo* = 28.9 Hz y $^1J_{C1-C6}$ *endo* = 31.6 Hz ($\Delta J = 2.7$ Hz) así como $^1J_{C1-C7}$ *exo* = 31.5 Hz y $^1J_{C1-C7}$ *endo* = 28.8 Hz ($\Delta J = 2.7$ Hz). Los valores disminuidos de la constante $^1J_{C1-C7}$ en el isómero *endo* y $^1J_{C1-C6}$ del isómero *exo*, aunado al aumento del valor de la constante de acoplamiento $^1J_{C1-C2}$, permiten establecer la participación de una interacción estereoelectrónica de tipo $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ para el isómero *exo* y la interacción $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ para el *endo* (Esquema 1.9) y que pueden ser responsables de su diferente reactividad en reacciones de solvólisis, ya que el acoplamiento $^1J_{C1-C2}$ *exo* > $^1J_{C1-C2}$ *endo*, indicativo de que la interacción estereoelectrónica de tipo $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ es más eficiente que la de tipo $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$.



Esquema 1.9. Estructuras resonantes sugeridas por el análisis de las constantes de acoplamiento a un enlace $^1J_{C-C}$ en los derivados *exo* y *endo* del norborneol.

b. *Endo y exo-2(p-bromobencensulfonil)norborno (2-exo y 2-endo, Figura 1.5).*

En este caso $^1J_{C1-C7}$ *endo* < $^1J_{C1-C7}$ *exo* ($\Delta J = 1.7$ Hz) y $^1J_{C1-C6}$ *endo* > $^1J_{C1-C6}$ *exo* ($\Delta J = 3.8$ Hz), además que el $^1J_{C1-C2}$ *exo* > $^1J_{C1-C2}$ *endo* ($\Delta J = 4.1$ Hz). Este patrón de acoplamiento apoya la participación del enlace C-C antiperiplanar al grupo polar en la deslocalización electrónica. Su

magnitud es mayor en el isómero *exo* que en el *endo*, en concordancia con las observaciones cinéticas, ya que el isómero *exo* se solvoliza 300 veces más rápido que el *endo* en ácido acético a 25 °C.^{23, 25, 27, 36-41, 69-70}

c. Endo y *exo*-2(*p*-toluensulfonyl)norbornano (3-*exo* y 3-*endo*, Figura 1.5).

Para estos derivados, se tiene que $^1J_{C1-C7} \textit{endo}$ (28.6 Hz) < $^1J_{C1-C7} \textit{exo}$ (32.2 Hz), $\Delta J = 3.6$ Hz. También $^1J_{C1-C6} \textit{endo}$ (33.2 Hz) > $^1J_{C1-C6} \textit{exo}$ (30.1 Hz), $\Delta J = 3.1$ Hz, que junto con el hecho de que $^1J_{C1-C2} \textit{endo}$ (36.0 Hz) < $^1J_{C1-C2} \textit{exo}$ (36.7 Hz), $\Delta J = 0.7$ Hz, permite establecer que el conformero *exo* se estabiliza en el estado basal por la participación de la interacción $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$, mientras que el *endo* disfruta de la estabilización $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$, siendo más intensa en el isómero *exo*, como sucede en los ejemplos anteriores (Esquema 1.9).

d. Endo y *exo*-2(*p*-nitrobenzoil)norbornanol (4-*endo* y 4-*exo*, Figura 1.5).

Con la finalidad de obtener información de otros grupos diferentes a los ésteres sulfónicos anteriores, se introdujo el grupo *p*-nitrobenzoilo en el norborneol.

Como se puede observar en la Tabla 1.1 la $^1J_{C1-C2}$ del isómero *endo* es de 39.0 Hz mientras que la del isómero *exo* es de 36.5 Hz ($\Delta J = 2.5$ Hz). Además, se encuentra que $^1J_{C1-C6} \textit{endo} = 33.6$ Hz y $^1J_{C1-C6} \textit{exo} = 30.9$ Hz ($\Delta J = 2.7$ Hz) así como $^1J_{C1-C7} \textit{endo} = 28.7$ Hz y $^1J_{C1-C7} \textit{exo} = 31.8$ Hz ($\Delta J = 3.1$ Hz). Se puede establecer una interacción estereoelectrónica de tipo $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ para el *endo* y una $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ para el isómero *exo* (Esquema 1.9), ya que se observa que los valores de la constante de acoplamiento $^1J_{C1-C6}$ en ambos isómeros están aumentados respecto a los valores disminuidos de las constantes $^1J_{C1-C7}$ en el isómero *endo* y $^1J_{C1-C6}$ del isómero *exo*.

e. Endo y exo-2-norbornanol (5-endo y 5-exo, Figura 1.5).

Cuando el sustituyente es OH, se tiene que la $^1J_{C1-C2} = 35.1$ Hz para el isómero *endo*, mientras que para el *exo* $^1J_{C1-C2} = 35.3$ Hz. La $^1J_{C1-C6}$ *endo* = 33.2 Hz > $^1J_{C1-C6}$ *exo* = 31.0 Hz y finalmente la $^1J_{C1-C7}$ *endo* = 30.5 < $^1J_{C1-C7}$ *exo* = 31.2 Hz. Como se observa, la tendencia en la que las interacciones hiperconjugativas que intervienen en la estabilización de estos compuestos ($\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ para el isómero *endo* y $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-OR}$ para el *exo* (Esquema 1.9)) continúa presente de la misma manera que en los compuestos anteriormente estudiados.

B. Evaluación computacional de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$ en derivados del norbornano sustituidos en posición 2.

Métodos Computacionales

La optimización completa de la geometría (sin restricciones de simetría) de los derivados del norbornano sustituidos en posición 2 estudiados aquí (compuestos 1, Figura 1.5 y 6-8, Figura 1.6) se llevó a cabo a nivel *ab initio* dentro del marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (DFT) en el nivel de teoría Becke3LYP/6-31G(*d,p*) empleando los programas Gaussian 92 (G92)⁷² y Gaussian 94 (G94).⁷³ El funcional híbrido Becke3LYP define los funcionales de intercambio como una combinación lineal de términos de intercambio de Hartre-Fock, locales y de gradiente corregido.⁷⁴ El funcional de correlación empleado es $C^*E_C^{LYP} + (1-C)^*E_C^{VWN}$, en donde LYP es el funcional de correlación de Lee Yang y Parr,⁷⁵ que incluye los términos tanto locales como los no locales y el funcional de correlación VWN de Vosko, Wilk y Nusair de 1980 ajustada a la solución RPA para un gas uniforme, a la que se conoce comúnmente como la

correlación de densidad de spin local (LSD).⁷⁶ VWN se emplea para proveer un exceso de correlación local requerida, dado que la constante de LYP contiene un término local esencialmente equivalente a VWN.

El conjunto de orbitales de base empleado es una base doble ζ de valencia dividida; 6-31G(*d,p*), que adiciona funcionales de polarización a los átomos pesados y a los hidrógenos.

El cálculo de las constantes de acoplamiento de ^{13}C - ^{13}C se realizó utilizando el método propuesto por Malkin, Malkina y Salahub.⁷⁷⁻⁷⁹ En esta metodología se consideran tres contribuciones para las constantes de acoplamiento spin-spin de RMN, esto es, el contacto de Fermi (FC), el orbital de spin paramagnético (PSO) y el orbital de spin diamagnético (DSO). La contribución spin dipolar (SD) y la mezcla de términos como FC-SD no se consideraron. El término FC se calculó empleando la teoría de perturbación finita (FPT), la contribución PSO se obtiene usando la teoría de perturbación de funcionales de la densidad de la suma sobre todos los estados (SOS-DFPT)⁸⁰ y el término DSO por integración numérica. Estos cálculos de las constantes de acoplamiento spin-spin se hicieron con una versión modificada del programa deMon-KS junto con el programa deMon-NMR. Las constantes de acoplamiento spin-spin también se calcularon usando el funcional de intercambio de Perdew y Wang y el funcional de correlación de Perdew, combinación que se denotará como PP. Se empleó un valor de 0.001 para el parámetro de perturbación en el cálculo FPT del término FC, y se impuso en el carbono de la cabeza de puente y en cada uno de los carbonos vecinos. La contribución PSO se obtuvo con la aproximación Local 1 (LOC1). Se empleó una malla fina (con 32 puntos radiales) con una iteración extra. La base empleada en el cálculo de las constantes de acoplamiento fue la IGLO-III de Kulzelnigg *et*

al.⁸¹ para todos los casos excepto para el compuesto 1, en donde por limitaciones computacionales se empleó la base IGLO-II.

En un trabajo anterior²⁰ se describen constantes de acoplamiento a un enlace $^1J_{C-H}$, encontrándose que al medir la constante de acoplamiento, tomando como punto de perturbación el átomo de hidrógeno y no el carbono, permite obtener constantes de acoplamiento con valor absoluto más próximo al valor obtenido experimentalmente. En ese trabajo también se describe que las constantes de acoplamiento C-H, en donde el átomo de hidrógeno sufre efectos estereoelectrónicos, tienen mayores desviaciones, respecto del valor experimental del que no presenta dichos efectos, como en el caso del acoplamiento $^1J_{C2-Hax}$ (que muestra un efecto Perlín normal) respecto a $^1J_{C2-Hec}$. Este efecto puede deberse a pequeñas diferencias entre la geometría experimental y la calculada y a efectos vibracionales.

En la Tabla 1.2 se muestran las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$ para el norbornano (6), los isómeros *endo* y *exo*-2-metansulfonilnorbornano (1), los *endo* y *exo*-norborneoles protonados (7) y *endo* y *exo*-2-fluoronorbornano protonados (8). La protonación de los sistemas permite incrementar la capacidad como grupo saliente de los grupos sustituyentes y evaluar la participación de efectos estereoelectrónicos con mayor facilidad. (Figura 1.6). (En la Tabla 1.3 se presenta la geometría optimizada de cada una de las moléculas estudiadas computacionalmente).

En la Tabla 1.2 se muestran dos valores diferentes para cada acoplamiento. El primer valor corresponde a la incorporación de la perturbación en el carbono de la cabeza de puente, mientras que el valor entre paréntesis corresponde a la aplicación de la perturbación en los átomos de carbono vecinos. Los valores de estas constantes difieren notablemente entre si, pero mantienen las tendencias.

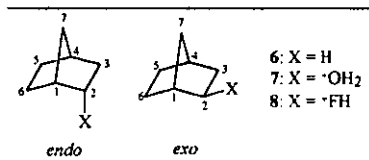


Figura 1.6.

Tabla 1.2. Constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$ en derivados del norbornano calculadas a nivel BP/IGLOIII/Becke3LYP/6-31G(d,p) en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD).^a

	X=OMs (1)		X=H (6)	X= ⁺ OH ₂ (7)		X= ⁺ FH (8)	
	<i>endo</i>	<i>Exo</i>		<i>Endo</i>	<i>exo</i>	<i>endo</i>	<i>exo</i>
C ₁ -C ₂	37.76	37.71	36.77	40.56	40.01	42.66	43.04
(C ₂ -C ₁)	(34.84)	(35.08)	(36.49)	(31.20)	(31.19)	(41.84)	(42.91)
C ₁ -C ₆	34.64	34.15	36.77	33.79	30.89	-4.20	-4.93
(C ₆ -C ₁)	(35.32)	(34.01)	(36.49)	(35.91)	(33.28)	(-4.70)	(-5.62)
C ₁ -C ₇	32.97	33.67	35.36	30.58	34.43	35.83	34.23
(C ₇ -C ₁)	(32.69)	(33.67)	(35.02)	(32.22)	(35.42)	(42.69)	(41.49)

a. Valores dados en hertz (Hz).

Tabla 1.3. Geometría Calculada (Distancias Å, Angulos en grados) de los compuestos 1, 6-8 con el nivel de teoría Becke3LYP/6-31G(d,p).

	1 (X=OMs)		6 (X=H)	7 (X= ⁺ OH ₂)		8 (X= ⁺ FH)	
	<i>Endo</i>	<i>Exo</i>		<i>endo</i>	<i>Exo</i>	<i>Endo</i>	<i>exo</i>
C ₁ -C ₂	1.5435	1.5410	1.5475	1.5197	1.5145	1.3952	1.3942
C ₁ -C ₆	1.5455	1.5500		1.5525	1.5642	1.8525	1.8855
C ₁ -C ₇	1.5465	1.5439	1.5443	1.5592	1.5497	1.5156	1.5099
C ₂ -C ₃	1.5547	1.5523	1.5652	1.5396	1.5360	1.5072	1.5098
C ₃ -C ₄	1.5467	1.5477		1.5506	1.5553	1.5493	1.5471
C ₄ -C ₅	1.5459	1.5460		1.5446	1.5447	1.5448	1.5453
C ₄ -C ₇	1.5472	1.5447		1.5467	1.5438	1.5460	1.5470
C ₅ -C ₆	1.5634	1.5636		1.5627	1.5606	1.5279	1.5789
C ₆ -C ₂	2.5257	2.4810	2.5113	2.5274	2.4324	1.9080	1.8862

Tabla 1.3. (Continuación).

	1 (X=OMs)		6 (X=H)	7 (X= ⁺ OH ₂)		8 (X= ⁺ FH)	
C ₃ -C ₅	2.5107	2.5080		2.5177	2.5062	2.4327	2.4262
C ₇ -C ₂	2.3598	2.3900	2.3945	2.3195	2.3771	2.3738	2.3713
C ₇ -C ₃	2.3908	2.3919		2.3828	2.4001	2.4000	2.3980
C ₇ -C ₅	2.3967	2.3965		2.4049	2.3944	2.4152	2.4260
C ₇ -C ₆	2.4006	2.4029		2.4032	2.4108	2.4152	2.5824
C ₂ -X _{2endo}	1.4624	1.0926	1.0950	1.6091	1.0887	2.8908	1.0850
C ₂ -X _{2exo}	1.0928	1.4694	1.0953	1.0908	1.6216	1.0839	3.0107
C ₃ -H _{3endo}	1.0939	1.0942		1.0953	1.0934	1.0914	1.0918
C ₃ -H _{3exo}	1.0944	1.0940		1.0936	1.0968	1.0987	1.0963
C ₅ -H _{5endo}	1.0948	1.0948		1.0936	1.0930	1.0920	1.0922
C ₅ -H _{5exo}	1.0951	1.0948		1.0926	1.0926	1.0922	1.0921
C ₆ -H _{6endo}	1.0912	1.0951		1.0932	1.0940	1.0946	1.0927
C ₆ -H _{6exo}	1.0941	1.0939		1.0926	1.0922	1.0918	1.0927
C ₁ -C ₂ -C ₃	103.9	103.5	103.1	106.4	105.6	109.6	109.4
C ₂ -C ₃ -C ₄	102.9	103.3	----	101.7	102.3	99.2	98.7
C ₃ -C ₄ -C ₅	108.6	108.3	108.5	108.9	107.9	103.7	101.6
C ₄ -C ₅ -C ₆	103.1	102.8	----	103.2	102.8	101.6	101.6
C ₅ -C ₆ -C ₁	103.3	103.5	----	103.8	103.7	101.2	101.1
C ₁ -C ₇ -C ₄	94.5	94.5	94.4	94.7	94.7	98.3	98.7
C ₆ -C ₁ -C ₂	109.7	106.8	----	110.7	104.4	70.4	68.3
C ₇ -C ₁ -C ₂	99.6	101.6	101.5	97.5	101.7	109.2	109.4
C ₇ -C ₄ -C ₃	101.2	101.3	----	100.6	101.5	101.6	101.6
C ₇ -C ₁ -C ₆	101.9	101.9	----	101.1	101.5	99.2	98.4
C ₇ -C ₄ -C ₅	101.6	101.7	----	102.1	101.7	107.8	103.4
C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	114.7	113.2	112.0	109.4	117.0	140.3	124.0
C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	111.0	112.1	110.8	115.2	106.3	125.4	76.6
C ₁ -C ₆ -H _{6endo}	111.9	112.2	----	113.6	112.4	120.9	123.6
C ₁ -C ₆ -H _{6exo}	109.7	110.1	----	108.3	108.3	90.7	87.9
C ₄ -C ₃ -H _{3endo}	112.9	113.1	----	113.2	114.0	115.5	115.0
C ₄ -C ₃ -H _{3exo}	111.8	111.3	----	112.1	111.0	112.0	112.2
C ₄ -C ₅ -H _{5endo}	112.0	112.2	----	112.3	112.3	112.4	112.1
C ₄ -C ₅ -H _{5exo}	110.6	110.7	----	110.6	110.5	111.8	112.1
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	3.1	0.2	0.0	4.0	1.4	24.5	27.7
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	73.1	71.2	71.2	73.6	70.8	63.5	63.0
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	70.3	69.6	----	71.1	68.5	52.3	52.8
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	1.0	2.0	----	6.4	3.3	28.9	22.1
C ₇ -C ₁ -C ₆ -C ₃	38.3	35.0	35.3	39.1	33.2	3.4	0.0
C ₇ -C ₁ -C ₆ -C ₅	34.2	33.4	----	34.9	32.0	12.6	13.1

Tabla 1.3. (Continuación)

	1 (X=OMs)	6 (X=H)	7 (X= ⁺ OH ₂)	8 (X= ⁺ FH)			
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₂	31.9	32.6	33.6	31.7	32.0	21.6	22.1
C ₇ -C ₄ -C ₃ -C ₂	33.3	35.3	-----	33.3	35.6	43.0	43.9
C ₇ -C ₄ -C ₅ -C ₆	35.8	36.7	-----	34.7	37.8	53.3	52.8
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₅	30.8	33.9	-----	29.8	35.0	58.9	61.7
C ₆ -C ₁ -C ₇ -X _{endo}	49.9	52.4	50.3	50.5	62.3	27.3	94.9
C ₆ -C ₁ -C ₇ -X _{exo}	171.3	174.0	169.9	164.2	170.8	96.6	165.2
C ₇ -C ₁ -C ₅ -X _{endo}	156.3	158.8	156.7	155.5	167.6	120.5	168.5
C ₇ -C ₁ -C ₅ -X _{exo}	82.3	79.6	83.6	90.9	84.0	170.1	73.7
C ₇ -C ₁ -C ₆ -H _{endo}	156.4	155.3	-----	157.9	155.0	142.2	147.4
C ₇ -C ₁ -C ₆ -H _{exo}	84.6	85.7	-----	83.8	87.2	107.1	104.6
C ₇ -C ₄ -C ₁ -H _{endo}	152.9	156.8	-----	154.5	155.9	163.8	165.6
C ₇ -C ₄ -C ₁ -H _{exo}	85.9	81.5	-----	83.5	83.4	71.1	68.6
C ₇ -C ₄ -C ₅ -H _{endo}	157.2	158.1	-----	156.3	159.3	172.1	171.6
C ₇ -C ₄ -C ₅ -H _{exo}	83.2	82.1	-----	84.0	80.8	65.5	66.0

a. Norbornano (6, Figura 1.6).

Aún cuando es bien sabido que los alcanos no son especies químicamente inertes desde el punto de vista estereoelectrónico, las constantes de acoplamiento en el norbornano sirven para referir los valores determinados en otros sistemas. En la Tabla 1.2 se puede observar que la $^1J_{C1-C2} = 36.77$ Hz, la $^1J_{C1-C6} = 36.49$ Hz y la $^1J_{C1-C7} = 35.36$ Hz.

b. Exo- y endo-norborneol protonados (7-endo, 7-exo, Figura 1.6).

El incremento en la constante de acoplamiento $^1J_{C1-C2}$ en los isómeros *endo* y *exo* del norborneol cuando estos se protonan (40.56 y 40.01 Hz, respectivamente) aunado a la disminución en el valor de la $^1J_{C1-C6}$ en el caso del isómero *exo* y en la $^1J_{C1-C7}$ para el *endo* respecto a las constantes calculada para el norbornano, revelan la participación de las interacciones estereoelectrónicas

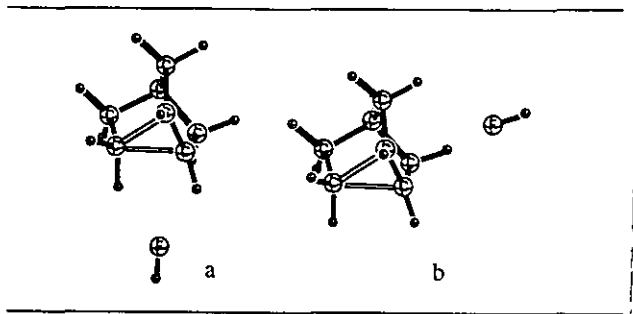
$\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-OH_2}$ para el isómero *exo* y $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-OH_2}$ para el *endo*. Estos resultados reproducen las interacciones estereoelectrónicas encontradas experimentalmente (Esquema 1.9).

c. Exo- y endo-2-metansulfonilnorbornano (1-endo, 1-exo, Figura 1.5).

Estos compuestos se calcularon empleando la base IGLO II por razón de limitaciones computacionales. En el isómero *endo* la constante de acoplamiento $^1J_{C_1-C_7}$ es menor a la correspondiente del isómero *exo*, que es consistente con lo discutido aquí, además de que $^1J_{C_1-C_2}$ es ligeramente mayor a la correspondiente en el norbornano. Sin embargo, no hay una diferenciación importante en los acoplamientos C_1-C_6 , si se considera el valor obtenido cuando la perturbación se impone en el carbono de la cabeza de puente, pero si se consideran los valores que se obtienen al imponer la perturbación en el carbono C_6 , se observa $^1J_{C-C} \text{exo} < ^1J_{C-C} \text{endo}$.

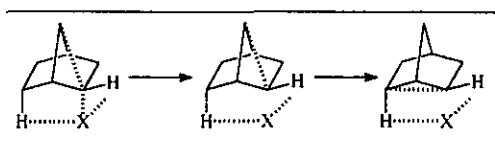
d. Exo- y endo-2-fluoronorbornano protonados (8-endo, 8-exo, Figura 1.6).

Se calcularon los compuestos derivados del fluoronorbornano protonando el átomo de flúor. En la Tabla 1.2 se muestran los valores de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$ obtenidos, y en la Tabla 1.3 su geometría, que como se puede ver en el Esquema 1.10, corresponden a moléculas en donde el fragmento FH se ha separado dejando un notable carácter catiónico, por lo que los mínimos corresponden al catión norbornilo interaccionando por la región *endo* y *exo* con FH. En ambos casos el enlace C_1-C_2 muestra la mayor constante de acoplamiento C-C debido a su elevado carácter de doble enlace, el valor negativo de la constante C_1-C_6 se racionaliza en términos del carácter "pentacoordinado" del átomo C_6 , aun cuando en la actualidad se acepta mejor el hecho de que el enlace sigma se bifurca⁸⁷ y el valor de $^1J_{C_1-C_7}$ tiene un origen diferente al que se viene discutiendo aquí.



Esquema 1.10. Mínimos en la superficie de energía potencial del *endo*- y *exo*-fluoronorbornanos protonados calculados a nivel Becke3LPY/6-31G(*d,p*)

Entre estos dos mínimos sólo hay una diferencia energética de 1.24 kcal/mol favoreciendo al isómero *endo*. Esta diferencia se puede deber a que en la salida del ácido fluorhídrico, este queda en la posición *exo* o *endo* respectivamente y ocasiona perturbaciones en los átomos de hidrógeno de su entorno, (Esquema 1.11) formando puentes de hidrógeno como se ha sugerido.⁸³



Esquema 1.11.

Análisis de los parámetros estructurales

El modelo de doble enlace-no enlace, capaz de racionalizar fenómenos conformacionales como el efecto anomérico,⁸⁴ surge de la necesidad de explicar cambios profundos en la geometría molecular, que experimentan ciertos conformeros y que los modelos sustentados solo en base a

efectos electrostáticos no pueden hacer. Una consecuencia de la deslocalización electrónica de acuerdo con este modelo es el elongamiento de los enlaces que transfieren y reciben carga con el concomitante acortamiento de los enlaces que los interconectan. Así, de acuerdo al Esquema 1.9 para los isómeros *exo* los enlaces C₁-C₆ y C₂-O_{exo} deben elongarse, mientras que el enlace C₁-C₂ debe acortarse. Para los isómeros *endo* los enlaces que se elongan deben ser el C₁-C₇ y el C₂-O_{endo}, con el acortamiento del enlace C₁-C₂.

Esto se cumple en todos los casos, como se hace patente al analizar los datos de la Tabla 1.3.

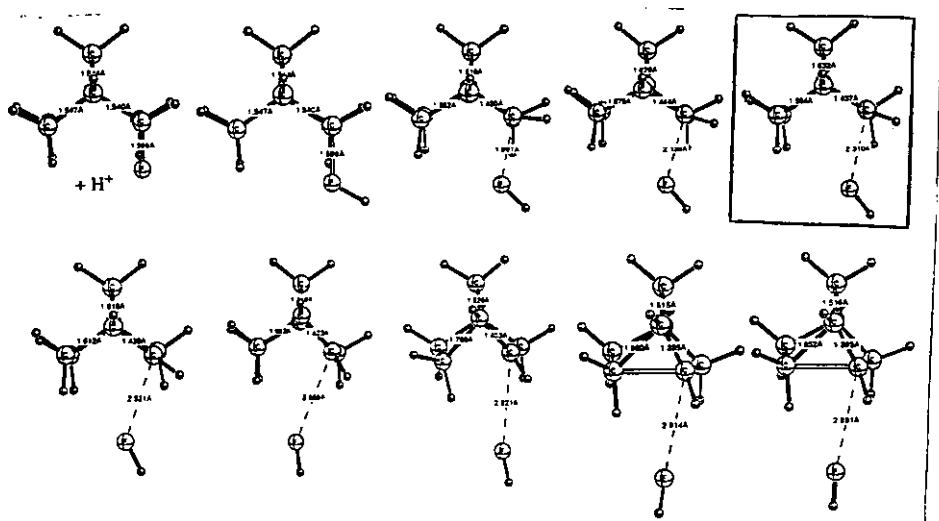
Es interesante hacer notar también que la distancia C₁-C₂ es menor para los norbornanos sustituidos, respecto al norbornano (Esquema 1.9). Otro hecho que es importante destacar es que la distancia de no enlace C₂-C₆ es menor en los isómeros *exo* respecto a los *endo*, mientras que la distancia de no enlace C₂-C₇ es menor en los *endo*.

Desde luego que los compuestos **8-endo** y **8-exo** requieren una mención aparte, pues ambos compuestos generan el mismo catión no clásico que interactúa por la región *endo* y *exo* con ácido fluorhídrico. (Véanse Esquema 1.10 y 1.11).

Con la finalidad de conocer el efecto de la disociación del fragmento de FH del fragmento de norbornano, se estudió el aumento de la distancia C₂-F sobre la estructura molecular, en forma computacional a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). Algunos puntos relevantes de esta trayectoria se muestran en el Esquema 1.12. Como se puede apreciar de esta trayectoria se tiene un punto crítico que corresponde a la distancia C₂-F de 2.310 Å. En este punto la distancia C₁-C₇ alcanza su máximo, pues varía de 1.544 Å en el 2-fluoronorbornano *endo* hasta 1.632 Å ($\Delta = 0.088$ Å) evidenciando la participación de la interacción $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-F_{endo}}$.

En forma concordante el enlace C_1-C_6 se elonga ($\Delta = 0.037 \text{ \AA}$) y el átomo de carbono C_2 se aplana. La distancia C_1-C_2 disminuye paulatinamente de 1.547 \AA en el 2-fluoronorbornano hasta 1.437 \AA , (a este punto le denominaremos punto crítico, que no tiene ninguna relación con los puntos críticos de la densidad electrónica originados en el análisis topológico). También aumenta un poco hasta 1.439 \AA y drásticamente disminuye a 1.423 \AA cuando la distancia C_2-F es de 2.521 \AA . A partir de este punto, esta distancia se contrae hasta 1.395 \AA en forma continua.

A partir del punto crítico, la distancia C_1-C_7 se contrae de 1.632 \AA hasta 1.516 \AA , mientras que la interacción con el enlace $\sigma_{C_1-C_6}$ comienza a producir su efecto: la elongación del enlace C_1-C_6 , de 1.612 \AA hasta 1.852 \AA .



Esquema 1.12 Trayectoria de separación de HF del *endo*-2-fluoronorbornano protonado a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*)

Estos resultados muestran que, incluso en forma cinética, el enlace C₁-C₇ podría participar en la eliminación del grupo saliente de la posición 2. Esta interacción es menos eficiente que la que proporciona el enlace C₁-C₆ al grupo de la posición 2-*exo*, debido posiblemente a la tensión angular que ocasiona la asistencia anquimérica de C₇, además, cuando C₂ ha llegado a la planaridad por la salida del fragmento HF, carece de la orientación apropiada para ser estabilizado por el enlace C₁-C₇, pero el enlace C₁-C₆ es prácticamente paralelo al orbital *p* vacío, por lo que se produce el punto crítico arriba descrito, a partir del cual el isómero *endo* genera el mismo catión que el *exo*, de 3 centros-2 electrones. (Véanse Esquemas 1.10 y 1.12).

La trayectoria del fragmento FH es interesante porque se estabiliza por medio de una interacción con el hidrógeno H_{endo}, hecho que está en contra del argumento del efecto estérico, con base en el cual este fragmento sería eliminado en forma distante a este hidrógeno. Esta interacción es evidente al analizar la topología de la densidad electrónica de estas moléculas.

El isómero *exo* pierde el fragmento FH en forma continua, sin mostrar puntos críticos, con la participación de la interacción $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-F}$, que se hace evidente durante todo el proceso.

Análisis de la topología de la densidad electrónica de compuestos norbornanos sustituidos en posición 2, en el marco de la Teoría de Átomos en Moléculas de Bader.

a. *Endo*-2-cloro norbornano protonado versus *Exo*-2-cloro norbornano protonado (9-*endo* y 9-*exo*, Figura 1.7).

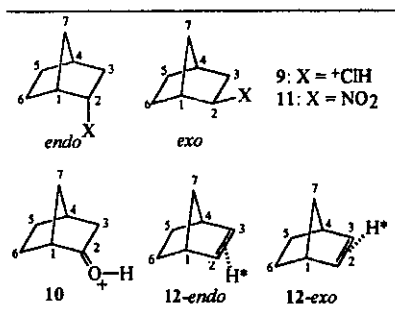


Figura 1.7.

Se calcularon tanto el *endo* como el *exo*-2-cloronorbornano protonados. Del análisis estructural se tiene que, para el mínimo de energía potencial del isómero *endo*, el enlace C₂-ClH mide 3.707 Å, con un índice de enlace de Wiberg de 0.00. La misma observación se tiene para el mínimo del isómero *exo*. Además, en ambos casos el C₂ tiene una carga natural de -0.055 (se esperaría positiva, si se tratará del ion carbenio clásico). El índice de enlace de Wiberg para el enlace C₁-C₂ es de 1.30 en ambos casos, lo que implica un carácter de doble enlace. Estos valores están en concordancia con la interacción estereoelectrónica $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-ClH}$ para el isómero *endo* y $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-ClH}$ para el *exo*.

En el marco de la Teoría Topológica de Bader, esto es más claro:

El punto crítico C₁-C₂ en el isómero *endo* tiene una densidad electrónica de $\rho = 0.25$ y un laplaciano $\nabla^2 \rho = -0.61$, mientras que el isómero *exo* $\rho = 0.26$ y $\nabla^2 \rho = -0.62$. El punto crítico

C₁-C₇ para el isómero *endo* tiene $\rho = 0.23$ y $\nabla^2\rho = -0.49$, mientras que el *exo* $\rho = 0.24$ y $\nabla^2\rho = -0.52$. Algo sobresaliente es que el enlace C₁-C₆ presenta una bifurcación de la trayectoria del enlace. Para el isómero *endo* C₁-C₆ $\rho = 0.24$ y $\nabla^2\rho = -0.51$ y para el *exo* $\rho = 0.23$ y $\nabla^2\rho = -0.48$. La similitud de estos valores indica que ambos isómeros convergen en el mismo mínimo: el ión carbenio no clásico, y opera el mismo mecanismo que para el caso cuando el sustituyente era fluor protonado. (Veáse Esquema 1.11)

b. 2-Norbornanona protonada (10, Figura 1.7).

Se estudió el efecto que causa la inclusión de un carbono plano en la posición 2. Del análisis geométrico se tiene que el enlace C₁-C₂ tiene una longitud de 1.465 Å. El enlace C₁-C₆ es más largo que el C₄-C₅ (1.605 y 1.547 Å, respectivamente). La longitud del enlace C₂-C₃ (1.485 Å) es más corta que la del enlace C₅-C₆ (1.554 Å). Esta diferencia se puede deber a la presencia de una interacción hiperconjugativa del hidrógeno H_{3_{exo}} y a un efecto inductivo. El enlace C₁-C₇ (1.557 Å) es ligeramente más largo que el enlace C₄-C₇ (1.546 Å). Esto implica que el primero también presenta una deslocalización hacia el enlace C₁-C₂ para dar lugar a otra forma resonante. Estas son evidencias claras a favor de la participación de efectos estereoelectrónicos en la estabilización de la molécula.

La carga natural de C₂ es 0.691. La carga en C₁ es de -0.360 y en C₄ es de -0.251. Es más negativa en C₁ debido posiblemente a que éste recibe densidad electrónica donada por C₆ y por C₇. El carbono C₆ tiene menor densidad electrónica que C₅ (-0.453 y -0.489, respectivamente). El carbono C₃ tiene mayor densidad electrónica que su análogo C₅ (-0.563 y -0.489, respectivamente), lo que sugiere que el carbono C₃ está recibiendo densidad electrónica,

posiblemente del enlace C_3-H_{3exo} que se deslocaliza hacia el enlace C_2-C_3 (hiperconjugación mencionada anteriormente).

El índice de enlace de Wiberg para C_1-C_2 es de 1.09 y para C_3-C_4 es de 0.98. En principio se puede esperar que el índice para C_1-C_2 fuera mayor. El índice de enlace C_1-C_6 (0.90) comparado con su análogo C_4-C_5 (1.00) refleja esa tendencia a la deslocalización electrónica. También el índice en C_2-C_3 (1.07) es mayor que el C_5-C_6 (1.01) y el índice C_1-C_7 (0.96) es menor que el C_4-C_7 (0.99). Esto concuerda con las formas hiperconjugativas ya mencionadas.

En el marco de la Teoría de Átomos en Moléculas, el punto crítico C_1-C_2 ($\rho = 0.28$, $\nabla^2\rho = -0.74$) tiene mayor densidad electrónica que su análogo C_3-C_4 ($\rho = 0.24$, $\nabla^2\rho = -0.52$), el punto crítico C_1-C_6 ($\rho = 0.20$, $\nabla^2\rho = -0.38$) tiene menor densidad electrónica que el punto crítico C_4-C_5 ($\rho = 0.24$, $\nabla^2\rho = -0.53$). El punto crítico C_2-C_3 ($\rho = 0.27$, $\nabla^2\rho = -0.70$) también tiene mayor densidad electrónica que el punto crítico C_5-C_6 ($\rho = 0.24$, $\nabla^2\rho = -0.52$). El punto crítico C_3-H_{3exo} ($\rho = 0.27$, $\nabla^2\rho = -0.92$) tiene menor densidad electrónica que su análogo C_5-H_{5exo} ($\rho = 0.28$, $\nabla^2\rho = -1.00$). Finalmente, el punto crítico C_1-C_7 ($\rho = 0.23$, $\nabla^2\rho = -0.49$) tiene ligeramente menor densidad electrónica que su análogo C_4-C_7 ($\rho = 0.24$, $\nabla^2\rho = -0.54$). Además, el punto crítico C_2-O tiene una densidad de carga de $\rho = 0.34$, $\nabla^2\rho = 0.03$, el signo positivo indica un alto carácter iónico en este enlace. Esto confirma las formas hiperconjugativas ilustradas en el Esquema 1.9.

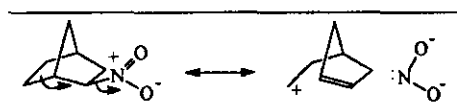
c. *Endo*-2-Nitro-norbornano versus *Exo*-2-Nitro-norbornano. (11-*endo* y 11-*exo*, Figura 1.7)

La energía molecular de estos compuestos es prácticamente igual, sólo hay 0.06 kcal/mol a favor del derivado *exo*.

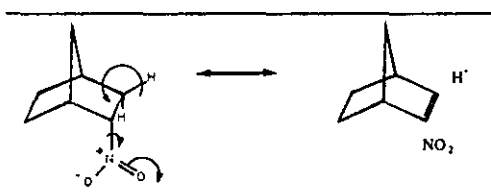
Analizando los datos geométricos de estas moléculas se tiene que el enlace C_1-C_2 en el isómero *endo* es más largo que en el *exo* (1.555 Å y 1.536 Å, respectivamente; $\Delta = 0.019$ Å), mientras

que en el isómero *endo* la longitud del enlace C₃-C₄ es de 1.548 Å y en el *exo* es de 1.547 Å. La diferencia en longitud entre los enlaces C₂-C₃ de ambos isómeros es apenas de 0.003 Å. Prácticamente no hay diferencia entre los enlaces C₁-C₇ para ambos compuestos ($\Delta = 0.001$ Å). Tampoco existe una diferencia notable en la longitud de los enlaces C₁-C₆ de ambos isómeros (1.547 Å para el *endo* y 1.551 Å para el *exo*; $\Delta = 0.004$ Å).

Con base en estos datos se puede proponer una estabilización débil de tipo $\sigma_{C_3-H_{3exo}} \rightarrow \sigma^*_{C_2-N}$ (Esquema 1.13) para el isómero *endo* que se observa porque la longitud del enlace C₃-H_{3*exo*} es de 1.102 Å, mientras que la del C₃-H_{3*endo*} es de 1.095 Å. Para el isómero *exo* se propone una interacción hiperconjugativa del tipo $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-N}$ (Veáse Esquema 1.14).



Esquema 1.13.



Esquema 1.14. Estabilización hiperconjugativa $\sigma_{C_6-C_1} \rightarrow \sigma^*_{C_2-N}$ en el *exo*-2-nitro-norbomano

Considerando ahora el análisis de población, se tiene, para el C₂ del isómero *endo*, una carga de -0.129 y para el C₂ del *exo* -0.125, para los carbonos C₃ de los isómeros *endo* y *exo* se tiene -0.490 y -0.477 respectivamente. En ambos casos se observa menor carga natural en C₂ que en C₃ por ser este carbono el que está unido directamente al grupo nitro. El grupo nitro es un grupo

muy electronegativo, lo que causa efecto inductivo muy grande que se refleja en las cargas naturales de cada carbono: en el isómero *endo* el C₁ y C₆ (-0.261 y -0.258, respectivamente), el C₇ (-0.471) y en el isómero *exo* C₁ (-0.280) es mayor que C₄ (-0.262), posiblemente debido a que C₆ y C₇ ceden densidad electrónica hacia C₁.

Los resultados obtenidos de la Teoría de Átomos en Moléculas confirman las interacciones hiperconjugativas propuestas para ambos sistemas, ya que para el derivado *endo* el punto crítico C₁-C₂ $\nabla^2\rho = -0.52$ tiene prácticamente la misma densidad electrónica que el C₃-C₄, $\nabla^2\rho = -0.53$. Y los puntos críticos C₁-C₆, C₄-C₅, C₁-C₇ y C₄-C₇ tienen el mismo valor de Laplaciano ($\nabla^2\rho = -0.53$). Para el isómero *exo*, el punto crítico C₁-C₂ ($\nabla^2\rho = -0.57$) tiene mayor densidad electrónica que el C₃-C₄ ($\nabla^2\rho = -0.53$). El punto crítico C₁-C₆ ($\nabla^2\rho = -0.52$), tiene similar densidad electrónica que el C₄-C₅ ($\nabla^2\rho = -0.54$). Los puntos críticos C₁-C₇ y C₄-C₇ son iguales ($\nabla^2\rho = -0.53$) y los puntos críticos C₂-C₃ y C₅-C₆ también son iguales ($\nabla^2\rho = -0.50$).

d. 2-Norborneno protonado por la cara *endo* versus 2-Norborneno protonado por la cara *exo*. (12-*endo* y 12-*exo*, Figura 1.7).

Se estudiaron estos sistemas porque es otro ejemplo para estudiar efectos estabilizantes cuando el carbono C₂ tiene carácter catiónico. Comparando las energías moleculares de estos sistemas (Tabla 1.4) el isómero que se protona por la cara *exo* es el favorecido, por 6.5 kcal/mol.

Tabla 1.4. Energías Moleculares de los compuestos 6-12.

	Compuesto	Energía (Hartrees)
6	Norbornano	-273.98536
7- <i>endo</i>	<i>endo</i> -2-Norbornanol protonado.	-349.52420
7- <i>exo</i>	<i>exo</i> -2-Norbornanol protonado.	-349.52723
8- <i>endo</i>	<i>Endo</i> -2-Fluoro-norbornano protonado.	-373.52643
8- <i>exo</i>	<i>Exo</i> -2-Fluoro-norbornano protonado.	-373.52445
9- <i>endo</i>	<i>Endo</i> -2-Cloro-norbornano protonado.	-733.88842

9- <i>exo</i>	<i>Exo</i> -2-Cloro-norbornano protonado.	-733.88702
10	2-Norbornanona protonada.	-348.33729
11- <i>endo</i>	<i>endo</i> -2-Nitro-norbornano.	-478.48564
11- <i>exo</i>	<i>exo</i> -2-Nitro-norbornano.	-478.48573
12- <i>endo</i>	2-Norborneno protonado por la cara <i>endo</i> .	-273.04754
12- <i>exo</i>	2-Norborneno protonado por la cara <i>exo</i> .	-273.05790

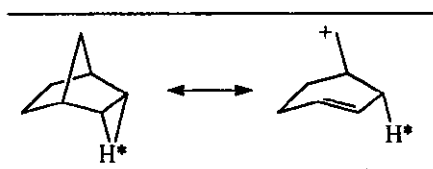
Con el análisis de los datos geométricos, se tiene que la longitud del enlace C₁-C₂ en el isómero *endo* mide 1.517 Å mientras que en el *exo* mide 1.504 Å. También en el isómero *exo*, es más corta esta distancia ($\Delta = 0.013$ Å). El enlace C₁-C₆ en el isómero *endo* que mide 1.572 Å, es más corto que el mismo enlace en el isómero *exo* 1.584 Å. Y el enlace C₁-C₇ mide 1.555 Å en el isómero *endo* y en el *exo* mide 1.546 Å. Con estos datos de la geometría se puede sugerir la presencia de efectos esteroelectrónicos de tipo $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H^*}$ para el isómero *endo* y para el isómero *exo* una interacción del tipo $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \sigma^*_{C_2-H^*}$ (Esquema 1.9).

El análisis de las cargas naturales revela que el C₂ en ambos sistemas es igual (-0.167). También C₁ es igual en ambos (-0.290). Además la carga en C₆ es igual en los dos sistemas (-0.472) y C₇ también es igual (-0.462). Es decir; que la protonación causa la misma distribución de carga en ambas moléculas; sin embargo, con los datos geométricos muestran diferencias notables.

También, el índice de enlace entre C₁-C₂ en ambos sistemas es de 1.03 y entre C₁-C₆ es de 0.94, mientras que la distancia C₁-C₇ es de 0.99 en ambos.

Con la aplicación de la Teoría de AIM se tiene que el punto crítico en C₁-C₂ en el isómero *endo* tiene un laplaciano $\nabla^2 \rho = -0.60$ mientras que el isómero *exo* $\nabla^2 \rho = -0.61$. El punto crítico C₁-C₆ en el isómero *endo* $\nabla^2 \rho = -0.46$ es mayor que en el isómero *exo* $\nabla^2 \rho = -0.44$.

El índice C_2-H^* (Esquema 1.15) es importante (0.40). El índice de enlace C_1-C_2 es mayor que el C_1-C_6 (1.03 y 0.94, respectivamente). Y los índices C_1-C_7 y C_4-C_7 permanecen sin cambio (0.99). El punto crítico C_1-C_2 tiene una densidad electrónica de $\nabla^2\rho = -0.60$, la cual es mayor que la del punto crítico C_1-C_6 ($\nabla^2\rho = -0.46$). También es mayor que en el punto crítico C_1-C_2 del norbornano ($\nabla^2\rho = -0.53$). El punto crítico C_1-C_6 ($\nabla^2\rho = -0.53$) del norbornano tiene mayor densidad electrónica que su homólogo en esta molécula en estudio. El punto crítico del enlace C_1-C_7 en esta molécula es de -0.51 y es menor que en el caso del norbornano ($C_1-C_7 \nabla^2\rho = -0.53$). Con base en estos resultados, se sugiere que la estabilización del norborneno protonado por la cara *endo* se puede deber a efectos estereoelectrónicos del tipo $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \pi^*_{C_2-H^*}$ (como se observa en el Esquema 1.15), además de un fuerte efecto inductivo.

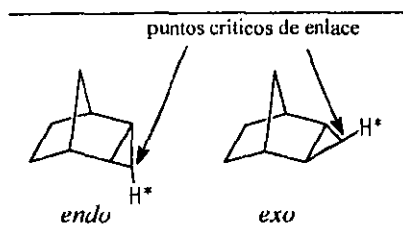


Esquema 1.15. Estabilización hiperconjugativa del tipo $\sigma_{C_1-C_7} \rightarrow \pi^*_{C_2-H^*}$

en el 2-norborneno protonado por la cara *endo*.

Además, la protonación de la olefina, empleando la concepción de enlace clásico parecería mostrar un compuesto con un pseudo anillo de tres miembros, en el que se implica que el protón sea hipervalente. Pero, con el cálculo de los puntos críticos (presentes en la trayectoria de los enlaces) no se encuentra el punto crítico de anillo esperado (del anillo de tres miembros), sino que se encontró un punto crítico de enlace C_2-H^* ($\rho = 0.18$, $\nabla^2\rho = -0.15$) que corresponde a una

bifurcación de la trayectoria de enlace, es decir, se encuentra que la protonación del norborneno da origen a un enlace del tipo 3c-2e como se muestra en el Esquema 1.16.



Esquema 1.16. Bifurcación de la trayectoria del enlace π -H*

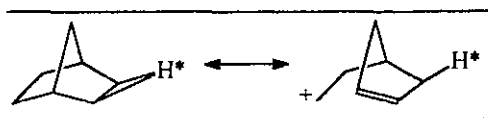
La longitud del enlace C_1-C_2 es más corta que la del enlace C_1-C_6 (1.504 y 1.584 Å, respectivamente). El enlace C_2-C_3 es más pequeño en longitud que el C_5-C_6 (1.405 y 1.552 Å, respectivamente) debido al doble enlace presente entre C_2-C_3 .

El índice de enlace entre C_1-C_2 es de 1.03 que es más grande que el índice C_1-C_6 (0.94). El índice C_2-C_3 tiene (como es esperado) un fuerte carácter de doble enlace (1.39) y el índice C_5-C_6 es de 1.02. Pero, también es importante la presencia del H* por que tiene un índice de enlace con C_2 de 0.40.

La topología de la molécula confirma lo descrito anteriormente. El punto crítico C_1-C_2 tiene mayor densidad electrónica que el punto crítico C_1-C_6 ($\nabla^2 \rho = -0.61$ y $\nabla^2 \rho = -0.44$). También el punto crítico C_2-C_3 ($\nabla^2 \rho = -0.80$) tiene mayor densidad electrónica que el punto C_5-C_6 ($\nabla^2 \rho = -0.52$).

Los puntos críticos C_6-H_{6endo} y C_6-H_{6exo} son iguales, con un Laplaciano de -1.00. Mientras que el punto crítico $C_2-H^*_{2exo}$ presenta un Laplaciano igual a -0.14 y el punto crítico C_2-H_{2endo} de -1.13.

Con estos resultados se sugiere la estabilización de la molécula vía efectos estereoelectrónicos del tipo $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \pi^*_{C_2-H^*}$ como se muestra en el Esquema 1.17.



Esquema 1.17. Estabilización hiperconjugativa del tipo $\sigma_{C_1-C_6} \rightarrow \pi^*_{C_2-H^*}$ en el 2-norborneno protonado por la cara *exo*.

Pero, al igual que en el caso del protonado por la cara *endo*, se tiene la ausencia de un punto crítico de anillo para el hipotético anillo de tres miembros. Si existiera ese punto crítico, también existirían los correspondientes puntos críticos de enlace C_2-H^* y C_3-H^* . Sin embargo, se encuentra un punto crítico C_2-H^* que es el mismo que el C_3-H^* , que es una bifurcación de la densidad electrónica, al igual que en el caso del derivado protonado en *endo*. (Esquema 1.16).

En la Tabla 1.5 se muestran las propiedades de los puntos críticos de los compuestos estudiados. (6 a 12). En las Tablas 1.6-1.8 se muestran las propiedades geométricas de los compuestos estudiados (6-12).

Tabla 1.5. Propiedades de los Puntos Críticos en la Topología Molecular.

Origen	6		7-endo		7-exo		8-endo		8-exo	
	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C_1-C_2	0.24	-0.53	0.25	-0.61	0.26	-0.62	0.32	-0.87	0.32	-0.88
C_2-C_3	0.23	-0.50	0.24	-0.57	0.25	-0.57	0.26	-0.61	0.26	-0.60
C_3-C_4	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.51	0.24	-0.52	0.24	-0.53
C_4-C_5	0.24	-0.53	0.24	-0.54	0.24	-0.54	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C_5-C_6	0.23	-0.50	0.23	-0.50	0.23	-0.51	0.25	-0.57	0.25	-0.57
C_1-C_7	0.24	-0.53	0.23	-0.49	0.24	-0.52	0.25	-0.59	0.26	-0.60
C_4-C_7	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C_1-H_1	0.28	-0.96	0.28	-1.00	0.28	-1.00	0.29	-1.12	0.29	-1.13
C_2-X_{endo}	0.28	-0.95	0.15	-0.04	0.30	-1.14	0.01	0.04	0.29	-1.13

Tabla 1.5. (Continuación).

	6	7-endo		7-exo		8-endo		8-exo		
C ₂ -X _{exo}	0.28	-0.95	0.29	-1.12	0.14	-0.03	0.29	-1.16	-----	-----
C ₃ -H _{3endo}	0.28	-0.95	0.28	-0.96	0.28	-0.99	0.28	-1.02	0.28	-1.00
C ₃ -H _{3exo}	0.28	-0.95	0.28	-0.99	0.27	-0.93	0.27	-0.95	0.28	-0.98
C ₄ -H ₄	0.28	-0.96	0.28	-1.01	0.28	-1.01	0.29	-1.04	0.29	-1.04
C ₅ -H _{5endo}	0.28	-0.95	0.28	-0.97	0.28	-0.98	0.28	-1.00	0.28	-1.00
C ₅ -H _{5exo}	0.28	-0.96	0.28	-0.99	0.28	-0.99	0.28	-1.00	0.28	-1.00
C ₆ -H _{6endo}	0.28	-0.95	0.28	-0.96	0.28	-0.97	0.28	-1.04	0.28	-1.02
C ₆ -H _{6exo}	0.28	-0.95	0.28	-0.99	0.28	-0.99	0.28	-1.02	0.28	-1.02
C ₇ -H ₇	0.28	-0.94	0.28	-0.97	0.27	-0.91	0.28	-0.97	0.28	-0.99
C ₇ -H ₇	0.28	-0.94	0.28	-0.99	0.28	-1.00	0.28	-1.01	0.28	-1.00
C ₁ -C ₆	0.24	-0.53	0.24	-0.51	0.23	-0.48	0.12	-0.00	0.11	0.04
Anillo	0.04	0.26	0.04	0.27	0.04	0.27	0.03	0.21	0.03	0.21
Anillo	0.04	0.26	0.04	0.26	0.04	0.26	0.04	0.29	0.04	0.29
Caja							0.03	0.22	0.03	0.22
Anillo							0.03	0.22	0.03	0.21
C ₆ -F							0.02	0.05	0.01	0.03
F-H							0.36	-2.60		
Anillo									0.01	0.03
Anillo									0.01	0.03
H ₇ -F									0.01	0.04
H _{3endo} -F									0.01	0.04
F-H									0.36	-2.59
O-H ₁			0.35	-2.15	0.35	-2.14				
O-H ₂			0.35	-2.16	0.35	-2.14				

Tabla 1.5. (Continuación)

	9-endo		9-exo		10		11-endo		11-exo	
Origen	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -C ₂	0.32	-0.87	0.32	-0.87	0.28	-0.74	0.24	-0.52	0.25	-0.57
C ₂ -C ₃	0.26	-0.61	0.26	-0.63	0.27	-0.70	0.24	-0.53	0.23	-0.50
C ₃ -C ₄	0.24	-0.53	0.24	-0.52	0.24	-0.52	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C ₄ -C ₅	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.53	0.24	-0.54
C ₅ -C ₆	0.25	-0.57	0.25	-0.57	0.24	-0.52	0.23	-0.50	0.23	-0.50
C ₁ -C ₇	0.25	-0.59	0.25	-0.58	0.23	-0.49	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C ₄ -C ₇	0.24	-0.53	0.24	-0.54	0.24	-0.54	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C ₁ -H ₁	0.29	-1.12	0.29	-1.11	0.28	-1.02	0.28	-0.99	0.28	-1.01
C ₂ -X _{endo}	-----	-----	0.29	-1.15			0.24	-0.59	0.29	-1.03
C ₂ -X _{exo}	0.29	-1.14	0.01	0.02	0.34	0.03	0.29	-1.05	0.24	-0.58
C ₃ -H _{3endo}	0.28	-1.01	0.28	-1.01	0.28	-0.99	0.28	-1.00	0.28	-0.97
C ₃ -H _{3exo}	0.27	-0.96	0.27	-0.95	0.27	-0.92	0.28	-0.96	0.28	-0.97
C ₄ -H ₄	0.29	-1.04	0.29	-1.04	0.29	-1.04	0.28	-0.97	0.28	-0.97

Tabla 1.5. (Continuación)

	9-endo		9-exo		10		11-endo		11-exo	
C ₅ -H _{5endo}	0.28	-1.00	0.28	-1.00	0.28	-0.99	0.28	-0.97	0.28	-0.95
C ₅ -H _{5exo}	0.28	-1.00	0.28	-1.00	0.28	-1.00	0.28	-0.95	0.28	-0.96
C ₆ -H _{6endo}	0.28	-1.03	0.28	-1.02	0.28	-1.00	0.28	-0.98	0.28	-0.95
C ₆ -H _{6exo}	0.28	-1.02	0.28	-1.02	0.28	-1.00	0.28	-0.95	0.28	-0.96
C ₇ -H ₇	0.28	-0.96	0.28	-0.97	0.28	-0.99	0.28	-0.95	0.28	-0.97
C ₇ -H ₇	0.28	-1.01	0.28	-1.01	0.28	-1.01	0.28	-0.96	0.28	-0.95
C ₁ -C ₆	0.12	0.02	0.12	-0.05	0.20	-0.38	0.24	-0.53	0.24	-0.52
C ₆ -C ₁	0.01	0.02								
Anillo	0.03	0.21	0.03	0.20			0.01	0.04	0.04	0.27
Anillo	0.04	0.29	0.04	0.29			0.04	0.26	0.04	0.26
Anillo	0.03	0.21	0.03	0.22	0.04	0.28	0.04	0.26		
Anillo	0.00	0.02			0.04	0.25				
Caja	0.03	0.22	0.03	0.22						
X-H	0.25	-0.77	0.25	-0.77	0.35	-2.11				
N-O ₁							0.49	-0.98	0.49	-0.98
N-O ₂							0.49	-0.98	0.49	-0.98

Tabla 1.5. (Continuación).

	12-endo		12-exo	
Origen	ρ	$\nabla^2\rho$	ρ	$\nabla^2\rho$
C ₁ -C ₂	0.26	-0.61	0.26	-0.61
C ₂ -C ₃	0.31	-0.80	0.31	-0.80
C ₃ -C ₄	0.26	-0.61	0.26	-0.61
C ₄ -C ₅	0.22	-0.44	0.22	-0.44
C ₅ -C ₆	0.24	-0.52	0.24	-0.52
C ₁ -C ₇	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C ₄ -C ₇	0.24	-0.53	0.24	-0.53
C ₁ -H ₁	0.29	-1.05	0.29	-1.05
C ₇ -X _{endo}	0.29	-1.13	0.29	-1.13
C ₂ -X	0.18	-0.14	0.18	-0.14
C ₁ -H _{endo}	0.29	-1.13	0.29	-1.13
C ₄ -H ₄	0.29	-1.05	0.29	-1.05
C ₅ -H _{endo}	0.28	-1.00	0.28	-1.00
C ₅ -H _{5exo}	0.28	-1.00	0.28	-1.00
C ₆ -H _{endo}	0.28	-1.00	0.28	-1.00
C ₆ -H _{6exo}	0.28	-1.00	0.28	-1.00
C ₇ -H ₇	0.28	-0.98	0.28	-0.98
C ₇ -H ₇	0.28	-1.02	0.28	-1.02
C ₁ -C ₆	0.22	-0.44	0.22	-0.44
Anillo	0.04	0.30	0.04	0.30
Anillo	0.04	0.25	0.04	0.25

DATOS GEOMETRICOS DE LOS COMPUESTOS 6-12.

Tabla 1.6. Longitudes de enlace de los compuestos 6-12 a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) en Å.

Enlace	6	7-endo	7-exo	8-endo	8-exo	9-endo	9-exo	10
C ₁ -C ₂	1.5475	1.5197	1.5145	1.3952	1.3942	1.3952	1.3975	1.4654
C ₁ -C ₆		1.5525	1.5642	1.8525	1.8855	1.8668	1.8243	1.6048
C ₁ -C ₇	1.5443	1.5592	1.5497	1.5156	1.5099	1.5143	1.5197	1.5566
C ₂ -C ₃	1.5652	1.5396	1.5360	1.5072	1.5098	1.5090	1.5016	1.4847
C ₃ -C ₄		1.5506	1.5553	1.5493	1.5471	1.5479	1.5498	1.5534
C ₄ -C ₅		1.5446	1.5447	1.5448	1.5453	1.5454	1.5492	1.5468
C ₄ -C ₇		1.5467	1.5438	1.5460	1.5470	1.5460	1.5445	1.5458
C ₅ -C ₆		1.5627	1.5606	1.5279	1.5789	1.5277	1.5284	1.5541
C ₆ -C ₂	2.5113	2.5274	2.4324	1.9080	1.8862	1.9030	1.9655	2.3664
C ₇ -C ₅		2.5177	2.5062	2.4327	2.4262	2.4280	2.4381	2.5054
C ₇ -C ₂	2.3945	2.3195	2.3771	2.3738	2.3713	2.3746	2.3734	2.3349
C ₇ -C ₃		2.3828	2.4001	2.4000	2.3980	2.3989	2.3982	2.3830
C ₇ -C ₅		2.4049	2.3944	2.4152	2.4260	2.4211	2.4149	2.4090
C ₇ -C ₆		2.4032	2.4108	2.4152	2.5824	2.5752	2.5511	2.4257
X _{2endo}	1.0950	1.6091	1.0887	2.8908	1.0850	3.7066	1.0852	-----
X _{2exo}	1.0953	1.0908	1.6216	1.0839	3.0107	1.0854	3.4634	1.2831
H _{3endo}		1.0953	1.0934	1.0914	1.0918	1.0920	1.0922	1.0951
H _{3exo}		1.0936	1.0968	1.0987	1.0963	1.0985	1.0999	1.1022
H _{5endo}		1.0936	1.0930	1.0920	1.0922	1.0920	1.0920	1.0926
H _{5exo}		1.0926	1.0926	1.0922	1.0921	1.0921	1.0922	1.0922
H _{6endo}		1.0932	1.0940	1.0946	1.0927	1.0946	1.0934	1.0927
H _{6exo}		1.0926	1.0922	1.0918	1.0927	1.0925	1.0924	1.0930

Tabla 1.6 (Continuación)

Enlace	11-endo	11-exo	12-endo	12-exo
C ₁ -C ₂	1.5545	1.5361	1.5167	1.5040
C ₁ -C ₆	1.5465	1.5507	-----	-----
C ₁ -C ₇	1.5462	1.5453	1.5553	1.5464
C ₂ -C ₃	1.5503	1.5617	1.4030	1.4048
C ₃ -C ₄	1.5480	1.5471	-----	-----
C ₄ -C ₅	1.5476	1.5463	1.5724	1.5838
C ₄ -C ₇	1.5458	1.5441	-----	-----
C ₅ -C ₆	1.5630	1.5644	1.5590	1.5518
C ₆ -C ₂	2.5453	2.4720	2.4847	2.3933
C ₃ -C ₅	2.5149	2.5117	-----	-----
C ₇ -C ₂	2.3644	2.3935	2.3434	2.3643
C ₇ -C ₃	2.3915	2.3934	-----	-----
C ₇ -C ₅	2.3997	2.3979	2.4127	2.4091
C ₇ -C ₆	2.3930	2.3987	-----	-----

Tabla 1.6 (Continuación)

Enlace	11-endo	11-exo	12-endo	12-exo
X _{2endo}	1.5127	1.0922	1.3209	1.0882
X _{2exo}	1.0904	1.5201	1.0891	1.3295
H _{3endo}	1.0913	1.0929	-----	-----
H _{3exo}	1.0943	1.0934	-----	-----
H _{5endo}	1.0935	1.0947	1.0931	1.0923
H _{5exo}	1.0947	1.0945	1.0916	1.0923
H _{6endo}	1.0921	1.0950	-----	-----
H _{6exo}	1.0944	1.0939	-----	-----

Tabla 1.7. Angulos de valencia de los compuestos 6-12 a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) en Å.

Angulo	6	7-endo	7-exo	8-endo	8-exo	9-endo	9-exo	10
C ₁ -C ₂ -C ₃	103.1	106.4	105.6	109.6	109.4	109.4	109.7	109.9
C ₂ -C ₃ -C ₄	-----	101.7	102.3	99.2	98.7	99.1	99.7	101.0
C ₃ -C ₄ -C ₅	108.5	108.9	107.9	103.7	101.6	103.4	104.0	107.8
C ₄ -C ₅ -C ₆	-----	103.2	102.8	101.6	101.6	101.6	101.7	102.9
C ₅ -C ₆ -C ₁	-----	103.8	103.7	101.2	101.1	101.4	102.0	104.2
C ₁ -C ₇ -C ₄	94.4	94.7	94.7	98.3	98.7	98.5	98.8	95.2
C ₆ -C ₁ -C ₂	-----	110.7	104.4	70.4	68.3	69.6	73.9	100.7
C ₇ -C ₁ -C ₂	101.5	97.5	101.7	109.2	109.4	109.3	108.8	100.1
C ₇ -C ₄ -C ₃	-----	100.6	101.5	101.6	101.6	101.7	101.6	100.5
C ₇ -C ₁ -C ₆	-----	101.1	101.5	99.2	98.4	98.7	99.0	100.2
C ₇ -C ₄ -C ₅	-----	102.1	101.7	107.8	103.4	103.1	102.8	102.3
C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	112.0	109.4	117.0	140.3	124.0	140.3	124.6	-----
C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	110.8	115.2	106.3	125.4	76.6	124.7	100.5	128.5
C ₁ -C ₆ -H _{6endo}	-----	113.6	112.4	120.9	123.6	122.1	120.0	112.9
C ₁ -C ₆ -H _{6exo}	-----	108.3	108.3	90.7	87.9	88.9	91.4	105.5
C ₁ -C ₃ -H _{3endo}	-----	113.2	114.0	115.5	115.0	115.1	115.7	117.9
C ₁ -C ₃ -H _{3exo}	-----	112.1	111.0	112.0	112.2	112.1	111.6	110.6
C ₄ -C ₅ -H _{5endo}	-----	112.3	112.3	112.4	112.1	112.2	112.4	112.4
C ₄ -C ₅ -H _{5exo}	-----	110.6	110.5	111.8	112.1	112.0	111.7	110.6

Tabla 1.7. (Continuación).

Angulo	11-endo	11-exo	12-endo	12-exo
C ₁ -C ₂ -C ₃	104.0	103.9	106.7	107.0
C ₂ -C ₃ -C ₄	102.8	102.6	-----	-----
C ₃ -C ₄ -C ₅	108.7	108.6	107.1	101.6
C ₄ -C ₅ -C ₆	103.1	102.8	-----	-----
C ₅ -C ₆ -C ₁	103.3	103.5	103.2	103.4
C ₁ -C ₇ -C ₄	94.5	94.5	94.0	95.2
C ₆ -C ₁ -C ₂	110.3	106.4	-----	-----
C ₇ -C ₁ -C ₂	99.4	101.9	99.4	101.6

Tabla 1.7. (Continuación).

Angulo	11-endo	11-exo	12-endo	12-exo
C ₇ -C ₄ -C ₃	101.2	101.5	-----	-----
C ₇ -C ₁ -C ₆	101.4	101.6	100.9	100.6
C ₇ -C ₄ -C ₅	101.7	101.8	-----	-----
C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	111.0	113.7	110.3	127.4
C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	110.3	113.7	127.2	109.2
C ₁ -C ₆ -H _{6endo}	113.3	112.4	112.6	112.6
C ₁ -C ₆ -H _{6exo}	109.0	109.8	108.5	107.5
C ₄ -C ₃ -H _{3endo}	113.7	113.3	-----	-----
C ₄ -C ₃ -H _{3exo}	111.5	111.5	-----	-----
C ₄ -C ₅ -H _{5endo}	112.0	112.2	-----	-----
C ₄ -C ₅ -H _{5exo}	110.8	110.8	-----	-----

Tabla 1.8. Angulos dihedros de los compuestos 6-12 a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) en Å.

Angulo	6	7-endo	7-exo	8-endo	8-exo	9-endo	9-exo	10
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	0.0	4.0	1.4	24.5	27.7	26.3	22.9	6.2
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	71.2	73.6	70.8	63.5	63.0	63.3	64.2	68.3
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-----	71.1	68.5	52.3	52.8	53.0	54.6	68.1
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	-----	6.4	3.3	28.9	22.1	22.0	20.1	2.7
C ₇ -C ₁ -C ₂ -C ₃	35.3	39.1	33.2	3.4	0.0	1.7	3.0	28.1
C ₇ -C ₁ -C ₆ -C ₅	-----	34.9	32.0	12.6	13.1	13.3	15.3	32.1
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₂	33.6	31.7	32.0	21.6	22.1	22.3	23.7	32.5
C ₇ -C ₄ -C ₃ -C ₂	-----	33.3	35.6	43.0	43.9	43.4	42.3	38.4
C ₇ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-----	34.7	37.8	53.3	52.8	52.6	51.0	37.3
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₅	-----	29.8	35.0	58.9	61.7	8.0	56.9	39.4
C ₆ -C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	50.3	50.5	62.3	27.3	94.9	57.4	96.3	-----
C ₆ -C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	169.9	164.2	170.8	96.6	165.2	98.1	166.2	101.3
C ₇ -C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	156.7	155.5	167.6	120.5	168.5	129.7	169.5	-----
C ₇ -C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	83.6	90.9	84.0	170.1	73.7	169.6	99.5	156.0
C ₇ -C ₁ -C ₆ -H _{6endo}	-----	157.9	155.0	142.2	147.4	146.0	146.2	156.5
C ₇ -C ₁ -C ₆ -H _{6exo}	-----	83.8	87.2	107.1	104.6	105.2	104.4	86.7
C ₇ -C ₄ -C ₃ -H _{3endo}	-----	154.5	155.9	163.8	165.6	165.3	165.1	161.6
C ₇ -C ₄ -C ₃ -H _{3exo}	-----	83.5	83.4	71.1	68.6	70.4	70.9	74.8
C ₇ -C ₄ -C ₅ -H _{5endo}	-----	156.3	159.3	172.1	171.6	171.5	170.4	158.6
C ₇ -C ₄ -C ₃ -H _{5exo}	-----	84.0	80.8	65.5	66.0	66.2	67.4	81.2

Tabla 1.8. (Continuación).

Angulo	11-endo	11-exo	12-endo	12-exo
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	2.5	1.9	0.1	0.0
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	72.7	70.2	70.0	71.9
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	71.8	70.6	67.7	69.1
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	0.8	1.0	-----	-----
C ₇ -C ₁ -C ₂ -C ₃	37.7	33.4	34.4	31.6

Tabla 1.8. (Continuación).

Angulo	11-endo	11-exo	12-endo	12-exo
C ₇ -C ₁ -C ₆ -C ₅	35.8	34.2	36.0	35.2
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₂	33.1	33.6	32.7	35.1
C ₇ -C ₄ -C ₃ -C ₂	33.9	36.6	----	----
C ₇ -C ₄ -C ₅ -C ₆	34.5	35.9	----	----
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₅	31.4	35.2	34.8	38.1
C ₆ -C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	55.9	50.2	8.7	96.7
C ₆ -C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	169.8	167.8	113.6	133.4
C ₇ -C ₁ -C ₂ -X _{2endo}	161.8	156.3	95.8	159.7
C ₇ -C ₁ -C ₂ -X _{2exo}	84.2	86.2	141.8	29.8
C ₇ -C ₁ -C ₆ -H _{6endo}	158.1	156.3	159.1	158.1
C ₇ -C ₁ -C ₆ -H _{6exo}	82.7	84.6	82.4	83.6
C ₇ -C ₄ -C ₃ -H _{3endo}	154.0	157.3	----	----
C ₇ -C ₄ -C ₃ -H _{3exo}	83.7	81.5	----	----
C ₇ -C ₄ -C ₅ -H _{5endo}	155.3	157.4	----	----
C ₇ -C ₄ -C ₃ -H _{5exo}	84.6	82.7	----	----

Conclusiones.

Con el análisis experimental de las constantes de acoplamiento $^1J_{C-C}$ se pudo probar la participación de efectos estereoelectrónicos en la estabilidad de compuestos orgánicos en estado basal. En los isómeros *endo*-derivados del norbornano se observa la participación de la interacción estereoelectrónica del tipo $\sigma_{C1-C7} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$, mientras que en los isómeros *exo* la interacción estereoelectrónica que prevalece en su estabilización es la del tipo $\sigma_{C1-C6} \rightarrow \sigma^*_{C2-X}$. Al incrementar la electronegatividad de los grupos sustituyentes, tales efectos se acentúan.

Desde el punto de vista computacional las constantes de acoplamiento calculadas muestran interacciones estereoelectrónicas del mismo tipo que en el caso de las encontradas experimentalmente, sobre todo cuando se consideran las especies protonadas. Estas constantes de

acoplamiento son muy sensibles respecto al punto de perturbación y muestran diferencias grandes con el valor experimental de la constante de acoplamiento, sin embargo las tendencias se preservan.

Los resultados aquí discutidos revelan la participación de efectos estereoelectrónicos en la estabilidad de norbornanos sustituidos por grupos polares en la posición 2. No dejan duda respecto a que la diferencia en el comportamiento cinético observado para los isómeros *exo* y *endo*, que tiene su origen en estas interacciones, ya que la participación del enlace C₁-C₇ puede ser menos eficiente porque implica una mayor tensión angular y una disposición estereoquímica ineficiente.

Estos resultados permiten explicar, por primera vez, el origen de las diferencias reactivas de los isómeros *exo* y *endo* del norbornano, ya que aún, cuando en el estado basal ambos isómeros se benefician de la estabilización hiperconjugativa, el enlace C₁-C₇ en el isómero *endo* compite con desventaja, ya que implica formas resonantes con alta tensión angular y la orientación inapropiada desde el punto de vista estereoquímico del carbono con carácter catiónico C₂.

De la misma manera a lo sugerido por Laube, los enlaces que pueden considerarse de orden mayor a 1 tienen una $^1J_{C-C}$ de alrededor de 33-39 Hz, y los enlaces con orden menor a 1 se ubican en el intervalo de 28.0 a 30.0 Hz.

Parte Experimental

Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C , se realizaron en un espectrómetro de RMN Varian Modelo Unity-300 equipado con una sonda de autosintonía para cuatro núcleos (^1H , ^{13}C , ^{31}P y ^{19}F) que opera a 300 MHz de frecuencia para ^1H y 75 MHz de frecuencia para ^{13}C . El disolvente que se empleó fue cloroformo deuterado (CDCl_3). Como referencia interna se utilizó tetrametilsilano (TMS). Para la determinación de las constantes de acoplamiento $^1\text{J}_{\text{C-C}}$ de los compuestos estudiados se empleó la técnica de INADEQUATE,⁷¹ para la cual se requieren disolver 500 mg de muestra en 0.7 ml de CDCl_3 y adicionar acetil acetato de cromo en una relación 1:0.025. Se utilizaron ventanas espectrales de 6000 Hz y se colectaron 64 incrementos con 512 transientes por incremento, para el parámetro de la constante de acoplamiento escalar promedio ^{13}C - ^{13}C se estableció un valor de 40 y se aplicó para el procesamiento una función Gaussiana en ambas dimensiones. Las técnicas DEPT, COSY, NOESY, HMBC, HMQC, HETCOR y RMN de Temperatura Variable, fueron realizadas en un equipo Varian Modelo Unity Plus 500 que opera a 500 MHz de frecuencia para ^1H y 125 MHz de frecuencia para ^{13}C . Los espectros de absorción en el infrarrojo (IR) se determinaron en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Nicolet Ft-55X para las técnicas de película y dilución. La espectrometría de masas se registró en un espectrómetro Hewlett Packard 5986-B por impacto electrónico a 70 eV y 190 °C.

A continuación se enuncian los disolventes comúnmente utilizados: Piridina destilada de CaH_2 , benceno libre de tiofeno destilado de sodio metálico con benzofenona como indicador, cloruro de metileno, n-hexanos, acetato de etilo, metanol absoluto, tetrahidrofurano destilado de sodio metálico con benzofenona como indicador y 1,4-dioxano, todos ellos destilados. El material para

reacciones anhidras se secó a la flama y/o durante 24 hr en la estufa a 150 °C. Los extractos de las reacciones en disolventes orgánicos se secaron primeramente con sulfato de sodio ó sulfato de magnesio anhidros y posteriormente bajo presión reducida. La atmósfera inerte en las reacciones se logró empleando nitrógeno ó argón secos. Las cromatografías en columna se realizaron empleando Sílica Gel Merk 0.04-0.063 mm (malla 230-400 ASTM) como fase estacionaria. El curso de las reacciones se siguió por cromatografía en capa fina en placas de Sílica Gel Merk F-254 usando como reveladores luz ultravioleta de una lámpara Minera-light UVG 11 ó bien vapores de yodo. Los cloruros de: *p*-toluensulfonilo, metansulfonilo, *p*-bromosulfonilo así como el 4-nitrobenzoilo se adquirieron de Aldrich.

La preparación del tosilato del *endo*-norbornilo (**3-endo**, Figura 1.5) se llevó a cabo de acuerdo a lo informado por Winstein y Trifan.³⁵ La preparación del tosilato del *exo*-norbornilo (**3-exo**, Figura 1.5) y de los mesilatos (**1-endo** y **1-exo**, Figura 1.5), brosilatos (**2-endo** y **2-exo**, Figura 1.5) y 2(4-nitrobenzoacetil)-norbornanos (**4-endo** y **4-exo**, Figura 1.5) se prepararon según lo informado por Weiner y Sneen.⁸⁵

Endo-2-metansulfonilnorbornano (1-endo, Figura 1.5).⁸⁵

IR ν_{\max} (Película): 2960, 2875 cm^{-1} (C-H) 1,355, 1,178 cm^{-1} (ROSO₂R), 814 cm^{-1} (C-S). E. M.: m/z (%): M⁺190 (0.5); 39 (13); 41 (25); 55 (18); 66 (100); 67 (80); 68 (38); 79 (73); 94 (90); 95 (53); 111 (5.5). RMN ¹³C (CDCl₃): δ = 81.77 ppm (C₂); 40.49 ppm (C₁); 37.05 ppm (C_{H3}); 36.16 ppm (C₇); 35.94 ppm (C₃); 35.51 ppm (C₄); 28.34 ppm (C₅); 19.82 ppm (C₆). RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 4.90-4.95 (m, 1H; H₂); 2.97 (s, 3H; OSO₂CH₃); 2.53 (t, 1H, ¹J=4.1 Hz, H₄); 2.23 (t, 1H, ¹J=4.3 Hz, H₁); 1.99-2.09 (m, 1H, H_{3endo}); 1.79-1.88 (m, 1H, H_{3exo}); 1.55-1.65 (m, 1H, H_{5exo}); 1.29-1.49 (m, 4H, H_{5endo}, H₂₇, H₇, H_{6endo}); 1.19 (dt, 1H, ¹J=13.5 Hz y 3.3 Hz, H_{6exo})

Exo-2-metansulfonilnorbornano (1-exo, Figura 1.5).⁸⁵

IR ν_{\max} (Película): 2957, 2875 cm^{-1} (C-H), 1,344, 1,087 cm^{-1} (ROSO₂R), 816 cm^{-1} (C-S). E. M.: m/z (%): M⁺ 190 (0.5); 39 (22); 41 (28); 55 (19); 66 (55); 67 (65); 79 (79); 94 (100). RMN ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) = 84.26 (C₂); 41.76 (C₁); 39.11 (C₃); 37.73 (C_{CH3}); 34.74 (C₄); 34.31 (C₇); 27.21 (C₅); 23.21 (C₆). RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 4.59 (dt, 1H; ¹J = 6.9, 1.2 Hz; H₂); 2.97 (s, 3H; OSO₂CH₃); 2.50 (d, 1H, H₄); 2.33 (m, 1H, H₁); 2.21 (m, 1H, H_{3exo}); 2.11 (d, 1H, H_{3endo}); 1.69-1.70 (m, 1H, H_{5endo}); 1.59-1.61 (m, 1H, H_{5exo}); 1.56-1.58 (m, 2H, H₇, H₇); 1.23-1.25 (m, 1H, H_{6exo}); 1.20-1.21 (m, 1H, H_{6endo}).

Endo-2-(4-bromobencensulfonil)norbornano (2-endo, Figura 1.5).⁸⁵

IR ν_{\max} (Película): 2962, 2876 (C-H), 1,357, 1,188 cm^{-1} (ROSO₂R), 1,600-600 cm^{-1} (Esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M⁺ 331 (1); 94 (100); 41 (16); 66 (89); 65 (80); 95 (64); 111 (8); 155 (18); 157 (18); 219 (10); 221 (14); 236 (2.5); 238 (2.5). RMN ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) = 135.96 (C-SO₂, ipso); 132.14 (C₁₀, meta); 128.91 (C₉, orto); 128.21 (C₁₁, para); 83.30 (C₂); 40.74 (C₁); 36.51 (C₇); 36.19 (C₄); 35.82 (C₃); 28.71 (C₅); 20.29 (C₆). RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 7.77 (d, 2H; ¹J = 8.7, 2.1 Hz; H₁₀, H_{10'} (Aromáticos)); 7.68 (dt, 2H, ¹J = 8.7, 2.1 Hz; H₉, H_{9'} (Aromáticos)); 4.82 (ddd; 1H, ¹J = 5.4, 4.8, 3.3 Hz); 2.35 (m, 1H, H₄); 2.16 (m, 1H, H₁); 1.73-1.92 (m, 2H, H_{3endo}, H_{3exo}); 1.48-1.56 (m, 1H, H_{5endo}); 1.23-1.39 (m, 4H, H_{5exo}, H_{6exo}, H₇, H₇); 1.08-1.13 (m, 1H, H_{6endo}).

Exo-2-(4-bromobencensulfonil)norbornano (2-exo, Figura 1.5).⁸⁵

IR ν_{\max} (Película): 2,956, 2,875 (C-H), 1,356, 1,187 cm^{-1} (ROSO₂R), 824 cm^{-1} (C-S), 1,600-600 cm^{-1} (Esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M⁺ 331 (0.5); 94 (100); 41 (26); 66 (92); 67 (78); 79 (32); 95 (85); 111 (8); 155 (22); 157 (22); 172 (9); 175 (9); 219 (10); 221 (12); 236 (16); 238

(16). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 136.36 (C_8 , *ipso*); 132.15 (C_{10} , *meta*); 128.76 (C_9 , *orto*); 128.12 (C_{11} , *para*); 85.67 (C_2); 41.75 (C_1); 39.20 (C_3); 34.96 (C_4); 34.62 (C_7); 27.42 (C_5); 23.45 ppm (C_6). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 7.77 (d, 2H, $^1J = 9, 2.1$ Hz; $\underline{\text{H}}_9, \underline{\text{H}}_9$ (Aromáticos)); 7.67 (d, 2H, $^1J = 9, 2.1$ Hz; $\underline{\text{H}}_8, \underline{\text{H}}_8$ (Aromáticos)); 4.47 (ddd, 1H, $^1J = 3.6, 1.5, 1.2$ Hz, $\text{H}_{2\text{endo}}$); 2.33 (d, 1H, $\underline{\text{H}}_4$); 1.31-1.68 (m, 5H, $\underline{\text{H}}_{3\text{endo}}, \underline{\text{H}}_{3\text{exo}}, \underline{\text{H}}_{5\text{endo}}, \underline{\text{H}}_{5\text{exo}}, \underline{\text{H}}_{6\text{exo}}$); 1.15 (d, 1H, $^1J=10.2$ Hz, $\text{H}_{6\text{endo}}$); 0.95-1.04 (m, 2H, H_7, H_7).

Endo-2-(*p*-toluensulfonyl)norbornano (3-endo, Figura 1.5).⁸⁴

IR ν_{max} (Película): 2,966, 2,875 cm^{-1} (C-H); 1,357, 1,178 cm^{-1} (S-O); 816 cm^{-1} (C-S) 1,600-666 cm^{-1} (esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M^+ 266 (5); 94 (100); 172 (5); 155 (25); 111 (14); 91 (65); 66 (85); 65 (19); 41 (16); 39 (9). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 143.83 (C_8 , *ipso*); 133.65 (C_{11} , *para*); 129.16 (C_9 , *orto*); 126.95 (C_{10} , *meta*); 82.10 (C_2); 40.37 (C_1); 36.19 (C_7); 35.85 (C_3); 35.51 (C_4); 28.37 (C_5); 20.69 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 19.95 (C_6). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 7.74 (d, 2H, $^1J=8.0$ Hz, $\underline{\text{H}}_9$); 7.31 (d, 2H, $^1J=8.0$ Hz, $\underline{\text{H}}_{10}$); 4.77 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); 2.38 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 2.30 (s, 1H, $\underline{\text{H}}_4$); 2.10 (s, 1H, $\underline{\text{H}}_1$); 1.76-1.86 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{3\text{endo}}, \underline{\text{H}}_{3\text{exo}}$); 1.46-1.52 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{5\text{endo}}$); 1.19-1.33 (m, 4H, $\underline{\text{H}}_{5\text{endo}}, \underline{\text{H}}_{6\text{exo}}, \underline{\text{H}}_7, \underline{\text{H}}_7$); 1.02-1.08 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{6\text{endo}}$).

Exo-2-(*p*-toluensulfonyl)norbornano (3-exo, Figura 1.5).⁸⁴

IR ν_{max} (Película): 2,964, 2,877 cm^{-1} (C-H); 1,357, 1,176 cm^{-1} (S-O); 816 cm^{-1} (C-S) 1,600-666 cm^{-1} (esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M^+ 266 (9); 94 (100); 172 (5); 155 (25); 111 (14); 91 (61); 66 (94); 65 (20); 41 (17); 39 (10). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 143.92 (C_8 , *ipso*); 134.05 (C_{11} , *para*); 129.25 (C_9 , *orto*); 126.95 (C_{10} , *meta*); 84.69 (C_2); 41.51 (C_1); 38.99 (C_3); 35.85 (C_3); 34.71 (C_4); 34.34 (C_7); 27.21 (C_5); 23.24 (C_6); 20.84 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 7.74 (d, 2H, $^1J = 7.8$ Hz, $\underline{\text{H}}_9$); 7.31 (d, 2H, $^1J = \text{Hz}$, $\underline{\text{H}}_{10}$); 4.41-4.44 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); 2.40 (s,

3H, $\underline{\text{CH}_3}$); 2.32 (d, 1H, $\underline{\text{H}_4}$); 2.21 (s, 1H, $\underline{\text{H}_1}$); 1.32-1.62 (m, 5H, $\underline{\text{H}_{3\text{exo}}}$, $\underline{\text{H}_{3\text{endo}}}$, $\underline{\text{H}_{5\text{endo}}}$, $\underline{\text{H}_{5\text{exo}}}$, $\underline{\text{H}_{6\text{exo}}}$), 1.10-1.20 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{6\text{endo}}}$); 0.93-1.01 (m, 2H, $\underline{\text{H}_7}$, $\underline{\text{H}_7}$).

Endo-2-(4-nitrobenzoil)norbornano (4-endo, Figura 1.5).⁸⁵

IR ν_{max} (KBr/Pastilla): 3,119, 3,089, 3,059 cm^{-1} (C-H); 2,964, 2915, 2,872 cm^{-1} (NO_2); 1,713 cm^{-1} (C=O), 1,600-666 cm^{-1} (esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M^+ 261 (2.5); 150 (100); 134 (14); 111 (8); 104 (35); 94 (60); 66 (42); 41 (7). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 164.01 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$); 149.98 (C_{12} , *para*); 135.56 (C_9 , *ipso*); 130.08 (C_{10} , *orto*); 123.01 (C_{11} , *meta*); 76.85 (C_2); 40.09 (C_1); 36.96 (C_7); 36.65 (C_3); 36.19 (C_4); 28.90 (C_5); 20.84 (C_6). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 8.09-8.12 (m, 2H, $\underline{\text{H}_{11}}$ aromático); 8.02-8.06 (m, 2H, $\underline{\text{H}_{10}}$ aromático); 5.06 (m, 1H, $\underline{\text{H}_2}$); 2.47 (s, 1H, $\underline{\text{H}_7}$); 2.13 (s, 1H, $\underline{\text{H}_1}$); 1.94-2.03 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{5\text{endo}}}$); 1.75-1.78 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{5\text{exo}}}$); 1.46-1.50 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{6\text{exo}}}$); 1.32-1.35 (m, 2H, $\underline{\text{H}_7}$, $\underline{\text{H}_7}$); 1.21-1.26 (m, 2H, $\underline{\text{H}_{3\text{endo}}}$, $\underline{\text{H}_{3\text{exo}}}$); 1.00-1.08 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{6\text{endo}}}$).

Exo-2-(4-nitrobenzoil)norbornano (4-exo, Figura 1.5).⁸⁵

IR ν_{max} (KBr/Pastilla): 2,964, 2914 cm^{-1} (C-H); 2875 cm^{-1} (NO_2); 1,713 cm^{-1} (C=O); 1,600-666 cm^{-1} (esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M^+ 261 (3); 150 (100); 134 (12); 111 (7); 104 (32); 94 (70); 66 (53); 41 (8). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 163.64 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$); 149.98 (C_{12} , *para*); 135.78 (C_9 , *ipso*); 130.11 (C_{10} , *orto*); 122.98 (C_{11} , *meta*); 78.78 (C_2); 41.20 (C_1); 39.17 (C_3); 35.11 (C_7); 35.05 (C_4); 27.73 (C_5); 23.85 (C_6). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 8.23 (d, 2H, $\underline{\text{H}_{11}}$ aromático); 8.15 (d, 2H, $\underline{\text{H}_{10}}$ aromático); 4.87 (d, 1H, $^1\text{J} = 6.4$ Hz, $\underline{\text{H}_2}$); 2.47 (d, 1H, $^1\text{J} = 4.0$ Hz, $\underline{\text{H}_4}$); 2.36 (s, 1H, $\underline{\text{H}_1}$); 1.82-1.90 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{5\text{endo}}}$); 1.46-1.68 (m, 4H, $\underline{\text{H}_7}$, $\underline{\text{H}_7}$, $\underline{\text{H}_{5\text{exo}}}$, $\underline{\text{H}_{3\text{exo}}}$); 1.13-1.28 (m, 1H, $\underline{\text{H}_{6\text{endo}}}$).

Endo y exo-2-norbornanol (5-endo y 5-exo, Figura 1.5). Estos compuestos se adquirieron de Aldrich.

CAPITULO 2

Estudio de la preferencia conformacional del 4-difenilfosfinitiano del 1,1-dioxa-4-difenilfosfinitiano, del difenilfosfinito(metansulfanil)metano y del difenilfosfinito(metansulfonil)metano.

Antecedentes

El 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano es una molécula en la que se incorporan átomos de la tercera fila de la tabla periódica y en la que Juaristi *et al.*^{84,86-91} describieron por primera vez la presencia de un efecto anomérico intenso, ya que tanto en estado sólido como en disolución el conformero preferido es el axial. La determinación de las propiedades termodinámicas de este equilibrio conformacional llevaron a establecer un ΔG° de 1.0 kcal/mol a 298 °K, un ΔH° de 2.25 kcal/mol y un ΔS° de 4.43 cal/°K mol, demostrándose así la naturaleza entálpica del efecto (Figura 2.1).⁹² El efecto anomérico estimado para este sistema fue de 2.64 kcal/mol, uno de los valores más grandes para este tipo de efectos conformacionales descritos en la literatura.⁸⁶⁻⁸⁹

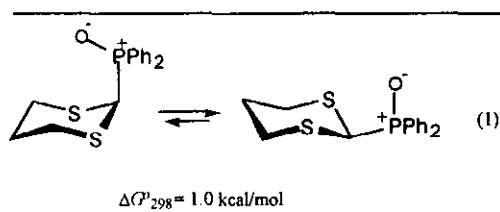


Figura 2.1. Equilibrio conformacional del 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano.

Se sugirió la interacción estereoelectrónica $n_s \rightarrow \sigma^*_{C-P}$ como posible responsable de esta preferencia conformacional; sin embargo, esta observación implica la elongación del enlace C-P (debido a la transferencia electrónica hacia el orbital σ^*), la contracción del enlace S-C (el cual incrementa su carácter de doble enlace, Figura 2.2), y también un incremento en el ángulo del enlace S-C-P. Sin embargo, este modelo no satisface la observación experimental.⁹⁰⁻⁹³

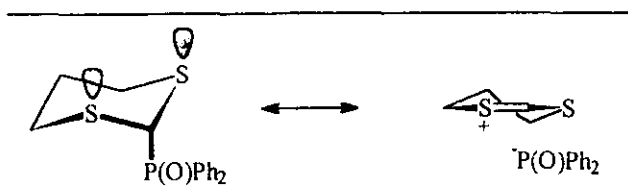


Figura 2.2. Híbrido de resonancia de tipo doble enlace-no enlace.

Mikolaczyk⁹⁴ propuso una racionalización para el origen del efecto anomérico en estos segmentos en términos de una interacción electrostática entre el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo y los átomos de hidrógeno de las posiciones 4,6-*syn*-diaxiales. Esta hipótesis está basada en el hecho de que la distancia entre estos protones y el átomo de oxígeno (2.40 Å) es más corta que la suma del radio de Van der Waals de los átomos de hidrógeno y de oxígeno. El estudio de diversos 1,3-ditianos sustituidos en la posición 2 permiten concluir que las distancias entre los hidrógenos axiales de las posiciones 4 y 6, y el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo en el conformero axial no son iguales. Por ejemplo: en el 2-dimetoxifosfinoilo-5-*t*-butil-1,3-ditiano una de las distancias oxígeno-fósforo es de 2.49 Å mientras que otra es de 2.57 Å.⁹⁵

También, Juaristi *et al.*⁹¹ propuso la posible contribución de una interacción electrostática atractiva $H(4ax, 6ax) \cdots O=P$. Una prueba experimental para esta interacción fue la observación del incremento de la preferencia por la posición axial del grupo $P(O)Ph_2$ en el 1,3,5-tritiano. La interacción electrostática podría ser más fuerte en esta molécula, debido a que la sustitución de un metileno por el átomo de azufre aumenta la acidez de los protones de la posición α (Figura 2.3).^{90, 95}

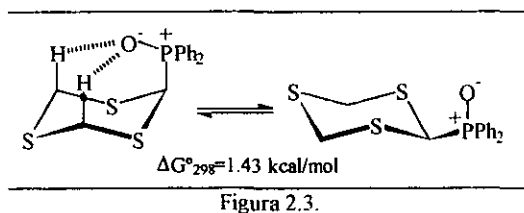


Figura 2.3.

Sin embargo, no toda la evidencia experimental parecía apoyar esta interacción. Cuando el equilibrio conformacional del 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano se evaluó en DMSO y acetona, la preferencia por el conformero axial se incrementó, cuando debería disminuir si el efecto fuera principalmente electrostático,⁹¹ pero habría que demostrar que el conformero ecuatorial es realmente más polar que el axial. Además, diferentes 1,3-ditianos incapaces de formar puentes de hidrógeno al sustituirlos en posición 2 por grupos como: PPh_2 ,⁹⁶ $\text{P}(\text{BH}_3)\text{Ph}_2$,⁹⁶ y $^+\text{PMe}_3\text{Cl}^-$,⁹² presentan una preferencia por tal posición, pero esta preferencia conformacional no implica un origen común, debido al diferente carácter de cada sustituyente que podría activar un mecanismo estereoelectrónico. Estos hechos demuestran que pueden operar varios mecanismos diferentes en la expresión del efecto anomérico. Si este tipo de interacción (puentes de hidrógeno) existiera, podría contribuir directamente en la estabilización que causa el efecto anomérico en estos segmentos.^{86,96}

Bader *et al.*⁹⁷ estudiaron la naturaleza del enlace de hidrógeno en 1987. Debido a que estos enlaces son el resultado de dos interacciones de capa cerrada, el Laplaciano de ρ refleja las propiedades de la distribución de la densidad electrónica. Cuando $\nabla^2\rho > 0$, el valor de la densidad de la carga hacia el punto ρ es menor que el valor promedio de $\rho(r)$ por encima de todos los

puntos vecinos en el espacio.⁹⁸ En este sentido, los enlaces de hidrógeno $H\cdots O$ y $N\cdots H$ se pueden caracterizar, encontrándose que poseen un elevado carácter iónico.

Para establecer la formación de enlaces de hidrógeno en las moléculas se tienen que tomar en cuenta dos tipos de propiedades: las locales y las integradas.⁹⁹ Las propiedades locales son: la topología, la densidad de carga y el Laplaciano del punto crítico de enlace, así como la penetración mutua del hidrógeno y el átomo aceptor. Las propiedades integradas son: el cambio en la carga de los átomos de hidrógeno enlazados, la desestabilización energética, la disminución del momento dipolar y la disminución del volumen atómico de los átomos de hidrógeno enlazados. Las propiedades integradas son caras desde el punto de vista computacional. Cioslowski¹⁰⁰ ha demostrado que las propiedades topológicas locales de una molécula son suficientes para realizar el estudio de interacciones tipo puente de hidrógeno.

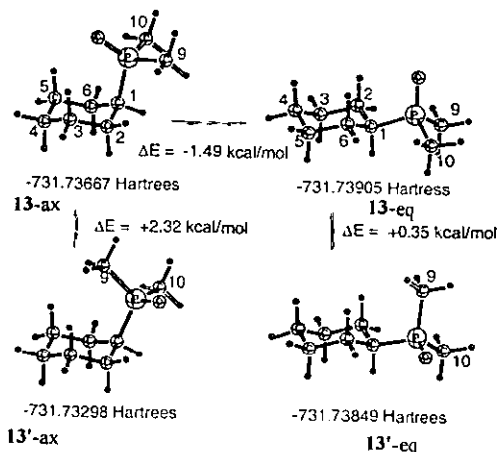
Recientemente, se demostró con este análisis que el puente de hidrógeno $C-H\cdots O-P$ es fundamental para la estabilidad del conformero axial del 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano, ya que además del análisis de las propiedades energéticas de esta molécula, se describen las trayectorias de los enlaces O-H. Esto permite establecer que el conformero axial del 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano tiene una estructura similar a la del adamantano.⁹⁹

Para evaluar la importancia del átomo de azufre en las preferencias conformacionales de estas moléculas se decidió eliminarlo de la posición α al átomo de al fósforo, manteniendo el efecto inductivo sobre los átomos vecinos a modo de mantener la acidez de los protones de las posiciones 4 y 6, por lo que se propone el estudio de la preferencia conformacional de las moléculas nombradas en el título de este Capítulo.

Discusión de Resultados

A. Estudio Computacional.

El primer sistema evaluado fue el ciclohexano (Esquema 2.1), cuyas propiedades geométricas se incluyen en la Tabla 2.1. En este caso el conformero axial más estable es el **13-ax**, mientras que el ecuatorial es el **13-eq**, aunque la diferencia con **13'-eq** es pequeña y pueden considerarse como isoenergéticos. Este es el resultado esperado en términos de la repulsión estérica en el ciclohexano. El valor de la diferencia energética entre estos conformeros es similar a la determinada experimentalmente para el derivado sustituido por el grupo difenilfosfinoilo, que es de -1.9 kcal/mol a favor del conformero ecuatorial.⁹⁹



Esquema 2.1. Equilibrio Conformacional del 1-(dimetilfosfinoil)ciclohexano.

Tabla 2.1. Geometría de los conformeros más relevantes del dimetilfosfinoilciclohexano (**13**) a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). (Distancias en Å, ángulos en grados).

	13-ax	13'-ax	13-eq	13'-eq
C ₁ -C ₂	1.549	1.547	1.545	1.544
C ₂ -C ₃	1.538	1.535	1.537	1.534
C ₃ -C ₄	1.536	1.535	1.534	1.536
C ₄ -C ₅	1.536	1.535	1.534	1.536
C ₅ -C ₆	1.538	1.539	1.537	1.539
C ₆ -C ₁	1.549	1.548	1.545	1.542
C ₂ -P	1.858	1.864	1.853	1.853
P-O	1.507	1.505	1.505	1.504
P-C ₉	1.838	1.836	1.836	1.836
P-C ₁₀	1.838	1.837	1.836	1.835
C ₁ -C ₂ -C ₃	113.0	113.5	111.9	111.3
C ₂ -C ₃ -C ₄	111.3	111.4	111.7	111.7
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.2	111.1	111.0	111.4
C ₄ -C ₅ -C ₆	111.3	111.9	111.7	111.8
C ₅ -C ₆ -S ₁	113.0	114.4	111.9	111.1
C ₆ -C ₁ -C ₂	110.0	111.9	110.6	111.0
C ₁ -C ₂ -P	112.8	117.6	110.7	116.0
C ₃ -C ₄ -P	112.8	111.9	110.7	110.5
C ₂ -P-O	115.8	111.9	113.9	112.6
C ₂ -P-C ₉	104.9	111.0	105.4	106.9
C ₂ -P-C ₁₀	104.9	103.6	105.4	105.4
C ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	54.8	54.0	55.0	55.0
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	55.5	56.9	55.1	54.4
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	55.5	55.1	55.1	54.5
C ₄ -C ₅ -C ₆ -C ₁	54.8	50.6	55.0	55.2
C ₅ -C ₆ -C ₁ -C ₂	52.6	46.5	53.9	55.5
C ₆ -C ₁ -C ₂ -C ₃	52.6	48.1	53.9	55.5
C ₁ -C ₂ -P-O	52.7	168.0	61.5	176.2
C ₃ -C ₂ -P-O	52.7	36.5	61.5	48.8
C ₄ -C ₃ -C ₂ -P	74.3	86.2	177.0	174.4
C ₆ -C ₁ -C ₂ -P	74.3	85.0	177.0	177.3
C ₁ -C ₂ -P-C ₉	63.2	90.8	64.1	76.7
C ₁ -C ₂ -P-C ₁₀	171.4	69.1	64.1	59.5

Un hecho interesante es que el análisis de la topología de la densidad electrónica de **13-ax**, permitió caracterizar dos trayectorias de enlace CH^{δ+}OP (Figura 2.4). Las propiedades de los puntos críticos y las trayectorias de enlace encontrados en la topología de esta molécula se incluyen en la Tabla 2.2. Estos puntos se caracterizan por tener un valor pequeño de la densidad

electrónica, por ejemplo, la densidad electrónica en el punto crítico de un enlace H-O típico es de $0.362 \text{ e}/\text{Å}^3$, teniendo su laplaciano correspondiente un valor de -2.041 . Como se puede apreciar de los valores del gradiente en los puntos críticos de enlace (puntos a y b, Figura 2.4), estas interacciones son débiles, las más débiles respecto al resto de las moléculas reportadas aquí y las previamente descritas en el 1,3-ditiano.⁸⁸ Además del laplaciano, de signo positivo en estos puntos críticos de enlace, es indicativo de la naturaleza iónica de la interacción.

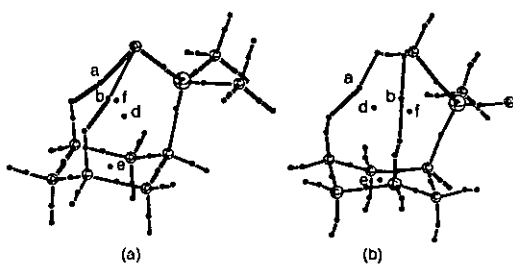


Figura 2.4. Puntos críticos en la densidad electrónica de (a) 13-ax y (b) 13'-ax, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Tabla 2.2. Propiedades de los puntos críticos asociados a interacciones débiles en los compuestos 13-ax-15-ax.

Punto	$\rho(\text{e}/\text{Å}^3)$	$\nabla^2\rho$	ϵ	x^b	y^b	z^b	TTE ^[c]	DG ^[d]
13-ax/a	0.0009	0.031	0.171	-0.008	-0.007	0.050	4.968	4.899
13-ax/b	0.009	0.031	0.171	-0.008	-0.007	0.050	4.967	4.898
13-ax/d	0.007	0.033		-0.005	0.008	0.030		
13-ax/e	0.017	0.109		-0.014	0.059	0.064		
13-ax/f	0.007	0.033		-0.005	0.008	0.030		
13'-ax /a	0.005	0.020	0.469	-0.004	-0.003	0.028	5.383	4.320
13'-ax /b	0.003	0.012	0.074	-0.003	-0.003	0.018	4.578	4.564
13'-ax /d	0.002	0.010		-0.001	0.004	0.007		
13'-ax /e	0.017	0.075		-0.013	0.038	0.052		
13'-ax/f	0.004	0.015		-0.002	0.005	0.011		
13-eg/a	0.017	0.110		-0.014	0.060	0.064		

Tabla 2.2. (Continuación).

Punto	$\rho(\text{e}/\text{\AA}^3)$	$V^2\rho$	ϵ	x^b	y^b	z^b	TTE ^[c]	DG ^[d]
14-ax/a	0.012	0.039	0.061	-0.011	-0.011	0.061	4.60	4.55
14-ax/b	0.012	0.039	0.061	-0.011	-0.011	0.061	4.60	4.55
14-ax/c	0.005	0.023		-0.003	0.011	0.014		
14-ax/d	0.007	0.035		-0.004	0.012	0.027		
14-ax/e	0.010	0.054		-0.004	0.028	0.030		
14-ax/f	0.007	0.035		-0.004	0.012	0.027		
14-ax/g	0.005	0.022		0.004	0.008	0.010		
14-eq/a	0.011	0.055		-0.005	0.030	0.030		
15-ax/a	0.011	0.036	0.049	-0.011	-0.010	0.057	4.69	4.63
15-ax/b	0.011	0.036	0.049	-0.011	-0.010	0.057	4.69	4.63
15-ax/c	0.006	0.024		-0.030	0.013	0.013		
15-ax/d	0.007	0.032		-0.040	0.012	0.024		
15-ax/e	0.011	0.630		-0.006	0.035	0.035		
15-ax/f	0.007	0.032		-0.004	0.012	0.024		
15-ax/g	0.005	0.022		0.005	0.006	0.011		
15-ax/h	0.015	0.054	0.146	-0.016	-0.014	0.083	4.43	4.31
15-ax/i	0.015	0.054	0.151	-0.015	-0.013	0.083	4.433	4.31
15-ax/j	0.009	0.040		-0.006	0.009	0.036		
15-ax/k	0.009	0.040		-0.006	0.009	0.036		
15-ax/l	0.009	0.031	0.050	-0.007	-0.005	0.042	5.72	5.69
15-ax/m	0.004	0.037		-0.006	0.006	0.037		
15-ax/n	0.280	1.003	0.055	-0.457	-0.434	1.894	2.78	2.78
15-ax/o	0.283	1.061	0.047	-0.459	-0.438	1.959	2.77	2.77
15-ax/p	0.280	1.003	0.055	-0.457	-0.434	1.894	2.78	2.78
15-ax/q	0.283	1.061	0.047	-0.459	-0.438	1.959	2.77	2.77

a. Véanse figuras para numeración. b. *Eigenvalues* del Hessiano en los puntos críticos. [c]. Trayectoria total de enlace (ua). [d]. Distancia geométrica (ua).

Un hecho interesante que se debe de remarcar es que la distancia geométrica de enlace es menor a la trayectoria de enlace. Para los enlace descritos con los puntos a y b de la Figura 2.4, la diferencia entre estas dos propiedades es de 0.069 ua., mientras que para un OH típico, la diferencia es de 0.003 ua. La elevada curvatura de los enlaces es característico también de las interacciones débiles.

Esto se puede deber a que la acidez de los protones de las posiciones 4,6 *syn*-diaxiales es muy baja, en comparación a los sistemas referidos, en donde la presencia de uno o dos átomos de

azufre en posición α les confiere esta propiedad en mayor grado. También es importante resaltar que el grupo dimetilfosfinoilo se encuentra alternado en los cuatro confórmers.

Por otro lado, el análisis de la topología de la densidad electrónica del conformero 13'- α permitió localizar dos trayectorias de enlace H-H, de naturaleza débil, del mismo tipo respecto a las descritas por Cioslowski.¹⁰⁰ Las características de estas trayectorias de enlace y los puntos críticos asociados se describen en la Tabla 2.2, y su disposición en la molécula se presentan en la Figura 2.4 junto con los puntos críticos de anillo que permiten satisfacer la relación de Poincaré-Hopf. El punto que se debe resaltar aquí es que los puntos críticos de enlace muestran una elevada elipticidad, cuyo mayor valor es perpendicular a la trayectoria de enlace. Esto se puede interpretar en términos de una elevada localización electrónica.

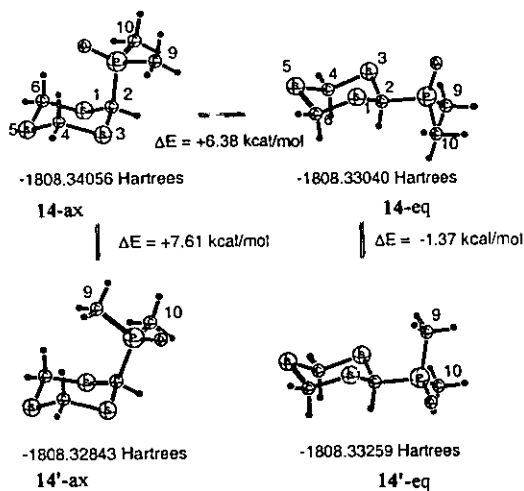
Análisis conformacional del 2-dimetilfosfinoil-1,3,5-tritiano.

La geometría de los dos isómeros conformacionales relevantes del 2-dimetilfosfinoil-1,3,5-tritiano se indican en la Tabla 2.3. El conformero 14- α más estable tiene una energía total de -1808.34056 Hartrees, mientras que el ecuatorial la tiene de -1808.33040 Hartrees, lo que ocasiona una diferencia de 6.38 kcal/mol a favor del conformero axial, que experimentalmente es el conformero favorecido (Esquema 2.2). En este caso la concordancia con el valor experimental obtenido del grupo difenilfosfinoilo es notablemente menor, pero indicativa de que la presencia de grupos que incrementan la acidez de los hidrógenos de las posiciones 4 y 6 incrementan el efecto anomérico observado experimentalmente, que es de 1.43 kcal/mol.⁹⁰ Es importante resaltar que el conformero axial más estable es aquel en donde el grupo fosfinoilo apunta hacia el centro del anillo. La sola rotación del grupo fosfinoilo ocasiona un aumento de 7 kcal/mol, energía

superior a la ocasionada por la repulsión estérica generada por la presencia de un grupo metilo apuntando hacia el centro del anillo de tritiano, que podría considerarse como una contribución de 2 a 3 kcal/mol si se considera la preferencia conformacional del grupo terbutilo en el 1,3-ditiano.⁸⁶ El resto de la energía puede deberse a la pérdida de una interacción estabilizante producida cuando el grupo fosfinoilo apunta hacia el centro del anillo.

Tabla 2.3 Geometría de los conformeros más relevantes del 2-dimetilfosfinoil-1,3,5-tritiano (**14**) a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). (Distancias en Å, ángulos en grados).

	14-ax	14'-ax	14-eq	14'-eq
S ₁ -C ₂	1.843	1.846	1.840	1.843
C ₂ -S ₃	1.843	1.838	1.840	1.840
S ₃ -C ₄	1.840	1.828	1.833	1.830
C ₄ -C ₅	1.827	1.829	1.829	1.830
C ₅ -C ₆	1.827	1.825	1.830	1.826
C ₆ -S ₁	1.840	1.834	1.833	1.834
C ₂ -P	1.870	1.885	1.877	1.880
P-O	1.507	1.499	1.497	1.498
P-C ₉	1.830	1.832	1.830	1.827
P-C ₁₀	1.830	1.832	1.831	1.829
S ₁ -C ₂ -S ₃	115.4	116.4	114.3	115.2
C ₂ -S ₃ -C ₄	101.1	103.3	98.1	99.3
S ₃ -C ₄ -C ₅	115.7	116.6	116.7	117.2
C ₄ -C ₅ -C ₆	97.8	97.3	98.9	98.2
C ₅ -C ₆ -S ₁	115.7	116.9	116.5	116.5
C ₆ -S ₁ -C ₂	101.1	103.7	98.1	99.7
S ₁ -C ₂ -P	112.3	117.0	109.6	112.0
S ₃ -C ₄ -P	112.3	114.7	110.7	108.4
C ₂ -P-O	112.8	112.0	114.6	111.9
C ₂ -P-C ₉	105.0	108.8	103.6	105.0
C ₂ -P-C ₁₀	105.0	120.9	103.0	104.1
S ₁ -C ₂ -S ₃ -C ₄	60.0	54.8	67.6	63.5
C ₂ -S ₃ -C ₄ -C ₅	65.2	63.8	66.0	65.3
S ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	67.2	66.8	63.9	65.1
C ₄ -C ₅ -C ₆ -S ₁	67.3	65.3	66.3	64.8
C ₅ -C ₆ -S ₁ -C ₂	65.2	61.4	67.8	65.5
C ₆ -S ₁ -C ₂ -S ₃	60.0	59.3	67.8	63.9
S ₁ -C ₂ -P-O	66.1	176.4	59.5	176.2
S ₁ -C ₂ -P-O	66.1	41.8	67.5	55.7
C ₄ -S ₃ -C ₂ -P	70.6	87.2	168.0	170.2
C ₆ -S ₁ -C ₂ -P	70.5	87.2	167.2	171.6
S ₁ -C ₂ -P-C ₉	168.8	56.7	174.5	58.3
S ₁ -C ₂ -P-C ₁₀	59.0	53.6	65.8	52.5



Esquema 2.2. Equilibrio Conformacional del 2-(dimetilfosfino)-1,3,5-tritiano (**14**).

En la Tabla 2.2 se incluyen las propiedades de los puntos críticos asociados a la topología del conformero **14-ax**, cuya distribución en la molécula se muestra en la Figura 2.5. A diferencia de la topología mostrada por el derivado del ciclohexano, en el anillo de tritiano fue posible localizar los tres puntos críticos de anillo y el punto crítico de caja asociados con la interacción débil. En el derivado de ciclohexano no fue posible localizar el punto crítico de anillo generado por las interacciones débiles, pero tampoco el punto crítico de caja, lo que permite satisfacer la relación de Poincare-Hopf. Esto se puede deber a dos factores: a que los puntos indicados no existen o bien, son tan débiles que el programa no los puede localizar.

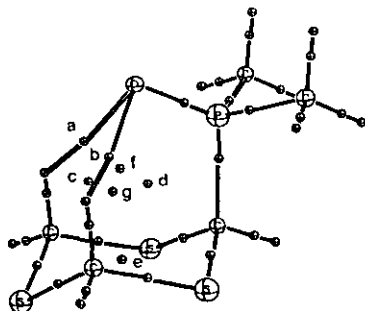


Figura 2.5. Puntos críticos en la densidad electrónica de 14-ax, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

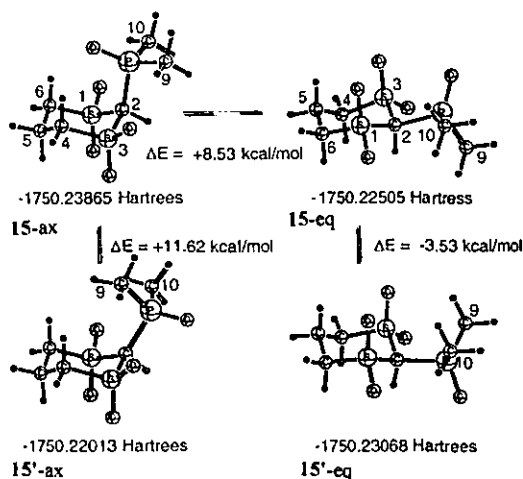
Como se puede observar en la Tabla 2.2, la densidad de los puntos críticos de enlace es mayor a la obtenida para los puntos críticos asociados en el anillo de ciclohexano. También las trayectorias de enlace se encuentran menos curvadas, ya que la diferencia entre la trayectoria de enlace y la distancia geométrica de enlace es menor. Esto es indicativo de una interacción más fuerte.

Análisis conformacional del 1,1,3,3-tetraoxo-2-dimetilfosfinoil-1,3-ditiano.

Como se resume en el Esquema 2.3, se estima que el conformero 15-ax es más estable que el 15-*eq* por 5.0 kcal/mol. En 15-ax el grupo P-O apunta hacia el centro del anillo, el metilo del isómero 15'-ax está 11.6 kcal/mol más alto en energía. En contraste, en el conformero ecuatorial 15-*eq* el grupo difenilfosfinoilo está substancialmente eclipsado con los enlaces C₂-S y C₂-H vecinales, los ángulos de torsión CH₃-P-C₂-S y O-P-C₂-H son 11.2° y 0.0°, respectivamente.

Tabla 2.4 Geometría de los conformeros más relevantes del 1,1,3,3-tetraóxido-2-dimetilfosfinoil-1,3-ditiano (15) a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). (Distancias en Å, ángulos en grados).

	15- <i>ax</i>	15'- <i>ax</i>	15- <i>eq</i>	15'- <i>eq</i>
S ₁ -C ₂	1.871	1.864	1.858	1.846
C ₂ -S ₃	1.871	1.878	1.841	1.846
S ₃ -C ₄	1.816	1.824	1.824	1.822
C ₄ -C ₅	1.531	1.527	1.529	1.530
C ₅ -C ₆	1.531	1.528	1.530	1.530
C ₆ -S ₁	1.816	1.817	1.824	1.822
C ₂ -P	1.895	1.912	1.927	1.935
P-O	1.506	1.494	1.491	1.496
P-C ₉	1.825	1.827	1.822	1.822
P-C ₁₀	1.825	1.822	1.827	1.822
S ₁ -C ₂ -S ₃	110.2	116.7	114.2	112.8
C ₂ -S ₃ -C ₄	102.6	104.8	103.5	102.9
S ₃ -C ₄ -C ₅	112.8	114.4	114.5	113.4
C ₄ -C ₅ -C ₆	113.4	112.8	113.4	113.6
C ₅ -C ₆ -S ₁	112.8	113.1	112.1	113.4
C ₆ -S ₁ -C ₂	102.6	105.2	101.9	102.9
S ₁ -C ₂ -P	113.1	123.0	109.2	114.9
S ₃ -C ₄ -P	113.1	113.8	115.3	114.9
C ₂ -P-O	109.2	108.4	113.2	109.7
C ₂ -P-C ₉	106.4	106.3	106.0	106.4
C ₂ -P-C ₁₀	106.5	107.8	100.0	106.4
S ₁ -C ₂ -S ₃ -C ₄	55.2	46.8	48.8	52.6
C ₂ -S ₃ -C ₄ -C ₅	68.7	54.8	52.7	57.1
S ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	68.7	68.1	67.0	67.7
C ₄ -C ₅ -C ₆ -S ₁	68.7	57.6	70.9	57.1
C ₅ -C ₆ -S ₁ -C ₂	59.4	48.3	59.8	52.6
C ₆ -S ₁ -C ₂ -S ₃	55.2	46.8	52.1	52.6
S ₁ -C ₂ -P-O	63.1	150.1	28.6	113.3
S ₃ -C ₄ -P-O	63.0	69.7	101.6	113.3
C ₄ -S ₃ -C ₂ -P	72.4	97.9	176.5	173.0
C ₆ -S ₁ -C ₂ -P	72.4	92.6	177.0	173.0
S ₁ -C ₂ -P-C ₉	171.6	85.0	155.4	150.1
S ₁ -C ₂ -P-C ₁₀	62.2	27.2	94.3	11.1



Esquema 2.3. Equilibrio Conformacional del 1,1,3,3-tetraóxido-2-(dimetilfosfinoil)-1,3-ditiano (**15**).

Es necesario que el isómero **15-eq** esté eclipsado para minimizar la repulsión electrostática entre los oxígenos de los grupos fosfinoilo y sulfonilo presentes en el rotámero **15'-eq**, el cual está 3.53 kcal/mol más alto en energía. Además, la conformación de **15-eq** beneficia una interacción electrostática atractiva $S-O^{\ominus}H_3C-P$.

Para el presente trabajo, lo más relevante fueron las trayectorias $P-O^{\ominus}H(4,6-ax)$ observadas, que indican la presencia de interacciones electrostáticas atractivas entre el oxígeno del fosfinoilo y los hidrógenos *syn*-diaxiales en el conformero **15-ax** (puntos críticos a y b en Figura 2.6). Se obtuvieron dos trayectorias adicionales asociadas a interacciones electrostáticas atractivas entre los oxígenos de la sulfona ecuatorial y los átomos de hidrógeno próximos de los grupos metilos

unidos al átomo de fósforo. Estas trayectorias generaron puntos críticos de anillo (i, h, Figura 2.6) que como un todo, permitió la satisfacción de la relación de Poincaré-Hopf, para los puntos críticos relacionados para esta ruta los ejes principales de las curvaturas son paralelos a la trayectoria de enlace, que describe la deslocalización electrónica.

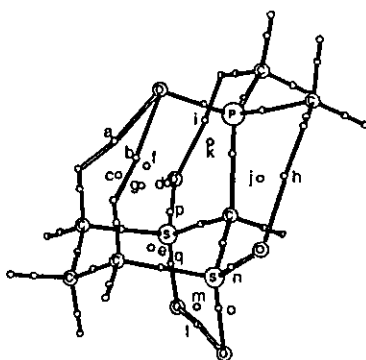


Figura 2.6. Puntos críticos en la densidad electrónica de **15-ax**, calculado a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Un rasgo sobresaliente de la distribución de densidad electrónica para **15-ax** (Figura 2.6) es la trayectoria O-O similar a un enlace dihidrógeno (punto crítico l),¹⁰⁰ donde la curvatura principal es perpendicular al plano del enlace.^{98a} Esta trayectoria que encierra un anillo de cinco miembros también genera un punto crítico de anillo. El conjunto característico de esta molécula es 27, 32, 7 y 1. Como se puede ver, en todos los casos los laplacianos de la densidad electrónica en los puntos críticos son positivos, esto es indicativo de interacciones débiles o enlaces con alto carácter iónico. Las trayectorias de los enlaces débiles son más largas que sus distancias geométricas, lo cual concuerda con la propuesta de que las interacciones débiles están curvadas en el espacio, como se ha reportado en casos previos.^{98b}

En el conformero ecuatorial la topología es muy simple (Figura 2.7). Sólo las rutas de enlace entre los oxígenos del sulfonilo ecuatorial y los átomos de hidrógeno del grupo *P*-metilo (puntos a y b, Figura 2.7) son evidentes. También se determinaron los puntos críticos de anillo asociados a las interacciones débiles y los relacionados al anillo del 1,3-ditiano. No hay interacciones repulsivas relevantes entre los átomos de oxígeno *syn*-díaxiales, ni entre los oxígenos del sulfonilo y el átomo de oxígeno del fosfinólo. De esta manera, se pueden descartar los argumentos basados en la repulsión electrostática dominante en **15-*eq***.

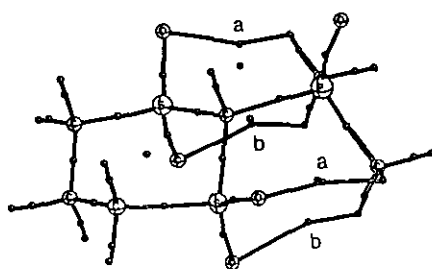


Figura 2.7. Puntos críticos en la densidad electrónica de **15-*eq***, calculado a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

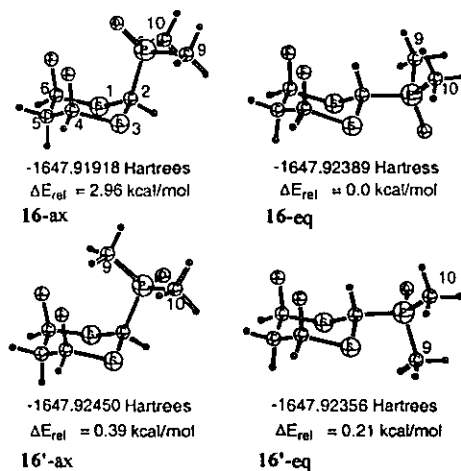
Para saber si la densidad electrónica se mantiene inalterada en niveles de teoría altos, se llevaron a cabo cálculos a nivel Becke3LYP/6-311++G(2*d*,2*p*)/Becke3LYP/6-31G(*d,p*) para **15-*ax*** y **15-*eq***. Las propiedades de los puntos críticos de **13-*ax*** son muy similares a los descritos en la Tabla 2.2, dando evidencia de la baja sensibilidad de estas propiedades a efectos de la base. La diferencia en energía entre ambos conformeros se estimó en 5.1 kcal/mol (versus 5.0 kcal/mol a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*)).

Análisis conformacional del 4,6-difluoro-2-dimetilfosfinoil-1,3-ditiano (16) y 4 fluoro-2-dimetilfosfinoil-1,3-ditiano (17).

En los Esquemas 2.4 y 2.5 se incluyen las energías totales y relativas de los cuatro conformeros del compuesto difluorado y los seis conformeros del derivado monofluorado, respectivamente. Para propósitos de comparación todos estos mínimos locales fueron cuidadosamente localizados para evitar la distorsión del anillo conservando el arreglo de silla del anillo con los átomos de fluor axial y diaxiales. Sin embargo, la geometría final corresponde a la estructura completamente relajada.

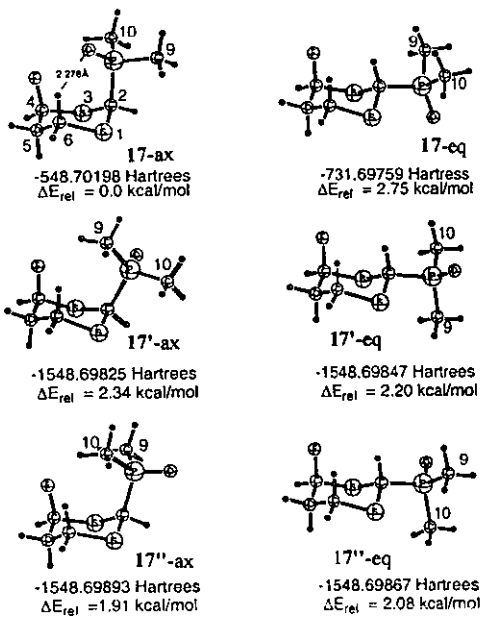
El conformero 16-*ax* es ahora el menos estable de todos prácticamente por 3 kcal/mol. Los conformeros restantes tienen energía similar y podrían coexistir en solución. Debido a la fuerte repulsión entre el oxígeno del fosfinoilo y los átomos de fluor, el ángulo O-P-C es 117.5° como en 16-*ax* respecto a 113.3° en el 1,3-ditiano.^{99a} El ángulo dihedro S-C-P-O es 67.9° y 65.1°, respectivamente, y el C-S-C-P es 83.9° respecto a 72.9° en el anillo del 1,3-ditiano.

De forma interesante, el derivado monofluorado 17-*ax* es aún el conformero más estable. En este arreglo el átomo de oxígeno del fosfinoilo apunta hacia el átomo de hidrógeno localizado en C₆. Se determinó un punto crítico de enlace y una trayectoria de enlace así como los puntos críticos asociados que permitieron satisfacer la relación de Poincaré-Hopf. En este punto crítico el valor de ρ es 0.015 e/Å³, $\nabla^2\rho$ es 0.047 y ϵ es 0.055, y la longitud de enlace total es 4.342 ua., 0.037 ua. más largo respecto a la distancia geométrica (4.305 ua.) entre los núcleos enlazados.



Esquema 2.4

En términos de la densidad en el punto crítico de enlace, esta es la interacción más fuerte respecto a todas las que se describen en la Tabla 2.2, dando evidencia que contribuye una interacción bifurcada para una mejor estabilización respecto a un enlace simple O-H. Por supuesto que la repulsión O-F se debe tomar en cuenta, también como el hecho de que para una molécula aislada a 0 K y en fase gaseosa, las interacciones electrostáticas se incrementan. La naturaleza electrostática de la interacción se apoya por la distancia de enlace H-O, que es más pequeña en el compuesto monofluorado (véase Esquema 2.4).

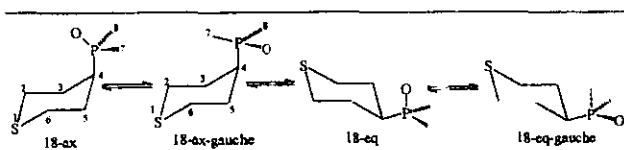


Esquema 2.5

Surge entonces la pregunta de si es posible algún tipo de interacción entre los enlaces S-O de la sulfona y el átomo de fósforo. Para resolver esta pregunta se propuso el estudio de los cuatro rotámeros posibles del 4-difenilfosfinoíltiano.

Análisis conformacional del 4-difenilfosfinoiltiano (18) y sus correspondientes sulfóxido (23) y sulfona (24).

Para evaluar la preferencia conformacional del 4-difenilfosfinoiltiano, se simplificó la molécula incorporando grupos metilo en lugar de los fenilos, en virtud de que, como se demostró en un trabajo anterior,⁹⁹ esta sustitución no afecta las propiedades relevantes del átomo de fósforo para este estudio. De este modo, se efectuó la optimización de la geometría de los cuatro rotámeros posibles de este sistema (Esquema 2.6).



Esquema 2.6. Estructura de los rotámeros del 4-dimetilfosfinoiltiano (18).

En la Tabla 2.5 se presentan los resultados de la energía de cada una de estas moléculas y sus propiedades termodinámicas relevantes, y en la Tabla 2.6 se incluyen las diferencias energéticas de las propiedades termodinámicas relevantes obtenidas a partir del análisis de los modos normales de vibración molecular. En la Tabla 2.7 se presentan los datos geométricos.

Tabla 2.5. Energía total (Hartrees) y propiedades termodinámicas (Hartrees, ue) de los conformeros relevantes del 4-dimetilfosfinoiltiano (18).

	E_{total}	EPC	H	G	S ^o	μ
18-ax	-1090.60584	0.21413	-1090.37877	-1090.42943	106.62	5.01316
18-ax-gauche	-1090.60136	0.24411	-1090.37432	-1090.42500	106.66	3.7336
18-eq	-1090.60667	0.21383	-1090.37977	-1090.43110	108.04	4.8605
18-eq-gauche	-1090.60720	0.21389	-1090.38026	-1090.43137	107.58	3.5414

EPC: energía de punto cero (Hartrees), H: entalpia (Hartrees), G: energía libre (Hartrees), S: entropía (ue), μ : momento dipolar.

Tabla 2.6. Diferencias energéticas entre los rotámeros del compuesto **18** (kcal/mol, ue).

	E_{rel}	H_{rel}	S_{rel}	G_{rel}
18-ax	0.85	0.93	0.0	1.22
18-ax-gauche	3.66	3.73	0.04	4.0
18-eq	0.33	0.31	1.42	0.17
18-eq-gauche	0.0	0.0	0.96	0.0

De estos datos se determina que el conformero más estable es el ecuatorial, en donde el grupo fosfinoilo adopta la conformación *gauche*, aunque la diferencia de energía con el conformero **18-eq** es muy pequeña, y se encuentra dentro del error del cálculo. El conformero **18-ax-gauche** (Esquema 2.6) es el menos estable de todos, incluso respecto al conformero **18-ax**, ya que se encuentra $\cong 3$ kcal/mol más alto en energía. Esto se puede deber principalmente a dos factores: el primero es la menor repulsión del grupo fosfinoilo en el tiano cuando el átomo de oxígeno apunta hacia el centro del anillo y no el grupo metilo, y el segundo al hecho de que exista un efecto estabilizante en el conformero **18-ax**. Si se considera que el compuesto derivado del 1-dimetilfosfinoilciclohexano tiene una preferencia por el conformero ecuatorial de 1.89 kcal/mol (también calculado a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*)), resulta que la diferencia de 0.85 kcal/mol en la relación **18-ax** = **18-eq**, es indicativo de la participación de un efecto estabilizante. Las tendencias del ΔH° y el ΔG° son similares a las observadas para la energía total. Desde el punto de vista entrópico, existen mayores grados de libertad en el conformero ecuatorial, lo que lo hace más estable.

Tabla 2.7. Datos geométricos relevantes de los conformeros del 4-dimetilfosfinoiltiano (18) (Distancia en Å, ángulos en °).

	18-ax	18-ax-gauche	18-eq	18-eq-gauche
S ₁ -C ₂	1.836	1.835	1.834	1.835
C ₂ -C ₃	1.533	1.534	1.532	1.534
C ₃ -C ₄	1.549	1.547	1.545	1.542
C ₄ -C ₅	1.549	1.547	1.545	1.544
C ₅ -C ₆	1.533	1.530	1.532	1.530
C ₆ -S ₁	1.836	1.836	1.834	1.837
C ₄ -P	1.860	1.868	1.859	1.857
P-O	1.507	1.504	1.504	1.504
P-C ₇	1.837	1.837	1.836	1.835
P-C ₈	1.837	1.836	1.836	1.834
S ₁ -C ₂ -C ₃	112.5	113.4	113.0	113.1
C ₂ -C ₃ -C ₄	114.4	116.1	113.4	112.4
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.6	113.5	112.2	112.6
C ₄ -C ₅ -C ₆	114.4	114.9	113.4	112.7
C ₅ -C ₆ -S ₁	112.5	112.7	113.0	113.1
C ₃ -C ₄ -P	112.6	118.0	110.0	115.4
C ₅ -C ₄ -P	112.6	111.5	110.0	109.5
C ₄ -P-O	115.0	111.5	113.8	112.2
C ₄ -P-C ₇	105.1	111.1	105.4	106.8
C ₄ -P-C ₈	105.1	103.7	105.4	105.4
C ₆ -S ₁ -C ₂	97.4	97.6	97.2	97.9
S ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	60.9	56.2	61.0	60.9
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	57.2	51.2	58.4	60.5
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	57.2	53.2	58.4	60.4
C ₄ -C ₅ -C ₆ -S ₁	60.9	60.2	61.0	60.4
C ₅ -C ₆ -S ₁ -C ₂	54.8	55.5	54.4	53.0
C ₆ -S ₁ -C ₂ -C ₃	54.8	53.4	54.4	53.2
C ₂ -C ₃ -C ₄ -P	70.6	81.9	178.8	172.8
C ₆ -C ₅ -C ₄ -P	70.6	82.9	178.8	169.8
C ₅ -C ₄ -P-O	63.6	34.5	62.0	46.9
C ₅ -C ₄ -P-C ₇	62.2	92.6	63.6	78.5
C ₅ -C ₄ -P-C ₈	170.6	157.3	172.3	171.0
Hax-C ₆	1.093	1.095	1.097	1.096
Hax-C ₂	1.093	1.093	1.097	1.096
Hax ₂ -O	2.542	4.649		
Hax ₆ -O	2.542	3.501		

Es importante destacar que el grupo Me_2PO tiene menor entropía en el conformero **18-ax**, lo cual indica que prácticamente no gira. Desde el punto de vista geométrico, los compuestos analizados presentan conformación de silla. La diferencia más notable entre éstos es la distancia P-O, en una magnitud de 0.003 Å, siendo más larga en el conformero **18-ax**. En este mismo isómero las distancias $\text{C}_{2,6}\text{-H}_{4x}$ son más cortas que en el resto de los conformeros, y observa una distancia de 2.542 Å respecto al átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo, distancia que en principio es menor a la suma de sus radios de Van der Waals y por lo tanto se puede presentar algún tipo de interacción entre estos átomos.

El análisis riguroso de la densidad electrónica empleando la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas permitió estudiar las densidades electrónicas de los conformeros **18-ax** y **18-eq** y caracterizar sus puntos críticos (puntos en donde $\nabla\rho \cong 0$), cuyas propiedades se muestran en la Tabla 2.8.

Como se puede desprender de la Figura 2.8, la topología del conformero axial es más rica que la del conformero ecuatorial, ya que en esta última sólo aparece el punto crítico del anillo de ditiano adicional a los enlaces formales. En el conformero axial aparecen dos trayectorias de enlace adicionales asociadas a las interacciones $\text{C-H}\cdots\text{O-P}$, y en términos de Bader, la presencia de un punto crítico de enlace y una trayectoria de enlace son condiciones suficientes para que tal enlace exista, por lo tanto se deben considerar como enlaces a estas interacciones.⁹⁹

Tabla 2.8. Propiedades de los puntos críticos relevantes de los conforméros 18-ax y 18-eq.

Punto	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ	x	y	z	Total ^a	geom ^b
18-ax-a	0.010	0.033	0.156	-0.009	-0.008	0.049	4.87	4.80
18-ax-b	0.010	0.033	0.156	-0.009	-0.008	0.049	4.87	4.80
18-ax-c	0.008	0.036		-0.005	0.090	0.032		
18-ax-d	0.014	0.084		-0.0090	0.044	0.049		
18-ax-e	0.008	0.036		-0.005	0.090	0.032		
18-eq-a	0.015	0.085		-0.009	0.045	0.050		

a. Trayectoria Total. b. Distancia Geométrica.
 ρ densidad electrónica, $\nabla^2\rho$ laplaciano, ϵ elipticidad

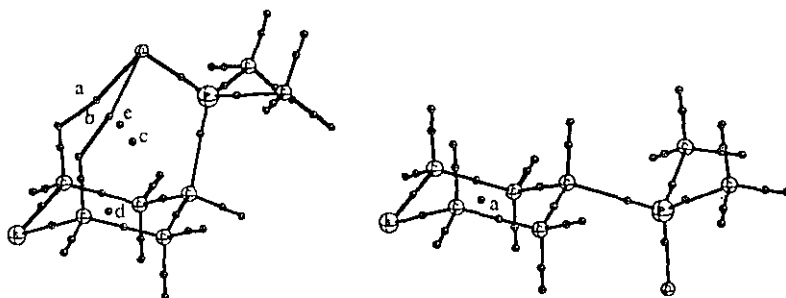


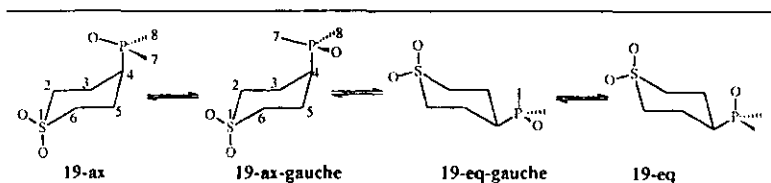
Figura 2.8. Puntos críticos en la densidad electrónica del 4-dimetilfosfinoiltiano (18) en las conformaciones axial y ecuatorial.

Es interesante hacer notar que para el compuesto 18-ax no se encontró uno de los puntos críticos de anillo esperados, correspondiente al anillo formado por las interacciones débiles O-H, pero tampoco fue posible localizar el punto crítico de caja que se generaría si esta molécula tuviera una estructura similar a la del adamantano. Por lo tanto, desde el punto de vista topológico debe

considerarse a esta molécula como un cascarón, ya que cumple con la relación topológica de Poincaré-Hopf. Existe la posibilidad de que problemas numéricos sean los responsables de esta ausencia.

Se efectuaron cálculos incrementando el tamaño de la base (incluyendo funciones con alto momento angular) con la finalidad de determinar los puntos críticos no detectados con bases menores, pero tampoco fue posible encontrarlos.

Con base en estos resultados, se puede concluir que esta molécula está estabilizada por estas interacciones débiles, que como tales, tienen una elevada curvatura, ya que la distancia geométrica de enlace es menor que la longitud de la trayectoria de enlace. Los Laplacianos de la densidad en los puntos críticos son positivos, lo que indica el notable carácter iónico de la interacción. Si la interacción C-H...O-P tiene una componente electrostática importante, entonces al aumentar la acidez de los protones en posición α al átomo de azufre, la interacción debe hacerse más intensa, esto se puede lograr si el átomo de azufre se oxida a la sulfona, por lo que se calcularon las propiedades electrónicas de los cuatro conformeros del 1,1-dioxo-4-dimetilfosfinoiltiano a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). (19, Esquema 2.7)



Esquema 2.7. Estructura de los rotámeros del 1,1-dioxo-4-dimetilfosfinoiltiano (19).

La energía total de estos rotámeros y las propiedades termodinámicas derivadas de su análisis vibracional se muestran en la Tabla 2.9, mientras que sus diferencias están contenidas en la Tabla 2.10. Los datos de sus geometrías se presentan en la Tabla 2.11.

Tabla 2.9. Energía total (Hartrees) y propiedades termodinámicas (Hartrees, ue) de los conformeros relevantes del 1,1-dioxa-4-dimetilfosfinoiltiano (19).

	Ettotal	EPC	H	G	S	μ
19-ax	-1240.99580	0.22328	-1240.75799	-1240.81208	113.83	8.0859
19-ax-gauche	-1240.98919	0.22311	-1240.75150	-1240.80602	114.74	5.4287
19-eq-gauche	-1240.99331	0.22290	-1240.75570	-1240.81068	115.71	7.4153
19-eq	-1240.99478	0.22293	-1240.75715	-1240.81198	115.39	4.8297

EPC: energía de punto cero (Hartrees), H: entalpía (Hartrees), G: energía libre (Hartrees), S: entropía (ue), μ : momento dipolar.

Tabla 2.10. Diferencias energéticas entre los rotámeros del compuesto 19 (kcal/mol y ue).

	E_{rel}	H_{rel}	S_{rel}	G_{rel}
19-ax	0.0	0.0	0.0	0.0
19-ax-gauche	4.15	4.07	0.91	3.80
19-eq-gauche	1.56	1.44	1.88	0.88
19-eq	0.64	0.53	1.56	0.06

Tabla 2.11. Datos geométricos relevantes de los conformeros del 1,1-dioxa-4-dimetilfosfinoiltiano (19) (Distancia en Å, ángulos en °).

	19-ax	19-ax-gauche	19-eq-gauche	19-eq
S ₁ -C ₂	1.814	1.817	1.816	1.818
C ₂ -C ₃	1.536	1.535	1.534	1.535
C ₃ -C ₄	1.551	1.549	1.546	1.543
C ₄ -C ₅	1.551	1.548	1.546	1.545
C ₅ -C ₆	1.537	1.533	1.543	1.533
C ₆ -S ₁	1.814	1.814	1.816	1.816
C ₄ -P	1.860	1.871	1.862	1.861
P-O	1.508	1.504	1.502	1.503
P-C ₇	1.834	1.836	1.835	1.833
P-C ₈	1.834	1.834	1.835	1.833
S ₁ -C ₂ -C ₃	110.5	111.6	111.6	111.2
C ₂ -C ₃ -C ₄	114.4	115.8	113.4	50.0
C ₃ -C ₄ -C ₅	111.6	113.5	111.9	112.7

Tabla 2.11. (Continuación)				
	19-ax	19-ax-gauche	19-eq-gauche	19-eq
C ₄ -C ₅ -C ₆	114.4	115.1	113.4	113.0
C ₅ -C ₆ -S ₁	110.5	111.1	111.6	111.3
C ₃ -C ₄ -P	112.4	118.0	109.9	115.3
C ₅ -C ₄ -P	112.4	111.5	109.9	109.1
C ₄ -P-O	113.8	111.1	113.4	111.5
C ₄ -P-C ₇	105.3	110.9	105.1	106.8
C ₄ -P-C ₈	105.3	103.5	105.1	105.2
C ₆ -S ₁ -C ₂	100.0	100.4	100.3	100.7
S ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	60.7	56.3	60.3	60.5
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	58.0	52.7	60.4	61.2
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	58.0	54.2	60.3	60.9
C ₄ -C ₅ -C ₆ -S ₁	60.6	59.2	60.2	59.7
C ₅ -C ₆ -S ₁ -C ₂	55.9	55.4	53.2	53.3
C ₆ -S ₁ -C ₂ -C ₃	55.9	54.0	53.3	53.8
C ₂ -C ₃ -C ₄ -P	69.3	80.4	177.3	172.6
C ₆ -C ₅ -C ₄ -P	69.4	82.0	177.4	169.6
C ₅ -C ₄ -P-O	63.5	31.9	61.7	46.5
C ₅ -C ₄ -P-C ₇	62.0	95.0	63.9	78.8
C ₅ -C ₄ -P-C ₈	171.0	155.0	172.7	170.4
Hax-C ₆	1.093	1.094	1.094	1.094
Hax-C ₂	1.093	1.091	1.094	1.094
Hax ₂ -O	2.483			
Hax ₆ -O	2.483			
S ₁ -O ₁	1.470	1.471	1.471	1.471
S ₁ -O ₂	1.477	1.475	1.473	1.475
O ₁ -S ₁ -C ₂	109.5	108.7	109.0	108.9
O ₂ -S ₁ -C ₃	107.7	107.6	108.0	107.3
O ₁ -S ₁ -C ₂ -C ₃	170.9	168.8	167.6	168.8
O ₂ -S ₁ -C ₂ -C ₃	56.5	58.8	59.5	58.8
O ₁ -S ₁ -C ₆ -C ₅	170.9	169.6	167.6	168.0
O ₂ -S ₁ -C ₆ -C ₅	56.5	57.1	59.5	58.9

De la Tabla 2.9 se desprende que el momento dipolar es mayor en el confórmero 19-ax, que al mismo tiempo es el confórmero más estable. Esto da evidencia de que la interacción estabilizante de esta molécula es de naturaleza electrostática.

En la Tabla 2.10 se muestra una ΔG_{rel} de 0.06 kcal/mol para el conformero **19-*eq***, que es prácticamente igual que para el conformero **19-*ax***. De acuerdo con el factor estérico se esperaría que el conformero ecuatorial fuera el más favorecido; sin embargo, con este dato se observa que la preferencia por la conformación axial en este sistema es predominante.

En términos de energía total, el conformero **19-*ax*** es sorprendentemente el más estable de todos, aún cuando la diferencia con el conformero **19-*eq*** es muy pequeña y está dentro del error del cálculo. De estos datos de energía es de esperar que, en fase gaseosa y a 0 °K, la constante de equilibrio del sistema **19-*ax* = 19-*eq-gauche*** sea muy próxima a 1. El conformero menos estable es el **19-*ax-gauche***, con una diferencia de energía de 4.15 kcal/mol, que es casi tan grande como la energía conformacional del *t*-butilo en el ciclohexano, por lo que debe existir una contribución adicional estabilizante que se pierde con el solo giro del grupo fosfinoilo. La inclusión de la energía de punto cero y las correcciones para la determinación del ΔH° mantienen la tendencia mostrada por la energía total. Desde el punto de vista entrópico (al igual que en el 4-dimetilfosfinoiltiano (**18**)), existen mayores grados de libertad en el conformero ecuatorial, y la menor entropía se encuentra en el conformero **19-*ax***. Al igual que el conformero **18-*ax***, el **19-*ax*** muestra la elongación del enlace P-O acompañado de la disminución de la distancia del enlace C_{2,6}-H (en menor dimensión respecto a **18-*ax***). Estos sistemas también presentan la conformación de silla.

En la Tabla 2.12 se muestran las propiedades de los puntos críticos característicos de la densidad electrónica de los conformeros **19-*ax*** y **19-*eq-gauche*** y en la Figura 2.9 su distribución en la molécula.

Tabla 2.12. Propiedades de los puntos críticos relevantes de los conformeros 19-ax y 19-eq-gauche.

Punto	ρ	$\nabla^2\rho$	ϵ	x	y	z	Total ^a	Geom ^b
19-ax-a	0.011	0.036	0.133	-0.010	-0.009	0.055	4.77	4.69
19-ax-b	0.011	0.036	0.133	-0.010	-0.009	0.055	4.77	4.69
19-ax-c	0.008	0.038		-0.005	0.010	0.033		
19-ax-d	0.014	0.085		-0.009	0.045	0.049		
19-ax-e	0.008	0.038		-0.005	0.010	0.033		
19-eq-a	0.014	0.085		-0.009	0.046	0.049		

a. Trayectoria Total. b. Distancia Geométrica.

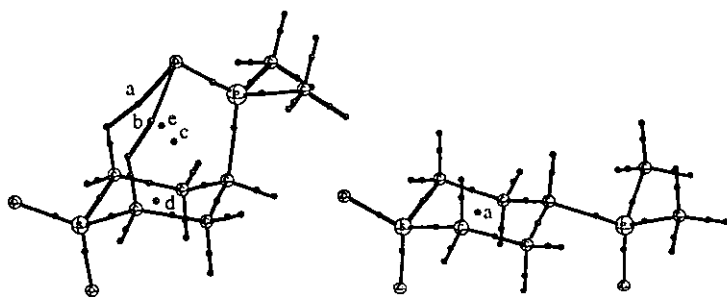


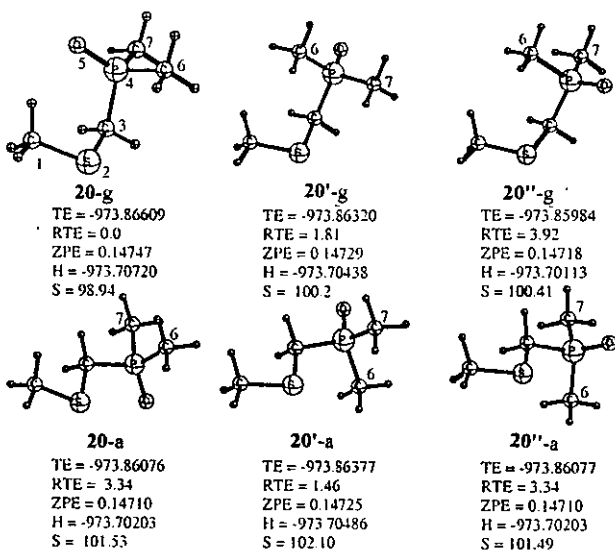
Figura 2.9. Puntos críticos en la densidad electrónica del 1,1-dioxo-4-dimetilfosfinoiltiano (19) en sus conformaciones 19-ax y 19-eq-gauche.

Como la topología de esta molécula es similar a la de los compuestos 18-ax y 18-eq, no se discutirán con detalle los aspectos de su distribución, pero si se debe resaltar que el punto crítico del enlace O-H muestra una mayor densidad electrónica respecto al sulfuro análogo, y que tanto la distancia geométrica del enlace como la trayectoria de enlace son notablemente menores respecto a 18-ax, hecho que concuerda con la naturaleza electrostática de la interacción. Considerando los valores obtenidos para estos equilibrios se encuentra un valor de ΔE de -0.85 kcal/mol para el sulfuro (18) y de $+0.64$ kcal/mol para la sulfona (19), lo que establece una diferencia de 1.49 kcal/mol.

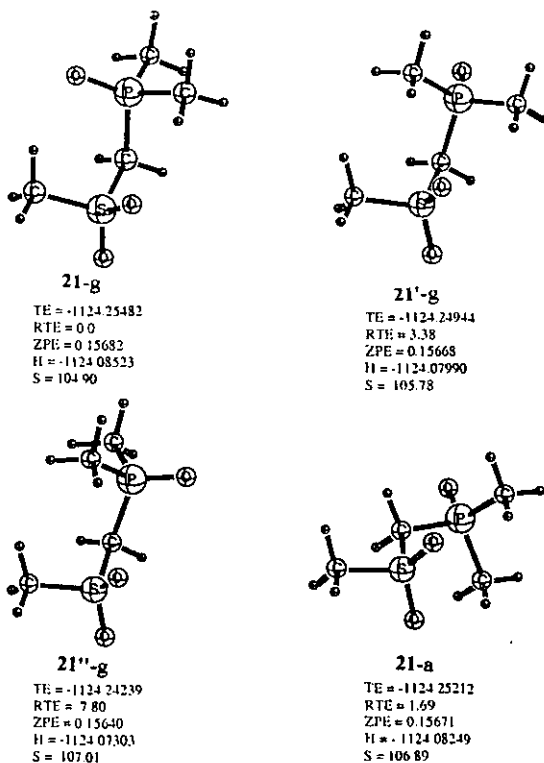
Para determinar la importancia de las interacciones tipo puente de hidrógeno, se estudió también el compuesto dimetilfosfinoil(metansulfanil)metano (**20**, Esquema 2.8) y el dimetilfosfinoil-(metilsulfonil)metano (**21**, Esquema 2.9), que son compuestos de cadena abierta en donde el átomo de azufre no puede participar en forma estereoelectrónica.

Tomando esto en cuenta se calculó la energía relativa de los distintos rotámeros involucrados en el equilibrio de las conformaciones *anti-gauche* del dimetilfosfinoil(metansulfanil)metano (DMF-MSM, **20**) a nivel *ab initio* B3LYP/6-31(*d,p*). Si la interacción P-O...H-C está presente en estos sistemas, entonces puede ser una interacción estabilizante que favorezca el efecto anomérico en el segmento S-C-P(O).

Como resultado del análisis computacional realizado en el segmento C-S-C-P en 6 rotámeros del DMF-MSM (Esquema 2.9), tres en conformeros *gauche* y tres en *anti*, optimizados a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*); se obtuvo que todas las estructuras son mínimos ya que no tienen *eigenvalores* negativos. El conformero **20-g** en el cuál el átomo de oxígeno apunta hacia el grupo tiometilo, es el mínimo global seguido por los conformeros **20'-a** y **20'-g**, que tienen una relación común: el enlace P-O está antiperiplanar (*app*) al enlace C-S. Los últimos tres rotámeros tienen un arreglo, en el cual el enlace P-O es antiperiplanar (*app*) con respecto al enlace C-H, el conformero más energético es el **20''-g** con 3.9 kcal/mol respecto a **20-g**, a pesar de que el enlace C-P es *antiperiplanar* al par electrónico libre del azufre, en contraste con las expectativas basadas en interacciones estereoelectrónicas de tipo $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-P}$ (véase Figura 2.2).



Esquema 2.8. Energía total (TE, Hartrees), Energía Relativa Total (RTE, kcal/mol), Energía Punto Cero (ZPE, Hartrees), Entalpía (H, Hartrees) y Entropía (S, eu) de rotámeros C-P de dimetilfosfinoil(metansulfanil)metano (**20**) a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*).



Esquema 2.9. Energía Total (TE, Hartrees), Energía Total Relativa (RTE, kcal/mol), Energía de Punto Cero (ZPE, Hartrees), Entalpía (H, Hartrees) y Entropía (S, eu) de los rotámeros del dimetilfosfinoil(metilsulfonil)metano a nivel B3LYP/6-31-G(*d,p*).

Observando la geometría de estos rotámeros en la Tabla 2.13 no hay evidencia de que exista una participación estereoelectrónica del tipo $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-P}$ de acuerdo con el modelo de doble enlace-no enlace que sustente este dato, lo cual concuerda con resultados experimentales,^{86, 89, 91} obtenidos en análogos cíclicos.

Tabla 2.13. Geometría a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*) de los conformeros de difenilfosfinoil(metansulfanil)-metano (Distancia en Å, ángulos en grados).

	20-g	20'-g	20''-g	20-a	20'-a	20''-a
C ₃ -S	1.834	1.838	1.838	1.833	1.834	1.833
C ₃ -P	1.850	1.853	1.854	1.852	1.851	1.852
S-C ₁	1.832	1.828	1.828	1.827	1.827	1.827
P-O	1.504	1.502	1.500	1.499	1.501	1.499
P-C ₆	1.828	1.831	1.830	1.830	1.829	1.830
P-C ₇	1.835	1.830	1.836	1.835	1.829	1.835
C ₁ -S-C ₃	100.7	101.3	100.8	99.1	99.7	99.1
S-C-P	114.3	118.3	115.4	111.8	115.3	111.8
C-P-O	113.9	111.7	114.0	114.7	111.3	114.7
C-P-C ₆	104.7	106.2	105.7	104.6	105.2	104.6
C-P-C ₇	1.305	104.4	102.8	102.3	105.2	102.3
C-S-C-P	72.0	95.8	100.4	166.5	179.8	166.3
S-C-P-O	60.0	177.6	67.9	58.8	179.9	56.7
S-C-P-C ₆	65.9	52.3	58.6	69.7	55.4	69.8
S-C-P-C ₇	175.9	57.9	168.2	178.8	55.3	179.0
H _d -C-P	109.8	106.4	106.0	108.8	106.5	107.7
H _e -C-P	108.6	108.2	111.3	107.7	106.5	108.7

Los cálculos con frecuencia requieren del análisis termoquímico del sistema, que obliga a calcular la energía del punto cero. Los valores de entalpía y entropía están incluidos en el Esquema 2.8. Las contribuciones entálpicas siguen el patrón de las tendencias energéticas de la energía total. El conformero 20-g presenta la contribución entrópica más baja, lo que implica menor grado de libertad de giro, consistente con la interacción fuerte con el átomo de hidrógeno.

En la Figura 2.10 se muestran una trayectoria de enlace y un punto crítico del orden (3,-1) que corresponde al DMF-MSM (20-g). Este enlace genera un sistema anular que requiere la existencia de un punto crítico de anillo para satisfacer la relación de Poincare-Hopf (Número de átomos - Puntos críticos de enlace + Puntos críticos de anillo - Puntos críticos de caja = 1). Las características de los puntos críticos relacionados se muestran en la Tabla 2.14.

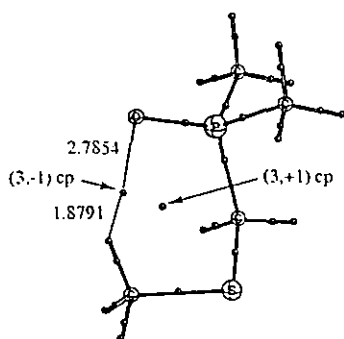


Figura 2.10. Puntos críticos relevantes en el conformero 20-g. Las distancias están en ua.

Tabla 2.14. Puntos críticos relacionados a interacciones débiles en los compuestos 20-g y 21-g (ua.)

Cpd	Tipo de punto crítico	$\rho \times 10^2$	$(\nabla^2 \rho) \rho \times 10^2$	$\lambda^a \times 10^2$	$\lambda^a \times 10^3$	$\lambda^a \times 10^3$	ϵ
20 ^b	3,-1	1.095	3.541	-1.046	-9.577	5.545	0.0922
20 ^b	3,+1	0.691	3.172	-3.867	-10.494	2.509	
21-g ^a	3,-1	1.519	4.517	-1.568	-1.528	76.127	0.0260
21-g ^b	3,-1	1.106	3.752	-1.061	-9.795	57.930	0.0836
21-g ^c	3,+1	0.760	3.796	-0.444	15.273	27.126	
21-g ^d	3,+1	0.746	3.271	-0.442	9.107	28.021	

Tabla 2.15. Trayectorias de enlace (ua.) de los compuestos 20-g y 21.

Molécula	Trayectoria	Trayectoria de enlace total (a)	Longitud de la geometría de enlace (b)	Diferencia a-b
20-g		4.7049	4.6524	0.0525
21	a	4.3489	4.3133	0.0356
21	c	4.6959	4.6118	0.0841

El valor positivo de $\nabla^2 \rho(\rho)$ (el cual es igual a la suma de las tres curvaturas de ρ) en el punto crítico de enlace, se relaciona con la interacción de sistemas de capa cerrada, enlaces iónicos, puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals, con un evidente carácter iónico.^{101,12}

En la Tabla 2.15 se muestra la trayectoria de enlace completa y la distancia geométrica que existe entre los átomos unidos. Se puede observar que la trayectoria de enlace es curva, es decir que la trayectoria de enlace es más larga que la distancia geométrica de los átomos involucrados. Las interacciones débiles originan enlaces curvos.¹⁰⁰

Como en los compuestos cíclicos presentados arriba, si la interacción C-H...O-P tiene una componente electrostática importante, entonces al aumentar la acidez de los protones en posición α al azufre, la interacción debe hacerse más intensa, esto se puede lograr si el átomo de azufre se oxida a la sulfona, por lo que se calcularon las propiedades electrónicas de seis conformeros de dimetilfosfinoil(metilsulfonil)metano. (**21**, Esquema 2.9). De estos seis conformeros solo uno de los *anti-anti* es un mínimo.

En la Tabla 2.16 se presentan las energías totales de estos rotámeros y sus propiedades termodinámicas derivadas de su análisis vibracional, mientras que sus diferencias están contenidas en la Tabla 2.17. Los datos de sus geometrías se muestran en la Tabla 2.18.

Tabla 2.16. Energía total (Hartee) y propiedades termodinámicas (Hartee, ue) de los conformeros relevantes del dimetilfosfinoil(metilsulfonil)metano (**21**).

	Etotal	EPC	H	G	S	μ
21-g	-1124.25482	0.15682	-1124.08523	-1124.08523	104.90	1.719
21'-g	-1124.24944	0.15668	-1124.07990	-1124.13016	105.78	1.277
21''-g	-1124.24239	0.15640	-1124.07303	-1124.07303	107.01	3.031
21-a	-1124.25212	0.15671	-1124.08249	-1124.13328	106.89	1.079

EPC: energía de punto cero (Hartee), H: entalpia (Hartee), G: energía libre (Hartee), S: entropía (ue), μ : momento dipolar.

Tabla 2.17. Diferencias energéticas entre los rotámeros del compuesto **21** (kcal/mol y ue).

	E _{rel}	H _{rel}	S _{rel}	G _{rel}
21-g	0.0	0	0	0
21'-g	3.38	3.34	0.88	3.08
21''-g	7.80	7.66	2.11	38.93
21-a	1.69	1.72	1.99	1.12

Tabla 2.18. Datos geométricos relevantes de los conforméros del dimetilfosfinoil(metilsulfonyl)metano.

	21-g	21'-g	21''-g	21-a
C ₃ -S	1.8273	1.8254	1.8296	
C ₃ -P	1.8585	1.8662	1.8705	1.8163
S-C ₁	1.8024	1.8085	1.8109	1.8732
P-O	1.5038	1.5000	1.4957	1.8082
P-C ₆	1.8227	1.8271	1.8264	1.4998
P-C ₇	1.8303	1.8221	1.8341	1.8224
C ₁ -S-C ₃	104.1	104.2	103.8	1.8223
S-C-P	115.5	121.1	119.5	103.5
C-P-O	112.4	109.3	113.1	118.9
C-P-C ₆	105.5	106.7	107.2	118.6
C-P-C ₇	102.4	104.3	101.2	105.4
C-S-C-P	65.4	92.4	94.7	105.4
S-C-P-O	53.3	169.5	84.7	180.0
S-C-P-C ₆	73.2	45.1	43.4	180.0
S-C-P-C ₇	176.4	66.2	152.9	56.0
S ₈ -O	1.4737	1.4757	1.4701	56.0
S ₉ -O	1.4701	1.4693	1.4690	1.4728
O ₈ -S-O ₉	120.1	120.2	120.9	1.4728
C ₃ -S-O ₈	107.2	108.9	109.5	108.4
C ₃ -S-O ₉	106.7	107.4	106.7	108.4
O ₈ -S-C-P	49.4	22.1	19.8	65.9
O ₉ -S-C-P	179.4	153.7	152.2	65.9

Energéticamente, el conformero más estable es 21-g, donde el oxígeno del fosfinoilo apunta hacia los hidrógenos del metilo. El conformero menos estable es el 21''-g, con una diferencia de 7.80 kcal/mol, energía que es muy superior a la energía conformacional del *t*-butilo en el ciclohexano, lo que hace pensar que debe existir una estabilización adicional que cuando gira el grupo fosfinoilo se pierde. El ΔH° mantiene la tendencia que muestra la energía total. Con respecto a la entropía S° , existen más grados de libertad en el conformero 21''-g, y el conformero con menor entropía es 21-g. Es importante resaltar que el conformero 21-a se ubica apenas a 1.69 kcal/mol arriba, por lo que se espera que participe en el equilibrio conformacional en forma importante, y que es el único rotámero *anti*, ya que los otros dos esperados, convergen en éste.

En la Tabla 2.14 se muestran las propiedades de los puntos críticos relevantes del conformero **21-g** y en la Tabla 2.15 se presentan las trayectorias de enlace (ua.) y las distancias geométricas que existen entre los puentes de hidrógeno y en la Figura 2.11 la topología de esta molécula.

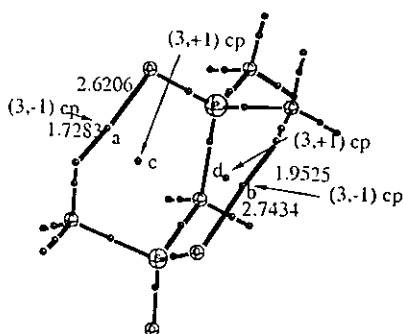


Figura 2.11. Puntos críticos relevantes de enlace y de anillo en **21-g**, los valores de distancia entre el punto crítico y los átomos asociados están en unidades atómicas.

Como se puede observar en la Figura 2.11, se encuentra un punto crítico de enlace (a) entre el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo y uno de los hidrógenos del metilo, y como ya se ha mencionado antes, el encontrar un punto crítico de enlace es condición suficiente para que este enlace exista. Es importante hacer notar que existe otra interacción atractiva entre un hidrógeno de un metilo del fosfinoilo y uno de los oxígenos del azufre, ya que se encontró ahí un punto crítico de enlace (b). Tanto el punto crítico a, como el b, dan origen a dos anillos de seis miembros y por tanto a dos puntos críticos de anillo (c y d, Figura 2.11)

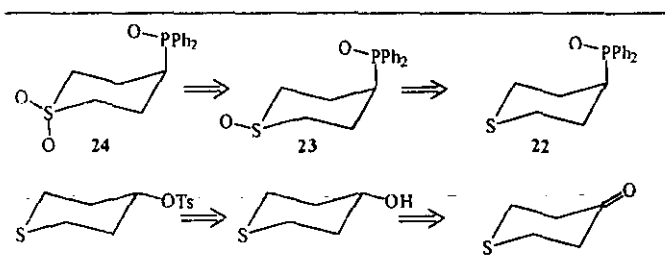
Debido a que los cálculos realizados sobre los compuestos **18** y **19** establecen la preferencia por la disposición ecuatorial en el primero y por la axial en el segundo, y dado a la relevancia del hecho de que en la sulfona no existen formas de transferencia electrónica entre el átomo de azufre

y el de fósforo pues el átomo de azufre carece de pares electrónicos no compartidos, se inició el estudio experimental del 4-difenilfosfinoiltiano (**22**), del 1-oxa-4-difenilfosfinoiltiano (**23**) y del 1,1-dioxa-4-difenilfosfinoiltiano (**24**). Así mismo, también se emprendió el estudio experimental del difenilfosfinoil(metansulfanil)metano (**25**) y del difenilfosfonoil(metilsulfonyl)metano (**26**).

B. Estudio Experimental.

En primer lugar se muestra el análisis retrosintético (Esquema 2.10) para la preparación de los compuestos 4-difenilfosfinoiltiano (**22**) y del 1,1-dioxa-4-difenilfosfinoiltiano (**24**).

El 1,1-dioxa-4-difenilfosfinoiltiano (**24**) se puede obtener en principio, a partir del sulfuro correspondiente **22** mediante su oxidación cuidadosa. El grupo difenilfosfinoilo se puede obtener a partir de la difenilfosfina que se introduce en el sistema heterocíclico mediante el ataque nucleofílico del fósforo de litio correspondiente sobre el tiano con un buen grupo saliente en posición 4 (un tosilato, por ejemplo), el cual se obtiene por reducción y sustitución de la 4-tetrahidrotiopianona, comercialmente accesible.



Esquema 2.10. Análisis retrosintético para la obtención del 1,1-dioxa-4-difenilfosfinoiltiano (**24**).

La reducción con borohidruro de sodio en metanol anhidro a temperatura ambiente de la 4-tetrahidrotiopianona, generó el alcohol correspondiente con un rendimiento del 84%. El

tratamiento con cloruro de tosilo en piridina permitió tosilar el alcohol. Al compuesto tosulado disuelto en THF anhidro se le adicionó el fosfuro de litio de la clorodifenilfosfina, obtenido previamente por metalación directa con litio. El producto de la adición se trató con cloruro de amonio, permitiendo aislar, con un rendimiento de 27.2 % un sólido cristalino incoloro, con punto de fusión 120-121 °C, que fue caracterizado por sus propiedades espectroscópicas (Véase parte experimental). Esta molécula cristalizó apropiadamente, de forma tal que se obtuvieron los estudios de difracción de rayos X que se muestran en las Tablas 2.19-2.24, y en la Figura 2.12 se muestra su estructura cristalina. Se observa que en estado sólido, el grupo difenilfosfinoilo adopta la conformación ecuatorial y que el anillo de tiano es una silla, ligeramente aplanada en la región P-C-C-C, pues el ángulo diedro es de 173.6° (3) y no de 180° como sería de esperarse. En el espectro de RMN ¹H se observa una señal ddd con acoplamientos: *gem* (²J = 13 Hz), *anti* (³J = 12 Hz, con el H_{3,5ax}) y uno *gauche* con el H_{3,5ec} (³J = 2.5 Hz), en 2.71 ppm, asignable a los protones H₂ y H₆ axiales. Una señal ddd con un acoplamiento *gem* (²J = 14 Hz), un acoplamiento *gauche* con los hidrógenos H_{3,5} axiales y ecuatoriales (³J = 3.5 Hz) y un acoplamiento en W con el átomo de fósforo (⁴J = 2.5 Hz), en 2.64 ppm, asignable a los hidrógenos H_{3,5} axiales (³J = 3 Hz) y un acoplamiento *gauche* con los hidrógenos H_{3,5} ecuatoriales (³J = 1.5 Hz), en 2.42 ppm, asignable al protón base del grupo difenilfosfinoilo. Dos señales múltiples con wh/2 = 30 Hz y 20 Hz en 2.03 y 1.86 ppm, asignables a los protones H_{3,5ecuatoriales} y H_{3,5axiales}, respectivamente.

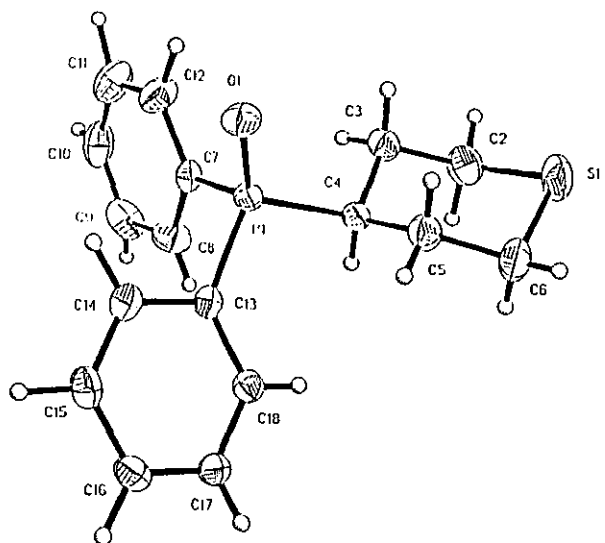


Figura 2.12. Estructura cristalina del 4-difenilfosfinoiltiano (22).

Tabla 2.19. Datos del cristal y refinamiento de la estructura del 4-difenilfosfinoiltiano (22).

Fórmula empírica	$C_{17}H_{19}OPS$
Peso molecular	302.35
Temperatura	293 (2) °K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino	Monoclinico
Grupo espacial	$C2/c$
Dimensiones de la celda unitaria	$a = 30.703 (3) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$ $b = 5.728 (1) \text{ \AA}$ $\beta = 129.62 (1)^\circ$ $c = 23.442 (3) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$
Volumen	$3175.7 (8) \text{ \AA}^3$
Z	8
Densidad (calculada)	1.265 Mg/m^3
Coefficiente de absorción	0.298 mm^{-1}
F(000)	1280
Tamaño del cristal	0.76 x 0.20 x 0.18 mm prisma
Colección de datos para el intervalo θ	1.50 para 25.00°

Indice de intervalos	$0 \leq h \leq 36, 0 \leq k \leq 6, -27 \leq l \leq 21$
Reflexiones colectadas	2854
Reflexiones independientes	2797 ($R_{int} = 0.0274$)
Corrección de absorción	Ninguna
Método de refinamiento	Matriz completa por mínimos-cuadrados en F^2
Datos/restricciones/parámetros	2797 / 0 / 258
Ajuste sobre F^2	1.061
Indices R finales	$R1 = 0.0459, wR2 = 0.1083$
Indices R (todos los datos)	$R1 = 0.0686, wR2 = 0.1208$
Coefficiente de extinción	0.0006 (3)
Diferencia mayor entre pico y valle	0.320 y -0.220 $e\text{\AA}^{-3}$

Tabla 2.20. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalente ($\text{\AA}^{-2} \times 10^3$) para 22. $U(eq)$ se definió como un tercio del trazo del tensor U_{ij} ortogonalizado.

	x	y	z	U (eq)
S ₁	1667 (1)	5387 (3)	4478 (1)	91 (1)
P ₁	1095 (1)	1826 (1)	2183 (1)	33 (1)
O ₁	1196 (1)	-661 (4)	2422 (1)	50 (1)
C ₂	997 (2)	5613 (9)	3588 (2)	69 (1)
C ₃	867 (1)	3715 (6)	3054 (2)	49 (1)
C ₄	1279 (1)	3883 (5)	2896 (2)	37 (1)
C ₅	1892 (1)	3507 (7)	3601 (2)	53 (1)
C ₆	2079 (2)	5417 (11)	4175 (2)	79 (1)
C ₇	360 (1)	2356 (5)	1399 (2)	39 (1)
C ₈	183 (1)	4377 (7)	978 (2)	55 (1)
C ₉	-383 (2)	4665 (8)	372 (2)	65 (1)
C ₁₀	-768 (2)	2989 (9)	202 (2)	70 (1)
C ₁₁	-604 (2)	1014 (8)	623 (2)	73 (1)
C ₁₂	-37 (1)	674 (7)	1220 (2)	58 (1)
C ₁₃	1481 (1)	2709 (5)	1871 (1)	35 (1)
C ₁₄	1507 (1)	1100 (5)	1447 (2)	43 (1)
C ₁₅	1807 (1)	1599 (6)	1207 (2)	48 (1)
C ₁₆	2090 (1)	3699 (6)	1395 (2)	45 (1)
C ₁₇	2065 (1)	5317 (6)	1811 (2)	43 (1)
C ₁₈	1754 (1)	4832 (5)	2042 (2)	40 (1)

Tabla 2.21. Longitudes de enlace (\AA) y ángulos ($^\circ$) para 22.

S ₁ -C ₂	1.795 (5)	S ₁ -C ₆	1.803 (4)
P ₁ -O ₁	1.489 (2)	P ₁ -C ₇	1.809 (3)
P ₁ -C ₄	1.816 (3)	P ₁ -C ₁₁	1.817 (3)
C ₂ -C ₃	1.524 (5)	C ₂ -H _{2A}	1.05 (4)
C ₂ -H _{2B}	1.06 (4)	C ₁ -C ₄	1.531 (4)

Tabla 2.21. (Continuación).

C ₃ -H _{3A}	0.98 (4)	C ₇ -H _{11B}	0.95 (3)
C ₄ -C ₅	1.535 (4)	C ₄ -H ₄	0.93 (3)
C ₅ -C ₆	1.534 (5)	C ₅ -H _{5A}	0.89 (3)
C ₅ -H _{5B}	0.95 (4)	C ₆ -H _{6A}	0.96 (5)
C ₆ -H _{6B}	1.00 (6)	C ₇ -C ₈	1.388 (4)
C ₇ -C ₁₂	1.391 (4)	C ₈ -C ₉	1.384 (5)
C ₈ -H ₈	0.84 (4)	C ₉ -C ₁₀	1.371 (7)
C ₉ -H ₉	0.88 (4)	C ₁₀ -C ₁₁	1.369 (7)
C ₁₀ -H ₁₀	0.81 (4)	C ₁₁ -C ₁₂	1.386 (5)
C ₁₁ -H ₁₁	1.10 (6)	C ₁₂ -H ₁₂	1.06 (4)
C ₁₃ -C ₁₈	1.383 (4)	C ₁₃ -C ₁₄	1.394 (4)
C ₁₄ -C ₁₅	1.381 (4)	C ₁₄ -H ₁₄	0.96 (4)
C ₁₅ -C ₁₆	1.382 (5)	C ₁₅ -H ₁₅	1.02 (4)
C ₁₆ -C ₁₇	1.383 (4)	C ₁₆ -H ₁₆	0.98 (4)
C ₁₇ -C ₁₈	1.392 (4)	C ₁₇ -H ₁₇	0.88 (4)
C ₁₈ -H ₁₈	0.90 (4)		
C ₂ -S ₁ -C ₆	98.4 (2)	O ₁ -P ₁ -C ₇	111.57 (13)
O ₁ -P ₁ -C ₄	113.97 (13)	C ₇ -P ₁ -C ₄	106.28 (13)
O ₁ -P ₁ -C ₁₃	112.66 (13)	C ₇ -P ₁ -C ₁₃	104.87 (12)
C ₄ -P ₁ -C ₁₃	106.87 (13)	C ₃ -C ₂ -S ₁	112.5 (3)
C ₃ -C ₂ -H _{2A}	106 (2)	S ₁ -C ₂ -H _{2A}	111 (2)
C ₃ -C ₂ -H _{2B}	106 (3)	S ₁ -C ₂ -H _{2B}	110 (2)
H _{2A} -C ₂ -H _{2B}	111 (3)	C ₂ -C ₃ -C ₄	111.6 (3)
C ₂ -C ₃ -H _{3A}	111 (2)	C ₄ -C ₃ -H _{3A}	110 (2)
C ₂ -C ₃ -H _{3B}	109 (2)	C ₄ -C ₃ -H _{3B}	108.3 (19)
H _{3A} -C ₃ -H _{3B}	107 (3)	C ₃ -C ₄ -C ₅	111.5 (2)
C ₃ -C ₄ -P ₁	111.2 (2)	C ₅ -C ₄ -P ₁	110.3 (2)
C ₃ -C ₄ -H ₄	106.0 (18)	C ₅ -C ₄ -H ₄	112.0 (18)
P ₁ -C ₄ -H ₄	105.5 (18)	C ₆ -C ₅ -C ₄	111.1 (3)
C ₆ -C ₅ -H _{5A}	110 (2)	C ₄ -C ₅ -H _{5A}	108 (2)
C ₆ -C ₅ -H _{5B}	111 (2)	C ₄ -C ₅ -H _{5B}	111 (2)
H _{5A} -C ₅ -H _{5B}	105 (3)	C ₅ -C ₆ -S ₁	112.0 (3)
C ₅ -C ₆ -H _{6A}	108 (3)	S ₁ -C ₆ -H _{6A}	107 (3)
C ₅ -C ₆ -H _{6B}	111 (3)	S ₁ -C ₆ -H _{6B}	100 (3)
H _{6A} -C ₆ -H _{6B}	118 (4)	C ₈ -C ₇ -C ₁₂	119.6 (3)
C ₈ -C ₇ -P ₁	122.0 (2)	C ₁₂ -C ₇ -P ₁	118.4 (2)
C ₉ -C ₈ -C ₇	119.6 (4)	C ₉ -C ₈ -H ₈	120 (3)
C ₇ -C ₈ -H ₈	120 (3)	C ₁₀ -C ₉ -C ₈	120.1 (4)
C ₁₀ -C ₉ -H ₉	126 (3)	C ₈ -C ₉ -H ₉	113 (3)
C ₁₁ -C ₁₀ -C ₉	121.1 (3)	C ₁₁ -C ₁₀ -H ₁₀	112 (3)
C ₉ -C ₁₀ -H ₁₀	127 (4)	C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	119.5 (4)
C ₁₀ -C ₁₁ -H ₁₁	122 (3)	C ₁₂ -C ₁₁ -H ₁₁	118 (3)
C ₁₁ -C ₁₂ -C ₇	120.1 (4)	C ₁₁ -C ₁₂ -H ₁₂	124 (2)
C ₇ -C ₁₂ -H ₁₂	116 (2)	C ₁₈ -C ₁₃ -C ₁₄	119.2 (3)
C ₁₈ -C ₁₃ -P ₁	124.0 (2)	C ₁₄ -C ₁₃ -P ₁	116.8 (2)

Tabla 2.21. (Continuación).

C ₁₅ -C ₁₄ -C ₁₃	120.6 (3)	C ₁₅ -C ₁₄ -H ₁₄	121 (2)
C ₁₃ -C ₁₄ -H ₁₄	118 (2)	C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₆	119.9 (3)
C ₁₄ -C ₁₅ -H ₁₅	122 (2)	C ₁₆ -C ₁₅ -H ₁₅	118 (2)
C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	120.0 (3)	C ₁₅ -C ₁₆ -H ₁₆	120 (2)
C ₁₇ -C ₁₆ -H ₁₆	120 (2)	C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₈	120.1 (3)
C ₁₆ -C ₁₇ -H ₁₇	119 (2)	C ₁₈ -C ₁₇ -H ₁₇	121 (2)
C ₁₃ -C ₁₈ -C ₁₇	120.1 (3)	C ₁₃ -C ₁₈ -H ₁₈	119 (2)
C ₁₇ -C ₁₈ -H ₁₈	120 (2)		

Tabla 2.22. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) para 22.

El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma:

$$-2\pi^2 [(ha^*)^2 U_{11} + \dots + 2hka^*b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
S ₁	94 (1)	140 (1)	59 (1)	-40 (1)	57 (1)	-41 (1)
P ₁	37 (1)	26 (1)	37 (1)	1 (1)	24 (1)	1 (1)
O ₁	60 (1)	32 (1)	62 (1)	7 (1)	40 (1)	4 (1)
C ₂	87 (3)	76 (3)	68 (2)	-15 (2)	61 (2)	-6 (2)
C ₃	50 (2)	59 (2)	47 (2)	-5 (2)	35 (2)	-5 (2)
C ₄	45 (1)	33 (2)	39 (1)	-1 (1)	29 (1)	-1 (1)
C ₅	44 (2)	70 (2)	42 (2)	-5 (2)	26 (1)	-6 (2)
C ₆	70 (3)	115 (4)	56 (2)	-37 (3)	42 (2)	-40 (3)
C ₇	39 (1)	43 (2)	35 (1)	-5 (1)	23 (1)	0 (1)
C ₈	49 (2)	59 (2)	57 (2)	16 (2)	34 (2)	8 (2)
C ₉	63 (2)	77 (3)	55 (2)	21 (2)	37 (2)	29 (2)
C ₁₀	43 (2)	96 (3)	45 (2)	-17 (2)	16 (2)	7 (2)
C ₁₁	44 (2)	73 (3)	70 (2)	-16 (2)	22 (2)	-10 (2)
C ₁₂	48 (2)	53 (2)	57 (2)	-6 (2)	26 (2)	-11 (2)
C ₁₃	33 (1)	34 (1)	33 (1)	3 (1)	19 (1)	5 (1)
C ₁₄	42 (1)	41 (2)	42 (1)	-6 (1)	25 (1)	-1 (1)
C ₁₅	50 (2)	56 (2)	43 (2)	-6 (2)	31 (1)	5 (2)
C ₁₆	42 (1)	57 (2)	42 (1)	5 (1)	29 (1)	2 (1)
C ₁₇	41 (2)	43 (2)	45 (2)	1 (1)	28 (1)	-3 (1)
C ₁₈	43 (1)	37 (2)	40 (1)	-1 (1)	27 (1)	1 (1)

Tabla 2.23. Coordenadas de los hidrógenos ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{Å}^2 \times 10^3$) de 22.

	x	y	z	U (eq)
H _{2A}	926 (16)	7210 (7)	3330 (2)	65 (11)
H _{2B}	664 (18)	5400 (8)	3640 (2)	89 (14)
H _{3A}	883 (15)	2160 (7)	3240 (19)	54 (10)
H _{3B}	493 (14)	3900 (6)	2599 (19)	48 (9)
H ₄	1224 (12)	5360 (6)	2692 (16)	36 (7)
H _{5A}	2112 (14)	3520 (6)	3475 (18)	52 (9)

Tabla 2.23. (Continuación).

H _{5B}	1941 (17)	2000 (8)	3800 (2)	71 (12)
H _{6A}	2460 (2)	5110 (8)	4600 (2)	84 (14)
H _{6B}	1980 (2)	7010 (10)	3950 (3)	107 (19)
H ₈	418 (17)	5390 (8)	1080 (2)	71 (13)
H ₉	-462 (17)	6090 (8)	180 (2)	65 (12)
H ₁₀	-1107 (18)	3080 (8)	-110 (2)	78 (13)
H ₁₁	-910 (2)	-240 (10)	540 (3)	130 (2)
H ₁₂	123 (17)	-800 (8)	1570 (2)	77 (12)
H ₁₄	1290 (15)	-310 (7)	1300 (2)	61 (10)
H ₁₅	1815 (15)	500 (7)	870 (2)	65 (11)
H ₁₆	2288 (15)	4070 (7)	1200 (2)	65 (11)
H ₁₇	2246 (15)	6650 (7)	1926 (19)	54 (10)
H ₁₈	1751 (15)	5850 (7)	2330 (2)	62 (10)

Tabla 2.24. Angulos de torsión (°) para 22.

C ₆ -S ₁ -C ₂ -C ₃	54.7 (4)
S ₁ -C ₂ -C ₃ -C ₄	-62.3 (4)
C ₂ -C ₃ -C ₄ -C ₅	62.7 (4)
C ₂ -C ₃ -C ₄ -P ₁	-173.6 (3)
O ₁ -P ₁ -C ₄ -C ₃	-69.9 (2)
C ₇ -P ₁ -C ₄ -C ₃	53.4 (2)
C ₁₃ -P ₁ -C ₄ -C ₃	165.0 (2)
O ₁ -P ₁ -C ₄ -C ₅	54.4 (2)
C ₇ -P ₁ -C ₄ -C ₅	177.7 (2)
C ₁₃ -P ₁ -C ₄ -C ₅	-70.7 (2)
C ₃ -C ₄ -C ₅ -C ₆	-62.9 (4)
P ₁ -C ₄ -C ₅ -C ₆	172.9 (3)
C ₄ -C ₅ -C ₆ -S ₁	62.7 (5)
C ₂ -S ₁ -C ₆ -C ₅	-54.9 (4)
O ₁ -P ₁ -C ₇ -C ₈	-165.6 (2)
C ₄ -P ₁ -C ₇ -C ₈	69.6 (3)
C ₁₃ -P ₁ -C ₇ -C ₈	-43.3 (3)
O ₁ -P ₁ -C ₇ -C ₁₂	14.5 (3)
C ₄ -P ₁ -C ₇ -C ₁₂	-110.2 (3)
C ₁₃ -P ₁ -C ₇ -C ₁₂	136.8 (3)
C ₁₂ -C ₇ -C ₈ -C ₉	-1.8 (5)
P ₁ -C ₇ -C ₈ -C ₉	178.4 (3)
C ₇ -C ₈ -C ₉ -C ₁₀	1.5 (5)
C ₈ -C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁	0.2 (6)
C ₉ -C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂	-1.7 (6)
C ₁₀ -C ₁₁ -C ₁₂ -C ₇	1.5 (6)
C ₈ -C ₇ -C ₁₂ -C ₁₁	0.3 (5)
P ₁ -C ₇ -C ₁₂ -C ₁₁	-179.9 (3)
O ₁ -P ₁ -C ₁₃ -C ₁₈	-138.7 (2)

Tabla 2.24. (Continuación).

C ₇ -P ₁ -C ₁₃ -C ₁₈	99.8 (2)
C ₄ -P ₁ -C ₁₃ -C ₁₈	-12.7 (3)
O ₁ -P ₁ -C ₁₃ -C ₁₄	40.0 (3)
C ₇ -P ₁ -C ₁₃ -C ₁₄	-81.5 (2)
C ₄ -P ₁ -C ₁₃ -C ₁₄	165.9 (2)
C ₁₈ -C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	0.8 (4)
P ₁ -C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅	-177.9 (2)
C ₁₃ -C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₆	0.8 (5)
C ₁₄ -C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇	-1.2 (5)
C ₁₅ -C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₈	0.1 (4)
C ₁₄ -C ₁₃ -C ₁₈ -C ₁₇	-2.0 (4)
P ₁ -C ₁₃ -C ₁₈ -C ₁₇	176.7 (2)
C ₁₆ -C ₁₇ -C ₁₈ -C ₁₃	1.6 (4)

La oxidación cuidadosa del 4-difenilfosfinoiltiano permitió obtener el 1-oxo-4-difenilfosfinoiltiano (23) en rendimiento del 60 %. Este compuesto muestra en el espectro de RMN ¹H una señal triple de dobles, con J = 14.0 y 2.0 Hz y una doble de cuartetos con J = 14.0 y 3.0 Hz, asignables a los protones de las posiciones 4, 6 axiales y ecuatoriales, respectivamente, con desplazamientos de 2.76 y 2.58 ppm. En 2.68 aparece una señal múltiple asignable al protón base del grupo difenilfosfinoilo. En 1.98 ppm se tiene una señal compleja con wh/2 = 30 Hz y en 1.81 un multiplete con wh/2 = 45 Hz, asignables a los protones H₃, H₅ ecuatoriales y axiales, respectivamente. (Espectro 1).

En el espectro de RMN ¹³C del 4-difenilfosfinoiltiano (Espectro 2) los átomos de carbono C_{4,6} aparecen como una señal doble en 28.61 ppm con ²J_{C-P} = 14.63 Hz. Si el átomo de oxígeno sobre el azufre en el 1-oxo-4-difenilfosfinoiltiano adoptara la orientación axial, el corrimiento químico de dichos carbonos debería modificarse sustancialmente por efecto de la compresión *γ-gauche* en el espectro de RMN ¹³C de este último. Sin embargo, aparecen también como una señal doble en 28.79 ppm con ²J_{C-P} = 14.50 Hz, lo que implica que no hubo modificación; es decir, no se

observa efecto por compresión γ -*gauche* y por consiguiente la orientación de oxígeno sobre el azufre en el 1-oxo-4-difenilfosfinoiltiano (23) es ecuatorial.

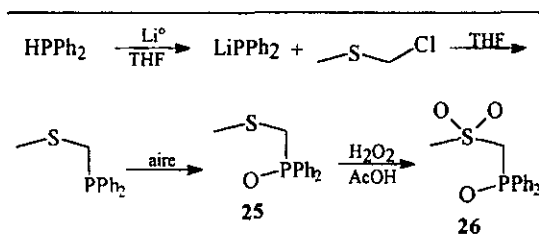
La diferencia entre los corrimientos químicos de los protones de la posición α al átomo de azufre es de $\Delta\delta = 0.18$ ppm, que contrasta con la diferencia en el corrimiento químico geminal de los protones análogos en el sulfuro, cuyo $\Delta\delta = 0.5$ ppm, esta diferencia sólo puede ser atribuida al efecto del grupo difenilfosfinoilo sobre los protones axiales.

Una segunda oxidación permitió aislar el 1,1-dioxo-4-difenilfosfinoiltiano (24) en rendimiento de 30 % el cual se caracterizó por medio de sus propiedades espectroscópicas (véase sección experimental). En esta molécula se observa que los hidrógenos de las posiciones 4 y 6 *syn*-diaxiales aparecen en el espectro de RMN protónica en 2.76 ppm mientras que los hidrógenos 4 y 6 *syn*-diecuatoriales aparecen en 3.45 ppm. El $\Delta\delta = 0.69$ ppm sugiere el poder protector del átomo de oxígeno del grupo difenilfosfinoilo sobre los hidrógenos axiales. Lo que indica que cuando se incrementa la acidez de los hidrógenos α al azufre los puentes de hidrógeno o interacciones atractivas entre el oxígeno del grupo fosfinoilo y estos hidrógenos se hace evidente. Este hecho concuerda con los resultados calculados, en donde se encontraba un punto crítico de enlace entre estas entidades y ahora se pone de manifiesto experimentalmente, por la desprotección magnética que provoca el átomo de oxígeno a los hidrógenos 4,6-*syn*-diaxiales a diferencia de los ecuatoriales (Espectro 3).

Con esta molécula cíclica, se demostró la presencia de interacciones electrostáticas estabilizantes que podrían dar origen a la preferencia axial del grupo difenilfosfinoilo. Ahora bien, con estos resultados y con los resultados teóricos del compuesto de cadena abierta, se decidió preparar el difenilfosfinoil(metansulfanil)metano (25) y el difenilfosfinoil(metilsulfonil)metano (26);

mediante la adición nucleofílica del fósforo de litio al éter clorometiltiometílico y posterior oxidación con peróxido de hidrógeno, como se muestra en el Esquema 2.11.

La preparación del difenilfosfinoil(metansulfanil)metano se efectuó en THF anhidro, siendo imposible aislar la fosfina ya que el átomo de fósforo es muy sensible al aire y se oxida durante el trabajo de extracción de la reacción para obtener **25**. Después de recristalización de benceno, se obtuvo un polvo incoloro, p.f. 171-173 °C. La elucidación de este compuesto se realizó con las técnicas espectroscópicas conocidas y ésta se muestra en la sección experimental.



Esquema 2.11.

En RMN de ^{31}P se observa en el espectro desacoplado una señal en 29.76 ppm, apropiada para el fósforo del grupo fosfinoilo. Mientras que en el estudio de RMN de temperatura variable no fue posible observar descoalescencia hasta -90 °C, hecho que es normal en sistemas tan flexibles como el que nos ocupa. Como referencia la temperatura de descoalescencia del 2-difenil-1,3-ditiano es aproximadamente de -60 °C.^{99b}

Con la finalidad de incrementar la acidez de los protones del grupo metilo y hacer más intensa la interacción tipo puente de hidrógeno $\text{CH}_3\text{-O-P}$, se intentó con éxito la oxidación del átomo de azufre a la sulfona, obteniéndose un polvo blanco, con p.f. 277-279 °C (**26**, Esquema 2.11)

El espectro de RMN de ^1H de este compuesto es poco común, ya que se observa una señal con forma de triplete centrada en 3.26 ppm, con $^4J_{\text{H-P}} = 0.9$ Hz, una señal doble de cuartetos centrada

en 4.51 ppm, $^3J_{H-P} = 8.70$ Hz y una $^4J_{H-H} = 0.9$ Hz, acoplamientos sumamente importantes y que su existencia implica la rigidez de la molécula (disminución considerable de la dinámica de giro libre) y, por lo tanto, se propone la existencia física del puente de hidrógeno (Espectro 4). En ^{31}P RMN, la señal simple aparece en 21.20 ppm.

Debido a que existe la posibilidad de que la multiplicidad observada se debiera a otro tipo de acoplamientos, ésta se discriminó mediante una serie de experimentos. El espectro COSY muestra sólo picos de cruce entre el metileno y el grupo metilo (Espectro 5), al efectuar la irradiación selectiva del grupo metilo en 3.31 ppm, la señal con multiplicidad de doble de cuartetos se simplifica a un doblete, (Espectro 6), y el espectro de correlación heteronuclear P-H demuestra que el átomo de fósforo sólo está acoplado con el metileno y con los carbonos *ipso* de los anillos aromáticos (Espectro 7).

Es importante resaltar que, de los cálculos teóricos realizados, el único rotámero *anti* que es un mínimo corresponde a 21-*a* del Esquema 2.9. Los intentos por determinar otros rotámeros llevaron siempre a 21-*a*. En este rotámero los átomos de hidrógeno del metilo y el metileno no mantienen un arreglo en *W*, por lo que no se pueden acoplar, y restringe a que sea el rotámero 21-*g* el favorecido debido a la elevada energía de los otros dos confórmeros *gauche*.

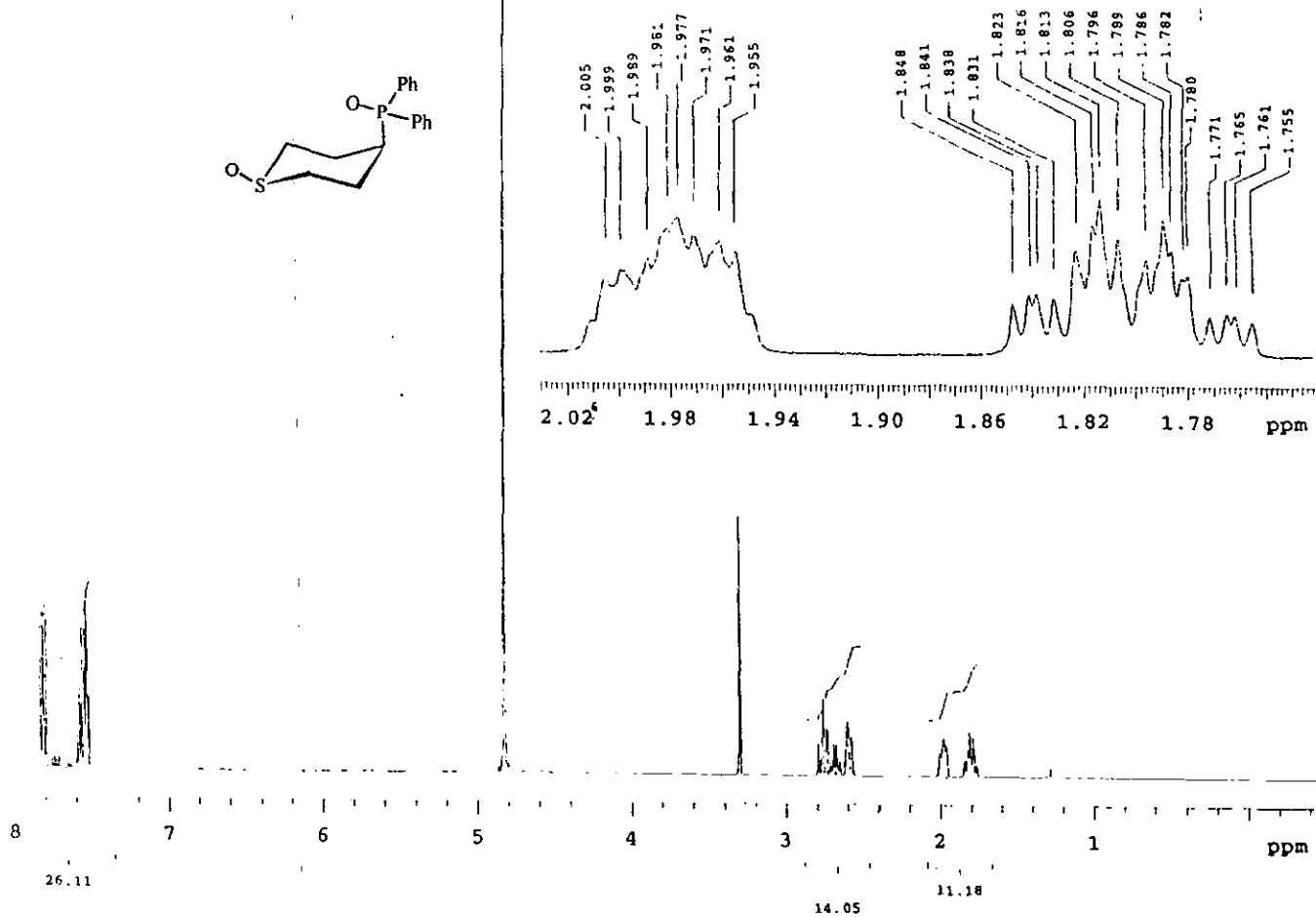
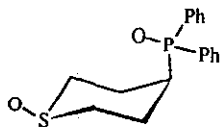
Debido a la naturaleza electrostática de esta interacción, el efecto del disolvente debe ser importante. En acetona deuterada, no se observa cambio alguno en el espectro, incluso a 55 °C (Espectro 8), pero si se añade una gota de agua deuterada en el tubo, el espectro cambia notablemente. La señal doble de cuartetos aparece en 4.59 ppm y el metilo aparece en 3.22 ppm. Además, se puede observar la pérdida de resolución de las señales (Espectro 9). En metanol deuterado el espectro es totalmente diferente, dando evidencia de descomposición, donde aparece un singulete en 3.21 ppm y un quinteto en 3.30 ppm (Espectro 10). En dimetilsulfóxido deuterado

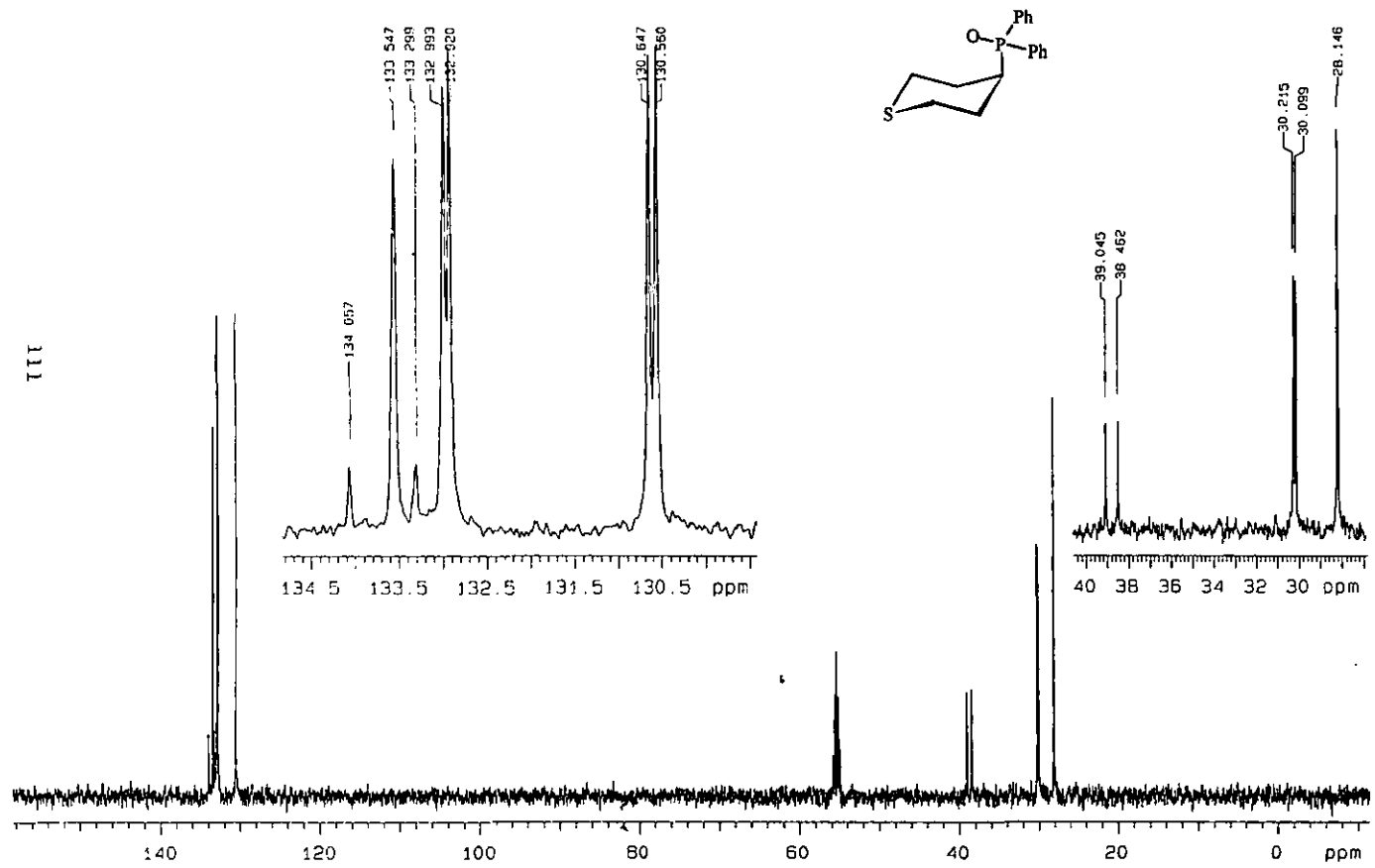
el doblete se desplaza a 5.35 ppm, mientras que el metilo aparece como un doble en 3.66 ppm (Espectro 11). En 1,1,2,2-tetracloroetano hay cierta pérdida de resolución pero se aprecia el acoplamiento observado, un doblete para el metilo y un doble ancho para el metileno (Espectro 12). Este patrón se observa incluso a 90 °C (Espectro 13).

Se efectuó un experimento de baja temperatura en acetona deuterada de 26, observándose a 10 °C una señal doble con acoplamientos adicionales en 4.57 ppm, y una señal doble en 3.27. Junto a la primera señal aparece una señal ancha en 4.55 ppm. Es importante destacar que ésta señal es una impureza, ya que puede generar problemas en la interpretación más adelante (Espectro 14). A 0 °C (Espectro 15) se mantiene el patrón de acoplamiento, pero este patrón se pierde a partir de -10 °C (Espectro 16), se observa un singulete y un doblete. Esto puede deberse a la pérdida de resolución del equipo por efecto de la temperatura, pues la interacción electrostática debe ser más fuerte a baja temperatura debido a la menor movilidad de la molécula. A -90 °C la señal doble aparece en 4.96 ppm y el singulete en 3.36 ppm (Espectro 17). Lo que es notable es que no hay descoalescencia, indicativo de que hay un solo conformero a lo largo de todo el proceso.

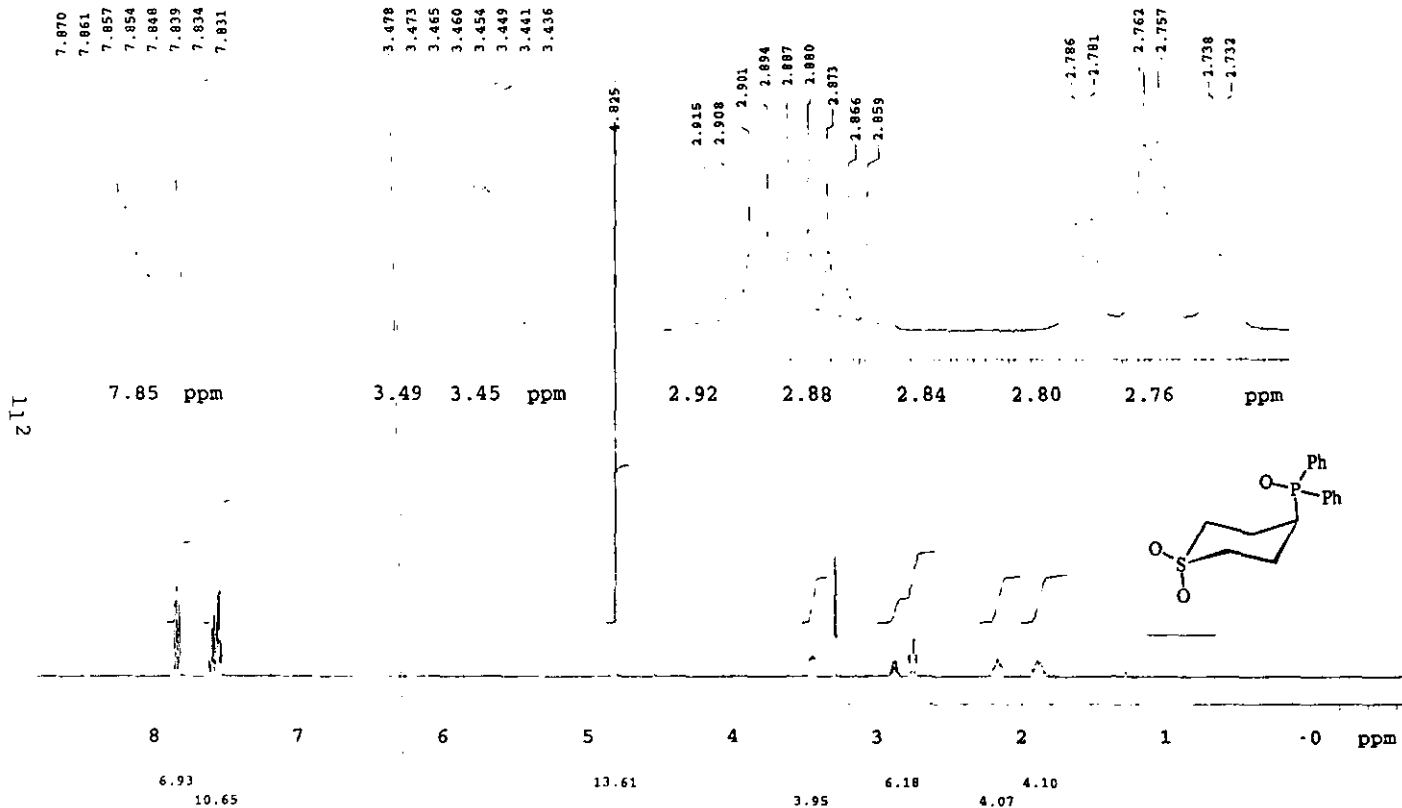
Este hecho fue crucial para determinar la presencia de estas interacciones atractivas (o puentes de hidrógeno) ya que al incrementar la temperatura se incrementa sustancialmente el proceso dinámico y se pierde la rigidez mostrada en un principio.

Esto concuerda con los resultados calculados, ya que mediante la Teoría de Átomos en Moléculas se encontraron los puntos críticos de anillo y enlace que ya se discutieron anteriormente.



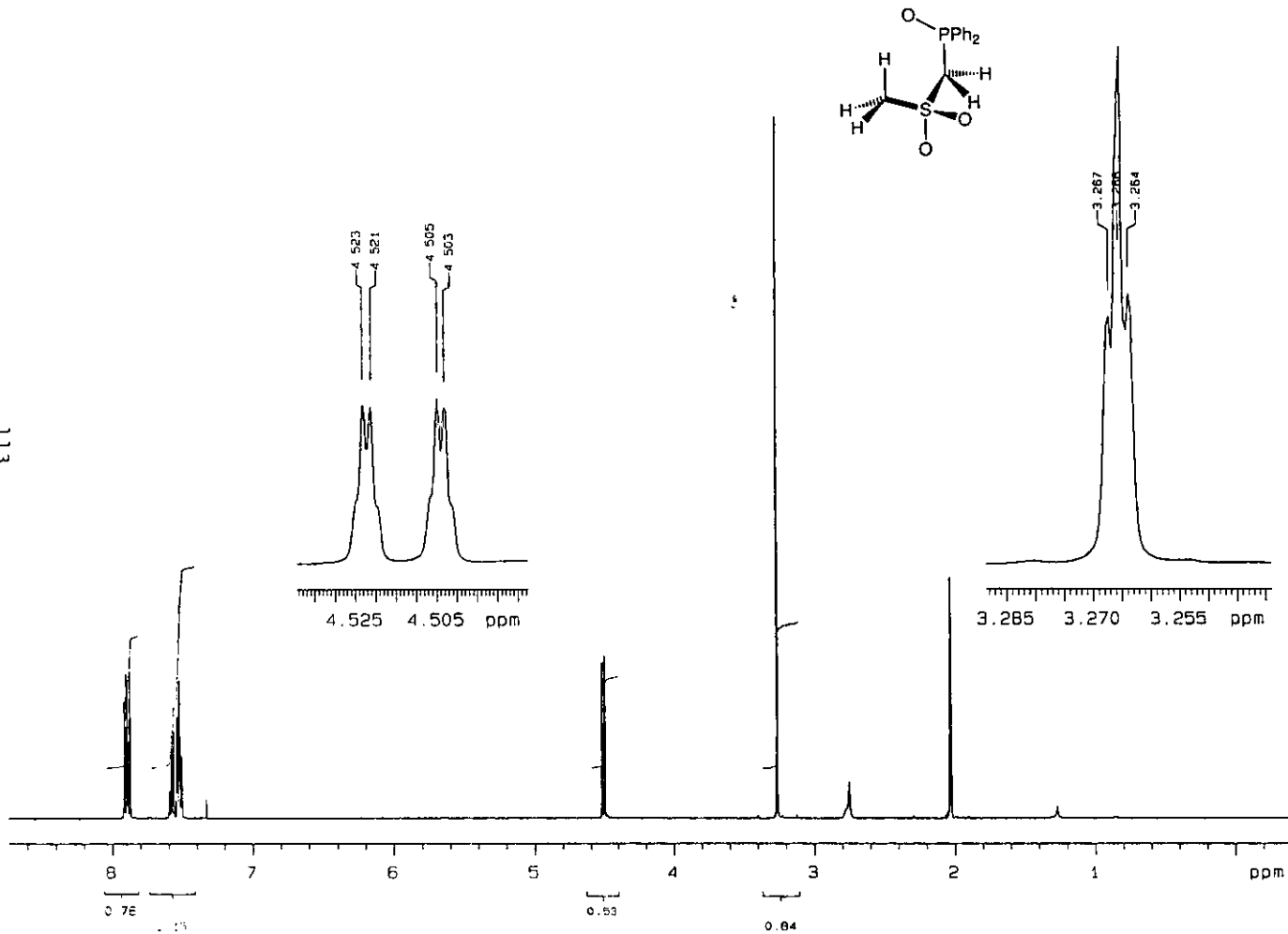


Espectro 2



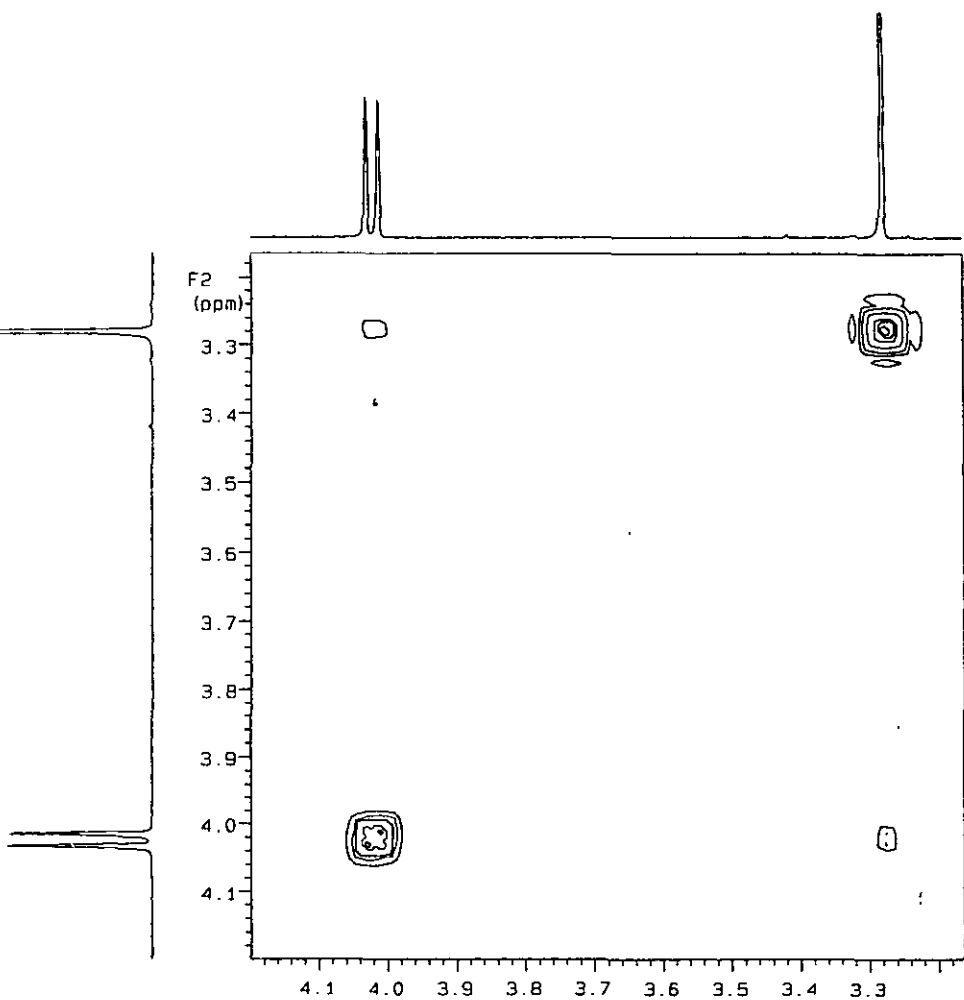
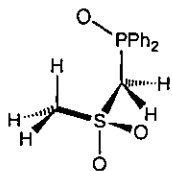
Espectro 3

113



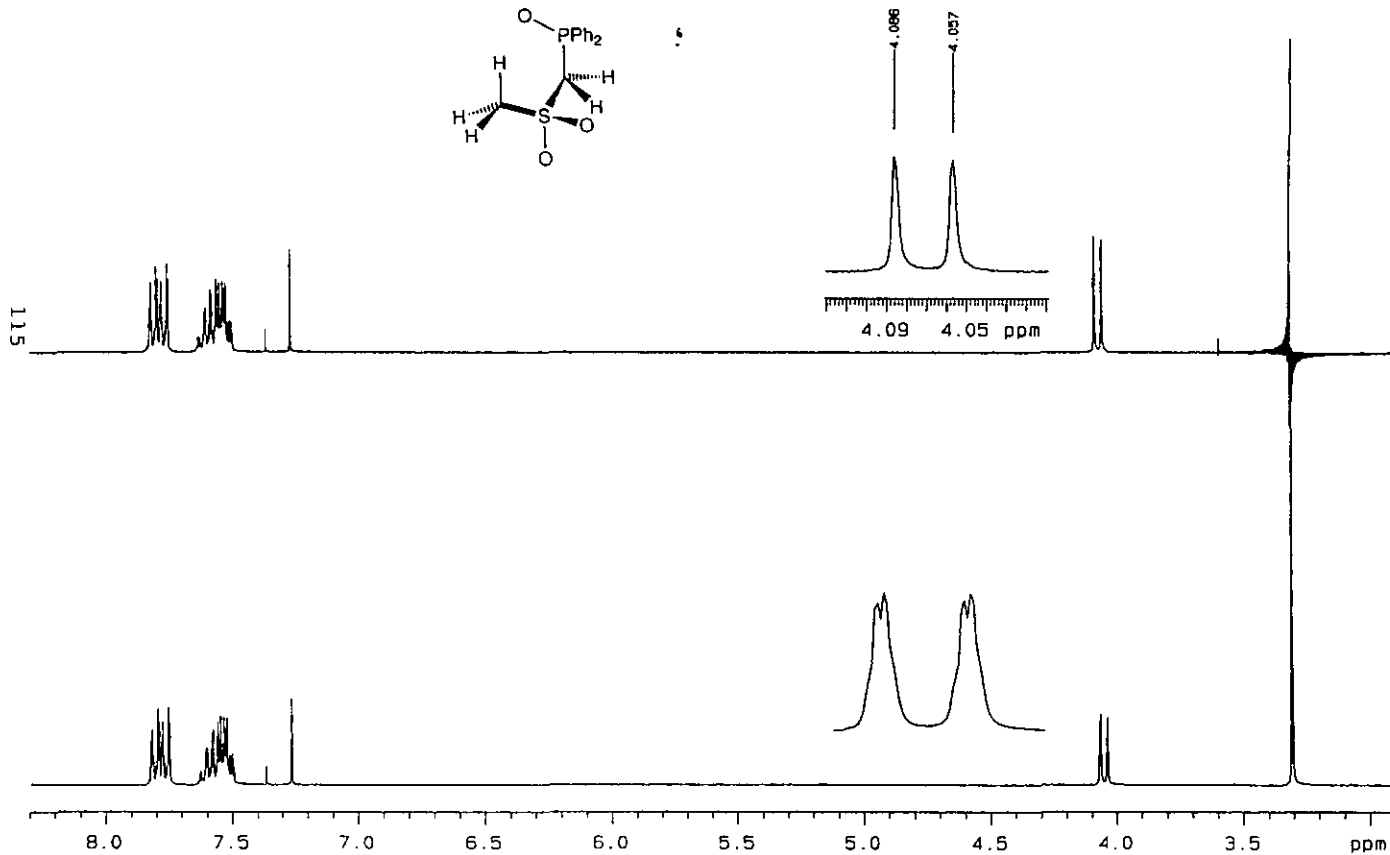
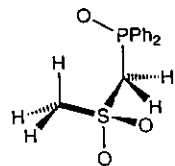
Espectro 4.

114



Espectro 5.

F1 (ppm)



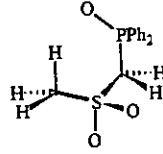
Espectro 6.

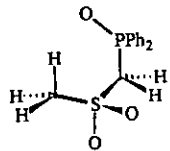
Y : parts per Million : 1H

(Millions)

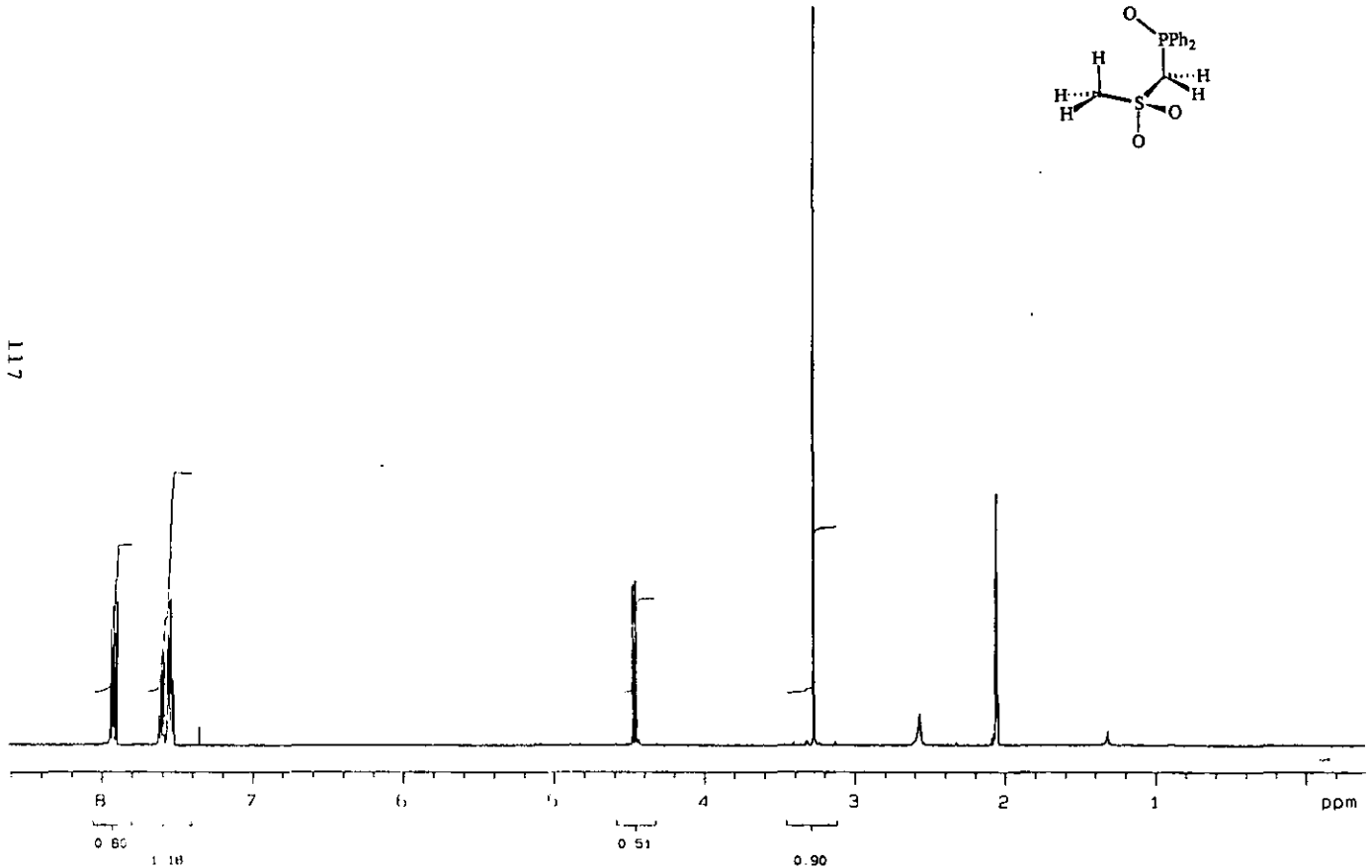
8.0 7.0 6.0 5.0 4.0 3.0 2.0 0 20.0 40.0 60.0

31.2 30.8 30.0 28.0 27.0 26.0 25.0 24.0 23.0 22.0 21.0 20.0 19.0 18.0 17.0 16.0 15.0 14.0 13.0 12.0 11.0 10.0 9.0 0 20.0 40.0 60.0

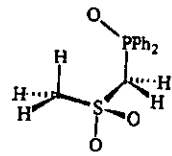
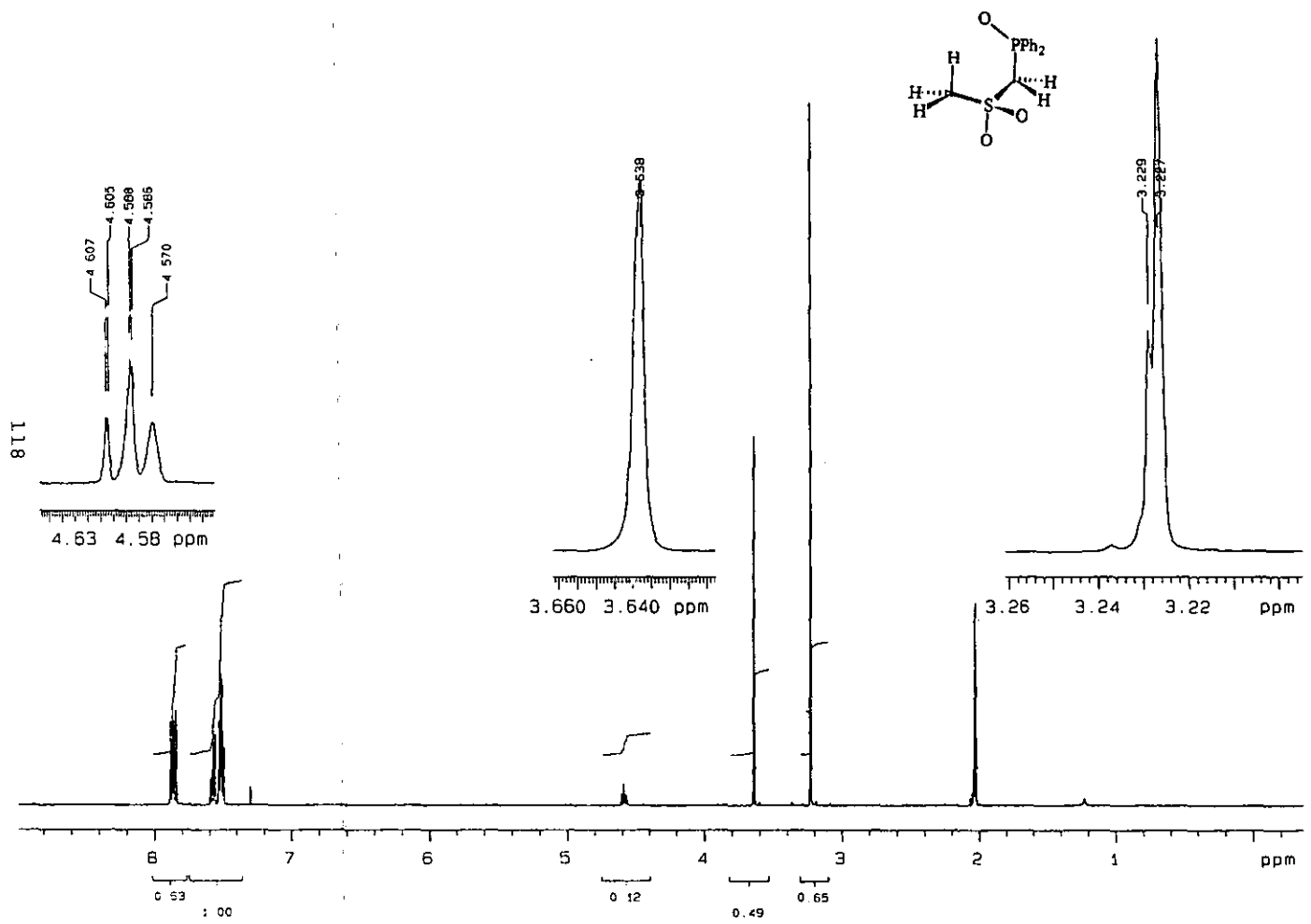




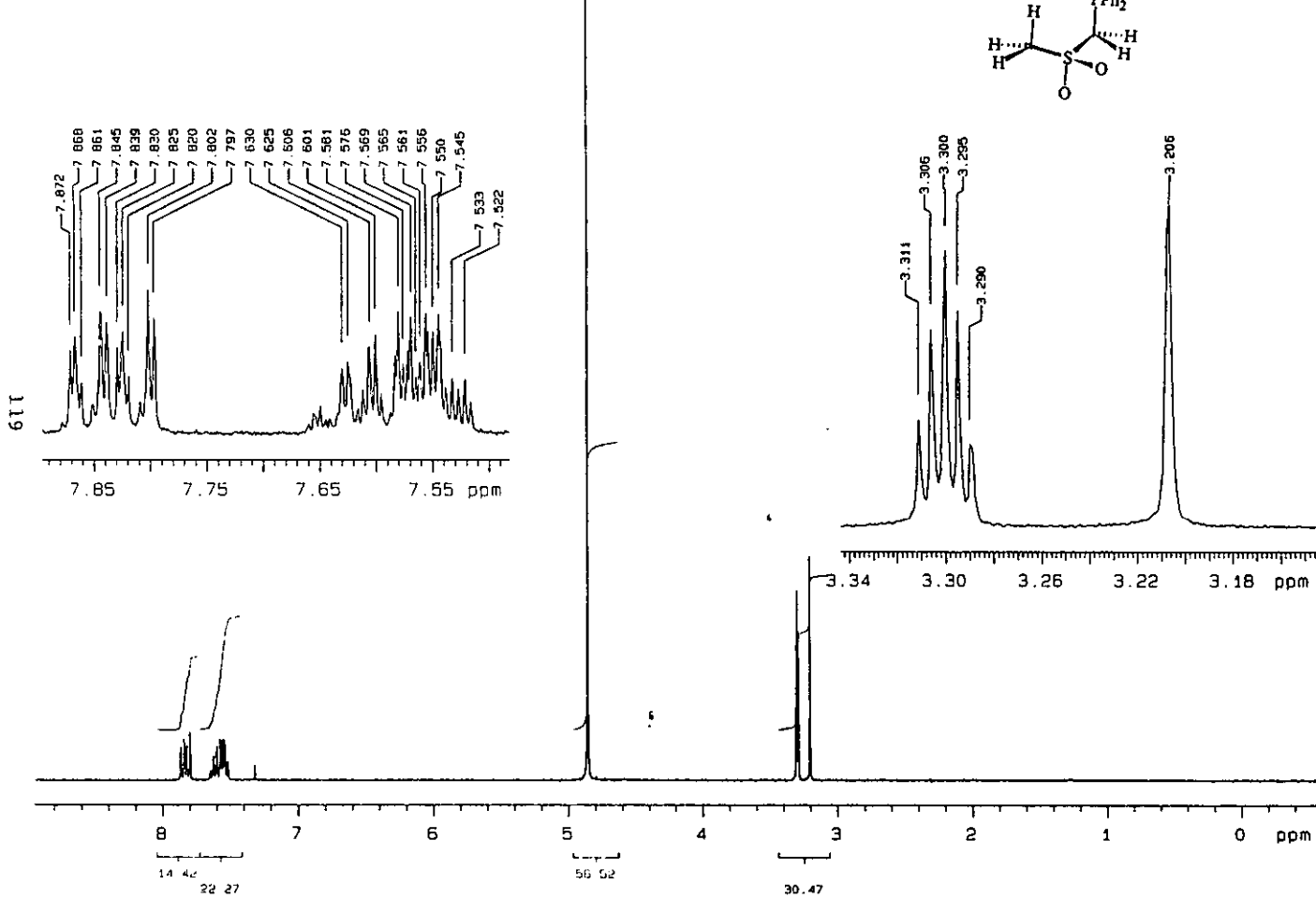
117



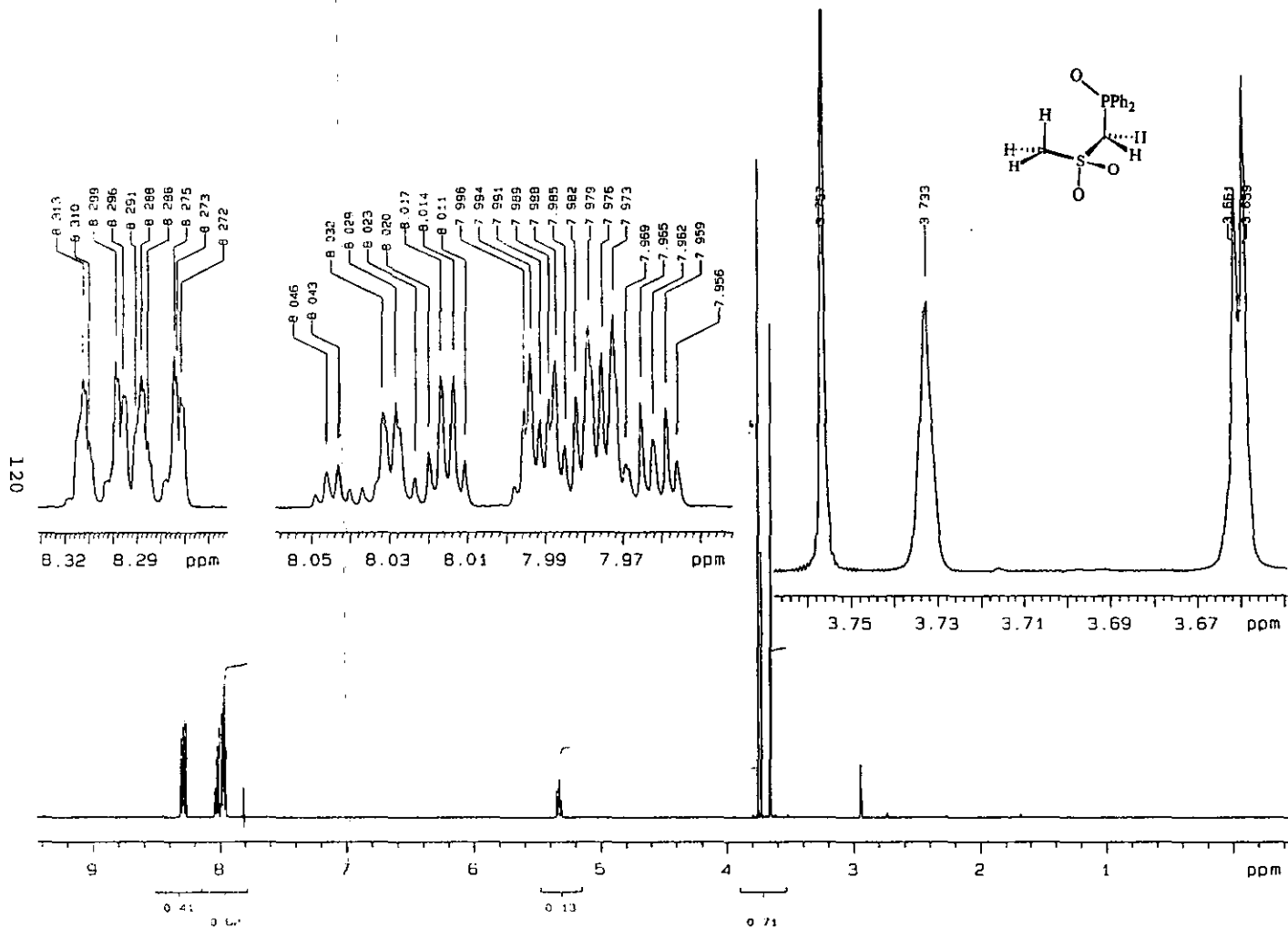
Espectro 8.



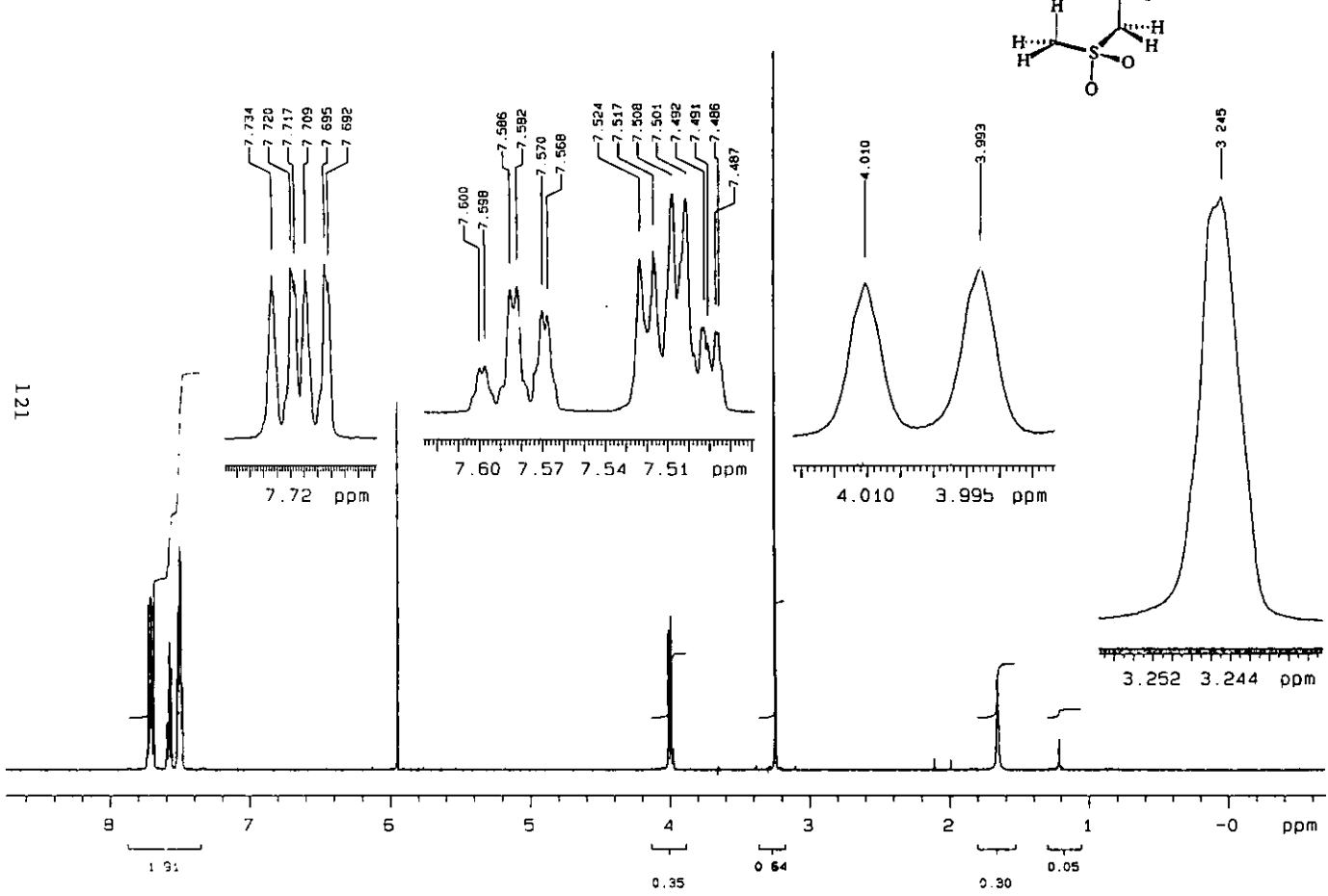
Espectro 9.



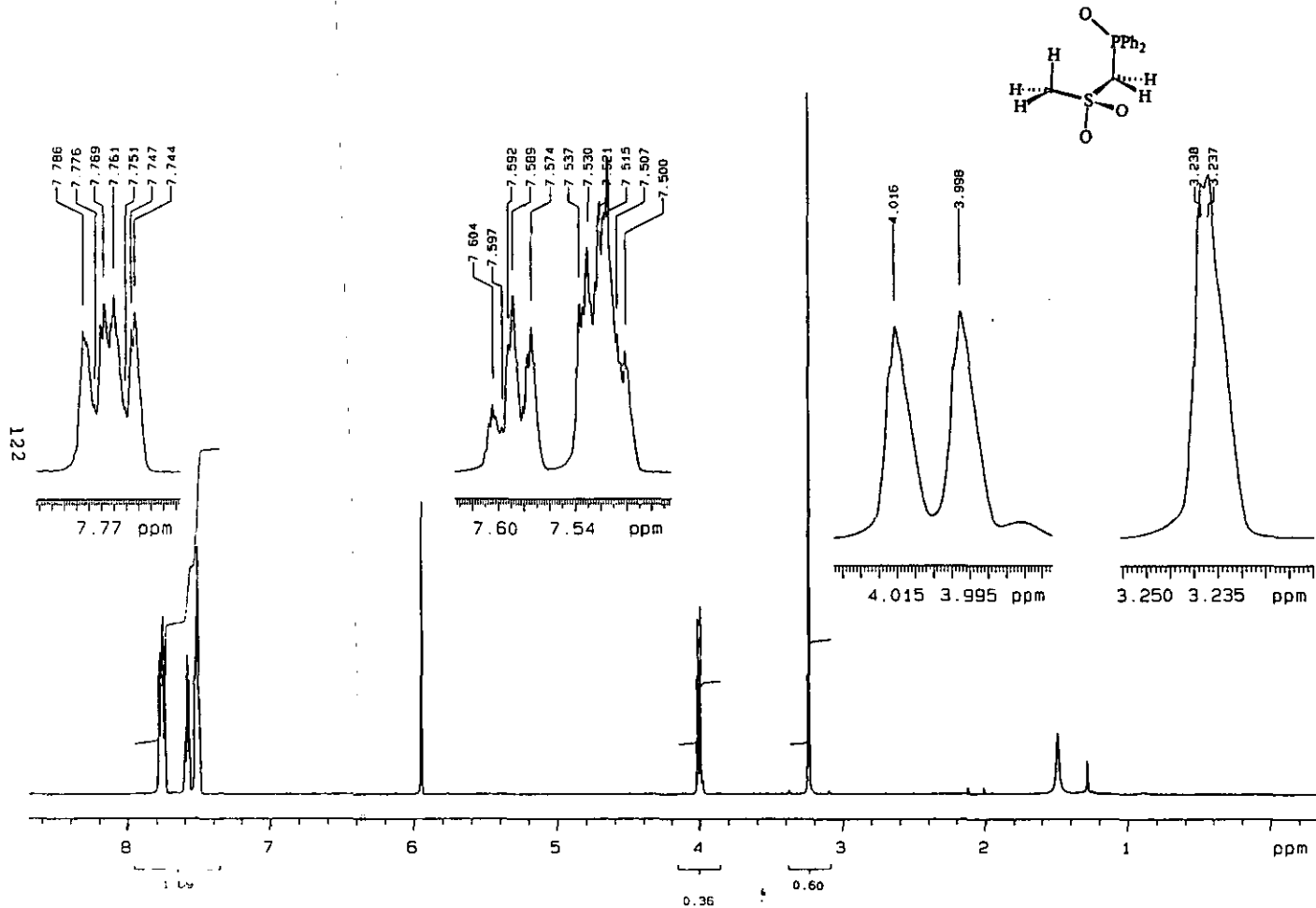
Espectro 10.



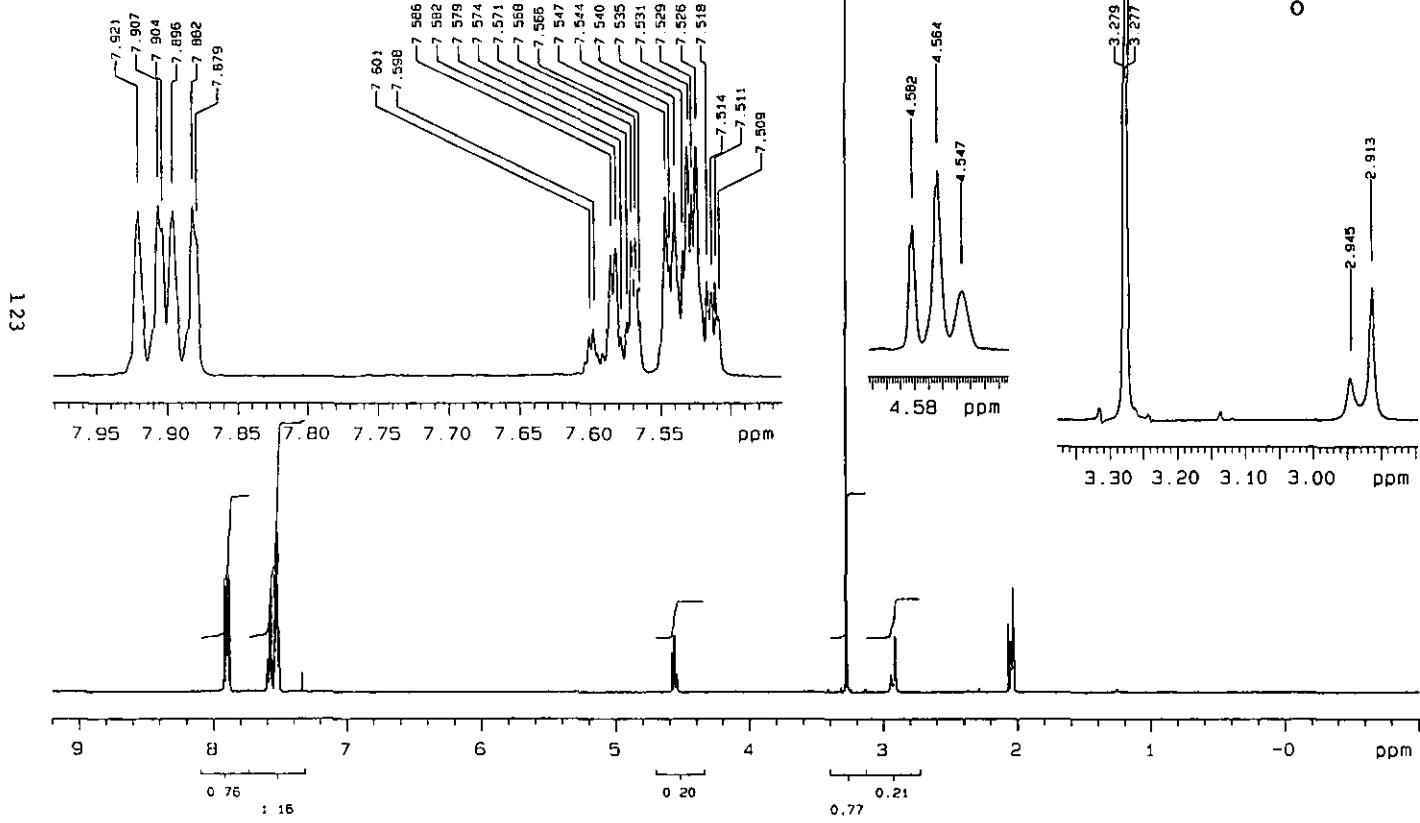
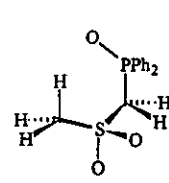
Espectro 11.



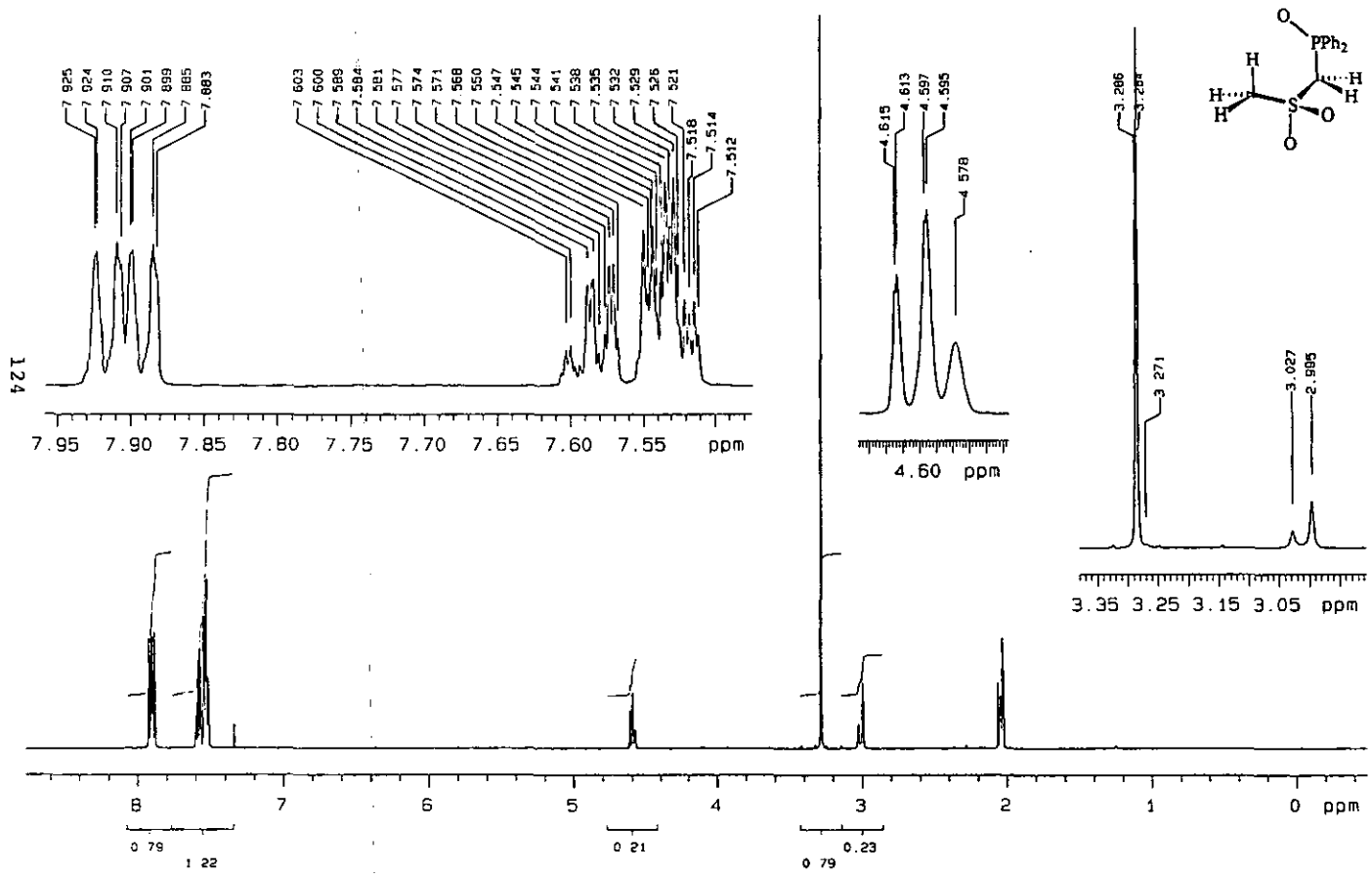
Espectro 12.



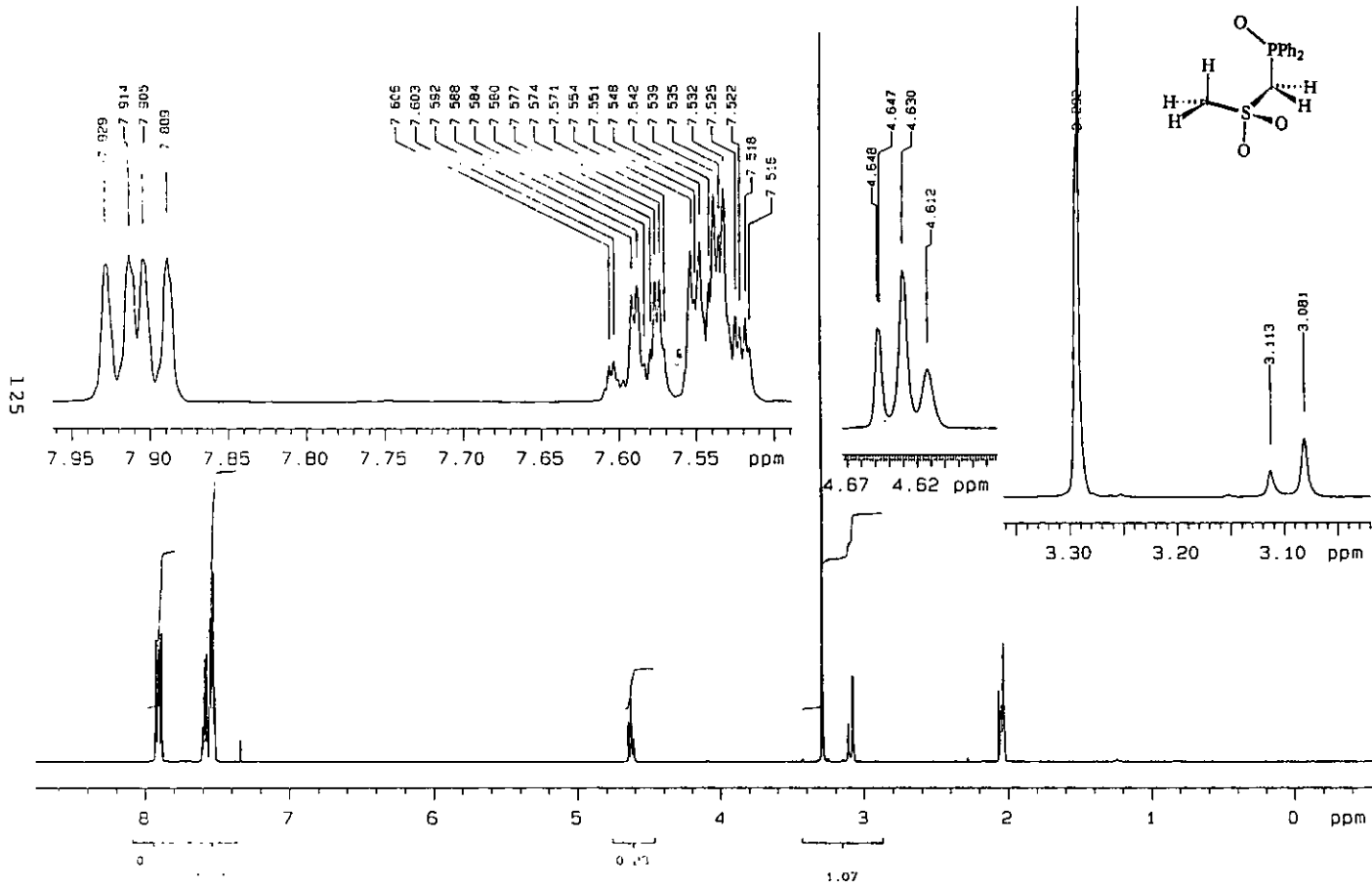
Espectro 13.



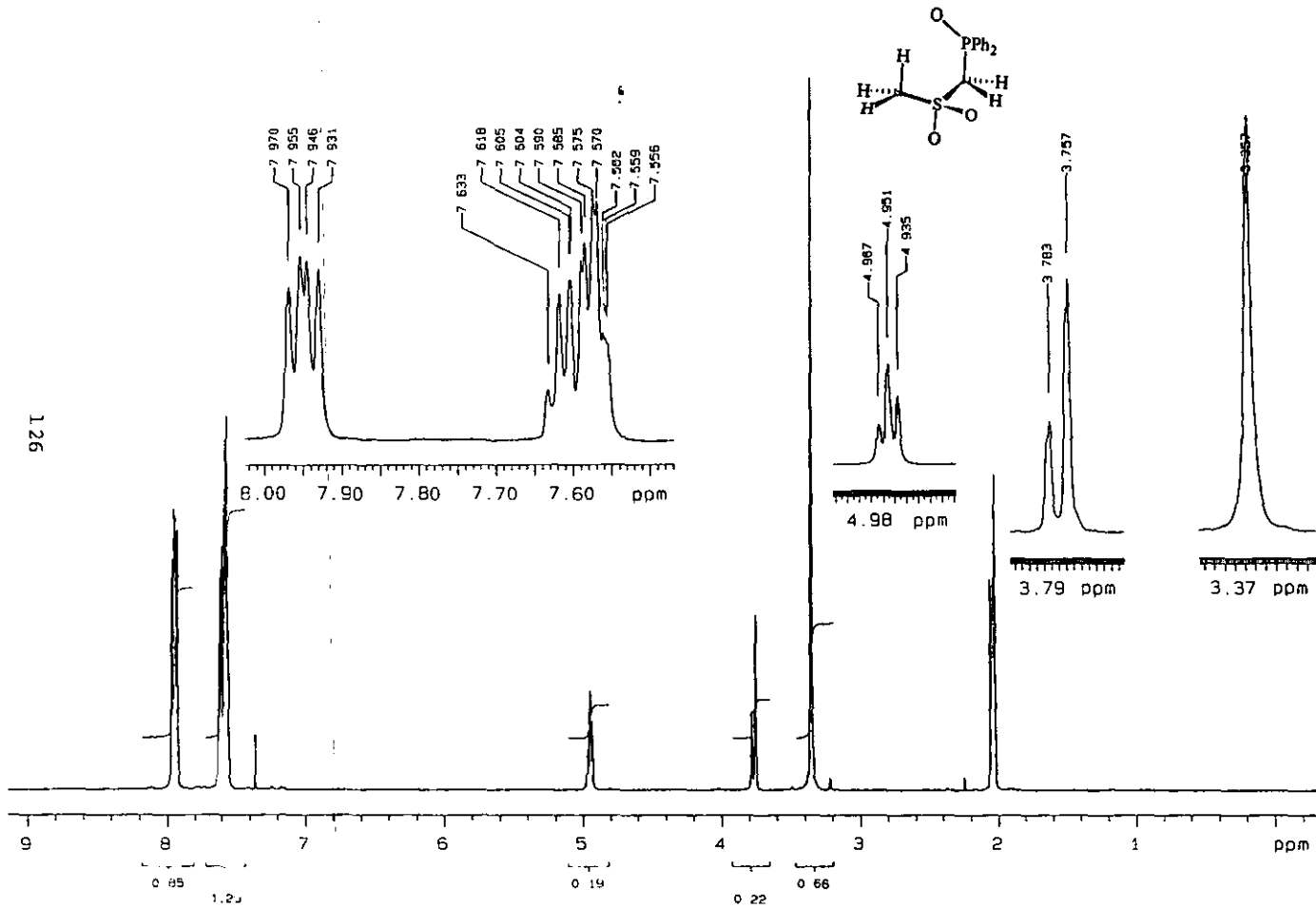
Espectro 14.



Espectro 15.



Espectro 16.



Espectro 17.

Para establecer el origen de esta multiplicidad observada se efectuaron los cálculos de los corrimientos químicos de ^1H , ^{13}C , ^{18}O y ^{31}P de los seis rotámeros del dimetilfosfinoil(metansulfonil)metano a nivel BP/IGLOIII//Becke3LYP/6-31G(d,p) empleando "the sum-over-states density functional perturbation theory (SOS-DFTPT)" ya descrita en el primer capítulo de esta disertación, con la finalidad de determinar las constantes de acoplamiento relevantes y establecer el origen del acoplamiento inesperado en el dimetilfosfinoil(metansulfonil)metano. En la Tabla 2.25 se incluyen los corrimientos químicos referidos para los diversos rotámeros del compuesto **20**. Como se puede observar, el protón más próximo al átomo de oxígeno en el conformero **20-g** (Ha en el Esquema 2.8) muestra un corrimiento de 3.9 ppm, 1.7 ppm a campo bajo respecto al promedio de los protones que mantienen la misma estereoquímica en el resto de los rotámeros (Ha en **20'-g**, **20''-g**, **20-a**, **20'-a**, **20''-a**) que es de 2.2 ppm. Si se considera el valor promedio del corrimiento químico de todos los rotámeros que no mantienen proximidad con el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo, el corrimiento promedio es $\delta = 2.06$ y el $\Delta\delta = 1.8$ ppm. Este hecho demuestra el efecto del grupo fosfinoilo y justifica la observación experimental que llevo al descubrimiento del efecto anomérico en el 2-difenilfosfinoil-1,3-ditiano.⁸⁶ Si se considera el giro libre del grupo metilo, su corrimiento observado debe corresponder al promedio de los corrimientos químicos de cada protón, esto es 2.5 ppm, notablemente diferente al del grupo metilo en el resto de los rotámeros. Este valor se puede comparar con el experimental. De acuerdo con los cálculos de energía, son tres los rotámeros los que se pueden considerar como más abundantes, **20-g**, **20'-g** y **20'-a** que de encontrarse en relación 3:1:1, llevarían a un corrimiento químico observado de 2.36 ppm. El corrimiento experimental es de 2.2 ppm. Este resultado permite establecer que el conformero *gauche* es preferido respecto al conformero *axial*.

El corrimiento químico del grupo metileno determinado experimentalmente es 3.2 ppm, que es notablemente diferente al determinado en forma computacional. Este hecho se debe a la sustitución de los grupos fenilo por grupos metilo, que ocasiona un cambio notable en el ambiente magnético molecular, que por su proximidad afecta notablemente al metileno y no tanto al metilo.

Tabla 2.25. Corrimientos químicos* del dimetilfosfinoil(metansulfanil)metano. Calculados a nivel BP/IGLOIII//Becke3LYP/6-31G(d,p). (Véase Esquema 2.8 para numeración).

átomo	20-g	20'-g	20''-g	20-a	20'-a	20''-a
C ₁	24.0	26.2	26.6	25.4	26.0	25.9
C ₃	44.4	46.2	49.2	51.2	47.5	51.4
P	13.2	20.4	8.3	5.9	8.6	4.5
C ₆	17.3	18.1	17.6	19.9	19.9	19.5
C ₇	21.6	17.3	45.7	21.8	20.1	22.2
O ₅	115.5	124.9	111.1	116.2	126.6	114.7
H _a	3.9	2.3	2.3	2.0	2.2	2.1
H _b	1.6	1.9	1.9	2.1	2.1	2.0
H _c	2.1	2.1	2.1	2.1	2.2	2.0
mean	2.5	2.1	2.1	2.1	2.2	2.0
H _d	2.2	2.7	3.0	2.4	2.8	2.4
H _e	2.7	2.2	2.1	3.3	2.8	3.3
mean	2.5	2.5	2.6	2.9	2.8	2.9

*Valores de referencia calculados con el mismo nivel de teoría a partir de TMS, H₂O, H₃PO₄: C = 179.2, H = 31.3, O = 319.1, P = 287.2

La predicción del corrimiento químico de ¹³C está muy lejos de ser satisfactoria. El efecto de la sustitución debe ser muy importante. En este caso el efecto de compresión *γ-gauche*, que es notablemente menor del metilo frente al fenilo puede ser el origen de la diferencia incluso en la predicción del corrimiento del grupo metilo; sin embargo, resulta muy interesante el destacar que cuando el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo apunta hacia el metilo el átomo de carbono C₁

se desplaza a campo alto. Un efecto similar se observa en C₃, cuyo corrimiento es más intenso para el conformero 20-g, pero que también es significativo para el resto de los conformeros *gauche*.

Es interesante también el comportamiento del átomo de fósforo en los diferentes rotámeros, pues sufre un notorio corrimiento a campo bajo en los conformeros 20-g y 20'-g. La posible interacción tipo puente de hidrógeno en el conformero 20-g podría explicarlo, y una interacción estereoelectrónica de tipo n_O → σ*_{P-C3} podría ser la responsable del efecto sobre el conformero 20'-g, pues ambas aumentarían la carga positiva sobre el átomo de fósforo.

El punto crucial de esta discusión son las constantes de acoplamiento H-H. Las constantes de acoplamiento *geminales* del grupo metilo son de 7 y 10 Hz aproximadamente (Tabla 2.26), considerando un promedio del valor de la constante en función del punto de perturbación, cuyo efecto se discutió en el Capítulo 1.

Tabla 2.26. Constantes de acoplamiento ²J_{H-H}, ³J_{H-H}, ^XJ_{H-O} y ^XJ_{H-P} de los rotámeros relevantes del dimetilfosfinoil(metansulfanil)metano determinados a nivel BP/IGLOIII//Becke3LYP/6-31G(d,p).* (Véase Esquema 2.8 para numeración).

			CF	PSO	DSO	Total	
20-g	Ha	Hc	-6.62 (-8.72)	2.48(2.48)	-2.24(-2.24)	-6.39(-8.48)	
		Ha	-8.80(-11.91)	2.56(2.56)	-2.33(-2.33)	-8.57(-11.68)	
		He	0.19(0.11)	-0.42(-0.42)	0.41(0.41)	0.18(0.10)	
		Hd	0.43(0.35)	1.37(1.37)	-1.48(-1.48)	-0.54(0.23)	
		O	0.90	0.47	-0.39	0.98	
		P	3.23	-0.64	0.37	2.96	
		Hc	Hb	-8.65(-11.19)	2.65(2.65)	-2.41(-2.41)	-8.41(-10.95)
	He		0.77(0.67)	-1.51(-1.51)	1.61(1.61)	0.87(0.77)	
		Hd	-0.27(-1.75)	1.06(1.06)	-1.15(-1.15)	-0.36(-1.83)	
		O	0.28	0.0	-0.02	0.26	
	P	2.53	0.03	-0.11	2.46		
11b	He	Hc	-0.27(-0.34)	1.24(1.24)	-1.30(-1.30)	-0.34(-0.40)	
		Hd	1.81(-1.72)	1.71(1.71)	-1.83(-1.83)	1.69(-1.84)	
	O	-0.22	-0.07	0.05	-0.24		

Tabla 2.26. (Continuación).

		P	-0.74	0.24	-0.33	-0.83
	He	Hd	-13.36(-13.39)	1.75(1.75)	-1.39(-1.39)	-13.00(-13.03)
		O	0.13	-0.10	0.05	0.08
		P	0.56	-0.50	0.19	0.25
	Hd	O	-1.20	-0.16	0.32	-0.93
		P	6.88	-0.45	0.16	6.60
20'-g	Ha	Hc	-7.18(-7.12)	2.61(2.61)	-2.37(-2.37)	-6.94(-6.88)
		Hb	-11.68(-11.64)	2.57(2.57)	-2.34(-2.34)	-11.45(-11.42)
		He	-0.14(-0.28)	-0.69(-0.69)	0.72(0.72)	-0.11(-0.25)
		Hd	-0.32(-0.37)	1.38(1.38)	-1.48(-1.48)	-0.42(-0.47)
		O	-0.11	-0.06	0.09	-0.08
		P	3.97	-0.26	0.23	3.93
	He	Hb	0.03(0.18)	1.17(1.17)	-1.22(-1.22)	-0.02(0.14)
		Hc	0.11(0.21)	-1.86(-1.86)	2.00(2.00)	0.25(0.35)
		Hd	-14.55(-14.29)	1.63(1.63)	-1.28(-1.28)	-14.20(13.94)
		O	0.0	0.02	0.0	0.02
		P	-2.74	-0.49	0.19	-3.03
	Hb	Hc	-11.97(-12.29)	2.65(2.65)	-2.44(-2.44)	-11.75(-12.07)
		Hd	1.50(1.41)	1.59(1.59)	-1.70(-1.70)	1.38(1.29)
		O	-0.11	-0.14	0.16	-0.09
		P	0.58	0.30	-0.33	0.56
	Hc	Hd	0.15(0.0)	0.64(0.64)	-0.71(-0.71)	0.08(-0.07)
		O	0.01	-0.07	0.08	0.03
		P	1.81	0.07	-0.11	1.77
	Hd	O	0.01	-0.03	0.03	0.01
		P	-2.28	-0.49	0.21	-2.57
20"-g	Ha	Hb	-12.02(-12.03)	2.56(2.56)	-2.33(-2.33)	-11.79(-11.81)
		Hc	-6.60(-6.86)	2.62(2.62)	-0.38(-2.38)	-6.36(-6.62)
		Hd	-0.49(-0.41)	1.37(1.37)	-1.47(-1.47)	-0.59(-0.51)
		He	-0.05(-0.19)	-0.78(-0.78)	0.82(0.82)	-0.01(-0.16)
		O	-0.05	-0.10	0.10	-0.05
		P	2.35	-0.24	0.21	2.33
	Hb	Hc	-11.89(-12.15)	2.65(2.65)	-2.43(-2.43)	-11.67(-11.93)
		Hd	1.27(1.19)	1.58(1.58)	-1.70(-1.70)	1.15(1.07)
		He	0.19(0.17)	1.18(1.18)	-1.22(-1.22)	0.15(0.13)
		O	-0.02	-0.13	0.13	-0.02
		P	0.29	0.30	-0.33	0.26
	Hc	Hd	0.06(0.16)	0.60(0.60)	-0.67(-0.67)	0.0(0.09)
		He	0.29(0.27)	-1.88(-1.88)	2.02(2.02)	0.43(0.41)
		O	-0.11	-0.13	0.16	-0.09
		P	1.00	0.11	-0.14	0.98
	He	Hd	-13.61(-13.78)	1.71(1.71)	-1.35(-1.35)	-13.26(-13.42)

Tabla 2.26. (Continuación).

		O	-0.83	-0.06	0.31	-0.57
		P	11.71	-0.47	0.15	11.38
	H4	O	-0.01	-0.05	0.0	-0.06
		P	-6.50	-0.43	0.22	-6.71
20'-a	Ha	Hb	-11.86(-11.81)	2.70(2.70)	-2.49(-2.49)	-11.64(-11.60)
		Hc	-7.24(-7.15)	2.75(2.75)	-2.52(-2.52)	7.01(-6.92)
		Hd	0.44(0.42)	-1.76(-1.76)	1.89(1.89)	0.56(0.54)
		He	0.53(0.51)	0.42(0.42)	-0.46(-0.46)	0.49(0.47)
		P	-0.24	0.12	-0.14	-0.26
		O	-0.07	-0.12	0.14	-0.05
	Hb	Hc	-12.07(-12.12)	2.71(2.71)	-2.49(-2.49)	-11.86(-11.91)
		Hd	0.01(-0.05)	1.19(1.19)	-1.24(-1.24)	-0.05(-0.11)
		He	-0.45(-0.55)	1.24(1.24)	-1.33(-1.33)	-0.55(-0.64)
		P	4.81	0.34	-0.38	4.77
		O	-0.02	-0.11	0.12	-0.01
	Hc	Hd	0.11(0.07)	-0.30(-0.30)	0.31(0.31)	0.12(0.07)
		He	0.72(0.65)	-1.15(-1.15)	1.21(1.21)	0.77(0.71)
		P	-1.29	0.22	-0.22	-1.29
		O	-0.01	-0.07	0.10	0.02
	Hd	He	-10.08(-9.96)	1.77(1.77)	-1.40(-1.40)	-9.71(-9.59)
		O	0.71	-0.51	0.20	0.39
		P	-0.80	-0.03	0.33	-0.49
	He	O	-6.03	-0.54	0.19	-6.37
		P	0.11	-0.09	0.06	0.07
20'-a	Ha	Hb	-1.83(-10.51)	2.73(2.73)	-2.52(-2.52)	-11.62(-10.30)
		Hc	-7.44(-7.29)	2.76(2.76)	-2.54(-2.54)	-7.22(-7.07)
		Hd	0.65(0.61)	-1.47(-1.47)	1.56(1.56)	0.74(0.70)
		He	0.39(0.31)	0.08(0.08)	-0.09(-0.09)	0.38(0.29)
		P	-0.97	0.7	-0.18	-0.98
		O	0.00	-0.06	0.08	0.02
	Hb	Hc	-12.96(-11.97)	2.73(2.73)	-2.52(-2.82)	-12.75(-11.76)
		Hd	-0.93(-0.36)	1.20(1.20)	-1.28(-1.28)	-1.01(-0.44)
		He	-0.60(-0.35)	1.20(1.20)	-1.28(-1.28)	-0.67(-0.43)
		P	6.78	0.36	-0.37	6.77
		O	-0.28	-0.13	0.14	-0.27
	Hc	Hd	0.38(0.34)	0.08(0.08)	-0.10(-0.10)	0.37(0.32)
		He	0.64(0.58)	-1.48(-1.48)	1.57(1.57)	0.73(0.67)
		P	-1.08	0.17	-1.18	-1.09
		O	-0.01	-0.06	0.08	0.01
	Hd	He	-10.82(-10.63)	1.71(1.71)	-1.35(-1.35)	-10.46(-10.27)
		O	-8.91	-0.56	0.22	-9.25
		P	0.01	0.00	0.01	0.02

	He	O	-8.57	-0.56	0.22	-8.9
		P	-0.03	0.00	0.01	-0.02
20'-a	Ha	Hb	-11.88(-12.09)	2.71(2.71)	-2.49(-2.49)	-11.67(-11.87)
		Hc	-7.08(-7.27)	2.74(2.74)	-2.52(-2.52)	-6.86(-7.04)
		Hd	0.72(0.68)	-1.15(-1.15)	1.20(1.20)	0.78(0.73)
		He	0.16(0.06)	-0.30(-1.30)	0.31(0.31)	0.17(0.07)
		P	-1.24	0.22	-0.22	-1.24
		O	0.0	-0.07	0.10	0.03
	Hb	Hc	-11.61(-11.92)	2.70(2.70)	-2.48(-2.48)	-11.40(-11.70)
		Hd	-0.42(-0.51)	1.24(1.24)	-1.33(-1.33)	-0.51(-0.61)
		He	0.06(-0.06)	1.19(1.19)	-1.24(-1.24)	0.00(-0.12)
		P	4.86	0.34	-0.38	4.82
		O	-0.01	-0.11	0.12	0.0
	Hc	Hd	0.54(0.53)	0.42(0.42)	-0.46(-0.46)	0.51(0.49)
		He	0.44(0.36)	-1.77(-1.77)	1.89(1.89)	0.54(0.48)
		P	-0.20	0.12	-0.14	-0.22
		O	-0.07	-0.12	0.14	-0.05
	Hd	He	-10.13(-10.13)	1.77(1.77)	-1.40(-1.40)	-9.76(-9.76)
		P	-6.36	-0.54	0.19	-6.70
		O	0.15	-0.09	0.06	0.11
	He	P	0.80	-0.51	0.20	0.48
		O	-0.80	-0.03	-0.33	-0.49

* Como se sabe, el valor de la constante de acoplamiento varía dependiendo del punto de aplicación de la perturbación, el valor entre paréntesis indica el obtenido colocando la perturbación en el otro sentido.

Resulta interesante resaltar que la constante *geminal* de menor valor es la que mantiene una relación *gauche* con el grupo metileno, mientras que la que le es antiperiplanar es mayor. Por otra parte, las constantes de acoplamiento *geminales* del grupo metileno son mayores en los conformeros *gauche* que en los *anti*. Sin embargo, las constantes más relevantes para este trabajo son $^4J_{H-H}$. Las constantes entre Ha y He y Ha y Hd son muy pequeñas en todos los rotámeros. Algo similar sucede con las constantes en donde participa el protón Hc. La única constante notablemente mayor a un Hz se produce por el acoplamiento de Hd con el protón Hb, justificando la interacción en *W* propuesta.

Considerando la dinámica molecular, y que los grupos metilo se encuentran girando libremente, es de esperar la equivalencia de los protones y la observación de señales sencillas para el metilo y el metileno.

El acoplamiento $^3J_{P-H}$ es interesante pues no es equivalente para los protones enantiotópicos del metileno. El cálculo predice que el comportamiento P-He en el conformero *gauche* toma valores de -13.0, -3.0 y 11.38 Hz, respectivamente para los conformeros *g*, *g'* y *g''*. El acoplamiento P-Hd es de 6.6, -2.57 y -6.71 Hz para los mismos conformeros. Es interesante resaltar que en la medida en que el enlace P-C gira, el valor de la constante se modifica, incluso hay cambio de signo. Esta variación no se puede justificar solo en términos del ángulo de valencia entre los átomos P-C-He y P-C-Hd que se indican en la Tabla 2.13.

En el difenilfosfinoil(metilsulfonil)metano, los átomos C₁, C₃ y P presentan poca variación en los corrimientos químicos por efecto de la rotación del enlace P-C₃ (Tabla 2.27). En este caso es el conformero *anti* el que muestra una menor protección. El más desprotegido de los protones es Ha en el conformero en el que el átomo de oxígeno le es más próximo: 21-g. En todos los conformeros *gauche* el protón He se corre a campo bajo respecto a Hd. La tendencia es opuesta en el único conformero *anti* encontrado en la superficie de potencial de este compuesto.

Tabla 2.27. Corrimientos químicos* del dimetilfosfinoil(metilsulfonil)metano. Calculados a nivel BP/IGLOIII//Becke3LYP/6-31G(d,p). (Véase Esquema 2.9 para numeración).

átomo	21-g	21'-g	21''-g	21-a
C ₁	52.3	51.4	51.8	52.1
C ₃	68.4	69.9	72.8	68.1
P	5.6	6.7	4.8	8.2
C ₆	19.6	20.2	19.7	23.8
C ₇	22.3	22.2	23.6	23.8
O ₅	116.6	128.4	130.0	137.4
H _a	4.7	2.9	2.8	2.7
H _b	2.6	2.7	2.7	2.8
H _c	2.6	2.7	2.5	2.7
H _d	3.0	3.3	3.5	3.4
H _e	3.4	3.6	3.6	3.3

*Valores de referencia calculados con el mismo nivel de teoría a partir de TMS, H₂O, H₃PO₄: C = 179.2, H = 31.3, O = 319.1, P = 287.2

El análisis de las constantes de acoplamiento permite establecer que el origen de la multiplicidad observada en el espectro de RMN ¹H se debe a la interacción en W entre los protones H_b y H_d, que tiene valores de 3.38, 3.02 y 3.09 en los conformeros 21-g, 21'-g y 21''-g, mayores aun que en el derivado sulfurado 20 (véase Tabla 2.28). El acoplamiento H_b- H_e es de 0.28 y H_b-H_d es de 0.25 Hz en el conformero 21-a, acoplamiento difícil de observar experimentalmente. En este caso no hay posibilidad de interacción en W. Este resultado pone en evidencia que el conformero observado experimentalmente es el *gauche*, y la única explicación para el acoplamiento experimentalmente observado, triplete para el metilo y doble de cuartetos para el metileno, es que el giro alrededor del enlace CH₃-SO₂ esté restringido. La interacción tipo puente de hidrógeno entre H_a y el átomo de oxígeno del grupo fosfinoilo es la única razón para la restricción del giro.

Tabla 2.28. Constantes de acoplamiento $^2J_{H-H}$, $^3J_{H-H}$, $^XJ_{H-O}$ y $^XJ_{H-P}$ de los rotámeros relevantes del dimetilfosfinoil(metilsulfoni)metano determinados a nivel BP/IGLOIII//Becke3LYP/6-31G(d,p).* (Véase Esquema 2.9 para numeración).

			CF	PSO	DSO	Total	
21-g	Ha	Hb	-11.77(-11.81)	2.32(2.32)	-2.03(-2.03)	-11.48(-11.52)	
		Hc	-10.08(-10.07)	2.25(2.25)	-1.95(-1.95)	-9.79(-9.77)	
		Hd	0.74(0.71)	1.30(1.30)	-1.43(-1.43)	0.61(0.58)	
		He	0.08(0.01)	-0.45(-0.45)	0.46(0.46)	0.09(0.02)	
		O	0.52	0.59	-0.46	0.66	
		P	0.32	-0.62	0.43	0.14	
	Hb	Hc	-11.80(-11.90)	2.45(2.45)	-2.15(-2.15)	-11.50(-11.60)	
		Hd	3.60(3.49)	1.78(1.78)	-2.00(-2.00)	3.38(3.27)	
		He	0.64(0.56)	1.26(1.26)	-1.35(-1.35)	0.55(0.47)	
		O	-0.15	-0.06	0.04	-0.17	
		P	-0.15	0.26	-0.34	-0.22	
		Hd	Hc	0.01(0.12)	1.15(1.15)	-1.25(-1.25)	-0.09(0.01)
	He	He	-13.40(-13.29)	1.53(1.53)	-1.09(-1.09)	-12.97(-12.86)	
		O	-0.64	-0.04	0.30	-0.39	
P		2.93	-1.47	0.23	2.70		
Hc		Hc	0.44(0.49)	-1.56(-1.56)	1.64(1.64)	0.52(0.57)	
O		0.08	-0.10	0.04	0.02		
P		-1.72	-0.58	0.25	-2.05		
Hc	O	0.15	0.01	-0.04	0.11		
	P	0.02	0.02	-0.08	-0.08		
	21'-g	Ha	Hb	-11.87(-12.07)	2.38(2.38)	-2.09(-2.09)	-11.58(-11.78)
			Hc	-9.49(-9.31)	2.51(2.51)	-2.20(-2.20)	-9.18(-9.00)
			Hd	0.97(0.61)	1.33(1.33)	-1.46(-1.46)	0.82(0.48)
			He	0.27(0.13)	-0.86(-0.86)	0.91(0.91)	0.32(0.18)
P			0.49	-0.27	0.29	0.51	
O			-0.07	-0.07	0.07	-0.07	
Hb	Hc	-12.03(-12.11)	2.48(2.48)	-2.20(-2.20)	-11.75(-11.83)		
	Hd	3.22(3.12)	1.70(1.70)	-1.90(-1.90)	3.02(2.92)		
	He	1.71(1.63)	1.16(1.16)	-1.21(-1.21)	1.65(1.57)		
	P	-0.10	0.32	-0.34	-0.12		
	O	0.0	-0.13	0.16	0.02		
	Hc	Hd	0.03(-0.09)	0.69(0.69)	-0.76(-0.76)	-0.04(-0.16)	
He	He	0.50(0.45)	-1.92(-1.92)	2.03(2.03)	0.61(0.56)		
	P	-0.07	0.08	-0.11	-0.09		
	O	0.00	-0.07	0.07	0.00		
	Hd	He	-14.70(-14.69)	1.38(1.38)	-0.96(-0.96)	-14.29(-14.28)	
	P	-5.70	0.61	0.30	-6.01		
	O	0.10	-0.02	0.03	0.12		
Hc	P	-5.14	-0.52	0.26	-5.40		

Tabla 2.28. (Continuación).

		O	-0.14	0.09	-0.05	-0.10
21 ^g	Ha	Hb	-12.29(-12.21)	2.37(2.37)	-2.07(-2.07)	-11.99(-11.91)
		Hc	-8.93(-8.79)	2.53(2.53)	2.22(2.22)	-8.62(-8.48)
		Hd	0.59(0.63)	1.34(1.34)	-1.45(-1.46)	0.47(0.50)
		He	0.20(0.18)	-0.81(-0.81)	0.86(0.86)	0.25(0.23)
		P	0.25	-0.25	0.28	0.28
		O	0.01	-0.10	0.12	0.04
	Hb	Hc	-12.06(-12.06)	2.47(2.47)	-2.18(-2.18)	-11.78(-11.77)
		Hd	3.29(3.15)	1.70(1.70)	-1.90(-1.90)	3.09(2.95)
		He	1.72(1.60)	1.14(1.14)	-1.20(-1.20)	1.67(1.54)
		P	-0.07	0.31	-0.34	-0.10
O		-0.03	-0.14	0.16	-0.01	
Hc	Hd	0.10(-0.04)	0.72(0.72)	-0.79(-0.79)	-0.03(-0.10)	
	He	0.56(0.55)	-1.99(-1.99)	2.10(2.10)	0.67(0.66)	
	P	0.01	0.11	-0.11	0.01	
	O	0.00	-0.14	0.16	0.03	
Hd	He	-13.93(-14.04)	1.46(1.46)	-1.04(-1.04)	-13.52(-13.63)	
	P	-11.29	-0.52	0.33	-11.49	
	O	-0.18	0.05	-0.08	-0.20	
He	P	7.19	-0.50	0.21	6.90	
	O	-0.73	-0.08	0.27	-0.54	
21 ^a	Ha	Hb	-12.18(-12.45)	2.54(2.54)	-2.26(-2.26)	-11.91(-12.15)
		Hc	-9.45(-9.40)	2.67(2.67)	-2.39(-2.39)	-9.16(-9.12)
		Hd	0.49(0.60)	-1.64(-1.69)	1.77(1.77)	0.57(0.68)
		He	0.03(0.08)	-0.03(-0.03)	0.03(0.03)	0.03(0.08)
		P	-0.16	0.16	-0.18	-0.18
		O	0.02	-0.07	0.07	0.03
	Hb	Hc	-12.75(-12.07)	2.54(2.54)	-2.26(-2.26)	-12.47(-11.79)
		Hd	0.34(0.57)	1.18(1.18)	-1.27(-1.27)	0.25(0.48)
		He	0.37(0.56)	1.18(1.18)	-1.27(-1.27)	0.28(0.47)
		P	5.81	0.36	-0.42	5.76
		O	-0.06	-0.13	0.15	-0.05
	Hc	Hd	0.04(0.08)	-0.03(-0.03)	0.03(0.03)	0.04(0.08)
		He	0.56(0.59)	-1.69(-1.69)	1.77(1.77)	0.64(0.67)
		P	-0.19	0.16	-0.18	-0.21
		O	0.02	-0.07	0.07	0.02
	Hd	He	-11.72(-11.78)	1.57(1.57)	-1.14(-1.14)	-11.30(-11.35)
		P	-7.72	-0.59	0.30	-8.00
		O	0.04	0.03	-0.02	-0.02
	He	P	-7.99	-0.59	0.30	-8.27
		O	-0.02	0.03	-0.02	0.0

Conclusiones

Toda la información recabada en esta parte del trabajo apunta a establecer que en el 1,1-dioxo-4-difenilfosfinoilotiano, el grupo difenilfosfinoilo adopta preferentemente la conformación axial, con lo cual, se prueba que no es necesario que un heteroátomo o grupo capaz de donar densidad electrónica se ubique en posición α . La sulfona incrementa la acidez de los protones α , de modo que los hace buenos donadores de puentes de hidrógeno, y no tiene posibilidad de interactuar estereoelectrónicamente con el sustituyente. Si se analizan los corrimientos químicos de los carbonos meta, se observa un incremento anómalo a campo alto, protección ocasionada por el grupo fosfinoilo, ya que éste, en lugar de atraer carga, la dona. Esto es congruente con lo publicado recientemente por Buchanan *et al.*¹⁰³

Las propiedades topológicas para los conformeros *gauche-gauche* del dimetilfosfinoil (**20-a**) se caracterizaron a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*). Del cálculo de la densidad, $X \cdots H$ ($X=O$) las trayectorias de enlace muestran la existencia de interacciones del tipo de puente de hidrógeno en las moléculas mencionadas.

Es importante señalar que las condiciones simuladas para este cálculo favorecen las interacciones electrostáticas (aislando la molécula a 0 °K en fase gaseosa). Las interacciones H-X ($X = O$) se caracterizaron con valores pequeños de densidad ρ , al igual que se estableció un valor pequeño y positivo de $\nabla^2 \rho(1)$. Lo cual indica una baja dependencia geométrica en contraste con una fuerte dependencia por la sustitución anular.

No hay duda acerca de la existencia de trayectorias de enlace adicionales en las densidades calculadas. Estas interacciones están asociadas a los valores de longitud de la elipticidad y a las

curvaturas de enlace. Esto hace que las propiedades de los puntos críticos generadas por interacciones débiles sean menores que los que son generados por interacciones normales, lo cual permite diferenciarlos.

Con el análisis de RMN sobre el 1,1-dioxo-4-difenilfosfinoiltiano (**24**) se observó el desplazamiento de las señales para los hidrógenos 4,6 diaxiales de los 4,6 diecuatoriales, lo cual demostró que la preferencia conformacional axial en dicho sistema se debe a la existencia de interacciones tipo puente de hidrógeno. En el caso del compuesto de cadena abierta, estas interacciones también se presentaron, pues al pasar del sulfuro **25** a la sulfona **26**. Se incrementa la preferencia por el conformero *gauche*, lo que se manifiesta en la constante de acoplamiento $^4J_{\text{H-H}}$ (acoplamiento en *W*), que se demostró computacionalmente. Esto se produce por la capacidad de la sulfona para incrementar la acidez de los hidrógenos α al azufre.

Los resultados experimentales respaldan los resultados computacionales que apuntan hacia la existencia de puentes de hidrógeno cuando los compuestos son las sulfonas correspondientes. Lo que explica que la preferencia por la conformación axial del grupo difenilfosfinoilo no sea de naturaleza estereoelectrónica sino más bien de naturaleza electrostática.

La sinergia entre los resultados computacionales y los experimentales es clara ya que siempre convergieron en las mismas tendencias químicas.

Parte Experimental

Las generalidades experimentales se presentan en la sección experimental del Capítulo 1.

4-hidroxi-tetrahidro-1-tiopirano (Esquema 2.10).

En un matraz de una boca, provisto de agitación magnética, se adiciona con cuidado borohidruro de sodio (0.16 g; 4.21 mmol), en un periodo de 5 min, a una solución agitada de tetrahidro-1-tiopiran-4-ona (1 g; 8.62 mmol) en 7.0 ml de metanol. La agitación se continúa por 2 horas a temperatura ambiente. El avance de la reacción se sigue por cromatografía en capa fina hasta que la materia prima se ha consumido. El volumen de la mezcla de reacción se reduce a la mitad, seguido de la adición de 4.3 ml de agua. La mezcla se extrae 3 veces con acetato de etilo. Posteriormente al extracto orgánico se le realizan lavados (3 x 25 ml) con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. Posteriormente el disolvente se evapora a presión reducida hasta sequedad. De esta manera se obtuvo un sólido blanco cristalino con punto de fusión de 40-41°C, con un rendimiento del 89%.

IR ν_{\max} (pastilla KBr): 3288, 3218 cm^{-1} (H-O), 2927, 2910, 2845 cm^{-1} (C-H), 931 cm^{-1} (C-S).

E. M.: m/z (%): M^+ 118 (30); 100 (20); 85 (30). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 68.73 (C_4); 36.13

($\text{C}_{3,5}$); 25.47 ($\text{C}_{2,6}$). RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 3.66 (tt, 1H, $^3J_{\text{H-Hgauche}} = 3.60$ Hz, $^3J_{\text{H-Hanti}} = 9.3$

Hz, $\underline{\text{H}}_4$); 2.80 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{2,6\text{ec}}$); 2.6 (dddd, 2H, $^3J_{\text{H-Hgauche}} = 3$ Hz, $^3J_{\text{H-Hanti}} = 12$ Hz, $^2J_{\text{H-Hgem}} = 15$ Hz,

$\underline{\text{H}}_{2,6\text{ax}}$); 2.17 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{3,5\text{ec}}$); 1.7 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{3,5\text{ax}}$).

4-*p*-toluensulfoniltiano (Esquema 2.10).

En un matraz de 100 ml de una boca, provisto con agitación magnética y un septum y bajo atmósfera de argón: se adicionan 2.79 g (14.65 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo a una

solución de 4-hidroxitetrahidropirano (0.87 g; 7.37 mmol) en 50 ml de piridina anhidra a 0°C. La mezcla se mantiene en agitación hasta que el cloruro de *p*-toluensulfonilo se disuelve y se mantiene en agitación en baño de hielo durante 18 horas. La reacción se finaliza agregando 5 g de hielo picado al matraz en agitación y se hacen 3 extracciones con acetato de etilo. Posteriormente los extractos se lavan con una solución de ácido clorhídrico 6 N (3 x 25 ml). La fase orgánica se trata con solución saturada de bicarbonato de sodio hasta alcanzar un pH de 8. Posteriormente se hacen 3 lavados con solución saturada de cloruro de sodio. Por último, el residuo orgánico se seca sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se elimina a presión reducida. Se obtuvo un sólido de punto de fusión 63-64 °C con un rendimiento de 85%. IR ν_{\max} (pastilla KBr): 2922, 2854 cm^{-1} (C-H); 1597 cm^{-1} (C=O); 1,600-666 cm^{-1} (esqueleto del benceno). E. M.: m/z (%): M^+ 272 (30); 239 (30), 155 (20), 100 (10). RMN ^{13}C (CDCl_3): δ (ppm) = 144.7 (C_{ipso}, Ar-S); 134.4 (C_{ipso}, CH₃-C); 129.9 (C_{orto}); 127.6 (C_{meta}); 78.8 (C₄); 33.1 (C_{2,6}); 25.0 (C_{3,5}); 21.6, C_{H3}. RMN ^1H (CDCl_3): δ (ppm) = 7.80 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-Hio}} = 9$ Hz, H_{orto}); 7.34 (d, 2H, $^3\text{J}_{\text{H-Hio}} = 9$ Hz, H_{meta}); 4.6 (m, 1H, H₄); 2.82 (m, 2H, H_{2,6 ec}); 2.49 (m, 2H, H_{2,6 ax}); 2.46 (s, 3H, CH₃); 2.0 (m, 4H, H_{3,5}).

4-difenilfosfinoiltiano (22, Esquema 2.10).

En un matraz de 50 ml de una boca, bajo atmósfera inerte a 0 °C, se adicionan 0.388 g (2.083 mmol) de clorodifenilfosfina, 15 ml de THF anhidro y 1.81 ml (2.083 mmol) de n-BuLi 1.148 M. La mezcla se deja en agitación por 1 hora. Posteriormente, la mezcla se adiciona mediante una cánula a un matraz de 50 ml provisto de agitación magnética y sumergido en un baño de hielo, conteniendo 0.50 g (2.0833 mmol) del tosilato (Esquema 2.11) (disuelto en 30 ml de THF). La reacción se sigue por C.C.F. Para finalizar la reacción, se adicionan 15 ml de H₂O y se hacen 5 extracciones con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y

posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida. Se obtuvo un sólido blanco de punto de fusión de 120-122 °C con un rendimiento de 27.17%. E. M.: m/z (%): M⁺ 302 (80); 286 (40); 229 (65); 202 (25); 201 (90). RMN ¹³C (CDCl₃): δ (ppm) = 133.68 (d, ¹J_{C-P} = 380 Hz, C_{ipso}); 133.54 (s, C_{para}); 132.9 (d, ³J_{C-P} = 35 Hz, C_{orto}); 130.6 (d, ²J_{C-P} = 45 Hz, C_{meta}); 38.76 (d, ¹J_{C-P} = 295 Hz, C₄); 30.12 (d, ³J_{C-P} = 60 Hz, C_{2,6}); 28.15 (C_{3,5}). RMN ¹H (CDCl₃): δ (ppm) = 7.79 (m, 2H, H_{ortos}); 7.54 (m, 1H, H_{para}); 7.52 (m, 2H, H_{meta}); 2.71 (ddd, J = 13.0, 12.0 y 2.5 Hz, 2H, H_{2,6axiales}); 2.64 (ddd, J = 14.0, 3.5 y 2.5 Hz, 2H, H_{2,6ecuatoriales}); 2.42 (ddd, J = 12.0, 3.0 y 1.5 Hz, 1H, H₄); 2.03 (m, 2H, H_{3,5ecuatoriales}); 1.86 (m, 2H, H_{3,5axiales}). Anal. Calc. para C₁₄H₁₅OPS: C, 64.12; H, 5.70; P, 11.83. encontrado; C, 64.06; H, 6.07; P, 11.66.

1-oxo-4-difenilfosfinoiltiano (23, Esquema 2.10).

En un matraz de una boca, provisto con agitación magnética y un septum, se colocan 0.5 g (1.656 mmol) de 4-difenilfosfinoiltiano que se disuelven en 12.5 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionan gota a gota y con agitación 0.5 ml de H₂O₂. La agitación se continúa por 3 horas. La mezcla de reacción se enfría y se guarda a 4°C por 14 horas. Los cristales precipitados (si los hay) se colectan por filtración, se lavan con agua y se secan sobre P₂O₅ al vacío. En caso de no haber cristales, la mezcla se evapora a sequedad a presión reducida y se hacen lavados (3 x 15 ml) con tolueno seco, el cual se elimina en cada lavado por evaporación a presión reducida y finalmente se lleva a sequedad. Punto de fusión 222 °C. E. M.: m/z (%): M⁺ 318 (11); 302 (48); 229 (100); 202 (97); 201 (46); 77 (18). RMN ¹³C (MeOH-d): δ (ppm) = 133.38 (s, C_{para}); 132.13 (d, ¹J_{C-P} = 7.3 Hz, C_{meta}); 131.53 (d, ¹J_{C-P} = 47.4 Hz, C_{ipso}); 130.09 (d, ²J_{C-P} = 12.8 Hz, C_{orto}); 37.14 (d, ¹J = 72.9 Hz, C₄); 28.79 (d, ²J = 14.5 Hz, C_{3,5}); 27.33 (s, C_{2,6}). RMN ¹H (MeOH-d₄): δ (ppm) = 7.99 (m, 4H, H_{ortos}); 7.55 (m, 6H, H_{meta,para});

2.76 (td, $J = 14.0$ y 2.0 Hz, 2H, $\underline{H}_{2,6axiales}$); 2.68 (m, 1H, \underline{H}_4); 2.58 (dq, $J = 14.0$ y 3.0 , 2H, $\underline{H}_{2,6ecuatoriales}$); 1.98 (m, 4H, $\underline{H}_{3,5secutoriales}$); 1.81 (m, 4H, $\underline{H}_{3,5axiales}$).

1,1-dioxo-4-difenilfosfinoiltiano (24, Esquema 2.10).

Este compuesto se prepara siguiendo la técnica para preparar el 1-oxo-4-difenilfosfinoiltiano (23). Con 0.5 g de 1-oxo-4-difenilfosfinoiltiano que se disuelven en 12.5 ml de ácido acético glacial a temperatura ambiente por 2 h. Y se adicionan con agitación 0.5 ml de H_2O_2 . Punto de fusión 255.5 - 256 °C. E. M.: m/z (%): M^+ 334 (2) 318 (76); 302 (20); 229 (100); 202 (68); 201 (42); 77 (19). RMN ^{13}C (MeOH-d, caliente): δ (ppm) = 133.64 (s, C_{para}); 131.79 (d, $^1J_{C-P} = 98$ Hz, C_{ipso}); 131.93 (d, $^2J_{C-P} = 9.0$ Hz, C_{orto}); 130.26 (d, $^3J_{C-P} = 10.7$ Hz, C_{meta}); 49.99 ($C_{2,6}$); 34.17 (d, $^1J_{C-P} = 71.0$ Hz, C_4); 21.67 ($C_{3,5}$). RMN 1H (MeOH- d_4 , caliente): δ (ppm) = 7.95 (m, 4H, \underline{H}_{orto}); 7.52 (m, 6H, $\underline{H}_{meta,para}$); 3.4 (m, 2H, $\underline{H}_{2,6axiales}$); 2.9 (m, 2H, $\underline{H}_{2,6ecuatoriales}$); 2.2 (m, 4H, $\underline{H}_{3,5}$); 1.6 (m, 1H, \underline{H}_4).

Difenilfosfonoil(metansulfanil)metano (25, Esquema 2.11).

En un matraz de tres bocas provisto de agitación magnética, refrigerante y bajo atmósfera de argón, se hacen reaccionar un equivalente de clorodifenilfosfina (0.3 ml) con 0.5 g de litio metálico, en 30 ml de THF anhidro. Todo el material debe estar previamente seco. Se deja en agitación a temperatura ambiente y se cuentan 30 minutos una vez que la reacción se torna anaranjada, con el paso del tiempo la reacción tomará un color rojo intenso que es la coloración del ion fosforo. Por otro lado, se prepara un matraz de tres bocas provisto con agitación, 20 ml de tetrahidrofurano, bajo atmósfera de argón y se le adicionan 0.4 ml de clorometilmetilsulfuro, el matraz se coloca en baño de hielo seco y etilenglicol para mantener la temperatura a -20 °C. El matraz que contiene la mezcla de reacción del ion fosforo se coloca en un baño de hielo a -20 °C,

se debe evitar por completo la entrada de aire, ya que el ion fosforo se oxida muy fácilmente. Después de alcanzar el equilibrio térmico la mezcla del ion fosforo se transfiere mediante una cánula al matraz que contiene el clorometil-metil-sulfuro, la reacción es inmediata y se observa un color ligeramente café, se mantiene en agitación durante 45 minutos, se observa un precipitado blanco a medida que la reacción se deja más tiempo, este precipitado es cloruro de litio. El crudo del producto se coloca en un embudo de separación y se lava con solución saturada de cloruro de amonio o cloruro de sodio (3 x 15 ml), a la fase acuosa se le eliminan las trazas de THF por presión reducida y se realizan extracciones con cloruro de metileno. A la primera fase orgánica se le elimina el THF mediante presión reducida y se le realizan extracciones con cloruro de metileno (3 x 15 ml), se juntan los extractos orgánicos, se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando sílica gel y una mezcla de elución de hexano:CH₂Cl₂:EtOH:NH₄OH en proporción 90:8:1.8:0.2 iniciando la elución del producto con hexano. Después de recrystalizarlo de benceno, se obtiene un sólido incoloro con rendimiento de 70 % y p.f. 171-173 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 2.22 (s, 3H, CH₃), 3.23 (d, 2H, J = 7.8 Hz, CH₂), 7.5 (m, 3H, H meta, H para), 7.85 (m, 2H, H orto); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm 17.95 (CH₃), 31.9 (d, J = 69.23 Hz, CH₂), 132.01 (d, J = 99.23 Hz, C ipso), 131.99 (C para), 131.1 (d, J = 9.23 Hz, C meta), 128.5 (d, J = 11.55 Hz, C orto). RMN ³¹P: 26.76 ppm. E.M. 262 (M⁺), 215, 201, 183, 171, 152, 125, 107, 91, 77. FAB⁺ observado (m/z) 263.0665, estimado, 263.0660, (+2.1 ppm de error) para C₁₄H₁₆OPS. Anal. Calc. para C₁₄H₁₅OPS: C, 64.12; H, 5.70; P, 11.83. encontrado; C, 64.06; H, 6.07; P, 11.66.

Difenilfosfinoil(metilsulfonyl)metano (26, Esquema 2.11).

En un matraz de tres bocas de 100 ml seco, provisto con agitación magnética, refrigerante, embudo de adición y atmósfera de argón, se colocaron 3.3 mmol del producto (0.812 g) en 10 ml de ácido acético glacial caliente, y se adicionan gota a gota y con agitación 15 mmol de peróxido de hidrógeno (1.8 ml). Terminada la adición se deja reaccionar durante dos horas. La temperatura no debe exceder los 75 °C al principio de la adición ni los 85 °C durante la reacción. El curso de la reacción se sigue por C. C. F. cada 15 minutos la primer hora y después cada 30 minutos. Posteriormente se deja enfriar la reacción y se agregan 15 ml de agua destilada fría. La mezcla se guarda en el congelador durante 14 horas protegida de la luz con papel aluminio. Después de ese tiempo, se coloca el crudo de reacción en un embudo de separación y se realizan extracciones con cloruro de metileno (3 x 15 ml), con solución saturada de bicarbonato de sodio (3 x 15 ml) para neutralizar el ácido acético presente y al final una vez con agua destilada, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se evapora a presión reducida hasta sequedad, obteniéndose un sólido que después de recristalizarlo de benceno se obtiene un sólido incoloro con rendimiento de 80 % y p.f. 277-279 °C. RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm) 3.31 (t, 3H, J = 0.9 Hz, CH₃), 4.05 (dd, 2H, J = 8.70, 0.9 Hz, CH₂), 7.8 (m, 2H, H orto), 7.6 (m, 3H, H meta, H para); ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm 44.15 (CH₃), 55.1 (d, J = 58.4 Hz, CH₂), 130 (d, J = 106.96 Hz, C ipso), 128.9 (d, J = 12.60 Hz, C orto), 131.0 (d, J = 9.83 Hz, C meta), 132.8 (d, J = 2.7 Hz, C para). RMN ³¹P: 21.20 ppm. E.M. 293 (M⁺), 129, 201, 183, 165, 139, 121, 91, 77, 51. FAB⁺ observado (m/z) 295.0569; estimado, 295.0558, +3.7 ppm de error para C₁₄H₁₆O₃PS. Anal. Calc. para C₁₄H₁₅O₃PS: C, 57.14; H, 5.10; P, 10.54. encontrado; C, 57.21; H, 5.93; P, 9.21.

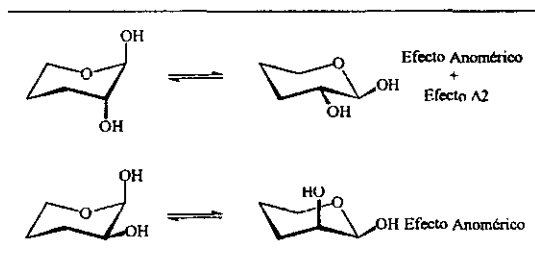
CAPITULO 3

Estudio Experimental del Origen del Efecto $\Delta 2$.

Análisis conformacional de trans-2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos.

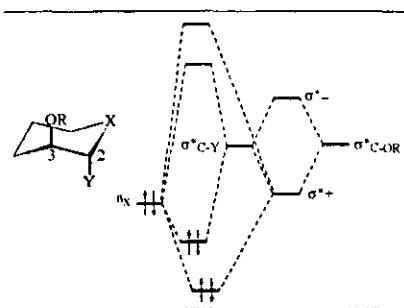
Antecedentes.

El efecto $\Delta 2$ es un fenómeno muy conocido en la química de carbohidratos y se refiere al incremento del efecto anomérico⁸⁴ debido a la presencia de un grupo polar en posición axial, *trans* al grupo presente en la posición anomérica.¹⁰⁴ (Esquema 3.1).



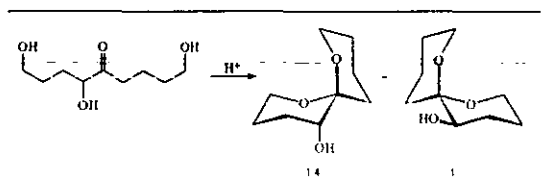
Esquema 3.1. Efectos stereoelectrónicos relevantes en piranos 2,3-disustituídos.

El incremento en la preferencia por la orientación axial del enlace C_2 -Y podría provenir de la estabilización energética $n_X \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ debido a la energía más baja del orbital aceptor como resultado de una interacción secundaria $\sigma^*_{O-R} \rightarrow \sigma^*_{C-Y}$ ¹⁰⁵ (Esquema 3.2). Los símbolos σ^*_{+} y σ^*_{-} en este diagrama de energía denotan las combinaciones en fase y fuera de fase de los orbitales de antiunión en los enlaces antiperiplanares C_2 -Y y C_3 -OR, respectivamente.



Esquema 3.2. Racionalización del efecto $\Delta 2$ en términos de la combinación de orbitales¹⁰⁵

El efecto $\Delta 2$ se ha usado para efectuar reacciones químicas bajo control termodinámico, por ejemplo: en la reacción de espirocetalización a partir del precursor de cadena abierta para formar el 1,7-espiro-dioxabicyclo[5.5]undecano en condiciones termodinámicas,¹⁰⁶ cada sustituyente influye en la proporción de los dos isómeros que se forman. El compuesto más estable es el que se forma en cantidades más importantes. Como se observa en el Esquema 3.3 el compuesto que conjuga los efectos anomérico y $\Delta 2$ se forma en proporción 1.4:1 respecto del que solo presenta efecto anomérico. Este concepto es muy empleado para controlar la formación de centros espirocetálicos.¹⁰⁷



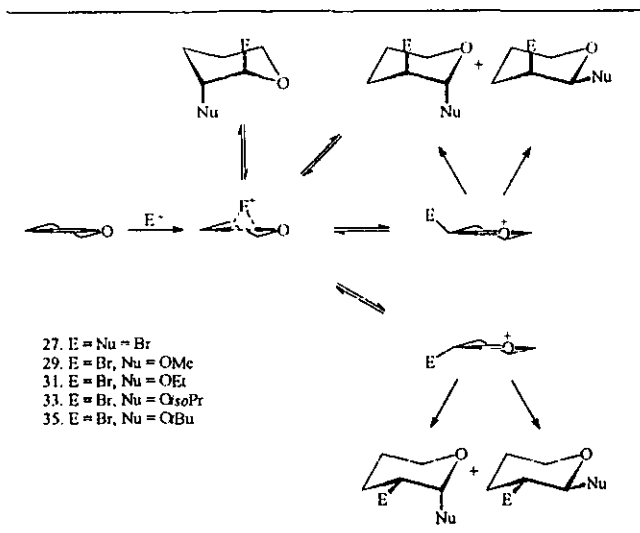
Esquema 3.3. Aplicaciones sintéticas de las consecuencias del efecto $\Delta 2$.

Como se puede observar, el efecto $\Delta 2$ tiene aplicación en la síntesis de compuestos orgánicos quirales. Sin embargo, poco se sabe acerca de su origen. Por este motivo, como parte de este trabajo de investigación se presenta el primer estudio sistemático conducente a esclarecer el origen de este efecto, aunque en la literatura se pueden encontrar algunas racionalizaciones a este respecto.⁸⁶

Resultados y Discusión:

En el Esquema 3.4 se muestra la ruta general de la síntesis de los *trans*-2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos que se estudiaron. Básicamente se sustenta en la adición de bromo al dihidropirano (DHP), seguido de solvólisis con el alcohol correspondiente.⁸⁶

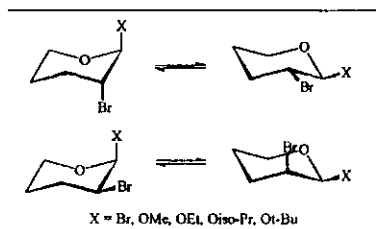
Cuando el DHP reacciona con Br_2 , se genera el ion bromonio cíclico, dando lugar a dos posiciones (2,3) susceptibles de sufrir ataque nucleofílico. Es posible que se de un ataque nucleofílico por el alcohol en la posición 3, dando lugar a un aducto que se estabilizaría por efecto anomérico cinético,⁸⁵ sin embargo, al parecer es más importante la participación del ión oxonio para abrir al ion bromonio cíclico antes de sufrir el ataque nucleofílico, dejando así al bromo en la posición 3. Para que el nucleófilo (Br^- ó ROH) ataque la posición 2 devolviendo el par electrónico al oxígeno y quedarse en esa posición. Este ataque sucede de manera *anti* al átomo de bromo de la posición 3 por razones estéricas. Este es el origen de la selectividad de la adición.¹⁰⁸



Esquema 3.4. Intermediarios en la adición electrofílica a dihidropiranos.

El análisis por RMN de los productos permitió concluir que, aunque en poca cantidad, existe la formación del compuesto 2,3-*cis*, compitiendo con el 2,3-*trans* de interés en el presente estudio, (Esquema 3.5). Con la finalidad de incrementar la proporción de este último, se efectuó la reacción adicionando acetato de plata.¹⁰⁸ En donde el ion plata se coordina con el nucleófilo y su contraparte (el acetato) se coordina con el átomo de bromo en el ion bromonio, lo que hace más marcado el efecto estérico y con ello se incrementa el ataque anti al bromo de la posición 3. De esta manera se obtuvieron los compuestos de interés con buenos rendimientos. Cabe mencionar que todos los compuestos sintetizados se purificaron mediante varias destilaciones fraccionadas en un equipo Kugel-Rohr, debido a que por columna cromatográfica de sílice o alúmina sufrían descomposición, sin embargo, aun así, se observan pequeñas cantidades de impurezas, probablemente debido a la misma reactividad de la molécula para formar el ion oxónio y así

obtener el isómero *cis*. Estos compuestos se estudiaron por RMN de temperatura variable para determinar la constante del equilibrio conformacional a distintas temperaturas empleando la ecuación de Eliel (que se describe posteriormente). Una vez que se obtuvieron los valores de estas constantes, se determinaron las propiedades termodinámicas ΔG° , ΔH° y ΔS° de cada uno de los sistemas.



Esquema 3.5. Posibles estereoisómeros en la reacción de adición y solvólisis sobre el dihidropirano.

En primer lugar, se hizo la asignación de las señales de carbonos e hidrógenos en los espectros de RMN de dos dimensiones (HMQC, HMBC, HETCOR, COSY y NOESY).

Elucidación espectroscópica de la estructura molecular del 3-bromo-2-*iso*-propoxitetrahidropirano (33, Figura 3.1).

Se tomó la elucidación de este compuesto como referencia, para asignar las señales de todos los demás compuestos sintetizados, ya que sus esqueletos moleculares son análogos.

El espectro de ^{13}C muestra ocho señales, donde algunas de ellas se presentan como señales dobles, pero, las señales paralelas son muy inferiores en intensidad relativa, y pueden deberse a la mezcla de isómeros *cis-trans*, que se discutirá más adelante.

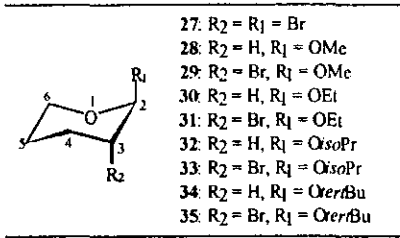


Figura 3.1.

Con ayuda del espectro DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) se lograron identificar tres señales asignables para metinos, tres para metilenos y dos para metilos. No es extraño encontrar una señal para cada metilo del isopropilo, debido a que estos carbonos son núcleos diastereotópicos,¹⁰⁹ es decir, la población de los rotámeros posibles no es equivalente y estos rotámeros están inmersos en ambientes magnéticos diferentes¹⁰⁹ (véase Esquema 3.7).

La señal más desplazada a campos bajos (99.7 ppm) se asignó al carbono anomérico, debido a que es el núcleo que soporta la desprotección magnética de dos átomos de oxígeno. La señal en 70.1 ppm se asignó al metino base del isopropilo, por estar directamente unido al átomo de oxígeno. La señal en 50.0 ppm (que es un metino) se asignó al carbono C₃ ya que está directamente unido al bromo. El metileno que aparece a campos bajos (62.8 ppm) se asignó al átomo C₆, porque también está unido directamente al oxígeno, cerrando el anillo de seis miembros. Otro metileno que aparece en 30.7 ppm se asignó al C₄ por ser el carbono β al átomo de bromo y la señal del metileno que aparece en 23.8 se asignó al C₅. Finalmente, los metilos del isopropilo aparecen de manera individual (por las razones mencionadas arriba) en 23.1 y 21.3 ppm.

Una vez asignadas todas las señales de los carbonos, se analizó la correlación existente entre los carbonos e hidrógenos, para hacer la asignación de estos últimos, mediante el espectro de HMQC (Heteronuclear Multiple Quantum Coherence).

El carbono C₂ presentó sólo una correlación con la señal en 4.6 ppm, por lo que se asignó al H₂. La señal del C₈ mostró también una sola correlación con la señal que aparece como multiplete en 3.95 ppm y se le asignó al H₈ (del metino base del isopropilo). La señal en 3.95 ppm y 3.54 ppm se asignaron a los hidrógenos del metileno C₆ por encontrarse estas dos correlaciones. La correlación de la señal de C₃ también coincide con la señal múltiple de 3.95 ppm. El metileno C₄ presentó dos correlaciones, una con la señal en 2.40 ppm y otra con la señal de 1.92 ppm. También el C₅ encontró dos correlaciones con las señales en 1.85 y 1.52 ppm. Finalmente, los hidrógenos metílicos (1.21 y 1.19 ppm) correlacionaron con los carbonos metílicos.

Con la asignación parcial del espectro de RMN ¹H a mano, se procedió a discernir la orientación axial o ecuatorial de los hidrógenos señalados, mediante el espectro NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy).

La señal de H₂ presentó correlación con la señal del H₃ (3.95 ppm), esta última mostró correlación con la señal en 2.40 ppm y una correlación menor con la señal en 1.92 ppm, en consecuencia la señal en 2.40 se asignó al H_{4ax} y la 1.92 ppm al H_{4ec}. El H_{4ax} presentó una correlación marcada con la señal en 1.95 ppm y una menor con la señal de 1.52 ppm. La marcada correlación se debe al acoplamiento *anti*, con el H_{5ax} y la segunda correlación es modesta por ser *gauche*, por tanto se trata del hidrógeno H_{5ec}. El H_{4ax} mostró también una marcada correlación con la señal en 3.95 ppm y ninguna con la señal en 3.54 ppm, así, a la primera se le asignó el H_{6ax} y a la última el H_{6ec}. La señal del H_{5ax} se confirma por que presenta una correlación elevada con la señal del H_{4ax} y no así con el H_{4ec}.

Cabe mencionar, que un hidrógeno axial, debe presentarse como señal ancha debido a que tiene un acoplamiento *gem* (que es grande), un acoplamiento *anti* (del orden de 9 Hz) y finalmente un acoplamiento *gauche*. A diferencia un hidrógeno ecuatorial, que se presenta como señal más fina, debido a que solo presenta un acoplamiento grande (el *gem*) y acoplamientos modestos (3-5 Hz) *gauche*.

Ya con las señales de hidrógeno asignadas, se mencionarán algunas constantes de acoplamiento cruciales en este trabajo.

A temperatura ambiente el espectro de RMN ^1H del 3-bromo-2-*iso*-propoxitetrahidropirano (**33**) mostró dos señales en 4.63 y 4.79 ppm, asignables al hidrógeno anomérico. La primera señal fue una señal doble con $^3J_{\text{H-H}} = 5.5$ Hz (este acoplamiento es debido al H_3) asignable al isómero *trans* (véase Esquema 3.5 y Espectro 1), la segunda señal también es un doble, con $^3J_{\text{H-H}} = 3.0$ Hz, asignable al isómero *cis* (véase Esquema 3.5 y Espectro 1). Es decir, que existe la mezcla de isómeros *cis* y *trans*, pero la abundancia del isómero *trans* sobre el *cis* es abrumadora (13:1). Por lo tanto, no debe afectar de manera apreciable en el cálculo de la *K* de equilibrio.

La elucidación estructural de los compuestos 2-alcóxitetrahidropiranos (Figura 3.1) se realizó mediante la comparación de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C del 2-metóxitetrahidropirano (**28**) con los que se encuentran en la biblioteca de espectros de ^1H y ^{13}C con transformada de Fourier de Aldrich, y posteriormente se extrapoló esta elucidación a los demás compuestos por analogía. Las asignaciones de los espectros de RMN de protón y carbono-13 de los 3-bromo-2-alcóxitetrahidropiranos se muestran en la Tabla 3.1.

Tabla 3.1. Asignación de los espectros de RMN ^1H y ^{13}C de los 2-alcoxi-3-bromo piranos involucrados en este trabajo.

δ Com	27	29	31	33	35
^{13}C ppm					
C ₂	92.0	101.8	102.0	99.7	97.5
C ₃	50.4	48.7	51.0	50.0	52.1
C ₄	25.7	29.7	31.5	30.7	31.2
C ₅	19.5	22.9	24.6	23.8	25.3
C ₆	63.7	62.0	63.2	62.8	63.3
CH_1	-----	55.1	15.3	23.1 y 21.3	28.4
CH_2	-----	-----	64.1	-----	-----
CH	-----	-----	-----	70.1	-----
C	-----	-----	-----	-----	75.2
^1H ppm					
H ₂	6.70	4.43	4.54	4.63	4.74
H ₃	4.60	3.51	3.95	3.95	3.86
H _{4ax}	2.04	1.86	1.90	1.92	1.94
H _{4ec}	2.70	2.30	2.03	2.40	2.38
H _{5ax}	1.59	1.47	1.81	1.52	1.51
H _{5oc}	2.03	1.86	1.51	1.85	1.65
H _{6ax}	4.0	3.85	3.54	3.95	3.51
H _{6ec}	4.0	3.85	3.75	3.54	3.92
CH_1	-----	3.37	1.56	1.21 y 1.19	1.12
CH_2	-----	-----	3.74 y 3.49	-----	-----
CH	-----	-----	-----	3.95	-----

27. 2,3-Dibromotetrahidropirano, 29. 3-Bromo-2-metoxitetrahidropirano, 31. 3-Bromo-2-etoxitetrahidropirano, 33. 3-Bromo-2-*iso*-propoxitetrahidropirano y 35. 3-Bromo-2-*tert*-butoxitetrahidropirano.

La técnica de RMN de temperatura variable se emplea para calcular la constante de equilibrio.

Como sigue:

Para un sistema de dos especies en equilibrio, Ax (axial) y Ec (ecuatorial), es decir, un equilibrio de dos confórmers.



Considérese: $X_{\text{ax}} + X_{\text{ec}} = 1$ (1)

En donde X_{ax} y X_{ec} son las fracciones molares de los conformeros axial y ecuatorial. El corrimiento químico observado (δ_m) corresponde al corrimiento químico de las especies axial y ecuatorial ponderados por la fracción mol de cada componente, de ahí se tiene que:

$$\delta_m = \delta_{ax}X_{ax} + \delta_{ec}X_{ec} \quad (2)$$

Multiplicando (1) por (2) y desarrollando, se tiene:

$$\delta_m X_{ax} + \delta_m X_{ec} = \delta_{ax} X_{ax} + \delta_{ec} X_{ec}$$

$$\delta_m X_{ec} - \delta_{ec} X_{ec} = \delta_{ax} X_{ax} - \delta_m X_{ax}$$

$$X_{ec}(\delta_m - \delta_{ec}) = X_{ax}(\delta_{ax} - \delta_m)$$

La constante de equilibrio K corresponde al cociente X_{ec}/X_{ax} :

$$\frac{X_{ec}}{X_{ax}} = K = \frac{\delta_{ax} - \delta_m}{\delta_m - \delta_{ec}} \quad (3)$$

La Ecuación (3), es la denominada Ecuación de Eliel.

Los valores de δ_{ax} y δ_{ec} se obtienen directamente del espectro a -90°C (por debajo del punto de coalescencia). Para obtener ΔH° y ΔS° se usa una ecuación de la recta, ya que como se verá más adelante, al graficar $\ln K$ vs T^{-1} se obtiene una correlación lineal.

Entonces:

$$-RT \ln K = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ$$

$$\ln K = - \frac{1}{T} \frac{\Delta H^\circ}{R} + \frac{\Delta S^\circ}{R}$$

Empleando la ecuación de Eliel para calcular las constantes de acoplamiento a diferentes temperaturas de los compuestos preparados, se obtuvieron los resultados que se presentan en la Tabla 3.2.

La pendiente de la recta permite aislar el valor de ΔH° , y el intercepto al origen el ΔS° .

Tabla 3.2. Resultados obtenidos mediante la ecuación de Eiel, de los compuestos preparados experimentalmente.

T (°K)	1/T	lnK (OMe)	lnK (OEt)	lnK (OisoPr)	lnK (OtertBu)
223.15	0.0045	0.1120	0.2302	-----	1.3367
233.15	0.0043	0.1933	0.2920	0.6130	1.3287
243.15	0.0041	0.2759	0.3551	0.6927	1.3287
253.15	0.0040	0.3272	0.3869	0.7545	1.3367
263.15	0.0038	0.4327	0.4504	0.8382	1.3623
273.15	0.0037	0.4974	0.5043	0.9037	1.4019
283.15	0.0035	0.5624	0.5809	0.9818	1.4424
293.15	0.0034	0.6516	0.6368	1.0742	1.4830
303.15	0.0033	0.7596	0.7166	1.1346	1.5256
313.15	0.0032	0.7893	0.7863	1.2354	1.5837

En la Tabla 3.3 se muestran los valores de ΔH° y ΔS° obtenidos con la ecuación de la recta.

Tabla 3.3. Parámetros termodinámicos ΔH° y ΔS° obtenidos para los compuestos preparados experimentalmente. (Véase figura 3.1).

	(28)	(29)	(30)	(31)	(32)	(33)	(34)	(35)
ΔH° (kcal/mol)	0.0	1.03	0.83	0.86	0.83	1.09	0.52	0.68
ΔS° (cal/mol)	-2.7	4.79	3.12	4.2	3.17	5.84	2.60	5.30

a. *trans*-2,3-Dibromo tetrahidropirano (27).

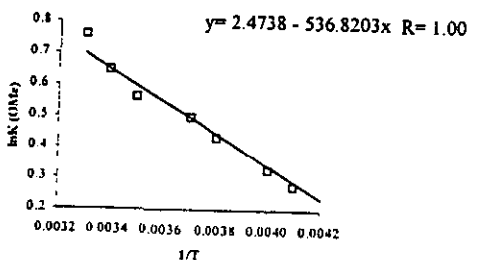
En particular cuando se bajó la temperatura en este compuesto no se observó el punto de descoalescencia y tampoco se desdoblaron las señales a 90°C. Esto se interpreta en términos de que este compuesto *trans* está casi 100 % como isómero diaxial. Esto podría deberse a que los

dos átomos de bromo tienen un radio atómico grande (1.12 Å) y por ello el efecto estérico es muy marcado y por tanto no pueden interconvertirse las conformaciones de silla.

b. *trans*-3-Bromo-2-metoxitetrahidropirano (29) versus 2-metoxitetrahidropirano (28).

(Figura 3.1).

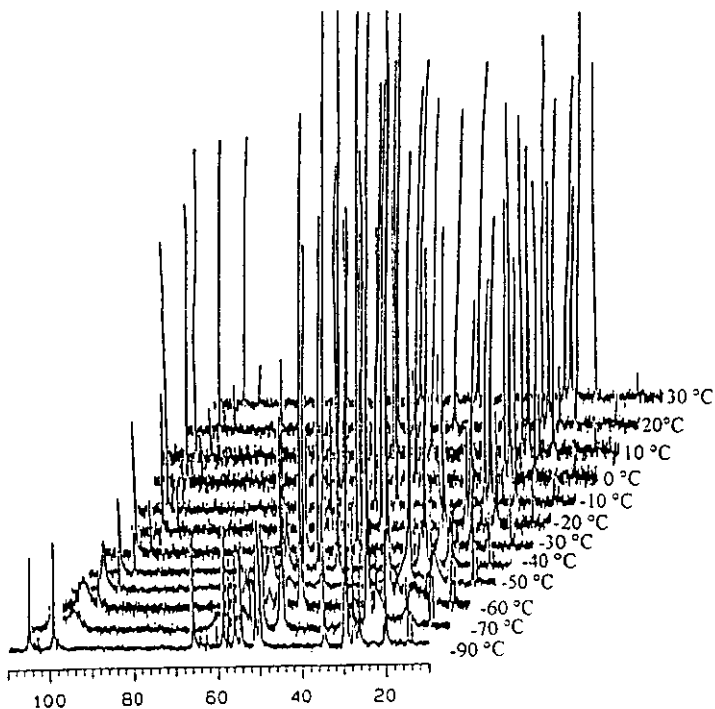
En la gráfica 3.1 se muestra la correlación de $\ln K$ vs $1/T$ para el compuesto 29. En el Esquema 3.6 se muestra la secuencia de espectros en función de la temperatura y el punto de descoalescencia de este compuesto.



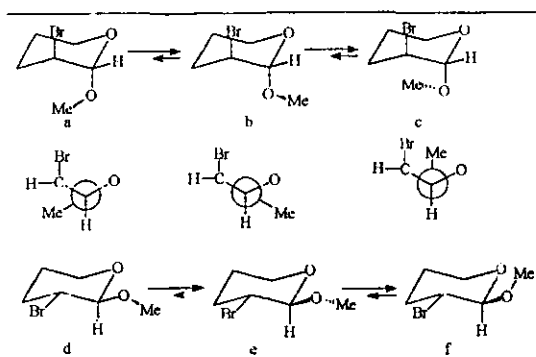
Gráfica 3.1. Gráfica de $\ln K$ vs $1/T$ para el *trans*-3-bromo-2-metoxitetrahidropirano.

Como se observa de la Gráfica 3.1, la correlación es lineal. De la pendiente se obtiene el ΔH° que resulta ser de 1.03 kcal/mol y el $\Delta S^\circ = 4.79$ ue. El valor de ΔH° para el 2-metoxitetrahidropirano (28) tomado de la literatura¹¹⁰ (este valor fue el único que se tomó de la literatura) es de 0.0 kcal/mol y del $\Delta S^\circ = -2.7$ ue. Como se observa, cuando se coloca un grupo polar en la posición 3 (α al grupo OMe, en este caso el átomo de bromo), el ΔH° se incrementa considerablemente

($\Delta\Delta H^\circ = 1.03$ kcal/mol), es decir, incrementa el efecto anomérico y con ello se hace presente el efecto $\Delta 2$. Además, se observa la naturaleza entálpica del efecto $\Delta 2$, por lo que el origen de la estabilización por la conformación axial en este compuesto está asociada a la formación y ruptura de enlace, es decir, bien puede ser estereoelectrónico, mientras que la entropía favorece al conformero ecuatorial y esto se puede interpretar en términos de la libertad de giro del grupo metoxi, que tiene mayores grados de libertad en el conformero ecuatorial, como se muestra en el Esquema 3.7.



Esquema 3.6. Espectros de RMN ^{13}C de temperatura variable de 40° a -90°C del *trans*-3-bromo-2-metoxitetrahidropirano 29.



Esquema 3.7. Rotámeros posibles del *trans*-3-bromo-2-metoxitetrahidropirano 29.

En el Esquema 3.7 se muestran los rotámeros generados por el grupo metilo al girar en torno del enlace O-C₂ y se puede observar que los rotámeros a y c del conformero axial deben ser los menos poblados, ya que la compresión estérica es elevada.

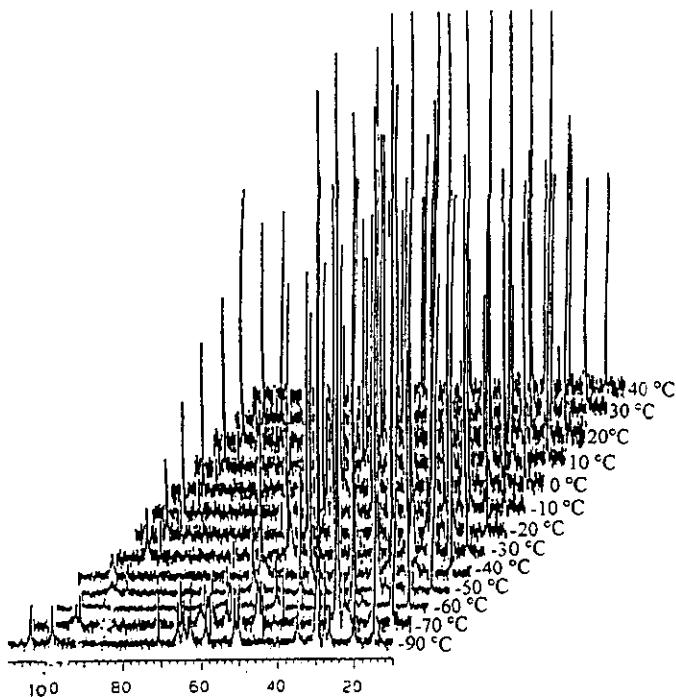
b. *trans*-3-Bromo-2-etoxitetrahidropirano (31) versus 2-etoxitetrahidropirano (30) (Figura 3.1).

En el Esquema 3.8 se muestra el efecto de la temperatura sobre los espectros de RMN del *trans*-3-bromo-2-etoxitetrahidropirano.

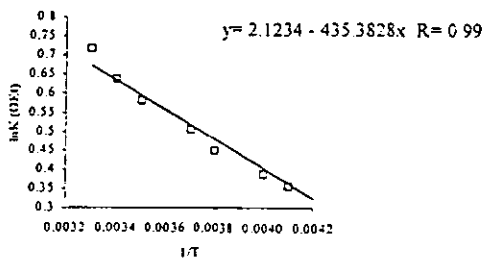
En la Tabla 3.2 se muestra el efecto de la temperatura sobre la constante de equilibrio en el *trans*-3-bromo-2-etoxitetrahidropirano (31) y en la Gráfica 3.2 de $\ln K$ vs $1/T$ se observa una correlación lineal ($r = 0.99$). Se obtuvo un valor de $\Delta H^\circ = 0.86$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = 4.10$ ue.

Comparando estos valores con los del 2-etoxitetrahidropirano (30) obtenidos de la misma manera ($\Delta H^\circ = 0.83$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = 3.12$ ue.), se demuestra la naturaleza entálpica de esta preferencia conformacional. Prácticamente no hay diferencia entre los valores de ΔH° de los compuestos 30

y **31**. Esto que implica que el efecto $\Delta 2$ en este sistema se ve reflejado en la no preferencia por la conformación diecuatorial del grupo etoxilo de la posición dos y del bromo de la posición tres.



Esquema 3.8. Espectros de RMN ^{13}C de temperatura variable de 40° a -90°C del *trans*-3-bromo-2-etoxitetrahidropirano (**31**).

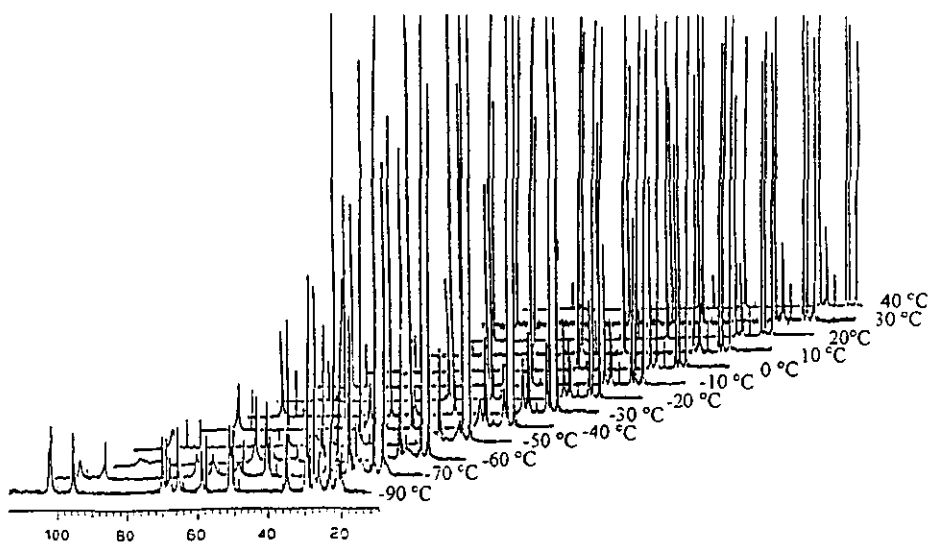


Gráfica 3.2

d. *trans*-3-Bromo-2-*iso*-propoxitetrahidropirano (33) versus 2-*iso*propoxitetrahidropirano (32). (Figura 3.1).

En el Esquema 3.9 se muestran los espectros de RMN ^{13}C del *trans*-3-bromo-2-*iso*propoxitetrahidropirano (33) a diferentes temperaturas, ubicando el punto de coalescencia a la temperatura de 213 °K.

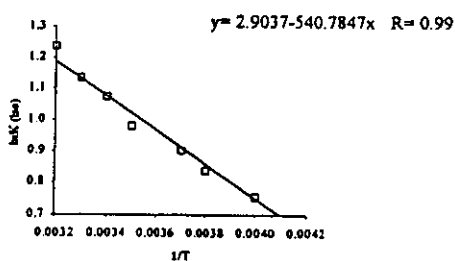
En la Gráfica 3.3 se muestra una correlación lineal ($r = 0.99$) entre $\ln K$ vs $1/T$, cuyos datos se incluyen en la Tabla 3.2.



Esquema 3.9. Espectros de RMN ^{13}C de temperatura variable de 40° a -90°C del *trans*-3-bromo-2-*iso*-propoxitetrahidropirano (33).

Comparando los valores de $\Delta H^\circ = 1.09$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = 5.84$ ue. del compuesto 33 (Figura 3.1) con los valores del compuesto 32 (Figura 3.1) ($\Delta H^\circ = 0.83$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = 3.17$ ue.), nuevamente se observa la naturaleza entálpica sobre la entrópica de la preferencia

conformacional. Es decir, esta preferencia conformacional se explica en términos de ruptura y formación de enlaces, en otras palabras; la naturaleza es estereoelectrónica con interacciones hiperconjugativas de tipo $n_{\text{O}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-OEt}}$ y la aportación del átomo de bromo a esta interacción para estabilizarla aún más (véase Esquema 3.2). Aunque la entropía se inclina por la conformación diecuatorial (por que se ganan grados de libertad), su contribución a la energía molecular, en comparación con la contribución de la entalpía, es menor.



Gráfica 3.3.

Los valores de ΔH° en ambos casos no arrojan una diferencia significativa, como para pensar en un efecto $\Delta 2$ intenso, pero, se hace evidente con la no preferencia por la conformación diecuatorial.

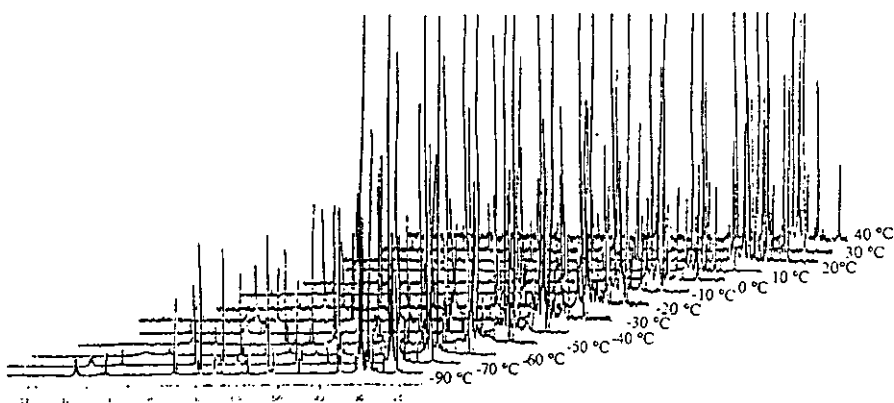
e. *trans*-3-Bromo-2-*tert*butoxitetrahidropirano (35) versus *trans*-2-*tert*butoxitetrahidropirano (34). (Figura 3.2).

En el Esquema 3.10 se presentan los espectros de RMN ^{13}C a diferentes temperaturas del compuesto 35. En la gráfica 3.4 se observa que la correlación $\ln k$ vs $1/T$ no es lineal, y se obtiene

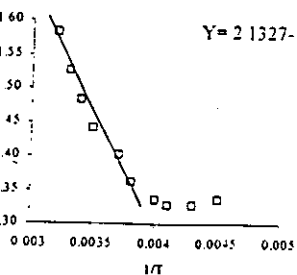
un factor de correlación $r = 0.83$. Si se calculan el ΔH° (0.38 kcal/mol) y el ΔS° (4.24 ue.) se tiene que el valor de ΔH° es bajo en comparación con los sistemas anteriores. Sin embargo, eliminando los puntos que se salen de la linealidad se obtiene un factor de correlación $r = 0.97$ (Gráfica 3.5), de esta manera, sí se pueden calcular los valores de ΔH° y ΔS° . Esta eliminación de puntos se hace obedeciendo al criterio de que la gráfica se realiza con la ecuación de la recta ($\ln K = -\Delta H^\circ/R \cdot 1/T + \Delta S^\circ$) y además, de esta manera se obtienen valores que están en el intervalo de las tendencias de los casos anteriores. Así, se obtuvo $\Delta H^\circ = 0.68$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = 5.30$ ue., valores que están en el orden de magnitud de los casos anteriores. Comparando estos valores con los del compuesto **34** (Figura 3.1) ($\Delta H^\circ = 0.52$ kcal/mol y $\Delta S^\circ = 2.60$ ue.), nuevamente se observa la naturaleza predominantemente entálpica de sus preferencias conformacionales. Sin embargo, el valor del gradiente de entalpía es menor que en los casos anteriores, mientras que la diferencia de entropía aumentó. Esto se explica en términos de que las interacciones repulsivas (efecto estérico) son muy intensas en este compuesto; sin embargo, como en los casos anteriores, se observa (aunque no de manera tan marcada) la no preferencia por la conformación diecuatorial.

Cabe mencionar, como se puede observar en los Esquemas 3.6, 3.8, 3.9 y 3.10 los puntos de descoalescencia de los compuestos que contienen bromo se localizan entre -60 y -70 °C. En cambio, aunque aquí no se incluyen los espectros de los compuestos 2-alcoxitetrahidropiranos, el punto de coalescencia se observó entre -70 y -80 °C, esto se debe a que en estos últimos, el tamaño de la barrera de interconversión es menor y por ello descoalescen a más baja temperatura, si se compara por ejemplo con el compuesto dibromado en donde ni siquiera se alcanzó la

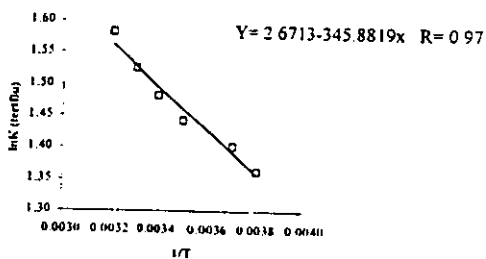
descoalescencia en este intervalo de temperatura, debido al efecto $\Delta 2$, aunado al impedimento estérico ocasionado por los átomos de bromo.



Esquema 3.10. Espectros de RMN ^{13}C de temperatura variable de 40° a -90°C del *trans*-3-bromo-2-*tert*butoxitetrahidropirano 35.



Gráfica 3.4



Gráfica 3.5.

Conclusiones.

En esta parte del trabajo se lograron exitosamente la síntesis de los 2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos **29**, **31**, **33** y **35** y de los 2-alcoxitetrahidropiranos **30**, **32** y **34** estudiados, encontrando una elevada selectividad por la adición *trans* y una regioespecificidad para la adición del grupo alcoxi en la posición anomérica.

La ecuación de Eliel, por el estudio de RMN de temperatura variable sobre estos sistemas, permitió aislar las contribuciones entálpicas y entrópicas de los equilibrios conformacionales de interés, encontrando un incremento en el valor de ΔH° (en general) para los 2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos estudiados respecto de los 2-alcoxitetrahidropiranos. Dicho incremento se define como efecto $\Delta 2$ (descrito en la parte de antecedentes de este capítulo). En general los valores del efecto $\Delta 2$ están en el intervalo de 0.03 a 1.03 kcal/mol dependiendo del compuesto en cuestión, siendo el de mayor efecto $\Delta 2$ el 3-bromo-2-metoxitetrahidropirano.

Se encontró efecto $\Delta 2$ de manera muy clara en el caso del 3-bromo-2-metoxitetrahidropirano, pero a partir del 3-bromo-2-etoxitetrahidropirano comienza a disminuir hasta ser muy débil en el caso del 3-bromo-2-*tert*-butoxitetrahidropirano, probablemente por el aumento del efecto estérico.

Se demostró la naturaleza entálpica del efecto $\Delta 2$ en cada caso. Aunque el gradiente de la entropía se inclinó por los conformeros diecuatoriales, su contribución en la estabilización molecular de cada caso, fue pequeña, respecto al gradiente entálpico.

Esta naturaleza entálpica del efecto $\Delta 2$, puede racionalizarse en términos estereoelectrónicos.

Parte Experimental

Las generalidades experimentales se presentan en la sección experimental del capítulo 1.

El Método general de preparación de los compuestos 2-alcoxitetrahidropiranos analizados es el siguiente:

En un matraz de bola de 500 ml provisto con agitación magnética y atmósfera inerte (argón) se mezclan 39.78 mmol del alcohol correspondiente con 59.52 mmol de dihidropirano (DHP) en 250 ml de cloruro de metileno y se agregan 3.94 mmol de PPTS (paratoluensulfonato de piridinio; su preparación se muestra a continuación). La mezcla se agita por 4 h a temperatura ambiente. Posteriormente, la solución se diluye con éter y se hace un lavado con solución saturada de salmuera para remover el catalizador (PPTS). Finalmente el disolvente se evapora a sequedad por presión reducida. Los compuestos sintetizados fueron líquidos amarillo pálidos con olor dulce y se purificaron por destilación fraccionada utilizando un equipo Kugel Rohr en un intervalo de temperatura entre 70 - 74° C.

***p*-Toluensulfonato de piridinio (PPTS).¹¹¹**

A un matraz de bola de 20 ml equipado con agitación magnética conteniendo 30 mmol (5.70 g) de ácido *p*-toluensulfónico mono hidratado, se le adicionan 150 mmol (12.1 ml) de piridina anhidra en agitación y a temperatura ambiente. La reacción es ligeramente exotérmica. La mezcla se agita por 20 minutos y posteriormente el exceso de piridina se remueve a presión reducida. Se obtuvo el PPTS con un rendimiento cuantitativo, como cristales incoloros e higroscópicos. Se recrystaliza de acetona. Los cristales obtenidos tienen un p. f. = 120 °C.¹¹¹

Método general de preparación de los 2-alcoxi-3-bromotetrahidropiranos estudiados:

Una solución agitada de 26 mmol (3 g) de DHP en 125 ml del alcohol correspondiente recientemente destilado, conteniendo 4.23 g (25.11 mmol) de acetato de plata, se sumerge en un baño de hielo-sal (0 - 5°C) y se protege de la luz. Posteriormente se adicionan gota a gota 25.10 mmol (1.28 ml) de bromo, hasta que permanece un color rojizo, causado por el exceso de bromo. La mezcla se agita a esta temperatura por más de 15 minutos y posteriormente se burbujea aire seco en la solución para remover el exceso de bromo. Después de 20 minutos las sales de plata se remuevan por filtración y se realizan lavados con el alcohol correspondiente. El filtrado se evapora bajo presión reducida y se disuelve en cloroformo. La solución de cloroformo se lava con soluciones saturadas de bicarbonato de sodio acuoso ($\text{NaHCO}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$), tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro, que se retira por filtración. Finalmente se evapora el CHCl_3 a presión reducida. La purificación de estos compuestos se llevó a cabo por destilación fraccionada en un equipo Kugelrohr entre 40 - 50 °C. Se obtienen rendimientos superiores al 85%.

***trans*-2,3-Dibromotetrahidropirano. (27, Figura 3.1).**

A una solución de 26 mmol (3 g) de DHP en 125 ml de CCl_4 destilado y 4.23 g (25.11 mmol) de acetato de plata sumergida en un baño de hielo-agua (0-5 °C) se le adicionan 1.28 ml de bromo hasta que permanece un color rojizo, originado por el exceso de bromo. La mezcla se agita por 20 min. Posteriormente, el exceso de bromo se remueve burbujeando aire. Las sales de plata se remueven por filtración y se lavan con 30 ml de CCl_4 . El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo se disuelve en cloroformo. A esta última solución se le hace lavados (2 x 15 ml) con solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de tiosulfato de sodio (2 x 15 ml). La solución se seca sobre sulfato de sodio anhidro que se retira por filtración. Finalmente e

disolvente se evapora a sequedad a presión reducida. El producto se purifica por destilación fraccionada en un equipo Kugel Rohr entre 40 y 50° C con un rendimiento del 90 %.

RMN ¹H (Acetona-d₆): δ (ppm) – 6.70 (d, J – 3.0 Hz, 1H, H₂); 4.63 (q, J – 3.3, 1.0 Hz, 1H, H₃); 4.0 (m, 2H, H_{6ax}, H_{6ec}); 2.70 (m, 1H, H_{4ec}); 2.04 (m, 1H, H_{4ax}); 2.03 (m, 1H, H_{5ec}); 1.59 (m, 1H, H_{5ax}). RMN ¹³C (Acetona-d₆): δ (ppm) = 92.0 (C₂); 63.7 (C₆); 50.4 (C₃); 25.7 (C₄); 19.5 (C₅).

***trans*-3-Bromo-2-metoxitetrahidropirano 29, Figura 3.1.**

La síntesis de este compuesto se describe en el método general mencionado arriba. (90 % de rendimiento).

RMN ¹H (Acetona-d₆): δ (ppm) – 4.43 (d, J – 4.5 Hz, 1H, H₂); 3.85 (m, 2H, H_{6ax}, H_{6ec}); 3.51 (m, 1H, H₃); 3.37 (s, 3H, CH₃); 2.30 (m, 1H, H_{4ec}); 1.86 (m, 2H, H_{4ax}, H_{5ec}); 1.47 (m, 1H, H_{5ax}). RMN ¹³C (Acetona-d₆): δ (ppm) – 101.8 (C₂); 62.0 (C₆); 55.1 (CH₃); 48.7 (C₃); 29.7 (C₄); 22.9 (C₅).

2-Etoxitetrahidropirano 30, Figura 3.1.

La síntesis de este compuesto se describe en el método general de alcoxi-tetrahidropiranos mencionado arriba. (90 % de rendimiento).

RMN ¹H (Acetona): δ (ppm) – 4.54 (t, J – 2.4 Hz, 1H, H₂); 3.77 (m, 1H, H_{6ec}); 3.70 (q, J – 4.2 Hz, 1H, CHH-CH₃); 3.41 (m, 1H, H_{6ax}); 3.37 (q, J = 4.2, 1H, CHH-CH₃); 1.78 (m, 2H, H_{5ax}, H_{5ec}); 1.61 (m, 1H, H_{4ec}); 1.48 (m, 3H, H_{4ax}, H_{3ax}, H_{3ec}); 1.14 (t, J = 4.2 Hz, 3H, CH₃). RMN ¹³C (Acetona-d₆): δ (ppm) = 98.9 (C₂); 62.9 (CH₂CH₃); 62.1 (C₆); 31.5 (C₃); 26.3 (C₅); 20.1 (C₄); 15.5 (CH₃).

***trans*-3-Bromo-2-etoxitetrahidropirano 31, Figura 3.1.**

La síntesis de este compuesto se describe en el método general mencionado arriba. (90 % de rendimiento).

RMN ^1H (Acetona- d_6): δ (ppm) – 4.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); 3.95 (t $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_3$); 3.75 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{6\text{ec}}$); 3.74 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 3.54 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{6\text{ax}}$); 3.49 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 2.03 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{4\text{ec}}$); 1.90 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{4\text{ax}}$); 1.81 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{5\text{ax}}$); 1.51 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{5\text{ec}}$); 1.56 (t, $J = 7$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

RMN ^{13}C (Acetona- d_6): δ (ppm) – 102.0 (C_2); 64.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 63.2 (C_6); 51.0 (C_3); 31.5 (C_4); 24.6 (C_5); 15.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

2-iso-Propoxitetrahidropirano 32, Figura 3.1.

La síntesis de este compuesto se describe en el método general de alcoxi-tetrahidropiranos mencionado arriba. (90 % de rendimiento).

RMN ^1H (Acetona- d_6): δ (ppm) – 4.65 (t, $J = 4$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); 3.86 (septeto, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 3.80 (t, $J = 3$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{6\text{ax}}$); 3.41 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{6\text{ec}}$); 1.76 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{4\text{ec}}$); 1.59 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{4\text{ax}}$); 1.45 (m, 4H, $\underline{\text{H}}_{3\text{ax}}$, $\underline{\text{H}}_{3\text{ec}}$, $\underline{\text{H}}_{5\text{ax}}$, $\underline{\text{H}}_{5\text{ec}}$); 1.41 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1.06 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$). RMN ^{13}C (Acetona- d_6): δ (ppm) = 97.0 (C_2); 68.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$); 62.4 (C_6); 32.0 (C_3); 26.4 (C_5); 23.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 21.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 20.3 (C_4).

trans-3-Bromo-2-iso-propoxitetrahidropirano 33, Figura 3.1.

La síntesis de este compuesto se describe en el método general mencionado arriba. (80 % de rendimiento).

RMN ^1H (Acetona- d_6): δ (ppm) – 4.62 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_2$); 3.90 (m, 3H, $\underline{\text{H}}_3$, $\underline{\text{H}}_{6\text{ec}}$, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 3.55 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{6\text{ax}}$); 4.41 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{4\text{ec}}$); 1.93 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{4\text{ax}}$); 1.85 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{5\text{ec}}$); 1.21 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1.18 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 1.06 (d, $J = 6$ Hz, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$). RMN ^{13}C (Acetona- d_6): δ (ppm) = 99.9 (C_2); 70.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 62.3 (C_6); 50.0 (C_3); 30.5 (C_4); 23.9 (C_5); 23.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$); 21.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$).

2-tert-Butoxitetrahidropirano 34, Figura 3.1.

La síntesis de este compuesto se describe en el método general de alcoxi-tetrahidropiranos mencionado arriba. (75 % de rendimiento).

RMN ^1H (Acetona- d_6): δ (ppm) = 4.79 (dd, J = 3 Hz, 5 Hz, 1H, H_2); 3.87 (m, 1H, H_{4ax}); 3.39 (m, 1H, H_{4ec}); 1.94 (m, 1H, H_{3ax}); 1.78 (m, 1H, H_{3ec}); 1.46 (m, 4H, H_{5ax} , H_{5ec} , H_{6ax} , H_{6ec}); 1.19 (s, 9H, CH_3). RMN ^{13}C (Acetona- d_6): δ (ppm) = 94.1 (C_2); 74.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 62.6 (C_6); 33.1(C_3); 29.1(CH_3); 26.4 (C_5); 20.9 (C_4).

***trans*-3-Bromo-2-*tert*-butoxitetrahidropirano 35, Figura 3.1.**

La síntesis de este compuesto se describe en el método general mencionado arriba. (80 % de rendimiento).

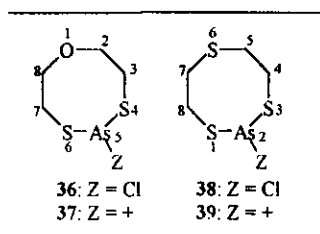
RMN ^1H (Acetona- d_6): δ = 5.00 ppm (d, J = 3 Hz, 1H, H_2); 3.92 ppm (m, 1H, H_{6ax}); 3.85 ppm (m, 1H, H_3); 3.51 ppm (m, 1H, H_{6ec}); 2.98 ppm (m, 1H, H_{4ec}); 1.96 ppm (m, 1H, H_{4ax}); 1.75 ppm (m, 1H, H_{5ax}); 1.43 ppm (m, 1H, H_{5ec}); 1.12 ppm (s, 9H, CH_3). RMN ^{13}C (Acetona- d_6): δ (ppm) = 97.2 (C_2); 75.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 63.3 (C_6); 52.2 (C_3); 31.2 (C_4); 28.8 (CH_3); 25.2 (C_5).

CAPITULO 4.

**Estudio computacional de los efectos estéricos, electrónicos y
estereoelectrónicos que determinan la preferencia conformacional
de 1,3-ditia-2-arsocanos-5-sustituidos derivados.**

Antecedentes.

Como se ha observado hasta el momento, el análisis conformacional de moléculas orgánicas es de suma importancia para conocer su reactividad en distintos medios. En este capítulo se presentan los resultados del estudio conformacional en compuestos que pueden estar estabilizados por interacciones estereoelectrónicas; como efecto anomérico y efecto transanular, y se evalúa cuál de los dos efectos participa de manera dominante. Los sistemas que se analizan son compuestos 1,3-ditia-2-arsocanos-5-sustituídos derivados (Esquema 4.1), que son anillos de ocho miembros que incluyen en su estructura un átomo de arsénico. Los resultados obtenidos se comparan con los resultados informados en la literatura para el ciclooctano.



Esquema 4.1. Estructura de los 1,3-ditia-2-arsocanos-5-sustituídos derivados en estudio.

Los heteroátomos son comunes en anillos de ocho miembros y pueden ser usados para introducir perturbaciones conformacionales que son más o menos predecibles. Por ejemplo, se espera que la sustitución de un grupo metileno por un átomo de oxígeno disminuya la repulsión transanular y tenga efectos significativos en las barreras torsionales y esfuerzos angulares internos.

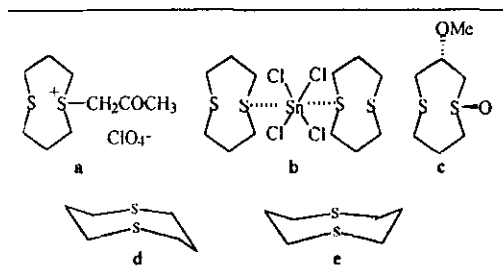
De datos experimentales disponibles¹¹² se sabe que el ciclooctano prefiere la conformación bote-silla, excepto cuando hay una sustitución extensiva de los átomos anulares o sustitución extensiva de los hidrógenos del anillo. También, mediante RMN de ^1H y ^{13}C , se ha encontrado que la

conformación predominante del ciclooctano es la bote-silla.¹¹³⁻¹¹⁵ Cálculos teóricos sugieren lo mismo.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Esta misma conformación se encontró en derivados cristalinos del ciclooctano, como por ejemplo en: el ácido *cis-trans*-1,2-ciclooctandicarboxílico,¹²⁰ el peróxido dimérico del ciclooctano,¹²¹ el bromohidrato del 1-aminociclooctancarboxílico,¹²² el *trans*-1,4-diclorociclooctano,¹²³ el ciclooctan-1,5-diol¹²⁴ y en la ciclooctan-1,5-diona.¹²⁴

Los arsocanos son compuestos heterocíclicos que tienen la característica de ser menos flexibles que el ciclooctano, ya que la repulsión 1,5-H[⋯]H de tipo estérico se sustituye por interacciones estabilizantes 1,5-As[⋯]O.

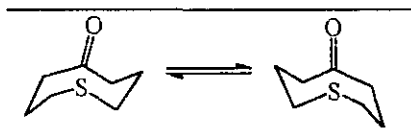
El análisis mediante RMN de arsocanos indica que adoptan predominantemente una conformación bote-silla,¹²⁵ como el 1,3-ditiarsocano.¹²⁵⁻¹²⁷ Sin embargo, el 1,3,6-tritiarsocano y el 1,3,5,7-tetrarsocano existen como mezclas de las conformaciones bote-silla y silla-silla.¹²⁵⁻¹²⁷ El análogo sulfurado adopta una conformación silla-silla, tanto en el estado sólido (determinada por difracción de rayos-X¹²⁸⁻¹³² y por difracción de neutrones¹³²), como en fase gaseosa (determinada por espectroscopia de dispersión de electrones¹³³). Los cálculos computacionales de campo de fuerza también indican la conformación silla-silla para el arsocano.¹³⁴

La estructura cristalina de varios derivados del 1,5-ditiaciclooctano determinada mediante difracción de rayos-X, así como la del perclorato del 1-metilacetil-5-ditiaciclooctano (**a**),^{135,136} *trans-bis*(1,5-ditiaciclooctano)tetracloroestaniolo (**b**)¹³⁷ el *trans*-3-metoxi-1,5-ditiaciclo-octano-1-óxido (**c**)¹³⁸ y el anillo ditiaciclooctano (**d**) adoptan la conformación bote-silla. (Esquema 4.2).



Esquema 4.2.

Una característica importante de estos arreglos conformacionales es que los átomos de azufre están en el mismo lado del anillo muy cerca uno del otro. El análisis por RMN ^1H y ^{13}C de temperatura variable de la 1-tia-5-ciclooctanona (Esquema 4.3) indica que adopta preferentemente una conformación asimétrica bote-silla a $-150\text{ }^\circ\text{C}$. El equilibrio pseudo-rotacional de las dos formas bote-silla tiene una barrera energética de 6.7 kcal/mol a $-115\text{ }^\circ\text{C}$.¹³⁹



Esquema 4.3. Equilibrio conformacional bote-silla y silla-bote de la 5-tiaciclooctanona.

Como se mencionó arriba, la conformación de algunos compuestos heterocíclicos de ocho miembros oscila entre la bote-silla y aunque en menor medida la silla-silla. Con base en lo anterior se podría esperar que los compuestos que se analizan aquí presentan también dichas conformaciones.

En el ciclooctano, el conformero más estable es el silla-bote que presenta solo dos fragmentos de etano eclipsados, mientras, que el conformero silla-silla presenta cuatro y el bote-bote muestra repulsión transanular intensa.¹⁰⁹

Los aspectos fundamentales que se abordan aquí son: investigar los cambios que ocasiona la introducción de heteroátomos en el anillo de ocho miembros y estudiar los efectos estereoelectrónicos que se conjugan para estabilizar la conformación de los derivados de arsocanos, como son: un efecto transanular originado por una interacción del tipo $n_Y \rightarrow \sigma^*_{As-Z}$, un efecto anomérico generado por interacciones hiperconjugativas del tipo $n_S \rightarrow \sigma^*_{As-Z}$ y un efecto de interacción repulsiva (efecto estérico) entre hidrógenos de las posiciones relativas 1 y 5. Para ello, se evalúa computacionalmente en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad (TFD), los mínimos más importantes en la superficie de energía potencial del 1-oxa-1,6-ditia-5-arsocano y del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditiarsocano y sus análogos en donde el átomo de oxígeno se sustituye por azufre (véase Esquema 4.1). Cabe señalar que hasta el momento estos sistemas heterocíclicos no han sido estudiados a nivel *ab initio*.

Metodología:

Se efectuó la optimización completa de la geometría de las moléculas involucradas en este trabajo en tres conformaciones: silla-silla, bote-silla y bote-bote; para el caso del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditiarsocano **36** (Esquema 4.1, Z = Cl y Y = O y su correspondiente catión **37** (Z = +)) se emplearon los funcionales Becke3LYP y BPW91, y las bases 6-31G(d,p), 6-311++G(d,p) y LANL2DZ. Esta optimización (sin restricciones de simetría) se llevó a cabo a nivel *ab initio*

dentro del marco de la TFD, en los niveles de teoría arriba descritos, con el programa Gaussian 94.⁷³

Para información más detallada véase Métodos Computacionales del Capítulo 1.

Resultados y Discusión.

El átomo de arsénico se ha estudiado poco a nivel teórico y aún menos en el contexto de la Teoría de Funcionales de la Densidad, por lo que este trabajo se inició evaluando el efecto que tienen los funcionales B3LYP y BPW91 en el cálculo de la estructura electrónica de las moléculas **36-39** (Esquema 4.1), así como el efecto de las bases 6-31(*d,p*) y 6-311++G(*d,p*) para los cálculos en donde se consideran todos los electrones en el cálculo, y la base que incluye pseudopotenciales LANL2DZ, que representa a los electrones del *core* mediante un potencial efectivo.

En las Tablas 4.1-4.8 se muestran los resultados del efecto del funcional y de la base sobre la geometría y la energía molecular de los conformeros silla-silla (*ss*), silla-bote (*sb*) y bote-bote (*bb*) del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditiarsocano (**36**) y su catión correspondiente (**39**) generado por la eliminación de ión cloruro.

En la Tabla 4.7 se puede apreciar que en los cinco niveles de teoría analizados el conformero bote-bote es el más alto en energía y que el funcional híbrido Becke3LYP, predice el conformero silla-silla como el conformero más estable, mientras que el funcional BPW91 predice el bote-silla como el más estable, pero las diferencias en energía son sumamente pequeñas.

Tabla 4.1. Datos de la geometría de la conformación silla-silla del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditiarsocano (36) con cinco niveles de teoría diferentes.

	Becke3LYP/ 6-31G(d,p)	BPW91/ 6-31G(d,p)	Becke3LYP /LANL2DZ	BWP91/ LANL2DZ	Becke3LYP/ 6-311++G(d,p)
As ₁ -S ₂	2.277	2.281	2.417	2.429	2.302
S ₂ -C ₃	1.848	1.851	1.907	1.914	1.846
C ₃ -C ₄	1.521	1.524	1.525	1.527	1.518
C ₄ -C ₅	1.426	1.436	1.467	1.480	1.426
C ₅ -C ₆	1.426	1.436	1.467	1.480	1.426
C ₆ -C ₇	1.521	1.524	1.525	1.527	1.518
C ₇ -S ₈	1.848	1.851	1.907	1.913	1.846
S ₈ -As	2.277	2.281	2.417	2.429	2.302
Cl-As	2.255	2.264	2.365	2.378	2.249
O ₅ -As	2.719	2.683	2.639	2.617	2.752
As-S ₂ -C ₃	96.3	95.3	95.7	94.8	98.1
S ₂ -C ₃ -C ₄	112.7	112.5	111.7	111.5	112.8
C ₃ -C ₄ -O ₅	102.7	107.8	107.4	107.5	107.7
C ₄ -O ₅ -C ₆	112.1	116.2	115.9	114.8	116.8
C ₅ -C ₆ -C ₇	102.7	107.8	107.4	107.5	107.7
C ₆ -C ₇ -S ₈	112.7	112.5	111.7	111.5	112.8
C ₇ -S ₈ -As	96.3	95.3	95.7	94.8	98.1
Cl-As-S ₂	93.7	93.6	93.1	92.7	93.7
S ₈ -As-Cl	93.7	93.6	93.1	92.7	93.7
As-O ₅ -C ₆	108.3	108.0	113.8	113.0	109.3
As-O ₅ -C ₄	108.3	108.0	113.8	113.0	109.3
Cl-As-O ₅	164.6	166.4	160.8	162.1	161.7
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	67.5	67.0	64.9	64.4	66.4
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	63.5	64.3	59.3	61.3	62.7
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	147.9	147.4	157.5	156.6	150.6
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	147.9	147.4	157.5	156.6	150.6
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	63.4	64.3	59.3	61.3	62.7
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	67.5	67.0	64.9	64.4	66.4
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	105.2	106.4	102.7	103.2	101.1
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	105.1	106.4	102.7	103.2	101.1
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	25.1	25.9	22.7	24.9	25.9
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	25.1	25.9	22.6	24.9	25.9
Cl-As-S ₂ -C ₃	160.1	158.9	163.2	163.0	163.8
Cl-As-S ₈ -C ₇	160.1	158.9	163.2	163.0	163.8
Cl-As-O ₅ -C ₄	64.0	63.3	67.9	66.3	64.5
Cl-As-O ₅ -C ₆	64.0	63.3	67.9	66.3	64.5

Tabla 4.2. Datos de la Geometría de la conformación silla-bote del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditiarsocano (36).

	a	B	c	d	e	f
As ₁ -S ₂	2.289	2.292	2.425	2.434	2.311	2.249
S ₂ -C ₃	1.843	1.845	1.903	1.908	1.841	1.84
C ₇ -C ₄	1.525	1.528	1.530	1.533	1.522	1.52
C ₄ -C ₅	1.431	1.441	1.473	1.487	1.431	1.44
C ₅ -C ₆	1.432	1.442	1.473	1.487	1.432	1.45
C ₆ -C ₇	1.522	1.526	1.526	1.528	1.519	1.49
C ₇ -S ₈	1.847	1.849	1.905	1.912	1.845	1.83
S ₈ -As	2.277	2.841	2.421	2.434	2.302	2.249
Cl-As	2.263	2.272	2.377	2.390	2.259	2.269
O ₅ -As	2.687	2.657	2.602	2.581	2.729	2.451
As-S ₂ -C ₃	100.8	99.8	100.6	99.4	102.9	102.5
S ₂ -C ₃ -C ₄	114.13	114.0	112.7	112.4	114.2	112.4
C ₃ -C ₄ -O ₅	112.0	112.1	110.2	110.6	111.6	110.5
C ₄ -O ₅ -C ₆	115.9	115.1	115.6	114.6	115.8	141.1
C ₅ -C ₆ -C ₇	108.6	108.6	107.7	107.8	108.5	107.1
C ₆ -C ₇ -S ₈	112.3	112.0	111.5	112.2	112.4	110.4
C ₇ -S ₈ -As	94.7	93.6	95.1	94.2	96.6	96.7
Cl-As-S ₂	92.7	92.6	92.2	92.0	93.6	89.1
S ₈ -As-Cl	96.7	97.1	95.3	96.3	97.1	93.8
As-O ₅ -C ₆	107.5	107.1	113.3	112.7	108.2	
As-O ₅ -C ₄	105.1	104.9	109.4	108.8	105.8	
Cl-As-O ₅	170.3	172.0	162.2	169.1	168.6	191.6
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	48.6	49.3	44.3	45.4	49.6	
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	62.7	62.6	61.6	62.5	62.3	
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	80.7	80.0	85.7	84.0	82.2	
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	140.6	139.7	152.0	151.0	143.4	
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	63.36	64.0	60.5	61.9	63.2	
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	68.3	68.4	63.7	63.6	67.2	
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	111.5	113.1	107.3	108.3	107.4	
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	57.5	57.9	59.6	59.9	54.5	
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	37.8	37.4	43.6	43.2	37.6	
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	23.4	23.6	24.6	25.9	24.9	
Cl-As-S ₂ -C ₃	154.9	155.7	156.1	159.9	152.7	
Cl-As-S ₈ -C ₇	154.3	152.8	154.0	158.0	157.1	
Cl-As-O ₅ -C ₄	54.7	49.7	64.2	59.8	57.3	
Cl-As-O ₅ -C ₆	63.3	73.1	66.4	68.4	67.3	

a: Becke3LYP/6-31G(*d,p*) b: BPW91/6-31G(*d,p*) c: Becke3LYP/LANL2DZ
d: BPW91/LANL2DZ e: Becke3LYP/6-311++G(*d,p*) f: Experimental

Tabla 4.3. Datos de la geometría de la conformación bote-bote del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditiarsocano (36) con cinco niveles de teoría diferentes.

	Becke3LPY/ 6-31G (<i>d,p</i>)	BPW91/ 6-31G (<i>d,p</i>)	Becke3LPY/ LANL2DZ	BPW91/ LANL2DZ	Becke3LPY/ 6-311++G (<i>d,p</i>)
As ₁ -S ₂	2.295	2.300	2.424	2.435	2.317
S ₂ -C ₃	1.841	1.842	1.901	1.906	1.840
C ₃ -C ₄	1.527	1.529	1.531	1.533	1.524
C ₄ -O ₅	1.436	1.447	1.478	1.492	1.436
O ₅ -C ₆	1.429	1.439	1.470	1.482	1.430
C ₆ -C ₇	1.526	1.529	1.532	1.535	1.523
C ₇ -S ₈	1.851	1.854	1.910	1.916	1.849
S ₈ -As	2.30	2.305	2.441	2.453	2.324
Cl-As	2.271	2.279	2.386	2.398	2.269
O ₅ -As	2.543	2.517	2.517	2.505	2.598
As-S ₂ -C ₃	98.9	97.8	97.9	96.3	100.2
S ₂ -C ₃ -C ₄	113.3	112.8	112.2	111.8	113.5
C ₃ -C ₄ -O ₅	112.4	112.4	111.0	111.2	112.6
C ₄ -O ₅ -C ₆	117.9	117.2	117.9	117.0	117.7
O ₅ -C ₆ -C ₇	113.9	114.2	112.2	112.9	113.6
C ₆ -C ₇ -S ₈	114.8	114.4	113.2	113.0	114.8
C ₇ -S ₈ -As	103.3	102.8	102.9	102.4	104.4
Cl-As-C ₂	94.6	94.8	95.3	96.0	95.6
S ₈ -As-Cl	91.9	91.8	91.8	91.9	92.
As-O ₅ -C ₆	103.1	102.5	107.9	106.8	105.2
As-O ₅ -C ₄	110.8	110.7	113.9	113.3	110.3
Cl-As-O ₅	170.6	171.5	168.2	169.5	169.8
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	53.2	54.6	52.4	55.1	52.0
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	52.1	52.1	54.8	55.4	53.7
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	96.1	96.4	100.8	100.5	95.2
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	70.8	68.7	77.0	73.2	75.0
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	51.2	51.0	52.1	51.9	52.8
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	18.2	16.8	21.5	19.7	24.7
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	83.9	85.8	80.1	82.4	76.4
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	51.9	50.9	50.9	48.8	51.7
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	22.3	20.6	27.1	24.5	25.4
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	51.6	52.6	53.7	55.0	48.2
Cl-As-S ₂ -C ₃	144.8	143.7	144.1	142.2	145.8
Cl-As-S ₈ -C ₇	179.0	178.9	176.0	179.0	172.9
Cl-As-O ₅ -C ₄	48.0	46.5	59.2	58.6	55.8
Cl-As-O ₅ -C ₆	79.1	79.3	73.7	71.7	72.1

Tabla 4.4. Datos de la geometría de la conformación silla-silla del catión 1-oxa-4,6-ditiarsocanilo (37) con cinco niveles de teoría diferentes.

	Becke3LPY/ 6-31G (d,p)	BPW91/ 6-31G (d,p)	Becke3LPY/ LANL2DZ	BPW91/ LANL2DZ	Becke3LPY/ 6-311++G (d,p)
As-S ₂	2.241	2.240	2.380	2.383	2.252
S ₂ -C ₃	1.861	1.865	1.924	1.931	1.860
C ₃ -C ₄	1.520	1.524	1.526	1.527	1.517
C ₄ -O ₅	1.479	1.485	1.523	1.533	1.478
O ₅ -C ₆	1.479	1.485	1.523	1.533	1.478
C ₆ -C ₇	1.520	1.524	1.526	1.527	1.517
C ₇ -S ₈	1.861	1.865	1.924	1.931	1.860
S ₈ -As	2.241	2.240	2.380	2.383	2.252
As-O ₅	2.067	2.113	2.055	2.104	2.100
As-S ₂ -C ₃	86.6	86.0	86.9	86.3	88.1
S ₂ -C ₃ -C ₄	109.8	109.8	110.3	110.1	110.0
C ₃ -C ₄ -O ₅	107.8	107.8	108.5	108.5	108.3
C ₄ -O ₅ -C ₆	117.4	117.2	116.4	116.1	116.8
O ₅ -C ₆ -C ₇	107.8	107.8	108.5	108.5	108.3
C ₆ -C ₇ -S ₈	109.9	109.8	110.3	110.1	110.0
C ₇ -S ₈ -As	86.6	86.0	86.9	86.3	88.1
S ₈ -As-S ₂	104.3	104.4	104.7	104.8	105.5
As-O ₅ -C ₄	112.3	110.2	116.6	114.2	112.8
As-O ₅ -C ₆	112.3	110.2	116.6	114.2	112.8
S ₂ -O ₅ -As	89.1	89.8	86.4	87.3	87.8
S ₈ -O ₅ -As	89.1	89.8	86.4	87.3	87.8
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	58.9	60.4	56.4	58.2	58.2
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	57.0	60.2	51.5	56.2	55.9
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	152.1	149.8	157.6	154.8	152.9
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	152.1	149.8	157.6	154.8	152.9
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	57.0	60.5	51.5	56.2	55.9
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	58.9	60.4	56.4	58.2	58.2
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	124.4	124.8	121.3	121.6	121.9
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	124.4	124.8	121.3	121.6	121.9
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	19.8	22.7	13.9	18.8	19.7
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	19.8	22.7	13.9	18.8	19.7
S ₈ -As-O ₅ -C ₆	15.2	13.2	19.3	15.9	14.7
S ₂ -As-O ₅ -C ₄	15.2	13.2	19.3	15.9	14.7

Tabla 4.5. Datos de la geometría de la conformación silla-bote del catión 1-oxa-4,6-ditiarsocanilo (37) con cinco niveles de teoría diferentes.

	Becke3LPY/ 6-31G (<i>d,p</i>)	BPW91/ 6-31G (<i>d,p</i>)	Becke3LPY/ LANL2DZ	BPW91/ LANL2DZ	Becke3LPY/ 6-311++G (<i>d,p</i>)
As-S ₂	2.240	2.228	2.361	2.361	2.230
S ₂ -C ₃	1.861	1.857	1.916	1.922	1.851
C ₃ -C ₄	1.520	1.523	1.525	1.528	1.517
C ₄ -O ₅	1.479	1.486	1.523	1.531	1.475
O ₅ -C ₆	1.479	1.488	1.527	1.534	1.479
C ₆ -C ₇	1.520	1.525	1.528	1.529	1.519
C ₇ -S ₈	1.861	1.852	1.915	1.920	1.848
S ₈ -As	2.240	2.242	2.388	2.391	1.257
As-O ₅	2.067	2.140	2.071	2.136	2.139
As-S ₂ -C ₃	86.6	93.4	93.1	92.5	94.7
S ₂ -C ₃ -C ₄	109.8	108.8	109.1	108.9	108.8
C ₃ -C ₄ -O ₅	107.8	110.9	108.5	109.5	110.1
C ₄ -O ₅ -C ₆	117.4	115.9	116.6	115.7	116.1
O ₅ -C ₆ -C ₇	107.8	109.1	109.1	109.3	109.2
C ₆ -C ₇ -S ₈	109.9	108.4	109.5	108.9	108.7
C ₇ -S ₈ -As	86.6	86.9	87.2	87.2	88.9
S ₈ -As-S ₂	104.3	103.9	105.0	104.7	105.4
As-O ₅ -C ₄	112.3	109.1	114.0	111.7	110.9
As-O ₅ -C ₆	112.3	110.6	116.5	114.6	113.0
S ₂ -O ₅ -As	89.1	90.0	88.3	88.6	88.5
S ₈ -O ₅ -As	89.1	86.5	84.3	84.4	84.7
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	58.9	47.8	43.6	46.7	46.9
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	57.0	59.1	58.4	60.6	58.1
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	152.1	90.0	98.4	93.4	94.2
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	152.1	139.4	147.5	144.7	142.3
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	57.0	55.7	48.8	53.0	52.3
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	58.9	62.8	57.9	60.2	60.8
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	124.4	129.7	126.2	126.3	126.5
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	124.4	64.1	67.0	64.4	63.0
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	19.8	35.7	42.0	40.2	36.7
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	19.8	14.5	8.1	12.5	12.5
S ₈ -As-O ₅ -C ₆	15.2	21.6	24.9	22.2	22.1
S ₂ -As-O ₅ -C ₄	15.2	3.13	10.3	7.0	4.7

Tabla 4.6. Datos de la geometría de la conformación bote-bote del catión 1-oxa-4,6-ditiarsocanilo (37) con cinco niveles de teoría diferentes.

	Becke3LPY/ 6-31G (d,p)	BPW91/ 6-31G (d,p)	Becke3LPY/ LANL2DZ	BPW91/ LANL2DZ	Becke3LPY/ 6-311++G (d,p)
As-S ₂	2.231	2.233	2.375	2.370	2.239
S ₂ -C ₃	1.844	1.845	1.907	1.911	1.840
C ₃ -C ₄	1.519	1.523	1.524	1.527	1.517
C ₄ -O ₅	1.493	1.502	1.531	1.541	1.487
O ₅ -C ₆	1.481	1.488	1.525	1.529	1.478
C ₆ -C ₇	1.516	1.519	1.524	1.526	1.513
C ₇ -S ₈	1.853	1.855	1.912	1.919	1.848
S ₈ -As	2.277	2.277	2.402	2.413	2.280
As-O ₅	2.039	2.072	2.042	2.097	2.093
As-S ₂ -C ₃	93.4	92.8	94.4	92.9	95.4
S ₂ -C ₃ -C ₄	108.5	108.3	109.0	108.4	108.3
C ₃ -C ₄ -O ₅	110.9	111.5	109.4	110.4	111.0
C ₄ -O ₅ -C ₆	117.6	116.9	118.6	117.4	117.1
O ₅ -C ₆ -C ₇	110.3	111.0	109.2	110.1	110.4
C ₆ -C ₇ -S ₈	110.3	110.3	109.7	109.6	109.5
C ₇ -S ₈ -As	97.7	98.2	96.3	97.4	99.1
S ₈ -As-S ₂	106.7	106.9	110.3	110.0	110.2
As-O ₅ -C ₄	113.5	112.2	116.3	114.9	113.4
As-O ₅ -C ₆	109.5	108.1	114.2	111.9	111.2
S ₂ -O ₅ -As	88.9	88.7	87.2	87.0	87.4
S ₈ -O ₅ -As	87.7	87.8	85.6	85.6	86.4
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	48.4	50.8	41.7	48.8	47.2
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	52.3	52.5	54.3	55.1	53.0
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	103.0	102.1	103.4	104.2	101.8
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	77.0	73.0	91.3	80.9	81.7
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	49.8	50.0	52.8	52.6	52.1
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	21.8	20.9	30.0	26.2	28.0
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	92.8	93.5	82.6	86.3	84.1
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	60.4	57.4	68.3	59.0	60.7
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	26.6	23.6	39.0	30.5	29.7
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	54.4	54.7	51.8	55.2	50.9
S ₈ -As-O ₅ -C ₆	31.5	31.9	24.8	28.9	25.3
S ₂ -As-O ₅ -C ₄	4.8	8.6	8.6	2.1	1.4

Tabla 4.7. Energía relativa (kcal/mol) de los conformeros relevantes del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano (36) en función de diferentes niveles de teoría.

conformero	silla-silla	Bote-silla	bote-bote
Becke3LPY/6-31G (<i>d,p</i>)	0.00	0.49	3.53
Becke3LPY/ 6-311++G (<i>d,p</i>)	0.00	0.82	4.49
Becke3LPY/LANL2DZ	0.00	0.18	2.46
BPW91/6-31G (<i>d,p</i>)	0.13	0.00	3.25
BPW91/ LANL2DZ	0.34	0.00	2.08

Tabla 4.8. Energía relativa (kcal/mol) de los conformeros relevantes del catión 1-oxa-4,6-ditia-5-arsocanilo (37) en función de diferentes niveles de teoría.

conformero	silla-silla	Bote-silla	bote-bote
Becke3LPY/6-31G (<i>d,p</i>)	2.62	0.00	2.21
Becke3LPY/ 6-311++G (<i>d,p</i>)	3.39	0.00	1.17
Becke3LPY/LANL2DZ	2.94	0.00	0.10
BPW91/6-31G (<i>d,p</i>)	2.76	0.00	2.99
BPW91/ LANL2DZ	2.38	0.00	0.68

A diferencia del derivado clorado (36), para el catión 37 (Tabla 4.8), todos los niveles de teoría predicen al conformero bote-silla como el mínimo global, por debajo de los otros dos mínimos considerados, por una diferencia que oscila entre 2 y 3 kcal/mol aproximadamente.

La diferencia energética más grande se produce al emplear la base con pseudopotencial LANL2DZ, ya que independientemente del funcional empleado, la energía del conformero bb es más próxima a los otros dos conformeros.

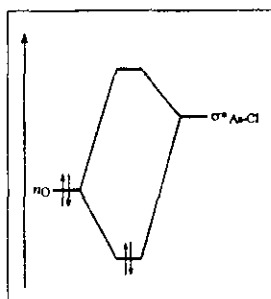
El análisis de la geometría (Tablas 4.1 a 4.6) explica el origen de este hecho: La base LANL2DZ describe mal las distancias atómicas, prediciéndolas sumamente elongadas, con excepción de la distancia transañular O⁺As, que es menor con respecto calculadas con otras bases. Esto se observa fundamentalmente en los conformeros 36-bb y 37-bb, en donde esta elongación hace disminuir la tensión estérica al alejar los metilenos 3 y 7, estabilizándose el compuesto y haciéndose menor la diferencia energética con respecto al mínimo global. Es importante hacer notar que la distancia O⁺As se calcula acertada tal vez porque se sobreestima la interacción entre

los pares electrónicos del oxígeno y el átomo de arsénico (en el catión) o con el orbital σ^* del enlace As-Cl de **36**.

La inclusión de funciones difusas y de alto momento angular [6-311++G(*d,p*)] incrementa notablemente el tiempo de cómputo requerido, sin embargo, no se observan cambios importantes en los resultados obtenidos con las bases que permiten el cálculo de todos los electrones. Los resultados experimentales permiten establecer una comparación en tendencias muy satisfactorias, además de que este funcional está bien caracterizado,¹⁴⁰ lo que dio la pauta para emplearlo para estudiar la superficie de potencial en varios puntos, sobre todo de los estados de transición (EDT) que interconectan a los mínimos conformacionales. La geometría y la energía de los estados de transición referidos se muestran las Tablas 4.9, 4.12 y 4.13.

Como se ha descrito, estos compuestos pueden clasificarse como compuestos intramolecularmente estabilizados mediante procesos ácido-base.¹⁴¹ En el caso del compuesto **36** esta interacción será descrita aquí de acuerdo con la nomenclatura propuesta por Cieplack¹⁴² como una interacción estereoelectrónica entre el par electrónico no compartido del átomo de oxígeno como donador y el orbital $\sigma^*_{\text{As-Cl}}$ como aceptor: $n_o \rightarrow \sigma^*_{\text{As-Cl}}$, que puede representarse en términos de orbitales moleculares como se muestra en el Esquema 4.4. Esta interacción permite la deslocalización electrónica y por lo tanto estabiliza la molécula.

Desde el punto de vista estrictamente conformacional, el confórmero *ss* y *bs* corresponden con los descritos para el ciclooctano, pero el *bb* corresponde en realidad al descrito como confórmero bote-bote torcido.



Esquema 4.4. Interacción estabilizante $n_O \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$.

La intensidad de esta interacción se puede establecer en términos de la distancia As-O, que como puede verse es menor en el conformero bb (2.543 Å) y se incrementa en el conformero bs (2.687 Å), siendo mayor en el ss (2.719 Å). Sin embargo en el conformero bb, se hace máxima la interacción entre los metilenos 3 y 7 que es repulsiva. De acuerdo con el modelo, la interacción debe acompañarse del elongamiento del enlace As-Cl, pues el orbital σ^* es el aceptor, lo que se puede apreciar en las Tablas 4.1 a 4.3, pues esta distancia varía de 2.271 Å en 38-bb, 2.263 en el bs y 2.255 en el ss. Estas distancias en el EDT que interconectan los mínimos de conformación ss y bs, son $D_{As-Cl} = 2.265$ Å y $D_{As-O} = 2.541$ Å, mientras que el estado de transición que interconecta a los mínimos bote-silla y bote-bote es de 2.271 Å y 2.552 Å. Esto muestra claramente que la tensión angular generada por el eclipsamiento de los segmentos S-C-C-O con $\tau = 0.9^\circ$ para el estado de transición ss \rightarrow bs y $\tau = 1.2^\circ$ para el estado de transición bs-bb, permite que el átomo de oxígeno interactúe fuertemente con el átomo de arsénico, sin embargo, la donación del átomo de oxígeno no se ve compensada con el elongamiento del enlace As-Cl, lo que pudiera deberse a la operación del efecto electrónico $n_S \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$.

Tabla 4.9. Datos de la geometría de los estados de transición (EDT) del 1-oxa-4,6-ditia-5-arsocanilo (37) y del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano (36) a nivel Becke3LPY/6-31G(*d,p*).

	5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano		1-oxa-4,6-ditia-5-arsocanilo	
	EDT ss-bs	EDT bs-bb	EDT ss-bs	EDT bs-bb
As-S ₂	2.289	2.294	2.260	2.223
S ₂ -C ₃	1.849	1.840	1.845	1.851
C ₃ -C ₄	1.558	1.523	1.548	1.519
C ₄ -O ₅	1.425	1.437	1.479	1.494
O ₅ -C ₆	1.435	1.425	1.492	1.475
C ₆ -C ₇	1.516	1.559	1.508	1.551
C ₇ -S ₈	1.849	1.848	1.871	1.854
S ₈ -As	2.285	2.283	2.251	2.257
Cl-As	2.265	2.271		
As-O ₅	2.541	2.552	2.012	2.034
As-S ₂ -C ₃	100.7	98.8	93.3	92.9
S ₂ -C ₃ -C ₄	116.9	112.8	113.9	109.3
C ₃ -C ₄ -O ₅	115.1	111.8	113.1	110.8
C ₄ -O ₅ -C ₆	116.3	119.2	117.1	120.8
O ₅ -C ₆ -C ₇	106.2	116.0	106.3	113.4
C ₆ -C ₇ -S ₈	113.4	118.1	112.3	114.2
C ₇ -S ₈ -As	100.2	102.0	93.3	94.4
S ₈ -As-S ₂	101.1	99.5	102.4	102.2
As-O ₅ -C ₄	107.6	110.5	107.1	113.9
As-O ₅ -C ₆	106.4	108.5	111.4	110.5
Cl-As-S ₂	93.6	93.8		
Cl-As-O ₅	166.4	169.5		
S ₂ -O ₅ -As	77.2	79.7	86.2	89.2
S ₈ -O ₅ -As	81.3	78.7	90.8	85.5
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	33.8	54.4	20.5	48.3
S ₂ -C ₃ -C ₄ -O ₅	0.9	54.2	13.0	50.2
C ₃ -C ₄ -O ₅ -C ₆	86.7	102.6	80.3	111.9
C ₄ -O ₅ -C ₆ -C ₇	169.9	99.2	172.6	99.9
O ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	66.2	1.2	56.2	3.4
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	42.9	29.2	34.7	25.9
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	84.8	107.6	92.2	123.2
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	113.1	49.2	125.2	57.3
As-O ₅ -C ₄ -C ₃	32.4	24.1	45.6	23.3
As-O ₅ -C ₆ -C ₇	50.2	28.4	48.8	36.6
S ₈ -As-O ₅ -C ₆	21.1	37.0	22.4	44.8
Cl-As-S ₂ -C ₃	155.3	144.1		
Cl-As-S ₈ -C ₇	178.7	157.8		
Cl-As-O ₅ -C ₄	91.2	46.2		
Cl-As-O ₅ -C ₆	34.1	86.2		
S ₂ -As-O ₅ -C ₄	42.8	6.5	49.3	7.4

Tabla 4.10. Datos de la geometría de los mínimos conformacionales y de los estados de transición del 2-cloro-1,3,6-tritia-2-arsocano a nivel Becke3LPY/6-31G(*d,p*).

	silla-silla	TS ss-bs	bote-silla	TS bs-bb	bote-bote	experimental
As-S ₂	2.283	2.279	2.278	2.287	2.303	2.247
S ₂ -C ₃	1.848	1.847	1.844	1.855	1.851	1.815
C ₃ -C ₄	1.526	1.534	1.531	1.553	1.525	1.517
C ₄ -S ₅	1.848	1.846	1.846	1.831	1.836	1.806
S ₅ -C ₆	1.843	1.850	1.839	1.839	1.840	1.807
C ₆ -C ₇	1.531	1.547	1.526	1.528	1.533	1.501
C ₇ -S ₈	1.843	1.850	1.838	1.836	1.837	1.812
S ₈ -As	2.284	2.275	2.292	2.302	2.299	1.260
As-S ₅	3.094	3.023	3.093	2.941	2.928	2.719
As-Cl	2.275	2.286	2.280	2.291	2.295	2.356
As-S ₂ -C ₃	104.0	93.2	98.1	109.1	108.4	99.7
S ₂ -C ₃ -C ₄	115.7	114.9	114.7	122.7	117.9	112.7
C ₃ -C ₄ -S ₅	110.1	114.6	112.6	121.5	116.5	110.2
C ₄ -S ₅ -C ₆	103.6	100.6	103.4	106.1	105.2	103.0
S ₅ -C ₆ -C ₇	113.0	118.3	115.3	115.1	115.7	112.1
C ₆ -C ₇ -S ₈	114.3	122.0	115.6	114.5	115.4	113.6
C ₇ -S ₈ -As	97.4	108.3	102.2	100.9	101.3	103.9
S ₈ -As-S ₂	101.2	103.6	100.3	99.4	102.6	102.4
S ₈ -As-S ₅	79.3	79.1	80.8	80.4	80.9	83.2
S ₂ -As-S ₅	84.2	78.5	81.4	83.5	84.7	84.8
As-S ₅ -C ₄	86.7	91.0	91.0	95.0	91.7	97.1
As-S ₅ -C ₆	91.9	91.5	92.2	95.4	95.6	99.0
Cl-As-S ₅	170.5	170.5	172.8	171.7	172.6	170.5
Cl-As-S ₃	90.0	97.3	95.7	91.5	90.2	91.6
Cl-As-S ₁	94.8	93.7	93.4	94.0	95.0	89.0
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	51.0	78.5	74.3	20.4	28.8	
S ₂ -C ₃ -C ₄ -S ₅	77.9	51.3	68.2	4.5	55.4	
C ₃ -C ₄ -S ₅ -C ₆	140.6	94.6	116.5	76.9	52.7	
C ₄ -S ₅ -C ₆ -C ₇	104.3	125.3	68.9	82.6	81.1	
S ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	62.9	12.7	61.6	53.6	50.5	
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	77.3	28.1	67.0	67.2	64.7	
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	122.5	40.8	46.4	43.4	44.8	
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	88.5	124.2	114.6	102.1	79.0	
S ₈ -As-S ₅ -C ₆	18.7	37.7	10.3	17.8	180.2	
S ₂ -As-S ₅ -C ₄	17.7	138.3	11.8	23.8	20.0	
As-S ₅ -C ₄ -C ₃	49.4	2.9	24.0	20.2	43.6	
Cl-As-S ₃ -C ₄	176.8	142.2	140.2	163.6	174.2	
Cl-As-S ₅ -C ₄	33.7	96.7	78.3	76.5	66.9	
Cl-As-S ₁ -C _R	146.6	139.2	142.8	135.5	136.1	
As-S ₅ -C ₆ -C ₇	17.2	34.0	22.7	14.2	12.3	

Tabla 4.11. Datos de la geometría de los mínimos conformacionales y de los estados de transición del catión 32 nivel Becke3LPY/6-31G(*d,p*).

	silla-silla	TS ss-bs	bote-silla	TS bs-bb	bote-bote
As-S ₂	2.244	2.259	2.259	2.268	2.261
S ₂ -C ₃	1.868	1.844	1.840	1.849	1.842
C ₃ -C ₄	1.516	1.543	1.533	1.550	1.524
C ₄ -S ₅	1.865	1.859	1.856	1.844	1.847
S ₅ -C ₆	1.860	1.869	1.856	1.863	1.856
C ₆ -C ₇	1.541	1.546	1.528	1.530	1.530
C ₇ -S ₈	1.841	1.857	1.844	1.841	1.837
S ₈ -As	2.265	2.210	2.233	2.239	1.244
As-S ₅	2.414	2.419	2.452	2.405	2.412
As-S ₂ -C ₃	101.1	89.1	93.3	103.0	102.6
S ₂ -C ₃ -C ₄	114.8	112.7	110.9	118.2	111.9
C ₃ -C ₄ -S ₅	110.0	112.7	111.3	119.0	114.3
C ₄ -S ₅ -C ₆	102.5	101.7	105.0	108.8	105.5
S ₅ -C ₆ -C ₇	112.6	116.6	114.1	114.7	115.0
C ₆ -C ₇ -S ₈	111.9	118.3	110.9	111.4	111.3
C ₇ -S ₈ -As	89.7	101.9	96.9	96.3	99.5
S ₈ -As-S ₂	103.2	105.3	101.7	100.5	108.4
S ₈ -As-S ₅	88.5	90.0	91.4	90.4	90.9
S ₂ -As-S ₅	92.4	87.9	90.1	90.5	91.3
As-S ₅ -C ₄	93.9	96.3	97.7	99.2	98.9
As-S ₅ -C ₆	96.9	96.2	97.1	98.4	99.1
As-S ₂ -C ₃ -C ₄	26.2	66.0	64.3	18.4	41.1
S ₂ -C ₃ -C ₄ -S ₅	56.9	44.8	59.7	5.2	53.6
C ₃ -C ₄ -S ₅ -C ₆	150.4	96.8	120.3	78.0	66.7
C ₄ -S ₅ -C ₆ -C ₇	99.6	129.9	76.6	89.0	80.3
S ₅ -C ₆ -C ₇ -S ₈	48.9	9.8	56.3	48.9	50.8
C ₆ -C ₇ -S ₈ -As	66.4	21.1	57.2	57.4	51.9
C ₇ -S ₈ -As-S ₂	139.9	55.1	58.1	53.0	61.9
S ₈ -As-S ₂ -C ₃	82.4	139.1	128.9	116.5	76.5
S ₈ -As-S ₅ -C ₆	29.3	36.1	9.6	17.4	8.4
S ₂ -As-S ₅ -C ₄	29.4	33.3	14.1	27.7	7.4
As-S ₅ -C ₄ -C ₃	52.5	0.98	20.8	24.1	35.4
As-S ₅ -C ₆ -C ₇	4.0	32.1	23.3	13.6	21.7

Tabla 4.12. Propiedades termodinámicas del 36, en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote y los estados de transición que los conectan a nivel Becke3LPY/6-31G(*d,p*).

	silla-silla	TS ss-bs	bote-silla	TS bs-bb	bote-bote
E ₀ +EPC	-3722.75849	-3722.74963	-3722.75771	-3722.74624	-3722.75208
E	-3722.74754	-3722.73941	-3722.74686	-3722.73603	-3722.74125
H	-3722.74659	-3722.73849	-3722.74591	-3722.73508	-3722.74031
G	-3722.79657	-3722.78651	-3722.79546	-3722.78321	-3722.78965
S	105.194	101.124	104.285	101.291	103.843

$E_0 = E_{elec} + EPC$; $E = E_0 + E_{vib} + E_{erot} + E_{trans}$; $H = E + RT$; $G = H - TS$

Tabla 4.13. Propiedades termodinámicas del 1-oxa-4,6-ditia-5-arsocanilo, en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote y los estados de transición que los conectan a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

	silla-silla	TS ss-bs	bote-silla	TS bs-bb	bote-bote
E ₀ +EPC	-3262.26013	-3262.25237	-3262.26431	-3262.25664	-3262.26079
E	-3262.25120	-3262.24409	-3262.25557	-3262.24845	-3262.25201
H	-3262.25026	-3262.24315	-3262.25463	-3262.24750	-3262.25107
G	-3262.29510	-3262.28650	-3262.29867	-3262.29051	-3262.29549
S	94.381	91.244	92.695	90.518	93.457

En la Tabla 4.12 se muestran las energías de cinco puntos de la superficie de potencial relevantes en esta discusión del compuesto **36**. En esta se indica la energía electrónica E₀ corregida con la energía de punto cero (E₀ + EPC), energía electrónica adicionada con la energía térmica, la entalpía del compuesto, su energía libre de Gibbs y su entropía absoluta. Las diferencias entre estas magnitudes se indican en el Esquema 4.5. Los mínimos bote-silla y silla-silla difieren muy poco en propiedades. El eclipsamiento del segmento S-C-C-O conlleva a la disminución en los grados de libertad moleculares y por lo tanto a la pérdida de entropía. La entropía de activación SS → EDT_{ss-bs} pasa de 105.2 ue. a 101.1 ue., barrera apenas de 1 cal/ mol°K por arriba de la implicada en la transición de bs → bb, con base a estos resultados se predice que en fase gaseosa estos dos conformeros coexisten con una constante K = 0.31 (calculándose la constante de equilibrio por medio de la ecuación $K = k/k'$ y constatando la relación de que el $\Delta G = -R \ln K$) para el equilibrio **36**-bs = **36**-bb.

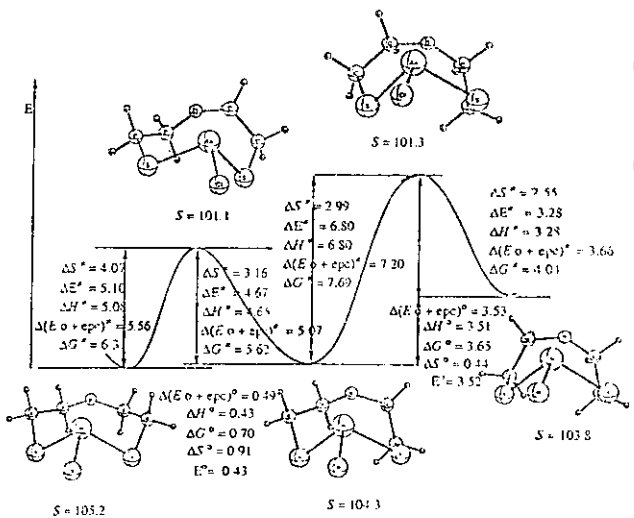
Tabla 4.14. Propiedades termodinámicas del 2-cloro-1,3,6-tritia-2-arsocano, en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote y los estados de transición que los conectan a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

	silla-silla	TS ss-bs	bote-silla	TS bs-bb	bote-bote
E ₀ +EPC	-4045.73904	-4045.72761	-4045.74243	-4045.72878	-4045.73440
E	-4045.72744	-4045.71667	-4045.73098	-4045.71786	-4045.72286
H	-4045.72650	-4045.71572	-4045.73003	-4045.71691	-4045.72192
G	-4045.77802	-4045.76573	-4045.78083	-4045.76678	-4045.77299
S	108.432	105.247	106.913	104.963	107.477
E(RB+HF+LYP)	-4045.85874	-4045.84725	-4045.86218	-4045.84816	-4045.85409
EPC	0.11970	0.11964	0.11976	0.11937	0.11969

Tabla 4.15. Propiedades termodinámicas del catión 1,3,6-tritia-2-arsocanilo, en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote y los estados de transición que los conectan a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

	silla-silla	TS ss-bs	bote-silla	TS bs-bb	bote-bote
E ₀ +EPC	-3585.26178	-3585.25825	-3585.26975	-3585.29912	-3585.26647
E	-3585.25232	-3585.24947	-3585.26042	-3585.25030	-3585.25710
H	-3585.25138	-3585.24852	-3585.25948	-3585.24936	-3585.25615
G	-3585.29723	-3585.29292	-3585.20492	-3585.29392	-3585.20232
S	96.513	93.447	95.651	93.779	97.162
E(RB+HF+LYP)	-3585.38086	-3585.37730	-3585.38887	-3585.37790	-3585.38567
EPC	0.11908	0.11905	0.11911	0.11878	0.11920

El cónformero bb se encuentra fuertemente desfavorecido con respecto al bs, con un $\Delta G^\circ = 3.65$ kcal/mol y un $\Delta H^\circ = 3.51$ kcal/mol. Estos cónformeros son prácticamente isoentrópicos ($\Delta S^\circ = 0.4$ cal/Kmol), a pesar de que se podría esperar una pérdida importante en grados de libertad del cónformero bb, dado que el enlace As-O es más fuerte (o al menos así se espera que sea dada la distancia involucrada) y el enlace As-Cl se fortalece ocasionando una mayor repulsión estérica de los metilenos de las posiciones 4 y 8.



Esquema 4.5. Propiedades termodinámicas (en kcal/mol) de los cónformeros y estados de transición asociados del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p). S = entropía, E₀ = E_{elec} + epc, E = E₀ + E_{vib} + E_{trans}; H = E + RT; G = H - TS.

A similitud del efecto anomérico,¹⁴³ el cual es un fenómeno ampliamente estudiado en análogos del ciclohexano, en la molécula 36-bb hay una interacción esteroelectrónica $n_o \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ estabilizante, que compete con la interacción estérica de naturaleza repulsiva, solo que en este caso parece dominar esta segunda. Dada la desestabilización de 36-bb, este se encuentra a $\Delta G^\ddagger = 4.04$ kcal/mol. Desde el punto de vista entrópico, el $\Delta S^\ddagger_{bb \rightarrow EDT_{bs-bb}}$ es de 2.55 ue., mientras que el $\Delta S^\ddagger_{bs \rightarrow EDT_{bs-bb}}$ es de 2.99 ue. La diferencia es pequeña, por lo que se puede aceptar que es la entalpía la contribución que hace que el conformero 36-bb no sea observable en el equilibrio conformacional.

La rapidez absoluta de reacción se puede calcular de acuerdo con la ecuación de Eyring; que en términos de ΔG^\ddagger es:

$$k = \left[\frac{K \cdot T}{h} \right] \cdot \exp \left[\frac{-\Delta G^\ddagger}{R \cdot T} \right]$$

Donde:

k es la constante de rapidez de la reacción,

K es la constante de Boltzman ($3.299861377 \times 10^{-27}$ kcal/°K),

h es la constante de Planck ($1.583694073 \times 10^{-37}$ kcal · s),

R es la constante universal de los gases ideales (1.9872×10^{-3} kcal/mol °K),

T es la temperatura absoluta,

$-\Delta G^\ddagger$ es la energía de activación o la diferencia que existe entre las energías libres moleculares del estado de transición y la especie estable en consideración; en kcal/mol.

Finalmente, 1 hartree = 627.51 kcal/mol.

De esta manera en el Esquema 4.6 se muestran la rapidez relativa de isomerización de los 3 conformeros, así como las constantes de equilibrio calculadas.

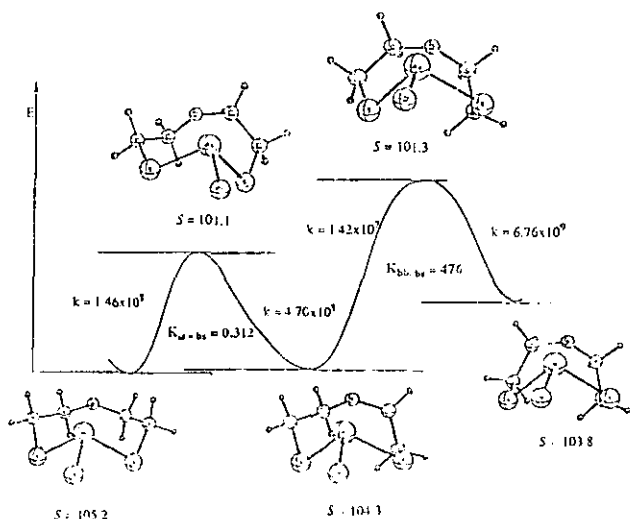
La energía de activación entre los conformeros ss y bs, en el ciclooctano es de 11.4 kcal/mol,¹⁴⁴ mientras que la isomerización bb-bs requiere de 9.4 kcal/mol. En los heterociclooctanos en estudio, esta barrera es de 6.31 y 4.04 kcal/mol respectivamente.

La rapidez de reacción ss → bs es de $1.48 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ y la reacción inversa sucede con $k = 4.7 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$ lo que permite concluir que en el equilibrio aproximadamente el 75% de las moléculas se encuentran en conformaciones silla-silla.

El compuesto **37** se estudió en tres conformaciones (Tablas 4.4 a 4.7) y como el compuesto **36** el conformero bb corresponde al conformero bb torcido descrito para el ciclooctano, en este caso la carga positiva en el arsénico se compensa fuertemente por la participación del átomo de oxígeno. La distancia O-As es constante de **37**-ss a **37**-bs (2.067 Å) y disminuye notablemente en el conformero **37**-bb (2.039 Å) que son sustancialmente menores con respecto al compuesto **36**.

Los estados de transición que interconectan estos mínimos muestran distancias O-As menores: 2.012 Å para el EDT ss-bs y 2.034 Å para el EDT bs-bb, lo que indica que el estado de transición está estabilizado por el átomo de oxígeno, como es de esperarse. Además, en este cation la distancia As-O se acorta con respecto a su análogo clorado y la distancia C-O se elonga, indicando la participación de los heteroátomos en la estabilización del átomo de arsénico, es importante resaltar que en el análogo clorado **36** el ángulo As-S-C varía entre los diferentes conformeros de la forma: ss = 96.3, bs = 100.8 y bb = 98.9, en **37** la variación es ss = 86.6, bs = 86.6 y bb = 93.4. Esto demuestra la poca capacidad del átomo de azufre de estabilizar cargas en posición α. Este hecho a sido descrito por Caserio et al.¹⁴⁵ en el caso del cation 2-ditianilo.

Debido al acortamiento del enlace As-O, las interacciones repulsivas intramoleculares se hacen más intensas y a similitud del ciclooctano, el conformero bs es el mínimo global pues incorpora únicamente dos segmentos eclipsados de etano, a diferencia del conformero ss que incorpora cuatro segmentos de etano eclipsado y el bb que además de dos segmentos eclipsados de etano, sufre de repulsión transanular.



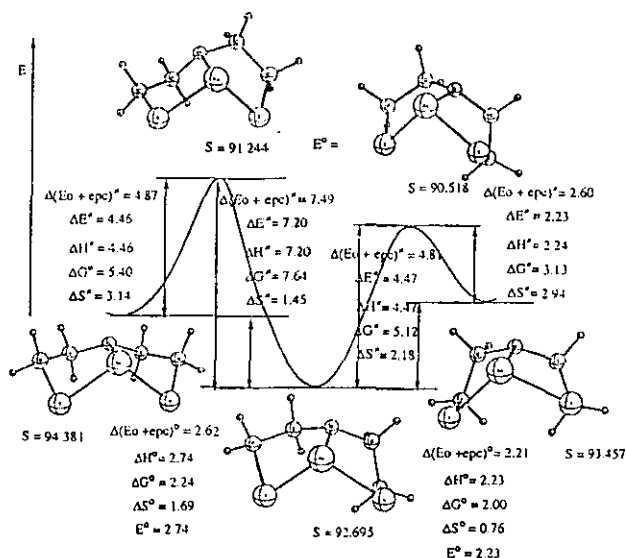
Esquema 4.6. Constantes de equilibrio, rapidez de reacción (s⁻¹) y entropía (cal K⁻¹mol⁻¹) de los conformeros y estados de transición asociados del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano a nivel Becke3LPY/6-31G(d,p).

En las Tablas 4.9 y 4.13 se muestran los datos geométricos y la energía de los estados de transición conformacionales relacionados, en donde se pone en evidencia la participación del átomo de oxígeno en la estabilización de estos estados de transición. En el Esquema 4.7 se muestran las diferencias energéticas entre los mínimos y los estados de transición. El primer hecho relevante es que en el compuestos 37, el conformero ss está a 2.24 kcal/mol por arriba del

confórmero bs, diferencia ocasionada por la interacción As-O que hace más intensa la repulsión entre los cuatro fragmentos de etano eclipsados. El confórmero bb se encuentra 3.13 kcal/mol por arriba del bs. La constante de equilibrio $ss = bs$ es de 43.93 (Esquema 4.8), mientras que la correspondiente al equilibrio $bs = bb$ es de 28.80, lo que permite predecir que el único confórmero observable en fase vapor es el bs. Esta preferencia es de naturaleza entálpica, pues es el confórmero bs el que muestra más restricción en sus grados de libertad. Como es de esperar, los estados de transición muestran una disminución importante en entropía, lo que es congruente con estados en donde los grados de libertad han disminuido por la rigidez molecular.

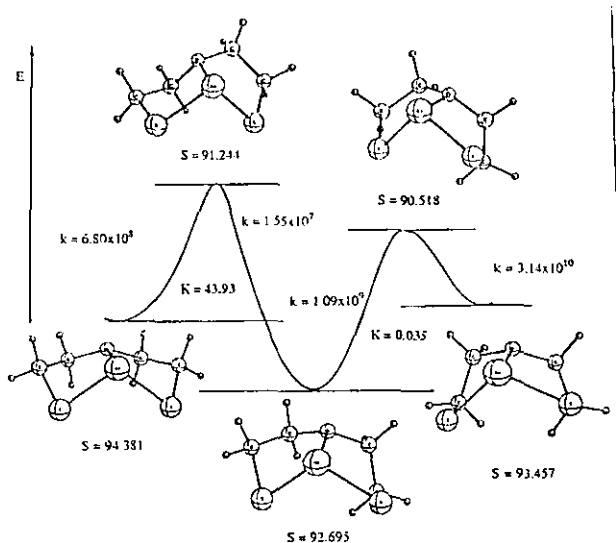
El caso del 2-cloro-1,3,6-tritiaarsocano (38 Tablas 4.14 y 4.15) es un caso análogo al del 36. En este compuesto la interacción transanular $S \cdots As$ es importante aún cuando la capacidad donadora del azufre es sustancialmente menor a la del átomo de oxígeno. La geometría de los cinco puntos de la superficie potencial de relevancia en este trabajo para esta molécula se indica en la Tabla 4.10, así como los resultados experimentales descritos con anterioridad para el confórmero bs,¹⁴⁶ que es el confórmero presente en el estado sólido, y que son bien reproducidos por el cálculo.

El cálculo predice al confórmero bs como el más estable, y el patrón de acortamiento de la interacción S_6-As se sigue bien del elongamiento As-Cl aunque con menor intensidad que en el compuesto 36, dado que la interacción $n_S \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ es menos eficiente que la interacción $n_o \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$.



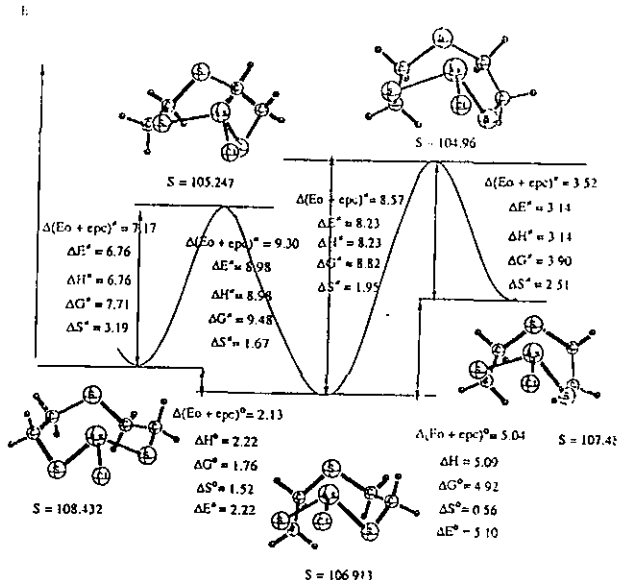
Esquema 4.7. Propiedades termodinámicas (kcal/mol y ue.) de los conformeros y estados de transición del catión 1-oxa-4,6-ditía-5-arsocanilo a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

En el Esquema 4.9 se muestra la diferencia energética entre los cinco puntos relevantes de esta superficie de potencial. Desde el punto de vista entrópico, los conformeros bb y ss son los que mayores grados de libertad presentan. $\Delta S^{\circ}_{ss-bs} = 1.52$ ue. a favor del conformero ss, y $\Delta S^{\circ}_{bs-ss} = 0.56$. Los estados de transición son los que más restricciones de grados de libertad tienen, como es de esperarse. La entalpía, la otra contribución a la energía libre de Gibbs, es una contribución muy importante en este sistema. Para el equilibrio $ss = bs$ es de 2.22 kcal/mol y de 5.09 kcal/mol para el equilibrio $sb = bb$ (Esquema 4.10).



Esquema 4.8. Constantes de equilibrio, rapidez de reacción (s^{-1}) y entropía (ue.) de los conformeros y estados de transición del catión 1-oxa-4,6-ditía-5-ascorcanilo a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

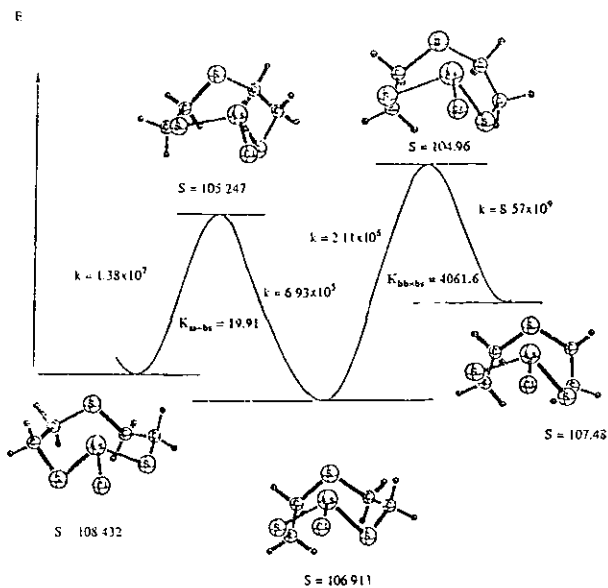
La constante de equilibrio, calculada a partir de la determinación del cálculo de frecuencias de estas moléculas, es de $K = 19.9$ para el equilibrio $ss = bs$ y de $K = 4061.6$ para el equilibrio $bs = bb$, por lo que se puede predecir que el conformero observable experimentalmente es el bs . La energía de activación mostrada en el Esquema 4.10, permite determinar las constantes de rapidez de este proceso. El conformero ss se isomeriza al bs con una $k = 1.38 \times 10^7 s^{-1}$, mientras que este isómero regresa al primero con una $k = 6.93 \times 10^5 s^{-1}$, lo que permite la acumulación del bs . La transformación del conformero bb en el bs sucede con una rapidez de $k = 8.57 \times 10^9 s^{-1}$, una isomerización rápida, mientras que la constante de la isomerización reversa es de $k = 2.11 \times 10^6 s^{-1}$.



Esquema 4.9. Propiedades termodinámicas (kcal/mol y ue) de los conformeros y estados de transición del 2-cloro-1,3,6-tritia-2-arsocano (**38**) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

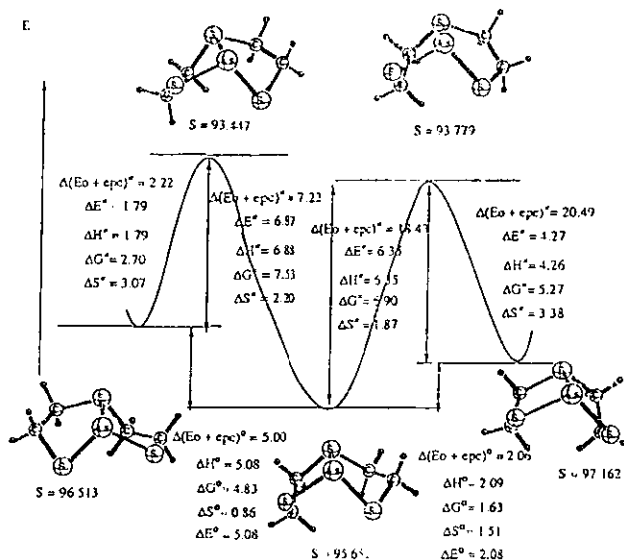
Finalmente se aborda el catión **39** (Tabla 4.14 y 4.15) generado por la eliminación del cloruro de la molécula **38**.

Al igual que el caso de **38**, los tres conformeros de **39** no mantienen simetría alguna, y corresponden a los conformeros torcidos, tal y como se describe experimentalmente el conformero bs es el más estable de los tres.¹⁴¹ Las diferencias energéticas se describen en el Esquema 4.11 y la rapidez de reacción se describe en el Esquema 4.12. De esto se desprende que las constantes de equilibrio de la interacción ss = bs es de 3485.01, mientras que la constante ss = bs es de 0.06, lo que hace pensar que el conformero bs es el observable experimentalmente.

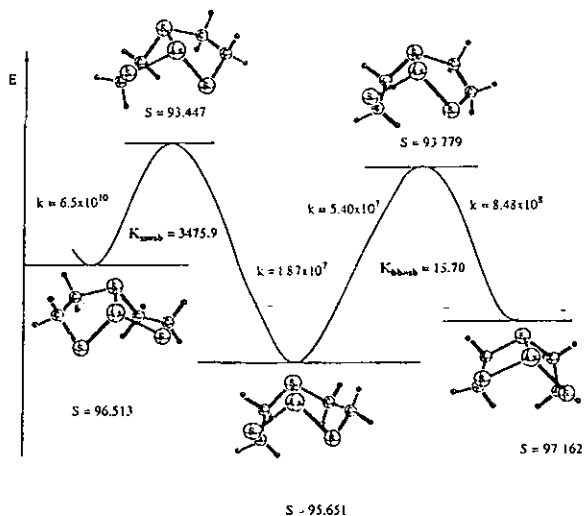


Esquema 4.10. Constantes de equilibrio, rapidez de reacción (s^{-1}) y entropía (ue) . de los conformeros y estados de transición del 2-cloro-1,3,6-tritria-2-arsocano (**38**) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Al igual que en el caso de **37**, la participación del heteroátomo de la posición 6, es más importante, lo que ocasiona que la repulsión estérica se incremente y que el conformero ss incremente su energía relativa.



Esquema 4.11. Propiedades termodinámicas (kcal/mol y ue.) de los conformeros y estados de transición del catión 1,3,6-tritia-2-arsocanilo (39) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



Esquema 4.12. Constantes de equilibrio, rapidez de reacción (s^{-1}) y entropía (ue) de los conformeros y estados de transición del catión 1,3,6-tritia-2-arsocanilo (39) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Evaluación de la interacción transanular.

Hasta ahora la interacción transanular se ha discutido en términos de que la distancia As-O en 36 y 37 y la distancia As-S en 38 y 39 es menor a la suma de los radios de van der Waals de los átomos involucrados. Lamentablemente en ningún estudio de difracción de rayos X publicado se describe la existencia o no de densidad electrónica a lo largo de la trayectoria transanular, lo que daría evidencia de su existencia como enlace químico formal.

La caracterización de la trayectoria de enlaces As⁻X (X = O, S) es importante pues permite establecer su existencia desde el punto de vista físico y en su caso, cuantificarla.

Dos de las contribuciones más importantes que la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas (AIM) son: la definición precisa de un átomo en una molécula y el concepto de enlace químico, conceptos que corresponden a propiedades topológicas de la densidad electrónica. La estructura química de un compuesto queda definida en forma inequívoca al determinarse los puntos críticos que posee la densidad electrónica y que corresponde a puntos en donde el gradiente de la densidad electrónica es cero ($\nabla\rho \cong 0$).^{82,147}

Estos puntos, así como su primera y segunda derivada respecto a las coordenadas pueden determinarse con el programa PROAIM.¹⁴⁸ El cálculo de la segunda derivada implica la determinación de las tres curvaturas con respecto a los tres ejes principales y su suma algebraica genera sus índices (la suma algebraica de los signos de las curvaturas).¹⁴⁹ Una curvatura negativa implica que la densidad electrónica (ρ) es un máximo en un punto, y el gradiente de la densidad es un vector dirigido en el sentido en el que ρ crece. Si se calcula una sucesión de puntos en el que cada nuevo punto se determina con base en el punto previo, se obtiene una trayectoria de alta densidad electrónica. Esta trayectoria se determina por lo general en un núcleo atómico (por lo

que se les denomina atractores nucleares). Si hay un núcleo atómico cercano al primero, debe haber una superficie de demarcación entre ellos, y la trayectoria está obligada a terminar en un punto crítico de rango (3, -1). Esto quiere decir que debe existir una superficie en donde $\rho(r)$ es un máximo con dos curvaturas negativas. La curvatura negativa desde el punto crítico está asociada con el eje perpendicular a la superficie interatómica en la que $\rho(r)$ es un mínimo.

La línea de máxima densidad electrónica con respecto al gradiente es denominada trayectoria de enlace. De acuerdo con Bader,^{82,147,149} la existencia de una trayectoria de enlace es una condición necesaria y suficiente para que un enlace exista. Sin embargo, este concepto es muy restrictivo y Cioslowski¹⁰⁰ ha propuesto que para un compuesto estable, en un mínimo de su superficie de potencial hay tres tipos de líneas de interacción entre atractores (núcleos): aquellas que describen enlaces fuertes, aquellos que describen enlaces débiles (que implican una deslocalización electrónica) y aquellos que describen repulsiones estéricas. Una característica importante de las trayectorias enlazantes es que su longitud puede ser mayor que la distancia de equilibrio entre los núcleos, lo que genera enlaces curvos.

Además de la densidad electrónica, la elipticidad es una propiedad importante de un punto crítico y se define como el coeficiente de las curvaturas negativas a lo largo del eje perpendicular a la trayectoria de enlace; se define como $\epsilon = \lambda(1) / \lambda(2) - 1$ y se considera como un índice de la anisotropía del enlace.

Si el enlace estudiado forma parte de un anillo o caja, entonces dos o más de sus superficies interatómicas tendrán puntos críticos de tipo (3, +1) denominados puntos críticos de anillo y de tipo (3, +3) punto crítico de caja. La relación topológica de Poincare-Hopf determina el número de puntos críticos que pueden coexistir en un sistema. Para n núcleos, (o atractores nucleares) y b

trayectorias de enlace, r puntos críticos de anillo y c puntos críticos de caja, la relación establece que:

$$n - b + r - c = 1$$

Los números n , b , r , c son el conjunto característico de la molécula. La caracterización de los puntos críticos permite establecer la estructura molecular y estudiar enlaces químicos de tipo poco frecuentes, pues la aproximación topológica no hace diferencia entre un enlace fuerte y uno que resulta de interacciones débiles.

En las Tablas 4.16-4.19 se muestran los puntos críticos de los cinco puntos determinados en la superficie de potencial de las moléculas 36 a 39. En los Esquemas 4.13 a 4.16 se muestran los puntos críticos y su nomenclatura para ser ubicados en las Tablas correspondientes.

Para la molécula 36 se establece una trayectoria de enlace As-O de 5.140 u.a. (unidades atómicas, que para distancia es el Bohr) en su conformero silla-silla, mayor a la distancia geométrica correspondiente que es de 5.138, por lo que se trata de un enlace curvo, en el conformero sb esta distancia disminuye a 5.081 u.a. y es mínima para el conformero bb (4.809). La trayectoria del enlace As-Cl muestra un comportamiento coherente con la interacción $n_o \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$.

Para el conformero ss esta trayectoria es de 4.292 u.a., para el bs es de 4.277 u.a. y para el bb es de 4.292 u.a.

Es interesante resaltar el hecho de que cuanto más débil es una interacción, más curvada es su trayectoria de enlace, tal y como se observa en los puentes de hidrógeno.⁹⁹

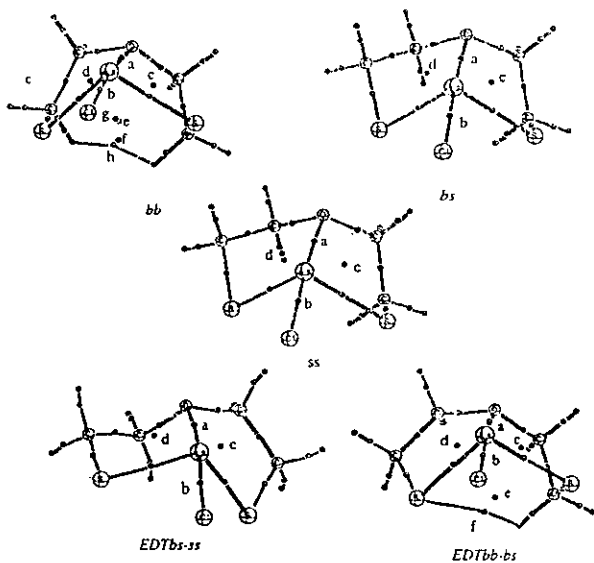
Los EDTs que conectan estos mínimos muestran trayectorias muy próximas en longitud a la del conformero bb, por lo que la interacción $n_o \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ es importante en su estabilización.

Aceptando la importancia de la interacción O⁻As, y su repercusión en la topología molecular es de esperarse que se generen dos puntos críticos de anillo adicionales al esperado para describir el anillo de ocho miembros.

En el Esquema 4.13 se puede apreciar esta topología para los confórmeros ss y sb, además de la del EDT bs-ss.

El confórmero bb muestra una topología bastante complicada. En el Esquema 4.13 se puede ver esta interacción pues la disminución súbita de la densidad electrónica entre los hidrógenos ocasiona una trayectoria de repulsión que se caracteriza por tener un punto crítico (h) y una trayectoria de densidad electrónica. Esta presencia requiere, desde el punto de vista topológico, de la presencia de dos puntos críticos de anillos adicionales (puntos e y f) y un punto crítico de caja (punto h). La naturaleza repulsiva de esta interacción se observa en el hecho de que el eje máximo de la curvatura es perpendicular a la trayectoria H-H cuyo punto crítico es h. De acuerdo con la ecuación de Poincare-Hopf, el conjunto característico de esta molécula es 17, 19, 4,1 y topológicamente debe considerársele como una caja. A este tipo de interacción ya se ha descrito y se le denomina puente de hidrógeno.

En el EDT bs-bb existe un punto crítico de anillo adicional y una trayectoria de enlace producido por la interacción tipo punto de hidrógeno entre un metileno y un átomo de azufre (Esquema 4.13).



Esquema 4.13. Topología de los puntos relevantes en la superficie de potencial del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano (36).

Tabla 4.16. Puntos críticos en la topología molecular del 5-cloro-1-oxa-4,6-ditia-5-arsocano en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote, así como los EDT ss-sb y EDT bb-sb (Esquema 4.13).

silla-silla (36-ss)

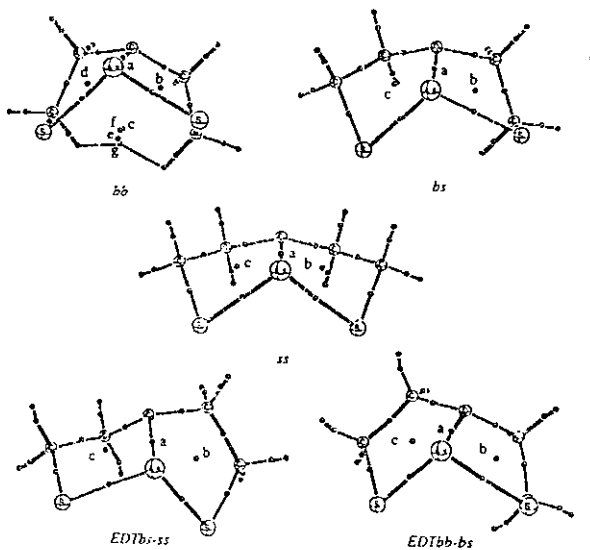
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	2.44	5.72	14.3	-1.91	-1.67	9.30	5.140	5.138
b	9.29	5.49	4.46	-9.18	-8.72	2.35	4.262	4.261
c	1.42	6.13		-7.48	2.04	4.84		
d	1.42	6.13		-7.48	2.05	4.83		

Tabla 4.16. (Continuación).

silla-bote (36-sb)								
a	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
b	2.60	6.06	13.5	-2.12	-1.87	10.1	5.081	5.078
c	9.17	5.60	3.82	-9.02	-8.69	23.3	4.277	4.277
d	1.30	5.74		-.816	2.40	4.16		
bote-bote (36-bb)								
a	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
b	3.33	8.01	12.0	-2.89	-2.58	13.4	4.809	4.806
c	9.04	5.69	3.70	-8.89	-8.87	23.2	4.292	4.292
d	1.50	6.81		-.928	2.63	5.11		
e	1.48	6.66		-.901	2.76	.480		
f	.653	2.99		-.207	.691	2.51		
g	.724	2.73		-.375	.156	2.95		
h	.607	2.65		.219	.611	1.82		
EDT bs-bb (36-EDT bs-bb)								
a	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
b	3.25	7.89	14.9	-2.78	-2.42	13.1	4.826	4.823
c	9.05	5.68	3.92	-8.89	-8.56	2.31	4.292	4.291
d	1.42	6.78		-.890	2.61	5.06		
e	1.51	6.99		-.890	2.14	5.75		
f	.919	5.67		-.513	.679	3.51		

Tabla 4.16. (Continuación).

a	ρ	$\nabla^2 \rho$	ϵ	Hess x	Hess y	Hess z	trayectoria	Distancia
	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	total de enlace	geométrica
	ρ	$\nabla^2 \rho$	ϵ	Hess x	Hess y	Hess z	trayectoria	Distancia
	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	$\times 10^2$	total de enlace	geométrica
b	2.21	9.49	27.6	-2.01	-1.58	13.1	4.821	4.802
c	8.03	14.7	44.9	-9.02	-6.22	29.9	4.288	4.281
d	1.29	5.45		-0.746	1.89	4.31		
	1.30	1.15		-0.729	1.31	4.82		



Esquema 4.14. Topología de los puntos relevantes en la superficie de potencial del catión 1-oxa-4,6-ditio-5-arsocanilo (37).

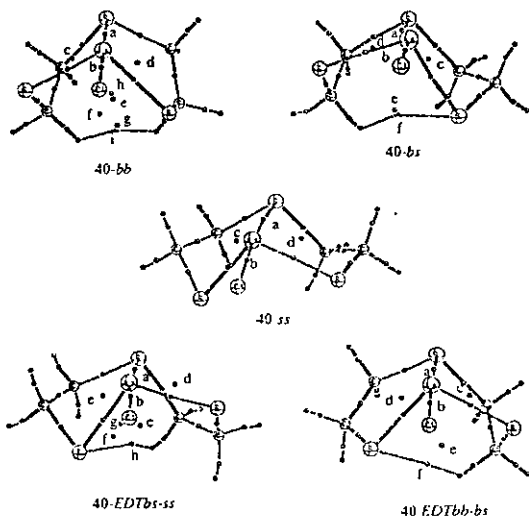
Tabla 4.17. Puntos críticos en la topología molecular del 1-oxa-4,6-ditía-5-arsocanilo en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote, así como los EDT ss-sb y EDT bb-sb (Esquema 4.14).

silla-silla (37-ss)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	8.16	17.3	15.2	-9.32	-8.08	34.7	3.908	3.906
b	2.22	11.2		-1.33	5.52	6.98		
c	2.22	11.2		-1.33	5.52	6.98		
silla-bote (37-sb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia Geométrica
a	7.89	16.3	13.6	-8.80	-7.74	32.9	3.942	3.941
b	2.08	10.6		-1.35	5.90	6.04		
c	2.24	11.6		-1.25	5.92	6.95		
bote-bote (37-bb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia Geométrica
a	8.50	18.9	12.1	-9.63	-8.59	37.2	3.854	3.853
b	1.13	11.1		-1.39	6.02	6.46		
c	.544	2.28		-.502	.281	2.04		
d	2.09	10.7		-1.36	5.47	6.64		
e	.549	2.11		-.142	.173	2.08		
f	.544	2.24		.0531	.229	1.96		
g	.562	2.20	73.8	-.281	-.162	2.64		
EDT bs-bb (37-EDT bs-bb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	8.88	20.6	15.8	-9.88	8.53	39.0	3.849	3.844
b	1.81	9.80		-.955	3.74	7.01		
c	2.51	10.4		-1.97	4.43	7.92		

Tabla 4.17. (Continuación).

EDT bs-ss (37-EDT bs-ss)

	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	9.21	21.4	10.5	-10.7	-9.65	41.7	3.805	3.802
b	1.76	8.69		-1.26	4.21	5.74		
c	2.35	9.27		-1.79	3.92	7.13		



Esquema 4.15. Topología de los puntos relevantes en la superficie de potencial del 2-cloro-1,3,6-tritia-2-arsocano (38).

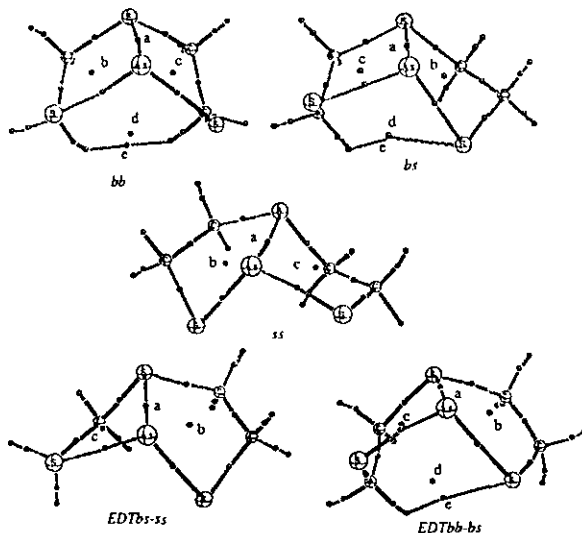
Tabla 4.18. Puntos críticos en la topología molecular del 2-cloro-1,3,6-tritia-2-arsocano en sus conformaciones silla-silla, bote-silla y bote-bote, así como los EDT ss-sb y EDT bb-sb (Esquema 4.15).

silla-silla (38-ss)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	2.27	4.12	12	-1.60	-1.43	7.16	5.857	5.848
b	8.98	5.51	4.10	-8.80	-8.45	22.8	4.300	4.300
c	1.21	4.83		-.497	1.51	3.81		
d	1.08	4.29		-.543	1.93	2.91		
silla-bote (38-sb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	2.09	4.36	13.9	-1.31	-1.15	6.83	5.931	5.844
b	9.22	8.79	3.52	-8.59	-8.29	25.7	4.314	4.309
c	1.17	3.44		-.633	1.11	2.96		
d	1.60	3.67		-.926	.913	3.68		
e	.643	2.52		-.420	.137	2.80		
f	.644	2.53	274	-.473	-.126	3.13		
bote-bote (38-bb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2\rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	3.01	5.00	6.72	-2.22	-2.08	0.30	5.538	5.533
b	8.68	5.86	3.43	-8.43	-8.15	22.4	4.337	4.336
c	1.30	5.49		-.626	1.67	2.45		
d	1.17	4.87		-.670	1.97	3.57		
e	.612	2.69		-.165	.148	.0780		
f	.794	3.08		-.435	.481	3.03		
g	.799	3.13		-.499	.452	3.17		
h	.566	2.99		-.222	6.86	1.38		
i	.940	3.75	28.2	-.847	-.661	5.25		

Tabla 4.18. (Continuación).

	EDT bs-bb (38-EDT bs-bb)						trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ε $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$		
a	2.93	4.96	7.74	-2.15	-1.99	9.10	5.562	5.557
b	8.73	5.79	3.75	-8.50	8.19	22.5	4.331	4.300
c	1.31	5.50		-.616	1.62	4.49		
d	1.14	4.84		-.643	1.66	3.82		
e	1.01	4.19		-.577	.113	3.63		
f	1.29	3.99	27.7	-1.14	-.849	6.03		

	EDT bs-ss (38-EDT bs-ss)						trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ε $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$		
a	2.29	4.45	1.42	-1.65	-1.63	7.73	5.738	5.715
b	7.70	10.8	15.8	-7.92	-6.84	25.5	4.334	4.320
c	.530	2.14		-.173	.272	2.06		
d	1.22	4.11		-.661	.250	4.52		
e	1.00	4.35		-.439	1.34	3.45		
f	.454	1.78		-.241	.698	1.32		
g	.402	2.52		.324	.855	1.34		
h	.568	1.99	242	-.437	.128	2.55		



Esquema 4.16. Topología de los puntos relevantes en la superficie de potencial del catión 1,3,6-tritia-2-arsocanilo (39).

Tabla 4.19. Puntos críticos en la topología molecular del catión 1,3,6-tritia-2-arsocanilo en sus conformaciones silla-silla bote-silla y bote-bote, así como los EDT ss-sb y EDT bb-sb (Esquema 4.16).

silla-silla (39-ss)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total dc enlace	Distancia geométrica
a	7.84	6.13	6.93	-7.20	-6.33	20.1	4.597	4.561
b	1.65	7.15		-5.35	3.14	4.55		
c	2.31	7.13		-1.45	3.78	4.80		
silla-bote (39-sb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total dc enlace	Distancia geométrica
a	7.48	1.99	9.09	-7.13	-6.54	15.7	4.635	4.634

Tabla 4.19. (Continuación).

b	1.76	8.69		-930	4.42	52.0		
c	1.71	8.48		-967	4.52	4.92		
d	.856	3.08		-.596	.0820	5.60		
e	.857	3.02	699	-.627	-.0784	3.72		
bote-bote (39-bb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	6.11	8.61	13.8	-5.83	-5.12	19.6	4.570	4.558
b	1.12	6.09		-.545	2.51	4.12		
c	1.63	5.49		-1.00	2.53	3.96		
d	.409	1.37		-.225	.320	1.27		
e	.566	2.48	23.2	-.662	-.537	3.68		
EDT bs-bb (39-EDT bs-bb)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	6.31	7.74	9.18	-5.92	-5.43	19.1	4.570	4.545
b	1.11	4.87		-.655	2.49	3.04		
c	1.52	5.77		-.951	2.63	4.09		
d	.783	3.26		-.453	.669	3.05		
e	.882	3.31	40.6	-.780	-.554	4.64		
EDT bs-ss (39-EDT bs-ss)								
	ρ $\times 10^2$	$\nabla^2 \rho$ $\times 10^2$	ϵ $\times 10^2$	Hess x $\times 10^2$	Hess y $\times 10^2$	Hess z $\times 10^2$	trayectoria total de enlace	Distancia geométrica
a	7.91	1.94	7.65	-7.55	-7.01	16.5	4.571	4.570
b	1.88	9.39		-.904	4.59	5.70		
c	1.64	8.34		-.378	4.29	5.03		

La fuerza de la interacción transanular se deduce del valor de la densidad electrónica en el punto crítico. Esta densidad apoya también la interacción $n_o \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ como participante en la estabilización molecular. Es importante observar que en los EDTs las trayectorias de enlace se curvan sustancialmente, lo que demuestra que la perturbación altera a toda la molécula y no sólo al segmento que se eclipsa.

Los conformeros bs y ss corresponden a una molécula bicíclica de tipo [3.3.0]. Al mismo grupo corresponde el EDT bs-ss. El conjunto característico de estas moléculas es de 17, 18, 2.

Es interesante la topología del EDT 36-bb-bs porque presenta la formación de un puente de hidrógeno entre un mal donador (un grupo CH) y el átomo de azufre como aceptor. Este puente genera un anillo y topológicamente se requiere de un punto crítico de este tipo. El conjunto característico de esta molécula es 17, 19, 3 y corresponde a tres anillos fusionados. Debido a que la densidad no se perturba al grado de generar un cuarto anillo y por ende originar un punto crítico de caja, esta molécula corresponde topológicamente a un cascarón.

Para la molécula 37 se concluye que la interacción O-As es más fuerte que en el caso anterior debido al mayor valor de la densidad en el punto crítico. La presencia de cuatro fragmentos de etano eclipsados en el conformero ss ocasiona una mayor fuerza de interacción respecto al conformero sb. Sin embargo, la estabilización ganada por la interacción O-As no compensa la energía estérica requerida y el conformero como se observa en los datos termodinámicos descritos anteriormente, está por arriba en energía. En los estados de transición descritos no se observa interacción tipo puente de hidrógeno, pero sí la repulsión H-H en el conformero bb y con ella las implicaciones topológicas que se describen en la Esquema 4.14. Las trayectorias de

enlace siguen la tendencia esperada marcada por la densidad del punto crítico y las descripciones topológicas se ajustan a las descritas anteriormente para **36**.

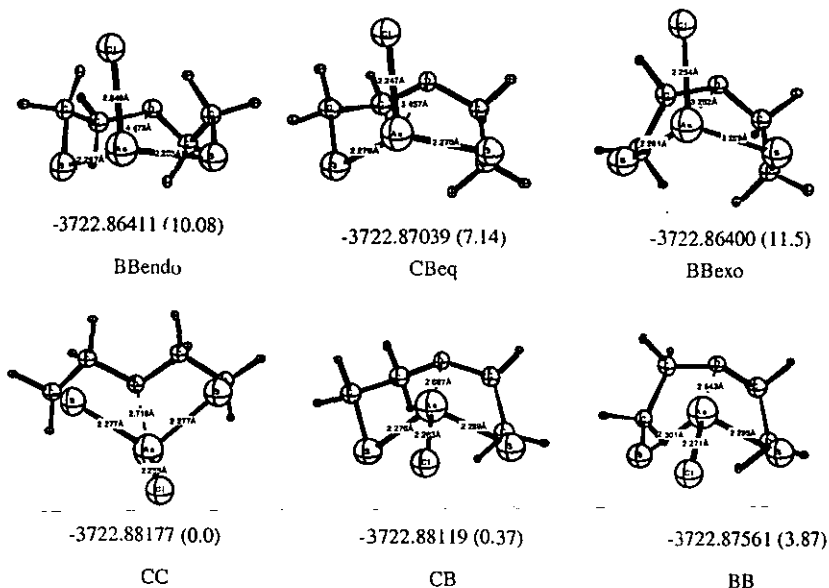
En el caso de 2-cloro-1,3,6-tritia-2-arsaocano, la interacción $n_s \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ es más débil que la interacción análoga $n_o \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ pues la densidad de los puntos críticos correspondientes así lo indica con respecto a la densidad de los puntos respectivos de **37**. La fuerza de esta interacción se ve disminuida en el confórmero sb, pero se ve liberada de tensiones estéricas (Tabla 4.18, Esquema 4.15).

El confórmero ss muestra una topología congruente con lo esperado para la sola presencia de la interacción transanular, sin embargo, el confórmero sb muestra un punto crítico de enlace indicando la presencia de una interacción tipo puente de hidrógeno entre un metileno y un átomo de azufre, implicando la presencia de un punto crítico de anillo adicional similar al mostrado por el EDT bs-bb. El EDT bs-ss muestra una interacción tipo puente de hidrógeno muy intensa, a tal grado que genera dos puntos críticos de anillo adicional y un punto crítico de caja, topología análoga a la mostrada por el confórmero bb que presenta una severa repulsión H-H.

Lo relativo a la menor densidad electrónica en la interacción transanular As-S en **39** con respecto a su análogo **37**, se muestra en la Tabla 4.18 en donde la densidad electrónica en el punto crítico As S es menor a la As[∞]O. A esta altura de la discusión las topologías moleculares y sus implicaciones ya se han tratado adecuadamente, y coinciden con el hecho de que la interacción transanular estabilizante incrementa la repulsión estérica (Tabla 4.19, Esquema 4.16).

Preferencia conformacional de los 1,3-ditioarsocanos derivados, con el átomo de cloro en posición axial.

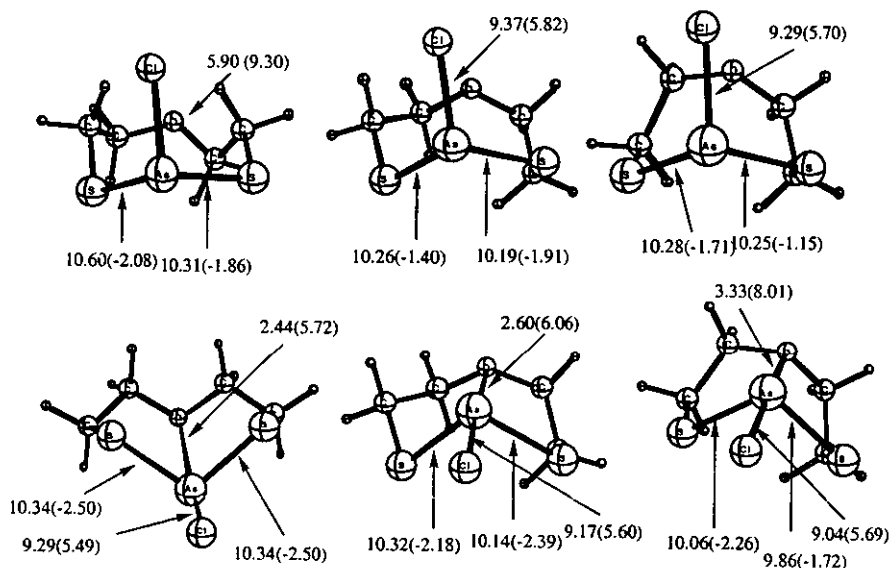
En el Esquema 4.17 se presentan los tres confórmeros del 1-oxa-5-cloro-4,6-ditio-5-arsocano (a nivel B3LYP/6-31G(*d,p*), en el que el átomo de cloro mantiene la conformación axial. En principio se puede esperar que la interacción $n_S \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ los estabilice, pero esto rompe la interacción transanular, pues propicia una interacción desestabilizante de 2-orbitales/4 electrones n_O/n_{As} . Esto se deduce de la mayor distancia transanular como se indica en el Esquema 4.17.



Esquema 4.17. Confórmeros relevantes del 1-oxa-5-cloro-4,6-ditio-5-arsocano (36). Energía Total en Hartrees , Energía Relativa en kcal/mol (en paréntesis) y Distancias de Enlace en angstroms.

Es importante resaltar que estos conforméros se encuentran a 10.08, 7.14 y 11.5 kcal/mol respecto al conforméro 36-ss.

A la misma conclusión se llega analizando las propiedades de los puntos críticos de la densidad electrónica presentes en el Esquema 4.18.

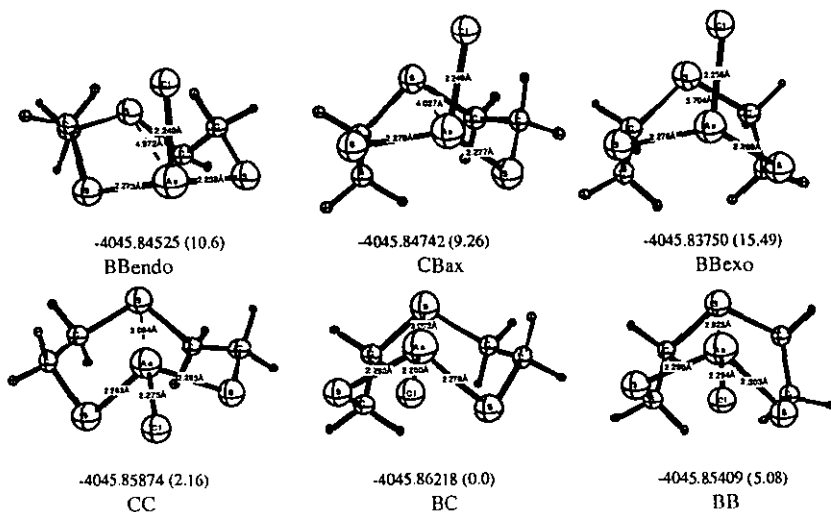


Esquema 4.18. Densidad y Laplaciano en los puntos críticos de enlace ($\times 10^2$) de los conforméros relevantes de 36.

En el Esquema 4.19 se presentan los conforméros del análogo azufrado en posición 6, llegándose a similares conclusiones, la pérdida de la interacción transanular los desestabiliza, ocasionando el

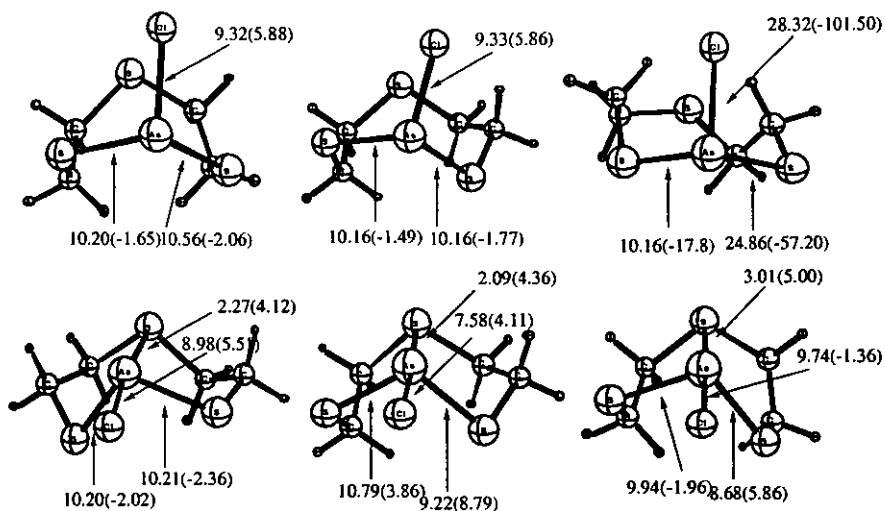
incremento de la distancia S-As, y disminuyendo la densidad del punto crítico a tal grado que ya no existe dicha trayectoria. (Esquema 4.20).

Estos conformeros se ubican a 10.6, 9.26 y 15.49 kcal/mol respectivamente, y habla de la importancia de la interacción transanular para su estabilización.



Esquema 4.19. Conformeros relevantes del 2-cloro-1,3,6-tritia-5-arsocano (38). Energía Total en

Hartrees , Energía Relativa en kcal/mol (en paréntesis) y Distancias de Enlace en angstroms.



Esquema 4.20. Densidad y Laplaciano en los puntos críticos de enlace ($\times 10^2$) de los conformeros relevantes de **38**.

Conclusiones

- 1.- Se caracterizaron los isómeros conformacionales de los 4 compuestos indicados en la Figura 4.1: **36**: O,S,S,As-Cl **37**: O,S,S,As⁺ **38**: S,S,S,As-Cl **39**: S,S,S,As⁺.
- 2.- Se caracterizaron los estados de transición que interconectan a los mínimos que se han observado experimentalmente.
- 3.- A partir de las energías de cada conformero, se tiene una buena idea respecto al conformero observable experimentalmente y de la magnitud de la barrera de isomerización en cada caso. El cálculo predice la coexistencia de **36-ss** y **36-bs**, y observación única del conformero **bc** en todos los demás casos.
- 4.- Mediante el análisis de átomos en moléculas se establece inequívocamente la existencia de la interacción transanular X⁺As (X=O, S) que existe en todos los casos en los que el átomo X es antiperiplanar al enlace As-Cl y en los cationes.
- 5.- La distancia X-As disminuye al aumentar la densidad del punto crítico asociado.
- 6.- Los estados de transición de la isomerización **ss-bs** y **bs-bb**, corresponden al eclipsamiento de un fragmento de etano, ocasionando la disminución de la entropía cuando los mínimos evolucionan hacia el estado de transición.
- 7.- Los conformeros **bote-bote** muestran la mayor interacción transanular X-As, pero domina la interacción repulsiva entre los metilenos.
- 8.- En los isómeros en donde el enlace As-Cl no es antiperiplanar al átomo X(O,S) no existe la interacción transanular, ni ninguno de los puntos críticos anulares asociados, ni trayectorias de enlace. Las distancias transanulares en este caso son notablemente mayores. Esto implica que las

interacciones $n_O \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ y $n_S \rightarrow n_{As}$ son en conjunto más estabilizantes (menos repulsivas) que las interacciones $n_S \rightarrow \sigma^*_{As-Cl}$ y $n_O \rightarrow n_{As}$. En el primer caso el átomo mejor donador es antiperiplanar al enlace mejor aceptor y el par electrónico no compartido del átomo mal donador es antiperiplanar (*app*) al par electrónico no compartido del átomo de arsénico.

9.- En la topología de los conformeros bote-bote se encuentra un puente de hidrógeno, en los conformeros **38-bs**, y **39-bs** y los estados de transición **36-EDTbb-bs**, **38-EDTbs-ss**, **38-EDTbb-bs**, **39-EDTbb-bs** y **39-EDTbs-ss** se encuentran estabilizados por puentes de hidrógeno intermoleculares detectables por la presencia de los puntos críticos de enlace correspondientes. Además no es posible encontrar el mínimo conformacional silla-silla (*ss*) con el átomo de cloro ecuatorial.

10.- Los resultados son coherentes con el modelo del par electrónico no compartido que se usa para explicar el comportamiento de estos compuestos.

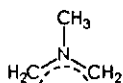
11.- A partir del cálculo de los modos normales de vibración se determinaron las propiedades termodinámicas de estos conformeros, sus barreras energéticas, la rapidez de reacción y las constantes de equilibrio. Este tipo de determinación se realiza por vez primera en México.

12.- A partir de los resultados obtenidos, se espera que los conformeros bote-silla sean los más estables (excepto para la molécula **36** a nivel Becke3LPY/6-31G(*d,p*)) y coexistan en alguna medida con el conformero silla-silla, para los derivados clorados, pero no se espera observar el conformero bote-bote. En el caso de los cationes se espera observar experimentalmente solo al conformero bote-silla.

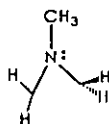
CAPITULO 5

Estudio computacional de la formacion de anillos heterocíclicos que contienen átomos de nitrógeno.

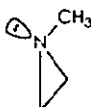
Índice de moléculas calculadas en este capítulo.



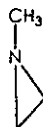
Fluro de *N*-metil azometino. (40)



Estado de Transición. Formación de *N*-metil aziridina. (41)



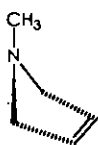
N-metilaziridina. (42)



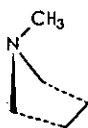
Estado de Transición. Inversión del Nitrógeno de la *N*-metilaziridina. (43)



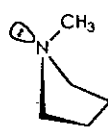
Etileno. (44)



Complejo de Asociación en la Formación de *N*-metil pirrolidina. (45)



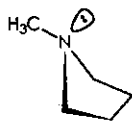
Estado de Transición. Formación de *N*-metil pirrolidina. (46)



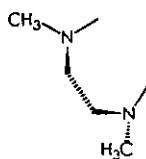
N-metilpirrolidina pseudoaxial. (47)



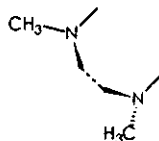
Estado de Transición. Inversión del Nitrógeno de la *N*-metilpirrolidina. (48)



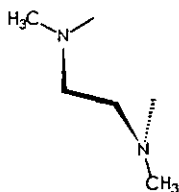
N-metilpirrolidina pseudoecuatorial. (49)



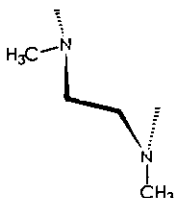
Complejo de Asociación en la Formación de 1,4-dimetilpiperazina. (50)



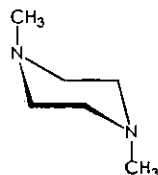
Primer Estado de Transición. Formación de 1,4-dimetilpiperazina. (51)



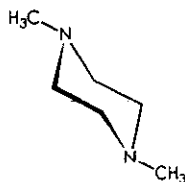
Intermediario en la Formación de 1,4-dimetilpiperazina. (52)



Segundo Estado de Transición. Formación de 1,4-dimetilpiperazina. (53)



1,4-dimetilpiperazina diaxial. (54)

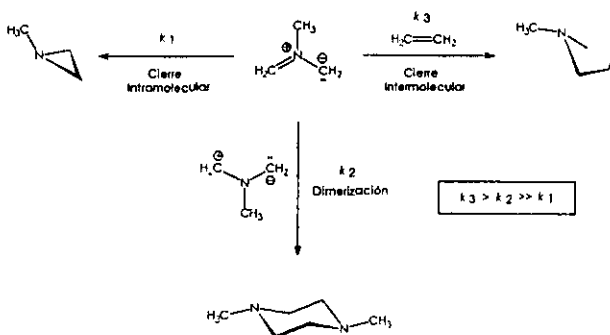


1,4-dimetilpiperazina diecuatorial. (55)

Antecedentes.

Las *pirrolidinas* son sistemas heterocíclicos que contienen un átomo de nitrógeno y que son base de compuestos que poseen *actividad biológica*, como: agentes de bloqueo neuromuscular, agentes antivirales; inmunoestimulantes; enzimo-inhibidores y otros.^{150,151} Recientemente, se publicó una ruta sintética corta para la preparación de pirrolidinas, en donde se forma el ciclo pirrolidínico mediante una reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre alquenos o alquinos y el iluro de azometino no estabilizado generado a partir de la doble desprotonación del *N*-óxido de la trimetilamina con diisopropilamido de litio.¹⁵² Bajo tales condiciones, el iluro de azometino presenta una reactividad excepcional, puesto que se adiciona a olefinas no activadas para conducir a las pirrolidinas respectivas mediante reacciones intermoleculares de cicloadición [3+2] denominadas 1,3-dipolares.¹⁵² De acuerdo con Beugelmans *et al.*,¹⁵² dependiendo de la estructura de la amina terciaria inicial sometida a desprotonación y de las condiciones de reacción (en ausencia de un dipolarófilo), los productos de la reacción pueden ser aziridinas (cierre electrocíclico intramolecular) y/o piperazinas (1,4-diazanos) (reacción de dimerización del iluro). G. Madrid¹⁵³ en su estudio sobre la síntesis de tres diferentes 3-fenilpirrolidinas por cicloadición 1,3-dipolar, utilizó al iluro mencionado arriba y como dipolarófilo al *trans*-estilbeno, obteniendo trazas de la pirrolidina esperada y como producto principal al 1,4-diazano derivado de la dimerización; sin observar la formación de la *N*-metilaziridina (un producto que se podría esperar abundara en el crudo de la reacción). Con la finalidad de establecer el origen de los productos observados y la composición del crudo de reacción, en este capítulo se aborda computacionalmente el estudio del mecanismo de reacción por el que transcurren estas reacciones, además de informar de los resultados de cálculos de orbitales frontera, efectuados para esclarecer el origen de la peculiar reactividad del iluro de azometino no estabilizado. El

problema se centra en racionalizar ¿por qué una reacción *intramolecular* que *a priori* debería conducir rápidamente a la formación de un anillo de aziridina, compite con desventaja frente a reacciones *intermoleculares* que conducen a la formación de anillos de cinco y seis miembros (pirrolidinas y piperazinas)? Véase Esquema 5.1.



Esquema 5.1. Reacciones que presenta el ión de azometino de la trimetilamina.

Estos cálculos se realizaron tanto en el marco de la *Teoría de Funcionales de la Densidad* (TFD) como en el contexto de la *Función de Onda* mediante cálculos *post Hartree-Fock*, empleando la Teoría de Perturbaciones a diferentes órdenes; y de Intercambio de Configuración con una base doble- ξ de valencia dividida, incluyendo funciones de polarización en átomos pesados y ligeros. Finalmente, se hace una comparación crítica con los resultados experimentales disponibles.

Efecto de los disolventes en la generación de iones de azometino.

Se sabe que el curso de las cicloadiciones 1,3-dipolares prácticamente no está influenciado por la naturaleza del disolvente.¹⁵⁴ En términos generales, no hay correlación entre la rapidez de las reacciones y la polaridad del disolvente.¹⁵⁵ Sin embargo, el disolvente puede tener efecto en la generación de los iones de azometino.

Dimerización del iluro de azometino.

Para Lown,¹⁵⁴ la dimerización de los 1,3-dipolos acíclicos no es común. Sin embargo, hay diversos ejemplos experimentales de dimerización del iluro de azometino en reacciones que pretenden formar las piperazinas correspondientes.^{152, 155-157} Huisgen *et al.*¹⁵⁶ y Beugelmans *et al.*¹⁵² coinciden en que la dimerización del iluro de azometino depende de los sustituyentes del iluro generado y de las condiciones para su generación.

El interés sobre las aziridinas radica en su tensión endocíclica, que generalmente se manifiesta con una reactividad química muy elevada. Por lo anterior, numerosos derivados de estos sistemas anulares sólo se conocen como intermediarios reactivos.¹⁵⁸

Inversión del Nitrógeno en Aziridinas.

Los espectros de aziridinas *N*-sustituídas como [A], [B] y [C] en la Figura 5.1, muestran que el sustituyente en el nitrógeno no está en el plano del anillo. Sin embargo la frecuencia de inversión es tan alta que la resolución de tales moléculas, en el caso más favorable, al parecer sólo es posible a temperaturas inferiores a -50°C.^{159,160}

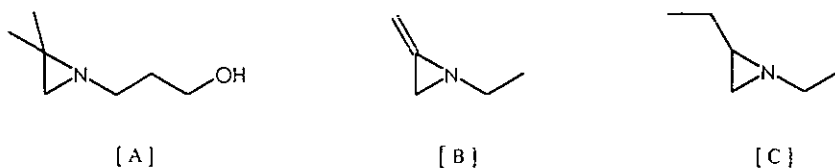


Figura 5.1.

En contraste con la mayoría de las aminas cíclicas y acíclicas, las tensiones anulares del anillo de aziridina retardan la rapidez de inversión del nitrógeno a tal grado que, en ocasiones, es posible medirla por Resonancia Magnética Nuclear. De hecho, la RMN ha permitido la determinación de

la rapidez de la inversión del nitrógeno mediante la medición de las temperaturas de coalescencia.¹⁶¹ Kincaid y Henriques¹⁶² informaron en 1940 uno de los primeros intentos para calcular la barrera energética de la inversión del nitrógeno en la 1-metilaziridina con un valor máximo de 20 kcal/mol. Sin embargo reconocieron que sólo se trataba de una estimación. En 1970, Clark¹⁶³ informó una barrera energética de 15.49 kcal/mol para la inversión del nitrógeno de la aziridina [B]. Paralelamente, Rauk *et al.*,¹⁶⁴ estimaron un intervalo de 15 a 18 kcal/mol. Aquellos grupos con pares electrónicos deslocalizables disminuyen la barrera (o incrementan la rapidez) de inversión.¹⁶⁵ El aumento en el tamaño del sustituyente provoca el mismo efecto.¹⁶⁶ Los halógenos y otros sustituyentes con pares de electrones no compartidos elevan a tal grado las barreras de inversión que ocasionalmente permiten la separación física y aún el aislamiento de invertómeros a temperatura ambiente.^{167,168}

Cálculos Computacionales.

Existen varios estudios teóricos sobre la naturaleza de la conversión del anión alilciclopropilo y a la de la aziridina en el iluro de azometino (su análogo heterocíclico isoelectrónico), por ejemplo, Sauer¹⁶⁹ construyó diagramas de correlación de estado de estas conversiones, considerando que el proceso se efectuaba en dos pasos (un anillo que genera un birradical, seguido de una rotación, generando así un sistema de cuatro electrones π). Sus conclusiones se respaldaron por resultados obtenidos de cálculos de las trayectorias de reacción y superficies de potencial a nivel MINDO/2; efectuados independientemente y enfocados en los procesos fotoquímicos correspondientes.

La creciente sofisticación de los cálculos teóricos, ha permitido realizar cálculos computacionales a niveles accesibles sobre heterociclos anulares pequeños. Es así como Bigot *et al.*¹⁷⁰ han

emprendido investigaciones *ab initio* en campo autoconsistente sobre el comportamiento fotoquímico de la aziridina, específicamente al cálculo de las curvas de energía potencial que corresponden a la ruptura de los enlaces C—C y C—N durante la apertura anular, la formación de carbeno y nitreno y la ruptura del enlace N—H. Se ha concluido que la apertura por rompimiento del enlace C—N en fase gaseosa está favorecida, mientras que en medios próticos condensados el rompimiento del enlace C—C compite. La diferencia de reactividad entre la fase gaseosa y la fase prótica condensada (decisiva para la generación de iluros de azometino *in situ*) se explica por el papel que desempeñan los estados electrónicos de transferencia de hidrógenos enlazados.

Henri-Rousseau *et al.*¹⁷¹ realizaron estudios teóricos sobre la reactividad de las especies anulares de tres miembros (anión ciclopropílico y aziridina). Sus estudios consideraron aspectos tales como el saber si para un anillo dado el modo conrotatorio de apertura está más favorecido que el disrotatorio; cuál enlace sigma es más fácil de romper en el anillo; y qué sustituyentes favorecen o reducen la rapidez del proceso de apertura anular. Finalmente estos estudios verificaron la importancia de los efectos de los sustituyentes (o la deficiencia de simetría molecular) en las predicciones que surgen de las consideraciones clásicas de Simetría de Orbitales de Woodward y Hoffmann. Los resultados teóricos obtenidos fueron alentadoramente congruentes con respecto a resultados experimentales.

Existen diversas revisiones publicadas refiriéndose a la fotoquímica en estado sólido de aziridinas (Trozzolo *et al.*)¹⁷² Una de ellas se refiere específicamente a la química general de estas especies, incluyendo una discusión amplia sobre cicloadiciones dipolares.¹⁷³

La cicloadición de los 1,3-dipolos no es un campo que haya sido muy explorado desde el punto de vista teórico. En virtud de esto, el presente capítulo es una aportación al estudio computacional de este tipo de reacciones.

Resultados y Discusión.

Iluro de azometino (40).

En la literatura,¹⁵⁴ suele representarse al iluro de azometino con la estructura que se muestra en la Figura 5.2; similar a un anión alílico, en la que se propone que una carga positiva se ubica en el átomo de nitrógeno y una negativa sobre uno de los metilenos, y que un enlace N—CH₂ es más corto, debido a que se trata de un doble enlace:

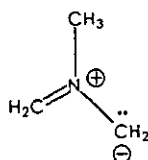


Figura 5.2. Representación común del iluro de azometino.

El estudio computacional reveló que la geometría optimizada del iluro de azometino 40 es plana. Y los datos más relevantes de ésta, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*) y a nivel QCISD/6-31G(*d*), se muestran en la Tabla 5.1. El grupo metilo del iluro de azometino no estabilizado puede encontrarse en una de dos conformaciones según el nivel de teoría utilizado en los cálculos. La molécula calculada a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*) muestra que el plano de simetría con respecto al metilo conduce a que los metilenos sean imágenes especulares (Figura 5.3).

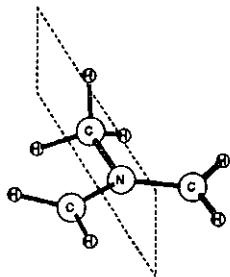


Figura 5.3. Plano de simetría en el *N*-metil iluro de azometino, a nivel Becke3LYP/6-1G(*d,p*).

El cálculo a nivel QCISD/6-31G(*d*) optimiza una estructura en la que uno de los enlaces C—H del metilo se encuentra en el mismo plano que ambos enlaces metilénicos, con lo que el plano de simetría es el que incluye a los grupos metilenos. (Figura 5.4).

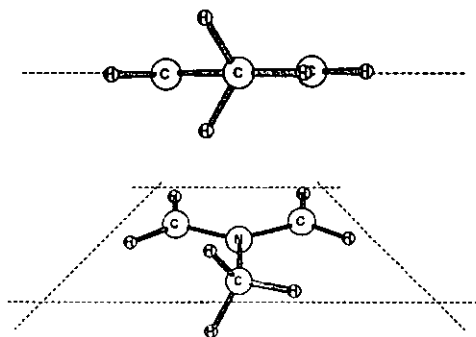
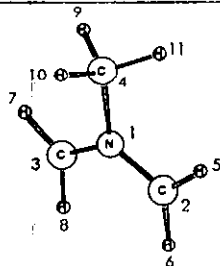


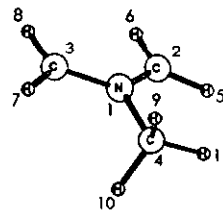
Figura 5.4. Plano de simetría en el *N*-metil iluro de azometino, a nivel QCISD(T)(full)/631G(*d,p*).

En la Tabla 5.1 se muestran los datos geométricos del *N*-metililuro de azometino.

Tabla 5.1. Geometría del N-metil iluro de azomelino (**34**) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p), y a nivel QCISD/6-31G(d).



Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p)

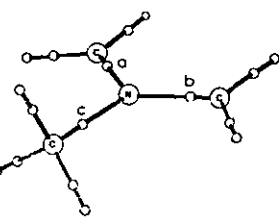


Estructura QCISD/6-31G(d)

Longitud de enlaces (Å)			Ángulos internos (°)			Ángulos diedros (°)		
	B3LYP	QCISD		B3LYP	QCISD		B3LYP	QCISD
C2 - N1	1.338	1.341	C2 - N1 - C3	128.9	128.7	N1 - C3 - C2 - C4	2.0	0.0
C3 - N1	1.338	1.341	C3 - C2 - N1	25.6	25.7	C4 - N1 - C2 - C3	176.9	0.0
C4 - N1	1.479	1.478	C2 - C3 - N1	25.6	25.7	H5 - C2 - N1 - C4	2.5	180.0
C2 - C3	2.415	2.417	C4 - N1 - C2	115.5	116.3	H6 - C2 - N1 - C4	175.8	0.0
H5 - C2	1.077	1.082	C4 - N1 - C3	115.5	115.0	H7 - C3 - N1 - C4	2.6	0.0
H6 - C2	1.080	1.079	H5 - C2 - N1	119.0	118.7	H8 - C3 - N1 - C4	175.8	180.0
H7 - C3	1.077	1.080	H6 - C2 - N1	118.9	119.4	H9 - C4 - N1 - C2	151.0	120.3
H8 - C3	1.080	1.081	H7 - C3 - N1	119.0	118.8	H10 - C4 - N1 - C2	88.7	120.3
H9 - C4	1.090	1.093	H8 - C3 - N1	119.0	119.0	H11 - C4 - N1 - C2	31.7	0.0
H10 - C4	1.092	1.093	H9 - C4 - N1	109.2	108.9	H11 - H9 - H10 - C4	35.1	34.7
H11 - C4	1.090	1.090	H10 - C4 - N1	109.5	108.9			
			H11 - C4 - N1	109.2	109.7			
			H5 - C2 - H6	122.1	122.0			
			H7 - C3 - H8	122.1	122.2			
			H9 - C4 - H10	109.9	109.6			
			H9 - C4 - H11	109.2	109.8			
			H10 - C4 - H11	109.9	109.8			

A nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*), la longitud de los enlaces C2—N1 y C3—N1 es de 1.34 Å, y es más corta que la del enlace C4—N1 de 1.48 Å. Los datos de los puntos críticos *a* y *b*, que corresponden a los mismos enlaces C2—N1 y C3—N1 respectivamente (Tabla 5.2), calculados utilizando el programa *Proaim* (EXTREME),¹⁷⁴ son idénticos, pero diferentes a los del punto *c* (C4—N1) de referencia. Esto significa que la densidad electrónica entre ambos enlaces es la misma. La determinación de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) aportó un índice de Wiberg de 1.322 para los dos enlaces metilénicos C2—N1 y C3—N1 (Tabla 5.3), con lo que se confirmó el comportamiento anterior. Las *Cargas Naturales de los Átomos* y los *Índices de Wiberg* aportan una medida de la fuerza de los enlaces e interacciones intra e intermoleculares de las especies.

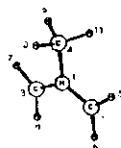
Tabla 5.2. Puntos críticos en la topología del *N*-metil iluro de azometino (40) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

	Punto a	Punto b	Punto c	
	valores propios del hessiano			
	<i>hx</i>	-6.80×10^{-1}	-6.80×10^{-1}	-5.09×10^{-1}
	<i>hy</i>	-4.04×10^{-1}	-4.04×10^{-1}	-4.94×10^{-1}
	<i>hz</i>	9.83×10^{-1}	9.83×10^{-1}	2.76×10^{-1}
	ϵ	6.82×10^{-1}	6.82×10^{-1}	3.12×10^{-2}
	ρ	3.12×10^{-1}	3.12×10^{-1}	2.57×10^{-1}
$\nabla^2\rho$	-1.01×10^{-1}	-1.01×10^{-1}	-7.26×10^{-1}	

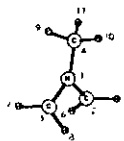
Con esto se deduce que ambos enlaces N—CH₂ poseen carácter de doble enlace y aportan sus orbitales en la deslocalización electrónica, por lo que la especie *no posee dos cargas formales separadas*, sino que la estructura del iluro de azometino es un promedio de las formas resonantes existentes.

Estos hechos dieron origen a una representación más apropiada del *N*-metil iluro de azometino, que se muestra en el Esquema 5.2.

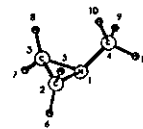
Tabla 5.3. Resultados del análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) en la formación del anillo de tres miembros, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p)



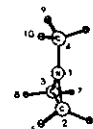
34



35



36

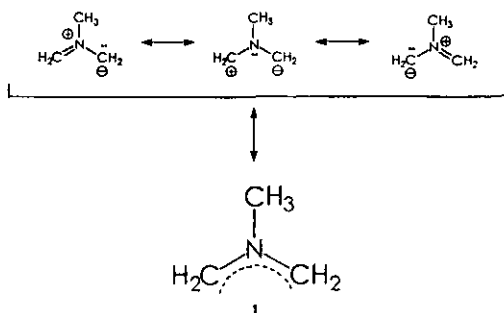


37

Átomo	Enlace	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW
N1	C2 - N1	-0.29	1.322	-0.45	1.187	-0.47	0.969	-0.51	0.996
C2	C3 - N1	-0.40	1.322	-0.26	1.167	-0.30	0.969	-0.24	0.997
C3	C4 - N1	-0.40	0.932	-0.29	0.942	-0.30	0.998	-0.24	0.981
C4	C2 - C3	-0.47	0.498	-0.48	0.702	-0.48	0.997	-0.46	0.956
H5	H5 - C2	0.20	0.947	0.186	0.931	0.21	0.923	0.20	0.915
H6	H6 - C2	0.21	0.942	0.211	0.930	0.23	0.917	0.20	0.915
H7	H7 - C3	0.20	0.947	0.202	0.932	0.23	0.917	0.20	0.914
H8	H8 - C3	0.21	0.942	0.189	0.931	0.21	0.923	0.20	0.915
H9	H9 - C4	0.24	0.927	0.236	0.926	0.23	0.926	0.22	0.920
H10	H10 - C4	0.25	0.921	0.221	0.920	0.19	0.930	0.21	0.918
H11	H11 - C4	0.24	0.927	0.230	0.927	0.23	0.926	0.24	0.926

CN = Carga Natural (por átomo)

IEW = Índice de Enlace de Wiberg (por enlace)



Esquema 5.2. Híbrido de resonancia del iluro de azometino.

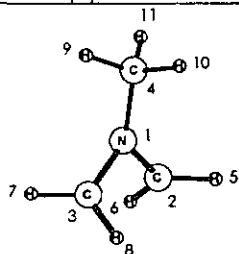
Formación de *N*-metilaziridina (42).

El estudio del cierre del iluro de azometino para formar *N*-metil aziridina se inició optimizando la geometría del reactivo **40** y del producto **42**. En la Tabla 5.3 se reporta la geometría optimizada de la *N*-metilaziridina (**42**) a niveles Becke3L,YP/6-31G(*d,p*) y QCISD/6-31G(*d*). El anillo de aziridina conserva el plano de simetría similar al de la Figura 5.3, pero no es plano. A causa de la piramidalidad prevalectante en el átomo de nitrógeno, el metilo unido a éste, sobresale del plano del anillo con un ángulo de 120.7°, y los cuatro hidrógenos unidos a los carbonos quedan oblicuos con respecto al plano del anillo como consecuencia del giro de éstos para formar el nuevo enlace. La longitud de los enlaces C—N anulares es mayor que la distancia de los enlaces precursores, y más larga que la longitud del enlace C—N del metilo. El carácter de doble enlace que existió en el iluro se ha perdido, a causa del cambio en la hibridación de los orbitales de los carbonos, ahora tetraédricos, dando lugar a tres enlaces σ nuevos a partir de un enlace π original y de un par de electrones.

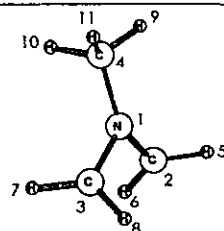
La especie que interconecta al reactivo **40** con el producto **42**, es el Estado de Transición del cierre anular **41**; se identificó buscando un punto de silla en la superficie de potencial. Durante el primer intento, el cálculo aportó el Estado de Transición del proceso de Inversión del Nitrógeno de la aziridina **43**, que se discutirá más adelante. Los datos geométricos optimizados de **41** y **43** se muestran en las Tablas 5.4 y 5.5 respectivamente. Ambas especies se caracterizaron por tener *una y solo una* frecuencia imaginaria y un valor propio (*eigenvalor*) de signo negativo.

En la Tabla 5.6 se muestran las propiedades termodinámicas calculadas de las cuatro especies involucradas en la reacción sin escalamiento (a 298.15 °K y 1 atm de presión). Con estos datos se construyeron las gráficas de las trayectorias de reacción que permitieron el estudio energético del cierre electrocíclico y de la inversión del nitrógeno.

Tabla 5.4. Geometría del Estado de Transición (35) de la Formación de N-metil aziridina a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p), y a nivel QCISD/6-31G(d)



Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p)



Estructura QCISD/6-31G(d)

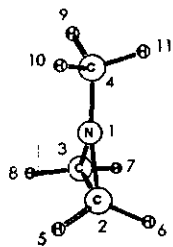
Longitud de enlaces (Å)

Ángulos internos (°)

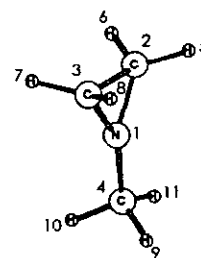
Ángulos diedros (°)

	B3LYP	QCISD		B3LYP	QCISD		B3LYP	QCISD
C2 - N1	1.358	1.363	C2 - N1 - C3	97.2	98.5	N1 - C3 - C2 - C4	6.4	9.4
C3 - N1	1.367	1.374	C3 - C2 - N1	41.6	41.0	C4 - N1 - C2 - C3	166.3	160.4
C4 - N1	1.448	1.448	C2 - C3 - N1	41.3	40.6	H5 - C2 - N1 - C4	45.5	39.7
C2 - C3	2.044	2.073	C4 - N1 - C2	130.9	116.3	H6 - C2 - N1 - C4	126.6	132.1
H5 - C2	1.094	1.093	C4 - N1 - C3	130.3	129.1	H7 - C3 - N1 - C4	104.6	72.5
H6 - C2	1.082	1.085	H5 - C2 - N1	121.6	121.7	H8 - C3 - N1 - C4	68.6	101.0
H7 - C3	1.083	1.095	H6 - C2 - N1	119.1	118.7	H9 - C4 - N1 - C2	165.8	169.0
H8 - C3	1.092	1.083	H7 - C3 - N1	120.1	120.7	H10 - C4 - N1 - C2	75.2	71.7
H9 - C4	1.095	1.096	H8 - C3 - N1	120.8	119.0	H11 - C4 - N1 - C2	46.1	49.5
H10 - C4	1.099	1.101	H9 - C4 - N1	108.4	108.1	H11 - H9 - H10 - C4	35.9	35.6
H11 - C4	1.094	1.096	H10 - C4 - N1	111.9	111.7			
			H11 - C4 - N1	110.3	109.8			
			H5 - C2 - H6	118.8	119.1			
			H7 - C3 - H8	118.8	119.0			
			H9 - C4 - H10	108.0	108.5			
			H9 - C4 - H11	109.4	109.5			
			H10 - C4 - H11	108.8	109.2			

Tabla 5.5. Geometría del Estado de Transición (37) de la Inversión del Nitrógeno de la N-metil aziridina a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p), y a nivel QCISD/6-31G(d)



Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p)



Estructura QCISD/6-31G(d)

	Longitud de enlaces (Å)		Ángulos internos (°)		Ángulos diedros (°)		QCISD	
	B3LYP	QCISD	B3LYP	QCISD	B3LYP	QCISD		
C2 - N1	1.400	1.403	C2 - N1 - C3	66.5	66.2	N1 - C3 - C2 - C4	0.5	0.0
C3 - N1	1.400	1.403	C3 - C2 - N1	56.8	56.9	C4 - N1 - C2 - C3	178.3	180.0
C4 - N1	1.424	1.427	C2 - C3 - N1	56.8	56.9	H5 - C2 - N1 - C4	75.8	74.0
C2 - C3	1.534	1.531	C4 - N1 - C2	147.2	147.5	H6 - C2 - N1 - C4	72.6	74.0
H5 - C2	1.097	1.098	C4 - N1 - C3	146.3	146.4	H7 - C3 - N1 - C4	72.5	73.9
H6 - C2	1.097	1.098	H5 - C2 - N1	119.8	119.5	H8 - C3 - N1 - C4	75.7	73.9
H7 - C3	1.097	1.098	H6 - C2 - N1	119.6	119.5	H9 - C4 - N1 - C2	126.7	119.0
H8 - C3	1.097	1.098	H7 - C3 - N1	119.6	119.4	H10 - C4 - N1 - C2	111.5	119.0
H9 - C4	1.101	1.102	H8 - C3 - N1	119.6	119.4	H11 - C4 - N1 - C2	8.1	0.0
H10 - C4	1.103	1.102	H9 - C4 - N1	111.9	112.3	H11 - H9 - H10 - C4	38.1	37.4
H11 - C4	1.095	1.096	H10 - C4 - N1	113.3	112.3			
			H11 - C4 - N1	108.8	108.2			
			H5 - C2 - H6	113.4	113.6			
			H7 - C3 - H8	113.5	113.6			
			H9 - C4 - H10	107.6	108.1			
			H9 - C4 - H11	107.5	107.9			
			H10 - C4 - H11	107.5	107.9			

Tabla 5.6. Datos de las Propiedades Termodinámicas de las cuatro especies derivadas del cierre del iluro de azometino calculadas a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Especie	(RB + HF - LYP) ^a	(EVPC) ^b	(E*) ^c	(E) ^d	(H) ^e	(G) ^f	(S) ^g
Iluro de azometino (40)	-173.20615	0.0953 43	-173.11081	-173.10521	-173.10427	-173.13836	71.7
Estado de transición del cierre (41)	-173.16754	0.0939 37	-173.07361	-173.06850	-173.06756	-173.10105	70.5
N-metil aziridina (42)	-173.24095	0.0980 38	-173.14291	-173.13849	-173.13754	-173.16920	66.6
Estado de transición de la inversión (43)	-173.21394	0.0964 10	-173.11753	-173.11303	-173.11209	-173.14500	69.3

Notas:

^a Energía electrónica ([Restricted Becke]+[Hartree Fock]-[Lee,Yang,Parr]; en *hartrees*).

^b Energía vibracional del punto cero; corrección de energía a cero grados Kelvin, en *hartrees*.

^c Energía corregida con la energía del punto cero (*hartrees*).

^d Energía electrónica corregida con la energía térmica (*hartrees*).

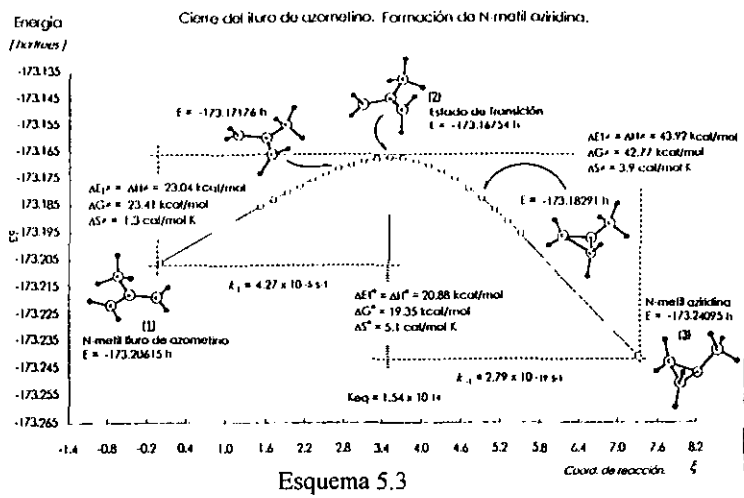
^e Entalpía (*hartrees*).

^f Energía libre de Gibbs (*hartrees*).

^g Entropía total de la molécula (en *cal/mol K*).

Coordenada de Reacción del Cierre Anular.

En el Esquema 5.3 se muestra la gráfica de la trayectoria de la superficie de potencial que corresponde a la reacción del cierre anular del iluro de azometino y las diferencias energéticas más relevantes. Más adelante se presenta un estudio detallado de las diferencias de energía electrónica, calculadas y comparadas entre diferentes niveles de Teoría.



En la gráfica (Esquema 5.3) se aprecia que el reactivo requiere superar una barrera energética (ΔG^\ddagger) de 23.41 kcal/mol para alcanzar el estado de transición, el punto energético más elevado en esta trayectoria de reacción. Una vez superado, la reacción es exotérmica, quedando termodinámicamente favorecida, dado que el Estado de Transición libera 42.77 kcal/mol para la formación de aziridina.

La entropía disminuye notablemente desde 70.4 ue. en el estado de transición hasta 66.6 ue. en la formación de aziridina. El Estado de Transición debe mostrar un carácter rígido. Una muestra de esta rigidez se observa en el proceso de inversión del átomo de nitrógeno, que se describe más adelante.

La estructura del Estado de Transición (41) se parece más al reactivo que al producto. La menor diferencia de energía se observa entre 40 y 41.

Desde el punto de vista teórico, es posible evaluar la rapidez de una reacción si se conoce el valor de la barrera energética de activación. Con base en el postulado fundamental de la *Teoría de las*

Rapidez Absoluta de Reacción, en el cual las especies reaccionantes se encuentran siempre en equilibrio con complejos activados; se calcularon las constantes de rapidez de reacción empleando la ecuación de Eyring,¹⁷⁵ (véase Capítulo 4) la cual define la rapidez de formación de las especies involucradas a partir de la energía libre de activación, de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$k = \frac{kT}{h} e^{\left(\frac{-\Delta G^*}{RT}\right)} \quad \text{Ecuación 1}$$

Sin embargo, cabe mencionar que las reacciones suceden a través de estados vibracionalmente excitados, que no se consideran en estos cálculos por lo que el valor de k corresponde a la reacción en un mínimo vibracional (que corresponde al de la energía del punto cero). Las constantes de rapidez para la activación de **40** y **42** se listan en la Tabla 5.7.

Tabla 5.7. Caracterización *aproximada* del equilibrio químico entre el iluro del *N*-metilazometino (**40**) y la *N*-metilaziridina (**42**).

	ΔG^*	Constante de Rapidez
Formación del Estado de Transición 41 a partir del iluro para formar la aziridina 42 ; a 298.15 °K:	23.41 kcal/mol	$k_1 = 4.27 \times 10^{-3} \text{ seg}^{-1}$
Formación del Estado de Transición 41 . Generación del iluro 40 por apertura del Edt 41 a 298.15 °K:	42.77 kcal/mol	$k_{-1} = 2.79 \times 10^{-19} \text{ seg}^{-1}$
Constante de equilibrio de la reacción a 298.15 °K	$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = 1.54 \times 10^{14}$	

Las constantes de rapidez de reacción revelan que el proceso más lento es la activación de aziridina al estado de transición, por lo que la constante de equilibrio favorece ampliamente el sentido de la reacción en el que se forma la aziridina.

El ΔG° en el proceso es de 19.35 kcal/mol, favoreciendo la formación del producto. Si se calcula ΔG° según la Ecuación 2:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad \text{Ecuación 2}$$

a partir de la constante de equilibrio K ; la energía libre estándar de formación es de -19.4 kcal/mol, y resulta consistente con el dato anterior.

Para una presión de 1 atmósfera, se calculó la temperatura en la cual se encontrarían en equilibrio el iluro de azometino y la *N*-metil aziridina. A partir de la relación fundamental:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad \text{Ecuación 3}$$

es posible calcular la temperatura en la que el reactivo y el producto tenga la misma energía, es decir; $K=1$.

En la Ecuación 2:

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K \quad ; \text{ para } K = 1, \quad \Delta G^\circ = 0$$

sustituyendo en la ecuación 3:

$$0 = \Delta H - T\Delta S \quad \text{Ecuación 4}$$

entonces,

$$\Delta H = T\Delta S \quad \text{Ecuación 5}$$

y despejando,

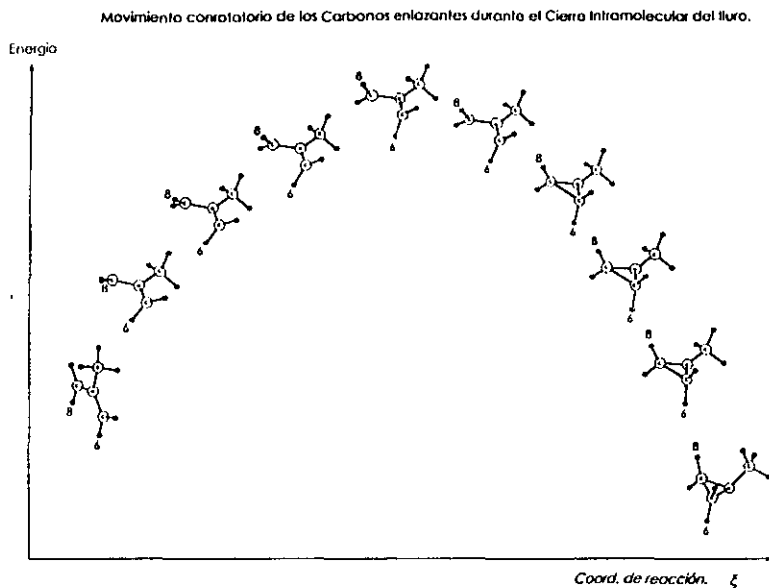
$$T = \frac{\Delta H}{\Delta S}$$

Ecuación 6

De la Tabla 5.6, $S^\circ = 66.6$ ue. y $H^\circ = -173.13754$ hartrees para la aziridina **42**, mientras que $S^\circ = 71.7$ ue. y $H^\circ = -173.10427$ hartrees para el iluro de azometino; lo que conduce a $\Delta S^\circ = 5.127 \times 10^{-3}$ ue. y $\Delta H^\circ = 20.88$ kcal/mol (1 hartree = 627.51 kcal/mol). Reemplazando los valores en la Ecuación 6 se obtiene la Temperatura de 4072 K.

Cierre Electro-cíclico Conrotatorio.

El cálculo computacional de la trayectoria de esta reacción generó veintiún especies con geometría optimizada. El movimiento de los carbonos metilénicos a lo largo de la trayectoria durante el proceso de cierre anular es conrotatorio, esto es; ambos carbonos giran en el mismo sentido provocando que los hidrógenos que se encontraban en el mismo plano salgan de él. Algunas especies que ilustran claramente este proceso fueron seleccionadas de la trayectoria y se muestran secuencialmente en el Esquema 5. 4.



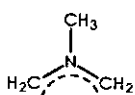
Esquema 5.4.

Este comportamiento cumple con las reglas de la conservación de la simetría de los orbitales moleculares de Woodward y Hoffman¹⁷⁶ durante un proceso electrocíclico. Tales reglas permiten predecir la estereoquímica del producto con relación al número de electrones π involucrados en el proceso del orbital HOMO.

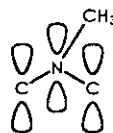
Según estas reglas, para una reacción electrocíclica caracterizada por la formación (o rompimiento) de un enlace sigma entre átomos terminales de un sistema conjugado de electrones π , la simetría del orbital molecular HOMO determinará tanto la estereoquímica como la

reactividad relativa de la especie reactante, considerando que, durante el proceso, la simetría de los orbitales moleculares se conserva.

Analizando la molécula de iluro de azometino se observa que existen tres orbitales atómicos p_z , uno por cada carbono y uno para el nitrógeno. El sistema tiene cuatro electrones π , dos en un doble enlace y dos como par de electrones sin compartir sobre un solo átomo (Figura 5.2), según el Esquema 5.5:



El cual queda representado así:



Esquema 5.5. Representación de los orbitales atómicos en el iluro de azometino

Lo siguiente consiste en representar a los tres orbitales moleculares en orden creciente de energía, considerando los nodos que habrá en cada uno de ellos. Cada nodo representa el punto donde el signo de la función de onda se invierte.

El número de nodos para cada nivel energético está dado por $n = nMO - 1$, donde nMO es el número del orbital molecular del que se desea conocer el número de nodos. Se asigna a cada orbital molecular el símbolo ψ seguido del número de orbital que le corresponde. Posteriormente, siguiendo la regla de Hund de la máxima multiplicidad, se distribuyen los electrones π en los orbitales como se ilustra en la Figura 5.5.

Por definición, para que un enlace se forme es necesario que los electrones del HOMO de un átomo sean alojados en el LUMO del otro átomo involucrado; esto es, el enlace se formará entre los lóbulos que poseen el mismo signo de la función del orbital HOMO. Para que en el caso

presente esto suceda, es necesario que el movimiento de los carbonos se efectúe como se describe en el Esquema 5.6, (movimiento conrotatorio) para conservar la simetría de los orbitales, considerando que el cierre se efectúa bajo condiciones térmicas.

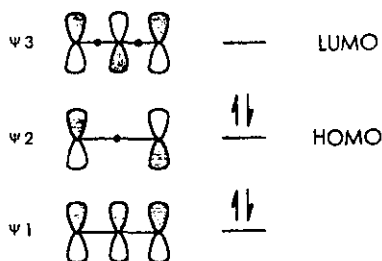


Figura 5.5. HOMO y LUMO del iluro de azometino en la formación de aziridina de acuerdo con el formalismo de Woodward y Hoffman.¹⁷⁶



Esquema 5.6. Movimiento conrotatorio para la formación de un enlace σ entre los carbonos sp^2 del iluro de azometino.

El movimiento conrotatorio observado en las especies de la trayectoria, calculadas a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p), (véase Esquema 5.4); es consistente con la predicción teórica de la regla de Woodward y Hoffmann.

Padwa y Woolhouse¹⁵⁸ presentaron evidencias experimentales y comprobaron que las reacciones que proceden mediante iluros de azometino generados a partir de aziridinas en un proceso térmico se efectúa por apertura anular conrotatoria, y por apertura anular disrotatoria cuando su generación se efectúa mediante procesos fotoquímicos. El primer resultado es congruente con los cálculos que se informan en el presente estudio.

Es importante aclarar que los orbitales moleculares descritos por el análisis NBO (*Natural Bond Orbital Analysis* o Análisis de los Orbitales Naturales de Enlace) que se presentan al final, no

guardan ninguna relación con los orbitales HOMO y LUMO descritos en los párrafos anteriores. Desde el punto de vista del cálculo, el orbital HOMO corresponde al par electrónico de tipo p no compartido del átomo de nitrógeno.

Inversión del Nitrógeno de la *N*-metilaziridina.

Los conformeros de una molécula con estructura *piramidal* reciben el nombre de invertómeros.¹⁵⁸

En el caso de la *N*-metilaziridina (42), el nitrógeno con conformación piramidal posee un orbital molecular ocupado por un par de electrones no compartido en uno de los vértices de la pirámide.

El proceso de inversión en la *N*-metilaziridina ocurre sin formación ni rompimiento de enlaces.

La discusión de la inversión piramidal debe incluir la descripción del requerimiento energético necesario para provocar que la molécula sufra este proceso. La barrera energética de inversión calculada es la diferencia entre la energía total del Estado Basal Piramidal y la energía total de la especie planar del Estado de Transición. Estas energías deben obtenerse de las especies cuya geometría ha sido optimizada previamente *in vacuo*, sin perturbaciones por fuerzas externas.¹⁶⁴

Con base en los datos termodinámicos del estado basal piramidal (*N*-metilaziridina, 42) y de la especie transitiva (Estado de Transición de la Inversión, 43), calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) a partir de las geometrías optimizadas de las especies respectivas y mostrados en la Tabla 5.6, se obtuvo el valor de la barrera energética para efectuar la inversión. La cantidad de energía requerida para el proceso (ΔG^\ddagger) resultó de 15.19 kcal/mol.

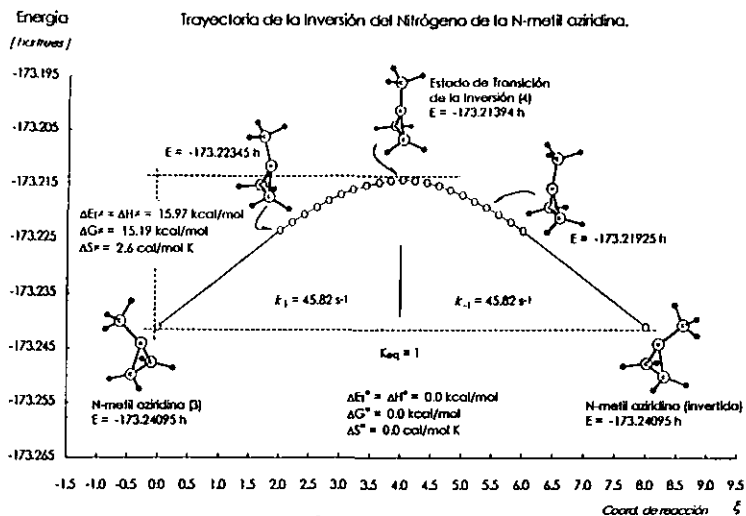
Heeschen y Gutowsky¹⁷⁷ informaron en 1959 un valor experimental de 19 ± 3 kcal/mol obtenido por espectroscopía de *Resonancia Magnética Nuclear Dinámica* (RMND, a temperatura variable) para la barrera energética de la inversión de la *N*-metilaziridina (42). Kemp y Flygare¹⁷⁸

estimaron, con base en cálculos cinéticos derivados de mediciones por Espectroscopía de Microondas, un límite inferior de 11.6 kcal/mol para la barrera de inversión de la aziridina. Lehn *et al.*,¹⁷⁹ y Clark¹⁸⁰ informaron valores teóricos de 18.3 kcal/mol y 15.5 kcal/mol respectivamente para esta misma molécula, obtenidos a partir de cálculos *ab initio*.

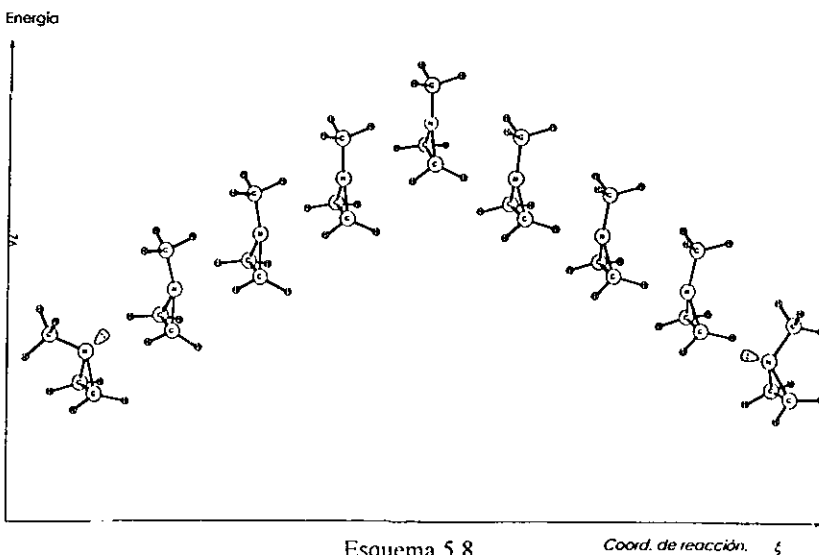
Según Rauk *et al.*,¹⁶⁴ las aminas simples sufren inversión con una frecuencia tan rápida que no es posible medirla mediante RMND; aunque en algunos casos se ha logrado, y se han informado los valores de las barreras de inversión en amoniaco; metil, dimetil y trimetilamina; *N*-metilpirrolidina y *N*-metil homopiperidina (anillo de 7 miembros).¹⁶⁴ Estos valores están en un intervalo entre 4 y 8 kcal/mol. En general la barrera de inversión de las aminas requiere una energía de activación menor. En el caso de las aziridinas, la tensión angular conduce a un incremento importante de la barrera de inversión, aunque algunos estudios han mostrado que ésta disminuye conforme aumenta el espacio requerido por el sustituyente unido al átomo de nitrógeno, acelerando la rapidez de la inversión.^{165, 181-183} La naturaleza rígida del anillo de aziridina queda manifiesta por el hecho de requerir una energía de activación comparativamente mayor. Estos hechos aportan una base más sólida a nuestra investigación, dado lo equiparable de nuestros resultados con trabajos anteriores, estableciendo confiabilidad al método.

En el Esquema 5.7 se ilustra gráficamente la trayectoria del proceso de inversión; en el Esquema 5.8 se ilustra el proceso de inversión con algunas estructuras optimizadas. Dado que la energía libre de activación es igual tanto para *N*-metilaziridina (42) como para la *N*-metilaziridina (42) invertida, los cambios en la energía libre del proceso (ΔG°) y en la entropía (ΔS°) serán iguales a cero y la constante de equilibrio será igual a 1, lo que significa que se trata de un proceso de cambio conformacional en equilibrio enantiomérico que no interviene con la reacción del cierre

anular, y al no existir cambio entrópico queda indicada la similitud en términos de grados de libertad de los conformeros involucrados.



Proceso de Inversión del Nitrógeno de la N-metil aziridina.



Estudio post Hartree-Fock del anillo de tres miembros.

El método Hartree-Fock, que es el primer método *ab initio*; resuelve la ecuación de Schrödinger sin aproximaciones empíricas y propone la función de onda más simple que puede calcularse, incorporando la teoría de fermiones para la cual la mecánica cuántica establece que debe emplearse una función de onda antisimétrica con respecto al intercambio de partículas, representada mediante un *Determinante de Slater* normalizado. Sin embargo, el método de Hartree-Fock no considera la repulsión entre electrones en forma suficiente. Una corrección a este efecto es el Teorema de Separabilidad, en el cual se consideran y se añaden a la ecuación de onda los efectos de correlación electrónica, o dicho de otra forma; los efectos del movimiento del resto de las partículas de un sistema sobre la dinámica de cada una de ellas. Lo anterior constituye la base del conjunto de métodos perturbativos y de interacción de configuraciones; conocidos como *Métodos Correlacionados* o de *Función de Onda*.

Los métodos perturbativos de Möller-Plesset de muchos cuerpos (MP n , donde n es el orden o número de perturbaciones que se están empleando), corrigen las deficiencias del nivel Hartree-Fock añadiendo un parámetro de perturbación al sistema de referencia en el orden en el cual se solicita la perturbación. Su función es evaluar los efectos repulsivos electrónicos: iterativamente se suman términos de excitación electrónica entre orbitales virtuales y ocupados en forma sistemática y regulada. No hay coeficientes variacionales. El problema se resume en resolver integrales bielectrónicas para construir los cocientes que corren en todas las excitaciones del nivel de perturbación solicitado sobre el Hamiltoniano de referencia y obtener así datos de energía hasta alcanzar los criterios de convergencia y lograr la mejor aproximación posible hacia un valor preciso de la energía. La teoría MP es extensiva en tamaño, lo que implica que el cálculo se efectúa en forma de serie, y a esta propiedad se atribuye que las interacciones débiles se puedan

estudiar bien con este nivel. El método MP2 (excitaciones dobles) es computacionalmente barato (nótese que si $n = 1$ entonces MP1 = Hartree-Fock) y MP4 (que incluye excitaciones cuádruples, triples, dobles) se considera adecuado para muchos sistemas. Sin embargo, en estos métodos no está garantizado que se alcance la convergencia, particularmente en los casos en que HF sea un mal punto de partida; cuando exista "contaminación de spin"; o cuando se trabaja con radicales libres.

En el caso de los métodos de interacción de configuraciones (CI), se parte de un cálculo Hartree-Fock y se toma una sola configuración electrónica como referencia. Posteriormente, se efectúa una combinación de orbitales ocupados y virtuales en los que se disponen los electrones en sus diferentes estados excitados (variacional). La función de onda CI se construye como una contribución lineal de las diferentes excitaciones; esto es, de los diferentes determinantes; bajo restricciones que dependen del tamaño del sistema, de la ventana de orbitales donde se estudiará la excitación de electrones y de los recursos computacionales con que se cuente (CI es demandante). El método que Pople considera más correcto¹⁸⁴ y que debe tomarse como referencia es el QCISD (Quartet Configuration Interactions Singlet Doublet), donde se consideran excitaciones cuádruples aunque no explícitas, sino con la aditividad de la corrección de Langhoff y Davidson. QCISD(T) requiere el mismo esfuerzo computacional que MP4.

La finalidad del estudio post Hartree-Fock fue conocer los efectos de correlación electrónicos, las energías de activación y las diferencias energéticas entre los reactivos, los intermediarios y los productos a nivel QCISD, para contar con un parámetro de comparación de los resultados obtenidos en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (TFD) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p). Éste es un método *ab initio* que no posee el modo sistemático para aproximarse al valor de la energía en la manera en que lo hacen MP y CI, pero que estima las

energías de intercambio y correlación de manera muy precisa; basado en un observable como lo es la densidad electrónica y que demanda recursos computacionales en magnitud sensiblemente menor que los métodos de Función de Onda.

Se logró optimizar a nivel QCISD/6-31G(*d,p*) la geometría del iluro del *N*-metilazometino (40), del estado de transición del cierre de aziridina (41), de la *N*-metilaziridina (42), y del estado de transición de la inversión del nitrógeno 43. El listado de resultados a nivel QCISD aporta también algunos valores de energía de Möller-Plesset (MP). Esta información se muestra en la Tabla 5.8. En la Gráfica 5.1 se muestra el comportamiento de los valores de energía según el nivel de teoría empleado. Los datos graficados revelan que la energía calculada a nivel Becke3LYP está subestimada con respecto al grueso de datos derivados de MP y QCISD, los cuales a su vez corrigen la sobreestimación derivada de un cálculo HF.

Tabla 5.8. Valores de energía electrónica (E° , en hartrees) y diferencias energéticas (ΔE° , en kcal/mol) a diferentes niveles *ab initio* de las especies optimizadas completamente a nivel QCISD/6-31G(*d*).

Nivel	Especie				Diferencias			
	40	41	42	43	40 → 41 ^a	42 → 41 ^b	42 → 40 ^c	42 → 43 ^d
B3LYP*	-173.20615	-173.16754	-173.24095	-173.21394	24.23	46.07	21.84	16.95
HF	-172.00429	-171.96226	-172.06758	-172.03796	26.37	66.09	39.72	18.59
MP2	-172.57820	-172.54172	-172.62280	-172.58986	22.89	50.88	27.99	20.67
MP3	-172.60478	-172.56809	-172.65382	-172.62059	23.02	53.80	30.77	20.85
MP4D	-172.62128	-172.58608	-172.66796	-172.63467	22.09	51.38	29.29	20.89
MP4DQ	-172.60780	-172.57212	-172.65792	-172.62515	22.39	53.84	31.45	20.56
MP4SDQ	-172.61400	-172.57835	-172.66231	-172.62948	22.37	52.69	30.32	20.60
QCISD	-172.61583	-172.58046	-172.66427	-172.63136	22.20	52.59	30.40	20.65

^a Activación del iluro de azometino (ΔE°); ^b Activación de la aziridina (ΔE°); ^c Diferencia entre reactivo y producto (ΔE°); ^d Activación en la inversión de aziridina (ΔE°). *Nota: B3LYP se incluye como referencia.

En termodinámica es más importante conocer las diferencias energéticas existentes entre las especies involucradas en una reacción química que el valor exacto de la energía puntual de una molécula, lo que es fundamental para la termoquímica. Siendo así, las diferencias resultan equivalentes independientemente del nivel energético en que se encuentren; hecho que no sucedió en otros mecanismos abordados en este trabajo, en los que ciertos niveles de teoría fueron incapaces de asignar una energía coherente a los intermediarios y estados de transición antes determinados a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

Los resultados de MP son muy similares entre sí y con respecto a QCISD. B3LYP subestima las diferencias energéticas en un intervalo de 2, 4 y hasta 10 kcal/mol en relación con QCISD en el caso entre 42 y 40.

Se calculó la energía electrónica puntual (sin efectuar optimización) a niveles MP4(full) y QCISD(T)(full)/6-31G(*d,p*) de las cuatro moléculas antes optimizadas a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*) bajo el esquema de “single point”. QCISD aporta los resultados de HF, MP2, MP3 y la serie MP4, exceptuando MP4SDTQ que sólo se obtiene de un cálculo MP4 (full). Al solo calcular la energía, la demanda computacional se reduce notablemente; lo que permite estudiar energéticamente sistemas más complejos con la posibilidad de comparar resultados del anillo de tres miembros con los de cinco y seis *si se cuenta con geometrías confiables*. Para expresar estos resultados se utilizará la notación sugerida por Pople:¹⁸⁴ [Nivel de teoría y base para el cálculo de la energía]/[Nivel de teoría y base de la geometría optimizada empleada]. Bajo el mismo esquema de cálculo de un solo punto se efectuaron cálculos a nivel CCSD para obtener el diagnóstico T1 de la función de onda.¹⁸⁵ Este diagnóstico verifica si un solo *Determinante de Slater* es suficiente para describir representativamente a cada sistema molecular o si es conveniente añadir más configuraciones electrónicas de estados excitados para mejorar la

predicción de las propiedades. Una Configuración Electrónica es un mapeo a un Determinante de Slater bien definido. Un determinante de Slater da como resultado la energía de una configuración electrónica. El objetivo de un cálculo teórico es encontrar la configuración electrónica de más baja energía y las contribuciones de estados excitados más importantes. Un resultado T1 aceptable (0.01) indica que la función de onda no genera problemas, ya que un solo Determinante de Slater refleja el 99% de la energía del sistema; un valor superior sugiere entonces emplear más determinantes en el cálculo. Los resultados se enlistan en la Tabla 5.9.

Tabla 5.9. Valores de energía electrónica (E^e , hartrees) y diferencias energéticas (ΔE^e , kcal/mol) en los diferentes niveles de teoría obtenidos del cálculo de energía (*single point*) a niveles MP4(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p); QCISD(T)(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p); y CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).

Nivel	Especie				Diferencias			
	40	41	42	43	40 → 41 ^a	42 → 41 ^b	42 → 40 ^c	42 → 43 ^d
B3LYP	-173.20615	-173.16754	-173.24095	-173.21394	24.23	46.07	21.84	16.95
HF	-172.01788	-171.97601	-172.07927	-172.04928	26.27	64.80	38.53	18.82
MP2	-172.65509	-172.61734	-172.69792	-172.66524	23.69	50.56	26.87	20.51
MP3	-172.68473	-172.64702	-172.73225	-172.69931	23.66	53.49	29.82	20.68
MP4D	-172.70146	-172.66499	-172.74676	-172.71375	22.89	51.31	28.42	20.71
MP4DQ	-172.68600	-172.64932	-172.73486	-172.70237	23.02	53.68	30.66	20.39
MP4SDQ	-172.69158	-172.65488	-172.73870	-172.70623	23.03	52.59	29.57	20.38
MP4SDTQ ^e	-172.71728	-172.68077	-172.75911	-172.72609	22.90	49.15	26.25	20.72
QCISD	-172.69283	-172.65635	-172.73997	-172.70744	22.41	54.15	31.74	54.15
QCISD(T)	-172.71807	-172.68205	-172.76007	-172.72699	22.89	52.47	29.58	20.42
CCSD ^f	-172.66617	-172.63046	-172.71675	-172.63046	22.60	48.95	26.35	20.76
T1 ^f	0.0114	0.0107	0.0078	0.0107	—	—	—	—

^a Activación del iluro de azometino (ΔE^e). ^b Activación de la aziridina (ΔE^e). ^c Diferencia entre reactivo y producto (ΔE^e). ^d Activación en la inversión de aziridina (ΔE^e); ^e MP4SDTQ obtenidos del cálculo MP4(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p). ^f CCSD y T1 obtenidos del cálculo CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).

La demanda de tiempo de CPU para el desarrollo de estos cálculos se presenta en la Tabla 5.10.

Las diferencias de tiempo (muy significativas) dependen del número de funciones de base de cada sistema y del grado de sofisticación del nivel teórico empleado (compárese con las Tablas 5.11 y 5.12 donde las funciones de base varían).

Tabla 5.10. Tiempos de CPU requeridos por los niveles de teoría para alcanzar la convergencia bajo el esquema de cálculo de un solo punto a niveles MP2(full), MP4(full) y QCISD(T)(full)/6-31G(d,p).

Molécula	Funciones de Base ^a	Gaussianas Primitivas ^b	electrones α/β	Nivel MP2		Nivel MP4		Nivel QCISD	
				t (h:m:s) ^c	t (s)	t (h:m:s)	t (s)	t (h:m:s)	t (s)
40	95	161	16/16	00:03:46.0	226.0	01:43:20.0	6200.0	03:44:48.9	13488.9
41	95	161	16/16	00:04:19.8	259.8	01:43:59.0	6239.0	04:02:33.5	14553.5
42	95	161	16/16	00:03:57.2	237.2	01:44:06.8	6246.8	03:39:26.3	13166.3
43	95	161	16/16	00:03:39.3	219.3	01:45:13.2	6313.2	03:32:13.0	12733.0

^a Las Funciones de Base (expresadas como N), permiten convertir el problema en un problema variacional lineal que puede resolverse matricialmente. También permiten conocer el tamaño del problema y decidir si los recursos computacionales disponibles son suficientes para enfrentarlo.

^b Gaussianas primitivas (GTO primitivo, Orbitales Tipo Gaussianos = bases atómicas) fijan el no. de integrales bielectrónicas por resolver, lo que constituye el cuello de botella del cálculo computacional.

^c h:m:s, horas:minutos:segundos; s, segundos

Las reacciones estudiadas pueden tener naturaleza birradical o birradicaloide, por lo que una función de onda multiconfiguracional puede ser más apropiada respecto a un método con un solo determinante. Se escogió un método de configuraciones múltiples por varias razones, entre las que destaca el hecho de que recientes estudios detallados de la reacción de Cope^{186,187} han mostrado que las funciones de onda construidas a partir de monoconfiguraciones concuerdan satisfactoriamente con resultados MP2 multireferenciados. Por otro lado, las funciones de onda obtenidas vía CASSCF y MCSCF producen resultados inapropiados frente a Estados de Transición con alto poder birradical.

Tabla S.11. Valores de energía electrónica (E^e , hartrees) y diferencias energéticas (ΔE^e , kcal/mol) en los diferentes niveles de teoría obtenidos de los cálculos de energía *single point* a niveles MP4(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p); QCISD(T){full}/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p); y CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).

Nivel	(34)	(38)	(34+38=R)	Especie					(43)	(R) → (39) ^a	Diferencias		
				(39)	(40)	(41)	(42)	(43)			(39) → (40) ^b	(41) → (40) ^c	(43) → (40) ^d
B3LYP	-173.20615	-78.59381	-251.79996	-251.80196	-251.79965	-251.90433	-251.90188	-251.90965	1.26	1.45	65.69	69.03	
HF	-172.01788	-78.03829	-250.05617	-250.05400	-250.04135	-250.18694	-250.18460	-250.19284	-1.36	7.93	91.36	95.06	
MP2	-172.65509	-78.32708	-250.98217	-250.98863	-250.99255	-251.10577	-251.09986	-251.11011	4.05	-2.46	71.05	73.77	
MP3	-172.68473	-78.35004	-251.03477	-251.03897	-251.03647	-251.16090	-251.15528	-251.16532	2.64	1.57	78.08	80.85	
MP4D	-172.70146	-78.35768	-251.05914	-251.06345	-251.06183	-251.18182	-251.17601	-251.18621	2.70	1.01	75.30	78.05	
MP4DQ	-172.68600	-78.35190	-251.03790	-251.04136	-251.03775	-251.16424	-251.15887	-251.16883	2.17	2.26	79.37	82.25	
MP4SDQ	-172.69158	-78.35430	-251.04588	-251.04917	-251.04528	-251.16987	-251.16435	-251.17437	2.06	2.44	78.18	81.01	
MP4SDTQ*	-172.71728	-78.36359	-251.08087	-251.08576	-251.08589	-251.20029	-251.19401	-251.20445	3.07	-0.09	71.78	74.40	
QCISD	-172.69283	-78.35581	-251.04864	-251.05164	-251.04751	-251.17158	-251.16599	-251.17606	1.88	2.59	77.85	80.66	
QCISD(T)	-172.71807	-78.36568	-251.08375	-251.08775	-251.08588	-251.20173	-251.19547	-251.20591	2.51	1.18	72.70	75.32	
CCSD ^f	-172.66617	—	—	-251.02136	-251.00824	-251.13631	—	—	—	—	—	—	
T1 ^g	0.0114	—	—	0.0112	0.0093	0.0075	—	—	—	—	—	—	

^a Formación del Complejo de transferencia de carga [ΔE^e] (Un signo negativo indica que no hay formación del complejo, solo activación a Δ).

^b Activación del Complejo de transferencia de carga [ΔE^e] (Un signo negativo indica que la energía cae, por tanto no existe activación).

^c Activación del producto pseudoaxial [ΔE^e]. ^d Activación del producto pseudoecuatorial [ΔE^e]. * MP4SDTQ obtenidos del cálculo MP4(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).^f CCSD y T1 obtenidos del cálculo CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).

Tabla 5.12. Valores de energía electrónica (E^0 , hartrees) y diferencias energéticas (ΔE^0 , kcal/mol) en los diferentes niveles de teoría obtenidos del cálculo de energía (single point) y diagnóstico T1 a nivel CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).

Nivel	Especie						Diferencias					
	(34+34=R)	(44)	(45)	(46)	(47)	(48)	(44) → (R) ^a	(44) → (45) ^b	(46) → (45) ^c	(46) → (47) ^d	(48) → (47) ^e	(48) → (44) ^f
B3LYP	-346.41230	-346.41427	-346.40751	-346.42846	-346.40174	-346.55832	1.24	4.24	13.15	16.77	98.26	90.39
HF	-344.03576	-344.03527	-344.01293	-344.02367	-343.98954	-344.23674	-0.31	14.02	6.74	21.42	155.12	126.42
MP2	-345.27157	-345.27834	-345.27756	-345.32063	-345.30612	-345.44218	4.25	0.49	27.03	9.11	85.38	102.81
MP3	-345.33155	-345.33691	-345.32735	-345.36474	-345.35833	-345.51144	3.36	6.00	23.46	4.02	96.08	109.52
MP4D	-345.36496	-345.37049	-345.36328	-345.41387	-345.42676	-345.53964	3.47	4.52	31.75	-8.09	70.83	106.14
MP4DQ	-345.33460	-345.33930	-345.32810	-345.35753	-345.34375	-345.51632	2.95	7.03	18.47	8.65	108.29	111.08
MP4SDQ	-345.34560	-345.35035	-345.33924	-345.37060	-345.35999	-345.52453	2.98	6.97	19.68	6.66	103.25	109.30
CCSD	-345.33234	-345.35450	-345.33934	-345.36747	-345.35210	-345.52592	13.91	9.51	17.65	9.64	109.07	107.57
T1		0.0115	0.0126	0.0126	0.0137	0.0081	—	—	—	—	—	—

^a Formación del Complejo de transferencia de carga (ΔE^0). ^b Activación del Complejo de transferencia de carga (ΔE^0). ^c Activación del intermediario hacia el primer estado de transición (ΔE^0). ^d Activación del intermediario hacia el segundo estado de transición (ΔE^0). ^e Activación del producto diaxial hacia el segundo estado de transición (ΔE^0). ^f Diferencia entre el complejo de transferencia de carga y el producto diaxial (ΔE^0).

Cierre disrotatorio del iluro de azometino.

Así como se estudió el cierre térmico conrotatorio del iluro para formar *N*-metilaziridina, también se estudió el proceso en condiciones fotoquímicas. Ya que el proceso térmico conrotatorio posee sólo un estado de transición durante la formación del enlace entre los carbonos metilénicos; por analogía se buscó la existencia de aquél caracterizado por el movimiento en sentido disrotatorio de éstos, y que corresponde a la reacción fotoquímica en donde los estados excitados contribuyen notablemente.

Fue necesario reoptimizar las estructuras del iluro de azometino y de la *N*-metilaziridina; pero esta vez con multiplicidad de 3 en cada molécula ($2s + 1 = 3$, con espín total de uno; dos electrones desapareados), en contraste con las anteriores que se estudiaron en estado singulete (espín total de cero; todos los electrones apareados). Los datos optimizados de la geometría molecular del iluro de azometino triplete y de la *N*-metilaziridina triplete a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*), partiendo de las estructuras optimizadas como singuletes; se enlistan en las Tablas 5.13 y 5.14 respectivamente.

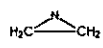
En estado triplete la molécula del iluro no es plana. Los ángulos formados por el nitrógeno y los carbonos metilénicos lo demuestran. La molécula conserva la simetría con respecto al eje que pasa por el enlace entre el nitrógeno y el carbono del metilo, de manera que los enlaces metilénicos son de la misma longitud y se separan con el mismo ángulo; aunque la magnitud de estas medidas es mayor en el triplete que en el iluro singulete.

En ambos iluros, el metilo mantiene a sus hidrógenos desalineados con respecto a los enlaces metilénicos; en contraste con el iluro calculado a nivel QCISD/6-31G(*d*) en el que un enlace C—H del metilo se encuentra en el mismo plano que uno de los enlaces metilénicos. El nitrógeno adopta una geometría piramidal, de modo que un par de electrones ocupa un orbital en lugar de

estar deslocalizados. Los carbonos metilénicos abandonan el carácter híbrido sp^2 y se aproximan a una hibridación sp^3 . La energía electrónica total del iluro triplete (Unrestricted Becke+HF-LYP) de -173.15824 hartrees; resulta muy superior a la energía que se obtuvo para el iluro singulete, de

-173.24095 hartrees ($\Delta E = 50.9$ kcal/mol); y de hecho rebasa la energía del estado de transición singulete del cierre anular conrotatorio (-173.16754 hartrees) por 5.84 kcal/mol.

El resultado de la optimización de la *N*-metilaziridina fue inesperado. A nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*), la búsqueda por duplicado del mínimo local de la *N*-metilaziridina en estado triplete dio como resultado una especie compuesta por dos radicales: un anillo de tres miembros



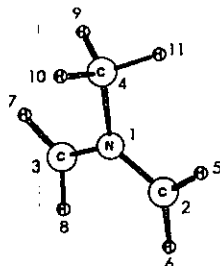
, y un radical metilo plano separado del anillo. La distancia entre el nitrógeno y el carbono del metilo es de 3.5 Å; muy grande como para favorecer la formación de un enlace. La energía electrónica total de esta especie (UB+HF-LYP = -173.11902 hartrees) resulta mucho más elevada que la energía de la *N*-metil aziridina singulete (-173.24095 hartrees, $\Delta E = 76.51$ kcal/mol); que la del estado de transición de cierre (-173.16754 hartrees); y aún que la del iluro en estado triplete (-173.15824 hartrees).

Se trata de un mínimo local, pero en un estado energético tan elevado que provoca la fragmentación. Así que, es poco probable la existencia de la especie.

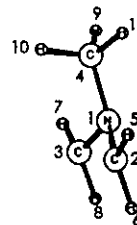
Para efectuar el cálculo de un estado de transición es necesario incluir en el archivo de comandos y datos (*input*) información de la geometría de los reactivos, de los productos, y de una estructura propuesta para el estado de transición (opcional). Debido a la desintegración molecular en dos fragmentos y al estado energético tan elevado del producto obtenido de la optimización de la *N*-metilaziridina como triplete, la inclusión de esta especie habría conducido a la detección de

Tabla 5.13

Comparación de las geometrías del N-metil iluro de azometino (34) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) optimizado como singlete y como triplete.



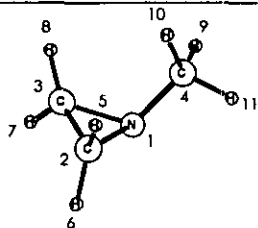
Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p) singlete



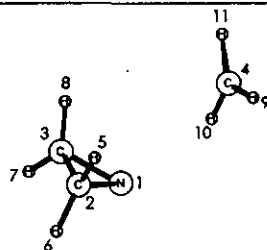
Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p) triplete

	Longitud de enlaces (Å)		Ángulos internos (°)		Ángulos diedros (°)			
	Singlete	Triplete	Singlete	Triplete	Singlete	Triplete		
C2 - N1	1.338	1.412	C2 - N1 - C3	128.9	113.3	N1 - C3 - C2 - C4	2.0	23.1
C3 - N1	1.338	1.412	C3 - C2 - N1	25.6	33.3	C4 - N1 - C2 - C3	176.9	139.9
C4 - N1	1.479	1.454	C2 - C3 - N1	25.6	33.3	H5 - C2 - N1 - C4	2.5	25.5
C2 - C3	2.415	2.358	C4 - N1 - C2	115.5	116.7	H6 - C2 - N1 - C4	175.8	175.8
H5 - C2	1.077	1.083	C4 - N1 - C3	115.5	116.7	H7 - C3 - N1 - C4	2.6	25.6
H6 - C2	1.080	1.084	H5 - C2 - N1	119.0	117.1	H8 - C3 - N1 - C4	175.8	175.7
H7 - C3	1.077	1.083	H6 - C2 - N1	118.9	116.2	H9 - C4 - N1 - C2	151.0	170.0
H8 - C3	1.080	1.084	H7 - C3 - N1	119.0	117.1	H10 - C4 - N1 - C2	88.7	69.2
H9 - C4	1.090	1.093	H8 - C3 - N1	119.0	116.2	H11 - C4 - N1 - C2	31.7	51.6
H10 - C4	1.092	1.102	H9 - C4 - N1	109.2	109.4	H11 - H9 - H10 - C4	35.1	36.7
H11 - C4	1.090	1.093	H10 - C4 - N1	109.5	112.7			
			H11 - C4 - N1	109.2	109.4			
			H5 - C2 - H6	122.1	119.5			
			H7 - C3 - H8	122.1	119.5			
			H9 - C4 - H10	109.9	108.6			
			H9 - C4 - H11	109.2	108.3			

Tabla 5.14. Comparación de las geometrías de la N-metil aziridina (**36**) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p) optimizada como singlete y como triplete.



Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p) singlete



Estructura Becke3LYP/6-31G(d,p) triplete

260

	Longitud de enlaces (Å)			Ángulos internos (°)			Ángulos diedros (°)	
	Singlete	Triplete		Singlete	Triplete		Singlete	Triplete
C2 - N1	1.460	1.463	C2 - N1 - C3	61.4	60.7	N1 - C3 - C2 - C4	32.1	61.0
C3 - N1	1.460	1.463	C3 - C2 - N1	59.3	59.7	C4 - N1 - C2 - C3	106.9	108.5
C4 - N1	1.458	3.504	C2 - C3 - N1	59.3	59.7	H5 - C2 - N1 - C4	0.5	2.9
C2 - C3	1.492	1.477	C4 - N1 - C2	116.0	90.4	H6 - C2 - N1 - C4	141.4	140.3
H5 - C2	1.091	1.090	C4 - N1 - C3	118.1	106.2	H7 - C3 - N1 - C4	141.4	167.6
H6 - C2	1.087	1.090	H5 - C2 - N1	119.8	115.3	H8 - C3 - N1 - C4	0.5	30.3
H7 - C3	1.087	1.090	H6 - C2 - N1	115.9	115.8	H9 - C4 - N1 - C2	155.5	61.8
H8 - C3	1.091	1.090	H7 - C3 - N1	115.9	115.7	H10 - C4 - N1 - C2	34.6	158.9
H9 - C4	1.095	1.082	H8 - C3 - N1	118.1	115.7	H11 - C4 - N1 - C2	86.3	95.1
H10 - C4	1.105	1.083	H9 - C4 - N1	109.3	120.1	H11 - H9 - H10 - C4	37.1	2.1
H11 - C4	1.095	1.082	H10 - C4 - N1	113.6	23.6			
			H11 - C4 - N1	109.3	116.3			
			H5 - C2 - H6	114.7	114.5			
			H7 - C3 - H8	114.7	114.2			
			H9 - C4 - H10	108.2	120.1			
			H9 - C4 - H11	108.2	119.5			
			H10 - C4 - H11	108.2	120.3			

máximos locales de trayectorias de reacción (estados de transición) de poca utilidad para nuestro trabajo. Por ello no se empleó en la búsqueda del estado de transición disrotatorio. Se recurrió a otras estrategias y se efectuaron diversas pruebas para localizar el estado de transición esperado, según se describe en la Tabla 5.15. Pero no se alcanzó el objetivo. Dado que cada intento consumía mucho tiempo de cómputo, además de que no se obtuvieron evidencias claras ni indicios para alcanzar un resultado satisfactorio (lo cual implica estudiar el sistema con mayor detenimiento), así que se decidió postergar la búsqueda del estado de transición disrotatorio. Sin embargo, se obtuvieron dos resultados que complementan el estudio y que son interesantes. El primero fue resultado del intento 1 que se presenta en la Tabla 5.15 cuya geometría optimizada se presenta en la Tabla 5.16. La posición de los carbonos metilénicos en esta molécula aparentó llevar el movimiento disrotatorio esperado. La única forma de constatar esto era mediante el cálculo de las frecuencias de los estados vibracionales de la molécula.

El primero, con una frecuencia imaginaria única y con un solo valor propio negativo (vibración 1; frecuencia = -116.4, intensidad relativa < 0.01; característica para un estado de transición); se verificó empleando el recurso de animación de *GaussView*.¹⁸⁸ Con esto quedó claro que el cálculo obtuvo el Estado de Transición del giro del grupo metilo del iluro.

El segundo caso surgió de manera muy similar al anterior. Se optimizó una estructura (como se señala en el intento 3 de la Tabla 5.15) cuya geometría se enlista en la Tabla 5.17; pero con la variante de presentar los enlaces metilénicos asimétricos. Nuevamente el cálculo de frecuencias aclaró este comportamiento. La frecuencia imaginaria (vibración 1: frecuencia = -331.5, intensidad relativa = 0.01), que también se verificó empleando el recurso de animación de *GaussView*; reveló que tal asimetría es consecuencia del giro de uno de los metilenos del iluro.

Con el objeto de enfatizar la diferencia existente entre ambos enlaces metilénicos, la Tabla 5.18 muestra una comparación entre los puntos críticos del iluro de azometino en estado singulete y de los respectivos para la molécula optimizada del Estado de Transición del Giro del Metileno. El enlace C3—N1, cuyo punto crítico está representado por la letra *b*, es más largo que el enlace C2—N1, además de que el máximo local presenta a los hidrógenos de ambos carbonos *sp*² en posición perpendicular. Curiosamente, la densidad electrónica del enlace largo, el que gira; es mayor que la densidad del enlace corto por 0.2 electrones/Å³.

Tabla 5.15. Descripción detallada de las características de cada intento de búsqueda del Estado de Transición Disrotatorio*

Intento	Reactivo		Datos ¹ Producto		EDT propuesto		Resultados
	Γ^2	Q/M ³	Γ	Q/M	Γ	Q/M	
1	lluro singulete	0/3	aziridina singulete	0/3	EDT singulete semimodificado, alineado hacia el giro disrotatorio	0/3	El estado de transición grueso que se obtuvo se refinó con la instrucción TS y se calcularon las frecuencias. De éstas, la primera, que es negativa, demostró que se trata del estado de transición del giro del metilo. Éste se describe en el texto.
2	lluro tripleto	0/3	aziridina singulete	0/3	EDT singulete sin modificar	0/1	La energía total y los datos termodinámicos que se obtuvieron para esta especie revelaron y constataron que se obtuvo el Estado de Transición singulete del cierre conrotatorio que ya había sido calculado antes.
3	lluro tripleto	0/3	aziridina singulete	0/3	EDT singulete sin modificar	0/3	Se obtuvo un estado de transición cuyos metileno mostraron un comportamiento prometedor. Se refinó la optimización empleando el comando TS y calculando las frecuencias. Con la primer frecuencia (negativa) se aclaró que se trata del estado de transición del giro de uno de los metileno. Se reporta con detalle en el texto.
4	lluro tripleto	0/3	aziridina singulete	0/3	EDT singulete modificado. Hidrógenos 5 y 6 colocados hacia el giro disrotatorio	0/3	El estado de transición que se obtuvo resultó idéntico tanto en geometría como en energía a la especie que se describe en el intento 3.

Tabla 5.15 (Continuación).

Intento	Datos ¹						Resultados
	Reactivo		Producto		EDT propuesto		
	Γ^2	Q/M ³	Γ	Q/M	Γ	Q/M	
5	Iluro triplete	0/3	aziridina singulete	0/3	EDT singulete semimodificado, el mismo del intento 4	0/1	El proceso de optimización (grueso, opt=qst3) excedió el número de pasos limitado para tal proceso y fue forzado a parar. No llegó a convergir. El producto que se obtuvo fue un estado de transición con un ángulo muy agudo entre el metilo y el plano formado por los carbonos metilénicos y el nitrógeno. El valor de la energía osciló 41 veces, con valores que promediaron -173.157282 hartrees \pm 0.014210 en un rango entre -173.123036 (casi al inicio) y -173.167998 hartrees (casi al final).
6	Se reinició la optimización del intento anterior, pero ahora como una optimización fina (TS: Full OPTimization). Se partió de un archivo de respaldo de datos, por lo tanto fue posible iniciar justo donde el proceso anterior se detuvo.					0/1	Se le impidió terminar, debido a que el proceso de optimización dio señales (energía, geometría de la molécula) de derivar en el mismo resultado que en el intento 2.
7	Del intento anterior se recuperó una de las estructuras que había cumplido con dos criterios de cuatro de convergencia. Se modificó en el giro de un carbono metilénico y su optimización (fina) se reinició. Dicho de otra manera, el intento 6 fue desviado de su cauce intencionalmente.					0/3	La optimización abortó debido a un no. de valores propios negativos incorrecto, se requería de uno y no hubo ninguno. Este error no fue posible corregirlo al tiempo de redactar este reporte. Se trata de la geometría más próxima al movimiento disrotatorio buscado.

Tabla 5.15. (Continuación)

Intento	Datos ¹						Resultados
	Reactivo		Producto		EDT propuesto		
	Γ^2	Q/M ³	Γ	Q/M	Γ	Q/M	
8	Paralelamente con el intento 7 se echo a correr el intento 8. Se empleó como punto de partida la misma estructura que en 7. La diferencia radica en la multiplicidad especificada para éste.				0/1	La optimización abortó debido a un no. de valores propios negativos incorrecto, se requería de uno y no hubo ninguno. Este error no fue posible corregirlo al tiempo de redactar este documento.	
9	EDT singulete de la inversión del nitrógeno	0/3	iluro triplete	0/3	La misma estructura alimentada en el intento 7	0/3	Via optimización gruesa (opt=qst3) se obtuvo el mismo resultado que en el intento 3. No se refinó la optimización.
10	aziridina singulete	0/1	iluro triplete	0/3	—	—	Con la instrucción opt=qst2 se solicitó que el cálculo propusiera por sí mismo un estado de transición. El cálculo abortó durante el primer ciclo de optimización a causa de no detectar un solo valor propio negativo.
11	aziridina singulete	0/3	iluro triplete	0/3	—	—	Se obtuvo el mismo resultado que en el intento 11.

Tabla 5.16. Geometría del Estado de Transición del giro del metilo del *N*-metil iluro de azometino a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

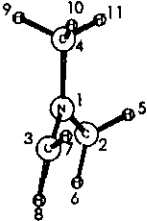
	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
	C2 - N1 1.401 C3 - N1 1.401 C4 - N1 1.449 C2 - C3 2.422 H5 - C2 1.089 H6 - C2 1.082 H7 - C3 1.089 H8 - C3 1.082 H9 - C4 1.099 H10 - C4 1.095 H11 - C4 1.095	C2 - N1 - C3 119.6 C3 - C2 - N1 30.2 C2 - C3 - N1 30.2 C4 - N1 - C2 119.6 C4 - N1 - C3 119.6 H5 - C2 - N1 118.4 H6 - C2 - N1 116.7 H7 - C3 - N1 118.3 H8 - C3 - N1 116.7 H9 - C4 - N1 111.8 H10 - C4 - N1 110.2 H11 - C4 - N1 110.2 H5 - C2 - H6 119.2 H7 - C3 - H8 119.2 H9 - C4 - H10 108.0 H9 - C4 - H11 108.0 H10 - C4 - H11 108.4	N1 - C3 - C2 - C4 7.6 C4 - N1 - C2 - C3 166.8 H5 - C2 - N1 - C4 38.1 H6 - C2 - N1 - C4 168.6 H7 - C3 - N1 - C4 37.5 H8 - C3 - N1 - C4 169.3 H9 - C4 - N1 - C2 96.7 H10 - C4 - N1 - C2 143.1 H11 - C4 - N1 - C2 23.5 H11 - H9 - H10 - C4 37.1

Tabla 5.17. Geometría del Estado de Transición del giro de un metileno del *N*-metil iluro de azometino a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

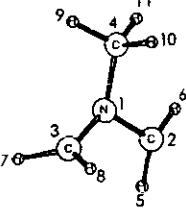
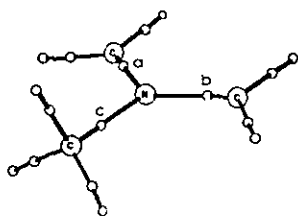
	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
	C2 - N1 1.398 C3 - N1 1.413 C4 - N1 1.463 C2 - C3 2.403 H5 - C2 1.086 H6 - C2 1.084 H7 - C3 1.086 H8 - C3 1.091 H9 - C4 1.093 H10 - C4 1.101 H11 - C4 1.094	C2 - N1 - C3 117.5 C3 - C2 - N1 31.5 C2 - C3 - N1 31.1 C4 - N1 - C2 116.9 C4 - N1 - C3 115.4 H5 - C2 - N1 115.8 H6 - C2 - N1 116.0 H7 - C3 - N1 119.4 H8 - C3 - N1 120.5 H9 - C4 - N1 109.7 H10 - C4 - N1 112.5 H11 - C4 - N1 109.0 H5 - C2 - H6 118.5 H7 - C3 - H8 120.1 H9 - C4 - H10 108.7 H9 - C4 - H11 108.5 H10 - C4 - H11 108.3	N1 - C3 - C2 - C4 21.5 C4 - N1 - C2 - C3 143.6 H5 - C2 - N1 - C4 38.6 H6 - C2 - N1 - C4 175.7 H7 - C3 - N1 - C4 104.6 H8 - C3 - N1 - C4 73.6 H9 - C4 - N1 - C2 164.3 H10 - C4 - N1 - C2 74.6 H11 - C4 - N1 - C2 45.7 H11 - H9 - H10 - C4 36.7

Tabla 5.18. Comparación de los puntos críticos en la topología del iluro de la *N*-metilazometino (40) y del Estado de Transición del Giro del Metileno (tripleto) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

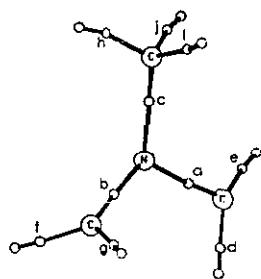
Iluro de azometino



valores propios del hessiano

	Punto a	Punto b	Punto c
hx	-6.80×10^{-1}	-6.80×10^{-1}	-5.09×10^{-1}
hy	-4.04×10^{-1}	-4.04×10^{-1}	-4.94×10^{-1}
hz	9.83×10^{-1}	9.83×10^{-1}	2.76×10^{-1}
ϵ	6.82×10^{-1}	6.82×10^{-1}	3.12×10^{-2}
ρ	3.12×10^{-1}	3.12×10^{-1}	2.57×10^{-1}
$\nabla^2\rho$	-1.01×10^{-1}	-1.01×10^{-1}	-7.26×10^{-1}

Estado de Transición del Giro del Metileno



valores propios del hessiano

	Punto a	Punto b	Punto c
hx	-4.21×10^{-1}	-4.29×10^{-1}	-3.92×10^{-1}
hy	-2.67×10^{-1}	-3.89×10^{-1}	-3.74×10^{-1}
hz	6.91×10^{-1}	5.52×10^{-1}	5.79×10^{-1}
ϵ	5.76×10^{-1}	1.04×10^{-1}	4.71×10^{-2}
ρ	2.09×10^{-1}	2.29×10^{-1}	2.12×10^{-1}
$\nabla^2\rho$	2.46×10^{-3}	-2.67×10^{-1}	-1.87×10^{-1}

Aparentemente el enlace que gira posee mayor carácter de doble enlace. El enlace corto muestra una elipticidad marcada.

Los datos termodinámicos del giro del metilo, del metileno, del iluro triplete y de la *N*-metilaziridina triplete se enlistan en la Tabla 5.19.

Siguiendo el esquema de "single point" se recalculó la energía y se efectuó el diagnóstico T1 a nivel CCSD/6-31G(*d,p*)/Becke3LYP/6-31G(*d,p*) sobre la función de onda de la molécula en la que gira el metileno. Los resultados de la serie se muestran en la Tabla 5.20.

Tabla 5.19. Propiedades Termodinámicas de cuatro especies derivadas de la búsqueda del Estado de Transición Disrotatorio, calculadas en estado triplete a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Especie	(UB + HF - LYP) ^a	(EVPC) ^b	(E) ^c	(E) ^d	(H) ^e	(G) ^f	(S) ^g
Iluro de azometino triplete.	-173.15824	0.092483	-173.06576	-173.05988	-173.05894	-173.09431	74.5
N-metil aziridina triplete (42).	-173.11902	0.086757	-173.03226	-173.02424	-173.02329	-173.06730	92.6
Estado de Transición del Giro del Metilo.	-173.15642	0.091370	-173.06505	-173.05955	-173.05860	-173.09347	73.4
Estado de Transición del Giro del Metileno.	-173.15164	0.091143	-173.06050	-173.05503	-173.05408	-173.08876	73.0

Notas:

^a Energía electrónica (*hartrees*).

^b Energía vibracional del punto cero (corrección de energía a cero grados Kelvin, en *hartrees*).

^c Energía corregida con la energía del punto cero (*hartrees*).

^d Energía electrónica corregida con la energía térmica (*hartrees*).

^e Entalpía (*hartrees*).

^f Energía libre de Gibbs (*hartrees*).

^g Entropía total de la molécula (en *cal/mol K*).

Tabla 5.20. Serie de resultados del cálculo de la energía del giro de un metileno efectuado a nivel CCSD(T1 diag)/6-31G(d,p)/Becke3LYP/6-31G(d,p).

UB+HF-LYP	HF	MP2	MP3	MP4D	MP4DQ	MP4SDQ	CCSD	Diag. T1
-173.15164	-171.91951	-172.54485	-172.57255	-172.59100	-172.57499	-172.58431	-172.57629	0.036154

Notas: ^a UB+HF-LYP calculado a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p)/Becke3LYP/6-31G(d,p).

El proceso del giro de un metileno implica la ruptura de uno de los enlaces y su restauración posterior para permitir el giro sobre su eje. Están implicados a la vez varios estados electrónicos. Por ello una sola configuración electrónica no describe apropiadamente este proceso. De este modo, se esperaría que un diagnóstico T1 aportaría un valor mayor a 0.01.

El resultado T1 que se obtuvo (0.0362) rebasa el intervalo establecido, por lo que un solo Determinante de Slater *no es suficiente* para otorgar representatividad y validez al cálculo. Esto

implica que el uso de un nivel de teoría de varias perturbaciones (MP2 o superior) sea más adecuado para abordar este problema.

Estudio computacional de los mecanismos por los que transcurren las reacciones del iluro de azometino de la trimetilamina.

Formación de *N*-metilpirrolidina (47, 48).

La segunda reacción que se estudió fue la cicloadición [3+2] entre el iluro de azometino (40) y etileno (44) para formar pirrolidinas, esto, en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad, a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*). Esta reacción de cicloadición es un método de síntesis convergente que destaca debido a que permite la construcción de anillos de 5 miembros en un solo paso.

Como se indicó en la introducción, la importancia de los compuestos derivados del grupo de la pirrolidina radica en que muchos poseen actividad biológica. Desde el punto de vista del estudio de los mecanismos de reacción, la cicloadición entre iluros y etileno es importante dado que el alqueno se emplea para capturar a los iluros cuando se sospecha su existencia como intermediarios.^{152,156,157}

El estudio requirió nuevamente de la optimización de la geometría de todas las moléculas involucradas en la reacción. Las especies conocidas *iluro de azometino* y *etileno* brindaron el punto de partida para el estudio. Debido a que se trata de la misma especie, la geometría optimizada del iluro de azometino que se utilizó en esta reacción es la misma que se mostró en la Tabla 5.1. La geometría optimizada del etileno (44) se enlista en la Tabla 5.21. También se optimizó la geometría de los isómeros conformacionales del producto, la *N*-metilpirrolidina, en la

que el metilo puede adoptar una conformación pseudo-axial (47), y una conformación pseudo-equatorial (49). Éstas se presentan en las Tablas 5.22 y 5.23, respectivamente.

Tabla 5.21. Geometría del etileno (44) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

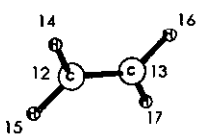
	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
	C12 - C13 1.330	H14 - C12 - C13 121.8	H14 - C12 - C13 - H17 179.9
	H14 - C12 1.087	H15 - C12 - C13 121.8	H15 - C12 - C13 - H17 0.1
	H15 - C12 1.087	H16 - C13 - C12 121.8	H16 - C13 - C12 - H14 0.1
	H16 - C13 1.087	H17 - C13 - C12 121.8	H17 - C13 - C12 - H14 179.9
	H17 - C13 1.087	H14 - C12 - H15 116.3	H14 - C12 - H15 - C13 179.9
		H16 - C13 - H17 116.4	H17 - C13 - H16 - C12 179.9

Tabla 5.22. Geometría de la *N*-metilpirrolidina en conformación pseudo-axial (47) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

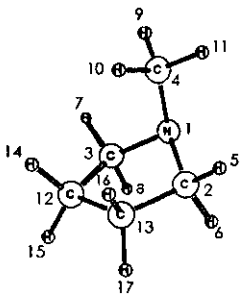
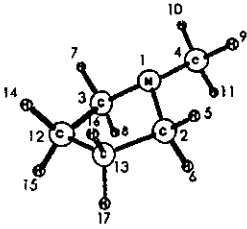
	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos Diedros (°)
	C2 - N1 1.471	C2 - N1 - C3 102.9	C4 - N1 - C2 - C3 121.7
	C3 - N1 1.471	C4 - N1 - C2 112.7	H5 - C2 - N1 - C4 40.5
	C4 - N1 1.463	C4 - N1 - C3 112.7	H6 - C2 - N1 - C4 158.0
	C2 - C3 2.301	N1 - C2 - C13 107.1	H7 - C3 - N1 - C4 40.6
	C12 - C13 1.553	N1 - C3 - C12 107.1	H8 - C3 - N1 - C4 158.1
	C12 - C3 1.553	C2 - C13 - C12 103.9	H9 - C4 - N1 - C2 179.2
	C13 - C2 1.556	C3 - C12 - C13 103.9	H10 - C4 - N1 - C2 58.0
	H5 - C2 1.094	H5 - C2 - N1 110.7	H11 - C4 - N1 - C2 63.3
	H6 - C2 1.098	H6 - C2 - N1 108.2	H14 - C12 - C13 - H17 0.1
	H7 - C3 1.094	H7 - C3 - N1 110.7	H15 - C12 - C13 - H17 119.8
	H8 - C3 1.098	H8 - C3 - N1 108.2	H16 - C13 - C12 - H14 96.0
	H9 - C4 1.095	H9 - C4 - N1 109.3	H17 - C13 - C12 - H14 144.9
	H10 - C4 1.105	H10 - C4 - N1 115.0	H17 - C13 - C12 - H14 96.1
	H11 - C4 1.095	H11 - C4 - N1 109.3	H14 - C12 - C3 - N1 122.0
	H14 - C12 1.094	H14 - C12 - C13 110.9	H15 - C12 - C3 - N1 122.0
	H15 - C12 1.094	H15 - C12 - C13 112.6	H16 - C13 - C2 - N1 61.6
	H16 - C13 1.094	H16 - C13 - C12 110.9	H17 - C13 - C2 - N1 50.3
	H17 - C13 1.094	H17 - C13 - C12 112.6	H14 - C12 - H15 - C13 23.2
		H14 - C12 - C3 111.0	H16 - C13 - H17 - C12 57.2
		H15 - C12 - C3 111.6	H7 - C3 - H8 107.4
		H16 - C13 - C2 111.0	H9 - C4 - H10 107.7
		H17 - C13 - C2 111.6	H9 - C4 - H11 107.6
		H5 - C2 - H6 107.4	H10 - C4 - H11 107.7
		H7 - C3 - H8 107.4	H14 - C12 - H15 106.9
		H9 - C4 - H10 107.7	H16 - C13 - H17 106.9
		H9 - C4 - H11 107.6	
		H10 - C4 - H11 107.7	C3 - N1 - C2 - C13 37.9
		H14 - C12 - H15 106.9	C2 - C13 - C12 - C3 32.2
		H16 - C13 - H17 106.9	N1 - C2 - C13 - C12
			C4 - C2 - C13 - C12
			C12 - C3 - N1 - C2
			C13 - C2 - N1 - C3
			C4 - C2 - C3 - N1

Tabla 5.23. Geometría de la *N*-metilpirrolidina pseudo-ecuatorial (49) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos Diedros (°)
	C2 - N1 1.462	C2 - N1 - C3 104.7	C4 - N1 - C2 - C3 125.9
	C3 - N1 1.462	C4 - N1 - C2 114.4	H5 - C2 - N1 - C4 69.0
	C4 - N1 1.450	C4 - N1 - C3 114.3	H6 - C2 - N1 - C4 50.4
	C2 - C3 2.314	N1 - C2 - C13 103.7	H7 - C3 - N1 - C4 69.0
	C12 - C13 1.557	N1 - C3 - C12 103.7	H8 - C3 - N1 - C4 50.4
	C12 - C3 1.540	C2 - C13 - C12 104.2	H9 - C4 - N1 - C2 60.39
	C13 - C2 1.540	C3 - C12 - C13 104.2	H10 - C4 - N1 - C2 60.31
	H5 - C2 1.096	H5 - C2 - N1 110.7	H11 - C4 - N1 - C2 179.0
	H6 - C2 1.110	H6 - C2 - N1 111.5	H14 - C12 - C13 - H17 120.1
	H7 - C3 1.096	H7 - C3 - N1 110.7	H15 - C12 - C13 - H17 0.0
	H8 - C3 1.110	H8 - C3 - N1 111.5	H16 - C13 - C12 - H14 0.0
	H9 - C4 1.095	H9 - C4 - N1 110.0	H17 - C13 - C12 - H14 120.1
	H10 - C4 1.108	H10 - C4 - N1 113.1	H14 - C12 - C3 - N1 93.3
	H11 - C4 1.095	H11 - C4 - N1 110.0	H15 - C12 - C3 - N1 147.3
	H14 - C12 1.093	H14 - C12 - C13 110.5	H16 - C13 - C2 - N1 93.3
	H15 - C12 1.094	H15 - C12 - C13 112.6	H17 - C13 - C2 - N1 147.3
	H16 - C13 1.093	H16 - C13 - C12 110.5	H14 - C12 - H15 - C13 121.9
	H17 - C13 1.094	H17 - C13 - C12 112.6	H16 - C13 - H17 - C12 121.9
		H14 - C12 - C3 110.6	C3 - N1 - C2 - C13 43.1
		H15 - C12 - C3 111.5	C3 - N1 - C2 - C12 26.6
		H16 - C13 - C2 110.6	C2 - C13 - C12 - C3 0.0
		H17 - C13 - C2 111.5	N1 - C2 - C13 - C12 25.5
		H5 - C2 - H6 107.4	C4 - C2 - C13 - C12 17.0
		H7 - C3 - H8 107.4	C12 - C3 - N1 - C2 43.1
		H9 - C4 - H10 107.9	C13 - C2 - N1 - C3 43.1
		H9 - C4 - H11 107.8	C4 - C2 - C3 - N1 29.3
		H10 - C4 - H11 107.9	
		H14 - C12 - H15 107.4	
		H16 - C13 - H17 107.4	

Partiendo de las geometrías optimizadas del iluro de azometino, etileno y *N*-metilpirrolidina pseudoaxial, se determinó el Estado de Transición 46 de esta reacción de cicloadición, que se caracterizó porque presenta una frecuencia imaginaria, y solamente una, correspondiente a la trayectoria de reacción; además de poseer un *eigenvalor* (valor propio) negativo. La geometría optimizada en cuestión se enlista en la Tabla 5.24.

El análisis de la estructura del Estado de Transición 46 sustenta la hipótesis de que la reacción transcurre mediante un mecanismo concertado y sincrónico; y que el producto inmediato de la reacción corresponderá con el isómero que orienta el grupo metilo en posición pseudoaxial 47.

El origen de esta selectividad radica en

Tabla 5.24. Geometría del Estado de Transición (46) de la Formación de Pirrolidina (47) a nivel Becke3LYP/6-31G (*d,p*).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos Diedros (°)
	C2 - N1 1.346 C3 - N1 1.346 C4 - N1 1.469 C2 - C3 2.374 C12 - C13 1.360 C12 - C3 2.536 C13 - C2 2.536 H5 - C2 1.081 H6 - C2 1.080 H7 - C3 1.081 H8 - C3 1.080 H9 - C4 1.091 H10 - C4 1.094 H11 - C4 1.091 H14 - C12 1.085 H15 - C12 1.085 H16 - C13 1.085 H17 - C13 1.085	C2 - N1 - C3 123.7 C4 - N1 - C2 116.3 C4 - N1 - C3 116.3 N1 - C2 - C13 91.6 N1 - C3 - C12 91.6 C2 - C13 - C12 101.5 C3 - C12 - C13 101.5 H5 - C2 - N1 117.6 H6 - C2 - N1 117.5 H7 - C3 - N1 117.6 H8 - C3 - N1 117.5 H9 - C4 - N1 109.5 H10 - C4 - N1 109.5 H11 - C4 - N1 109.5 H14 - C12 - C13 121.5 H15 - C12 - C13 121.5 H16 - C13 - C12 121.5 H17 - C13 - C12 121.5 H5 - C2 - H6 109.1 H7 - C3 - H8 119.1 H9 - C4 - H10 109.6 H9 - C4 - H11 109.1 H10 - C4 - H11 109.6 H14 - C12 - H15 115.7 H16 - C13 - H17 115.7	C4 - N1 - C2 - C3 157.3 H5 - C2 - N1 - C4 22.0 H6 - C2 - N1 - C4 174.9 H7 - C3 - N1 - C4 21.9 H8 - C3 - N1 - C4 174.9 H9 - C4 - N1 - C2 160.2 H10 - C4 - N1 - C2 79.6 H11 - C4 - N1 - C2 40.6 H14 - C12 - C13 - H17 166.5 H15 - C12 - C13 - H17 0.1 H16 - C13 - C12 - H14 0.0 H17 - C13 - C12 - H14 166.5 H14 - C12 - C3 - N1 97.4 H15 - C12 - C3 - N1 146.9 H16 - C13 - C2 - N1 97.2 H17 - C13 - C2 - N1 147.2 H14 - C12 - H15 - C13 167.3 H16 - C13 - H17 - C12 167.3 C3 - N1 - C2 - C13 61.6 C3 - N1 - C2 - C12 50.3 C2 - C13 - C12 - C3 0.1 N1 - C2 - C13 - C12 25.2 C4 - C2 - C13 - C12 58.5 C12 - C3 - N1 - C2 61.5 C13 - C2 - N1 - C3 61.6 C4 - C2 - C3 - N1 14.1

el hecho de que conforme avanza la cicloadición, el par electrónico no compartido del átomo de nitrógeno se ubica lo más distante posible del etileno. En este Estado de Transición, aunque la especie es muy similar a los reactivos; ya se observa cierta piramidalización del átomo de

nitrógeno con curvatura hacia el etileno, en contraposición a la llamada regla Endo. Ambos pares de carbonos involucrados en la formación de los dos nuevos enlaces se encuentran a 2.536 Å. Esta distancia resulta consistente con datos reportados en estados de transición de sistemas similares de cicloadición.¹⁸⁹

La caracterización completa de un Estado de Transición se logra cuando se determina la naturaleza de los mínimos que interconecta en la superficie de potencial, tal como se mostró en el caso de la formación de la aziridina. En la formación de pirrolidina, la suma de las energías de los reactivos iluro de azometino (40) y etileno (44) (-251.79996 hartrees), es un valor muy próximo al Estado de Transición (con -251.79965 hartrees; solo 0.2 kcal/mol de diferencia!). Al tratarse de un estado energético similar, en principio no resulta consistente con lo esperado. Tal circunstancia se formalizó cuando se detectó la existencia de un sistema intermediario con un estado energético inferior al de los reactivos (-251.80196 hartrees) mediante el cálculo de mínimos locales a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p). A este sistema intermediario se le asignó el nombre de "Complejo de Asociación" (45) para distinguirlo.

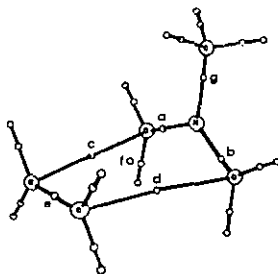
Este *intermediario* surge de una interacción débil entre los reactivos, previa a la reacción, cuyo efecto es estabilizar el sistema. En este caso, la formación del *Complejo* libera energía al entorno que posteriormente reutiliza en su activación para alcanzar el Estado de Transición. Sus propiedades geométricas se muestran en la Tabla 5.25.

Tabla 5.25. Geometría del Complejo de Asociación (reactivo real; 45) en la Formación de *N*-metilpirrolidina a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos Diedros (°)
	C2 - N1 1.338 C3 - N1 1.338 C4 - N1 1.476 C2 - C3 2.407 C12 - C13 1.335 C12 - C3 3.160 C13 - C2 3.160 H5 - C2 1.077 H6 - C2 1.079 H7 - C3 1.077 H8 - C3 1.079 H9 - C4 1.090 H10 - C4 1.092 H11 - C4 1.090 H14 - C12 1.086 H15 - C12 1.086 H16 - C13 1.086 H17 - C13 1.086	C2 - N1 - C3 128.3 C4 - N1 - C2 115.7 C4 - N1 - C3 115.7 N1 - C2 - C13 86.1 N1 - C3 - C12 86.1 C2 - C13 - C12 99.8 C3 - C12 - C13 99.8 H5 - C2 - N1 118.9 H6 - C2 - N1 118.9 H7 - C3 - N1 118.9 H8 - C3 - N1 118.9 H9 - C4 - N1 109.3 H10 - C4 - N1 109.1 H11 - C4 - N1 109.3 H14 - C12 - C13 122.0 H15 - C12 - C13 121.9 H16 - C13 - C12 122.0 H17 - C13 - C12 121.9 H5 - C2 - H6 122.0 H7 - C3 - H8 122.0 H9 - C4 - H10 110.0 H9 - C4 - H11 109.2 H10 - C4 - H11 110.0 H14 - C12 - H15 116.1 H16 - C13 - H17 116.1	C4 - N1 - C2 - C3 172.4 H5 - C2 - N1 - C4 8.2 H6 - C2 - N1 - C4 177.3 H7 - C3 - N1 - C4 8.5 H8 - C3 - N1 - C4 177.3 H9 - C4 - N1 - C2 153.0 H10 - C4 - N1 - C2 86.7 H11 - C4 - N1 - C2 33.6 H14 - C12 - C13 - H17 178.8 H15 - C12 - C13 - H17 0.0 H16 - C13 - C12 - H14 0.0 H17 - C13 - C12 - H14 178.8 H14 - C12 - C3 - N1 96.8 H15 - C12 - C3 - N1 146.6 H16 - C13 - C2 - N1 96.8 H17 - C13 - C2 - N1 146.6 H14 - C12 - H15 - C13 178.9 H16 - C13 - H17 - C12 178.9 C3 - N1 - C2 - C13 75.6 C3 - N1 - C2 - C12 65.9 C2 - C13 - C12 - C3 0.0 N1 - C2 - C13 - C12 25.4 C4 - C2 - C13 - C12 59.1 C12 - C3 - N1 - C2 75.6 C13 - C2 - N1 - C3 75.6 C4 - C2 - C3 - N1 4.9

El Complejo de Asociación es en sí el reactivo real, debido a que se trata de un mínimo conectado por el Estado de Transición en esta trayectoria de las superficies de potencial. En este estadio los reactantes sólo se han aproximado, pero la reacción aún no se ha efectuado. La existencia de interacciones incipientes entre el iluro y el etileno en el Complejo de Asociación se confirmó por medio del estudio de la topología mediante los puntos críticos de enlace del sistema (Tabla 5.26).

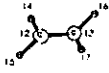
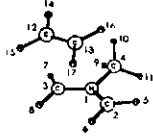
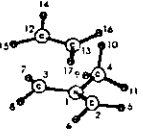
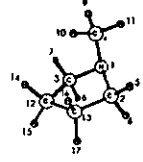
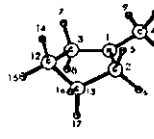
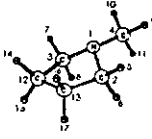
Tabla 5.26. Puntos críticos de enlace relevantes en la topología del Complejo de Asociación 45 a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



valores propios del hessiano	Punto a	Punto b	Punto c	Punto d	Punto e	Punto f (anillo)	Punto g
hx	-6.85×10^{-1}	-6.85×10^{-1}	-6.97×10^{-3}	-6.97×10^{-3}	-7.40×10^{-1}	-4.88×10^{-3}	-5.13×10^{-1}
hy	-4.24×10^{-1}	-4.24×10^{-1}	-5.80×10^{-3}	-5.80×10^{-3}	-5.35×10^{-1}	4.03×10^{-3}	-4.95×10^{-1}
hz	9.65×10^{-1}	9.65×10^{-1}	3.54×10^{-2}	3.54×10^{-2}	2.73×10^{-1}	2.52×10^{-2}	2.73×10^{-1}
ϵ	6.15×10^{-1}	6.15×10^{-1}	2.02×10^{-1}	2.02×10^{-1}	3.84×10^{-1}	-----	3.57×10^{-2}
ρ	3.14×10^{-1}	3.14×10^{-1}	1.02×10^{-2}	1.02×10^{-2}	3.44×10^{-1}	7.17×10^{-3}	2.58×10^{-1}
$\nabla^2 \rho$	-1.44×10^{-1}	-1.44×10^{-1}	2.26×10^{-2}	2.26×10^{-2}	-1.00	2.44×10^{-2}	-7.34×10^{-1}

Estos puntos se compararon a su vez con los resultados del análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (Tabla 5.27), lo cual corroboró la presencia de tales interacciones. Fue necesario efectuar las mismas evaluaciones en el Estado de Transición con la finalidad de comparar y diferenciar ambas especies. Los puntos críticos más relevantes del estado de transición se muestran en la Tabla 5.28.

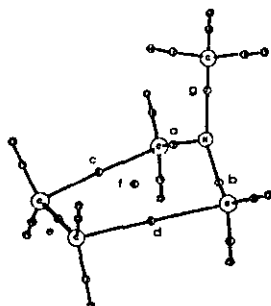
Tabla 5.27. Resultados del análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) en la formación del anillo de cinco miembros, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

		38		39		40		41		42		43		
Átomo	Enlace	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	
276	N1	C2 - N1	—	—	-0.28	1.318	-0.31	1.273	-0.51	0.981	-0.53	0.979	-0.51	0.975
	C2	C3 - N1	—	—	-0.38	1.318	-0.34	1.273	-0.28	0.981	-0.25	0.977	-0.27	0.975
	C3	C4 - N1	—	—	-0.38	0.933	-0.34	0.940	-0.28	0.988	-0.25	0.996	-0.27	0.994
	C4	C2 - C3	—	—	-0.47	0.461	-0.47	0.347	-0.49	0.012	-0.46	0.011	-0.48	0.013
	H5	C12 - C13	—	2.039	0.21	1.976	0.21	1.751	0.24	1.008	0.20	1.007	0.24	1.002
	H6	C12 - C3	—	—	0.21	0.047	0.22	0.237	0.23	0.995	0.22	1.008	0.19	1.010
	H7	C13 - C2	—	—	0.21	0.047	0.21	0.237	0.24	0.995	0.22	1.009	0.24	1.010
	H8	H5 - C2	—	—	0.21	0.946	0.22	0.941	0.23	0.922	0.20	0.909	0.19	0.915
	H9	H6 - C2	—	—	0.24	0.940	0.24	0.934	0.23	0.914	0.23	0.910	0.23	0.911
	H10	H7 - C3	—	—	0.25	0.946	0.24	0.941	0.19	0.922	0.21	0.914	0.19	0.915
	H11	H8 - C3	—	—	0.24	0.940	0.24	0.934	0.23	0.914	0.20	0.907	0.23	0.911
	C12	H9 - C4	-0.43	—	-0.45	0.928	-0.50	0.929	-0.50	0.930	-0.47	0.933	-0.48	0.930
	C13	H10 - C4	-0.43	—	-0.45	0.919	-0.50	0.917	-0.50	0.928	-0.47	0.924	-0.48	0.922
	H14	H11 - C4	0.22	—	0.21	0.928	0.22	0.929	0.24	0.930	0.23	0.921	0.24	0.930
	H15	H14 - C12	0.22	0.931	0.22	0.933	0.22	0.931	0.24	0.922	0.24	0.917	0.24	0.920
	H16	H15 - C12	0.22	0.931	0.21	0.931	0.22	0.930	0.24	0.921	0.24	0.918	0.24	0.922
	H17	H16 - C13	0.22	0.931	0.22	0.933	0.22	0.931	0.24	0.922	0.23	0.918	0.24	0.920
	H17 - C13		0.931		0.931		0.930		0.921		0.917		0.922	

CN = Carga Natural (por átomo) IEW = Índice de Enlace de Wiberg (por enlace)

Tabla 5.28. Puntos críticos de enlace relevantes en la topología del Estado de Transición (46) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

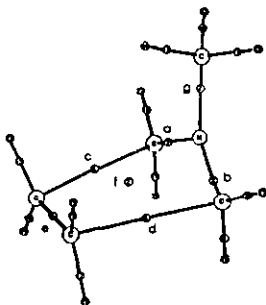


valores propios del hessiano	Punto a	Punto b	Punto c	Punto d	Punto e	Punto f (anillo)	Punto g
hx	-6.74×10^{-1}	-6.74×10^{-1}	-3.10×10^{-2}	-3.10×10^{-2}	-6.92×10^{-1}	-1.16×10^{-2}	-5.22×10^{-1}
hy	-4.75×10^{-1}	-4.75×10^{-1}	-2.96×10^{-2}	-2.96×10^{-2}	-5.15×10^{-1}	2.14×10^{-2}	-5.00×10^{-1}
hz	8.01×10^{-1}	8.01×10^{-1}	1.13×10^{-1}	1.13×10^{-1}	2.96×10^{-1}	6.43×10^{-2}	2.69×10^{-1}
ϵ	4.20×10^{-1}	4.20×10^{-1}	4.59×10^{-2}	4.59×10^{-2}	3.43×10^{-1}	-----	4.25×10^{-2}
ρ	3.15×10^{-1}	3.15×10^{-1}	3.30×10^{-2}	3.30×10^{-2}	3.28×10^{-1}	1.51×10^{-2}	2.62×10^{-1}
$\nabla^2 \rho$	-3.48×10^{-1}	-3.48×10^{-1}	5.24×10^{-2}	5.24×10^{-2}	-9.12×10^{-1}	7.41×10^{-2}	-7.53×10^{-1}

En términos geométricos, el Complejo de Asociación (45) y el Estado de Transición (46) son especies similares; y para distinguir inequívocamente cada uno, es importante señalar algunas diferencias que existen y que dependen del grado de acercamiento de las moléculas reactantes.

Éstas se enumeran en la Tabla 5.29.

Tabla 5.28. Puntos críticos de enlace relevantes en la topología del Estado de Transición (46) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



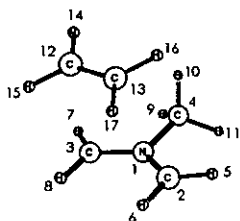
valores propios del hessiano	Punto a	Punto b	Punto c	Punto d	Punto e	Punto f (anillo)	Punto g
hx	-6.74×10^{-1}	-6.74×10^{-1}	-3.10×10^{-2}	-3.10×10^{-2}	-6.92×10^{-1}	-1.16×10^{-2}	-5.22×10^{-1}
hy	-4.75×10^{-1}	-4.75×10^{-1}	-2.96×10^{-2}	-2.96×10^{-2}	-5.15×10^{-1}	2.14×10^{-2}	-5.00×10^{-1}
hz	8.01×10^{-1}	8.01×10^{-1}	1.13×10^{-1}	1.13×10^{-1}	2.96×10^{-1}	6.43×10^{-2}	2.69×10^{-1}
ϵ	4.20×10^{-1}	4.20×10^{-1}	4.59×10^{-2}	4.59×10^{-2}	3.43×10^{-1}	-----	4.25×10^{-2}
ρ	3.15×10^{-1}	3.15×10^{-1}	3.30×10^{-2}	3.30×10^{-2}	3.28×10^{-1}	1.51×10^{-2}	2.62×10^{-1}
$\nabla^2\rho$	-3.48×10^{-1}	-3.48×10^{-1}	5.24×10^{-2}	5.24×10^{-2}	-9.12×10^{-1}	7.41×10^{-2}	-7.53×10^{-1}

En términos geométricos, el Complejo de Asociación (45) y el Estado de Transición (46) son especies similares; y para distinguir inequívocamente cada uno, es importante señalar algunas diferencias que existen y que dependen del grado de acercamiento de las moléculas reactantes.

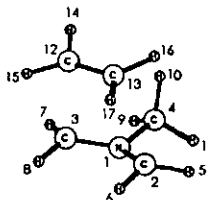
Éstas se enumeran en la Tabla 5.29.

Tabla 5.29. Comparación de las Propiedades Geométricas entre el Complejo de Asociación (45) y el Estado de Transición (46).

Complejo de Asociación (45)



Estado de Transición (46)



		iluro 40	etileno 44	45	46
Longitud entre carbonos (Å)	C2 - C3	2.415	—	2.407	2.374
	C12 - C13	—	1.330	1.335	1.360
	C3 - C12	—	—	3.160	2.536
	C2 - C13	—	—	3.159	2.536
Ángulos (°)	C2 - N1 - C3	128.9	—	128.3	123.7
	C4 - N1 - C2	115.5	—	115.7	116.3
Ángulos diedros (°)	C4 - N1 - C2 - C3	176.9	—	172.4	157.3
	H14 - C12 - C13 - H17	—	-180.0	178.8	166.5
	H5 - C2 - N1 - C4	-2.5	—	-8.2	-22.0
	H6 - C2 - N1 - C4	175.8	—	177.3	174.9

Interacción	Complejo (45)		Estado de Transición (46)	
	Índice Wiberg	ρ	Índice Wiberg	ρ
C3—C12	0.047	1.02×10^{-2}	0.237	3.30×10^{-2}
C2—C13	0.047	1.02×10^{-2}	0.237	3.30×10^{-2}
C2—C3	0.461	—	0.347	—
C12—C13	1.976	3.44×10^{-1}	1.751	3.28×10^{-1}

La separación entre el iluro y el etileno es mayor en el Complejo (45) que en el Estado de Transición (46), lo que se comprueba revisando las distancias entre C3—C12 y C2—C13, de 3.16Å. El ángulo formado por los carbonos sp^2 y el nitrógeno (C2—N1—C3) es similar al del iluro en 45 (128.3° y 128.9° respectivamente), pero, en 46 se aprecia una deformación

($\angle C2-N1-C3 = 123.7^\circ$) consecuencia de la interacción entre los pares $C3-C12$ y $C2-C13$ enlazantes (2.54 Å). Los ángulos diedros ilustran mejor las deformaciones. El ángulo $C3-N1(C4)-C2$ es casi llano entre los dos planos de la molécula del iluro (40) y 45 (176.9° y 172.4°); mientras que en 46 se convierte en un ángulo francamente obtuso (157.3°). Los ocho átomos de hidrógeno unidos a los átomos de carbono sp^2 permanecen en 45 en el plano de las moléculas a las que pertenecen originalmente; mientras que en 46 se aprecia una deformación clara de los planos como consecuencia de la repulsión entre los hidrógenos de ambas moléculas (véase diedros de H5, H6, H7 y H8).

Los índices de Wiberg para los enlaces $C3-C12$ y $C2-C13$ (Tabla 5.27) resultan mayores en 45 que en 46, lo que es consecuencia de una mayor interacción de orbitales. El comportamiento de las densidades de los Puntos Críticos de Enlace es consistente con el anterior. Las interacciones electrónicas incipientes en 45 se convierten en interacciones más formales en 46, por lo que en el marco de la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas de Bader¹⁹⁰ se puede hablar de enlaces formales. La sola existencia de valores para el índice de Wiberg y de los puntos críticos de enlace son factores que confirman la formación del Complejo 45.

El índice de Wiberg (Tabla 5.27) de las interacciones $C2-C3$ y $C12-C13$ disminuye de la especie 45 a la 46; igualmente sucede con la densidad entre $C12-C13$, lo cual manifiesta un alejamiento mutuo de estos átomos durante el proceso de activación.

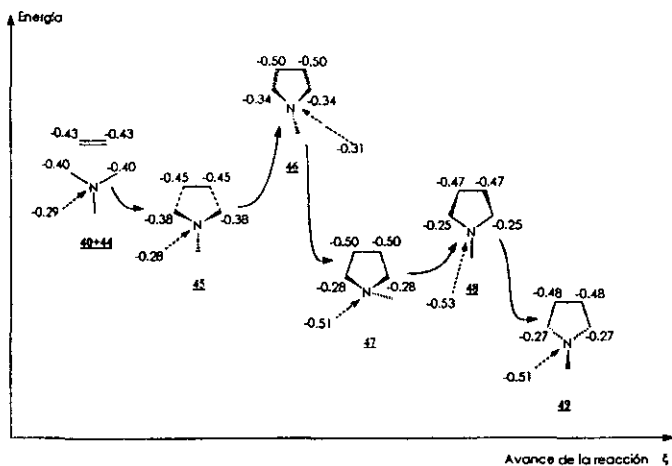
Los dos puntos críticos de enlace "inesperados" entre los pares $C3-C12$ y $C2-C13$ enlazantes del iluro y del etileno traen como consecuencia la aparición de un punto crítico de anillo en el sistema; es decir, un espacio de densidad electrónica mínima que manifiesta el carácter anular incipiente.

El estudio de las Cargas Naturales en las moléculas **45** y **46** reveló que la carga negativa se concentra en los átomos grandes (N, C) y la positiva exclusivamente en los hidrógenos. Es de interés particular verificar las cargas de los carbonos metilénicos del iluro y del etileno en **40**, **44**, **45** y **46**. Se observó un aumento de la carga negativa en los carbonos C12 y C13 y una disminución en los carbonos C2 y C3 conforme la reacción avanza (lo mismo se observó en el nitrógeno; la carga de C4 se mantuvo constante). La única forma de explicar este comportamiento es que existe una transferencia de carga entre del iluro hacia el etileno durante la reacción. Esta transferencia de carga es responsable de generar las interacciones débiles que dan origen al Complejo de Asociación, o mejor dicho, al *Complejo de Transferencia de Carga 45*, e ilustran el carácter concertado y sincrónico del mecanismo de la reacción.

En el Esquema 5.9 se ilustra el proceso completo de la formación de **49** con un enfoque sobre la carga de los carbonos metilénicos durante la reacción, de modo que se aprecia el proceso de transferencia de carga en **45**.

El resultado final de este mecanismo en términos de la carga lleva a que los metilenos del iluro transfieran carga al etileno y al átomo de nitrógeno.

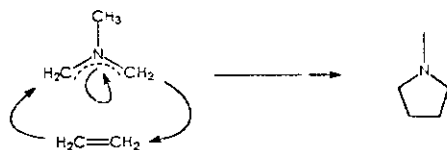
Es un hecho interesante haber podido calcular el Complejo de Transferencia de Carga (**45**) con el funcional híbrido B3LYP, ya que se sabe que el estudio de los términos de interacción a larga distancia no son apropiados en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad.



Esquema 5.9. Modificación de la carga natural de los carbonos metilénicos durante el proceso de formación de 49.

Coordenada de Reacción de la Formación del Anillo de Cinco Miembros.

El mecanismo de esta reacción suele escribirse como sigue: (Esquema 5.10).



Esquema 5.10.

En este trabajo de tesis se calcularon los modos normales de vibración y las frecuencias, obteniéndose las propiedades termodinámicas de las seis especies involucradas en la reacción (véase Tabla 5.30). Esta información permitió calcular los requerimientos energéticos en los procesos de cicloadición y de inversión del nitrógeno de la pirrolidina y construir las gráficas de energía con respecto al avance de la reacción que se presentan en los Esquemas 5.11 y 5.12 respectivamente.

La trayectoria de la superficie de potencial de la reacción del cierre anular (Esquema 5.11) consta de dos reactivos, constituyendo al primer estadio; y de tres especies derivadas. Como ya se mencionó, el iluro de azometino y el etileno inicialmente se aproximan e interactúan incipientemente alineándose de modo que las energías de atracción y de repulsión se encuentran en equilibrio.

Tabla 5.30. Datos de las Propiedades Termodinámicas de las seis especies involucradas en la cicloadición entre el iluro de azometino y el etileno en la formación de la pirrolidina, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Especie	(RB + HF - LYP) ^a	(EVPC) ^b	(E ^h) ^c	(E) ^d	(H) ^e	(G) ^f	(S) ^g
Iluro de azometino (40)	-173.20615	0.095343	-173.11081	-173.10521	-173.10427	-173.13836	71.7
Etileno (44)	-78.59381	0.051119	-78.54269	-78.53965	-78.53870	-78.56487	55.1
Suma de las energías de los reactivos (40 + 44)	-251.79996	0.146462	-251.65350	-251.64486	-251.64297	-251.70323	126.8
Complejo de Transferencia de Carga (45)	-251.80196	0.148079	-251.65388	-251.64394	-251.64300	-251.68903	96.9
Estado de transición de la cicloadición (46)	-251.79965	0.150100	-251.64955	-251.64192	-251.64097	-251.68045	83.8
N-metil pirrolidina pseudoaxial (47)	-251.90433	0.157545	-251.74679	-251.74052	-251.73958	-251.77663	78.0
Estado de Transición de la inversión (48)	-251.90188	0.156157	-251.74573	-251.73960	-251.73866	-251.77596	78.5
N-metil pirrolidina pseudoecuatorial (49)	-251.90965	0.157341	-251.75231	-251.74600	-251.74505	-251.78222	78.2

^a Energía electrónica (*hartrees*).

^b Energía vibracional del punto cero (corrección de energía a cero grados Kelvin, en *hartrees*).

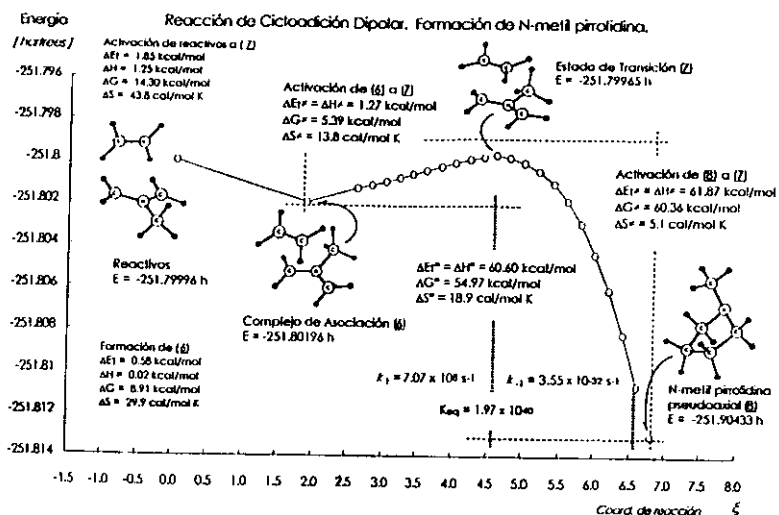
^c Energía corregida con la energía del punto cero (*hartrees*).

^d Energía electrónica corregida con la energía térmica (*hartrees*).

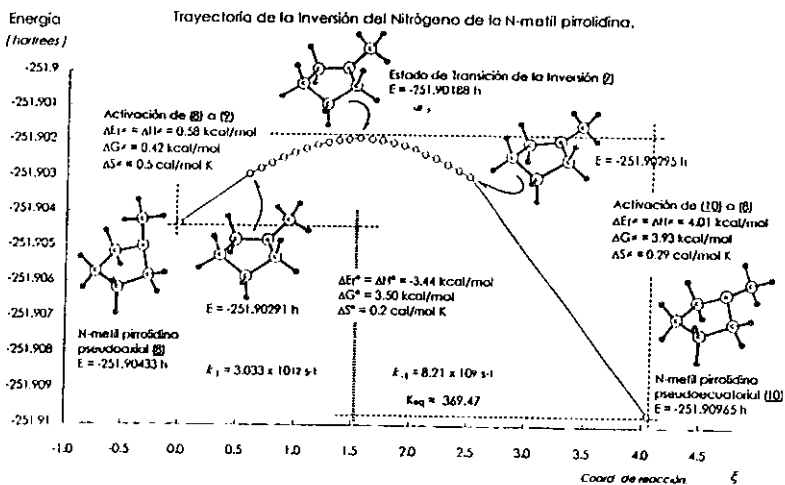
^e Entalpía (*hartrees*).

^f Energía libre de Gibbs (*hartrees*).

^g Entropía total de la molécula (en *cal/mol K*).



Esquema 5.11.



Esquema 5.12.

La interacción manifestada en la formación del Complejo de Asociación, libera al entorno 8.91 kcal/mol y propicia que la entropía del sistema se reduzca en 29.9 ue. La energía liberada como

consecuencia del reordenamiento participa en la activación del Complejo, aportando poco más del 62% del total de la energía de activación. Por ello, la formación del Estado de Transición se efectúa casi de manera espontánea tan pronto se ponen en contacto el etileno con el iluro.

La energía de activación requerida por el Complejo (5.39 kcal/mol) es 4.3 veces menor que la requerida para formar aziridina (23.41 kcal/mol), además de que su sola formación puede aportar parte de la energía de activación. Esto no sucede durante el cierre anular del iluro (40). Por esto, la reacción de cicloadición queda favorecida cinéticamente y compite con ventaja sobre la trayectoria de reacción del cierre electrocíclico de 40 para formar 42.

Una vez superado el punto energético máximo, la reacción se desplaza hacia la formación de pirrolidina pseudoaxial en un proceso altamente exotérmico, liberando 60.36 kcal/mol. Como se puede concluir, el mecanismo de la reacción concertado aunque no sincrónico.

Una vez conociendo el valor de la barrera energética de activación, se calcularon las constantes de rapidez de reacción empleando la ecuación de Eyring (ecuación 1).¹⁷³ Éstas se enlistan en la Tabla 5.31.

La rapidez de formación de pirrolidina pseudoaxial (47) a partir de 46 es notablemente mayor que el proceso inverso. Es evidente que el proceso que consume más tiempo en efectuarse es la activación de Pirrolidina al Estado de Transición, por lo que la constante de equilibrio de la reacción (1.97×10^{40}) favorece ampliamente el sentido de la reacción en el que se forma el anillo de pirrolidina (47). Lo anterior, aunado al hecho de que la reacción es altamente exotérmica, implica que el proceso de formación de *N*-metilpirrolidina pseudoaxial está favorecido termodinámicamente; por lo cual, se considera una reacción irreversible.

Tabla 5.31. Caracterización *aproximada* del equilibrio químico entre el reactivo real (Complejo de Asociación, 45) y el producto (*N*-metilpirrolidina pseudoaxial, 47).

	ΔG^\ddagger	Constante de Rapidez
Formación del Estado de Transición (46) a partir del Reactivo Real (45) para formar la pirrolidina (47), a 298.15 °K:	5.39 kcal/mol	$k_1 = 7.07 \times 10^8 \text{ seg}^{-1}$
Formación del Estado de Transición (46) por apertura de la pirrolidina (47) para generar el Reactivo Real, a 298.15 °K:	60.36 kcal/mol	$k_{-1} = 3.55 \times 10^{-32} \text{ seg}^{-1}$
Constante de equilibrio de la reacción a 298.15 °K	$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = 1.97 \times 10^{40}$	

El cambio neto de energía libre de Gibbs en el proceso (ΔG°) es de 54.97 kcal/mol en favor de la formación del producto. Si a partir de la constante de equilibrio se calcula ΔG° según $\Delta G^\circ = -RT \ln K$ encontramos que la energía libre estándar de formación es de -54.97 kcal/mol, que es totalmente consistente con el dato anterior.

El cambio neto de entropía de la reacción (desde 45 hasta 47) es de 18.9 ue. Como es de esperar, el valor de la entropía disminuye al pasar de los reactivos al Complejo de Transferencia de Carga (45), ya que las interacciones C-C deben disminuir los grados de libertad moleculares. Conforme estas interacciones avanzan hacia el Estado de Transición y a la formalización de los enlaces C-C, los grados de libertad se reducen, hasta formar la pirrolidina pseudoaxial (47) en la que incluso los grados de libertad de giro del grupo metilo se encuentran restringidos. Cuando evoluciona a la pirrolidina ecuatorial (49), la entropía aumenta.

La similitud existente entre el Estado de Transición (46) y el Complejo de Transferencia (45) merece especial mención. Este hecho es congruente con el postulado de Hammond relacionado con el parecido estructural del estado de transición hacia los reactivos o los productos en función

de la energía de activación. En este caso, el Estado de Transición (46) y los reactivos difieren solamente en 5.39 kcal/mol, mientras que con el producto la diferencia es de 60.36 kcal/mol. Comparando las estructuras geométricas de las tres especies; es evidente que hay mayor similitud entre el Complejo (45) y el Estado de Transición (46). Esta observación sustenta el postulado de Hammond aplicado en el caso de la formación del anillo de *N*-metilpirrolidina.

Inversión del nitrógeno de la *N*-metilpirrolidina.

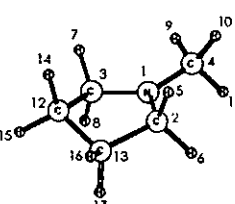
Considerando que el producto de la reacción puede existir en dos formas conformacionales, y que el producto *inmediato* de la reacción es el isómero que mantiene el grupo metilo en posición pseudoaxial (47), se estudió el proceso de inversión del nitrógeno que conduce a la formación del conformero pseudoecuatorial. *Ya que se trata de dos mínimos en una superficie de potencial, se caracterizó el Estado de Transición (48) que los interconecta.* La geometría optimizada que se obtuvo se presenta en la Tabla 5.32. Sus propiedades termoquímicas se enlistan conjuntamente con las especies relacionadas en la Tabla 5.32.

La trayectoria particular del proceso de inversión del nitrógeno de la pirrolidina, incluyendo las diferencias energéticas calculadas a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*), se ilustra en el Esquema 5.12.

Como puede verse, la inversión está acompañada de la distorsión del anillo de 5 miembros. La energía requerida para la activación desde el isómero pseudoaxial es de 0.42 kcal/mol. La constante de rapidez para este proceso k_1 es de $3.03 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$, muy rápida a 298.15 °K. La activación del isómero pseudoecuatorial, ΔG^\ddagger es de 3.9 kcal/mol, y $k_{-1} = 8.21 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$. La constante de equilibrio $K = \frac{k_1}{k_{-1}} = 369.47$, lo que indica que el isómero 49 será el único

observado conformacionalmente a 298.15 °K. La preferencia por el conformero ecuatorial es entálpica, ya que la repulsión estérica del metilo pseudoaxial repercute en estas propiedades.

Tabla 5.32. Geometría del Estado de Transición de la Inversión del Nitrógeno de la *N*-metilpirrolidina (**48**) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).



	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
C2 - N1	1.446	C2 - N1 - C3	113.9
C3 - N1	1.449	C4 - N1 - C2	121.6
C4 - N1	1.433	C4 - N1 - C3	124.4
C2 - C3	2.427	N1 - C2 - C13	103.5
C12 - C3	1.538	N1 - C3 - C12	103.2
C13 - C2	1.539	C2 - C13 - C12	103.3
C12 - C13	1.539	C3 - C12 - C13	103.1
H5 - C2	1.108	H5 - C2 - H6	106.4
H6 - C2	1.102	H7 - C3 - H8	106.6
H7 - C3	1.101	H9 - C4 - H10	107.2
H8 - C3	1.107	H9 - C4 - H11	107.2
H9 - C4	1.095	H10 - C4 - H11	106.9
H10 - C4	1.103	H14 - C12 - H15	107.9
H11 - C4	1.105	H16 - C13 - H17	107.7
H14 - C12	1.096	H9 - C4 - N1	109.8
H15 - C12	1.094	H10 - C4 - N1	111.8
H16 - C13	1.094	H11 - C4 - N1	113.5
H17 - C13	1.096	H5 - C2 - N1	112.1
		H6 - C2 - N1	112.2
		H7 - C3 - N1	111.8
		H8 - C3 - N1	113.0
		H14 - C12 - C3	109.7
		H15 - C12 - C3	112.9
		H16 - C13 - C2	112.8
		H17 - C13 - C2	109.8
		H5 - C2 - C13	111.3
		H6 - C2 - C13	111.5
		H7 - C3 - C12	111.9
		H8 - C3 - C12	110.6
		H14 - C12 - C13	110.0
		H15 - C12 - C13	113.2
		H16 - C13 - C12	113.3
		H17 - C13 - C12	110.0
		C4 - N1 - C2 - C3	175.0
		H5 - C2 - N1 - C4	64.4
		H6 - C2 - N1 - C4	55.1
		H7 - C3 - N1 - C4	41.2
		H8 - C3 - N1 - C4	79.1
		H9 - C4 - N1 - C2	167.7
		H10 - C4 - N1 - C2	48.8
		H11 - C4 - N1 - C2	72.4
		H14 - C12 - C13 - H17	162.3
		H15 - C12 - C13 - H17	41.6
		H16 - C13 - C12 - H14	41.7
		H17 - C13 - C12 - H14	162.3
		H14 - C12 - C3 - N1	86.7
		H15 - C12 - C3 - N1	152.9
		H16 - C13 - C2 - N1	150.9
		H17 - C13 - C2 - N1	89.0
		H14 - C12 - H15 - C13	121.9
		H16 - C13 - H17 - C12	123.9
		C3 - N1 - C2 - C13	9.5
		C3 - N1 - C2 - C12	8.8
		C2 - C13 - C12 - C3	36.3
		N1 - C2 - C13 - C12	28.3
		C4 - C2 - C13 - C12	31.2
		C12 - C3 - N1 - C2	13.3
		C13 - C2 - N1 - C3	9.5
		C4 - C2 - C3 - N1	-2.8

La entropía apenas se modifica, indicativa de la similitud en términos de grados de libertad de los conformeros involucrados. A partir de la relación fundamental $\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$, se calculó la temperatura en la que la K de los isómeros es igual a 1.

De las Ecuaciones 2 y 3, y considerando que $K=1$ se obtiene la Ecuación 6, que es aplicable en este caso.

$$T = \frac{\Delta H}{\Delta S} \quad \text{Ecuación 6}$$

De la Tabla 5.17 se tiene que: $S^\circ = 78.0 \text{ cal/mol K}$

y $H^\circ = -251.73958 \text{ hartrees}$ para el conformero (47)

mientras que:

$S^\circ = 78.2 \text{ cal/mol K}$

y $H^\circ = -251.74505 \text{ hartrees}$ para el conformero (49); lo

que conduce a:

$\Delta S^\circ = 0.2 \text{ cal/mol K}$

y $\Delta H^\circ = -3.43 \text{ kcal/mol}$ (1 hartree = 627.51 kcal/mol).

El signo negativo de ΔH° indica que favorece al conformero ecuatorial y el positivo de ΔS° también.

Haciendo consistentes las unidades y reemplazando los valores en la Ecuación 6, la temperatura para encontrar los conformeros en equilibrio a 1 atmósfera de presión es de 15323.6 K.

En el estudio de Resonancia Magnética Nuclear Dinámica de Lambert y Oliver,¹⁹¹ se encontró que a 173 °K no se observa coalescencia del sistema, por lo que estos autores *estimaron* el ΔG° de esta reacción con un valor inferior a 8 kcal/mol.

En este trabajo se muestra que la energía de inversión es de 0.42 kcal/mol a 298.15 K y de 0.41 kcal/mol a 173 °K; y que la preferencia por que el metilo adopte la conformación ecuatorial es muy grande.

Estudio post Hartree-Fock en el anillo de cinco miembros.

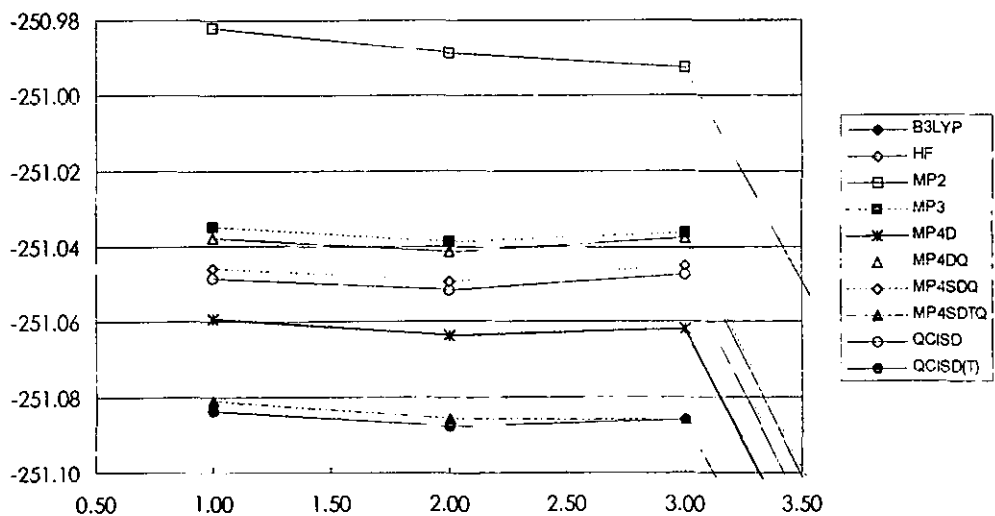
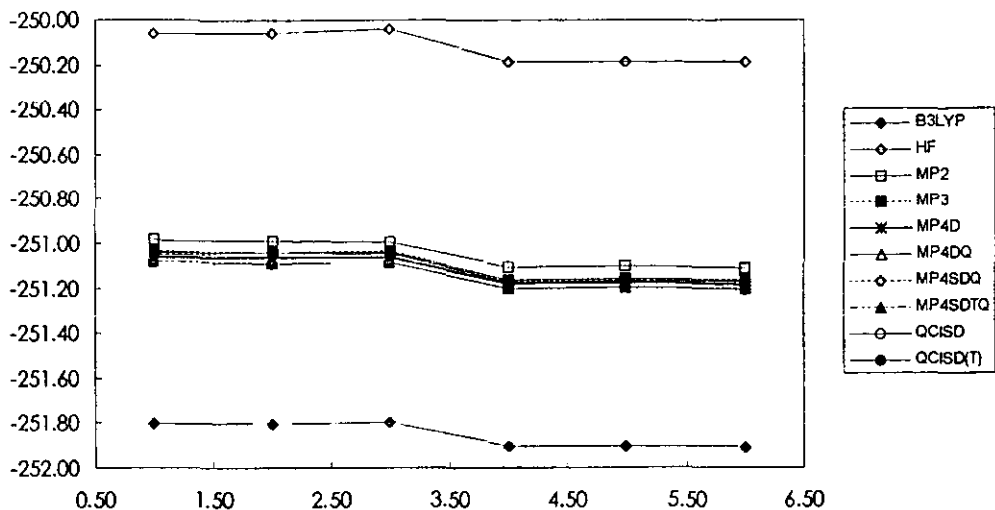
Por analogía con el estudio post Hartree-Fock realizado sobre las especies de la reacción de formación del anillo de tres miembros, se calculó la energía electrónica de un solo punto (sin efectuar optimización) de las especies involucradas en la formación del anillo de cinco miembros a niveles MP4(full) y QCISD(T)(full)// Becke3LYP/6-31G(*d,p*), lo que aportó parámetros de comparación para los resultados obtenidos en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad (TFD) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*). La serie de resultados que se obtuvo se muestran en la Tabla 5.11.

A nivel CCSD, bajo el esquema de "single point", se efectuaron cálculos sobre el Complejo de Transferencia de Carga, el Estado de Transición y sobre el producto pseudoaxial para obtener el valor del diagnóstico T1 de la función de onda¹⁸⁵ y constatar si un solo determinante de Slater es suficiente o si, debido a estados excitados, fuera necesario recurrir a la adición de determinantes empleando un nivel de teoría superior. Los diagnósticos T1 fueron satisfactorios dado que los tres sistemas resultaron adecuadamente representados. Los resultados de los distintos niveles de teoría resultaron en general satisfactorios, dado que se cumple el perfil de energía básico que se describe en el Esquema 5.11. En la Gráfica 5.2 se muestra que el nivel Hartree-Fock está sobreestimando los valores de energía, mientras que B3LYP los subestima. Los métodos de función de onda dan energías que generan trayectorias que oscilan en un intervalo entre -250.98 y -251.10 hartrees. El comportamiento de las trayectorias de reacción es variable según el estado energético del Complejo 45 y del Estado de Transición 46 con relación al estado energético de los reactivos (40 + 44) dependiendo de cada nivel. Es así que en MP2 no se reconoce la existencia de 45, y el estado de transición 46 queda por debajo de la energía de los reactivos, lo que implica que a nivel MP2 el solo acercamiento de los reactivos conduce a la formación del

producto sin requerir de una energía de activación, y que el complejo y el estado de transición solamente son puntos en la pendiente hacia el mínimo local. MP3, MP4D, MP4DQ, MP4SDTQ y QCISD(T) reconocen la existencia del complejo **45** y del estado de transición **46**, pero ubican a éste último por debajo de los reactivos. HF, MP4SDQ y QCISD mantienen el mismo comportamiento descrito por B3LYP (Esquema 5.11) ya que existe una activación y ubican al estado de transición por arriba de los reactivos, aunque HF no reconoce al complejo **45**. A pesar de que las especies B3LYP se encuentran en estados energéticos inferiores a MP4SDQ y QCISD, los cuales son muy similares; las diferencias energéticas (que en este trabajo son más importantes) se encuentran en los mismos órdenes de magnitud, con diferencias de 10 kcal/mol \pm 2 en los casos más extremos.

Los tiempos de UCP requeridos para el desarrollo de estos cálculos en los diferentes niveles de teoría se enumeran en la Tabla 5.33. La diferencia de tiempos (que es significativa) depende directamente de la cantidad de funciones de base requeridas por cada sistema y el grado de sofisticación del nivel teórico solicitado.

Cabe mencionar que el funcional híbrido Becke3LYP fue capaz de describir las interacciones débiles existentes en el complejo de transferencia de carga **45**. Como se mencionó anteriormente, se sabe que la Teoría de Funcionales de la Densidad describe mal estas interacciones. Bajo tal premisa se consideró apropiado efectuar la optimización de **45** y **46** utilizando un método de función de onda (correlacionado). Se optó por emplear el nivel MP4SDQ, ya que reprodujo claramente el comportamiento de B3LYP, además que se sabe que las interacciones débiles se estudian bien con este nivel. Se intentó la optimización directa del Complejo **45**, a nivel MP24SDQ/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p). Esta estrategia para enfrentar el problema no



Gráfica 5.2. Trayectoria de reacción de formación del anillo de cinco miembros en los diferentes niveles de teoría calculados. Arriba, comportamiento global. Abajo, detalle de 45 y 46.

dió resultados satisfactorios, ya que después de transcurrir varios días (tiempo de UCP; semanas en tiempo real) no se alcanzó una optimización. Posteriormente se intentó la optimización directa del estado de transición 46 para ubicar con precisión un punto de silla sobre la superficie de potencial y con él localizar el mínimo del complejo interconectado; pero el resultado fue el mismo que en el intento anterior, pasó el tiempo y tanto la estructura geométrica como la energía de la especie solamente oscilaron sin llegar a cumplir con los criterios de convergencia. El nivel MP2 también fue probado, pero se obtuvieron los mismos resultados.

La teoría MP es extensiva en tamaño, lo que implica que el cálculo se efectúa en forma de serie, y a esta propiedad se atribuye que las interacciones débiles se puedan estudiar bien con este nivel. MP2 es menos caro computacionalmente, y MP4 es considerado adecuado para muchos sistemas. Sin embargo, en éstos métodos no está garantizado que se alcance la convergencia.

Tabla 5.33. Tiempos de UCP requeridos por los niveles de teoría para alcanzar la convergencia de la energía (*single point*) a niveles MP2(full), MP4(full) y QCISD(T)(full)/6-31G(*d,p*).

Molécula	F. de Base ^a	Gaussianas primitivas ^b	Electrones α/β	Nivel MP2		Nivel MP4		Nivel QCISD	
				h:m:s ^c	s	h:m:s	s	h:m:s	s
				38	50	84	8/8	00:00:21.3	21.3
39	145	245	24/24	00:15:48.1	948.1	30:36:25.9	110185.9	57:29:43.6	206983.6
40	145	245	24/24	00:17:33.2	1053.2	30:30:55.3	109855.3	57:05:47.2	205547.2
41	145	245	24/24	00:18:40.9	1120.9	30:38:53.0	110333.0	51:45:09.0	186309.0
42	145	245	24/24	00:18:00.5	1080.5	32:31:21.5	117081.5	53:35:31.6	192931.6
43	145	245	24/24	00:18:01.7	1081.7	31:18:01.7	112681.7	55:14:09.6	198849.6

^a Las Funciones de Base (expresadas como *N*, permiten convertir el problema en un problema variacional lineal que puede resolverse matricialmente. También permiten conocer el tamaño del problema y decidir si los recursos computacionales disponibles son suficientes para enfrentarlo.

^b Gaussianas primitivas (GTO primitivo, Orbitales Tipo Gaussianos = bases atómicas) fijan el No. De integrales bielectrónicas por resolver, lo que constituye el cuello de botella del cálculo computacional.

^c h:m:s, horas:minutos:segundos; s, segundos.

Reacción de Dimerización. Formación de *N,N*-dimetilpiperazina (54, 55).

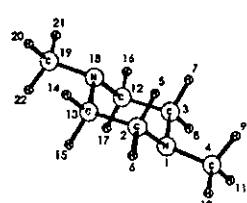
La tercera reacción que se estudió en el marco de la Teoría de Funcionales de la Densidad a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*) fue la dimerización del iluro de azometino. El producto de la dimerización es un anillo saturado de seis miembros con dos átomos de nitrógeno en las posiciones 1 y 4 (Esquema 5.13).



Esquema 5.13. Dimerización del iluro de azometino.

La *N,N*-dimetilpiperazina (o 1,4-dimetil-1,4-diazano) es otro de los subproductos obtenidos al generar el iluro de azometino (40, Esquema 5.1). El mecanismo de ciclización podría transcurrir mediante un proceso concertado único, en donde el cierre anular es simultáneo, generando la piperazina con conformación 1,4-*trans*-di axial (54) que posteriormente se isomeriza a la 1,4-*trans*-diecuatorial (55) mediante un reordenamiento por inversión sucesiva de los átomos de nitrógeno. Se utilizaron las geométricas optimizadas del iluro de azometino (citadas en la Tabla 5.1) y del producto esperado (el 1,4-dimetil-1,4-diazano-*trans*-diecuatorial) para proceder al cálculo del Estado de Transición de la dimerización. En la Tabla 5.34 se presenta la geometría optimizada del 1,4-dimetil-1,4-diazano diecuatorial.

Tabla 5.34. Geometría de la 1,4-dimetilpiperazina diecuatorial (55) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



Longitud de enlaces (Å)	Ángulos Internos (°)	Ángulos diedros (°)
C2 - N1 1.461	C2 - N1 - C3 110.3	C3 - C2 - C13 - C12 0.0
C3 - N1 1.461	N1 - C3 - C12 110.4	C13 - C2 - C3 - N1 127.6
C4 - N1 1.454	C3 - C12 - N18 110.4	C2 - C13 - C12 - N18 127.7
C12 - N18 1.461	C12 - N18 - C13 110.3	C13 - C2 - C3 - C4 159.0
C13 - N18 1.461	N18 - C13 - C2 110.5	C2 - C13 - C12 - C19 159.2
C19 - N18 1.454	C13 - C2 - N1 110.4	C4 - C2 - C3 - N1 31.4
C2 - C13 1.527	C4 - N1 - C2 112.1	C19 - C12 - C13 - N18 31.5
C3 - C12 1.527	C4 - N1 - C3 112.1	C4 - N1 - C2 - C3 125.7
C2 - C3 2.398	C19 - N18 - C12 112.0	C19 - N18 - C12 - C13 125.6
C12 - C13 2.399	C19 - N18 - C13 112.0	C12 - C3 - N1 - C2 57.7
H5 - C2 1.108	C4 - C2 - C13 144.2	C13 - C2 - N1 - C3 57.7
H6 - C2 1.096	C4 - C3 - C12 144.2	C2 - C13 - C12 - C3 0.0
H7 - C3 1.108	C19 - C12 - C3 144.2	N1 - C2 - C13 - C12 28.9
H8 - C3 1.096	C19 - C13 - C2 144.3	N18 - C12 - C3 - C2 28.9
H14 - C13 1.096	H5 - C2 - N1 111.7	C4 - C2 - C13 - C12 32.1
H15 - C13 1.108	H6 - C2 - N1 108.7	C19 - C12 - C3 - C2 31.9
H16 - C12 1.096	H7 - C3 - N1 111.7	C2 - C3 - C4 - N1 32.3
H17 - C12 1.108	H8 - C3 - N1 108.7	C12 - C13 - C19 - N18 32.4
H9 - C4 1.108	H14 - C13 - N18 108.7	H5 - C2 - N1 - C4 62.0
H10 - C4 1.095	H15 - C13 - N18 111.7	H6 - C2 - N1 - C4 56.6
H11 - C4 1.095	H16 - C12 - N18 108.7	H7 - C3 - N1 - C4 62.0
H20 - C19 1.095	H17 - C12 - N18 111.7	H8 - C3 - N1 - C4 56.5
H21 - C19 1.095	H9 - C4 - N1 113.4	H14 - C13 - N18 - C19 56.8
H22 - C19 1.108	H10 - C4 - N1 109.7	H15 - C13 - N18 - C19 61.8
	H11 - C4 - N1 109.8	H16 - C12 - N18 - C19 56.8
	H20 - C19 - N18 109.8	H17 - C12 - N18 - C19 61.8
	H21 - C19 - N18 109.8	H9 - C4 - N1 - C2 62.3
	H22 - C19 - N18 113.4	H10 - C4 - N1 - C2 176.9
	H5 - C2 - H6 107.6	H11 - C4 - N1 - C2 58.4
	H7 - C3 - H8 107.6	H20 - C19 - N18 - C12 58.3
	H14 - C13 - H15 107.6	H21 - C19 - N18 - C12 176.9
	H16 - C12 - H17 107.6	H22 - C19 - N18 - C12 62.4
	H9 - C4 - H10 107.9	
	H9 - C4 - H11 107.9	
	H10 - C4 - H11 108.0	
	H20 - C19 - H21 108.0	
	H20 - C19 - H22 107.9	
	H21 - C19 - H22 107.9	

La primer búsqueda de la optimización del Estado de Transición único involucrado para el proceso concertado no tuvo éxito. En su lugar se localizó un Estado de Transición en el que existe un notable grado de formación de un enlace C—C. La existencia de esta especie postula que la reacción debe suceder por pasos. La geometría optimizada de esta especie se informa en la Tabla 5.35, y en adelante se le denominará *Primer Estado de Transición (51)*.

Ya que la caracterización completa de un Estado de Transición implica la búsqueda de los mínimos que interconecta, la existencia de este máximo condujo a la determinación de la estructura de dos especies que eran completamente inesperadas. Estos mínimos, así determinados y calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*), corresponden a un "Primer Intermediario", que en adelante se denotará con el nombre de *Complejo de Asociación (50)*, y a un "Segundo Intermediario", o *Intermediario de Reacción (52)*. Las propiedades geométricas de ambas especies se enlistan en las Tablas 5.36 y 5.37 respectivamente.

El Complejo de Asociación (**50**) es un estado intermedio entre los reactivos y el Primer Estado de Transición. Se caracteriza por la asociación incipiente de dos moléculas de iluro de azometino mediante interacciones débiles.

Se efectuaron los análisis de la topología molecular del Complejo de Asociación (**50**) y del Primer Estado de Transición empleando la Teoría Topológica de Átomos en Moléculas de Bader.¹⁹⁰ Las propiedades respectivas de los puntos críticos se presentan en las Tablas 5.38 y 5.39. Estos estudios dejaron al descubierto las interacciones débiles presentes en ambas especies.

Tabla 5.35. Geometría del Primer Estado de Transición (51), correspondiente a la Formación del Intermediario (52) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)			
	C2 - N1	1.345	C2 - N1 - C3	124.7	C3 - C2 - C13 - C12	83.7
	C3 - N1	1.361	N1 - C3 - C12	84.4	C13 - C2 - C3 - N1	121.7
	C4 - N1	1.469	C3 - C12 - N18	84.4	C2 - C13 - C12 - N18	121.7
	C12 - N18	1.361	C12 - N18 - C13	124.7	C13 - C2 - C3 - C4	111.9
	C13 - N18	1.345	N18 - C13 - C2	103.4	C2 - C13 - C12 - C19	111.9
	C19 - N18	1.469	C13 - C2 - N1	103.4	C4 - C2 - C3 - N1	9.9
	C2 - C13	2.302	C4 - N1 - C2	117.4	C19 - C12 - C13 - N18	9.9
	C3 - C12	3.896	C4 - N1 - C3	116.1	C4 - N1 - C2 - C3	164.1
	C2 - C3	2.396	C19 - N18 - C12	116.1	C19 - N18 - C12 - C13	164.3
	C12 - C13	2.396	C19 - N18 - C13	117.4	C12 - C3 - N1 - C2	10.0
	H5 - C2	1.091	C4 - C2 - C13	108.3	C13 - C2 - N1 - C3	61.0
	H6 - C2	1.081	C4 - C3 - C12	114.3	C2 - C3 - C12 - C13	55.8
	H7 - C3	1.082	C19 - C12 - C3	114.3	N1 - C2 - C13 - C12	26.7
	H8 - C3	1.081	C19 - C13 - C2	108.3	N18 - C12 - C3 - C2	50.3
	H14 - C13	1.081	H5 - C2 - N1	117.0	C4 - C2 - C13 - C12	141.6
	H15 - C13	1.090	H6 - C2 - N1	116.8	C19 - C12 - C3 - C2	35.3
	H16 - C12	1.081	H7 - C3 - N1	116.7	C2 - C3 - C4 - N1	8.3
	H17 - C12	1.082	H8 - C3 - N1	116.9	C12 - C13 - C19 - N18	8.5
	H9 - C4	1.094	H14 - C13 - N18	116.8	C2 - C13 - C12 - C19	111.9
	H10 - C4	1.092	H15 - C13 - N18	117.0	C12 - C3 - C2 - C4	158.4
	H11 - C4	1.090	H16 - C12 - N18	116.9	C2 - C13 - C12 - C3	46.5
	H20 - C19	1.090	H17 - C12 - N18	116.7	H5 - C2 - N1 - C4	167.0
	H21 - C19	1.094	H9 - C4 - N1	109.6	H6 - C2 - N1 - C4	15.3
	H22 - C19	1.092	H10 - C4 - N1	109.1	H7 - C3 - N1 - C4	175.5
			H11 - C4 - N1	110.3	H8 - C3 - N1 - C4	23.7
			H20 - C19 - N18	110.3	H14 - C13 - N18 - C19	15.3
			H21 - C19 - N18	109.6	H15 - C13 - N18 - C19	169.0
			H22 - C19 - N18	109.1	H16 - C12 - N18 - C19	23.7
			H5 - C2 - H6	119.7	H17 - C12 - N18 - C19	175.5
			H7 - C3 - H8	119.8	H9 - C4 - N1 - C2	30.9
			H14 - C13 - H15	119.7	H10 - C4 - N1 - C2	150.2
			H16 - C12 - H17	119.8	H11 - C4 - N1 - C2	90.2
			H9 - C4 - H10	108.9	H20 - C19 - N18 - C12	44.3
			H9 - C4 - H11	109.8	H21 - C19 - N18 - C12	75.3
			H10 - C4 - H11	109.0	H22 - C19 - N18 - C12	163.6
			H20 - C19 - H21	109.8		
			H20 - C19 - H22	109.0		
			H21 - C19 - H22	108.9		

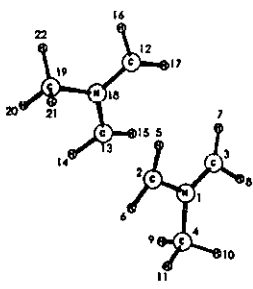


Tabla 5.36.

Geometría del Complejo de Asociación (Reactivo Real, 50) en la formación de piperazina (54) a nivel Becke3LYP/6-31G(dp).

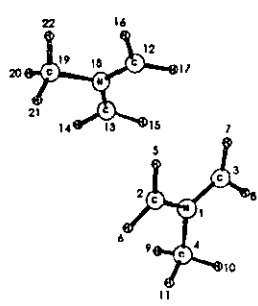
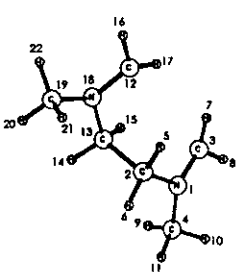
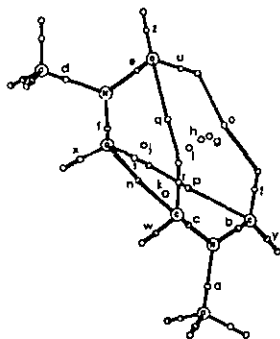
	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
	C2 - N1 1.336	C2 - N1 - C3 128.6	C3 - C2 - C13 - C12 93.8
	C3 - N1 1.343	N1 - C3 - C12 86.3	C13 - C2 - C3 - N1 114.2
	C4 - N1 1.478	C3 - C12 - N18 86.3	C2 - C13 - C12 - N18 114.2
	C12 - N18 1.343	C12 - N18 - C13 128.6	C13 - C2 - C3 - C4 111.4
	C13 - N18 1.336	N18 - C13 - C2 87.7	C2 - C13 - C12 - C19 111.4
	C19 - N18 1.478	C13 - C2 - N1 87.7	C4 - C2 - C3 - N1 2.9
	C2 - C13 3.462	C4 - N1 - C2 115.8	C19 - C12 - C13 - N18 2.9
	C3 - C12 4.138	C4 - N1 - C3 115.4	C4 - N1 - C2 - C3 175.5
	C2 - C3 2.414	C19 - N18 - C12 115.4	C19 - N18 - C12 - C13 175.5
	C12 - C13 2.414	C19 - N18 - C13 115.8	C12 - C3 - N1 - C2 23.3
	H5 - C2 1.082	C4 - C2 - C13 100.7	C13 - C2 - N1 - C3 62.5
	H6 - C2 1.078	C4 - C3 - C12 116.1	C3 - C2 - C13 - C12
	H7 - C3 1.080	C19 - C12 - C3 116.1	C2 - C3 - C12 - C13 83.6
	H8 - C3 1.078	C19 - C13 - C2 100.7	N1 - C2 - C13 - C12 117.2
	H14 - C13 1.078	H5 - C2 - N1 118.9	N18 - C12 - C3 - C2 72.5
	H15 - C13 1.082	H6 - C2 - N1 118.4	C4 - C2 - C13 - C12 148.7
	H16 - C12 1.078	H7 - C3 - N1 118.4	C19 - C12 - C3 - C2 55.7
	H17 - C12 1.080	H8 - C3 - N1 118.6	C2 - C3 - C4 - N1 2.2
	H9 - C4 1.092	H14 - C13 - N18 118.4	C12 - C13 - C19 - N18 2.3
	H10 - C4 1.090	H15 - C13 - N18 118.9	C2 - C13 - C12 - C19 111.4
	H11 - C4 1.090	H16 - C12 - N18 118.6	C12 - C3 - C2 - C4 150.8
	H20 - C19 1.090	H17 - C12 - N18 118.4	C2 - C13 - C12 - C3 39.4
	H21 - C19 1.092	H9 - C4 - N1 109.5	H5 - C2 - N1 - C4 174.0
	H22 - C19 1.090	H10 - C4 - N1 109.3	H6 - C2 - N1 - C4 2.6
		H11 - C4 - N1 109.1	H7 - C3 - N1 - C4 179.7
		H20 - C19 - N18 109.1	H8 - C3 - N1 - C4 12.6
		H21 - C19 - N18 109.5	H14 - C13 - N18 - C19 2.7
		H22 - C19 - N18 109.3	H15 - C13 - N18 - C19 174.0
		H5 - C2 - H6 122.0	H16 - C12 - N18 - C19 12.6
		H7 - C3 - H8 121.7	H17 - C12 - N18 - C19 179.7
		H14 - C13 - H15 122.0	H9 - C4 - N1 - C2 90.2
		H16 - C12 - H17 121.7	H10 - C4 - N1 - C2 149.7
		H9 - C4 - H10 109.7	H11 - C4 - N1 - C2 30.4
		H9 - C4 - H11 110.0	H20 - C19 - N18 - C12 153.5
		H10 - C4 - H11 109.2	H21 - C19 - N18 - C12 86.0
		H20 - C19 - H21 110.0	H22 - C19 - N18 - C12 34.2
		H20 - C19 - H22 109.2	
		H21 - C19 - H22 109.7	

Tabla 5.37. Geometría del Intermediario (52) en la formación de Piperazina a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).



Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
C2 - N1 1.424	C2 - N1 - C3 116.8	C3 - C2 - C13 - C12 81.5
C3 - N1 1.372	N1 - C3 - C12 86.2	C13 - C2 - C3 - N1 129.7
C4 - N1 1.455	C3 - C12 - N18 86.3	C2 - C13 - C12 - N18 129.6
C12 - N18 1.373	C12 - N18 - C13 116.7	C13 - C2 - C3 - C4 112.5
C13 - N18 1.425	N18 - C13 - C2 112.2	C2 - C13 - C12 - C19 112.2
C19 - N18 1.455	C13 - C2 - N1 112.3	C4 - C2 - C3 - N1 17.1
C2 - C13 1.591	C4 - N1 - C2 118.3	C19 - C12 - C13 - N18 17.4
C3 - C12 3.627	C4 - N1 - C3 118.1	C4 - N1 - C2 - C3 150.6
C2 - C3 2.381	C19 - N18 - C12 118.0	C19 - N18 - C12 - C13 150.2
C12 - C13 2.381	C19 - N18 - C13 118.2	C12 - C3 - N1 - C2 2.4
H5 - C2 1.114	C4 - C2 - C13 111.2	C13 - C2 - N1 - C3 56.2
H6 - C2 1.093	C4 - C3 - C12 114.4	C3 - C2 - C13 - C12 81.5
H7 - C3 1.086	C19 - C12 - C3 114.4	C2 - C3 - C12 - C13 41.4
H8 - C3 1.084	C19 - C13 - C2 110.9	N1 - C2 - C13 - C12 106.8
H14 - C13 1.093	H5 - C2 - N1 108.5	N18 - C12 - C3 - C2 42.9
H15 - C13 1.113	H6 - C2 - N1 110.0	C4 - C2 - C13 - C12 140.5
H16 - C12 1.084	H7 - C3 - N1 115.5	C19 - C12 - C3 - C2 27.3
H17 - C12 1.086	H8 - C3 - N1 116.6	C2 - C3 - C4 - N1 17.3
H9 - C4 1.101	H14 - C13 - N18 110.0	C12 - C13 - C19 - N18 17.2
H10 - C4 1.094	H15 - C13 - N18 108.6	C2 - C13 - C12 - C19 112.2
H11 - C4 1.093	H16 - C12 - N18 116.6	C12 - C3 - C2 - C4 165.9
H20 - C19 1.093	H17 - C12 - N18 115.4	H5 - C2 - N1 - C4 153.3
H21 - C19 1.101	H9 - C4 - N1 112.4	H6 - C2 - N1 - C4 31.8
H22 - C19 1.094	H10 - C4 - N1 109.3	H7 - C3 - N1 - C4 172.7
	H11 - C4 - N1 109.7	H8 - C3 - N1 - C4 25.4
	H20 - C19 - N18 109.7	H14 - C13 - N18 - C19 32.2
	H21 - C19 - N18 112.4	H15 - C13 - N18 - C19 153.6
	H22 - C19 - N18 109.3	H16 - C12 - N18 - C19 175.8
	H5 - C2 - H6 110.9	H17 - C12 - N18 - C19 172.5
	H7 - C3 - H8 119.1	H9 - C4 - N1 - C2 80.9
	H14 - C13 - H15 110.9	H10 - C4 - N1 - C2 159.3
	H16 - C12 - H17 119.0	H11 - C4 - N1 - C2 40.3
	H9 - C4 - H10 108.0	H20 - C19 - N18 - C12 169.9
	H9 - C4 - H11 108.8	H21 - C19 - N18 - C12 69.0
	H10 - C4 - H11 108.7	H22 - C19 - N18 - C12 50.9
	H20 - C19 - H21 108.8	
	H20 - C19 - H22 108.6	
	H21 - C19 - H22 108.0	

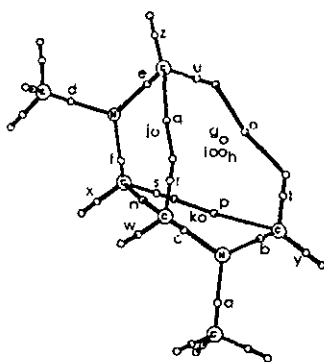
Tabla 5.38. Puntos críticos en la topología del Complejo de Asociación (50) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



Puntos

valores propios del hessiano	a, d (N—Me)	b, e (N—C sp^3)	c, f (N—C sp^3)	g, h (anillos)	i (caja)	j, k (anillos)	n (C—C)
hx	-5.12×10^{-1}	-6.68×10^{-1}	-6.83×10^{-1}	-1.56×10^{-3}	2.09×10^{-3}	-3.14×10^{-3}	-4.09×10^{-3}
hy	-4.96×10^{-1}	-3.99×10^{-1}	-4.23×10^{-1}	3.60×10^{-3}	2.76×10^{-3}	3.48×10^{-3}	-3.16×10^{-3}
hz	2.77×10^{-1}	9.46×10^{-1}	9.96×10^{-1}	6.48×10^{-3}	4.25×10^{-3}	1.77×10^{-2}	2.17×10^{-2}
ϵ	3.30×10^{-2}	6.74×10^{-1}	6.14×10^{-1}	-----	-----	-----	2.93×10^{-1}
ρ	2.58×10^{-1}	3.09×10^{-1}	3.15×10^{-1}	2.57×10^{-3}	2.11×10^{-3}	4.57×10^{-3}	6.16×10^{-3}
$\nabla^2\rho$	-7.31×10^{-1}	-1.21×10^{-1}	-1.11×10^{-1}	8.52×10^{-3}	9.09×10^{-3}	1.80×10^{-2}	1.44×10^{-2}
valores propios del hessiano	o (H↔H)	p, q (H—C)	r, s (H—C)	t, u (H—C)	w, x (H—C)	y, z (H—C)	
hx	-2.51×10^{-3}	-5.68×10^{-3}	-7.76×10^{-1}	-7.66×10^{-1}	-7.68×10^{-1}	-7.67×10^{-1}	
hy	-2.45×10^{-3}	-4.88×10^{-3}	-7.12×10^{-1}	-6.94×10^{-1}	-6.95×10^{-1}	-6.88×10^{-1}	
hz	1.68×10^{-2}	2.94×10^{-2}	4.65×10^{-1}	4.59×10^{-1}	4.57×10^{-1}	-4.55×10^{-1}	---
ϵ	2.26×10^{-2}	1.66×10^{-1}	8.97×10^{-2}	1.04×10^{-1}	1.06×10^{-1}	1.15×10^{-1}	
ρ	3.43×10^{-3}	6.93×10^{-3}	2.85×10^{-1}	2.84×10^{-1}	2.85×10^{-1}	2.84×10^{-1}	
$\nabla^2\rho$	1.18×10^{-2}	1.88×10^{-2}	-1.02	-1.00	-1.01	-1.00	

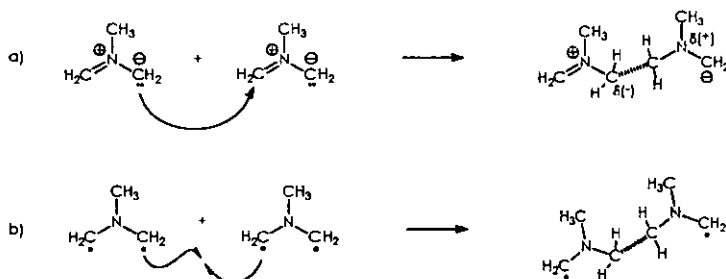
Tabla 5.39. Puntos críticos en la topología del Primer Estado de Transición (S1) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



Valores propios del hessiano	Puntos						
	a, d (N—Me)	b, e (N—C sp^2)	c, f (N—C sp^2)	g, h (anillos)	i (caja)	j, k (anillos)	n (C—C)
hx	-5.25×10^{-1}	-6.31×10^{-1}	-6.72×10^{-1}	-1.85×10^{-3}	1.96×10^{-3}	-9.99×10^{-3}	-5.77×10^{-2}
hy	-5.04×10^{-1}	-4.06×10^{-1}	-4.88×10^{-1}	5.04×10^{-3}	4.57×10^{-3}	8.16×10^{-3}	-5.68×10^{-2}
hz	2.74×10^{-1}	7.81×10^{-1}	8.08×10^{-1}	1.00×10^{-2}	8.25×10^{-3}	5.43×10^{-2}	1.69×10^{-1}
ϵ	4.19×10^{-2}	5.54×10^{-1}	3.78×10^{-1}				1.48×10^{-2}
ρ	2.62×10^{-1}	3.02×10^{-1}	3.16×10^{-1}	3.79×10^{-3}	3.51×10^{-3}	1.19×10^{-2}	5.27×10^{-2}
$\nabla^2\rho$	-7.55×10^{-1}	-2.56×10^{-1}	-3.52×10^{-1}	1.32×10^{-2}	1.48×10^{-2}	5.24×10^{-2}	5.49×10^{-2}
Valores propios del hessiano	Puntos						
	o (H↔H)	p, q (H—C)	r, s (H—C)	t, u (H—C)	w, x (H—C)	y, z (H—C)	
hx	-3.90×10^{-3}	-1.12×10^{-2}	-7.69×10^{-1}	-7.60×10^{-1}	-7.68×10^{-1}	-7.57×10^{-1}	
hy	-3.65×10^{-3}	-6.73×10^{-3}	-7.23×10^{-1}	-6.92×10^{-1}	-7.15×10^{-1}	-6.85×10^{-1}	
hz	2.58×10^{-2}	5.47×10^{-2}	4.76×10^{-1}	4.60×10^{-1}	4.66×10^{-1}	4.56×10^{-1}	
ϵ	6.69×10^{-2}	6.57×10^{-1}	6.35×10^{-2}	9.92×10^{-2}	7.38×10^{-2}	1.05×10^{-1}	
ρ	4.99×10^{-3}	1.24×10^{-2}	2.83×10^{-1}	2.83×10^{-1}	2.86×10^{-1}	2.83×10^{-1}	
$\nabla^2\rho$	1.82×10^{-2}	3.68×10^{-2}	-1.02	-9.92×10^{-1}	-1.02	-9.86×10^{-1}	

En el Complejo 50, los fragmentos de iluro pierden la simetría, consecuentemente los enlaces N—CH₂ son diferentes. Es interesante notar que la distancia C—C más corta entre los dos fragmentos es de 3.46 Å y que corresponde a la interacción entre dos enlaces CH₂ cortos, lo que

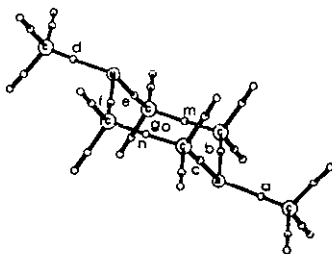
concuerdar con la propuesta de que la separación de cargas en el iluro no está claramente definida y que la unión puede originarse en la intermediación de una especie birradical y no de manera iónica, como se ilustra en el Esquema 5.14.



Esquema 5.14. Formación del primer enlace entre los carbonos metilénicos: a) Planteamiento iónico; b) Planteamiento por radicales libres.

La topología del Complejo **50** es muy interesante, pues se encuentra una trayectoria de enlace entre los metilenos que se describieron arriba y cuyo punto crítico n corresponde a una interacción tipo puente de hidrógeno, similar a las interacciones C—H descritas con los puntos p y q . Además se detectó una interacción H—H (enlace de dihidrógeno)¹⁹² que corresponde al punto o . Todas estas trayectorias de enlace originan cuatro planos anulares con densidad electrónica (puntos críticos de anillo g , h , j , k) que, para satisfacer la relación topológica de Poincare-Hopf que requiere de la existencia del punto crítico de caja, conforman dicho punto indicado con la letra i . El efecto final es la estabilización molecular con una disminución en la energía del sistema (Tabla 5.40).

Tabla 5.40. Puntos críticos en la topología de la 1,4-dimetil-1,4-piperazina diecuatorial (**55**) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



valores propios del hessiano	Puntos				
	a, d (N—Me)	b, f (N—C sp^3)	c, e (N—C sp^3)	m, n (C—C)	g (anillo)
hx	-5.63×10^{-1}	-5.56×10^{-1}	-5.56×10^{-1}	-4.86×10^{-1}	-1.29×10^{-2}
hy	-5.33×10^{-1}	-5.26×10^{-1}	-5.26×10^{-1}	-4.81×10^{-1}	-5.97×10^{-2}
hz	3.05×10^{-1}	3.13×10^{-1}	3.13×10^{-1}	3.60×10^{-1}	8.40×10^{-2}
ϵ	5.61×10^{-2}	5.74×10^{-2}	5.74×10^{-2}	9.53×10^{-3}	-----
ρ	2.75×10^{-1}	2.73×10^{-1}	2.73×10^{-1}	2.53×10^{-1}	1.88×10^{-2}
$\nabla^2\rho$	-7.91×10^{-1}	-7.69×10^{-1}	-7.69×10^{-1}	-6.08×10^{-1}	1.31×10^{-1}

La estructura del Primer Estado de Transición (**51**) es muy parecida a **50**, tanto que la topología molecular de **51** posee exactamente las mismas trayectorias de enlace que existen en **50**. Pero, hay diferencias importantes en la longitud de la trayectoria de formación del enlace C-C, esta va desde 3.46 Å en el mínimo hasta 2.30 Å en la especie activada. El valor del ángulo diedro C3-C2-C13-C12, que define la posición de los fragmentos entre sí en función de los carbonos metilénicos tiende a conformar un plano (0°) durante el avance de la reacción. Los datos de densidad electrónica de los puntos críticos, particularmente de los puntos *g*, *h*, *i*, *j*, *k*, *n*, *p*, *q* y *o* se incrementan considerablemente.

Los índices de Wiberg obtenidos del cálculo de los Orbitales Naturales de Enlace (Tabla 5.41) resultaron consistentes con los comportamientos descritos de los puntos críticos, con lo que

quedó constatada la formación de **50** y su diferenciación con respecto a **51**. **50** es, por tanto, uno de los mínimos interconectados por el Estado de Transición.

El segundo mínimo interconectado, el "Segundo Intermediario" o Intermediario de la Reacción (**52**), denotado en adelante como "el Intermediario" (Tabla 5.37) se caracteriza por poseer un enlace formal C—C entre ambos iluros, con una longitud de 1.59 Å. En este enlace los átomos de carbono han transformado su hibridación de sp^2 a sp^3 . Dentro de las observaciones que pueden efectuarse en esta estructura destaca el que la molécula aún se parece al Complejo **50** y a **51**, y que las diferencias entre las tres son básicamente el grado de acercamiento y las distorsiones intramoleculares de los fragmentos de iluros. El carácter tetraédrico de estos carbonos no solamente se manifiesta por sostener cuatro enlaces diferentes, sino que su unión con el nitrógeno (N-C) mide ahora 1.42 Å.

La Topología Molecular de esta especie (Tabla 5.42) mantiene las mismas trayectorias de enlace n, p, q, o y los mismos puntos críticos de anillo g, h, j, k y de caja i vistos en sus dos antecesores. Al igual que entre ellos, la diferencia en **52** radica básicamente en la distancia entre fragmentos y la densidad de los puntos críticos de enlace, que en términos generales, es mayor aún.

Se emplearon geométricas optimizadas de los mínimos del Intermediario **52** (Tabla 5.37) y producto **55** (Tabla 5.34) para calcular el siguiente máximo en la superficie de potenciales. Se localizó una especie cuya estructura y geometría optimizada se muestra en la Tabla 5.43. Este máximo rompió con la tendencia observada en **50**, **51** y **52**, ya que los fragmentos de iluro giran para acomodarse y poder exponer y enfrentar a los átomos de carbono metilénicos restantes, de modo que se favorezca la formación del siguiente enlace.

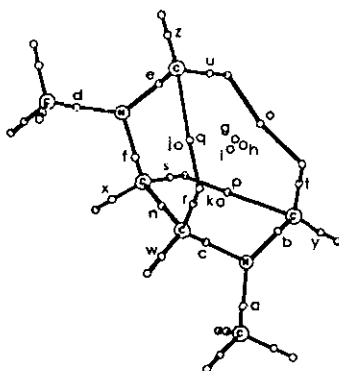
Tabla 5.41. Resultados del análisis de los Orbitales Naturales de Enlace (NBO) en la formación del anillo de seis miembros, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Átomo	Enlace	44		45		46		47		48		49	
		CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW	CN	IEW
N1	C2 - N1	-0.29	1.338	-0.32	1.276	-0.38	1.019	-0.41	0.967	-0.51	0.975	-0.51	0.974
C2	C3 - N1	-0.37	1.300	-0.32	1.229	-0.28	1.185	-0.28	1.177	-0.29	0.975	-0.27	0.974
C3	C4 - N1	-0.42	0.933	-0.45	0.943	-0.41	0.967	-0.38	0.972	-0.29	0.989	-0.27	0.990
C4	C12 - N18	-0.47	1.300	-0.47	1.229	-0.48	1.182	-0.48	1.162	-0.48	0.975	-0.48	0.974
H5	C13 - N18	0.22	1.338	0.22	1.276	0.23	1.019	0.23	0.938	0.23	0.975	0.20	0.974
H6	C19 - N18	0.20	0.933	0.21	0.943	0.23	0.967	0.24	0.973	0.24	0.989	0.24	0.990
H7	C2 - C13	0.21	0.012	0.21	0.282	0.21	0.904	0.20	0.988	0.23	0.995	0.20	1.011
H8	C3 - C12	0.20	0.003	0.20	0.128	0.20	0.356	0.22	0.462	0.24	0.995	0.24	1.011
H9	C2 - C3	0.25	0.490	0.24	0.336	0.22	0.074	0.21	0.028	0.19	0.009	0.19	0.010
H10	C12 - C13	0.24	0.490	0.24	0.336	0.23	0.073	0.23	0.054	0.23	0.009	0.23	0.010
H11	H5 - C2	0.24	0.929	0.23	0.901	0.23	0.851	0.23	0.886	0.23	0.912	0.23	0.904
C12	H6 - C2	-0.42	0.948	-0.45	0.939	-0.41	0.922	-0.35	0.919	-0.29	0.914	-0.27	0.913
C13	H7 - C3	-0.37	0.941	-0.32	0.940	-0.28	0.932	-0.30	0.940	-0.29	0.912	-0.27	0.904
H14	H8 - C3	0.20	0.946	0.21	0.945	0.23	0.943	0.22	0.931	0.24	0.914	0.24	0.913
H15	H14 - C13	0.22	0.948	0.23	0.939	0.23	0.922	0.24	0.907	0.23	0.914	0.20	0.913
H16	H15 - C13	0.20	0.929	0.20	0.901	0.20	0.853	0.20	0.878	0.24	0.912	0.24	0.904
H17	H16 - C12	0.21	0.946	0.21	0.945	0.20	0.943	0.20	0.946	0.23	0.914	0.20	0.913
N18	H17 - C12	-0.29	0.941	-0.32	0.940	-0.38	0.932	-0.43	0.936	-0.51	0.912	-0.51	0.904
C19	H9 - C4	-0.47	0.921	-0.47	0.919	-0.48	0.915	-0.48	0.913	-0.48	0.925	-0.48	0.922
H20	H10 - C4	0.24	0.927	0.23	0.925	0.23	0.923	0.20	0.923	0.23	0.929	0.23	0.930
H21	H11 - C4	0.25	0.927	0.24	0.931	0.22	0.932	0.24	0.932	0.23	0.929	0.23	0.930
H22	H20 - C19	0.24	0.927	0.24	0.931	0.23	0.932	0.23	0.910	0.19	0.929	0.19	0.930
	H21 - C19		0.921		0.919		0.915		0.923		0.929		0.930
	H22 - C19		0.927		0.925		0.923		0.932		0.925		0.922

CN = Carga Natural (por átomo)

IEW = Índice de Enlace de Wiberg (por enlace)

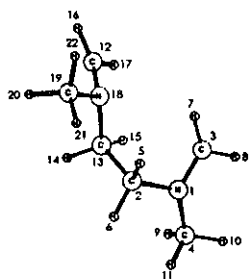
Tabla 5.42. Puntos críticos en la topología del Intermediario (52) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



valores propios del hessiano	a, d (N—Me)	b, e (N—C sp^2)	c, f (N—C sp^2)	g (anillo)	H (anillo)	i (caja)	j (anillo)
hx	-5.42×10^{-1}	-6.30×10^{-1}	-5.62×10^{-1}	-2.81×10^{-3}	-2.70×10^{-3}	2.55×10^{-3}	-1.50×10^{-2}
hy	-5.15×10^{-1}	-4.73×10^{-1}	-5.10×10^{-1}	6.58×10^{-3}	6.77×10^{-3}	8.03×10^{-3}	1.41×10^{-2}
hz	2.69×10^{-1}	5.44×10^{-1}	2.45×10^{-1}	1.61×10^{-2}	1.59×10^{-2}	1.37×10^{-2}	8.47×10^{-2}
ϵ	5.35×10^{-2}	3.33×10^{-1}	1.04×10^{-1}	-----	-----	-----	-----
ρ	2.70×10^{-1}	3.04×10^{-1}	2.83×10^{-1}	5.79×10^{-3}	5.74×10^{-3}	5.29×10^{-3}	1.76×10^{-2}
$\nabla^2\rho$	-7.88×10^{-1}	-5.61×10^{-1}	-8.27×10^{-1}	1.99×10^{-2}	1.99×10^{-2}	2.43×10^{-2}	8.37×10^{-2}
valores propios del hessiano	k (anillo)	n (C—C)	o (H \leftrightarrow H)	p (H—C)	Q (H—C)	r, s (H—C)	t, u (H—C)
hx	-1.52×10^{-2}	-3.90×10^{-1}	-6.81×10^{-3}	-1.74×10^{-2}	-1.71×10^{-2}	-7.24×10^{-1}	-7.57×10^{-1}
hy	1.47×10^{-2}	-3.89×10^{-1}	-5.65×10^{-3}	-1.06×10^{-2}	-1.01×10^{-2}	-7.00×10^{-1}	-7.00×10^{-1}
hz	8.57×10^{-2}	3.55×10^{-1}	4.27×10^{-2}	8.18×10^{-2}	8.09×10^{-2}	4.66×10^{-1}	4.66×10^{-1}
ϵ	-----	1.84×10^{-3}	2.07×10^{-1}	6.47×10^{-1}	6.83×10^{-1}	8.21×10^{-2}	8.21×10^{-2}
ρ	1.78×10^{-2}	2.19×10^{-1}	7.79×10^{-3}	1.85×10^{-2}	1.82×10^{-2}	2.82×10^{-1}	2.82×10^{-1}
$\nabla^2\rho$	8.52×10^{-2}	-4.23×10^{-1}	3.02×10^{-2}	5.38×10^{-2}	5.37×10^{-2}	-9.90×10^{-1}	-9.90×10^{-1}
valores propios del hessiano	w, x (H—C)	y, z (H—C)					
hx	-7.50×10^{-1}	-7.56×10^{-1}					
hy	-7.24×10^{-1}	-7.00×10^{-1}					
hz	4.80×10^{-1}	4.62×10^{-1}					
ϵ	3.51×10^{-2}	7.90×10^{-2}					
ρ	2.83×10^{-1}	2.82×10^{-1}					
$\nabla^2\rho$	-9.93×10^{-1}	-9.95×10^{-1}					

Tabla 5.43. Geometría del Segundo Estado de Transición (53) correspondiente a la formación de Piperazina diaxial (54), a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
	C2 - N1 1.458	C2 - N1 - C3 115.6	C3 - C2 - C13 - C12 63.1
	C3 - N1 1.376	N1 - C3 - C12 97.3	C13 - C2 - C3 - N1 139.0
	C4 - N1 1.452	C3 - C12 - N18 54.9	C2 - C13 - C12 - N18 39.5
	C12 - N18 1.375	C12 - N18 - C13 111.5	C13 - C2 - C3 - C4 121.0
	C13 - N18 1.483	N18 - C13 - C2 110.6	C2 - C13 - C12 - C19 65.5
	C19 - N18 1.457	C13 - C2 - N1 112.1	C4 - C2 - C3 - N1 18.1
	C2 - C13 1.539	C4 - N1 - C2 118.3	C19 - C12 - C13 - N18 26.1
	C3 - C12 3.935	C4 - N1 - C3 118.2	C4 - N1 - C2 - C3 148.6
	C2 - C3 2.398	C19 - N18 - C12 115.5	C19 - N18 - C12 - C13 134.4
	C12 - C13 2.363	C19 - N18 - C13 115.4	C12 - C3 - N1 - C2 16.4
	H5 - C2 1.104	C4 - C2 - C13 115.7	C13 - C2 - N1 - C3 45.0
	H6 - C2 1.093	C4 - C3 - C12 117.4	C3 - C2 - C13 - C12 63.1
	H7 - C3 1.085	C19 - C12 - C3 87.3	C2 - C3 - C12 - C13 21.0
	H8 - C3 1.085	C19 - C13 - C2 98.5	N1 - C2 - C13 - C12 84.6
	H14 - C13 1.101	H5 - C2 - N1 108.7	N18 - C12 - C3 - C2 24.6
	H15 - C13 1.102	H6 - C2 - N1 106.8	C4 - C2 - C13 - C12 118.1
	H16 - C12 1.082	H7 - C3 - N1 116.1	C19 - C12 - C3 - C2 32.7
	H17 - C12 1.084	H8 - C3 - N1 116.6	C2 - C3 - C4 - N1 18.8
	H9 - C4 1.103	H14 - C13 - N18 110.7	C12 - C13 - C19 - N18 26.7
	H10 - C4 1.095	H15 - C13 - N18 105.6	C2 - C13 - C12 - C19 65.5
	H11 - C4 1.093	H16 - C12 - N18 118.6	C12 - C3 - C2 - C4 144.0
	H20 - C19 1.105	H17 - C12 - N18 117.0	H5 - C2 - N1 - C4 139.8
	H21 - C19 1.091	H9 - C4 - N1 107.7	H6 - C2 - N1 - C4 22.0
	H22 - C19 1.094	H10 - C4 - N1 108.8	H7 - C3 - N1 - C4 176.0
		H11 - C4 - N1 108.4	H8 - C3 - N1 - C4 33.9
		H20 - C19 - N18 115.9	H14 - C13 - N18 - C19 57.2
		H21 - C19 - N18 109.1	H15 - C13 - N18 - C19 174.0
		H22 - C19 - N18 109.1	H16 - C12 - N18 - C19 23.9
		H5 - C2 - H6 109.3	H17 - C12 - N18 - C19 178.5
		H7 - C3 - H8 119.9	H9 - C4 - N1 - C2 77.6
		H14 - C13 - H15 108.1	H10 - C4 - N1 - C2 162.7
		H16 - C12 - H17 120.4	H11 - C4 - N1 - C2 44.1
		H9 - C4 - H10 107.7	H20 - C19 - N18 - C12 60.3
		H9 - C4 - H11 108.8	H21 - C19 - N18 - C12 179.4
		H10 - C4 - H11 108.4	H22 - C19 - N18 - C12 59.3
		H20 - C19 - H21 108.8	
		H20 - C19 - H22 108.2	
		H21 - C19 - H22 108.3	



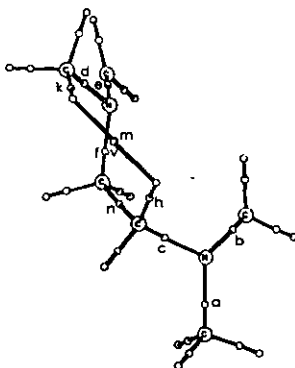
Mientras uno de los iluros básicamente mantiene su forma, el otro pierde la planaridad al adoptar una forma convexa y girar. Los tres enlaces N-C-C-N se alargan en este estado, alcanzando 1.48

Á en el enlace N-C del fragmento convexo. Este máximo corresponde al segundo punto de silla, nombrado en adelante como "el *Segundo Estado de Transición*" (53). Entre las interacciones intermoleculares reveladas por el estudio topológico basado en los puntos críticos (Tabla 5.44), destaca la ausencia de trayectorias como lo fueron los puntos *p*, *q* y *o* en las tres especies anteriores, y con ellas los planos anulares *g*, *h*, *j*, *k* y el punto crítico de caja *i*. En lugar de ellos se encuentra únicamente el punto *v* que corresponde al puente de dihidrógeno,¹⁹² uno que pertenece a un carbono recién enlazado y el otro unido al metilo del iluro opuesto. Esta interacción forma un anillo definido por el punto *m*. Es de esperarse que todos estos movimientos tengan un consumo energético elevado. En la Tabla 5.40 se presentan algunas de las propiedades termodinámicas de las seis especies estudiadas en esta reacción. La energía electrónica de 53 es la mayor encontrada en el conjunto, lo que indica y justifica el giro observado.

El Segundo Estado de Transición 53 interconecta al Intermediario 52 con el producto de la reacción, el cual consta de dos isómeros conformacionales relevantes, la 1,4-dimetilpiperazina diaxial (54) que se obtiene de 53 y el isómero diecuatorial 55 que se forma como resultado de la inversión consecutiva de ambos nitrógenos de 54, generando un sistema con menor energía total. Sus propiedades geométricas y termodinámicas se muestran en las Tablas 5.34, 5.40 y 5.45.

El producto con conformación diaxial, es un anillo con cuatro miembros en el mismo plano (los cuatro carbonos metilénicos, ahora tetraédricos), lo que se constata verificando el ángulo diedro C2-C13-C12-C3. Ambos átomos de nitrógeno se encuentran fuera del plano de los carbonos, uno arriba y otro abajo del anillo, con ángulos de 133.7° con respecto a éste y conservando su piramidalidad. Los dos metilos se encuentran oblicuos al plano de los carbonos, en posición *trans* y con ángulos de 105.1°. Así, los pares electrónicos de los átomos de nitrógeno quedan casi paralelos al plano y expuestos en posición *exo*.

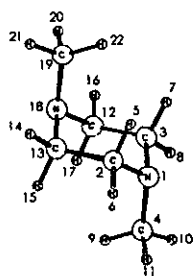
Tabla 5.44. Puntos críticos en la topología del Segundo Estado de Transición (53) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



		Puntos						
		a	b	c	d	e	f	h
valores propios del hessiano		(N—Me)	(N—C sp^2)	(N—C sp^2)	(N—Me)	(N—C sp^2)	(N—C sp^2)	(H—C)
hx		-5.44×10^{-1}	-6.29×10^{-1}	-5.37×10^{-1}	-5.42×10^{-1}	-6.50×10^{-1}	-5.12×10^{-1}	-7.32×10^{-1}
hy		-5.14×10^{-1}	-4.90×10^{-1}	-5.03×10^{-1}	-5.16×10^{-1}	-5.05×10^{-1}	-4.80×10^{-1}	-7.13×10^{-1}
hz		2.69×10^{-1}	4.69×10^{-1}	2.74×10^{-1}	2.78×10^{-1}	4.37×10^{-1}	3.20×10^{-1}	4.94×10^{-1}
ϵ		5.77×10^{-2}	2.83×10^{-1}	6.90×10^{-2}	4.99×10^{-2}	2.86×10^{-1}	6.56×10^{-2}	2.64×10^{-2}
ρ		2.70×10^{-1}	3.04×10^{-1}	2.68×10^{-1}	2.69×10^{-1}	3.09×10^{-1}	2.56×10^{-1}	2.77×10^{-1}
$\nabla^2\rho$		-7.89×10^{-1}	-6.50×10^{-1}	-7.65×10^{-1}	-7.80×10^{-1}	-7.19×10^{-1}	-6.72×10^{-1}	-9.51×10^{-1}
		k	m	n	v			
valores propios del hessiano		(H—C)	(anillo)	(C—C)	(H \leftrightarrow H)			
hx		-7.54×10^{-1}	6.75×10^{-3}	-4.69×10^{-1}	-8.44×10^{-3}			
hy		-7.31×10^{-1}	3.53×10^{-3}	-4.59×10^{-1}	-3.10×10^{-3}			
hz		4.81×10^{-1}	5.52×10^{-2}	3.61×10^{-1}	5.93×10^{-2}			
ϵ		3.25×10^{-2}	-----	2.13×10^{-2}	1.72			
ρ		2.83×10^{-1}	1.08×10^{-2}	2.47×10^{-1}	1.08×10^{-2}			
$\nabla^2\rho$		-1.00	5.20×10^{-2}	-5.67×10^{-1}	4.77×10^{-2}			

Tabla 5.45. Geometría de la 1,4-dimetilpiperazina diaxial (54) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
C2 - N1	1.469	C2 - N1 - C3	110.4
C3 - N1	1.469	N1 - C3 - C12	113.2
C4 - N1	1.458	C3 - C12 - N18	113.2
C12 - N18	1.469	C12 - N18 - C13	110.4
C13 - N18	1.469	N18 - C13 - C2	113.2
C19 - N18	1.458	C13 - C2 - N1	113.2
C2 - C13	1.542	C4 - N1 - C2	114.0
C3 - C12	1.542	C4 - N1 - C3	114.0
C2 - C3	2.413	C19 - N18 - C12	114.1
C12 - C13	2.413	C19 - N18 - C13	114.0
H5 - C2	1.099	C4 - C2 - C13	103.1
H6 - C2	1.097	C4 - C3 - C12	103.1
H7 - C3	1.099	C19 - C12 - C3	103.1
H8 - C3	1.097	C19 - C13 - C2	103.1
H14 - C13	1.097	H5 - C2 - N1	107.7
H15 - C13	1.099	H6 - C2 - N1	108.8
H16 - C12	1.097	H7 - C3 - N1	107.7
H17 - C12	1.099	H8 - C3 - N1	108.8
H9 - C4	1.105	H14 - C13 - N18	108.8
H10 - C4	1.095	H15 - C13 - N18	107.7
H11 - C4	1.095	H16 - C12 - N18	108.8
H20 - C19	1.095	H17 - C12 - N18	107.7
H21 - C19	1.095	H9 - C4 - N1	115.9
H22 - C19	1.105	H10 - C4 - N1	109.1
		H11 - C4 - N1	109.1
		H20 - C19 - N18	109.1
		H21 - C19 - N18	109.1
		H22 - C19 - N18	115.9
		H5 - C2 - H6	106.9
		H7 - C3 - H8	106.9
		H14 - C13 - H15	106.9
		H16 - C12 - H17	106.9
		H9 - C4 - H10	107.4
		H9 - C4 - H11	107.4
		H10 - C4 - H11	107.7
		H20 - C19 - H21	107.7
		H20 - C19 - H22	107.4
		H21 - C19 - H22	107.4
		C3 - C2 - C13 - C12	0.0
		C13 - C2 - C3 - N1	133.7
		C2 - C13 - C12 - N18	133.7
		C13 - C2 - C3 - C4	105.1
		C2 - C13 - C12 - C19	105.1
		C4 - C2 - C3 - N1	28.6
		C19 - C12 - C13 - N18	28.6
		C4 - N1 - C2 - C3	129.9
		C19 - N18 - C12 - C13	129.9
		C12 - C3 - N1 - C2	51.9
		C13 - C2 - N1 - C3	57.7
		C2 - C13 - C12 - C3	0.0
		N1 - C2 - C13 - C12	26.7
		N18 - C12 - C3 - C2	26.7
		C4 - C2 - C13 - C12	26.7
		C19 - C12 - C3 - C2	59.7
		C2 - C3 - C4 - N1	30.2
		C12 - C13 - C19 - N18	30.2
		H5 - C2 - N1 - C4	160.8
		H6 - C2 - N1 - C4	45.3
		H7 - C3 - N1 - C4	160.8
		H8 - C3 - N1 - C4	45.3
		H14 - C13 - N18 - C19	45.3
		H15 - C13 - N18 - C19	160.8
		H16 - C12 - N18 - C19	45.3
		H17 - C12 - N18 - C19	160.8
		H9 - C4 - N1 - C2	174.6
		H10 - C4 - N1 - C2	64.0
		H11 - C4 - N1 - C2	57.3
		H20 - C19 - N18 - C12	57.3
		H21 - C19 - N18 - C12	174.6
		H22 - C19 - N18 - C12	64.0



El producto con conformación diecuatorial, muy semejante al axial, difiere en la disposición piramidal de los átomos de nitrógeno, y consecuentemente en la posición de los metilos, que es casi paralela con respecto al plano de los carbonos del anillo, con ángulos de 159.1°, y dejando a

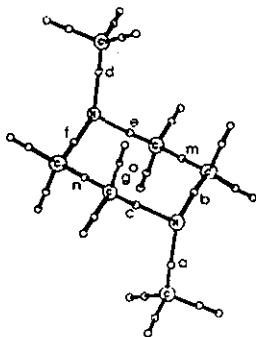
los pares de electrones ahora en posición perpendicular con respecto al anillo, pero aún *trans*. Los enlaces C-C y C-N son más cortos y los seis ángulos internos del anillo, prácticamente iguales; miden 110.4°, originando un anillo más compacto que contrasta con el anillo diaxial, donde cuatro ángulos son de 113.2° y dos son de 110.4°.

La topología molecular de ambas especies (Tablas 5.46 y 5.47) se compone principalmente de cuatro pares de puntos críticos, correspondientes a los enlaces C-C y C-N, y de un punto crítico de anillo *g*. Los puntos críticos de enlace del conformero ecuatorial poseen densidades mayores, aunque las diferencias son muy pequeñas.

Este comportamiento describe un anillo más compacto que el conformero axial, y sustenta las observaciones sobre las propiedades geométricas discutidas en el párrafo anterior.

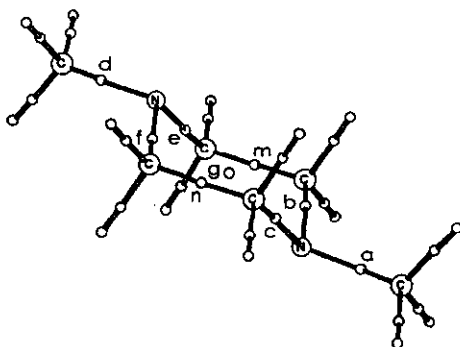
Estos hechos reflejan una mayor estabilidad molecular que se manifiesta en la disminución de la energía electrónica (Tabla 5.40) al reducir las tensiones intramoleculares.

Tabla 5.46. Puntos críticos en la topología de la 1,4-dimetil-1,4-piperazina diaxial (**54**) a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*).



valores propios del hessiano	Puntos				
	a, d (N—Me)	b, c (N—C <i>sp</i> ³)	e, f (N—C <i>sp</i> ³)	m, n (C—C)	g (anillo)
<i>hx</i>	-5.53×10^{-1}	-5.43×10^{-1}	-5.43×10^{-1}	-4.70×10^{-1}	-1.50×10^{-2}
<i>hy</i>	-5.22×10^{-1}	-5.13×10^{-1}	-5.13×10^{-1}	-4.60×10^{-1}	-6.19×10^{-2}
<i>hz</i>	3.14×10^{-1}	3.23×10^{-1}	3.23×10^{-1}	3.62×10^{-1}	7.75×10^{-2}
ϵ	5.87×10^{-2}	5.88×10^{-2}	5.88×10^{-2}	2.13×10^{-2}	-----
ρ	2.72×10^{-1}	2.68×10^{-1}	2.68×10^{-1}	2.47×10^{-1}	1.96×10^{-2}
$\nabla^2\rho$	-7.61×10^{-1}	-7.32×10^{-1}	-7.32×10^{-1}	-5.68×10^{-1}	1.24×10^{-1}

Tabla 5.47. Puntos críticos en la topología de la 1,4-dimetil-1,4-piperazina diecuatorial (55) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

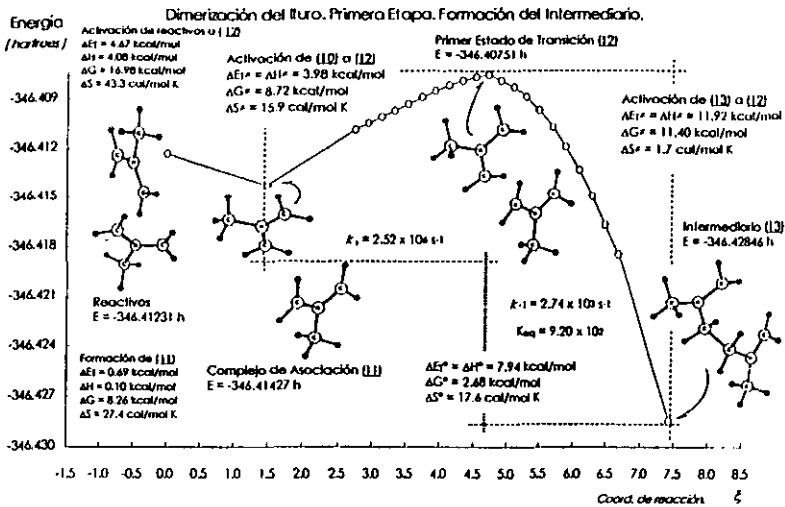


valores propios del hessiano	Puntos				
	a, d (N—Me)	b, f (N—C sp^3)	c, e (N—C sp^3)	m, n (C—C)	g (anillo)
<i>hx</i>	-5.63×10^{-1}	-5.56×10^{-1}	-5.56×10^{-1}	-4.86×10^{-1}	-1.29×10^{-2}
<i>hy</i>	-5.33×10^{-1}	-5.26×10^{-1}	-5.26×10^{-1}	-4.81×10^{-1}	-5.97×10^{-2}
<i>hz</i>	3.05×10^{-1}	3.43×10^{-1}	3.13×10^{-1}	3.60×10^{-1}	8.40×10^{-2}
ϵ	5.61×10^{-2}	5.74×10^{-2}	5.74×10^{-2}	9.53×10^{-3}	—
ρ	2.75×10^{-1}	2.73×10^{-1}	2.73×10^{-1}	2.53×10^{-1}	1.88×10^{-2}
$\nabla^2\rho$	-7.91×10^{-1}	-7.69×10^{-1}	-7.69×10^{-1}	-6.08×10^{-1}	1.31×10^{-1}

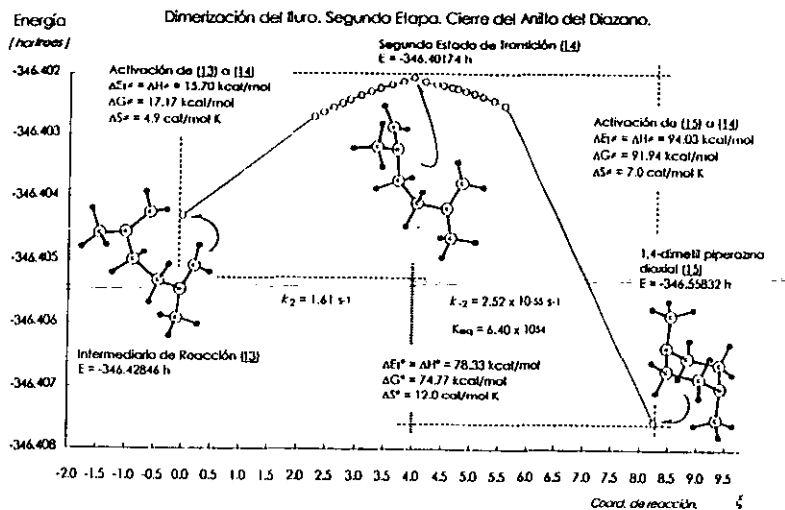
Coordenada de Reacción de Formación de *N,N*-dimetilpiperazina (54, 55).

De los cálculos computacionales de los modos normales de vibración y frecuencias se derivaron las propiedades termodinámicas de las seis especies involucradas. Enlistadas en la Tabla 5.40.

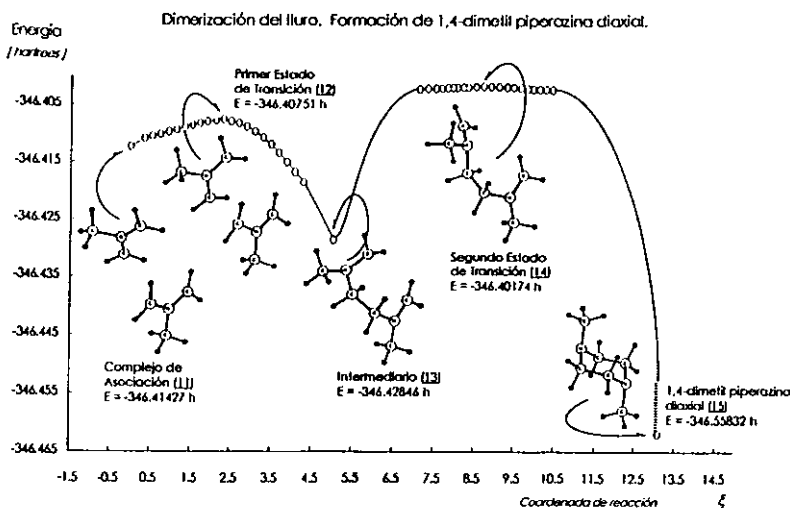
La trayectoria de las superficies de potenciales correspondiente a la reacción de dimerización del iluro de azometino consta de dos etapas y por tanto de dos Estados de Transición. Los mínimos interconectados por cada uno, así como los requerimientos energéticos de cada etapa se ilustran en los Esquemas 5.15 y 5.16. En el Esquema 5.17 se ilustra el proceso global de dimerización.



Esquema 5.15.



Esquema 5.16.



Esquema 5.17.

La trayectoria se inicia con el acercamiento de dos fragmentos de iluro, constituyendo a los reactivos. Éstos inicialmente interactúan alineándose de manera que las energías de atracción y repulsión quedan equilibradas, conformando al Complejo de Asociación (50) como anteriormente se mencionó. El estado energético del mínimo 50 se encuentra 8.26 kcal/mol por abajo de la energía de los reactivos, con un cambio entrópico importante de 27.4 ue., disminuyendo los grados de libertad a consecuencia de la asociación (Esquema 5.15).

El Complejo 50 requiere 8.72 kcal/mol para acceder al Primer Estado de Transición (51). Si la energía de los reactivos se transforma completamente en excitación térmica, que el dímero 50 pueda utilizar para superar la barrera de activación, la sola formación de 50 aporta casi el 95% de la energía necesaria, dejando al Estado de Transición 51 de esta primera etapa a tan solo 0.46 kcal/mol, por lo que esta reacción está favorecida.

La formación del Intermediario (52) libera 11.4 kcal/mol, con lo que queda tan solo a 2.68 kcal/mol por debajo del estado energético del Complejo de Asociación (50). 50 y 51 son moléculas muy similares en términos geométricos, aunque la distancia entre los fragmentos de iluros es menor en el Primer Estado de Transición (51). Con diferencias enérgicas tan pequeñas sería lógico pensar que la primera etapa elemental sea altamente reversible.

El Intermediario (52) requiere superar una barrera de activación de 17.17 kcal/mol para alcanzar el Segundo Estado de Transición (53) en un proceso donde el enlace C-C recién formado debe girar para enfrentar a los metilenos que deben reaccionar en el Segundo Paso y formar el 1,4-diazano con los *N*-metilos en posición axial.

Bajo el mismo criterio de transformación de la energía liberada en excitación térmica propuesto en la etapa anterior, la formación de 52 puede aportar hasta el 66% de la energía requerida para superar la *segunda* Barrera de Activación, dejando al Segundo Estado de Transición (53) a 5.77 kcal/mol.

Superado el estado de transición de la segunda etapa, el intermediario se transforma exotérmicamente en el compuesto 54, liberando 91.94 kcal/mol. La entropía del sistema disminuye 29.59 ue. con respecto al Complejo de Asociación y 56.97 ue. respecto a los reactivos iniciales. La trayectoria de la segunda etapa elemental de esta reacción se ilustra en el Esquema 5.16 y el mecanismo completo (ambas etapas) en el Esquema 5.17. Las constantes de rapidez de reacción de ambas etapas elementales se calcularon empleando la ecuación de Eyring (Ecuación 1), a partir de los valores de las barreras energéticas de activación. Los resultados se enlistan en la Tabla 5.48.

La segunda reacción elemental tiene una k_2 (1.61 s^{-1}) notablemente menor a k_1 (2.52×10^6), que debe considerarse como un preequilibrio con k_{-2} ($2.52 \times 10^{-55} \text{ s}^{-1}$) y K (6.4×10^{54}), por lo que el cierre anular que se efectúa es el paso que determina la rapidez de la reacción. En acuerdo con lo propuesto por Woodward y Hoffmann,^{176,193} una cicloadición con ocho electrones π debe suceder en forma *supra-*

Tabla 5.48. Caracterización *aproximada* del equilibrio químico entre el reactivo real (Complejo de Asociación, 50) y el producto (1,4-dimetilpiperazina diaxial, 54).

	ΔG^\ddagger	Constante de Rapidez
Formación del Primer Estado de Transición (51) a partir del Reactivo Real (50) para formar el Intermediario (52), a 298.15 K:	8.72 kcal/mol	$k_1 = 2.52 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$
Formación del Primer Estado de Transición (51) a partir del Intermediario (52) para formar el Reactivo Real (50), a 298.15 K:	11.40 kcal/mol	$k_{-1} = 2.74 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$
Constante de equilibrio de la Primera Reacción Elemental, a 298.15 K:		$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = 9.20 \times 10^2$
Formación del Segundo Estado de Transición (53) a partir del Intermediario (52) para formar la Piperazina diaxial (54), a 298.15 K:	17.17 kcal/mol	$k_2 = 1.61 \text{ s}^{-1}$
Formación del Segundo Estado de Transición (53) a partir de la Piperazina diaxial (54) para formar el Intermediario (52), a 298.15 K:	91.94 kcal/mol	$k_{-2} = 2.52 \times 10^{-55} \text{ s}^{-1}$
Constante de equilibrio de la Segunda Reacción Elemental, a 298.15 K:		$K = \frac{k_2}{k_{-2}} = 6.40 \times 10^{54}$

antara facial bajo condiciones térmicas. Eso es imposible en el iluro **50**, así que la reacción queda obligada a suceder por pasos, con la posible intermediación de birradicales. Esta reacción cumple con las reglas de Woodward y Hoffmann satisfactoriamente. El conformero diecuatorial está termodinámicamente favorecido por 7.4 kcal/mol con respecto al conformero diaxial. Como el cambio de entropía es prácticamente cero (0.1 ue.), se tiene que la diferencia conformacional es de origen entálpico y puede justificarse en términos estéricos, pero debido a la manera en que las moléculas del iluro se aproximan, se espera la formación del isómero diaxial como primer producto. Posteriormente, un reacomodo vía inversión de los átomos de nitrógeno conducirá al producto diecuatorial. En la primera reacción elemental; **50**, **51**, y **52** son moléculas muy parecidas estructural (Tablas 5.35, 5.36 y 5.37) y energéticamente (Tabla 5.49; Esquema 5.15). Entre los puntos críticos de enlace de **50** y **51** (Tablas 5.38 y 5.39) se encuentran varios pares comunes entre ambas moléculas. En **52** (Tabla 5.42) algunos de esos pares desaparecen. El mismo comportamiento se observa entre los índices de Wiberg (Tabla 5.41) de estas moléculas. La diferencia energética entre **50** y **51** es menor que entre **51** y **52**. Estos hechos se comparan para establecer semejanzas y diferencias y justificar el que el Postulado de Hammond se cumple claramente para las especies **50** y **51**, a pesar de la proximidad estructural y energética del intermediario.

En la segunda reacción elemental, las diferencias energéticas son mayores y más claras. Se encuentran similitudes estructurales entre **52** y **53** imputables a la diferencia energética, que equivale a casi la quinta parte de la que existe entre **53** y **54**. Es claro que el Postulado de Hammond también se aplica en este caso.

Estudio post Hartree-Fock en el anillo de seis miembros.

No se obtuvieron resultados de este estudio a niveles MP2(full), MP4(full) ni QCISD(T)(full) de un solo punto sobre las especies de este sistema debido a que no se alcanzó la convergencia energética en ningún caso, ya que son moléculas muy grandes cuyos cálculos demandan mayor cantidad de memoria para procesar toda la información requerida. Sin embargo fue posible efectuar el diagnóstico T1 sobre las especies Complejo de Transferencia de Carga (50), Primer Estado de Transición (51), Intermediario (52), Segundo Estado de Transición (53) y Piperazina diaxial (54). Los tiempos de UCP del diagnóstico T1 a nivel CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p) se presentan en la Tabla 5.49. Los resultados del diagnóstico T1 demuestran que ninguna de las especies es birradical, por lo que la optimización a nivel Becke3LYP es completa empleando un solo determinante de Slater. (Véase Tabla 5.50).

Tabla 5.49. Tiempos de UCP consumido por el diagnóstico T1 de un solo punto en cinco de las especies de la reacción de formación de *N,N*-dimetilpiperazina, a nivel CCSD(T1diag)/6-31G(d,p).

Especie	Funciones de Base	Gaussianas Primitivas ^a	electrones α/β	h:m:s ^b	s
11	190	322	32/32	32:56:37.6	118597.6
12	190	322	32/32	67:43:45.3	243825.3
13	190	322	32/32	74:15:49.6	267349.6
14	190	322	32/32	48:45:38.9	175538.9
15	190	322	32/32	33:40:52.3	121252.3

^a No. de integrales bielectrónicas por resolver. ^b h:m:s, horas:minutos:segundos; s, segundos.

Si los datos de la Tabla 5.12 de las energías electrónicas de MP2 de un solo punto son verificados, y se observa el comportamiento de las especies en un contexto de avance de reacción; es posible advertir que la energía de los reactivos disminuye hacia la formación del complejo **50**, donde inicia su ascenso en una activación para alcanzar el primer estado de transición **51**. Este comportamiento pone de manifiesto que MP2 reconoce la existencia del complejo **50**. Como el estudio de los términos de interacción a larga distancia no es apropiado en el marco de la Teoría de los Funcionales de la Densidad, se consideró conveniente efectuar la reoptimización del Complejo de Transferencia de Carga (**50**) con MP2. La optimización directa del complejo a nivel MP2(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p), para localizar un mínimo local en las superficies de potencial, cumplió con los criterios de convergencia. La especie se reprodujo en otro nivel y se constató que se trata de un Complejo de Transferencia de Carga. El éxito de este cálculo manifiesta que el funcional híbrido Becke3LYP fue capaz de describir interacciones débiles y evidenciar la presencia de complejos de transferencia de carga en dos reacciones estudiadas en el marco de Funcionales de la Densidad. Así, la posibilidad de que las especies **45** y **50** sean consecuencia de un artefacto de B3LYP queda descartada. Los datos geométricos optimizados se incluyen en la Tabla 5.50. La energía de **50** a nivel MP2 resultó de -345.31910 hartrees (-344.03092 a nivel Hartree-Fock). Esta energía resulta superior a la energía de -346.41427 que se obtuvo a nivel Becke3LYP, y este comportamiento de subestimar energías con relación a MP se mantiene constante con lo observado en las dos reacciones anteriores.

Tabla 5.50. Geometría del Complejo de Transferencia de Carga (50) a nivel MP2(full)/6-31G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p).

	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)
	C2 - N1 1.343	C2 - N1 - C3 128.3	C3 - C2 - C13 - C12 90.8
	C3 - N1 1.348	N1 - C3 - C12 85.1	C13 - C2 - C3 - N1 111.3
	C4 - N1 1.469	C3 - C12 - N18 85.1	C2 - C13 - C12 - N18 111.3
	C12 - N18 1.348	C12 - N18 - C13 128.3	C13 - C2 - C3 - C4 106.5
	C13 - N18 1.343	N18 - C13 - C2 86.9	C2 - C13 - C12 - C19 106.5
	C19 - N18 1.469	C13 - C2 - N1 86.9	C4 - C2 - C3 - N1 4.8
	C2 - C13 3.103	C4 - N1 - C2 115.7	C19 - C12 - C13 - N18 4.8
	C3 - C12 3.894	C4 - N1 - C3 115.6	C4 - N1 - C2 - C3 172.6
	C2 - C3 2.422	C19 - N18 - C12 115.6	C19 - N18 - C12 - C13 172.6
	C12 - C13 2.422	C19 - N18 - C13 115.7	C12 - C3 - N1 - C2 22.0
	H5 - C2 1.079	C4 - C2 - C13 96.9	C13 - C2 - N1 - C3 65.2
	H6 - C2 1.074	C4 - C3 - C12 114.3	C3 - C2 - C13 - C12 90.8
	H7 - C3 1.077	C19 - C12 - C3 114.3	C2 - C3 - C12 - C13 77.8
	H8 - C3 1.075	C19 - C13 - C2 96.9	N1 - C2 - C13 - C12 114.8
	H14 - C13 1.074	H5 - C2 - N1 118.2	N18 - C12 - C3 - C2 67.1
	H15 - C13 1.079	H6 - C2 - N1 117.8	C4 - C2 - C13 - C12 147.1
	H16 - C12 1.075	H7 - C3 - N1 116.9	C19 - C12 - C3 - C2 49.6
	H17 - C12 1.077	H8 - C3 - N1 117.2	C2 - C3 - C4 - N1 3.8
	H9 - C4 1.086	H14 - C13 - N18 117.8	C12 - C13 - C19 - N18 3.8
	H10 - C4 1.085	H15 - C13 - N18 118.2	C2 - C13 - C12 - C19 -106.5
	H11 - C4 1.085	H16 - C12 - N18 117.2	C12 - C3 - C2 - C4 150.0
	H20 - C19 1.085	H17 - C12 - N18 116.9	C2 - C13 - C12 - C3 43.5
	H21 - C19 1.086	H9 - C4 - N1 109.4	H5 - C2 - N1 - C4 173.2
	H22 - C19 1.085	H10 - C4 - N1 109.1	H6 - C2 - N1 - C4 5.9
		H11 - C4 - N1 108.8	H7 - C3 - N1 - C4 177.8
		H20 - C19 - N18 108.8	H8 - C3 - N1 - C4 22.8
		H21 - C19 - N18 109.4	H14 - C13 - N18 - C19 5.9
		H22 - C19 - N18 109.1	H15 - C13 - N18 - C19 173.2
		H5 - C2 - H6 122.6	H16 - C12 - N18 - C19 22.8
		H7 - C3 - H8 120.7	H17 - C12 - N18 - C19 177.7
		H14 - C13 - H15 122.6	H9 - C4 - N1 - C2 87.8
		H16 - C12 - H17 120.7	H10 - C4 - N1 - C2 152.0
		H9 - C4 - H10 109.8	H11 - C4 - N1 - C2 32.7
		H9 - C4 - H11 110.3	H20 - C19 - N18 - C12 153.7
		H10 - C4 - H11 109.4	H21 - C19 - N18 - C12 85.7
		H20 - C19 - H21 110.3	H22 - C19 - N18 - C12 34.5
		H20 - C19 - H22 109.4	
		H21 - C19 - H22 109.8	

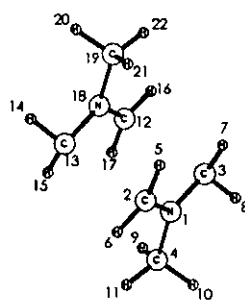
Mecanismo Birradicálico.

Cada especie que se estudió en esta reacción se calculó en estado singulete. Se efectuó el cálculo de un solo punto, intermediario (52) a nivel Becke3LYP partiendo de la geometría optimizada al mismo nivel, pero con la variante de establecer una multiplicidad en estado triplete. La energía que se obtuvo (-346.44035 hartrees) resultó inferior a los -346.42846 hartrees del estado singulete. Esto propició que se investigara la posibilidad de la existencia del Estado de Transición concertado mediante la inclusión de tripletes en la reacción. Se preparó un archivo de entrada de datos que incluyó como reactivo al Complejo de Transferencia de Carga y como producto a la piperazina diaxial. A ambos se les asignó una carga de cero y una multiplicidad de tres (tripletes). Además se incluyó como estado de transición tentativo la geometría de dos iluros acercándose, uno volteado y de frente al otro, a los que se les asignó la multiplicidad de 1. El resultado de la optimización a nivel Becke3LYP/6-31G(*d,p*) se muestra en la Tabla 5.51. La energía de -346.36780 hartrees indica que se trata de una especie de elevado contenido energético que está por arriba de todas las demás. La característica estructural más importante de esta especie con relación a las otras es: la distancia que existe entre los carbonos enlazantes, que en ambos lados es de 2.53 Å y que es la misma, lo cual discrepa con lo que ocurre en las especies 51 y 53; la alineación de los cuatro carbonos enlazantes en un mismo plano (obsérvese que el valor del ángulo diedro C3-C2-C13-C12 es de 0°); y el que los iluros se deforman poco y sincrónicamente, de modo que en este punto de silla la deformación de los planos C4-C2-C3-N1 y C19-C12-C13-N18 de ambos iluros es solamente de 7°.

El estudio de la topología molecular en el marco de la Teoría de átomos y moléculas de Bader¹⁹⁰ mediante los puntos críticos de enlace reveló que las interacciones intermoleculares que existen solamente corresponden a los enlaces ya existentes y a los dos que se están formando; en

contraste con la serie de interacciones que se presentan en los sistemas 50, 51, 52 y 53, caracterizadas por la formación de puentes dihidrógeno¹⁹² y el surgimiento de puntos críticos de anillo y de caja como consecuencia de ello.

Tabla 5.51. Geometría del Estado de Transición Concertado de la formación de *N,N*-dimetilpiperazina diaxial (54) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

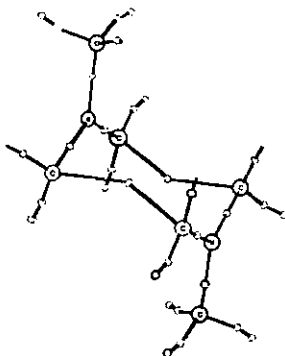


	Longitud de enlaces (Å)	Ángulos internos (°)	Ángulos diedros (°)			
	C2 - N1	1.305	C2 - N1 - C3	125.2	C3 - C2 - C13 - C12	0.0
	C3 - N1	1.463	N1 - C3 - C12	90.2	C13 - C2 - C3 - N1	108.4
	C4 - N1	1.460	C3 - C12 - N18	106.2	C2 - C13 - C12 - N18	108.3
	C12 - N18	1.305	C12 - N18 - C13	125.2	C13 - C2 - C3 - C4	101.4
	C13 - N18	1.463	N18 - C13 - C2	90.2	C2 - C13 - C12 - C19	101.3
	C19 - N18	1.460	C13 - C2 - N1	106.2	C4 - C2 - C3 - N1	7.0
	C2 - C13	2.528	C4 - N1 - C2	119.5	C19 - C12 - C13 - N18	7.0
	C3 - C12	2.527	C4 - N1 - C3	114.4	C4 - N1 - C2 - C3	168.5
	C2 - C3	2.459	C19 - N18 - C12	119.4	C19 - N18 - C12 - C13	168.4
	C12 - C13	2.459	C19 - N18 - C13	114.4	C12 - C3 - N1 - C2	69.9
	H5 - C2	1.080	C4 - C2 - C13	104.0	C13 - C2 - N1 - C3	77.8
	H6 - C2	1.079	C4 - C3 - C12	95.1	C3 - C2 - C13 - C12	0.0
	H7 - C3	1.096	C19 - C12 - C3	103.9	C2 - C3 - C12 - C13	0.0
	H8 - C3	1.097	C19 - C13 - C2	95.0	N1 - C2 - C13 - C12	28.7
	H14 - C13	1.097	H5 - C2 - N1	118.7	N18 - C12 - C3 - C2	28.8
	H15 - C13	1.096	H6 - C2 - N1	120.3	C4 - C2 - C13 - C12	61.9
	H16 - C12	1.079	H7 - C3 - N1	108.0	C19 - C12 - C3 - C2	62.0
	H17 - C12	1.080	H8 - C3 - N1	107.7	C2 - C3 - C4 - N1	5.6
	H9 - C4	1.094	H14 - C13 - N18	107.7	C12 - C13 - C19 - N18	5.6
	H10 - C4	1.095	H15 - C13 - N18	108.0	C2 - C13 - C12 - C19	101.4
	H11 - C4	1.091	H16 - C12 - N18	120.4	C12 - C3 - C2 - C4	101.3
	H20 - C19	1.094	H17 - C12 - N18	118.7	C2 - C13 - C12 - C3	
	H21 - C19	1.095	H9 - C4 - N1	109.4	H5 - C2 - N1 - C4	173.2
	H22 - C19	1.091	H10 - C4 - N1	108.9	H6 - C2 - N1 - C4	6.1
			H11 - C4 - N1	110.9	H7 - C3 - N1 - C4	162.4
			H20 - C19 - N18	108.9	H8 - C3 - N1 - C4	43.8
			H21 - C19 - N18	109.4	H14 - C13 - N18 - C19	43.8
			H22 - C19 - N18	110.9	H15 - C13 - N18 - C19	162.4
			H5 - C2 - H6	119.6	H16 - C12 - N18 - C19	6.2
			H7 - C3 - H8	109.9	H17 - C12 - N18 - C19	173.3
			H14 - C13 - H15	109.9	H9 - C4 - N1 - C2	119.4
			H16 - C12 - H17	119.6	H10 - C4 - N1 - C2	122.9
			H9 - C4 - H10	107.9	H11 - C4 - N1 - C2	2.12
			H9 - C4 - H11	110.0	H20 - C19 - N18 - C12	123.0
			H10 - C4 - H11	109.6	H21 - C19 - N18 - C12	119.3
			H20 - C19 - H21	107.9	H22 - C19 - N18 - C12	2.2
			H20 - C19 - H22	109.6		
			H21 - C19 - H22	110.3		

La densidad de los puntos m y n correspondientes a los enlaces en proceso de formación poseen el mismo valor de densidad y elipticidad, aunque los valores propios del Hessiano difieren un poco. La existencia de los puntos m y n da lugar a un punto crítico de anillo g , lo cual es evidencia de la formación sincrónica de ambos enlaces. Los datos de los puntos críticos se enumeran en la Tabla 5.52. Se calcularon las frecuencias y con ellas se obtuvieron los datos de las propiedades termodinámicas del Estado de Transición Concertado de la formación de la piperazina, a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p). Éstos se muestran en la Tabla 5.53. El estado de transición concertado muestra una entropía de 98.3 ue., que es menor que la del primer estado de transición **51** y similar a la del intermediario **52** de la reacción efectuada por pasos.

Con relación al Complejo de Transferencia de Carga (**50**), la energía de activación (ΔG^\ddagger) es de 33.50 kcal/mol. La formación de **54** a partir del Estado de Transición Concertado libera al entorno 110.95 kcal/mol. El diagnóstico T1, efectuado a nivel CCSD/6-31G(d,p)/Becke3LYP/6-31G(d,p) sobre el estado de transición concertado (Tabla 5.54), posee un valor muy cercano a 0.02. Esto es indicativo de que se está ante un estado excitado que probablemente posea carácter de birradical, y que por ello requiera varios determinantes de Slater para describirlo adecuadamente. Las energías de esta molécula en los niveles de teoría emanados del cálculo CCSD/6-31G(d,p)/Becke3LYP/6-31G(d,p) son superiores en relación con **51** y **53**.

Tabla 5.52. Puntos críticos en la topología del Estado de Transición Concertado de la formación de la 1,4-dimetil-1,4-piperazina diaxial (54) a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).



Puntos

valores propios del hessiano	Puntos							
	a (N—Me)	d (N—Me)	b, f (N—C sp^2)	c, e (N—C sp^2)	c, e (N—C sp^2)	m (C—C)	n (C—C)	
hx	-3.92×10^{-1}	-3.92×10^{-1}	-4.75×10^{-1}	-4.69×10^{-1}	-4.69×10^{-1}	-9.90×10^{-3}	-9.87×10^{-3}	
hy	-3.61×10^{-1}	-3.61×10^{-1}	-3.57×10^{-1}	-2.11×10^{-1}	-2.12×10^{-1}	-7.01×10^{-3}	-6.97×10^{-3}	
hz	5.68×10^{-1}	5.68×10^{-1}	7.81×10^{-1}	7.41×10^{-1}	7.40×10^{-1}	7.87×10^{-2}	7.86×10^{-2}	
ϵ	8.55×10^{-2}	8.61×10^{-2}	3.30×10^{-1}	1.22×10^0	1.22×10^0	4.13×10^{-1}	4.16×10^{-1}	
ρ	2.08×10^{-1}	2.08×10^{-1}	2.38×10^{-1}	2.21×10^{-1}	2.21×10^{-1}	1.34×10^{-2}	1.34×10^{-2}	
$\nabla^2\rho$	-1.84×10^{-1}	-1.85×10^{-1}	-5.02×10^{-2}	6.01×10^{-2}	5.98×10^{-2}	6.18×10^{-2}	-6.18×10^{-2}	
valores propios del hessiano	g (anillo)	r, s (H—C)	t, u (H—C)	w (H—C)	X (H—C)	y, z (H—C)		
hx	-8.96×10^{-3}	-3.34×10^{-1}	-6.70×10^{-1}	-3.00×10^{-1}	-2.99×10^{-1}	-7.00×10^{-1}		
hy	1.96×10^{-3}	-2.73×10^{-1}	-6.58×10^{-1}	-1.94×10^{-1}	-1.93×10^{-1}	-6.36×10^{-1}		
hz	3.31×10^{-2}	5.63×10^{-1}	5.30×10^{-1}	4.94×10^{-1}	4.94×10^{-1}	4.83×10^{-1}		
ϵ	—	2.25×10^{-1}	1.87×10^{-2}	5.47×10^{-1}	5.50×10^{-1}	1.01×10^{-1}		
ρ	1.05×10^{-2}	1.33×10^{-1}	2.51×10^{-1}	1.17×10^{-1}	1.17×10^{-1}	2.65×10^{-1}		
$\nabla^2\rho$	2.61×10^{-2}	-4.48×10^{-2}	-7.99×10^{-1}	1.22×10^{-3}	2.40×10^{-3}	-8.52×10^{-1}		

Tabla 5.53. Datos de las Propiedades Termodinámicas del Estado de Transición Concertado de la formación de la piperazina, calculados a nivel Becke3LYP/6-31G(d,p).

Especie	(RB + HF - LYP) ^a	(EVPC) ^b	(E ⁰) ^c	(E) ^d	(H) ^e	(G) ^f	(S) ^g
Estado de Transición Concertado	-346.36780	0.192790	-346.17501	-346.16438	-346.16343	-346.21016	98.3

^a Energía electrónica (*hartrees*).

^b Energía vibracional del punto cero (corrección de energía a cero grados Kelvin, en *hartrees*).

^c Energía corregida con la energía del punto cero (*hartrees*).

^d Energía electrónica corregida con la energía térmica (*hartrees*).

^e Entalpía (*hartrees*).

^f Energía libre de Gibbs (*hartrees*).

^g Entropía total de la molécula (en *cal/mol K*).

Tabla 5.54. Datos de energía electrónica de distintos niveles de teoría obtenidos del cálculo del Diagnóstico T1 a nivel CCSD(T1diag)/6-31G(d,p)

Nivel	HF	MP2	MP3	MP4D	MP4DQ	MP4SDQ	CCSD	Diag. T1
Energía electrónica (E ⁰ , hartrees)	-344.00289	-345.22550	-345.28597	-345.31816	-345.29079	-345.30518	-345.30590	0.0184

Orbitales Naturales de Enlace.

En la Tabla 5.55 se muestran los valores de los *HOMO* y *LUMO*, y el porcentaje de participación de los orbitales atómicos en los híbridos que dan lugar a los orbitales moleculares, calculados con los niveles de Teoría Becke3LYP/6-31G(d,p) y QCISD/6-31G(d) en las moléculas que se especifican.

Tabla 5.55. HOMO, LUMO y carácter de hibridación.

Molécula	HOMO	LUMO	Dureza	Carácter del LUMO (Hibridación).
Becke3LYP/6-31G(d,p).				
1	-0.14550	0.01182	0.0787	s(5.15%) p18.43(94.84%) d 0.00(0.01%)
2	-0.19110	-0.01782	0.0866	s(1.01%) p97.64(98.95%) d 0.03(0.03%)
3	-0.22958	0.09772	0.1637	s(30.38%) p 2.29(69.49%) d 0.00(0.13%)
4	-0.19028	0.11033	0.1503	s(0.00%) p 1.00(99.97%) d 0.00(0.02%)
5	-0.26744	0.01739	0.1424	s(100.00%) p 0.00(0.00%)
6	-0.14891	0.01312	0.0810	s(1.16%) p85.41(98.84%) d 0.01(0.01%)
7	-0.16499	0.01212	0.0886	s(0.29%) p99.99(99.71%) d 0.02(0.01%)
8	-0.20567	0.07449	0.1401	s(17.00%) p 4.88(82.92%) d 0.00(0.08%)
9	-0.17616	0.08913	0.1326	s(0.06%) p99.99(99.94%) d 0.03(0.00%)
10	-0.20643	0.08431	0.1454	s(15.59%) p 5.41(84.34%) d 0.00(0.07%)
11	-0.13905	0.00659	0.0728	s(2.14%) p45.81(97.86%) d 0.00(0.01%)
12	-0.11416	-0.01101	0.0516	s(2.14%) p45.80(97.86%) d 0.00(0.01%)
13	-0.10099	-0.03632	0.0323	s(0.12%) p99.99(99.88%) d 0.05(0.01%)
14	-0.08973	-0.05143	0.0192	s(0.12%) p99.99(99.88%) d 0.05(0.01%)
15	-0.17480	0.07469	0.1247	s(6.28%) p14.93(93.70%) d 0.00(0.03%)
16	-0.20875	0.08888	0.1488	s(6.39%) p14.64(93.58%) d 0.00(0.03%)
				s(13.41%) p 6.45(86.54%) d 0.00(0.05%)
				s(7.12%) p13.03(92.85%) d 0.00(0.03%)
				s(13.90%) p 6.19(86.04%) d 0.00(0.07%)
				s(13.90%) p 6.19(86.04%) d 0.00(0.07%)
				s(15.28%) p 5.54(84.66%) d 0.00(0.06%)
				s(15.34%) p 5.52(84.60%) d 0.00(0.06%)
QCISD/6-31G(d).				
1	-0.22078	0.15188	0.1863	
2	-0.26538	0.12007	0.1927	
3	-0.37163	0.23877	0.3052	
4	-0.32554	0.25221	0.2889	

Conclusiones

1. El iluro de azometino (40) derivado de la trimetilamina forma preferentemente 1-metilpirrolidina (47 y 49), al reaccionar con etileno debido a que la reacción queda favorecida cinéticamente porque requiere superar una energía de activación pequeña ($\Delta G^\ddagger = 5.39$ kcal/mol) y se efectúa en un solo paso.
2. El iluro de azometino no forma de manera preferente 1,4-dimetil-1,4-piperazina (54 y 55), porque la menor barrera energética de 9.1 kcal/mol para la reacción por pasos es mayor que en el caso de la 1-metilpirrolidina. En este caso, el paso que determina la rapidez de la reacción es el segundo, que implica el cierre anular. Sin embargo, estas reacciones compiten porque ambas quedan termodinámicamente favorecidas.
3. Para formar 1-metilaziridina (42) el iluro de azometino debe superar una barrera energética de activación de 23.41 kcal/mol, hasta 5 veces mayor que en los casos anteriores en condiciones térmicas. También en condiciones térmicas la 1-metilaziridina puede sufrir una apertura anular conrotatoria para formar iluro de azometino. Esto concuerda con el hecho de que experimentalmente se utilicen aziridinas para generar iluros.
4. Se determinó computacionalmente la estructura de los estados de transición que intervienen en las reacciones. Tales especies pudieron compararse con los reactivos y los productos con base en el postulado de Hammond, encontrándose congruencia total entre el postulado y los datos obtenidos.
5. El uso de los puntos críticos de enlace fue determinante para explicar el comportamiento de los complejos de transferencia de carga y estados de transición en las reacciones de formación

de anillos de cinco y seis miembros; también permitieron definir la especie del híbrido de resonancia que predomina para el iluro de azometino no estabilizado.

6. En principio, la Teoría de los Funcionales de la Densidad no es capaz de apreciar la existencia de interacciones débiles. La aparición de los mínimos denominados "Complejos de Asociación" y la confirmación de su existencia empleando las densidades de los puntos críticos y los índices de Wiberg se verificaron mediante el cálculo del diagnóstico T1, con el fin de analizar el posible carácter birradical de los intermediarios y estados de transición, y se optimizó a nivel MP2 el intermediario **50** para la formación de la 1,4-dimetilpiperazina. No fue posible optimizar el complejo correspondiente **45** para la formación de la *N*-metilpirrolidina a nivel MP2 y MP4SDQ.
7. La formación del anillo de 6 miembros sucede por pasos si la reacción se efectúa en condiciones térmicas, o de manera concertada con un elevado carácter birradical si sucede en condiciones fotoquímicas o a través de estados excitados. El diagnóstico T1 sugiere carácter birradical.

CAPITULO 6

**Estudio en el marco de funcionales de la densidad de
las estructuras moleculares de la *N*-metilformamida,**

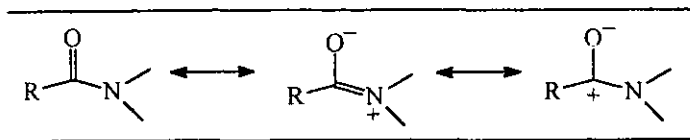
Este capítulo aún cuando es el último descrito en este trabajo, fue el primero que se concluyó pues es el que permitió mi introducción en los métodos para el cálculo computacional de estructuras químicas, y consistió en el cálculo de las propiedades electrónicas de una amida pequeña, modelo de enlace peptídico, de profundo interés desde el punto de vista biológico, poniendo énfasis en la planaridad de este sistema molecular. La amida estudiada y descrita aquí es la *N*-metilformamida.

Esta molécula ha sido estudiada con anterioridad tanto en el marco de la teoría de funcionales de la densidad como en el marco de la función de onda con la intención de explicar sus espectros de RMN¹⁹⁴ y de IR¹⁹⁵. Ya se han descrito cálculos de alto nivel de la formamida y la acetamida¹⁹⁶, en los que se describe que los funcionales que incorporan correcciones no locales reproducen, con elevada precisión, la geometría molecular, tanto de mínimos locales como de estados de transición implicados en intercambios conformacionales y las diferencias energéticas asociadas.

La importancia teórica¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ y experimental²⁰⁰ de la amida aquí estudiada se manifiesta por el elevado número de estudios que ha inspirado.

En el presente trabajo se establece que los cálculos inscritos en el marco TFD reproducen con elevada fidelidad la geometría, la conformación y las barreras torsionales del enlace C-N de la *N*-metilacetamida (NMA), además se discuten los corrimientos químicos calculados y se asignan los espectros experimentales, con base en el cálculo de los modos normales de vibración se calcularon los espectros de IR y se estudió el efecto de la sustitución isotópica.

De los primeros estudios estructurales de Pauling, Corey y Branson²⁰¹, confirmados posteriormente por Marsh y Donohue,²⁰² se pone de manifiesto que el fragmento peptídico es rígido y plano. Este hecho se racionalizó con el argumento del carácter de doble enlace que tiene el C-N debido a las formas resonantes mostradas en el Esquema 6.1.



Esquema 6.1. Formas resonantes en amidas.

Esta deslocalización electrónica obliga la introducción de términos de correlación electrónica en el cálculo de estas estructuras.

Ramachandran²⁰³ fue uno de los primeros investigadores que cuestionó la rigidez del enlace peptídico, siendo Winkler y Dunitz quienes describieron distorsiones de la planaridad con evidencias experimentales con mayor detalle,²⁰⁴ por lo que la elasticidad de esta función es un concepto ampliamente aceptado. Por ejemplo, Ferreti y colaboradores²⁰⁵ informaron el estudio de difracción de rayos X de más de 300 estructuras moleculares, encontrando que es muy frecuente encontrar desviaciones de la planaridad en el segmento N-C-O.

Este hecho experimental es confirmado por otros estudios²⁰⁰ y los cálculos teóricos los describen con profusión también.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ De estos últimos se concluye que la unidad peptídica puede sufrir la pérdida de la planaridad y que tales deformaciones implican cambios en la energía de unas cuantas kcal/mol.

Quienes dedican su esfuerzo al estudio de proteínas describen que la deformación de las unidades peptídicas puede deberse a un efecto sinérgico-sincrónico que se transmite a lo largo de la cadena protéica.

Además de los cálculos del corrimiento químico a nivel BP/IGLOIII, se incorporan los resultados de los cálculos de las constantes de acoplamiento, efectuados por primera vez para este

compuesto, así como los resultados de la energía obtenidos por el método de conexión adiabática (ACM por sus siglas en inglés).^{206f}

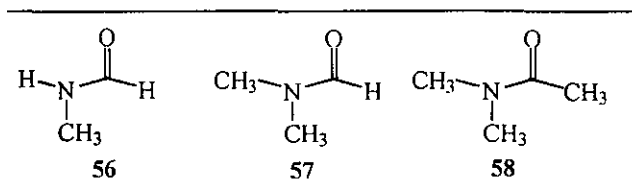
Métodos Computacionales.

Para una descripción más detallada de los métodos computacionales utilizados aquí véase la sección correspondiente en el Capítulo 1 de esta tesis.

Los cálculos TFD se llevaron a cabo en el programa Gaussian 92,⁷² el análisis NBO con la versión 3.1 del programa NBO²⁰⁷ acoplado a Gaussian 92. Los cálculos MP2 requieren de un cálculo Hartree-Fock seguido por una corrección Møller-Plesset, corrección por la energía de correlación truncada en este trabajo a segundo orden. Este método, muy usado para el cálculo de energía y geometría moleculares ha sido muy discutido.²⁰⁸

Cuando se desarrolló este trabajo, no había programas para el cálculo de estructura electrónica que incorporara los algoritmos propios del método de conexión adiabática. Para este fin, Tom Hagler, de Biosym/MSI, Inc. Instaló una versión personal del programa en un servidor al que nos dio acceso vía telnet y FTP. Los resultados obtenidos pueden compararse con los métodos estándares y fueron de utilidad para probar el desempeño y precisión del método ACM.

Las moléculas estudiadas se muestran en el Esquema 6.2.



Esquema 6.2. Estructuras de la *N*-metilacetamida (NMA).

Discusión de Resultados.

I. Geometría y conformación de los isómeros *trans* y *cis* de la NMA.

En las Tablas 6.1 y 6.2 se muestran los resultados de la optimización completa de la geometría de los isómeros *trans* y *cis* de la NMA, respectivamente.

Se comparó también la geometría experimental de la NMA derivada de un estudio de difracción electrónica en fase gaseosa^{198c} con los valores que se obtuvieron de los cálculos BLYP, B3LYP, BP86, BPW91, ACM/DZVP y MP2/6-31G(*d,p*). Esta comparación es válida por que la difracción electrónica se realiza en fase gaseosa y los cálculos TFD y MP2 también se realizan sin tomar en cuenta los efectos del disolvente ni fuerzas de empaquetamiento cristalino.²⁰⁹

La longitud del enlace C-N (1.386 Å) que se observa experimentalmente esta muy cerca de la calculada a nivel BLYP ($\Delta = 0.003$ Å), pero difiere de los cálculos B3LYP, BP86 y BPW91. Mientras los valores calculados de ACM/DZVP y MP2 son muy similares ($r = 0.03$ Å), para otros, difiere del valor experimental por más de 0.01 Å. La longitud del enlace del carbonilo calculada de ACM/DZVP es bastante similar al valor experimental. Mientras que el valor de B3LYP es idéntico al valor observado experimentalmente. La longitud del enlace C-C observada experimentalmente es similar a la longitud de enlace obtenida a partir de cálculos B3LYP, mientras que MP2 y ACM/DZVP calcularon longitudes de enlace que difieren por ~ 0.005 Å y ~ 0.006 Å, respectivamente. La longitud del enlace N-C experimental es bastante similar al valor calculado de BLYP, mientras que todos los demás esquemas de cálculo usados en el presente estudio difieren por un margen mucho mayor. EL ángulo de enlace observado experimentalmente para N-C=O es de $121.8^\circ + 0.4^\circ$ y es muy similar al valor obtenido por ACM/DZVP BLYP de 122.28° y al valor de BLYP de 122.99° .

El ángulo de enlace experimental de C-N-C^β de $119.7^\circ + 0.8^\circ$, compara favorablemente con los valores calculados en ACM/DZVP y MP2. Se observan tendencias similares para los ángulos de enlace C^α-C-N, C-N-H_α y H^α-N-C^β entre los valores experimentales y los calculados en TFD y MP2. Además, las diferencias entre los cálculos TFD y MP2 y los valores experimentales son pequeñas, dentro del margen de error para la geometría en fase gaseosa del fragmento peptídico central de la NMA.^{198e} Por consiguiente, resulta promisorio calcular las conformaciones peptídicas, las cuales son importantes en Biología. Puesto que la geometría del fragmento peptídico se reproduce dentro de los niveles de error informados experimentalmente, de los estudios de difracción electrónica en fase gaseosa de la NMA, se infiere que mediante estudios sistemáticos TFD y MP2 en péptidos es posible lograr mayor precisión en el cálculo de péptidos y proteínas. Es claro que las longitudes y ángulos de enlace del fragmento peptídico central de la NMA experimentales y calculados concuerdan satisfactoriamente, y se demuestra que los cálculos TFD son más fidedignos y computacionalmente más eficientes y baratos que los efectuados en el marco de la función de onda. La geometría del isómero *cis* se lista en la Tabla 6.2. Desafortunadamente no se pudo hacer una comparación directa entre los valores calculados por HF, TFD y MP2 y datos experimentales, debido a la ausencia de estos últimos, para el isómero *cis*, el cual es menos estable que el *trans*.

Una diferencia notable es la elongación del enlace C-N y la ampliación del ángulo de enlace C-N-C^α. Los cálculos BLYP, B3LYP, BP86, BPW91 y MP2 predicen que la unidad peptídica en la NMA es plana.

Tabla 6.1. Comparación de las geometrías calculada y experimental de la *N*-metilformamida.

	Longitud de enlace (Å) / ángulo de enlace (°)										
	C'=O	C'-N	N-C	N-H	C'-H	C-H(Me)	C-H(Me)	C-H(Me)	N-C'=O	N-C'-H	H-C'=O
BLYP/DZVP	1.239	1.378	1.469	1.019	1.116	1.103	1.097	1.102	125.45	111.53	123.02
ACM/DZVP	1.221	1.359	1.446	1.011	1.108	1.091	1.094	1.094	124.97	112.18	122.85
Expt. ^a	1.219 (5)	1.366 (8)	1.459 (6)				1.114 (25)		124.6 (5)		
	C'-N-H	C'-N-C(Me)	H-N-C(Me)	N-C(Me)-H	N-C(Me)-H	N-C(Me)-H	N-C(Me)-H	H-C(Me)-H	H-C(Me)-H	H-C(Me)-H	
BLYP/DZVP	117.46	123.36	119.15	107.50	110.85	111.20	109.07	108.98	109.20		
ACM/DZVP	115.73	124.74	119.53	108.86	111.59	111.61	107.95	107.97	108.73		
Expt. ^a		121.4 (9)									
	C'-N-C(Me)	H-N-C(Me)	N-C(Me)-H	N-C(Me)-H	N-C(Me)-H	H-C(Me)-H	H-C(Me)-H	H-C(Me)-H	H-C(Me)-H		
BLYP/DZVP	123.36	119.15	107.50	110.85	111.20	109.07	108.98	109.20			
ACM/DZVP	124.74	119.53	108.86	111.59	111.61	107.95	107.97	108.73			
Expt. ^a	121.4 (9)										

Tabla 6.2. Geometrías calculadas de los estados de transición de la *N*-metilformamida.

	Longitud de enlace (Å) / ángulo de enlace (°)										
	C'=O	C'-N	N-C	C'-H	N-H	N-C'=O	N-C'-H	O=C'-H	C'-N-C	C'-N-H	H-N-C
Estado de transición 1											
BLYP/DZVP	1.238	1.377	1.466	1.117	1.021	124.96	111.95	123.09	124.96	115.75	119.29
ACM/DZVP	1.221	1.359	1.446	1.108	1.011	124.97	112.18	123.85	124.74	115.73	119.53
Estado de transición 2											
BLYP/DZVP	1.239	1.376	1.472	1.117	1.020	124.92	112.17	122.91	124.39	116.05	119.56
ACM/DZVP	1.299	1.358	1.452	1.108	1.001	124.98	112.36	122.66	124.10	116.06	119.84

Los resultados del presente estudio sobre la geometría del isómero *trans* son muy similares a los resultados TFD en la NMA informados previamente por Han y Suhai.^{199h} Desafortunadamente estos autores no informaron de las desviaciones de la planaridad calculadas en sus estudios, lo cual obviamente impide compararlos con los resultados que se presentan aquí.

En la Tabla 6.2 se presentan las longitudes, ángulos de enlace y ángulos de torsión del isómero *cis*. Se observa que la longitud del enlace C-N es más larga en el isómero *cis* que en el *trans* (véase Tabla 6.1). De manera similar, se observa que el ángulo de enlace O=C-N está contraído, respecto del correspondiente en el isómero *trans*. En la Tabla 6.2 se presentan discrepancias similares en otros ángulos de enlace. Esta distorsión puede deberse a razones estéricas .

En la Tabla 6.2 se observa una mayor diferencia en el ángulo de torsión (ω), H-N-C=O en el isómero *cis* respecto al correspondiente en el isómero *trans*. El segmento H-N-C=O no se encuentra en el plano, hecho que se observa en el isómero *cis*, mientras que en el *trans* es esencialmente plano. Sin embargo, pueden ocurrir distorsiones fácilmente (aunque en pocos grados en ω), en la escala de tiempo experimental, como se observa en una tabulación de distorsiones no planares que ocurren con elevada frecuencia, véase Ferreti *et al.*¹⁹⁷ Renugopalakrishnan y Rein^{197j} en donde predijeron distorsiones mucho mayores en el ángulo de torsión, ω .

Guao y Karpus^{199b} informaron cálculos HF con las bases 6-31G, 6-31G(*d*) y 6-31G(*d,p*), en la NMA. Cuando se compararon los estudios TFD del presente trabajo usando HF, y las bases 6-31G, 6-31G(*d*) y 6-31G(*d,p*) en la NMA se observó que los cálculos TFD son mejores que los HF. Esto se puede deber a que los segundos no incorporan correlación electrónica. Los cálculos TFD presentes, con el funcional BLYP reproducen la longitud del enlace C-N observado

experimentalmente dentro de 10^{-3} Å. Así mismo se reproduce el enlace del carbonilo (C=O) con bastante precisión, (dentro de 10^{-3} Å), y estos estudios resultan más precisos que los estudios TFD en NMA hechos por Han y Suhai.^{199h}

En el desarrollo del presente trabajo se observaron algunas discrepancias entre la estructura de la NMA por cristalografía de rayos-X informada en la literatura^{200a-c} y la geometría derivada de estudios de difracción electrónica en fase gaseosa,^{200e} dichas discrepancias pueden deberse probablemente a las fuerzas de empaquetamiento cristalino.²⁰⁹

IB. Barrera Torsional a través del enlace N-C en la NMA.

En la Tabla 6.3 se muestran las energías totales de la NMA que se obtuvieron con los funcionales BLYP, B3LYP, BP86, BPW91 y MP2. El intervalo entre las diferencias de energía es de 2.32 a 2.63 kcal/mol siendo la ΔE en MP2 la magnitud más pequeña. Flygare y Günther²⁰⁹ obtuvieron valores de ΔH (*cis/trans*-NMA) en el intervalo de 2.8 a 3.4 kcal/mol mediante estudios de RMN en 1,2-dicloroetano que están en excelente concordancia con los valores aquí calculados. También los valores calculados están en acuerdo con el valor de ΔH informado por Barker y Boudreaux.^{200d} Ataka *et al.*^{200f} obtuvieron un valor aproximado de $\Delta H = 2.3$ kcal/mol a partir de estudios de IR en matrices de nitrógeno a baja temperatura, en los cuales el isómero *cis* se puede — estabilizar. El valor de ΔH experimental, citado arriba, concuerda con los valores calculados que se muestran en la Tabla 6.3.

Tabla 6.3. Energía total

	BLYP	B3LYP	BP86	BPW91	MP2
<i>Cis</i>	-248.43009	-248.53124	-248.52769	-248.49798	-247.78317
<i>Trans</i>	-248.43411	-248.53528	-248.53183	-248.50217	-247.78688
ΔE (kcal/mol)	2.52	2.53	2.60	2.63	2.32

IC. Índices de enlace de Wiberg y Distribución de Carga.

En la Tabla 6.4 se muestra la distribución de carga electrónica^{207,210} para los isómeros *cis* y *trans* de la NMA. Y en la Tabla 6.5 se presentan los índices de enlace de Wiberg²⁰⁷ para dichos isómeros. Las cargas naturales y los índices de enlace de Wiberg no son muy sensibles al funcional usado y son muy similares a los que se determinaron a nivel MP2. Tanto las cargas naturales tanto en el N como en el C, así como el índice de enlace de Wiberg en N-C, explican la estabilización del carácter de doble enlace parcial del enlace C-N central de la NMA (Tablas 6.4 y 6.5). A partir del índice de Wiberg, es imposible describir si el carácter de doble enlace en el isómero *cis* es más largo en comparación con el *trans*. Las cargas positivas se asocian con protones y con el carbono del carbonilo, que transfiere más de la mitad de su densidad electrónica a los átomos de oxígeno y nitrógeno.

Tabla 6.4. Cargas Naturales.

Isómero *trans*.

	BLYP	B3LYP	BP86	BPW91	MP2
Ca	-0.77	-0.77	-0.80	-0.77	-0.74
C	0.64	0.60	0.64	0.69	0.85
O	-0.60	-0.63	-0.60	-0.63	-0.74
N	-0.64	-0.66	-0.65	-0.67	-0.75
Cb	-0.49	-0.49	-0.53	-0.49	-0.42
Ha(NH)	0.41	0.42	0.42	0.42	0.42

Isómero *cis*.

	BLYP	B3LYP	BP86	BPW91	MP2
Ca	-0.78	-0.79	-0.82	-0.79	-0.75
C	0.65	0.69	0.65	0.69	0.85
O	-0.59	-0.62	-0.59	-0.62	-0.73
N	-0.65	-0.67	-0.66	-0.68	-0.76
Cb	-0.49	-0.49	-0.53	-0.49	-0.42
Ha(NH)	0.41	0.42	0.43	0.43	0.43

Tabla 6.5. Índices de enlace Wiberg.

Isómero <i>cis</i>	BLYP	B3LYP	MP2	BPW91	BP86
C-N	1.18	1.17	1.14	1.17	1.18
C=O	1.69	1.69	1.65	1.69	1.69
C-Ca	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99
N-Cb	0.98	0.98	0.97	0.98	0.97
N-H	0.79	0.78	0.78	0.78	0.78
Ca-Hg	0.91	0.91	0.92	0.91	0.91
Ca-Ha	0.92	0.91	0.92	0.91	0.91
Ca-Hg-	0.92	0.92	0.93	0.92	0.91
Cb-Ha	0.93	0.93	0.94	0.93	0.92
Cb-Hg	0.93	0.93	0.94	0.93	0.92
Cb-Hg-	0.92	0.92	0.93	0.92	0.91
Isómero <i>trans</i> .	BLYP	B3LYP	MP2	BPW91	BP86
C-N	1.19	1.19	1.16	1.19	1.19
C=O	1.68	1.67	1.62	1.67	1.67
C-Ca	0.99	0.99	1.00	0.99	0.99
N-Cb	0.98	0.97	0.96	0.97	0.98
N-H	0.80	0.80	0.80	0.80	0.79
Ca-Hg	0.91	0.91	0.92	0.91	0.90
Ca-Ha	0.93	0.93	0.94	0.93	0.93
Ca-Hg-	0.91	0.91	0.92	0.91	0.90
Cb-Ha	0.90	0.91	0.92	0.90	0.90
Cb-Hg	0.93	0.93	0.94	0.93	0.92
Cb-Hg-	0.93	0.93	0.94	0.93	0.92

II A. Corrimientos Químicos ^1H y ^{13}C de la NMA.

El análisis estructural de proteínas mediante RMN de 2D y 3D se basó en una correlación de corrimientos químicos²¹¹ *versus* los corrimientos químicos conocidos de aminoácidos. Como en el caso de las frecuencias vibracionales, los corrimientos isotópicos inducidos también son de origen vibracional.^{212b,c} La magnitud de los corrimientos químicos isotópicos inducidos ($\Delta\delta$) es dependiente de un número de factores, por ejemplo: la naturaleza del isótopo involucrado, la conformación, la hibridación, los sustituyentes, asociación por puentes de hidrógeno, etc. Recientemente se han efectuado cálculos *ab initio* de moléculas pequeñas, pero la concordancia

entre el cálculo y el experimento no es satisfactoria. Sin embargo, avances recientes en química cuántica, especialmente en estudios TFD^{206,213} y el desarrollo de la Teoría de Perturbación de Funcionales de la Densidad en la suma sobre todos los estados (SOS-DFTPT, por sus siglas en inglés),⁸⁰ impactaron significativamente en el cálculo de corrimientos químicos. En el presente estudio se calcularon los corrimientos químicos de péptidos en tres residuos mediante esta Teoría,⁸⁰ implementada en el programa deMon-KS modificado, como se definió en el Capítulo 1. Los corrimientos químicos (δ) calculados para los protones metílicos de la NMA para las geometrías calculadas en los niveles BLYP, B3LYP, MP2 BP91 y BP86, están en el intervalo de 1.8 a 1.9 ppm y 2.2 ppm, respectivamente, para los protones C-metilo y N-metilo, los cuales están en buena concordancia con los valores experimentales derivados de estudios de RMN informados recientemente por Ludwig *et al.*^{212a} De forma similar se comportan los corrimientos químicos (δ) de los carbonos. El carbono C-metilo y el átomo de carbono en el N-metilo están en el intervalo de 25.8 a 26.7 ppm. Los cuales experimentalmente están en el intervalo de 25.51 y 22.39, respectivamente, según lo informado por Jiao *et al.*²¹⁴ El δ del carbonilo es de 171.7 ppm, que es muy similar al valor experimental $\delta = 170$ ppm²¹⁴ (Tabla 6.6).

Tabla 6.6. Constantes de acoplamiento y corrimientos químicos en RMN.

Isómero *trans*

	BLYP	δ	B3LYP	δ	MP2	δ	BP86	δ
Hg(Ca)	29.1	1.9	29.4	1.9	29.5	1.9	29.2	1.8
Ca	153.6	23.8	155.6	23.5	156.5	23.9	152.6	24.3
Hg-(Ca)	29.1	1.9	29.4	1.9	29.5	1.9	29.2	1.8
Ha(Ca)	29.7	1.3	30.0	1.3	30.1	1.3	29.8	1.2
C	5.3	172.1	9.1	170.0	7.8	172.6	4.2	172.7
O	-65.2		-54.7		-56.9		-73.1	
N	124.6		130.4		130.1		122.1	
Cb	150.7	26.7	153.3	25.8	154.4	26.0	150.2	26.7
Ha(NH)	26.0	5.0	26.3	5.0	26.3	5.1	26.0	5.0
Hg-(Cb)	28.8	2.2	29.1	2.2	29.2	2.2	28.8	2.2

Tabla 6.6. (Continuación).

Hc(Cb)	26.7	4.3	26.9	4.4	26.9	4.5	26.5	4.5
Hg(Cb)	28.8	2.2	29.1	2.2	29.2	2.2	28.8	2.2
TMS(H)	31.0	0.0	31.3	0.0	31.4	0.0	31.0	0.0
TMS \odot	177.4	0.0	179.1	0.0	180.4	0.0	176.9	0.0

Isómero *cis*.

	BLPY	δ	B3LYP	δ	MP2	δ	BP86	δ
Hg(Ca)	29.1	1.9	29.3	2.0	29.5	1.9	29.1	1.9
Ca	155.5	21.9	157.4	21.7	157.4	23.0	154.7	22.2
Ha(Ca)	29.3	1.7	29.5	1.8	29.7	1.7	29.3	1.7
Hg-(Ca)	29.1	1.9	29.3	2.0	29.6	1.8	29.1	1.9
C	1.9	175.5	5.6	173.5	0.4	180.0	0.1	176.8
O	-97.9		-86.2		-112.3		-114.6	
N	134.9		141.4		138.3		133.3	
Ha(NH)	26.7	4.3	26.9	4.4	27.0	4.4	26.6	4.4
Cb	130.6	46.8	132.5	46.6	131.8	48.6	129.5	47.4
Hc(Cb)	29.6	1.4	29.8	1.5	30.2	1.2	29.7	1.3
Hg(Cb)	29.5	1.5	29.7	1.6	29.9	1.5	29.4	1.6
Hg-(Cb)	29.5	1.5	29.7	1.6	29.9	1.5	29.4	1.6
TMS(H)	31.0	0.0	31.3	0.0	31.4	0.0	31.0	0.0
TMS \odot	177.4	0.0	179.1	0.0	180.4	0.0	176.9	0.0

El propósito principal aquí es investigar la dependencia conformacional de los corrimientos químicos y sus fluctuaciones con factores del medio ambiente.

II B. Frecuencias Vibracionales de la NMA y Efectos Isotópicos sobre las Frecuencias Vibracionales.

Se hace una comparación entre las frecuencias vibracionales calculadas y las experimentales^{200r} de los isómeros *trans* y *cis* de la NMA con la finalidad de asignar el espectro correspondiente. Wang *et al.*²¹⁵ informaron una asignación muy detallada de las vibraciones del isómero *trans*-NMA. Aquí se compararon las frecuencias calculadas con las del isómero *trans* informadas por Chen *et al.*²¹⁶ También se usó como referencia el estudio de Miyazawa, Shimanouchi y

Mizushima en 1956,²¹⁷ un clásico en el campo, que provee el entendimiento fundamental de los modos de vibración de un péptido. Cabe señalar que las frecuencias vibracionales a nivel BPW91/6-31G(*d,p*) informadas aquí, no están escaladas. La incorporación de este factor (aunque haría más similares los valores) permite tener una mejor idea del desempeño de los programas disponibles.

II C. Frecuencias vibracionales del isómero *trans*-NMA.

En la Tabla 6.7 se presenta una comparación entre las frecuencias vibracionales de la NMA calculadas y los valores experimentales obtenidos por Ataka *et al.*^{200f}

Tabla 6.7. Frecuencias de NMA de los isómeros *cis* y *trans*.

Isómero <i>trans</i>			Isómero <i>cis</i>		
Asignación	Exptl ^a	Calc.	Asignación	Exptl	Calc.
Amida A	3498	3576	Amida A	3458	3544
asym. N-CH ₃		3098	asym. C-CH ₃		3122
asym. C-CH ₃		3087	asym. N-CH ₃		3080
asym. C-CH ₃	3008	3081	asym. C-CH ₃		3059
asym. N-CH ₃	2973	3031	asym. N-CH ₃		3038
sym. C-CH ₃	2958	2996	sym. C-CH ₃		2990
sym. N-CH ₃	2915	2972	sym. N-CH ₃		2948
Amida I	1707	1736	Amida I		1741
Amida II	1511	1522	Amida II	1485	1493
C-CH ₃ AD	1446	1472	N-CH ₃ AD	1454	1465
N-CH ₃ SD	1432	1464	C-CH ₃ SD	1432	1458
C-CH ₃ SD	1419	1455	C-CH ₃ AD		1448
					1430
N-CH ₃ AD		1442	N-CH ₃ B		1421
N-C-H SB	1370	1394	C-H S B	1387	1361
C-C-H SB		1361	Amida III	1325	1308
N-CH ₃ Bond	1266	1231	N-CH ₃ S		1161
N-CH ₃ R en el plano	1168	1134	CH ₃ NH B		1111
N-CH ₃ R fuera del plano	1089	1121	N-CH ₃ S	1075	1063
C-CH ₃ S	1037	1087	C-CH ₃ B		1014
C-CH ₃ R fuera del plano		1016			

a. Ataka et al., 1984, ref.200f

Aquí se han utilizado las asignaciones de las frecuencias vibracionales de la NMA de Ataka *et al.*,^{200f} en donde se reconoce que podría haber ambigüedades y por tanto, también son posibles otras asignaciones alternativas. La región amídica, contiene las frecuencias de alargamiento y acortamiento del enlace N-H y son generalmente bandas muy anchas en el espectro de IR. Sin embargo, la frecuencia experimental observada para la amida A que es de 3498 cm^{-1} no está muy alejada del valor calculado de 3576 cm^{-1} . La frecuencia calculada de la amida A en 3576 cm^{-1} es típica de la vibración de alargamiento y acortamiento libre del enlace N-H que no se comprime por puentes de hidrógeno, como se esperaría en condiciones inertes asumidas en los cálculos teóricos. Se observa una diferencia similar entre la frecuencia de alargamiento y acortamiento asimétrica C-CH₃ en 3008 cm^{-1} (exp) y el cuádruplete calculado en 3098 cm^{-1} , 3087 cm^{-1} , 3081 cm^{-1} y 3031 cm^{-1} , respectivamente. Se observa el modo amida I de la NMA (principalmente de alargamiento y acortamiento C=O)^{200f} en 1707 cm^{-1} y el calculado está en 1736 cm^{-1} . El modo amida I aparece generalmente a campos altos en la NMA pura, mientras que en solución acuosa aparece a campos bajos, debido a puentes de hidrógeno, pero, tales contracciones se consideraron en estos cálculos. El alargamiento del modo amida II que se observa experimentalmente en 1511 cm^{-1} es muy similar a la frecuencia calculada en 1522 cm^{-1} . Las frecuencias mencionadas arriba también están en concordancia con los cálculos de las vibraciones normales efectuados por Chen *et al.*²¹⁶ La región de $1400\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ contiene un cuádruplete, el cual contrasta con el triplete observado experimentalmente en esta región. El modo tipo abanico observado experimentalmente en el enlace C-CH de la NMA pura, aparece en 1370 cm^{-1} a la mitad de la señal doble que se calculó. El modo tipo abanico observado experimentalmente en 1266 cm^{-1} de N-CH₃ está en una frecuencia más alta que la calculada en 1231 cm^{-1} . El modo experimental N-CH₃ que oscila en el plano en 1168 cm^{-1} difiere del doblete calculado en 1134 y 1121 cm^{-1} . El modo experimental N-

CH₃ que oscila fuera del plano en 1089 cm⁻¹ es bastante parecido a la frecuencia calculada en 1087 cm⁻¹. El modo de alargamiento y acortamiento observado experimentalmente para el enlace C-CH₃ en 1037 cm⁻¹ difiere del valor calculado por $\Delta\nu=50$ cm⁻¹.

Aunque hay similitudes marcadas en la región de 800-1000 cm⁻¹, en los modos < 800 cm⁻¹, hay algunas diferencias entre las frecuencias calculadas y las experimentales. Sin embargo, también se observan algunas discrepancias entre las frecuencias experimentales y las calculadas en la región $\nu < 1000$ cm⁻¹. Los modos Amida VI y Amida VII calculados en 428 y 279 cm⁻¹, respectivamente concuerdan bastante bien con las experimentales (435 y 276 cm⁻¹, respectivamente) encontradas en el espectro de dispersión inelástica de neutrón (INS, por sus siglas en inglés) en la NMA.²¹⁸ La banda en 165 cm⁻¹ calculada con anterioridad mediante la misma técnica,²¹⁸ concuerda con un modo muy fuerte de amida VIII en 164 cm⁻¹. El espectro de IR lejano de la NMA es muy difícil de registrar por lo que los modos de vibración en esta región se pueden obtener mejor por experimentos INS.²¹⁸

II D Frecuencias vibracionales del isómero *cis*-NMA.

En la Tabla 6.7 se enlistan las frecuencias vibracionales del isómero *cis*-NMA y se comparan con las frecuencias experimentales.^{200f} El modo amida A observado experimentalmente en 3458 cm⁻¹ no se puede reproducir correctamente por los cálculos. Sin embargo, experimentalmente se observa un triplete en la región de 1300-1400 cm⁻¹ y a partir de los cálculos se reproduce en buena medida el doblete observado experimentalmente. El modo de alargamiento y acortamiento del N-CH₃ en 1075 cm⁻¹ observado experimentalmente es razonablemente similar a la frecuencia calculada en 1063 cm⁻¹. Sin embargo, en la región de $\nu < 1000$ cm⁻¹ se observan discrepancias entre las frecuencias calculadas y experimentales.

II E. Efectos Isotópicos en la Frecuencias Vibracionales del isómero *trans*-NMA.

Ahora se establece de manera general que los efectos isotópicos son vibraciones de origen, la energía vibracional de punto cero más baja del isotopómero más pesado y la curva potencial de alargamiento y acortamiento de la inarmonicidad del enlace resulta deberse en promedio a que la separación internuclear es más corta en el isotopómero más pesado, lo cual resulta en un cambio en la frecuencia vibracional (ν), y también en la magnitud del corrimiento químico (δ). En la literatura²¹⁸⁻²²⁰ hay muy pocos informes de los efectos isotópicos en los modos vibracionales de amida. En la Tabla 6.8 se presentan las frecuencias calculadas de los isómeros *trans* y *cis* de la NMA con todos los átomos de hidrógeno reemplazados por deuterio (D₇), ¹⁵N, ¹³C y ¹³C en el grupo C=O. Las frecuencias de alargamiento y acortamiento originadas por D, NH, CH se influenciaron significativamente en comparación con las frecuencias que se presentan en la Tabla 6.7, como era de esperarse.

Tabla 6.8. Análisis de las frecuencias vibracionales de los isómeros *cis* y *trans* a nivel BPW91/6-31G(*d,p*).

Isómero <i>trans</i>				Isómero <i>cis</i>			
d ₇	¹⁵ N	per ¹³ C	¹³ C-O	d ₇	¹⁵ N	per ¹³ C	¹³ C-O
2594	3589	3597	3597	2569	3500	3508	3508
2271	3118	3107	3118	2290	3091	3080	3091
2262	3106	3095	3106	2261	3049	3038	3049
2261	3102	3090	3102	2241	3028	3018	3028
2226	3057	3046	3057	2220	3008	2999	3008
2132	3010	3006	3010	2129	2960	2957	2960
2112	2987	2983	2987	2104	2919	2914	2919
1679	1735	1690	1691	1679	1695	1654	1655
1389	1583	1588	1588	1355	1475	1476	1476
1138	1557	1554	1557	1197	1451	1449	1451
1084	1545	1541	1545	1085	1442	1440	1442
1051	1538	1537	1541	1058	1432	1426	1430
1040	1526	1524	1526	1044	1414	1411	1415
1030	1486	1477	1485	1039	1389	1394	1399
1028	1454	1442	1453	1026	1346	1330	1341

Tabla 6.8. (Continuación).

990	1283	1262	1266	1018	1291	1272	1275
975	1196	1190	1197	970	1135	1136	1148
898	1189	1189	1196	869	1098	1092	1100
872	1113	1107	1121	853	1047	1037	1048
854	1085	1070	1078	841	1003	986	994
762	1020	1004	1015	751	944	936	943
709	858	863	869	690	766	755	769
538	657	647	647	507	603	599	600
517	613	602	614	497	542	534	540
362	510	508	508	412	497	491	493
316	432	427	433	368	448	448	450
242	320	320	320	235	272	266	272
144	306	301	306	120	138	139	139
76	291	291	291	90	117	118	118
64	198	198	201	68	94	93	94

II F. Efecto Isotópico debido a la sustitución de H por D en la NMA (D₇).

Por ejemplo, la región N-H de la amida A en el isómero *trans*-NMA perdeuterado está completamente fuera de la región de 3400-3500 cm⁻¹ (véase Tabla 6.8, columna 2). Mirkin y Krimm^{199a} informaron la aniquilación total de la banda de amida II en la región de 1500-1600 cm⁻¹ mediante estudios de IR de la NMA perdeuterada en solución acuosa. Este hallazgo se corrobora en la segunda columna de la Tabla 6.8. El efecto de la deuteración completa de todos los protones en la NMA causa cambios drásticos en las frecuencias vibracionales a lo largo de todo el espectro de IR.

II G. Sustitución de ¹²C por ¹³C en la NMA.

La sustitución por ¹³C en el átomo de carbono del carbonilo causa un cambio de frecuencia, $\Delta\nu \sim 46\text{cm}^{-1}$, en el modo amida I, el cual consiste principalmente de vibraciones de alargamiento y acortamiento del C=O (véase Tabla 6.8, columna 4). Halverson *et al.* en 1991²¹⁹ realizaron estudios IR-TF (IR con Transformada de Fourier) encontrando desplazamientos $\Delta\nu$ en el

intervalo de 35-40 cm^{-1} para el modo vibracional amida I del $^{13}\text{C}=\text{O}$ en fragmentos peptídicos sintéticos. Esto también es consistente con la magnitud del corrimiento químico inducido por el isótopo ($\Delta\nu$), esperado para un alargamiento de A-B localizado según la siguiente ecuación:

$$\nu_{\text{AB}} = 1/2\pi(k/\mu)^{1/2}$$

Donde ν_{AB} es la frecuencia de absorción para el alargamiento y acortamiento AB, k es la constante de fuerza para el alargamiento y acortamiento de A-B, μ es la masa reducida: $MA + MB$, donde las M es la masa del átomo. Por consiguiente en el nivel de cálculo BPW91/6-31G(*d,p*), el $\Delta\nu$ del $^{13}\text{C}=\text{O}$ aparece generalmente en el intervalo del $\Delta\nu$ observado experimentalmente, para la frecuencia de alargamiento y acortamiento del enlace $^{13}\text{C}=\text{O}$. La sustitución del carbono del carbonilo por ^{13}C causa un interesante desplazamiento a campos altos del modo amida II de 1522 cm^{-1} (columna 3, Tabla 6.7) a 1588 cm^{-1} (columna 4, Tabla 6.8), $\Delta\nu = 66 \text{ cm}^{-1}$ lo que significa que los desplazamientos $\Delta\nu$ pueden estar relacionados como se esperaría para osciladores acoplados. Un modo similar se observa en el modo de la deformación del ángulo de enlace que involucra al átomo de nitrógeno. La sustitución completa de ^{13}C en todos los átomos de carbono de la NMA (Tabla 6.8, columna 3) causa cambios significativos en las frecuencias vibracionales. Toda la discusión en este trabajo compete exclusivamente al isómero *trans*. Por que es el que se pudo comparar con datos experimentales. Sin embargo, en la Tabla 6.8, también se presentan los valores para el isómero *cis*.

II H. Sustitución de ^{14}N por ^{15}N en la NMA.

En contraste, el modo amida I, i. e. frecuencia de alargamiento y acortamiento C=O se afecta ligeramente por sustitución de ^{15}N en la NMA, 1736 cm^{-1} en la NMA normal mientras que en la NMA con ^{15}N , el modo amida I se observa en 1735 cm^{-1} (véase Tabla 6.8, columna 2). La diferencia de 1 cm^{-1} que se observa es consistente con la de 2 cm^{-1} que informaron recientemente Haris *et al.* en 1992²²⁰ en dos proteínas etiquetadas con ^{15}N . En un contraste notable, el modo amida II el cual ocurre en la NMA normal en 1522 cm^{-1} (Tabla 6.7, columna 3) se desplaza a campos altos por $\Delta\nu = 61\text{ cm}^{-1}$ y este desplazamiento grande se observó en dos proteínas etiquetadas con ^{15}N .²²⁰

Conclusiones

Los corrimientos químicos calculados están en excelente concordancia con los valores observados experimentalmente, los cuales contrastan con los recientes métodos de orbitales atómicos encaminados a resolver el problema del origen (GIAO).²²¹ De manera similar, las frecuencias vibracionales calculadas usando el funcional no local de gradiente corregido BPW91/6-31G(*d,p*), (siempre sin escalamiento), están en excelente concordancia con los valores experimentales y son además bastante promisorios para su aplicación en di- y tripéptidos.

La Teoría de Funcionales de la Densidad emerge como una herramienta poderosa en la determinación de la estructura molecular y se puede usar para probar conformaciones peptídicas, barreras torsionales, corrimientos químicos, frecuencias vibracionales, polarizabilidades y otras propiedades, las cuales son de importancia crucial para la biología estructural de las proteínas.

Referencias

1. Armit, J. W.; Robinson, R. T. *J. Chem. Soc.* **1925**, 127, 4604.
2. Hammett, L. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 96. Johnson, C. D. *The Hammett Equation*. Cambridge University Press: Cambridge, **1980**.
3. Taft R. W. *J. Chem. Soc.* **1957**, 79, 1045. Taft, R. W. *J. Phys. Chem.* **1960**, 64, 1805.
4. Sachse, H. *Berichte*, **1890**, 23, 1363. Sachse, H. *Z. Phys. Chem.* **1892**, 10, 203.
5. Barton, D. H. R., *Experientia*, **1950**, 6, 316.
6. Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*, Wiley: New York, **1965**.
7. Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*. Pergamon Press: New York, **1983**.
8. Bohlmann, F. *Angew. Chem.* **1957**, 69, 641. Bohlmann, F. *Chem. Ber.* **1958**, 91, 2157.
9. Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 4540. Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8447.
10. Anet, F. A. L.; Kopelevich, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 595.
11. Perlin A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 262.
12. Perlin, A. S.; *Pure Appl. Chem.* **1978**, 50, 1401. Rao, V. S.; Perlin, A. S. *Carbohydr. Res.* **1981**, 92, 141.
13. Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, 68, 1051.
14. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 5796.
15. Perlin, A. S.; Casu, B. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 2921.
16. (a) Bock, K.; Wiebe, L. *Acta Chem. Scand.* **1973**, 27, 2676. Véase también: (b) Rao, V. S. *Can. J. Chem.* **1982**, 60, 1067. (c) Hansen, P. E. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spec.* **1981**, 14, 175.
17. David, S. In *Anomeric Effect: Origin and Consequences*; Szarek, W. A., Horton, D., Eds.; American Chemical Society Symposium Series: Washington, DC, 1979. Ver también: Fraser, R. R.; Bresse, M. *Can J. Chem.* **1983**, 61, 576.
18. Recientemente se propuso que los efectos estereoelectrónicos sobre constantes de acoplamiento C-H a un enlace, se denominen como "Efectos Perlin".

19. Se tienen pruebas espectroscópicas recientes para la hiperconjugación en el estado basal neutro, que han sido obtenidas de constantes de acoplamiento a un enlace $^1J_{CC}$: Lambert, J. B.; Singer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10246.
20. Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 932.
21. Brown, H. C. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 432.
22. Los argumentos en contra del ión no clásico están resumidos en: Brown H. C. *The Nonclassical Ion Problem*; Plenum: New York, 1977. (Este libro incluye refutaciones hechas por Schleyer).
23. Brown, H. C. *Pure Appl. Chem.* **1982**, *54*, 1783.
24. Bielmann, R.; Fuso, F.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 312.
25. Flury, P.; Grob, C. A.; Wang, G. Y.; Lennartz, H-W; Roth, W. R. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 1017.
26. Para evidencias en contra del impedimento estérico como la única causa de este efecto, véase Menger, F. M.; Perinis, M.; Jerkunica, J. M.; Glass, L. E., *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 1503.
27. Lenoir, D.; Apeloig, Y.; Arad, D.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 661.
28. Bartlett, J. *Nonclassical Ions*; Benjamin W. A.: New York, 1965.
29. Barkhash, Y. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *116/117*, 1-265.
30. Kirmse, M. *Top. Curr. Chem.* **1979**, *80*, 125-311., pp. 196-288.
31. McManus, A.; Pittman, S. in *McManus Organic Reactive Intermediates*; Academic Press: New York, **1973**, pp. 302-321.
32. Bethell, B.; *Gold Carbonium Ions*; Academic Press: New York, **1967**; pp. 222-282.
33. Prakash, D.; Iyer, R. *Rev. Chem. Intermed.* **1988**, *9*, 65.
- 34. Kirmse, M. *Acc. Chem. Res.* **1986**, *19*, 36.
35. Winstein S.; Trifan, D.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1147, 1154; Winstein, S.; Clippinger; Howe; Vogelfanger *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 376.
36. Grob, C. A. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 426. Véase también referencia 7.
37. Walling, C. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 448.
38. Arnett, E. M.; Hofelich, F.; Schriver, H. *Rect. Intermed.* Wiley and Sons. New York, **1985**, *3*, 189-226, pp. 193-202.
39. Arnett, E. M.; Petro, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 522.

40. Albano, C.; Wold, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1980**, 2, 1447.
41. Wilcox, C. F.; Tuszyński, W. *J. Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3119.
42. Kirmse, M.; Siegfried, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 36.
43. Creary, A.; Geiger, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7123.
44. Chang, L.; le Noble, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 810.
45. Kirmse, M.; Brandt, O. *Chem. Ber.* **1984**, 117, 2510.
46. Wilcox, N.; Brungardt, G. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3403.
47. Lajunen, N. *Acc. Chem. Res.* **1985**, 18, 254.
48. Sharma, R.; Sen Sharma, T.; Hiraoka, S.; Kebarle, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 3747.
49. Servis, T.; Domenick, P.; Forsyth, R.; Pan, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7263.
50. Dewar, H.; Haddon, F.; Komornicki, J.; Rzepa, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 377.
51. Lambert, J. B.; Mark, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 2501.
52. Christol, T.; Coste, R.; Pietrasanta, P.; Plénat, S.; Renard, R. *J. Chem. Soc.*, **1978**, 62.
53. Brown, H. C.; Ravindronathan, P.; Rao, V. S.; Chloupek, M.; Rei, P. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3667.
54. Brown, H. C.; Rao, V. S. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 133, 3536.
55. Brown, H. C.; Rao, V. S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2113.
56. Liu, Y.; Yen, L.; Hwang, Z. *J. Chem. Res. (S)* **1980**, 152.
57. Werstiuk, O.; Dhanoa, K.; Timmins, J. *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 2403.
58. Brown, H. C.; Chloupek, M.; Takeuchi, O. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 826.
59. Brown, H. C.; Ikegami, S.; Vander, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1165.
60. Nickon, S.; Swartz, L.; Sainsbury, W.; Toth, S. *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 3736.
61. Brown, H. C. *Top. Curr. Chem.* **1979**, 80, 1.
62. Olah, G. A.; Prakash, S.; Saunders, M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 440.
63. Bushell, R.; Wilder, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5721.
64. Schleyer, P. v. R.; Chandrasekhar, J. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 225.
65. Schleyer, P. v. R.; Sieber, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, No. 11
66. Laube, T. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 399.
67. Huber, R.; Vasella, A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1990.

68. Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and related stereoelectronic effects at oxygen*; Springer Verlag: Berlin, 1983.
69. Winstein S.; Trifan D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2953; Véase también referencia 35.
70. Biemann, R.; Fuso, F.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 312.
71. Wubbels, G. G.; Halverson, A. M.; Oxman, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4849.
72. Fritsch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Robb, M. A.; Head-Gordon, M.; Replogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. Gaussian 92/DFT, Revision G; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, **1993**.
73. Gaussian 94, Revision B.3, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. González, and J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA, **1995**.
74. Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 11623. Becke, A. D. *J. Phys. Chem.* **1993**, *98*, 1372, 5648.
75. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev.* **1988**, *B37*, 785. Miehlich, B.; Savin, A. Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200.
76. Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* **1980**, *58*, 1200.
77. Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Eriksson, L. A.; Salahub, D. R. in *Modern Density Functional Theory. A Toll for Chemistry*; Seminario, J. M.; Poltzer, P. (Eds.) Elsevier, Amsterdam **1995**.
78. Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Salahub, D. R. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 91.
79. Malkina, O. L.; Salahub, D. R.; Malkin, V. G.; *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 8793.
80. Malkin, V. G.; Malkina, O. L.; Casida, M. E.; Salahub, O. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5898.
81. Kutzelnigg, W.; Fleischer, U.; Schindler, M. in *NMR-Basic Principles and Progress*, Springer-Verlag, Heidelberg, vol. 33, **1990**, p. 165.
82. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules: A Quantum Theory*. Oxford Univ. Press, Oxford, **1990**.

83. Schreiner, P. R.; Severance, D. L.; Jorgensen, W. L.; Schleyer, P. v. R.; Schaefer, H. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2663.
84. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019.
85. Weiner, H. y Sneen, R. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 287.
86. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*, CRC Press: Boca Ratón, **1995**; sección 7.3.
87. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796.
88. Cuevas, G.; Juaristi, E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7545.
89. Juaristi, E.; Valenzuela, B.A.; Valle, L.; McPhail, A.T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3026.
90. Juaristi, E.; Valle, L.; Valenzuela, B.A.; Aguilar, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2000.
91. Juaristi, E.; Valle, L.; Mora-Uzeta, C.; Valenzuela, B.A.; Joseph-Nathan, P.; Fredrich, M.F. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5038.
92. Juaristi, E.; Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1313.
93. Schleyer, P.V.R.; Jemmis, E.D.; Spitznagle, G.W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6369.
94. Mikolajczyk, R.; *M. Purex Appl. Chem.* **1987**, *59*, 983.
95. (a) Mikolajczyk, M.; Balczewski, P.; Wroblewski, K.; Karolak-Wojciehowska, J.; Miller, A.; Wieczorek, M.W.; Antipin, M.Y.; Struchkov, Y.T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4885. (b) Mikolajczyk, M.; Graczyk, P.; Wierczorek, M.W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1672. (c) Graczyk, P.; Mikolajczyk, M.; Plass, M.; Kole, A., *J. Mol. Struct.*, **1997**, *416*, 179.
96. Juaristi, E.; Aguilar, M.A., *J. Org. Chem.*, **1995**, *56*, 5919.
97. Bader, R.F.W.; Carroll, M.T.; Cheeseman, J.R.; Chang, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7968.
98. (a) Bader, R.F.W.; Essen, H. *J. Chem. Phys.* **1984**, *80*, 1943. (b) Bader, R. F. W.; *J. Phys. Chem. A.* **1998**, *102*, 7314.
99. (a) Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 692. (b) Cuevas, G.; *Tesis Doctoral*, CINVESTAV **1993**.
100. (a) Ciolowski, J.; Mixon, S. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4382. (b) Ciolowski, J.; Mixon, S. T.; Edwards, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1083. (c) Ciolowski, J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5177. (d) Ciolowski, J.; *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5496.
101. Kremer, D.; Kraka, E. *Croat. Chem. Acta* **1984**, *57*, 1265.

102. Bader, R. F. W.; Tal, Y.; Anderson, S. G.; Nguyen-Dang, T. T. *Isr. J. Chem.* **1989**, *19*, 3234.
103. Buchanan, G. W.; Webb, V. L. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4519.
104. Reeves, R.E.; *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 1499. Jeffrey, G.A.; Yates, J.H.; *Carbohydr. Res.* **1981**, *96*, 205.
105. Steinlich, H.; Camarda, L.; Vasella, A.; *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 378.
106. Redlich, H.; Lenfers, J. B.; Thormählen, S.; *Synthesis* **1992**, 1112.
107. Perron, F.; Albizati, K.F.; *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1617.
108. Lemieux, R. U.; Fraser-Raid, B. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1460.
109. Juaristi, E.; *Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis*; Wiley: New York, **1991**.
110. Booth, G. H.; Dixon, J. M. y Readshaw, S. A., *Tet.* **1992**, *48*, 6151.
111. Miyashita, M.; Yashikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3772.
112. Srinivasan, R.; Srikrishnan, T. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 1009.
113. Anet, F. A. L.; Anet, R. In "*Dynamic Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*", Jackman, L. M.; Cotton, F. A.; Eds. Academic Press: New York, **1975**, Capitulo 14.
114. Anet, F. A. L.; Basus, U. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4424.
115. Meiboom, S.; Hewitt, R. C.; Luz, Z. *J. Chem. Phys.* **1977**, *66*, 4041.
116. Bixon, M.; Litson, S. *Tetrahedron* **1967**, *23*, 769.
117. Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7036.
118. Allinger, N. L.; Hirsch, J. A.; Miller, M. A.; Tyminski, J. J.; Van Catledge, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1199.
119. Anet, F. A. L.; Krane, J. *Tetrahedron Lett*, **1973**, 4029.
120. Dunitz, J. D. In "*Perspectives In Structural Chemistry*", Vol. 11, Dunitz, J. D.; Ibers, J. A., Eds. Wiley: New York, **1968**, pp. 1-70.
121. Groth, P. *Acta Chem. Scand.* **1965**, *19*, 1497.
122. Srikrishnan, T.; Srinivasan, R.; Zand, R. *J. Cryst. Mol. Struct.* **1971**, *1*, 199.
123. Edmond, J. V.; Romers, C. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 2693.
124. Miller, R. W.; McPhail, A. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1979**, *11*, 1527.
125. Anet, F. A. L.; Degen, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1390.

126. Dale, J.; Ekeland, T.; Krane, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1389.
127. Dale, J.; Ekeland, T. *Acta Chem. Scand.*, **1973**, *27*, 1519.
128. Warren, B. E.; Burwell, J. T. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 6.
129. Abrahams, S. C. *Acta Crystallogr.* **1955**, *8*, 661.
130. Sands, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1395.
131. Watanabe, Y. *Acta Crystallogr., Sect. B.* **1974**, *1330*, 1396.
132. Coppens, P.; Yang, Y. W.; Blessing, R. H.; Cooper, W. F.; Lawsen, F. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 760.
133. Boschi, R.; Schmidt, W. *Inorg. Nucl. Chem. Lett.* **1973**, *9*, 643.
134. Kao, J.; Allinger, N. L. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 35.
135. Johnson, S. M.; Paul, I. C. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 177.
136. Johnson, S. M.; Maier, L. A.; Paul, I. C. *J. Chem. Soc. Sect. B.* **1970**, 1603.
137. Olmstead, M. M.; Williams, K. A.; Musker, W. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5567.
138. Doi, J. T.; Kessler, R. M.; de Leeuw, D. L.; Olmstead, M. M.; Musker, W. K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3707.
139. Anet, F. A. L.; Ghiaci, M. *J. Org. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 1224.
140. Cuevas, G.; Juaristi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7545.
141. Burford, M.; Parks, M.; Bakshi, T. M.; Cameron, T. S. *Angew. Chem. Int. De. Engl.* **1994**, *33*, 1267.
142. Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4540.
143. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*, C. R. C. Press, Boca Ratón Fl. **1994**.
144. Eliel, E. L.; S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. Wiley. New York **1994**, pp. 766.
145. Caserio, M. C.; Shih, P.; Fisher, C. L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5517.
146. Dräger, M. *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 2601.
147. Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 893.
148. Beiglér-Ködmig, F. W.; Bader, R. F. W.; Tang, T. H. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 317.
149. Bader, R. F. W. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 9.

150. Verma, A.K., Lee, C.Y., Habtemariam, S., Harvey, A., Jindal, D.P., *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, *29*, 331-338.
151. Badger, G.M., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Academic Press, New York, **1961**.
152. Beugelmans, R., Benadjila-Iguertsira, L., Chastanet, J., Negron, G., Roussi, G., *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 725.
153. (a) Madrid, G., "Reacciones de cicloadición 1,3 dipolares sobre alquilbencenos". Tesis profesional. Universidad Autónoma del Estado de México. Facultad de Química. Toluca, México (1995). (b) Guillermo Negrón, Moisés Romero, Gustavo Madrid, Aidec Fuentes, Raymundo Cruz, *Revista de la Sociedad Química de México*, **1999**.
154. Lown, W.J. "Azomethine Ylides. Methods of Generation, Characterization and Properties of Azomethine Ylides", en "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry". Padwa, A., editor. "General Heterocyclic Chemistry Series". Vol 1. Taylor, E.C., Weissberger, A., editors. Wiley Interscience, New York, **1984**, p. 653.
155. Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 565, 599.
156. Huisgen, R.; Scheer, W.; Szeimies, G.; Huber, H. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 397.
157. Heine, H.W.; Kapur, B.L.; Mitch, C.S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1173.
158. Padwa, A.; Woolhouse, A. D., "Aziridines, Azirines and Fused Ring Derivatives", en "Comprehensive Heterocyclic Chemistry, The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds", Katritzky, A. R.; Rees, C. W. editores. Vol. 7, Parte 5, "Small and Large Rings". Lwowski, W., 1a. Ed. Pergamon Press, Ltd. Oxford, **1984**.
159. Bottini, A.; Roberts, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 5126; **1957**, *79*, 1462; **1958**, *80*, 5703.
160. Loewenstein, M.; Neumer, T.; Roberts, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3599.
161. Batterham, T.J. *NMR Spectra of Simple Heterocycles*, Wiley, New York, **1973**.
162. Kincaid, N.; Henriques, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1474.
163. Clark, D.T. en "International Symposium on Quantum Aspects of Heterocyclic Compounds in Chemistry and Biochemistry." E.D. Bergmann, ed. Israel Academy of Science and Humanities, Jerusalem, **1970**, p. 238.
164. Rauk, A.; Allen, L. C.; Mislow, K. *Angew. Chem. Internat. Edit. Engl.*, **1970**, *9/6*, 400.

165. Anet, F.A.L.; Osyany, J.M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 352.
166. Rauk, A.; Allen, L.C.; Mislow, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1970**, *9*, 400.
167. Felix, D.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 343.
168. Ioffe, B.V.; Koroleva, E.V. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 619.
169. Sauer, J. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2109.
170. Bigot, B.; Devaquet, A.; Sevin, A. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 97.
171. Henri-Rousseau, O.; Puyol, P.; Texier, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1980**, *9-10*, Pt. 2., 496.
172. Trozzolo, A.M.; Sarpotdar, A.S.; Leslie, T.M.; Hartless, R.L.; Minh, T. D. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.*, **1979**, *50*, 201.
173. Eremeev, A.V.; Giller, S.A. *Zhizn. Nauchn. Deyab.* **1982**, 116.
174. Beigler-Köming, F.W.; Bader, R.F.W.; Tang, T.H., *J. Comput. Chem.*, **1982**, *3*, 317.
175. Castellan, G. W., "Fisicoquímica", Versión en español de la segunda edición de "Physical Chemistry" publicada originalmente en inglés por Addison - Wesley Publishing Company Inc. (1971). Fondo Educativo Interamericano, México, D.F., **1986**.
176. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 781.
177. (a) Heeschen, J.P.; Ph. D. Thesis, University of Illinois, Urbana, Illinois (1959). (b) Gutowsky, H.S.; *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **1958**, *70*, 786.
178. Kemp, M.K.; Flygare, W.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6267.
179. Lehn, J. M., Munsch, B., Millie, Ph., Veillard, A. *Theoret. Chim. Acta*, **1969**, *13*, 313.
180. Clark, D.T., *International Symposium, Quantum Aspects of Heteroatomic Compounds in Chemistry and Biochemistry, Jerusalem (1969)*; Clark, D.T., *Theor. Chim. Acta*, **1969**, *15*, 225.
181. Bottini, A.T., Roberts, J.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 5203.
182. Brois, S.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4242.
183. Brois, S.J., *Trans. N.Y. Acad. Sci.* **1969**, *31*, 931.
184. Johnson, B.G.; González, C.A.; Gill, P.M.W.; Pople, J. A. *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *221*, 100
185. Salzner, U.; Bachrach, S.M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 237.
186. Hrorat, D.A.; Morokuma, K.; Borden, W.T., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1072.
187. Kosłowski, P.M.; Dupuis, M.; Davison, E.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 774.

188. GaussView 1.0. Carnegie Office Park, Bldg. 6, Pittsburgh, PA 15106, U.S.A. Copyright © Semichem, 1997. V (412) 279-6700 F(412) 279-2118 Web: www.gaussian.com Email: info@gaussian.com .
189. Houk, K.N.; González, J.; Li, Y.; *Acc. Chem. Res.* 1995, 28(2), 81.
190. Bader, R.F.W.; *Acc. Chem. Res.* 1975, 8, 34. Sebrenik, S.; Bader, R.F.W. *J. Chem. Phys.* 1975, 63, 3945.
191. Lambert, J.B.; Oliver, J.B. *J. Am. Chem. Soc.* 1969, 91, 7774.
192. Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. *Chemical Society Reviews*, 1998, 27, 163.
193. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* 1965, 87, 395, 2046, 2511.
194. Wagner, G. *J. Biomol. NMR*, 1993, 3, 261.
195. Noda, I.; Liu, Y.; Ozaki, Y. *J. Phys. Chem.*, 1996, 100, 8674. Y las referencias contenidas aquí.
196. (a) Axe F.; Renugopalakrishnan V.; Hagler A. T. *J. Chem. Res.*, 1998, 242. (b) Axe F.; Renugopalakrishnan V.; Hagler A. T. *J. Chem. Res.*, 1998, S 1 (c) Cuevas, G.; Renugopalakrishnan V.; Garduño-Juárez, R.; Hagler A.T. *Indian J. Chem.*, 1998, 37B, 2100.
197. (a) Yan, J.F.; Momany, F. A.; Hoffmann, R.; Scheraga, H. A. *J. Phys. Chem.*, 1970, 74, 420. (b) Govil, G. *J. Chem. Soc.* 1971, A, 386. (c) Rao, C. N. R.; Rao, K. G.; Balasubramaniam, D. *J. Chem. Soc.* 1971, A, 3077. (d) Shaw, K. N.; Reeves, L.W. *Chem. Phys. Lett.* 1971, 10, 89. (e) Momany, F. A.; McGuire, R. F.; Yan, J. F.; Scheraga, H. A. *J. Phys. Chem.* 1970, 74, 2424. (f) Ramachandran, G. N.; Lakshminarayanan, A. V.; Kolaskar, A. S. *Biochim. Biophys. Acta.* 1973, 303, 8. (g) Maigret, B.; Pullman, B.; Dreyfus, M. *J. Theoret. Biol.* 1970, 26, 321. (h) Andrews, P. R. *Biopolymers*, 1971, 10, 2253. (i) Kolaskar, A. S.; Lakshminarayanan, A. V.; Sarathy, K. P.; Sasisekharan, V., *Biopolymers*, 1975, 14, 1081. (j) Renugopalakrishnan V.; Rein, R. *Biochim. Biophys. Acta*, 1976, 434, 164. (k) Ottersen, T. *Adv. Mol. Relaxation Processes*, 1976, 9, 105. (l) Peters, D.; Peters J. *J. Mol. Struct.* 1978, 50, 133. (m) Fogarasi, G.; Pulay, P.; Torok, F. *J. Mol. Struct.* 1979, 57, 259.
198. (a) Ramani, R.; Boyd, R. *J. Int. Quantum Chem.* 1981, 8, 117. (b) Tvaroska, I.; Bystricky, S.; Malon, P.; Blaha, K., *Collec. Czechoslovak Chem. Commun.* 1982, 47, 17. (c) Jorgensen, W. L.; Swenson, c. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 569. (d) Cheam, T. C.; Krimm, S. *J. Mol.*

- Struct.* **1986**, *146*, 175. (e) Balazs, A. *J. Mol. Struct.* **1987**, *153*, 103. (f) Jorgensen, L.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4212.
199. (a) Mirkin, N. G.; Krimm, S. *J. Mol. Struct.* **1991**, *242*, 143. (b) Guo, H.; Karplus, M. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 7273. (c) Kallies, B.; Mitzner, R. *J. Chem. Soc. Perkin 2*, **1996**, 1403. (d) Serrano Andres, L.; Fulscher, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12190. (e) Sugawara, Y.; Hirakawa, A. Y.; Tsuboi, M.; Kato, S.; Morokuma, K. *J. Mol. Spectrosc.* **1996**, *115*, 21. (f) Adalsteinsson, H.; Maulitz, A. H.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7689. (g) Mirkin, N. G.; Krimm, S. *J. Mol. Struct.* **1996**, 219. (h) Han, W-G.; Suhai, S. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 3942. (i) Gao, J.; Freindorf, M. *J. Phys. Chem.* **1997**, *101*, 3182. (j) Sitkoff, D.; Case, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12262.
200. (a) Katz, J. L.; Post, B. *Acta Cryst.* **1960**, *13*, 624. (b) Jaber, M.; Guilhem, J.; Loiseleur, H. *Acta Cryst.* **1983**, *C39*, 485. (c) Marsh, R. E. *Acta Cryst.* **1983**, *C39*, 1473. (d) Barker, R. H.; Boudreaux, G. *J. Spectrochim. Acta.* **1967**, *23a*, 727. (e) Kitano, M.; Fukuyama, T.; Kughitsu, K. *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1973**, *46*, 384. (f) Ataka, S.; Takeuchi, H.; Tasumi, M. *J. Mol. Struct.* **1984**, *113*, 147. (g) Fillaux, F.; Fontaine, J. P.; Baron, M. H.; Keraley, G. J.; Tomkinson, P. *J. Chemical Phys.* **1993**, *176*, 249.
201. Pauling, C.; Corey, R. B.; Branson, H. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1951**, *37*, 205.
202. Marsh, R. E.; Donohue, J. *Adv. Protein. Chem.* **1967**, *22*, 235.
203. Ramachandran, G. N. *Biopolymers*, **1968**, *6*, 1494.
204. Winkler, F. K.; Dunitz, J. D. *J. Mol. Biol.* **1971**, *59*, 169.
205. Ferretti, V.; Bertolasi, V.; Gilli, P.; Gilli, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *97*, 13574.
206. (a) Parr, R. G. Y Yang, W. *In Density Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, New York, NY, U.S.A., **1989**. (b) Labanowski, J. A. y Andzelm J. W. *In Density Functionals Methods in Chemistry*. Springer-Verlag New York, NY, U.S.A., **1991**. (c) Zeigler, T. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 651. (d) Andzelm J. W. y Wimmer, E., *J. Chem. Phys.*, **1993**, *96*, 1280. (e) Sosa, C.; Andzelm, J.; Elkim, B. C.; Wimmer, E.; Dpbbs, K. D.; Dixon, J.A., *J. Chem. Rev.*, **1992**, *96*, 6630. (f) Becke, A. D., *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648.
207. Análisis NBO 3.1 (a) Glendening, E. D.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. J. Theoretical Chemistry Institute, Universidad de Wisconsin, Madison, WI, **1994**. (b) Reed, E.

- A.; Weinhold, F. J., *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 1736. (c) Reed, E. A.; Curtis, L. A.; Weinhold, F. J., *Chem. Rev.*, **1988**, *83*, 735.
208. (a) Moller, C.; Plesset, M. S., *Phys. Rev.*, **1934**, *46*, 618. (b) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A., *Chem. Phys. Lett.*, **1990**, *166*, 281. (c) Frisch, M. J.; Head-Gordon, M.; Pople, J. A., *Chem. Phys. Lett.*, **1988**, *153*, 503.
209. (a) Flygane, W. H. *Molecular Structure and Dynamics*. Prentice-Hall, Inc., New Jersey **1978**, p. 175. (b) Günther, H. *NMR Spectroscopy*, 2nd. Ed., Wiley: Chichester, **1995**, pp 15-18.
210. Wiberg, K. B. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1083.
211. Wuthrich, K. *NMR of Proteins and Nucleic Acids*, John Wiley & Sons, New York, NY. **1986**.
212. (a) Ludwig, R.; Weinhold, F.; Farrar, T. C. *J. Phys. Chem.*, **1997**, *101*, 8861. (b) Hansen, P. E. *Prog. NMR Spectrosc.*, **1988**, *20*, 207. (c) Berger, S. In *NMR Basic Principles and Progress*, Ed. Gunther, H., **1990**. Vol. 22, p.2.
213. Raghavachari, K., *J. Chem. Rev.*, **1984**, *81*, 1383.
214. Jiao, D. Barfield, M.; Hruby, V. *J. Magnetic Resonance Chem.*, **1993**, *31*, 75.
215. (a) Wang, Y.; Purrello, R.; Jordan, T.; Spiro, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6359. (b) Wang, Y.; Purrello, R.; Georgiou, S.; Spiro, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6368.
216. (a) Chen, X. G.; Schweitzer-Stenner, R.; Asher, S. A.; Mirkin, N. G.; Krimm, S. *J. Phys. Chem.*, **1995**, *99*, 3074. (b) Chen, X. G.; Asher, S. A.; Schweitzer-Stenner, R.; Mirkin, N. G.; Krimm, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2884.
217. Miyazawa, T.; Schimanouchi, T.; Mizushima, S. I. *J. Chem. Phys.*, **1956**, *24*, 408.
218. Hubner, W.; Mantsch, H. H.; Casal, H. L. *Appl. Spectrosc.*, **1990**, *44*, 732.
219. Halverson, K. J.; Sucholeiki, I.; Ashburn, T. T.; Lansbury, P. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6701.
220. Haris, P. I.; Robillard, G. T.; van Dijk, A. A.; Chapman, D. *Biochemistry*, **1992**, *31*, 6279.
221. (a) Gauss, J. *J. Chem. Phys. Lett.*, **1992**, *191*, 614. (b) Gauss, J. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *99*, 3629.