

00582  
7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

POSGRADO EN CIENCIAS QUIMICAS

ESTUDIO TEORICO DEL ORIGEN DE LAS BARRERAS  
ROTACIONALES EN ETANOS 1,2-DISUSTITUIDOS Y  
DEL EFECTO ANOMERICO EN 2,4-PENTANOANOS  
Y 1,3-DIHETEROCICLOHEXANOS

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**DOCTOR EN CIENCIAS QUIMICAS**

P R E S E N T A :

**M. en C. FERNANDO CORTES GUZMAN**

DIRECTOR: DR. GABRIEL E. CUEVAS GONZALEZ BRAVO



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.



**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**  
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado  
Presente

Me es grato informarle que el alumno **FERNANDO CORTÉS GUZMÁN**, con número de cuenta 90530430 y expediente 5951097, presentará su examen para optar por el grado de Doctor en Ciencias Químicas, quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "Estudio teórico del origen de las barreras rotacionales en etanos 1,2-disustituídos y del efecto anomérico en 2,4-pentanoanos y 1,3-diheterociclohexanos", ante el siguiente jurado:

Presidente	Dr. Manuel Fernando Rubio Arroyo	Instituto de Química, UNAM
Primer vocal	Dr. Raymundo Cruz Almanza	Instituto de Química, UNAM
Segundo vocal	Dr. Eusebio Juaristi y Cosío	CINVESTAV
Tercer vocal	Dr. Joaquín Tamariz Mascarúa	ENCB, IPN
Secretario	Dr. J. Jesús Hernández Trujillo	Facultad de Química, UNAM
Primer suplente	Dra. Ma. Eugenia Costas Basín	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Francisco Miguel Castro Martínez	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente.  
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"  
Cd. Universitaria, D.F. a 11 de enero de 2002.



**DR. RAYMUNDO CEA OLIVARES**  
Coordinador del Programa

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Interesado  
Expediente  
Sección Escolar de la División de Estudios de Posgrado, Facultad de Química

# Dedicatoria

A Dios

A mi esposa Rosy por la vida y el amor que tenemos  
y por compartir este trabajo

A mis padres y a mi hermano por los valores que hemos  
aprendido y por la familia en la que vivimos  
de la que me siento orgulloso

A Luis Fer, mi abuelo, mis tíos y primos  
por el cariño que nos une

A la familia Gómez Espinosa por el apoyo recibido

A mis amigos

# Agradecimientos

Al Dr. Gabriel E. Cuevas por la dirección de esta tesis,  
por sus consejos y por lo que he aprendido su lado.

Al Dr. Jesús Hernández por la asesoría, la paciencia,  
los seminarios y las discusiones que tanto me han servido

A mis compañeros: Karina, Lucero, Federico  
y Lupita por la ayuda y el apoyo

A José David Vazquez Cuevas por el apoyo en el area de  
computo

Al Instituto de Química por el apoyo y  
financiamiento brindado para realizar esta tesis

Al Conacyt por la beca de doctorado que me otorgó  
para realizar mis estudios

A la DGEP por la beca de doctorado que me otorgó  
para realizar mis estudios

# Índice General

## Introducción

<b>1</b>	<b>Antecedentes</b>	<b>3</b>
1.1	Barreras rotacionales	3
1.1.1	Efecto <i>gauche</i>	9
1.1.2	Preferencia conformacional de los ciclohexanos monosustituidos	10
1.1.3	Efecto anomérico	13
1.2	Métodos para el análisis de la función de onda	16
1.2.1	Teoría de átomos en moléculas	17
1.2.2	Métodos de orbitales naturales de enlace	22
<b>2</b>	<b>Objetivos y metodología</b>	<b>28</b>
2.1	Objetivos	28
2.2	Métodos computacionales	29
<b>3</b>	<b>Evaluación del efecto anomérico</b>	<b>30</b>
3.1	Resultados y discusión	33
3.2	Conclusiones	41
<b>4</b>	<b>Estudio de las barreras rotacionales</b>	<b>42</b>
4.1	Barrera rotacional del Etano	42
4.2	Dependencia de la base de la energía atómica, la deslocalización de Fermi y la fuerza de Ehrenfest	51
4.3	Barreras rotacionales en etanos 1,2-disustituidos	54
4.4	Conclusiones	62
<b>5</b>	<b>Estudio del efecto anomérico</b>	<b>65</b>
5.1	2,4-pentanoanos	65
5.2	1,3-diheterociclohexanos	76
5.3	Conclusiones	86
<b>6</b>	<b>Conclusiones Generales</b>	<b>89</b>

## Resumen

En este trabajo se presenta el estudio de algunos fenómenos conformacionales como las barreras rotacionales y su origen, la preferencia conformacional de ciclohexanoanos monosustituídos y el efecto anómérico, a partir del análisis de las propiedades moleculares y atómicas de los sistemas en estudio. En este trabajo se propone un modelo teórico para medir la contribución de la deslocalización electrónica al efecto anómérico de una molécula utilizando su propia estructura hipotética de Lewis, en el marco de los métodos de orbitales naturales de enlace, como referencia y no el ciclohexano como se hace experimentalmente. También se presenta una posible explicación del origen de las barreras rotacionales basada en la fuerza del enlace entre los átomos de carbono involucrados en la rotación. Se propone que la preferencia conformacional de ciclohexanoanos monosustituídos no se debe a las interacciones repulsivas *syn*-1,3-diaxiales sino al cambio en los enlaces del carbono que sostiene al sustituyente. Finalmente se demuestra que la deslocalización electrónica es el origen del efecto anómérico en 2,4-pentanoanos y 1,3-diheterociclohexanos. El agujero de Fermi es la propiedad que permite medir la deslocalización electrónica y la fuerza de un enlace. El agujero de Fermi es calculado en el marco de la teoría de átomos en moléculas.

## Abstract

The study of some conformational phenomena (rotational barriers and its origin, conformational preference of cyclohexanoanes and anomeric effect) is presented in this thesis, using an analysis of the molecular and atomic properties of a numbers of systems. This study proposes the determination of the electronic deslocalization contribution to the anomeric effect obtained through the determination of the energy of the hypothetical Lewis molecules, calculated with NBO methods. With this analysis, it is possible to differentiate the nature of the anomeric effect, whether of stereoelectronic or electrostatic origin. Also this thesis proposes an explanation for the origin of the rotational barriers in substituted ethane based on the strength of the carbon-carbon bond. It was found that the conformational preference of the substituted cyclohexanoanes is not determined by the 1,3-*syn* diaxial repulsive interaction but by the strength of the substituted carbon bonds. Finally, it is shown that electronic deslocalization is the origin of the anomeric effects in 2,4-pentanoanes and 1,3-diheterocyclohexanes. The Fermi hole is the property that allows to quantify the electronic deslocalization and the strength bond. The Fermi hole is calculated using the theory of atoms in molecules.



# Introducción

Aunque normalmente se considera que las fuerzas que controlan la rotación interna alrededor de un enlace sencillo son el factor más importante que determina la conformación y la reactividad de las moléculas que incluyen desde el peróxido de hidrógeno hasta polímeros y proteínas, hasta el momento estas fuerzas permanecen sin ser entendidas plenamente. Se han desarrollado modelos que explican cada fenómeno conformacional (barreras conformacionales, efecto anomérico, efecto gauche, preferencias conformacionales de ciclohexanos, etc.) de manera aislada y no hay un modelo general para abordar el análisis conformacional. Con el fin de contribuir al desarrollo de un modelo general se presenta este trabajo. En esta tesis se realiza un estudio teórico de las preferencias conformacionales en sistemas derivados del etano y en sistemas carbo y heterocíclicos con el fin de proponer modelos para racionalizar y cuantificar dichas preferencias. El estudio realizado está dividido en cuatro partes: Los capítulos uno y dos tienen carácter introductorio y de descripción de los métodos usados, el capítulo 3 aborda la evaluación del efecto anomérico. Esto se hace incorporando el concepto de contribución de la deslocalización electrónica al efecto anomérico, mediante la comparación de cada molécula con su correspondiente molécula hipotética de Lewis donde la deslocalización electrónica ha sido suprimida. De esta manera, se propone una referencia diferente al ciclohexano para evaluar al efecto anomérico. Esta evaluación se hace empleando los métodos de orbitales naturales de enlace. Este capítulo fue publicado de manera preliminar en la revista de la Sociedad Química de México<sup>1</sup> y de manera completa en el Journal of Organic Chemistry.<sup>2</sup>

En el capítulo 4 se presenta el estudio de las barreras rotacionales del etano, butano, 1,2-dicloroetano y 1,2-difluoroetano en el marco de la teoría de átomos en moléculas. Aquí se propone un modelo nuevo para racionalizar la existencia de las barreras rotacionales sustentado en las propiedades del enlace carbono-carbono. También se propone una explicación al efecto gauche basada en la energía atómica.

El objetivo del capítulo 5 es el estudio del efecto anomérico en el marco de la teoría de átomos en moléculas. En este capítulo se estudian las preferencias conformacionales del dimetoximetano, ditiometilmetano, 2-cloro-1,3-dioxano, 2-cloro-1,3-ditiano y del clorociclohexano. Se propone que la deslocalización de Fermi provee la explicación al efecto anomérico y por primera vez se incorpora en forma rigurosa una propiedad con definición física incuestionable, como el agujero de Fermi, para determinar la deslocalización electrónica al problema del efecto anomérico.

# Capítulo 1

## Antecedentes

### 1.1 Barreras rotacionales

Muchas moléculas pueden girar alrededor de uno o varios enlaces sencillos, cambiando de conformaciones estables a inestables. La rotación alrededor de un enlace sencillo es discutida en muchos textos de química orgánica como un hecho relevante de la estructura y la dinámica molecular y es comunmente atribuida a efectos estéricos.<sup>3-10</sup> Se considera que las fuerzas que controlan la rotación interna alrededor de un enlace sencillo son el factor más importante que determina la forma y la reactividad molecular, pero hasta el momento estas fuerzas permanecen sin ser atendidas y entendidas.<sup>11</sup> A pesar que se pueden identificar los átomos que constituyen una cadena polimérica y también se puede determinar su conectividad, resulta difícil predecir la manera en la cual la cadena se dispondrá en el espacio para definir la forma final de la macromolécula. Entender las fuerzas y los elementos que gobiernan este proceso resulta uno de los retos actuales de la química y la biología.<sup>12</sup>

El etano es la molécula más simple que contiene un enlace sencillo carbono-carbono, es considerada un prototipo molecular de rotaciones internas para un gran número de moléculas y es por este hecho el sistema conformacional más estudiado. La barrera rotacional del etano se presenta en el proceso durante el cual uno de los metilos de la molécula rota alrededor del enlace C - C, pasa de un conformero estable donde los enlaces C - H se encuentran alternados (ángulos diedros de 60, 180, 300) a uno inestable donde los enlaces C - H están eclipsados (ángulos diedros de 0, 120, 240). Este proceso se conoce como la barrera rotacional del etano (Figuras 1.1 y 1.2).

La existencia de una barrera rotacional en el etano fue establecida en 1936 por Kemp y Pitzer<sup>13,14</sup> con un valor aproximado de 3 kcal/mol, dato que se determinó para justificar la diferencia entre la entropía experimental y la calculada. En 1951, Pitzer revisó el método para determinar la barrera rotacional y con base en los datos que se disponían en ese momento, se obtuvo un valor de  $2.875 \pm 0.125$  kcal/mol para la barrera.<sup>15</sup> La espectroscopía de microondas no puede ser usada para encontrar la barrera rotacional por la falta de un momento dipolar en la molécula de etano, sin embargo con el uso de la espectroscopía infrarroja, Smith mostró en 1940 que

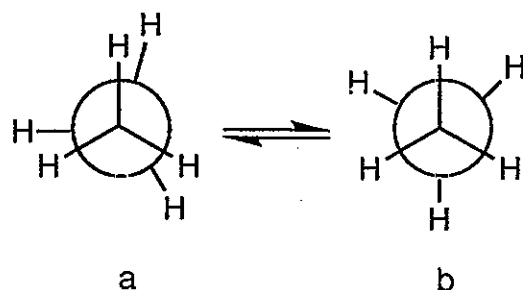


Figura 1.1: Conformeros eclipsado (a) y alternado (b) del etano

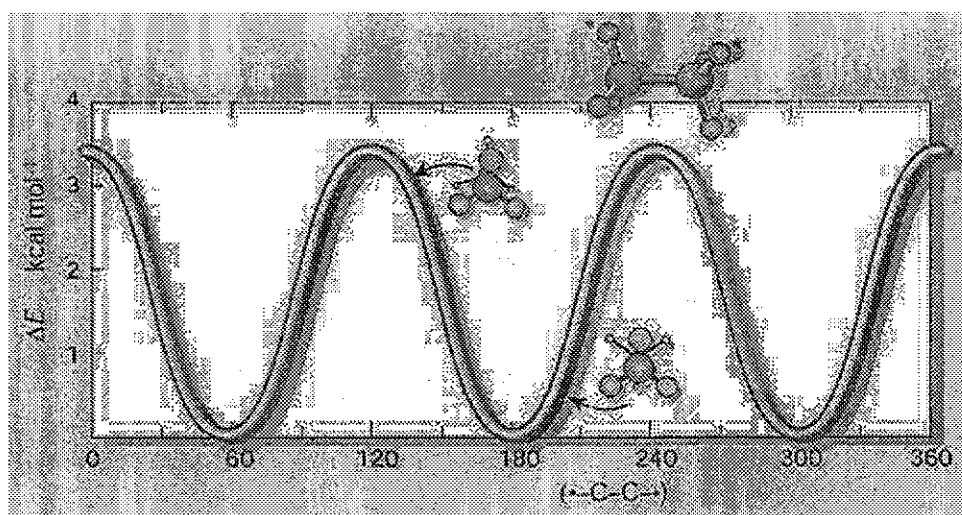


Figura 1.2: Barrera rotacional del etano

el conformero alternado es el de menor energía como se esperaba, pero no se pudo obtener el dato de la barrera rotacional ya que la transición entre los dos conformeros está prohibida según las reglas de selección del infrarrojo.<sup>16</sup> Sin embargo, Weiss y Leroi, en 1968, fueron capaces de encontrar esta transición por medio de experimentos a altas presiones, obteniendo un valor de  $2.928 \pm 0.028$  kcal/mol para la barrera rotacional del etano.<sup>17</sup> Después Hirota y su equipo lograron obtener el espectro de microondas del etano sustituido con deuterio  $\text{CH}_3\text{CHD}_2$ . De este experimento se obtuvo el valor de  $2.928 \pm 0.03$  para la barrera rotacional. El valor experimental aceptado es de 2.93 kcal/mol.<sup>18</sup>

También se ha desarrollado un intenso trabajo computacional para simular la barrera rotacional. Los primeros cálculos que se realizaron se basaron en funciones de onda de unión-valencia pero omitiendo integrales importantes y usando potenciales semiempíricos. El tipo de cálculos que se necesitan para estudiar el etano eran considerados imposibles en los años de 1930 y difíciles en los años de 1960, pero en los

años ochentas, este tema ya era asignado como proyecto en los cursos de química cuántica.<sup>19</sup> En 1963 los cálculos se completaron para el etano, usando el marco de orbitales moleculares construidos con un conjunto de base mínima tipo Slater y el resultado para la barrera fue de 3.3 kcal/mol.<sup>20</sup> Se han realizado numerosos cálculos similares obteniendo el valor para la barrera rotacional en el intervalo de 2.5-3.7 kcal/mol.<sup>21</sup> Recientemente, el grupo de Weinhold mostró la influencia del método en el cálculo de la barrera rotacional (Tabla 1.1). De esta manera se ha podido reproducir computacionalmente la barrera rotacional.<sup>22</sup>

Tabla 1.1: Influencia del método de cálculo en la predicción de la barrera rotacional del etano

Método	Barrera rotacional
HF	3.04
MP2	2.9
MP4(SDTQ)	2.81
CISD	2.79
CCSD(T)	2.79

Energía en kcal/mol. La base utilizada fue 6-311G\*(3df,2p)<sup>22</sup>

Existen diferentes explicaciones a la existencia de la barrera rotacional del etano.<sup>19</sup> La primera es atribuida a la repulsión estérica,<sup>3-10,23</sup> donde se considera que los átomos se comportan como esferas relativamente duras de volúmenes definidos. Cuando no se respetan los requerimientos de espacios dictados por el volumen de dichos átomos, se observa un aumento sustancial en la energía del sistema. Dicha tensión estérica es atribuida a las repulsiones entre átomos no enlazados y a la tensión angular que dicha repulsión provoca. De esta manera el conformero alternado se considera libre de tensión y al eclipsado inestable por la repulsión entre los átomos de hidrógeno (H-H). Este modelo se puede resumir en la frase: “dos átomos no pueden ocupar el mismo espacio al mismo tiempo”. Para Wiberg y sus colaboradores la fuente de la barrera rotacional se hace visible cuando se traza la densidad electrónica de los orbitales localizados de los enlaces C – H tanto en el conformero eclipsado como en el alternado (Figura 1.3).<sup>24</sup> De esta gráfica se observa que la repulsión entre las distribuciones de densidad electrónica es mayor en la forma eclipsada. Wiberg utiliza este mismo argumento para explicar la barrera rotacional del butano.<sup>25,26</sup>

En 1991 Reed y Weinhold estudiaron la barrera rotacional del etano en el marco del análisis de orbitales naturales de enlace (ONE), utilizando cálculos semiempíricos (INDO) y Hartree-Fock (HF/4-31G, HF/6-31G\*). Estos investigadores analizaron la deslocalización electrónica en el etano, concluyendo que las interacciones vicinales  $\sigma_{C-H} \rightarrow \sigma_{C-H}^*$  en el conformero alternado son el origen de la mayor estabilidad de este conformero, a lo que se le conoce como modelo hiperconjugativo (Figura 1.4).<sup>27</sup>

Bader cuestiona la idea de que la barrera rotacional del etano se debe a repulsiones entre los enlaces C – H en la conformación eclipsada, ya que los hidrógenos no

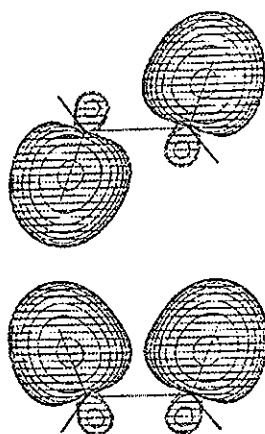


Figura 1.3: Densidad electrónica de los orbitales localizados de los enlaces C – H del etano

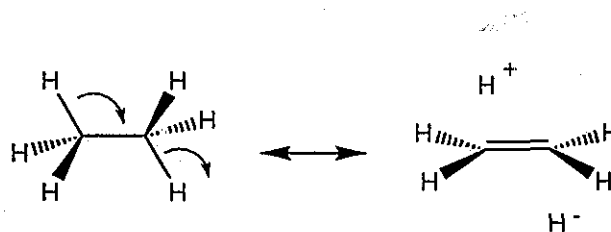


Figura 1.4: Modelo hiperconjugativo para el etano

comparten una superficie interatómica que indique una interacción directa entre los dos átomos. Bader encuentra un alargamiento en el enlace C – C en el conformero eclipsado por lo que la distancia entre los hidrógenos aumenta, lo que disminuye la posibilidad de interacción en los hidrógenos. Bader propone que el decremento en la energía total del sistema (conformero alternado,  $\Delta E < 0$  en la Figura 1.5) es resultado del decremento en el potencial atractivo ( $V_a = V_{ne}$ ) y un pequeño incremento en el potencial repulsivo ( $V_r = V_{nn} + V_{ee}$ ). Mientras que el incremento en la energía total (conformero eclipsado,  $\Delta E > 0$  en la Figura 1.5) es producto de un aumento en  $V_a$  y una reducción pequeña en  $V_r$ . De esta manera se observa que la barrera, que está caracterizada por un alargamiento del enlace C-C, se debe a un proceso de debilitamiento del enlace C – C, ya que el cambio en el potencial atractivo es el que domina el proceso.<sup>28,29</sup>

En 1994 Tokiwa y Ichikawa estudiaron también la energía total del etano y sus componentes, (energía cinética y potencial), durante la rotación del eje C – C en la molécula. Para lo cual, desarrollaron un método para calcular las derivadas parciales explícitas de la energía cinética con respecto al ángulo diedro. Encontraron que el cambio en la energía cinética está relacionada con el cambio en la energía del sistema, la barrera se presenta cuando se reduce la energía cinética. Este hecho se interpretó con la idea de que la restricción en el movimiento de los electrones es la causante de

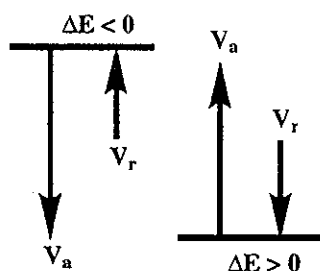


Figura 1.5: Diagrama del cambio de las contribuciones atractivas ( $V_a$ ) y repulsivas ( $V_r$ ),  $\Delta E > 0$  conformero eclipsado,  $\Delta E < 0$  conformero alternado

la barrera rotacional.<sup>30</sup>

Durante los últimos años, el grupo de Goodman y Pophristic ha publicado diversos trabajos sobre el origen de la barrera rotacional del etano. Los artículos publicados en *Nature* y otras revistas<sup>22,31,32</sup> resumen el trabajo hecho por este grupo, donde se considera la influencia de las interacciones de intercambio, electrostáticas e hiperconjugativas en la preferencia conformacional del etano en el marco de los métodos de ONE. Las interacciones hiperconjugativas involucran transferencia de electrones de un orbital ocupado a uno desocupado. Las interacciones de intercambio son producto del principio de exclusión de Pauli, que requiere que dos electrones del mismo espín no pueden ocupar la misma región del espacio. En los métodos de orbitales naturales de enlace el cambio en la energía debida al intercambio se mide por el costo de ortogonalizar los orbitales naturales de enlace no ortogonales. Por último, las interacciones electrostáticas o coulombicas comprenden la repulsión clásica entre cargas ( $E_{rep} \propto \frac{1}{R}$ ). Estos autores reportaron cálculos donde aislaron las interacciones antes mencionadas, encontrando que en ausencia de las interacciones de intercambio no hay cambio de la preferencia conformacional (Figura 1.6 izq.). El efecto de la repulsión coulombica fue analizado por medio de la rotación de la molécula en dos casos, primero con la estructura relajada y segundo con los enlaces congelados. En la Figura 1.6 (derecha) se muestra que en la molécula rígida, la repulsión aumenta en el conformero eclipsado pero la relajación cambia la tendencia. Con lo anterior Goodman y Pophristic concluyen que las interacciones electrostáticas no explican la preferencia por el conformero eclipsado. Para analizar la hiperconjugación, los autores comparan al etano con moléculas hipotéticas, una sin hiperconjugación total, otra sin hiperconjugación vecinal y una tercera sin hiperconjugación geminal. Cada una presenta una conformación preferida, que se muestran en la tabla 1.2, donde se observa que en ausencia de toda hiperconjugación se prefiere la conformación eclipsada y que la hiperconjugación vecinal es la responsable de este comportamiento. Del análisis anterior, Goodman y sus colaboradores concluyen que la hiperconjugación vecinal determina la estructura preferida por el etano. En un artículo posterior<sup>33</sup> este grupo de investigadores presenta el mismo análisis para la barrera de rotación del disilano (donde se sustituyen los carbonos del etano por átomos de silicio) que

tiene un valor de 1 kcal/mol. Las conclusiones del análisis del disilano muestran que a diferencia del etano, la barrera rotacional del disilano es originada por las interacciones electrostáticas.

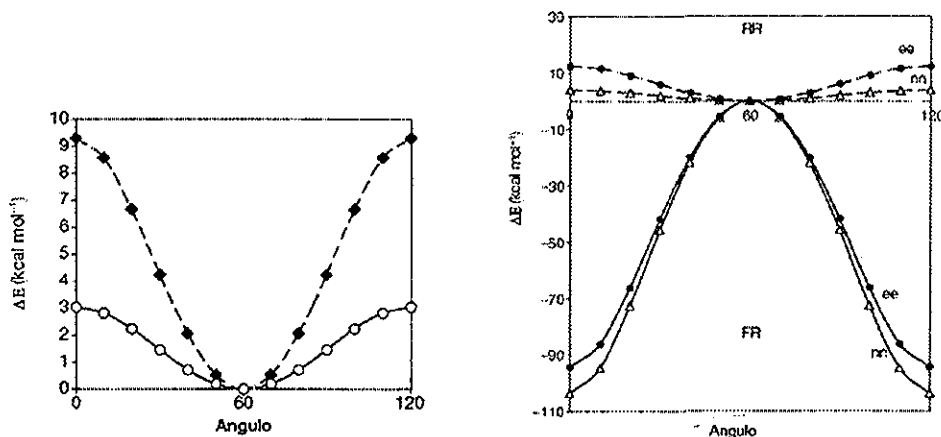


Figura 1.6: Izquierda. Dependencia del ángulo diédrico de la energía del etano (○) y de la molécula hipotética sin intercambio (◆). Derecha. Dependencia del ángulo de torsión de las interacciones repulsivas de la molécula rígida (RR) y de la molécula totalmente relajada (FR) ( $V_{ee}$ ●), ( $V_{nn}$ △)

Tabla 1.2: Influencia de la hiperconjugación en la preferencia conformacional del etano

molécula	Conformación encontrada
Etano	alternada
Etano sin hiperconjugación total	eclipsada
Etano sin hiperconjugación vecinal	eclipsada
Etano sin hiperconjugación geminal	alternada

Cuando se analiza al butano se encuentra la presencia de tres conformémeros de mínima energía (Figura 1.7 a y b) y tres barreras energéticas entre los conformémeros *anti* y *gauche*, en las dos barreras más bajas se encuentran sólo metilos e hidrógenos eclipsados (Figura 1.7c); mientras que en la restante más alta, se encuentran los metilos eclipsados (Figura 1.7a).

El valor encontrado para las barreras bajas es de 3.6 kcal/mol,<sup>34-36</sup> mientras que para la barrera más grande es de entre 4.5 a 4.9 kcal/mol.<sup>36</sup> Estos valores se encontraron por medio de experimentos espectroscópicos. La diferencia de energía entre los conformémeros *gauche* y *anti* del butano ha sido determinada varias veces, y se ha observado que este valor es dependiente de la fase en la que se hace la medición, en fase gaseosa la diferencia está en el intervalo de 0.89-0.97 kcal/mol.<sup>25,34</sup>

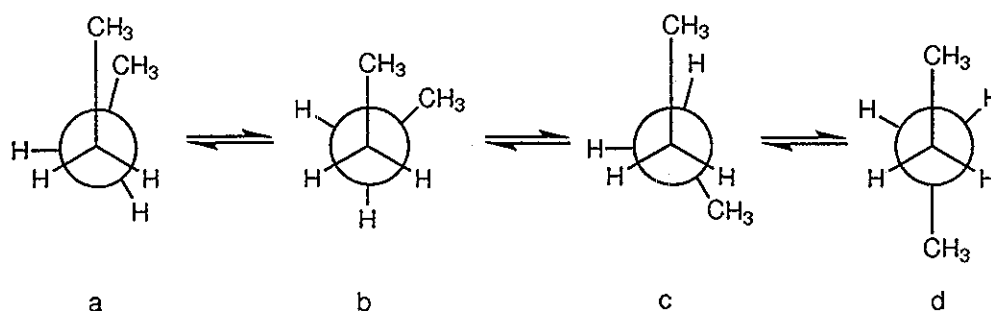


Figura 1.7: Conformeros eclipsados (a,c), *gauche*(b) y *anti*(d) del butano

Si se analiza el ángulo de torsión se encuentra que mientras en el conformero *anti* es de  $180^\circ$ , en el conformero *gauche* el ángulo es mayor de  $60^\circ$ , que es el esperado para un conformero *gauche* perfecto, este hecho se ha explicado con base en la repulsión de Van der Waals de los grupos metilo 'en el conformero *gauche*, provocando que el ángulo alrededor de  $65^\circ$  sea el que minimice la energía.<sup>37</sup> Con el fin de reproducir computacionalmente estos valores, Wiberg encontró que los modelos G2 y CBS-Q producen valores que concuerdan con los experimentales.<sup>24</sup>

Los compuestos dihalogenados del tipo  $XCH_2CH_2X$  han jugado un papel importante en el estudio conformacional. Por medio de estudios Raman y de la sustitución de hidrógenos por deuterio se encontró evidencia de la presencia de varios conformeros. La diferencia en la entalpía de los conformeros *gauche* y *anti* del 1,2-dicloroetano en fase gaseosa es de entre 0.9 a 1.3 kcal/mol,<sup>34,38-44</sup> que es una diferencia mayor a la que presenta el butano, esto se atribuye a la fuerte repulsión dipolo-dipolo de los enlaces C - Cl en la conformación *gauche*.<sup>45</sup>

### 1.1.1 Efecto *gauche*

La situación del 1,2-difluoroetano es sorprendentemente diferente a su análogo con cloro, ya que este compuesto muestra preferencia por la conformación *gauche* aún en fase gaseosa, a lo que se conoce como efecto *gauche*. Este efecto se presenta en sistemas de la forma  $X - C - C - Y$  donde X y Y son átomos altamente electronegativos como el flúor o el oxígeno. Para Wolfe el efecto *gauche* se produce: "cuando pares de electrones o enlaces polares se encuentran en átomos piramidales adyacentes, y las orientaciones *syn*- o *anti*-periplanar son energéticamente desfavorables con respecto a la estructura que contiene el mayor número de interacciones *gauche*".<sup>46</sup> Juaristi y Cuevas<sup>47</sup> presentan en su libro sobre el efecto anomérico un amplio compendio de resultados experimentales y computacionales de sistemas que presentan efecto *gauche*. El difluoroetano es una molécula modelo para el efecto *gauche*. Se han realizado estudios por medio de microondas, IR, Raman, difracción electrónica, NMR, y la medida del momento dipolar y todos indican que el conformero *gauche* del 1,2-difluoroetano es más estable que el conformero *anti* en fase gaseosa. El valor



para la diferencia en entalpía de los conformeros *gauche* y *anti* es de entre 0.6 a 0.9 kcal/mol.<sup>48-51</sup> Algunas de las posibles explicaciones para este fenómeno se han dado en termino de las interacciones dipolares no favorecidas y también se ha invocado a la hiperconjugación, en donde un enlace  $\sigma_{C-H}$  buen donador adopta un arreglo antiperiplanar a un enlace  $\sigma_{C-F}^*$  buen aceptor, lo que ocasiona que los átomos electronegativos adopten un arreglo *gauche*. De esta manera, en la conformación *gauche* del 1,2-difluoroetano el enlace C – H sirve como donador al enlace aceptor C – F antiperiplanar.<sup>52</sup> (Figura 1.8). Los métodos de orbitales naturales de enlace proveen una manera de cuantificar la hiperconjugación. Recientemente Alabugin y Zedan<sup>53</sup> estudiaron la capacidad aceptora de los enlaces C – X en etanos monosustituídos utilizando métodos de orbitales naturales de enlace, encontrando que la capacidad aceptora se incrementa en el orden siguiente: C – F < C – Cl < C – Br. Según este resultado, el efecto *gauche* debería estar presente también en el 1,2-dicloroetano pero como se mencionó anteriormente, este compuesto prefiere el conformero *anti*. Este resultado contradice al modelo hiperconjugativo para el efecto *gauche* ya que la capacidad aceptora del enlace no explica los hechos experimentales.

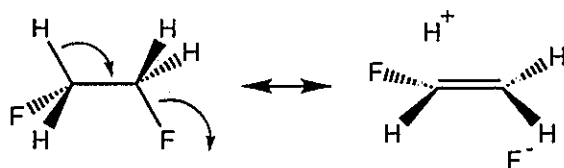


Figura 1.8: Modelo hiperconjugativo para el 1,2-difluoroetano

A diferencia de la explicación anterior donde se aduce a la estabilidad del conformero *gauche*, Wiberg explica este efecto en término de la desestabilización del conformero *anti* como resultado de la formación de enlaces curvos que disminuyen el translate y por tanto se debilita el enlace.<sup>54,55</sup> Estudios de Hedberg sobre la difracción de electrones de 1,2-dibromo y 1,2-diiodotetrafluoroetano apoyan la idea de Wiberg.<sup>56</sup>

### 1.1.2 Preferencia conformacional de los ciclohexanos monosustituídos

Después de que Le Bel y van't Hoff, en 1874, propusieron la geometría tetraédrica del carbono, Baeyer sugirió en 1884, que los cicloalcanos deben sufrir una tensión angular debida a que los ángulos de enlace C – C – C internos son diferentes a 109.2°, que es el ángulo exigido por la distribución tetraédrica esperada. Dicha tensión decrece en la serie ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y después aumenta proporcionalmente al número de miembros en el compuesto cíclico. Unos años más tarde Sachse notó que el ciclohexano puede adoptar conformaciones no planares, especialmente la llamada conformación de silla, libre de tensión angular, en la que los dos enlaces

C – H de cada carbono ocupan posiciones axiales y ecuatoriales respectivamente, como se observa en la Figura 1.9.<sup>57</sup>

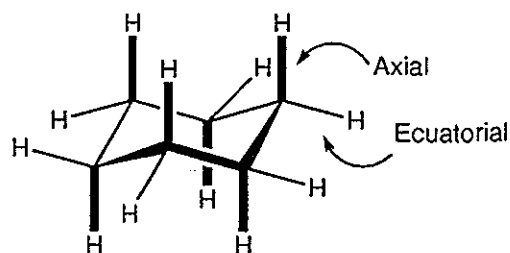


Figura 1.9: Hidrógenos axiales y ecuatoriales en el ciclohexano

En 1943, Kohlraush y Hassel demostraron experimentalmente, mediante estudios cristalográficos, la existencia de enlaces ecuatoriales y axiales en la forma de silla del ciclohexano y en 1950 Barton demostró las consecuencias fisicoquímicas que produce la disposición ecuatorial o axial de los sustituyentes en la molécula cíclicas. Por estas contribuciones Barton y Hassel recibieron el premio nobel en 1969. Además de la conformación de silla, el anillo de ciclohexano puede adoptar conformaciones de bote, bote torcido, sofá, media silla, etc. (Figura 1.10).

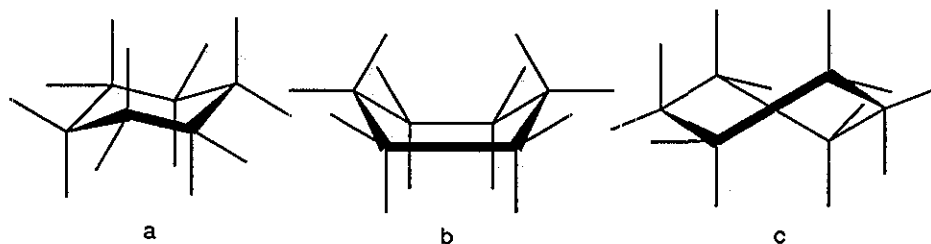


Figura 1.10: Conformaciones de silla (a), de bote (b) y de bote torcido (c)

A pesar de que las tres conformaciones están libres de tensión angular ya que conservan ángulos de enlace de alrededor de 109 grados, se encuentra que la conformación de silla es más estable que las otras dos conformaciones por 5.5 kcal/mol. Esto se ha explicado con base a que el conformero de silla evita las interacciones repulsivas de tipo van der Waals o el eclipsamiento de enlaces C – H. El ciclohexano existe en dos conformaciones de silla que se interconvierten rápidamente a temperatura ambiente. En este proceso, la forma de silla se deforma hacia la conformación de bote y bote torcido que conducen a la otra conformación de silla. De esta manera, los sustituyentes axiales ( $H_1$  de la Figura 1.11a) pasan a la posición ecuatorial y los ecuatoriales ( $H_2$  de la Figura 1.11a) a la axial.

Por medio de experimentos espectroscópicos de cada equilibrio a baja temperatura o por procedimientos termoquímicos, se puede establecer la constante de

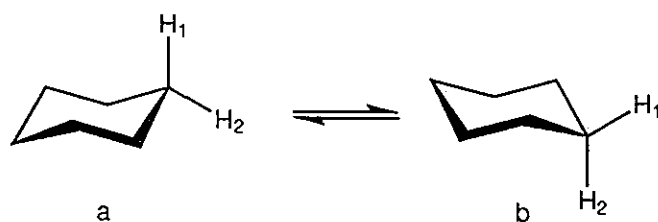


Figura 1.11: Equilibrio conformacional del ciclohexano

equilibrio y por medio de ésta se obtiene la diferencia de energía libre  $\Delta G^\circ$ . De esta manera se ha encontrado que la mayoría de los sustituyentes en el ciclohexano tienen preferencia por la conformación ecuatorial (Figura 1.12).<sup>58</sup>

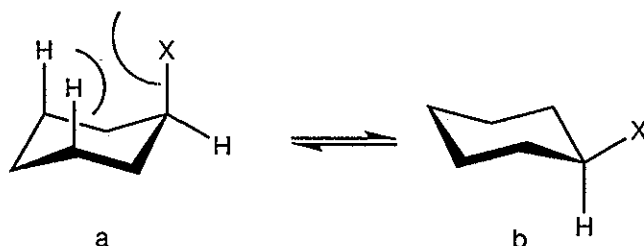


Figura 1.12: Equilibrio conformacional del ciclohexano monosustituido

Tabla 1.3: Preferencia conformacional de sustituyentes en ciclohexano

X	$-\Delta G^\circ$	X	$-\Delta G^\circ$
F	0.25	SH	1.0
Cl	0.4	CH <sub>3</sub>	1.74
Br	0.5	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1.8
I	0.4	<i>i</i> -Pr	2.1
OH	0.7	<i>t</i> -Bu	4.9
OCH <sub>3</sub>	0.8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.9
OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	0.9	CN	0.2

Energía en kcal/mol

El hecho de que el conformero ecuatorial sea más estable que el axial se ha explicado invocando al efecto estérico. La repulsión que posiblemente se presenta entre el sustituyente y los hidrógenos *syn*-axiales desestabiliza al conformero axial (Figura 1.12a). Como se puede ver en la tabla 1.3, al aumentar el volumen del sustituyente aumenta la preferencia hacia el conformero ecuatorial. Recientemente el grupo de Wiberg realizó una serie de trabajos con el fin de encontrar el origen de esta preferencia conformacional y así obtener datos más precisos sobre la diferencia

de energía entre ambos conformeros. Se analizaron compuestos como el metilciclohexano, el etilciclohexano y el *ter*butilciclohexano. Wiberg concluye que no existen evidencias de las interacciones 1,3-diaxiales y que sólo encuentra un cambio local en la geometría del carbono que sostiene al sustituyente.<sup>59,60</sup> Lo mismo ocurre cuando el estudio se enfoca en los halociclohexanos, donde además menciona que el factor electrostático es importante.<sup>61</sup>

### 1.1.3 Efecto anomérico

Otro fenómeno conformacional relevante es el efecto anomérico que se define como el exceso en la preferencia conformacional por la posición axial que muestran los sustituyentes electronegativos que se encuentran en la posición  $\alpha$  (posición anomérica) al heteroátomo que forma parte del anillo, respecto a la preferencia que muestra el mismo sustituyente en el ciclohexano.

La primera racionalización del efecto anomérico fue dada por Edward en términos electrostáticos.<sup>62</sup> El incremento en la estabilidad del grupo polar axial en la posición anomérica es atribuida a la interacción entre el dipolo del anillo generado por los electrones del heteroátomo endocíclico y el enlace polar C – X casi paralelo en el conformero ecuatorial (Figura 1.13).

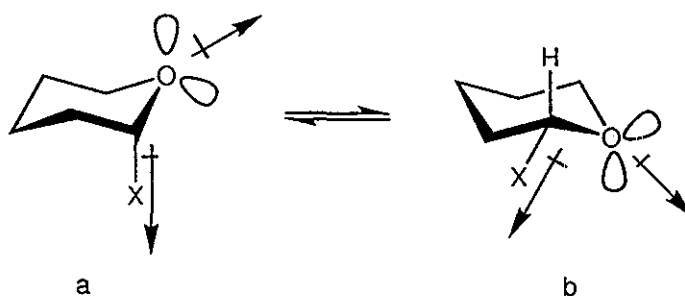
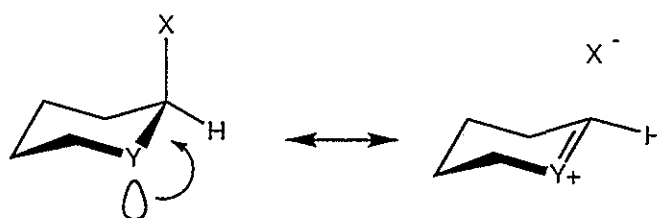


Figura 1.13: Modelo electrostático para el efecto anomérico

Con la finalidad de explicar los patrones estructurales observados experimentalmente, se propuso un segundo modelo que se apoya en la deslocalización de los pares de electrones no compartidos del heteroátomo anular (Y) en el orbital de antienlace C – X (Figura 1.14).<sup>63</sup>

Esto, en términos de Cieplak,<sup>64,65</sup> corresponde a una interacción estereoelectrónica del tipo  $n_Y \rightarrow \sigma_{C-X}^*$ . En términos de la teoría de enlace-valencia este efecto se puede representar mediante un híbrido de resonancia doble enlace-no enlace. La participación de esta interacción en el conformero axial repercute en el alargamiento del enlace C – X, en el acortamiento del enlace C – Y, el aumento del ángulo Y – C – C y en la disminución del ángulo diédrico Y – C – C – C. (Figura 1.14)

El efecto anomérico no se restringe a heterociclos. Un fragmento acíclico puede

Figura 1.14: Modelo hiperconjugativo para el efecto anomérico<sup>63</sup>

experimentar el llamado efecto anomérico generalizado. Este término es introducido para describir la preferencia conformacional *synclinal* (*gauche*) sobre el arreglo antiperiplanar en un fragmento  $R - X - A - Y$  donde A es un elemento de electronegatividad intermedia (C, P, S), Y es un elemento electronegativo, X es un átomo con pares libres de electrones y R puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (Figura 1.15).

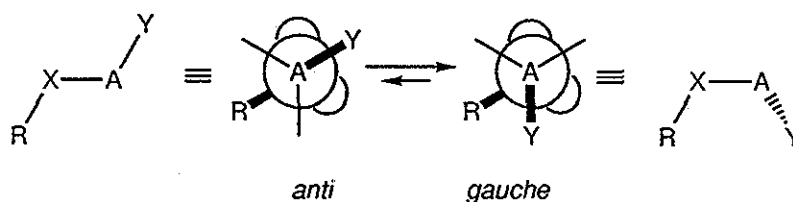
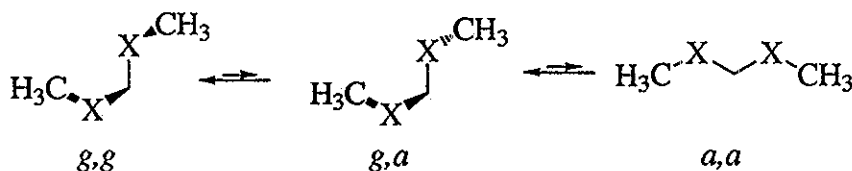


Figura 1.15: Efecto anomérico generalizado

Los compuestos tipo  $CH_2(XCH_3)_2$  son modelos para el estudio del efecto anomérico generalizado, tanto experimental como teóricamente. Este tipo de compuestos presentan 3 posibles conformeros estables, el primero donde cada grupo ( $XCH_3$ ) se encuentran *anti* (180 grados) a un grupo ( $CH_2X$ ) (*a,a*), el segundo donde uno de los grupos ( $XCH_3$ ) se encuentra en conformación *gauche* (60 grados) y el otro en *anti* (*g,a*) y el tercero donde los grupos ( $XCH_3$ ) están ambos en disposición *gauche* (*g,g*), como se muestra en la Figura 1.16.

Figura 1.16: Conformeros del  $CH_2(XCH_3)_2$ 

Se ha encontrado experimentalmente que el conformero (*g,g*) es el más estable.<sup>66</sup> Por medio de cálculos, a diferencia del pentano (donde no se presenta efecto *gauche*),

cuando se introducen heteroátomos en posición relativa 1,3, el conformero ( $g,g$ ) es el más estable. En un estado intermedio está el conformero ( $g,a$ ) y el menos estable es el conformero ( $a,a$ ).<sup>67</sup> La explicación generalizada para este fenómeno es la presencia de dos interacciones  $n_X \rightarrow \sigma_{C-X}^*$  en el conformero ( $g,g$ ), una interacción de este tipo en el conformero ( $g,a$ ) y ninguna en el conformero ( $a,a$ ). El grupo X puede ser un átomo de cualquier elemento de la grupo VI y VII de la tabla periódica (N, P, O, S, Se y Te). Se ha encontrado computacionalmente que conforme aumenta el número atómico del átomo X (y disminuye su electronegatividad), disminuye el efecto anomérico en estos fragmentos, pues disminuyen las diferencias relativas de energía entre los conformeros de interés. La explicación que se ha dado a este hecho es la menor capacidad donadora de los átomos conforme aumenta el número atómico.<sup>68</sup> También se ha aplicado la teoría de átomos en moléculas, analizando las propiedades de los puntos críticos en el laplaciano de la densidad electrónica. Estos puntos se pueden relacionar con las concentraciones de carga de no enlace (pares libre). En el conformero ( $g,g$ ) se observa una disminución en la concentración de carga (aumento de la deslocalización) con respecto al conformero ( $a,a$ ).<sup>69</sup>

## 1.2 Métodos para el análisis de la función de onda

Durante mucho tiempo, los conceptos químicos han surgido de la observación, de la percepción de la experiencia humana y ha existido una brecha entre los conceptos químicos y las teorías físicas. Hoffman en uno de sus libros menciona que a pesar de que los campos de la química y la física están tan cercanos (la división tiene fines más educativos que reales), *“hay conceptos químicos que no son reducibles a la física, o que si se reducen pierden mucho del interés que tienen. Yo pediría al lector químico que considerara ideas como la de aromaticidad, acidez y basicidad, el concepto de grupo funcional, o de efecto del sustituyente. Los límites de esos conceptos tienden a desvanecerse cuando uno trata de definirlos sin ambigüedad, pero son de una utilidad fantástica para nuestra ciencia”*.<sup>70</sup> El problema planteado por Hoffman radica en la aproximación teórica utilizada en la definición de los conceptos.

Hasta hace algún tiempo, los análisis en química cuántica se hacían sólo a partir de energías, geometrías, características de los orbitales moleculares y frecuencias. Pero se estaba lejos de acercarse a los conceptos útiles en la química experimental. Surge entonces la pregunta: ¿existe una unión entre los conceptos químicos y la mecánica cuántica?. Encontrar esta unión es uno de los retos actuales de la química.

Existen varios métodos para obtener una solución aproximada a la ecuación de Schrödinger con el fin de predecir y entender las propiedades de algunos sistemas de interés. En la mayoría de los casos, sin embargo, los químicos están interesados en algo más que la energía, la geometría y otras propiedades que pueden ser obtenidas directamente de dichos cálculos.

Se conoce que la función de onda  $\Psi$  contiene toda la información que se puede conocer de un sistema. Desafortunadamente  $\Psi$  no puede ser analizada directamente ya que al menos se presentan dos problemas si uno quiere interpretar y entender  $\Psi$  para un sistema de partículas arbitrario. El primer problema es que  $\Psi$  es compleja y que no reside en el espacio real. Este problema se resuelve introduciendo el producto de  $\Psi$  con su complejo conjugado  $\Psi\Psi^*$  o  $|\Psi|^2$  la probabilidad de carga electrónica. El segundo problema es que  $\Psi$  se encuentra en un espacio multidimensional, donde cada electrón está descrito por cuatro coordenadas. Este problema se puede resolver integrando  $\Psi$  sobre todo el espacio, excepto el conjunto de tres coordenadas espaciales que describen a un electrón y sumando sobre todas las coordenadas de espín. Esto da como resultado una función de probabilidad de densidad, que si se multiplica por el número de electrones se obtiene la densidad electrónica  $\rho(r)$ .

Existen varios métodos para extraer información de  $\Psi$ , entre los que se encuentra la teoría de átomos en moléculas y el método de orbitales naturales de enlace. A continuación se presenta una breve presentación de ambas formas de traducir la información cuántica en información química.

### 1.2.1 Teoría de átomos en moléculas

La teoría de átomos en moléculas<sup>29</sup> (AEM) es desarrollada por el profesor Richard Bader (en la Univeridad MacMaster) y ha sido utilizada ampliamente para encontrar la explicación de varios problemas químicos. Esta teoría es una extensión de la química cuántica para un átomo en una molécula, donde la densidad electrónica es el medio para predecir las propiedades del átomo, en otras palabras, define a un átomo dentro de un molécula en el espacio real, lo que permite extraer información química a la densidad electrónica.<sup>71</sup> En la figura 1.17 se muestra la densidad electrónica del etano eclipsado, la densidad de la molécula en 3D y sobre un plano.

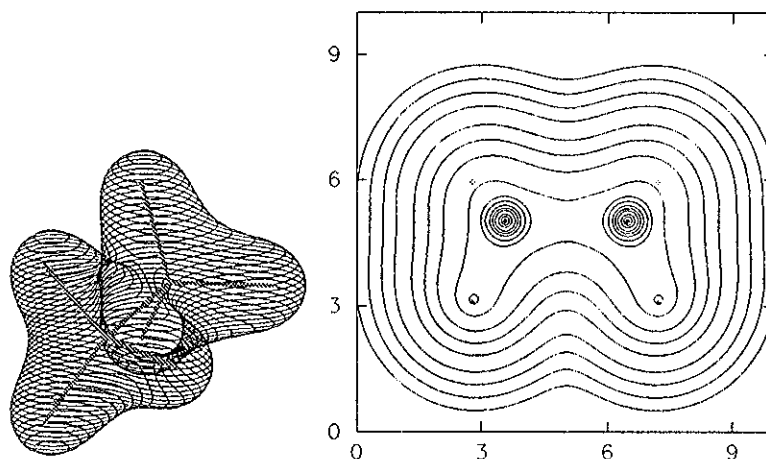


Figura 1.17: Densidad electrónica del etano eclipsado en el espacio (izquierda) y en un plano H - C - C - H (derecha).

Para extraer información a la densidad electrónica se necesita estudiar el gradiente de la densidad ( $\nabla\rho$ ) y no sólo la densidad directamente ( $\rho$ ). En la figura 1.18 se presenta el  $\nabla\rho$  del etano eclipsado en el plano que incluye a los dos átomos de carbono y a los átomos de hidrógeno.

$\nabla\rho$  como todo campo vectorial tiene dos características:

- $\nabla\rho$  apunta en la dirección en la cual crece  $\rho$ .
- $\nabla\rho$  es perpendicular en cualquier lugar a una isosuperficie de  $\rho$ .
- Al  $\nabla\rho$  se le asocian líneas de flujo que tiene su origen y fin en puntos determinados del  $\nabla\rho$ .

Las líneas de flujo del  $\nabla\rho$  no se cruzan pero se pueden encontrar puntos donde  $\nabla\rho = 0$ . Esos puntos se conocen como puntos críticos (PC).

Como la densidad electrónica es mayor en los núcleos que en sus alrededores las líneas de  $\nabla\rho$  se originan en el infinito para terminar en el núcleo. Se puede decir que las líneas del  $\nabla\rho$  son atraídas al núcleo, y es la razón por lo que se les denominan



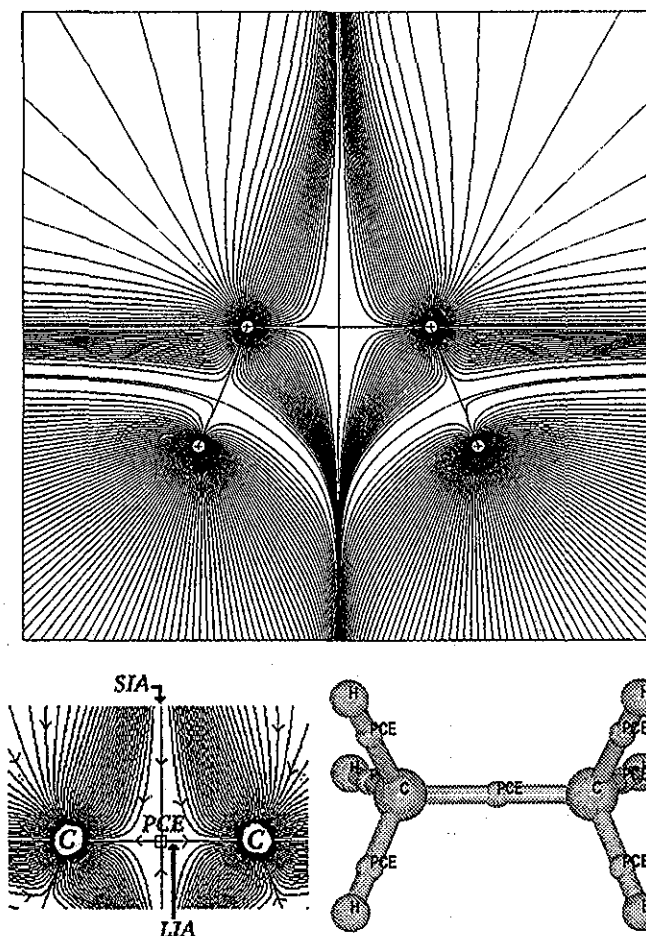


Figura 1.18:  $\nabla\rho$  del etano eclipsado en el plano H - C - C - H (arriba). Izquierda: punto crítico de enlace  $\square$  ( $\nabla\rho = 0$ ), superficie interatómica (SIA) y de interacción atómica (LIA) entre los carbonos del etano, las flechas indican la dirección de las líneas del  $\nabla\rho$ . Derecha: conectividad del etano eclipsado a través de los puntos críticos de enlace.

atractores nucleares y dominan una porción del espacio. Estas regiones dividen a las moléculas en segmentos que pueden identificarse con el concepto químico de átomo. La región dominada por el núcleo se conoce como contenedor atómico. Lo anterior se observa en la figura 1.18. Con lo anterior se puede definir al átomo como: "La unión de un atractor (núcleo) y su contenedor atómico asociado".<sup>72</sup> Cada átomo refleja las características del ambiente químico particular.

Además existe un conjunto de líneas de  $\nabla\rho$  que inician en el infinito y terminan en un PC entre dos átomos, este conjunto de líneas constituyen una superficie interatómica (SIA), también llamada superficie de flujo cero. Esta superficie se distingue de cualquier otra en que en cada punto el vector  $n$  que caracteriza a la SIA (ortogonal a la superficie) es ortogonal al  $\nabla\rho$  para cada punto en la SIA, en otras palabras no hay líneas del  $\nabla\rho$  que crucen la SIA, como los muestra la ecuación 1.1.

$$\nabla\rho(r) \cdot n(r) = 0 \quad \forall r \in S(r) \quad (1.1)$$

De esta manera el átomo está contenido en una región ( $\Omega$ ) definida por la SIA. Un átomo es un fragmento de la molécula, un sistema abierto en el espacio real contenido por la SIA, de manera que el átomo presenta una forma característica. En la figura 1.19 se presenta al átomo de carbono e hidrógeno definidos por su SIA.

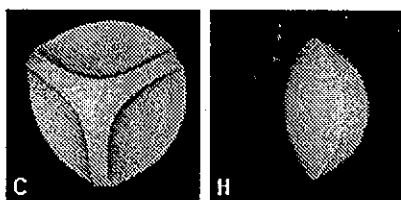


Figura 1.19: SIA del carbono e hidrógeno

Las propiedades atómicas están definidas como integrales de volumen sobre la región  $\Omega$  de los operadores mecánico-cuánticos, como el volumen atómico,  $V(\Omega)$ , la población electrónica,  $N(\Omega)$ , (ecuación 1.2) o la energía atómica.

Al sumar las propiedades atómicas, se obtienen las propiedades moleculares (por ejemplo, la población electrónica), atributo que se conoce como aditividad, que se expresa en la ecuación 1.3 para la propiedad  $A$ .<sup>73</sup> De esta manera es posible construir grupos funcionales a partir de los átomos que los constituyen.<sup>74</sup>

$$V(\Omega) = \int_{\Omega} dr; \quad N(\Omega) = \int_{\Omega} dr \rho(r) \quad (1.2)$$

$$A_{molécula} = \sum_{\Omega} A(\Omega) \quad (1.3)$$

Como se mencionó con anterioridad existen líneas del  $\nabla\rho$  que inician en el infinito y terminan en el punto crítico ( $\nabla\rho(r) = 0$ ) que se encuentra entre los núcleos, lo que constituye la SIA. Además hay líneas del  $\nabla\rho$  que se originan en este PC y terminan en los núcleos. A este punto crítico se conoce como punto crítico de enlace (PCE). (Figura 1.18 der.) La densidad en el PCE está relacionado con la fuerza del enlace. Este PCE es un punto de silla en la densidad electrónica, ya que es un máximo en la dirección de la SIA y un mínimo en la dirección de los núcleos. Las líneas que se originan en el PCE y terminan en los núcleos se conocen como líneas de interacción atómica (LIA). Las LIA se encuentran en cada par de núcleos que comparten una SIA. De esta manera, el enlace se puede definir de la siguiente manera: "Dos átomos están enlazados cuando comparten una SIA, exista un PCE y una LIA entre ellos".<sup>72</sup> Las LIA entre los átomos reproduce la conectividad encontrada experimentalmente. (Figura 1.18 izq.)

Cada característica topológica de la  $\rho(r)$ , ya sea un máximo, un mínimo o un punto de silla, está asociado con un punto crítico (PC) donde  $\nabla\rho(r_c) = 0$ . La

colección de las nueve segundas derivadas de  $\rho(r)$ , el Hessiano de la  $\rho$ , puede ser diagonalizada para producir un conjunto de valores y vectores propios asociados. Los primeros corresponden a las tres principales curvaturas de la  $\rho(r)$  en el PC, y los segundos a los ejes asociados. La curvatura, la segunda derivada de  $\rho(r)$ , es negativa en un máximo y positivo en un mínimo. La clasificación de un PC se da por dos números:

$\omega$  número de curvaturas diferentes de cero

$\sigma$  la suma algebraica de los signos de las curvaturas

La clasificación de un PC está dada por los valores  $(\omega, \sigma)$ . De esta manera existen cuatro tipos de PC (no singulares) posibles en la densidad electrónica:

- 3,-3 Todas las curvaturas de  $\rho(r)$  en el PC son negativas y por tanto  $\rho(r)$  es un máximo local en  $r_c$ . Este punto se asocia a un punto crítico de caja.
- 3,-1 Dos curvaturas son negativas y  $\rho(r)$  es un máximo en  $r_c$  en el plano definido por sus dos ejes asociados. La tercera curvatura es positiva y por tanto  $\rho(r)$  es un mínimo en el eje perpendicular a ese plano. Este punto se asocia a un punto crítico de enlace como se analizó antes.
- 3,+1 Dos curvaturas son positivas y  $\rho(r)$  es un mínimo en  $r_c$  en el plano definido por sus ejes. La curvatura restante es negativa y por lo cual  $\rho(r)$  es un máximo en  $r_c$  a lo largo del eje perpendicular a este plano. Este punto se asocia a un punto crítico de anillo.
- 3,+3 Todas las curvaturas son positivas y  $\rho(r)$  es un mínimo local en  $r_c$ . Este punto se asocia a un atractor, a un núcleo.

Cuando se analiza la topología de la densidad de una molécula es necesario encontrar todos los puntos críticos de los diferentes tipos que tiene que satisfacer la relación de Poincaré-Hopf,  $n - b + r - c = 1$ , donde  $n$  es el número de núcleos,  $b$  es el número de enlaces,  $r$  es el número de anillos y  $c$  es el número de cajas en la molécula.

Las propiedades atómicas se calculan utilizando relaciones obtenidas a partir del teorema hipervirial,<sup>75</sup>  $\langle \Psi[\hat{H}, \hat{A}]\Psi \rangle = 0$ , donde  $\hat{H}$  es el hamiltoniano y  $\hat{A}$  es un operador lineal independiente del tiempo. Si  $\hat{A}$  se sustituye por  $\hat{r} \cdot \hat{p}$  (posición y momentum) se obtiene la relación para la fuerza de Ehrenfest, que define la fuerza que actúa en cada elemento de la densidad electrónica. Si tomamos en cuenta la región  $\Omega$ , se calcula la fuerza que actúa sobre cada átomo. La expresión para la fuerza de Ehrenfest  $F(r)$  se presenta en la ecuación 1.4. La fuerza de Ehrenfest es un cantidad notable, ya que reduce todas las interacciones complejas entre el electrón en  $r$  y los demás electrones y núcleos del sistema, determinados por la función de onda de varias partículas.<sup>76,77</sup>

$$F(\Omega) = N \int_{\Omega} d\tau \int d\tau' \psi^* (-\nabla \hat{V}) \psi \quad (1.4)$$

Para que se tome en cuenta la indistinguibilidad de los electrones, como lo requiere el principio de Pauli, la función de onda para sistemas de varios electrones debe ser antisimétrica con respecto a la permutación de las coordenadas de un par de electrones. El resultado de este requerimiento de antisimetría es que dos electrones con el mismo espín no pueden ocupar el mismo punto del espacio, produciendo un efecto que se denomina agujero de Fermi. Este agujero describe la manera en la cual el electrón de referencia se esparce en el espacio, excluyendo la presencia de una cantidad igual de densidad electrónica del mismo espín. En otras palabras, cuando el electron se mueve existe una región alrededor de él donde se excluye a un electron del mismo espín. Por tanto la localización o la deslocalización de un electrón está determinado por la localización o deslocalización del agujero de Fermi. Una expresión del agujero de Fermi y la medida de su localización o deslocalización se puede obtener a partir del formalismo Hartree-Fock. El grado en el cual cierto número de electrones está localizado está dado por la fracción contenida en la región  $\Omega$ ,  $F^\alpha(\Omega, \Omega)$ . En la teoría Hartree-Fock,  $F^\alpha(\Omega, \Omega)$ , es la suma de los cuadrados de las integrales de traslape de los orbitales moleculares  $\phi_i$  y  $\phi_j$   $\alpha$  sobre la región  $\Omega$  (ecuación 1.5).<sup>78-81</sup>

$$F^\alpha(\Omega, \Omega) = - \sum_{i,j} S_{ij}^2(\Omega) \quad (1.5)$$

Para determinar la deslocalización de un electrón de la región  $\Omega$  en al región  $\Omega'$ ,  $F^\alpha(\Omega, \Omega')$ , se determina el producto del traslape sobre ambas regiones (ecuación 1.6)

$$F^\alpha(\Omega, \Omega') = - \sum_{i,j} S_{ij}^2(\Omega) S_{ij}^2(\Omega') \quad (1.6)$$

La matriz de traslape se obtiene utilizando el programa PROAIM.<sup>82</sup> El cálculo del producto de los traslapes de orbitales sobre un contenedor atómico  $S_{ij}^2(\Omega)$ , que determina la correlación de Fermi contenida en un contenedor atómico o deslocalizada en otro, se realiza usando un programa desarrollado en el grupo de investigación donde se realizó esta tesis.

Otro campo escalar que provee información química es el laplaciano de la densidad electrónica, que se define como  $\nabla^2 \rho = \frac{\partial^2 \rho}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial y^2} + \frac{\partial^2 \rho}{\partial z^2}$  y determina en dónde la densidad electrónica está localmente concentrada o disminuida. Cuando  $\nabla^2 \rho < 0$ , la densidad está localmente concentrada mientras que cuando  $\nabla^2 \rho > 0$ , está localmente disminuida. Se ha relacionado el valor del laplaciano con la clasificación del enlace covalente o iónico. Entre más negativo es  $\nabla^2 \rho$  más covalente es un enlace, y mientras más positivo es  $\nabla^2 \rho$ , el enlace se acerca a uno iónico.

Otra característica del laplaciano de la densidad es que se pueden encontrar puntos críticos (3,-3), concentraciones de carga, que se pueden identificar con los pares

libres de electrones de los heteroátomos (Lp) y las propiedades de estos puntos caracterizan a los pares libres de electrones. De esta manera se puede saber si un par libre está deslocalizado en la molécula o localizado en el heteroátomo. En la figura 1.20 se muestra el laplaciano de la densidad del agua y los puntos críticos (3,-3).

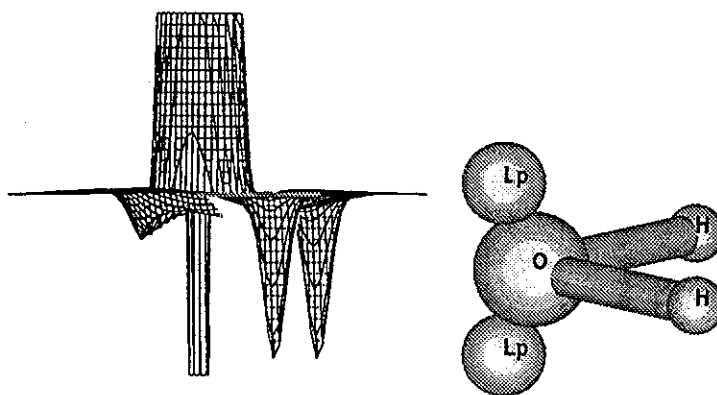
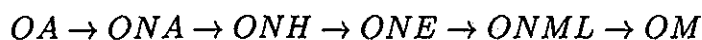


Figura 1.20: Izquierda:  $\nabla^2\rho$  del agua. Derecha: molécula del agua con los puntos críticos (3,-3) (LP).

### 1.2.2 Métodos de orbitales naturales de enlace

Los métodos de orbitales naturales de enlace (ONE, en inglés Natural Bond Orbital NBO) fueron desarrollados por Weinhold y su grupo<sup>83</sup> e implementado en un programa que puede ser acoplado a una variedad de programas de estructura electrónica como Gaussian o Gamess. Estos métodos comprenden un conjunto de algoritmos para describir funciones de onda de  $N$  electrones  $\Psi(1, 2, 3, \dots, N)$  utilizando orbitales localizados. Esta forma de describir a la función de onda permite traducir la información en términos de conceptos clásicos de la química como el enlace tipo Lewis. Los métodos se basan en la obtención de orbitales naturales atómicos (ONA), orbitales naturales híbridos (ONH) y orbitales naturales de enlace (ONE) que pueden ser asociados a la representación química de la estructura de Lewis. Cada uno de estos conjuntos de base localizados es completa y se busca que sea ortonormal, clasificados según su población electrónica (ocupación), de tal manera que se conservan los orbitales ocupados mientras que los orbitales restantes son tratados como pequeñas correcciones por técnicas perturbativas. Cada conjunto de orbitales naturales localizados puede ser considerado producto de una secuencia de transformaciones  $\hat{T}$  que permiten construir, a partir de una base de orbitales atómicos de un centro, orbitales naturales o orbitales moleculares.



La transformación inicial  $\hat{T}_{OA \rightarrow ONA}$  es generalmente no unitaria, ya que la base de orbitales atómicos son no ortogonales, pero las transformaciones restantes ( $\hat{T}_{ONA \rightarrow ONH} \dots \hat{T}_{ONML \rightarrow OM}$ ) son unitarias. Estos conjuntos de base de uncentro (ONA, ONH), de dos centros (ONE) o semilocalizados de dos centros (ONML) cons/-ti/-tu/-yen un conjunto base completo y ortonormal con un sentido químico. El paso inicial es la determinación de un conjunto óptimo de orbitales atómicos que difieren de los orbitales de los átomos aislados en dos aspectos:

1. La carga parcial efectiva de los átomos en el ambiente molecular difiere apreciablemente de los átomos libres y neutros.
2. La distribución electrónica en los centros vecinos impone nuevas condiciones en la frontera asociadas a la restricción de antisimetría de Pauli.

El antecedente de los métodos de ONE son los orbitales naturales de Löwdin, que se refieren a los orbitales  $\{\theta_K\}$  que se obtienen como funciones propias del operador de densidad reducida de primer orden  $\hat{\Gamma}$ , este operador se forma al integrar la distribución de probabilidad electrónica sobre todas las partículas menos una, de donde los orbitales propios se consideran naturales a  $\Psi$ .<sup>84</sup>

$$\hat{\Gamma}\theta_k = q_k\theta_k \quad (1.7)$$

$$\hat{\Gamma} = N \int \Phi(1, 2, 3, \dots, N)\Phi^*(1', 2, 3, \dots, N)d\tau_2, \dots, d\tau_N \quad (1.8)$$

Los valores propios  $q = \langle \theta | \hat{\Gamma} | \theta \rangle$  son la ocupación de cada orbital, que no puede ser negativa y limitada al principio de exclusión de Pauli para cada orbital atómico restringido  $0 \leq q \leq 2$ . La suma de la ocupación de cada orbital  $q$  sobre todo el conjunto completo ortonormal  $\{\theta_k\}$  da como resultado el número total de electrones  $N$ .

$$\sum_K \langle \theta_k | \hat{\Gamma} | \theta_k \rangle = \sum_k q_k = Tr\{\hat{\Gamma}\} = N \quad (1.9)$$

Con el fin de construir los orbitales naturales atómicos, se deben encontrar los orbitales de máxima ocupación para el átomo A. Para lo cual primero se encuentran los valores propios  $\tilde{\theta}_i^{(A)}$  del bloque atómico de un centro  $\hat{\Gamma}^{(A)}$  asociado con la base de orbitales atómicos del átomo A.

$$\hat{\Gamma}^{(A)}\tilde{\theta}_i^{(A)} = \tilde{q}_i^{(A)}\tilde{\theta}_i^{(A)} \quad (1.10)$$

Después de que los orbitales de máxima ocupación han sido obtenidos para cada átomo A  $\{\tilde{\theta}_i^{(A)}\}$ , es necesario restaurar la ortogonalidad completa con la siguiente transformación:

$$\hat{\vartheta}_{OWSO}\{\tilde{\theta}_i^{(A)}\} = \{\theta_i^{(A)}\} \quad (1.11)$$

Lo anterior produce los ONA (ortonormales) finales  $\theta_i^{(A)}$  que satisfacen la relación  $\langle \theta_i^{(A)} | \theta_j^{(B)} \rangle = \delta_{ij} \delta_{AB}$  para todo A,B y todo i, j. La transformación  $\hat{v}_{OWSO}$  está relacionada con la ortogonalización simétrica de Löwdin,<sup>85-87</sup> porque mantiene la máxima similitud entre cada  $\tilde{\theta}_i^{(A)}$  y su contraparte ortogonalizada  $\theta_i^{(A)}$ . Sin embargo, este grado de similitud requerido no se aplica indiscriminadamente a todos los orbitales, sino que está ponderado por un factor de ocupación  $q_i^{(A)} = \langle \tilde{\theta}_i^{(A)} | \hat{\Gamma} | \tilde{\theta}_i^{(A)} \rangle$  para favorecer los orbitales más poblados e importantes en la descripción de la distribución de densidad electrónica real. De esta manera, los orbitales con mayor ocupación preservan su forma, mientras que los de ocupación despreciable son distorsionados libre y considerablemente.

Dados los ONA finales  $\theta_i^{(A)}$ , uno puede usar la ecuación para obtener la población de un orbital de Löwdin para calcular rigurosamente las poblaciones naturales  $q_i^{(A)}$  (Los elementos diagonales del operador densidad en la base de ONA),

$$q_i^{(A)} = \langle \theta_i^{(A)} | \hat{\Gamma} | \theta_i^{(A)} \rangle \quad (1.12)$$

que pueden ser sumadas para dar el número total de electrones del átomo A ( $N_A$ ).

$$N_A = \sum_i q_i^{(A)}$$

y la carga natural  $Q_A$  del átomo A (con número atómico  $Z_A$ )

$$Q_A = Z_A - N_A \quad (1.13)$$

La población  $q_i^{(A)}$  necesariamente satisface el principio de Pauli ( $0 \leq q_i^{(A)} \leq 1$ ) y suma correctamente el número total de electrones ( $\sum_A N_A = N$ ).

Asociado a la tendencia de condensar la ocupación en los orbitales más estables, los ONA en cada centro A se separan en dos conjuntos diferentes:

1. el conjunto de base mínima natural de alta ocupación (BMN), igual en número y tipo a los orbitales de la base mínima nominal de orbitales atómicos ocupados Hartree-Fock en la configuración del estado basal.
2. el conjunto de base natural de Rydberg (BNR) de más baja ocupación, que corresponde a todos los orbitales residuales (ocupación insignificante).

Los orbitales en la BNM puede dividirse en dos grupos: core y valencia. Los primeros están prácticamente llenos y los segundos tienen la ocupación que corresponde al estado de valencia esperado. De esta manera, los ONA recobran del conjunto de base arbitrario una imagen química simple.

La imagen química idealizada de la estructura de Lewis describe los  $N/2$  pares de electrones como localizados en un centro (par libre) y en dos centros (enlace). El algoritmo de los ONE produce un conjunto óptimo de orbitales de uno y dos centros  $b_i$  que está en concordancia con el concepto de Lewis. De hecho, el algoritmo busca

la matriz de densidad para el conjunto de  $N/2$  pares libres y enlaces localizados tipo Lewis que están cerca de la doble ocupación, mientras que los orbitales poco ocupados que no son de tipo Lewis, de antienlace y de Rydberg. La estructura de la función de onda natural tipo Lewis tiene la forma  $\psi_L = \det|(b_1)^2(b_2)^2 \dots|$ , con todos los orbitales tipo Lewis doblemente ocupados y constituye un punto perturbativo inicial para describir los efectos de deslocalización electrónica en término de pequeñas desviaciones de la estructura de Lewis ideal.

El algoritmo inicia a partir de una matriz de densidad  $\hat{\Gamma}$  de los átomos A y B, construida con base en ONA que se encuentra dividida en subbloques atómicos ( $\hat{\Gamma}^{(A)}$ ) y diatómicos ( $\hat{\Gamma}^{(AB)}$ ) localizados.

$$\hat{\Gamma}^{(A)} = d_{AA} \quad (1.14)$$

$$\hat{\Gamma}^{(AB)} = \begin{pmatrix} d_{AA} & d_{AB} \\ d_{BA} & d_{BB} \end{pmatrix} \quad (1.15)$$

En cada bloque ( $\hat{\Gamma}^A$ ) de un centro se buscan los valores propios para pares libres ( $n_A, n'_A, \dots$ ) con ocupación  $\geq 1.90$  electrones. Estos orbitales de un centro se clasifican como de core (CR, ONA sin hibridación tipo core) y de pares libres de valencia (LP). Después el programa busca en el subbloque de dos centros los valores propios para enlaces ( $b_{AB}, b'_{AB}$ ) con ocupación  $\geq 1.90$  electrones. De acuerdo con la formulación de orbital-enlace de Lennard-Jones,<sup>88</sup> cada enlace tipo  $b_{AB}$  puede ser descompuesto en sus componentes atómicos híbridos normalizados ( $h_A, h_B$ ) y sus coeficientes de polarización ( $c_A, c_B$ ):

$$b_{AB} = c_A h_A + c_B h_B \quad (1.16)$$

Cada uno de los componentes híbridos se reortogonaliza sistemáticamente (preservando la máxima similitud) para producir el conjunto ortonormal final de orbitales naturales híbridos (ONH). Cuando se determina el conjunto de  $N/2$  orbitales tipo Lewis de mayor ocupación, cada  $b_{AB}$  del conjunto de Lewis es complementado por su orbital de antienlace  $b_{AB}^*$ .

$$b_{AB}^* = c_B h_A - c_A h_B \quad (1.17)$$

Finalmente la base se completa con el conjunto residual de híbridos tipo Rydberg en cada centro ( $r_A, r'_A, \dots$ ) que son elegidos ortonormales a los ONH y ordenados por su ocupación.

Para mostrar como los orbitales de antienlace de valencia contribuyen a los orbitales moleculares ocupados  $\phi_i$  y a la energía orbital  $\varepsilon_i$  en la teoría Hartree-Fock, es útil considerar un tratamiento perturbativo simple a la ecuación canónica Hartree-Fock:

$$\hat{F}\phi_i = \varepsilon_i \phi_i, \quad i = 1, 2, \dots, occ \quad (1.18)$$



Si se examina la ecuación 1.18 en la representación de la bases de ONE, la matriz de Fock  $F$  puede separarse en dos porciones, una la diagonal y otra fuera de la diagonal.

$$F^{(0)} = \text{diag} (F), \quad F^{(1)} = \text{fuera-diag} (F) \quad (1.19)$$

la primera puede servir como hamiltoniano no perturbado  $F^{(0)}$  y el segundo como perturbación  $F^{(1)}$ . Las funciones propias de  $F^{(0)}$  son los ONE tipo Lewis  $\{b_{AB}\}$  con valores propios  $\epsilon_{AB} = \langle b_{AB} | \hat{F} | b_{AB} \rangle$ . Un tratamiento perturbativo común de Rayleigh-Shrödinger de los efectos de mezclar un orbital de enlace doblemente ocupado (digamos  $\sigma_{AB}$  con energía orbital de  $\epsilon_{\sigma} = \langle \sigma_{AB} | \hat{F} | \sigma_{AB} \rangle$ ) con uno de antienlace vacío (digamos  $\sigma_{AB}^*$  con energía orbital de  $\epsilon_{\sigma^*} = \langle \sigma_{CD}^* | \hat{F} | \sigma_{CD}^* \rangle$ ) permite estimar la energía de segundo orden de estabilización por dicha interacción:

$$\Delta E_{\sigma \rightarrow \sigma^*}^{(2)} = -2 \frac{\langle \sigma_{AB} | \hat{F} | \sigma_{CD}^* \rangle^2}{\epsilon_{\sigma^*} - \epsilon_{\sigma}} \quad (1.20)$$

Esta interacción tipo donador-aceptor (estabilización de 2 electrones) se esquematiza en la figura 1.21.

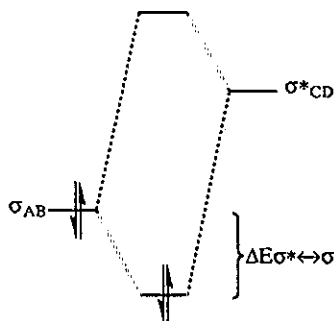


Figura 1.21: interacción tipo donador-aceptor

Hay que notar que la interacción hiperconjugativa atractiva  $\sigma_{AB} \rightarrow \sigma_{CD}^*$  usualmente se opone a la interacción estérica repulsiva  $\sigma_{AB} \rightarrow \sigma_{CD}$  en la misma región espacial, por lo que el cambio neto de energía involucra la competencia entre ambos términos. Las transformaciones ya descritas permiten obtener una herramienta para analizar varias propiedades moleculares o sus componentes de la energía en términos de enlaces localizados. Adicionalmente, al análisis perturbativo de segundo orden, es posible llevar a cabo un análisis energético de funciones de onda de un determinante con la eliminación de ciertos orbitales (o interacciones de estos orbitales con otros) y el cálculo de la energía SCF aproximada para este sistema hipotético en la que ciertos orbitales o interacciones están ausentes. El cambio de energía resultante es:

$$\Delta E = E_{\text{completo}} - E_{\text{ausentes}} \quad (1.21)$$

y mide la pérdida de estabilización (aumento de energía de  $E_{\text{ausentes}}$  con respecto a  $E_{\text{completo}}$  asociada a la eliminación de interacciones u orbitales). La reoptimización

de la geometría con respecto a  $E_{ausentes}$  puede determinar las consecuencias estructurales de la ausencia de dichas interacciones. A través de eliminaciones selectivas y reoptimizaciones, es posible identificar el origen electrónico de un efecto estructural específico en término de los elementos de una matriz de Fock de ONE. Las propiedades de la matriz de Fock en términos de orbitales naturales se han discutido y revisado ampliamente con anterioridad.<sup>89</sup> Si  $E_{ausentes}$  representa la eliminación de una sola interacción  $\sigma \rightarrow \sigma^*$  de ONE,  $\Delta E$  puede ser comparado directamente con  $\Delta E_{\sigma \rightarrow \sigma^*}^{(2)}$ . Sin embargo para múltiples eliminaciones,  $\Delta E$  incorpora efectos de ordenes mayores que son ignorados en la estimación de segundo orden. En el caso limite, se pueden eliminar todos los orbitales aceptores que no son del tipo Lewis para evaluar la energía (Eliminación tipo NOSTAR) de la función de onda  $\psi_L$  de ONE tipo Lewis doblemente ocupados que representa la estructura de Lewis idealizada. La evaluación energética del efecto de la eliminación es evaluada en un procedimiento de un sólo paso usando el operador  $\hat{F}$  para el calculo. De esta manera se pueden eliminar todas las posibles interacciones debidas a la deslocalización.

$$E_L = E_{ausentes(NOSTAR)} = \langle \psi_L | \hat{F} | \psi_L \rangle \quad (1.22)$$

Los métodos de ONE tienen como objetivo crear un puente entre el tratamiento de orbitales y los conceptos tradicionales de la química como la regla del octeto, la representación de Lewis, la hibridación, la resonancia, la hiperconjugación y otras, y han tenido una amplia aplicación a problemas químicos como en barreras rotacionales,<sup>27,90</sup> efecto anomérico<sup>1,2,89</sup> y puentes de hidrógeno.<sup>91</sup> Existen otros algoritmos en los métodos de ONE que permiten otro tipo de análisis como el análisis estérico natural, el análisis de descomposición de la energía natural y la teoría natural de resonancia (cuestionada por algunos por violar principios de la mecánica cuántica<sup>92</sup>), pero que no son aplicados en esta tesis.

## Capítulo 2

# Objetivos y metodología

### 2.1 Objetivos

Este trabajo tiene el siguiente objetivo general:

El estudio teórico de las preferencias conformacionales en derivados del etano, ciclos y heterociclos análogos al ciclohexano con el fin de proponer modelos para racionalizar y cuantificar dichas preferencias.

Para lo cual se establecieron los siguientes objetivos particulares, agrupados según la teoría utilizada para analizar la función de onda:

#### *Métodos de orbitales de enlace*

- Cuantificar el efecto anomérico a partir de la molécula hipotética de Lewis utilizando el método de orbitales naturales de enlace.
- Generar un índice que permita diferenciar entre el origen electrostático y estereoelectrónico del efecto anomérico.

#### *Teoría de átomos en moléculas*

- Proponer un modelo que explique la barrera rotacional del etano a partir de la densidad electrónica en el punto crítico de enlace, la energía atómica, la deslocalización de Fermi y la fuerza de Ehrenfest.
- Estudiar las barreras rotacionales del butano, el 1,2-dicloroetano y el 1,2-difluoroetano utilizando la metodología aplicada en el caso del etano.
- Proponer una explicación para el efecto gauche presente en el 1,2-difluoroetano.
- Con la misma metodología estudiar el efecto anomérico en el dimetoxietano, el ditiometilmetano, el 2-cloro-1,3-dioxano y el 2-cloro-1,3-ditiano.
- Estudiar el equilibrio conformacional del clorociclohexano para comparar con los heterociclos análogos del punto anterior.

- Estudiar la deslocalización de los pares libres de electrones, utilizando el laplaciano de la densidad electrónica.

## 2.2 Métodos computacionales

Para cumplir los objetivos anteriores se utilizaron diferentes metodologías, dependiendo del problema en estudio. La metodología empleada en cada sección de esta tesis es la siguiente:

### *Evaluación del efecto anomérico mediante orbitales de enlace*

Se optimizaron las geometrías moleculares de cada conformero, sin restricción alguna, utilizando el método Hartree-Fock (HF) y el funcional híbrido B3LYP<sup>93,94</sup> con la base doble  $\zeta$  6-31G(d,p) que incluye polarización en los átomos pesados y en los ligeros. Esta optimización se realizó utilizando el programa Gaussian.<sup>95</sup> El análisis de orbitales naturales se efectuó con la versión 4 del programa NBO incluida en Gaussian. La energía de las moléculas hipotéticas de Lewis se obtuvo adicionando la palabra NOSTAR (ver página 27) en la ruta de cálculo del programa NBO.

### *Estudio de las barreras rotacionales*

La moléculas de este estudio se optimizaron manteniendo congelado el ángulo diedro X - C - C - X y el resto de los parametros libres. El etano se optimizó cada cinco grados y los etanos 1,2-disustituídos cada diez grados. Los métodos utilizados para optimizar el etano fueron los HF, B3LYP y QCISD con la base 6-311++G(2d,2p), con el programa Gaussian. En el caso de los etanos 1,2-disustituídos se utilizaron los métodos HF y B3LYP y la misma base. Los puntos críticos se calcularon con el programa Extreme, y las propiedades atómicas se obtuvieron con el programa PROAIM modificado para obtener las fuerzas de Ehrenfest y la opción para obtener la matriz de traslape activada. La deslocalización de Fermi se obtuvo de la matriz de traslape con un programa desarrollado en el grupo de investigación.

### *Estudio del efecto anomérico mediante la teoría de átomos en moléculas*

Se estudiaron los conformeros estables del dimetoximetano, ditiometilmetano, clorociclohexano, 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-ditiano de la misma manera que en el capítulo anterior. El  $\nabla^2\rho$  fue estudiado con el programa Bubble. Extreme, PROAIM y Bubble pertenecen al paquete AIMPAC.<sup>82</sup>

Los cálculos se realizaron en el Instituto de Química de la UNAM en un servidor SGI Origin200, de cuatro procesadores con sistema operativo IRIX 6.12 y una computadora armada con sistema operativo LINUX RED HAT 7.0. Las gráficas se hicieron con el programa gnuplot y las moléculas se trazaron con el programa Molden.<sup>96</sup>

## Capítulo 3

### Evaluación del efecto anomérico

Los primeros intentos por determinar la magnitud del efecto anomérico (EA) se deben a Eliel y colaboradores,<sup>37</sup> y a Anderson y Sepp,<sup>97</sup> quienes propusieron una determinación experimental del EA de acuerdo con la ecuación 3.1

$$\Delta\Delta G^\circ = EA = \Delta G^\circ_{\text{heterociclo}} - \Delta G^\circ_{\text{ciclohexano}} = \Delta G^\circ_{\text{heterociclo}} - \text{valor } A \quad (3.1)$$

en donde  $\Delta G^\circ_{\text{heterociclo}}$  corresponde a la energía libre conformacional del sustituyente en el sistema heterocíclico en estudio y  $\Delta G^\circ_{\text{ciclohexano}}$  corresponde a la energía libre del ciclohexano, a cuyo valor negativo se denomina también valor  $A$  y que se considera un índice de las interacciones estéricas.<sup>98</sup> En esta aproximación se asume:

1. Que los fenómenos conformacionales tienen tres contribuciones: estérico, electrostático y estereoelectrónico.
2. Que las interacciones estéricas que sufre el sustituyente de la posición anomérica permanecen constantes al pasar del ciclohexano al sistema heterocíclico,
3. Que el ciclohexano es estereoelectrónicamente inerte (esta contribución no está presente), lo que permite concebir la idea de aislar la energía proveniente de la deslocalización electrónica, y
4. Que se suprime cualquier interacción electrostática posible, favorecida por la introducción de átomos electronegativos en el sistema anular.

Esta manera de medir el efecto anomérico ha generado serias controversias; por ejemplo, con base en la ecuación 3.1 se determinó erróneamente que el 2-carbometoxitetrahidropirano presenta un efecto anomérico inverso (un exceso en preferencia por la posición ecuatorial).<sup>99</sup> El origen de estos problemas se debe a que la introducción de los heteroátomos en el sistema anular ocasiona cambios profundos en la geometría molecular<sup>100</sup> (cambio en las longitudes de enlace, en los ángulos de valencia y en los ángulos diedros) y por lo tanto, cambios en el ambiente que experimenta el sustituyente en evaluación (Figura 3.1).

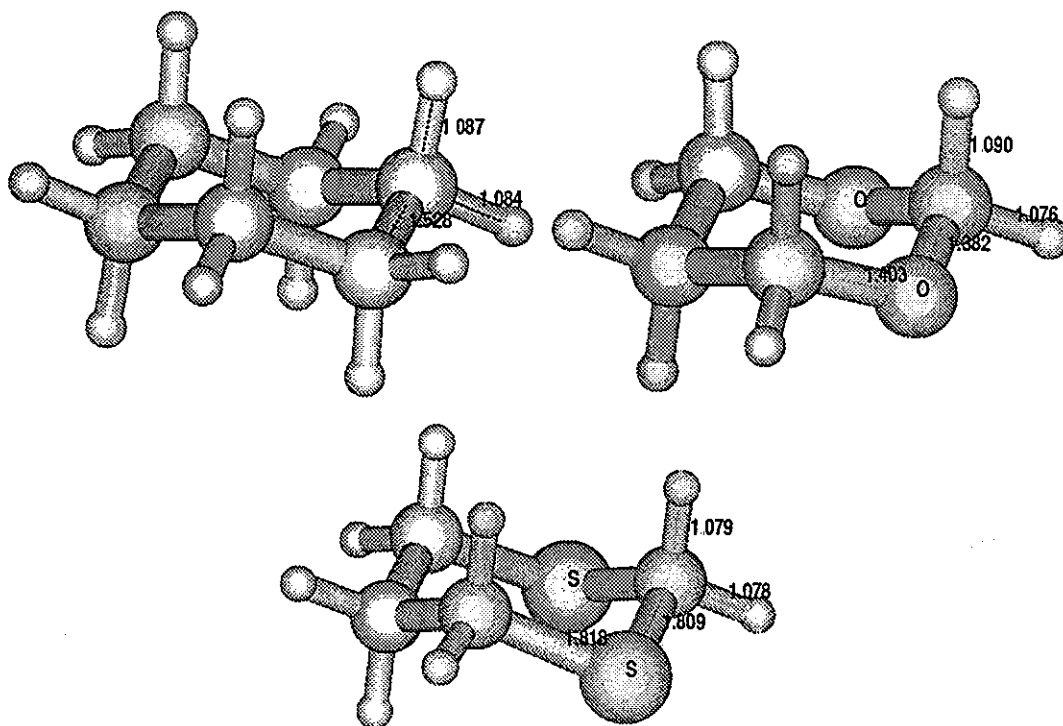


Figura 3.1: Diferencias estructurales del ciclohexano, dioxano y ditiano

Con la intención de corregir los cambios en la geometría molecular, Franck<sup>101</sup> correlacionó linealmente la energía libre conformacional de una serie de sustituyentes “electrónicamente inertes” en los que no se espera efecto anomérico (los grupos metilo, etilo, *iso*-propilo y *ter*-butilo) en el ciclohexano, con el  $\Delta G^\circ$  de ese sustituyente en el tetrahidropirano. Así se encontró que la influencia estérica del grupo metilo se incrementa 1.53 veces al ser transferido del ciclohexano al tetrahidropirano. Con esta aproximación se demostró que los grupos metilamino y dimetilamino muestran efectos anoméricos normales. El grupo *ter*-butilo tiene un valor  $A$  de 4.9 kcal/mol, mientras que cuando es sustituyente en el 1,3-ditiano, el  $\Delta G^\circ$  es de 2.72 kcal/mol. La introducción del factor de escalamiento  $\alpha = 0.6$  ( $2.72/4.9$ ) permitió corregir el valor del efecto anomérico encontrado para el 2-difenilfosfinoíl-1,3-ditiano de 3.74 kcal/mol a 2.64 kcal/mol al aplicar la ecuación 3.2.<sup>102</sup>

$$\Delta\Delta G^\circ = EA = \Delta G_{\text{heterociclo}}^\circ - \alpha\Delta G_{\text{ciclohexano}}^\circ = 1.0 - [0.6(-2.74)] = 2.64 \quad (3.2)$$

La ecuación 3.2 permite también estimar el valor de  $\Delta\Delta H^\circ$  (efecto anomérico entálpico) de 3.39 kcal/mol efectuando la corrección sobre el  $\Delta H^\circ$ , como se ha sugerido por Booth, para eliminar contribuciones entrópicas en la evaluación de las preferencias conformacionales.<sup>103-105</sup> Sin embargo, el intercambio de grupos “inertes”

del ciclohexano a otros sistemas heterocíclicos no es lineal, por lo que no puede ser generalizado y tampoco puede ser aplicado a la evaluación de efectos anoméricos en sistemas no cíclicos, en donde el efecto anomérico se manifiesta por la preferencia por el conformero *gauche* respecto al *anti*. De tal forma, nuevamente aparecen problemas de interpretación, aunque desde el punto de vista experimental, parece no haber alguna alternativa mejor. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que la incorporación de los heteroátomos ocasiona cambios electrónicos, estereoelectrónicos y electrostáticos, por lo que las contribuciones estereoelectrónicas pueden no corresponder a la diferencia indicada en la ecuación 3.2, que es la razón del empleo del ciclohexano como referencia en las ecuaciones 3.1 y 3.2. Desde el punto de vista computacional,<sup>106</sup> el efecto anomérico se ha definido como la diferencia positiva entre la energía del conformero axial (o *gauche*) y el ecuatorial (o antiperiplanar). Esta manera de medirlo, aunque simple, no mantiene el espíritu original de la definición en términos de un exceso por las preferencias axial o *gauche*. También se han efectuado cálculos del valor  $A$  mediante la introducción de potenciales estéricos átomo-átomo,<sup>107,108</sup> determinados tanto con mecánicas moleculares<sup>109,110</sup> como por métodos semiempíricos y *ab initio* aplicados al estudio de este fenómeno.<sup>111-117</sup> El análisis empleando orbitales naturales de enlace (ONE) permite una aproximación a la evaluación del efecto anomérico desde el punto de vista computacional.<sup>83,118-120</sup> El análisis ONE ha sido ampliamente utilizado para estudiar tanto funciones de onda como de densidades electrónicas obtenidas mediante cálculos *ab initio*,<sup>121</sup> empleando tanto la aproximación de Hartree-Fock como la de Kohn-Sham y sus fundamentos han sido discutidos anteriormente. Este análisis permite separar la energía molecular en dos contribuciones fundamentales, la energía total  $E_{Total}$  (donde la deslocalización está presente) y la energía de la molécula de Lewis ( $E_{Lew}$ ) correspondiente a la que tendría la molécula hipotética de Lewis, en donde la hiperconjugación está ausente, y en la que los electrones se encuentran estrictamente localizados en enlaces y en pares electrónicos no compartidos. Esto es posible ya que la matriz de Fock en la base de ONE es diagonal y los elementos fuera de la diagonal corresponden a las interacciones estereoelectrónicas, como se indicó en el capítulo de antecedentes. Haciendo cero estos elementos de matriz y efectuando un cálculo en un campo autoconsistente se obtiene la energía de la molécula hipotética. Esta información es útil para conocer la energía de deslocalización:  $E_{deloc} = E_{Total} - E_{Lew}$ . Estos conceptos fueron aplicados por Salzner y Schleyer<sup>122</sup> para estudiar varios derivados de oxanos como el hidrox-, metoxi- y fluoro-, confirmando el origen hiperconjugativo del EA en estos segmentos. Los mismos autores<sup>68</sup> investigaron el origen del EA generalizado en compuesto tipo  $CH_2(XH_2)$  ( $X = O, S, Se, Te$ ), encontrando que el EA disminuye al aumentar el número atómico, es decir con la disminución de la electronegatividad. El análisis de ONE ha sido exitoso para estudiar energías de deslocalización de varios sistemas como el 1,3-oxolano,<sup>123</sup> el 1,3-ditiano,<sup>124</sup> 1-oxoaza-ciclohexanos,<sup>125</sup> aminocetales,<sup>126</sup> tionucleosidos<sup>127</sup> y 1,3-diazanos.<sup>128,129</sup> Recientemente, dos artículos que tratan al EA utilizando ONE fueron publicados. En el primero, Carballeira y Pérez-Juste<sup>130</sup> presentan una interpretación del EA en com-

puestos tipo  $\text{CH}_2(\text{XH}_2)$  ( $X = \text{N}, \text{P}, \text{As}$ ), concluyendo que, en concordancia con lo expuesto por Schleyer, el EA disminuye al aumentar el número atómico. El segundo trabajo fue hecho por Alabugin,<sup>131</sup> utilizando la teoría natural de resonancia (TNR) para el estudio de la deslocalización electrónica en el ciclohexano, 1,3-dioxano, 1,3-ditiano y 1,3-oxatiano. Sus resultados reproducen el efecto perlin y perlin inverso que se presentan en estos compuestos. Sin embargo hay que tomar con cautela estos resultados, ya que la TNR ha sido criticada por no cumplir todos los requisitos que una aproximación teórica necesita.<sup>92</sup> El análisis ONE permite estimar el efecto anomérico en el sentido de Eliel (Ecuación 3.1), pues es posible conocer la energía de la molécula con la misma geometría pero en ausencia de deslocalización electrónica, considerando sólo interacciones estéricas y electrostáticas por medio de la  $E_{Lew}$ . La contribución de la deslocalización electrónica al efecto anomérico (CDEEA) se puede calcular entonces, de acuerdo con la ecuación 3.3:

$$CDEEA = \Delta\Delta E_{deloc} = (E_{Total} - E_{Lew})_{ecuatorial} - (E_{Total} - E_{Lew})_{axial} \quad (3.3)$$

El cálculo de la CDEEA permite tener una referencia en la cual se mantiene la geometría molecular, se elimina por completo la deslocalización electrónica y se mantienen las interacciones electrostáticas presentes en la molécula. De esta forma, se obtiene un índice de la deslocalización electrónica, aunque debe considerarse que las interacciones electrostáticas se pueden potenciar y sobreestimar. En este capítulo se muestran los resultados de evaluar el efecto anomérico en los sistemas heterocíclicos que se muestran en el Esquema 3.2 empleando el modelo de ONE.

### 3.1 Resultados y discusión

En la Tabla 3.1 se puede observar que el patrón de acortamiento del enlace  $\text{Y} - \text{C}$  y la elongación del enlace  $\text{C} - \text{X}$ , exigido por el modelo de doble enlace-no enlace, (Figura 3.3) es satisfecho por la mayor parte de los equilibrios estudiados excepto en 11 y 13. En el equilibrio 11 no hay diferencias importantes entre ambos conformeros, mientras que el equilibrio 13 es el único sistema en donde el patrón se rompe completamente, tal y como se describió experimentalmente.<sup>132,133</sup>

La energía de estos sistemas a nivel B3LYP/6-31G(d,p) se incluye en la Tabla 3.2. Como consecuencia del efecto anomérico, se espera que el conformero axial sea más estable que el ecuatorial. Se acepta que la preferencia que muestran los sustituyentes por adoptar la posición ecuatorial en el ciclohexano se debe a efectos netamente estéricos, a pesar de que el ciclohexano no es estereoelectrónicamente inerte, ya que a nivel B3LYP/6-31G(d,p) tiene una energía total de -235.89717 hartrees mientras que su correspondiente molécula de Lewis tiene -235.59751 hartrees, lo que genera una diferencia de 188.03 kcal/mol de energía de deslocalización, equivalente al 0.13% de la energía total. A nivel HF/6-31G(d,p) estas energías son -234.22537 y -233.89234 hartrees, por lo que la energía de deslocalización es de 208.98 kcal/mol, equivalente



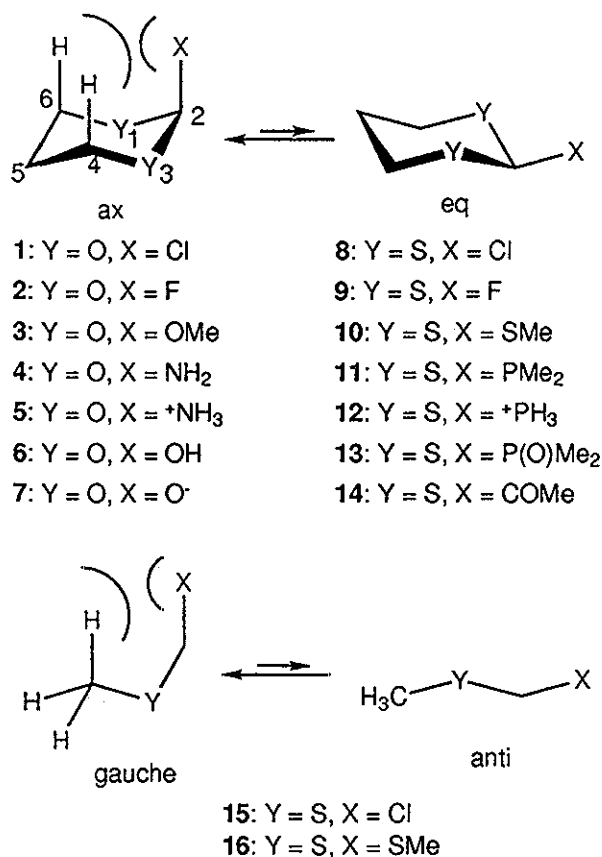


Figura 3.2: compuestos estudiados en este capítulo

a un 0.14%. Este hecho se encuentra apoyado experimentalmente mediante las constantes de acoplamiento  $^1J_{C-H}$ , ya que el ciclohexano muestra un efecto Perlin normal, es decir, en el corrimiento químico a campo alto de los hidrógenos axiales en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón.<sup>134</sup>

Por esto es de esperar que si se elimina la deslocalización electrónica en los sistemas heterocíclicos en estudio, dominará el efecto estérico y por lo tanto se observará la preferencia por el conformero ecuatorial (comportándose como ciclohexano). De la manera en que están descritos los equilibrios conformacionales (Figura 3.2) se presentan las siguientes situaciones:

- Si se obtiene una diferencia de energía total positiva y una diferencia de energía de Lewis negativa y menor en términos absolutos, se obtiene un EA originado por la participación dominante de efectos stereoelectrónicos. Este fenómeno puede esperarse, ya que el conformero axial es favorecido cuando la deslocalización electrónica domina, mientras que se favorece el ecuatorial cuando se manifiesta el efecto al que se le denomina estérico, pero cuyo origen aún no está bien establecido.

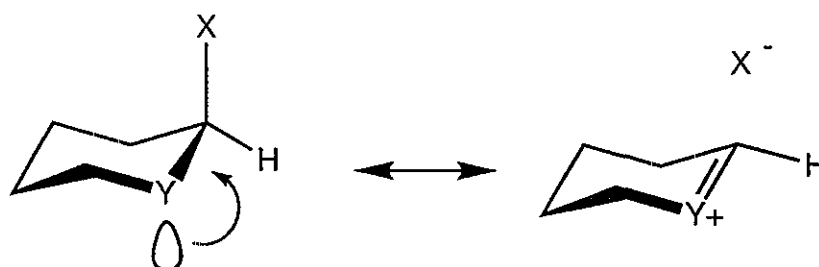


Figura 3.3: patrón de acortamiento y elongación de enlaces

- Cuando la energía de Lewis es positiva indica que el sustituyente prefiere la posición axial en ausencia de deslocalización electrónica, e implica que las interacciones que tienen origen en la deslocalización electrónica, entre las que se encuentra la interacción  $n_Y \rightarrow \sigma_{C-X}^*$  (Figura 3.3), no participan en la estabilización.
- Si el CDEEA es negativo (Ecuación 3.3), es indicativo de que un efecto anomérico de origen posiblemente electrostático, al igual donde caso en el que en presencia de deslocalización electrónica hay preferencia por la posición ecuatorial (valor negativo de  $\Delta E_{total}$ ) pero preferencia axial en la molécula hipotética de Lewis.
- Finalmente, si ambas energías son negativas, la preferencia por la posición ecuatorial tendrá una componente estereoelectrónica.

Como se observa en la Tabla 3.2, en el 1,3-dioxano, cuando en la posición anomérica se localizan el átomo de Cl y en el 1,3-ditiano cuando los sustituyentes son los grupos Cl, F, SMe, PMe<sub>2</sub>, PH<sub>3</sub>, COMe presentan un efecto anomérico de origen estereoelectrónico. El cálculo predice que para el equilibrio del compuesto **1**, **1-axial** es favorecido en presencia de deslocalización electrónica y que **1-ecuatorial** es el favorecido en ausencia de interacciones estereoelectrónicas. Comportamiento donde las interacciones descritas dominan al efecto estérico, y que corresponde con lo esperado para un efecto anomérico de origen estereoelectrónico. Cuando se revisan los dioxanos con F, OMe, NH<sub>2</sub> y O<sup>(-)</sup> y el ditiano con P(O)Me<sub>2</sub> se encuentra que tanto  $\Delta E_{total}$  como  $\Delta E_{Lewis}$  muestran una preferencia hacia el conformero axial, lo que corresponde a un efecto anomérico en el que los factores no estereoelectrónicos son responsables del comportamiento conformacional.

Son especialmente interesantes los valores de  $\Delta E_{total}$  y  $\Delta E_{Lewis}$  para el 2-metoxi-1,3-dioxano (compuesto **3**). Esta molécula es una referencia para el estudio del efecto anomérico, ya que se piensa que su preferencia conformacional es debida a la deslocalización electrónica. El conformero axial de este compuesto es 2.30 kcal/mol más estable que el ecuatorial utilizando el nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p), de 2.74 kcal/mol a HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p), de 2.27 a BLYP/cc-pVDZ y

Tabla 3.1: Datos geométricos optimizados de las moléculas 1-12 (B3LYP/6-31G(d,p))

Cmpto	Y-C2	Y-C4,6	C4,6-C5	C2-X	X-H4,6	Y-C-Y	C-Y-C	Y-C-X	Y-C-Y-C	C-Y-C-C	Y-C-C-C	X-C-Y-C
1-ax	1.366	1.441	1.527	1.923	2.857	116.4	115	109.3	50.5	51.6	52.4	73.8
1-eq	1.393	1.437	1.528	1.792		113.2	110.9	107.4	61.5	56.7	52.6	180
2-ax	1.381	1.439	1.528	1.396	2.548	114.8	113.3	108.8	55.8	54.1	52.7	66.4
2-eq	1.391	1.432	1.529	1.349		112.9	111.6	106.8	60.8	56.5	52.4	177.8
3-ax	1.389	1.436	1.528	1.407	2.628	113.5	113.1	111.7	55.9	54.7	53.2	66.5
	1.407	1.436	1.528		2.563			108	56.2	55.2	53.1	68.2
3-eq	1.395	1.428	1.579	1.373		112.2	111.7	105.7	60.9	57.1	52.7	177.7
	1.414	1.428	1.53				111.7	109.2	60.3	56.6	52.5	177.2
4-ax	1.407	1.435	1.528	1.454	2.623	113.8	113.4	109.5	54.8	54.5	53.8	68
4-eq	1.409	1.427	1.531	1.431		112.8	111.2	106.9	60.7	56.5	52.7	178
5-ax	1.332	1.463	1.52	1.785	3.149	122.2	118.7	105.5	27.9	41	53.6	92.1
5-eq	1.373	1.462	1.526	1.523		115.9	111.7	103.4	58.6	54.2	52.5	171.1
6-ax	1.388	1.437	1.528	1.41	2.631	113.9	113.2	110.9	55.1	53.9	53.2	67.2
	1.409	1.436	1.528		2.559		113.5	108.1	55.9	55.4	53.6	67.9
6-eq	1.411	1.429	1.529	1.369		111	112.6	108.8	59.7	57.1	52.5	179.5
7-ax	1.536	1.404	1.54	1.259	1.455	101.9	108.8	115.4	69.6	64.1	53.3	56.3
7-eq	1.542	1.396	1.536	1.24		103.6	113	113.2	59.8	61.2	54.7	117.2
8-ax	1.819	1.837	1.531	1.857	3.123	115.8	100.2	111.9	56.3	56.7	65.4	73.5
8-eq	1.835	1.841	1.53	1.8		115.2	97.7	108.2	60.7	58.5	66.1	177.9
9-ax	1.824	1.84	1.531	1.39	2.786	115.9	98.8	109.5	58.6	57.6	66.2	65.8
9-eq	1.837	1.841	1.531	1.371		115.1	97.6	106.9	61.2	58.7	66.2	179.8
10-ax	1.835	1.837	1.531	1.85	3.167	114	100.3	108.7	57	58.6	66.6	70.4
	1.839	1.839	1.531		3.115		100.7	116	56.2	56.39	65.6	74.9
10-eq	1.839	1.84	1.53	1.831		114.6	99.3	109.7	59.1	59	66.4	179.9
	1.842	1.841	1.53				99	107.3	57.8	57.2	65.8	179.9
11-ax	1.841	1.839	1.531	1.9	3.174	113.5	100.1	112.5	56.6	58	66.1	72.7
11-eq	1.84	1.838	1.531	1.898		113.3	98.9	109.1	60.4	58.9	65.1	177.9
12-ax	1.829	1.846	1.527	1.856	3.48	119.9	107.6	109.8	43.6	51.6	68.7	85.4
12-eq	1.846	1.846	1.528	1.825		116.7	99	105.5	55.6	56.5	67.4	172.4
13-ax	1.84	1.844	1.531	1.869	3.146	114.1	100.5	112.3	56.4	57.8	66.8	72.9
13-eq	1.839	1.838	1.532	1.873		113.7	97.9	100.9	62.1	59	65.2	173
14-ax	1.848	1.842	1.531	1.534	2.48	115.1	101.3	107.7	54.9	55.1	65.3	73.2
	1.83	1.84	1.532		2.542		99.7	114.7	56.2	58.7	67.9	70.9
14-eq	1.851	1.838	1.531	1.537		114.7	97.8	109.3	60.3	59.3	66.4	176.2
	1.83		1.531				98.5	109.6	60.2	57.8	65.4	176.5

Distancias en Angstroms y ángulos en grados. Cmpto=compuesto

de 2.17 BLYP/6-31G(d,p), estos valores están de acuerdo con el 2.9 kcal/mol previamente descrito.<sup>68</sup> En ausencia de deslocalización electrónica (molécula de Lewis) el conformero ecuatorial tiene una mayor energía que el axial por 5.17 y 5.38 kcal/mol en los niveles de teoría B3LYP/6-31G(d,p) y HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) respectivamente. Para este caso Salzner y Schleyer, encontraron 4.8 kcal/mol.<sup>68</sup>

Para obtener más información sobre este comportamiento conformacional, se estudiaron los conformeros del 2-metoxitetrahidropirano que muestra la Figura 3.4.

Tabla 3.2: Energías totales y de Lewis y efecto anómero de las moléculas 1-14 B3LYP/6-31G(d,p)

Cmpto	$E_{Total}$	$E_{Lewis}$	$\Delta E_{total}$	$\Delta E_{Lewis}$	$\Delta\Delta E_{deloc}$
1-ax	-767.2816	-766.78631			
1-eq	-767.27078	-766.80653	6.79	-12.69	19.45
2-ax	-406.92591	-406.41664			
2-eq	-406.91954	-406.41399	4	1.66	2.34
3-ax	-422.21187	-421.66152			
3-eq	-422.20821	-421.65327	2.3	5.17	-2.87
4-ax	-363.03748	-362.5708			
4-eq	-363.03469	-362.56122	1.75	6.01	-4.26
5-ax	-363.40416	-362.86516			
5-eq	-363.40626	-362.9491	-1.32	-52.67	51.35
6-ax	-382.90597	-382.41531			
6-eq	-382.90753	-382.41203	-0.98	2.06	-3.04
7-ax	-382.31016	-381.62079			
7-eq	-382.30642	-381.57231	2.34	30.42	-28.08
8-ax	-1413.2215	-1412.8615			
8-eq	-1413.2164	-1412.8677	3.17	-3.88	7.05
9-ax	-1052.8582	-1052.4633			
9-eq	-1052.852	-1052.4685	3.86	-3.26	7.12
10-ax	-1391.1318	-1390.7371			
10-eq	-1391.1282	-1390.7428	2.24	-3.57	5.81
11-ax	-1374.2204	-1373.7937			
11-eq	-1374.2178	-1373.7976	1.64	-2.42	4.06
12-ax	-1295.9127	-1295.5244			
12-eq	-1295.908	-1295.541	2.96	-10.41	13.37
13-ax	-1449.4769	-1448.7087			
13-eq	-1449.4676	-1448.5585	5.83	94.21	-88.38
14-ax	-1106.2756	-1105.7257			
14-eq	-1106.2704	-1105.7288	3.29	-1.95	5.24

$E_{Total}$ ,  $E_{Lewis}$  en Hartrees,  $\Delta E_{total}$ ,  $\Delta E_{Lewis}$ ,  $\Delta\Delta E_{deloc}$  en kcal/mol. Cmpto=compuesto

Booth y colaboradores<sup>103</sup> encontraron los siguientes parámetros termodinámicos para este equilibrio:  $K = 0.26$ ,  $\Delta H^\circ \approx 0.0$  y  $\Delta S^\circ = -2.7$  kcal/mol. Estos investigadores indicaron que el conformero axial observado para este compuesto se debe a una entropía favorable y no a una contribución entálpica. De acuerdo con los cálculos, el conformero axial es favorecido por 1.21 kcal/mol en términos de la energía total y en ausencia de deslocalización electrónica, de nuevo el conformero axial es preferido por 3.99 kcal/mol, esto a nivel B3LYP/6-31G(d,p). Estos resultados sugieren un EA de origen no estereoelectrónico (ver Figura 3.4). Un estudio calorimétrico del EA del 4,6-dimetil-2-metoxitetrahidropirano muestra que la diferencia entre los conformeros axial y ecuatorial es de  $1.21 \pm 0.07$  kcal/mol en fase gaseosa, siendo el conformero axial el más estable.<sup>135</sup> Lo anterior es congruente con nuestros resultados y con los presentados por Schleyer<sup>68</sup> y Wiberg.<sup>106</sup>

La preferencia del átomo de O<sup>(-)</sup> en el 1,3-dioxano es por la posición axial (com-

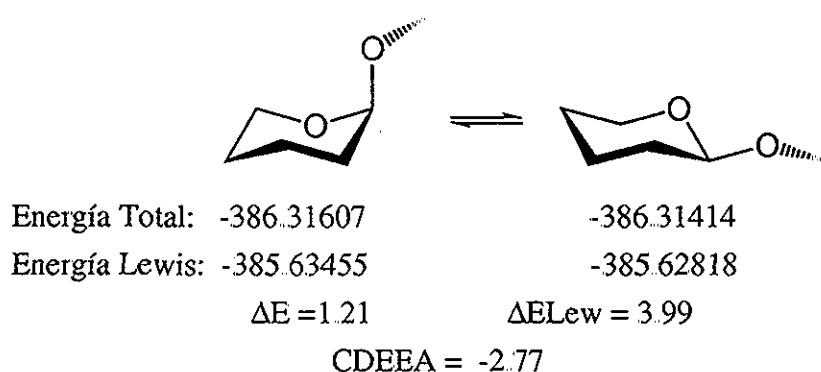


Figura 3.4: Equilibrio conformacional del 2-metoxioxano

puesto 7). A niveles mayores de teoría, Becke3LYP/6-311+G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p) y Becke3LYP/6-311++G(d,p)//Becke3LYP/6-31G(d,p) la diferencia en energía total entre el conformero axial y el ecuatorial de este compuesto es de 2.03 kcal/mol y 1.65 Kcal/mol respectivamente en favor del conformero axial. El CDEEA que presenta este compuesto implica un origen no estereoelectrónico, congruente con el hecho de que la interacción  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$  no es posible porque la diferencia en la energía de los orbitales que interactúan es muy grande, además del exceso de carga sobre el átomo de oxígeno en el híbrido involucrado, a pesar de que el patrón geométrico sí corresponde a este modelo, dando evidencia, como ha sido demostrado por Perrin et al.,<sup>136,137</sup> de que los efectos electrostáticos pueden modificar la geometría molecular de la misma forma. El modelo de Edward<sup>62</sup> permite justificar esta preferencia conformacional.

También es posible que una interacción de tipo electrostático entre algunos de los hidrógenos de las posiciones 4,6-syn-diaxiales y el sustituyente en  $C_2$  pudieran ser el origen de la preferencia. Dada la naturaleza de esta interacción, la distancia entre los centros que interactúan electrostáticamente es muy importante. En la Tabla 3.1 se incluye la distancia  $X - H_{ax4,6}$ . Se puede observar que esta distancia oscila entre 2.54 y 2.62 Å para el caso de los derivados del 1,3-dioxano y de 3.146 Å para el ditiano **13-axial**. Sin embargo, en este caso la interacción no es con el átomo directamente unido al carbono anomérico, sino con el átomo de oxígeno, del grupo  $P(O)Me_2$ , ubicado a 2.489 Å, distancia a las que se puede esperar una interacción estabilizante entre los dos átomos involucrados.<sup>138</sup> Recientemente<sup>139</sup> se estudió la densidad electrónica del compuesto **13-axial** en el marco de la teoría de átomos en moléculas, encontrando dos trayectorias de enlace  $C - H \cdots O - P$  con su punto crítico asociado, el cual muestra un densidad pequeña y un valor positivo de  $\nabla^2\rho$  en el enlace  $H \cdots O$ , lo que indica la existencia de un puente de hidrógeno. Esta es una prueba computacional de la presencia de interacciones estabilizantes en los conformeros axiales.

Llama entonces la atención el equilibrio del compuesto **14**, en donde el átomo

de oxígeno del carbonilo podría mostrar un comportamiento similar al del fosfinoilo. En el caso de **14-axial** el carbonilo no apunta hacia el centro del anillo, sino hacia uno de los átomos de hidrógeno axiales, como sucede en **13-axial**.<sup>140,141</sup> Experimentalmente,<sup>142</sup> se ha determinado que la capacidad para formar puentes de hidrógeno de los óxidos de fosfina es mucho mayor a la de las cetonas, pero esta posibilidad existe.

En lo que respecta al compuesto **5-axial**, un hidrógeno del grupo  $-^+\text{NH}_3$  se localiza a 2.714 Å de los hidrógenos 4,6-diaxiales, incrementando la tensión estérica. El conformero ecuatorial es favorecido por una pequeña contribución estereoelectrónica, pero con una contribución mayor de origen no estereoelectrónico. Este hecho puede estar relacionado con el efecto anomérico inverso que es experimentado por este tipo de moléculas y está de acuerdo con la explicación postulada por Perrin.<sup>143</sup>

En el caso del 2-hidroxi-1,3-dioxano se observa que en presencia de deslocalización electrónica prefiere la posición ecuatorial, mientras que en ausencia de ésta, la posición axial es la adoptada, produciendo una diferencia negativa, indicativa de un efecto anomérico de tipo exo.

En la Tabla 3.3 se muestran las energías obtenidas de la optimización completa de la geometría de las moléculas involucradas en los equilibrios **2 a 4**, **9** y **13** a nivel HF/6-31G(d,p), confirmándose el origen no estereoelectrónico de la preferencia por el conformero axial de estos compuestos, discutidos anteriormente en el marco de la teoría de funcionales de la densidad.

Tabla 3.3: Energías totales y de Lewis y Efecto anómerico de las moléculas **2-5**, **7**, **9**, **13**, HF/6-31G(d,p)

Cmpto	$E_{Total}$	$E_{Lewis}$	$\Delta E_{total}$	$\Delta E_{Lewis}$	$\Delta\Delta E_{deloc}$
2-ax	-404.71614	-404.19761			
2-eq	-404.70971	-404.19455	4.03	1.92	2.11
3-ax	-419.74253	-419.17273			
3-eq	-419.73817	-419.16416	2.74	5.38	-2.64
4-ax	-360.88508	-360.39851			
4-eq	-360.88133	-360.38802	2.35	6.58	-4.23
5-ax	-361.24683	-360.69977			
5-eq	-361.2567	-360.77737	-6.19	-48.69	42.5
7-ax	-380.1044	-379.43301			
7-eq	-380.09743	-378.85023	4.37	365.68	-361.31
9-ax	-1052.8582	-1052.4633			
9-eq	-1052.852	-1052.4685	3.86	-3.26	7.12
13-ax	-1445.4353	-1444.6894			
13-eq	-1445.4262	-1444.6792	5.72	6.38	-0.66

$E_{Total}$  y  $E_{Lewis}$  en Hartrees,  $\Delta E_{total}$ ,  $\Delta E_{Lewis}$  y  $\Delta\Delta E_{deloc}$  en kcal/mol

Al contrastar los resultados de las Tablas 3.2 y 3.3, se encuentra una diferencia sustancial entre la energía de Lewis del equilibrio **13**. Esto se puede deber a una sobre-estimación de las interacciones electrostáticas debidas a la localización electrónica. Otros equilibrios, en donde esta energía parece sobre-estimada a nivel

B3LYP/6-31G(d,p), son el 5 y el 7, en donde el efecto electrostático puede tener una participación considerable.

Esta forma de evaluar al efecto anomérico también puede ser aplicado a moléculas acíclicas. En la Figura 3.5 se observa la determinación del CDEEA para los derivados del clorometilmetiltioéter y del tiometilmetano, compuestos 15 y 16 respectivamente, al nivel de teoría B3LYP/6-31G(d,p)//BP/DZVP2.

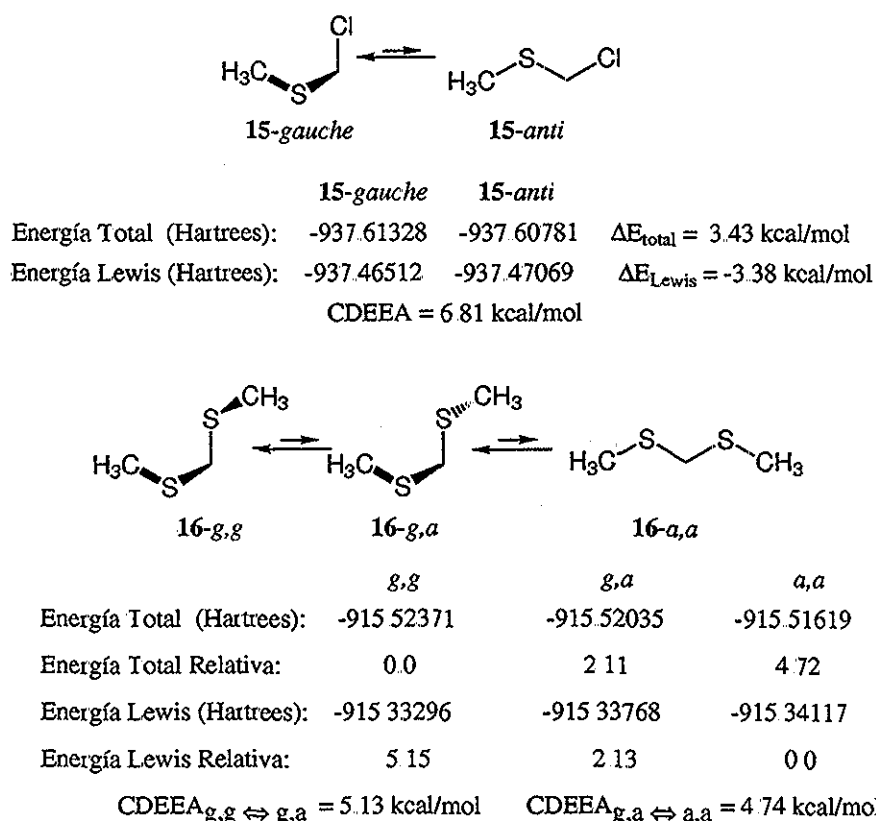


Figura 3.5: Determinación del CDEEA para los derivados del clorometilmetiltioéter y del tiometilmetano

El patrón de energías totales obtenidas con el funcional puro es similar al calculado con el funcional híbrido. Como se esperaba, cuando se permiten las interacciones estereoelectrónicas, el conformero 15-*gauche* es más estable que el *anti*, debido a las interacciones estereoelectrónicas  $n_S \rightarrow \sigma_{C-Cl}^*$ . Sin embargo esta tendencia se invierte cuando se estudian las respectivas moléculas de Lewis, donde las interacciones estéricas dominan. Aunque es posible una interacción del tipo  $n_{Cl} \rightarrow \sigma_{C-S}^*$ , ésta parece ser de la misma magnitud en ambos conformeros, y se pierde al hacer la comparación.

En el caso del compuesto 16 se presentan 3 conformeros. En el conformero *gauche, gauche* (16-*g,g* de la Figura 3.5) existen dos interacciones estereoelectrónicas del tipo  $n_S \rightarrow \sigma_{C-S}^*$  pero la tensión estérica aumenta, estos dos hechos impactan

tanto a la energía total como a la de Lewis. En el cofórmero *anti-gauche* (a,g) sólo una interacción  $n_S \rightarrow \sigma_{C-S}^*$  es posible pero la tensión estérica disminuye con respecto al conformero g,g. Finalmente, en el conformero *anti,anti* (a,a) no se presentan interacciones estereoelectrónicas pero también la tensión estérica es mínima. El EA entre los conformeros g,g y a,a es de 9.87 kcal/mol, el cual es mayor que entre los conformeros g,g y a,a y entre los conformeros g,a y a,a, lo cual puede corresponder al balance entre los efectos de las interacciones estereoelectrónicas y de la tensión estérica. Desafortunadamente, desde el punto de vista experimental, no hay muchas preferencias conformacionales entálpicas conocidas para comparar con los datos aquí calculados. En la Tabla 3.4 se presentan algunos datos de compuestos relacionados. Es claro que no se espera reproducir cuantitativamente los resultados experimentales,

Tabla 3.4: Valores de  $\Delta H^\circ$  experimental contra  $\Delta E$  teórico de derivados de 1,3-ditianos

Grupo en C2	$\Delta H_{exp}^\circ$	Grupo en C2	$\Delta E_{calc}^a$	$\Delta E_{calc}^b$
$P^+Me_3Cl^-$ <sup>132,133</sup>	0.0	$P^+Me_3$	-0.9	-0.6
$P(O)Ph_2$ <sup>132,133</sup>	2.21	$P(O)Me_2$	6.53	5.91
Cl <sup>144</sup>	> 3.5	Cl	4.59	3.23
SPh <sup>139</sup>	1.51,-2.6	SMe	2.87	2.49

a. en acetona- $d_6$ . b. en tolueno- $d_8$

porque las energías aquí obtenidas son calculadas para moléculas aisladas en fase gaseosa y a 0 K. También hay que hacer notar que se hacen simplificaciones en las estructuras calculadas respecto a las estudiadas experimentalmente, por ejemplo, en el segundo caso de la Tabla 3.4 se sustituyeron fenilos por metilos. Sin embargo el cálculo es capaz de reproducir las tendencias descritas experimentalmente.

## 3.2 Conclusiones

La medición del efecto anomérico, realizada mediante la determinación de la energía de las moléculas hipotéticas de Lewis con los métodos de ONE, permite determinar el efecto de la deslocalización electrónica en el equilibrio conformacional. Con este análisis, es posible diferenciar los efectos anoméricos de origen estereoelectrónico de aquéllos que no tienen este origen. Así, la determinación del efecto anomérico (que incluye sólo interacciones estereoelectrónicas) difiere del que se obtiene por comparación con el ciclohexano, porque en este se disminuyen las interacciones estereoelectrónicas y se suprimen completamente las interacciones electrostáticas generadas por la presencia de átomos electronegativos. El concepto de efecto anomérico, considerado como un exceso de la preferencia por la conformación axial parecería no aplicable a sistemas que, en ausencia de interacciones estereoelectrónicas muestran la misma preferencia, sin embargo hay que considerar que el efecto anomérico puede tener un origen distinto al estereoelectrónico.



## Capítulo 4

# Estudio de las barreras rotacionales

### 4.1 Barrera rotacional del Etano

La barrera rotacional del etano a nivel de teoría HF/6-311++G(2d,2p) es de 3.05 kcal/mol, de 2.6 kcal/mol a nivel B3LYP/6-311++G(2d,2p) y de 2.85 kcal/mol a nivel QCISD/6-311++G(2d,2p) (ver Tabla 4.1 y Figura 4.1 ). Estos valores son congruentes con los anteriormente publicados y con los experimentales (ver sección 1.1 en la página 5). La barrera rotacional a nivel HF está más cercana a la experimental, los valores obtenidos por el método QCISD resultan intermedios entre HF y B3LYP, este último parece subestimar la barrera rotacional si lo comparamos con el valor experimental.

La característica estructural de la rotación del etano es el alargamiento de la distan-

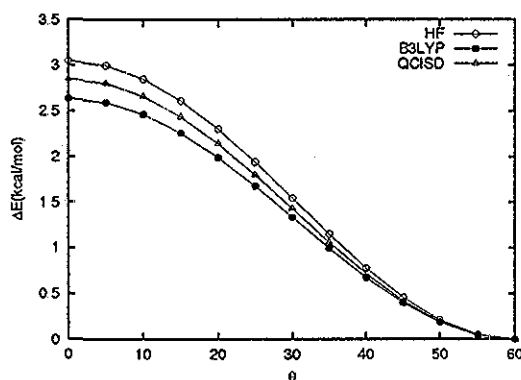


Figura 4.1: Barrera rotacional del etano

cia C – C cuando la molécula rota alrededor del enlace C – C, desde el conformero alternado hacia el eclipsado. En este mismo movimiento se observa el aumento del ángulo C – C – H. Mientras que la distancia C – H no presenta un cambio importante. (ver Tabla 4.2 y Figura 4.2). Cuando se incluye correlación electrónica se obtienen distancias más largas que las encontradas en HF, debido a que se toma en

Tabla 4.1: Efecto del método de cálculo en la barrera rotacional del etano

	Angulo	0	60
HF	Energía	-79.25247128	-79.25733023
	$\Delta E$	3.049	0
B3LYP	Energía	-79.85780434	-79.86200556
	$\Delta E$	2.636	0
QCISD	Energía	-79.6246917	-79.6292365
	$\Delta E$	2.852	0

Energía en hartrees y  $\Delta E$  en kcal/mol. Base: 6-311++G(2d,2p)

cuenta la repulsión electrón-electrón. Experimentalmente, se encuentra que la distancia C – C es de 1.526 Å, la distancia C – H es de 1.084 Å y el ángulo C – C – H es de 107.4 grados.<sup>145</sup> El valor calculado a nivel HF para la longitud del enlace C – C se encuentra por debajo del experimental, mientras que los métodos correlacionados están por arriba de éste. La distancia C – H calculada a nivel HF para el conformero alternado es más cercana a la experimental, mientras los valores calculados para el ángulo en todos los casos resultan mayores a los experimentales. Hay que recordar que los métodos computacionales son variacionales con respecto a la energía y no a la geometría de las moléculas, por lo que se espera que entre mejor sea el método elegido mejor será la energía calculada y no necesariamente la geometría obtenida. La diferencia de energía tampoco tiene un comportamiento variacional.

Cualquier modelo sobre el origen de la barrera rotacional del etano debe dar explicación tanto al cambio de energía como al cambio estructural. Nuestra hipótesis es que la barrera rotación es originada por un debilitamiento en el enlace carbono-carbono del conformero eclipsado del etano, esto explicaría tanto el cambio en la distancia del enlace como el cambio energético.

Tabla 4.2: Geometría del etano durante la rotación

	Angulo	0	60	$\Delta$
HF	C-C	1.5389	1.5242	0.0147
	C-H	1.0824	1.0836	-0.0012
	C-C-H	111.63	111.22	0.41
B3LYP	C-C	1.5418	1.5286	0.0132
	C-H	1.0896	1.0907	-0.0011
	C-C-H	111.79	111.36	0.43
QCISD	C-C	1.5434	1.5286	0.0148
	C-H	1.0883	1.0894	-0.0011
	C-C-H	111.68	111.25	0.43

Distancia en angstroms y ángulos en grados

Como se mencionó en el capítulo de antecedentes (ver sección 1.1 en la página 6), Bader propuso una explicación a la barrera rotacional del etano, relacionada con los componentes de la energía total de la molécula.<sup>29</sup> En este trabajo se obtienen las

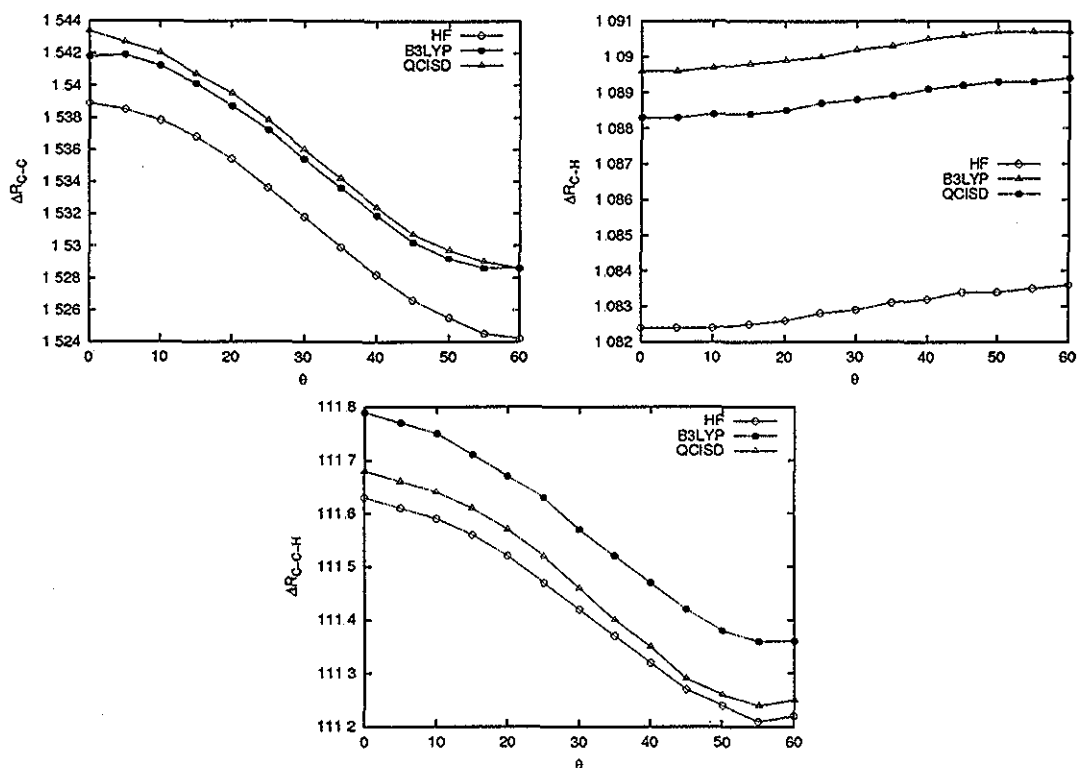


Figura 4.2: Cambios geométricos en el etano

mismas tendencias que Bader describió para las contribuciones a la energía potencial total. Las contribuciones atractivas, esto es, las interacciones nucleo-electrón, ( $V_{ne}$ ), aumentan conforme el ángulo diedro disminuye desde el conformero alternado al eclipsado. Las contribuciones repulsivas (electrón-electrón ( $V_{ee}$ ) y nucleo-nucleo ( $V_{nn}$ )) disminuyen conforme lo hace el ángulo diedro, como se muestra en la Tabla 4.3 y la Figura 4.3. En el proceso de eclipsamiento, el incremento en las contribuciones atractivas ( $V_{ne}$  más positiva) excede al decremento en las componentes repulsivas por alrededor de 5 kcal/mol. Por lo que las contribuciones atractivas dominan la rotación del etano. Dado que estas contribuciones son más positivas en el conformero eclipsado que en el alternado, las interacciones entre los electrones y los núcleos es menor en cero grados que en 60 grados. En otras palabras, los enlaces se fortalecen en 60 grados. Para Bader explicación es general para todas las barreras rotacionales. Más adelante se verificará la generalización propuesta por Bader.

Del comportamiento de las componentes de la energía potencial también se puede concluir que el modelo basado en la tensión estérica (átomos como esferas rígidas que se repelen) no tiene sustento, ya que las componentes repulsivas entre núcleos y entre electrones no dominan la rotación de la molécula.

La densidad electrónica en el punto crítico de enlace (3,-1) (PCE) entre los dos carbonos decrece conforme lo hace el ángulo diédrico, indicando que el enlace C – C

Tabla 4.3: Contribuciones a la energía potencial molecular del etano

	Angle	0	60	$\Delta E$
$V_{ee}$	HF	67.640219	67.795928	-97.709
	B3LYP	67.07463	67.217918	-89.915
	QCISD	66.900393	67.061276	-100.956
$V_{nn}$	HF	42.295544	42.466512	-107.284
	B3LYP	42.094217	42.249358	-97.353
	QCISD	42.109924	42.284445	-109.514
$V_{ne}$	HF	-268.42058	-268.756487	210.785
	B3LYP	-268.409215	-268.714602	191.633
	QCISD	-268.228447	-268.573286	216.390

Energía en hartree,  $\Delta E = E_{eclipsado} - E_{alternado}$  en kcal/mol

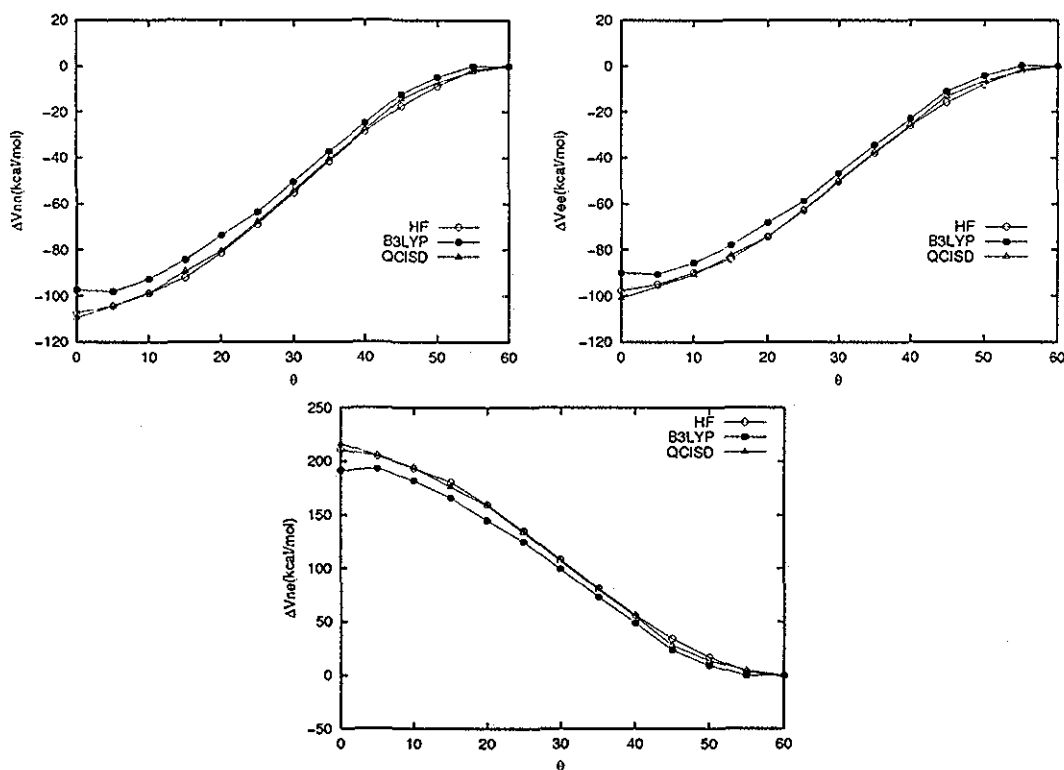


Figura 4.3: Contribuciones a la energía potencial molecular del etano

se debilita en el conformero eclipsado. El laplaciano de la densidad  $\nabla^2\rho$  en el mismo punto crítico de enlace es más negativo conforme el diedro se incrementa, como señal de la acumulación de densidad en el enlace. La densidad en el PCE del enlace C – H es casi constante durante la rotación, como se observa en la Tabla 4.4. Se observa también que la inclusión de correlación electrónica disminuye la densidad electrónica en el enlace. El hecho de que la densidad en el enlace C – C tenga

un cambio importante durante la rotación refleja que la barrera rotacional tiene su origen en el cambio de las propiedades del enlace C – C, fortaleciéndose en el confórmero alternado y debilitándose en el eclipsado. Pero también es notable que la densidad en el PCE del enlace C – H permanece casi constante, ya que según el modelo hiperconjugativo se esperará un cambio importante en este enlace durante la rotación.

Tabla 4.4: Propiedades de los PCE en el etano

		$\rho$	0	60	Diferencia
$\rho_{C-C}$	HF		0.2424	0.2497	-0.0073
	B3LYP		0.2307	0.2372	-0.0065
	QCISD		0.2313	0.2384	-0.0071
$\rho_{C-H}$	HF		0.2916	0.2908	0.0008
	B3LYP		0.2820	0.2813	0.0007
	QCISD		0.2820	0.2813	0.0007
		$\nabla^2 \rho$			
$\nabla^2 \rho_{C-C}$	HF		-0.5761	-0.6143	0.0382
	B3LYP		-0.4666	-0.4975	0.0309
	QCISD		-0.4767	-0.5114	0.0347
$\nabla^2 \rho_{C-H}$	HF		-1.1365	-1.1320	-0.0045
	B3LYP		-1.0180	-1.0140	-0.0040
	QCISD		-1.0258	-1.0222	-0.0036

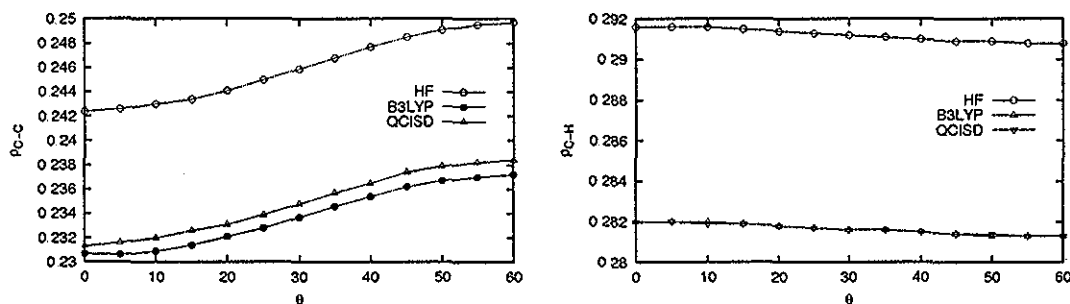


Figura 4.4: Densidad en los PCE del etano

Las contribución principal de la teoría de átomos en moléculas es la definición de un átomo en una molécula. Esta definición permite calcular propiedades atómicas como la energía ( $E_{átomo}$ ). Utilizando este hecho se calculó la  $E_{átomo}$  de cada uno de los átomos del etano, encontrando que la  $E_{átomo}$  de los átomos de carbono es la que sufre cambios más importantes durante la rotación, siendo máxima en cero grados y mínima en 60 grados en cualquiera de los tres niveles de teoría. En el caso de los átomos de hidrógeno, la  $E_{átomo}$  es mínima en el confórmero eclipsado y máxima en el alternado como se muestra en la Figura 4.5. Esto contradice al modelo hiperconjugativo, pues se espera que en el confórmero alternado, donde la hiperconjugación

es máxima, el átomo de hidrógeno fuera más estable. A diferencia de la energía del átomo de carbono, la energía del hidrógeno muestra una mayor diferencia en los valores que se obtienen en cada método pero con la misma tendencia. Más adelante se discutirá la dependencia de la energía atómica de la base orbital. Si se compara el comportamiento de la  $E_{\text{átomo}}$  del carbono y del hidrógeno con la energía molecular total se encuentra que la contribución del carbono es la más importante, por lo que se puede concluir que es el átomo de carbono el que origina la barrera rotacional. El hidrógeno presenta una tendencia no esperada, ya que este átomo es ligeramente más estable en el conformero eclipsado por lo que el hidrógeno no contribuye a la barrera rotacional, como se observa en la Tabla 4.5. Allen y su grupo desarrollaron un índice de energía atómica basado en el análisis de población de Mulliken.<sup>146</sup> Con este índice analizaron al carbono y al hidrógeno del etano en la conformación eclipsada y alternada, junto con otras moléculas, encontrando las mismas tendencias, arriba descritas.<sup>147</sup>

Estas tendencias contradicen la explicación del origen de la barrera rotacional sustentada en la repulsión H – H, ya que ésta repercutiría en un incremento de la energía del átomo en el conformero eclipsado y no en su estabilización que se encuentra en los cálculos aquí presentados y que se muestran en la Figura 4.5.

Tabla 4.5: Energía atómica de los átomos del etano

		0	60	$\Delta E$
$E_C$	HF	-37.66808	-37.67199	2.45
	B3LYP	-38.01708	-38.02110	2.52
	QCISD	-37.89344	-37.89736	2.46
$E_H$	HF	-0.65271	-0.65223	-0.30
	B3LYP	-0.63726	-0.63664	-0.39
	QCISD	-0.64776	-0.64717	-0.37

EA en hartree y  $\Delta E$  en kcal/mol

La localización y deslocalización de Fermi, que se discutió en el capítulo de antecedentes, de los átomos de carbono e hidrógeno se presenta en la Figura 4.6. En esta gráfica se puede observar la deslocalización electrónica de cada átomo con el resto de los átomos de la molécula. La localización se mide como la *cantidad* de pares electrónicos que residen en un átomo, mientras que la deslocalización es la *cantidad* de pares de electrones que se comparten por un determinado par de átomos. La deslocalización tiene el comportamiento inverso a la localización. Analizando primero las localizaciones electrónicas, se observa que la localización del carbono es máxima a cero grados y mínima a 60 grados. La localización del hidrógeno tiene la tendencia inversa. En la deslocalización electrónica de Fermi determinada para los pares de átomos del etano se observan las siguientes características (ver Figura 4.6):

- La deslocalización a un enlace es la más importante. Conforme aumenta el número de átomos que separan al par de átomos interactuantes, la deslocalización decrece.

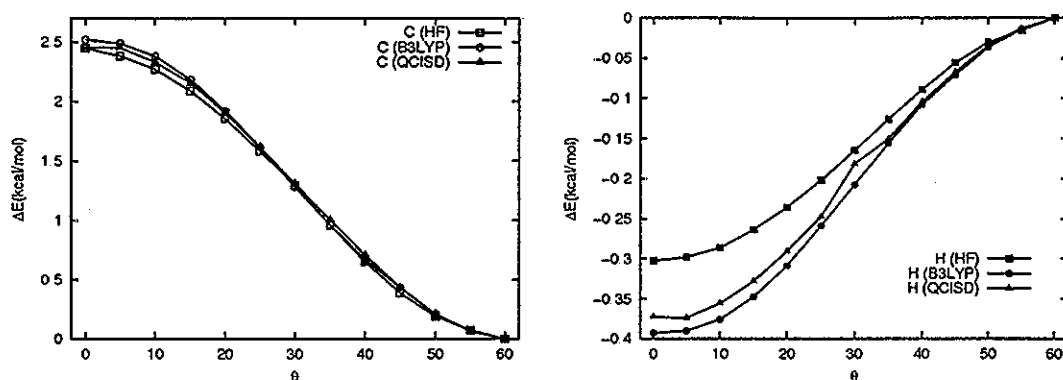


Figura 4.5: Energía atómica de los átomos de carbono e hidrógeno en etano. Notar la diferencia en la escala de energía en ambos casos

- La deslocalización a un enlace corresponde aproximadamente a un par de electrones. En una molécula hipotética de Lewis es de esperar un valor de dos para cada enlace (Tabla 4.6).
- La deslocalización más importante se presenta entre los átomos de carbono centrales del etano y esta deslocalización es mínima en el conformero eclipsado y máxima en el alternado (Tabla 4.6).
- La segunda deslocalización en importancia es la que existe entre el átomo de carbono y cada uno de sus átomos de hidrógeno, pero su cambio durante la rotación es menor a la que se presenta entre los dos carbonos. Esta deslocalización es mínima a cero grados y máxima en el conformero alternado.
- La deslocalización entre cada hidrógeno y su hidrógeno geminal es menor que las dos deslocalizaciones arriba descritas y su comportamiento es inverso al presentado por la deslocalización entre C – H.
- En el mismo intervalo se encuentra la deslocalización entre cada hidrógeno con el carbono vecinal y con la misma tendencia que la deslocalización entre C – H.
- La deslocalización más pequeña es la que ocurre entre dos hidrógenos vecinales, sin embargo presenta un cambio importante. Este comportamiento no es lo esperado por el modelo hiperconjugativo. El mínimo a 90 grados, un máximo a 180 grados y la deslocalización a cero grados también es un máximo. Esta deslocalización entre hidrógenos vecinales reproduce el mismo comportamiento que muestra la ecuación de Karplus para la predicción de la magnitud del acoplamiento espín-espín para hidrógenos vecinales en RMN (Figura 4.7).<sup>148</sup>

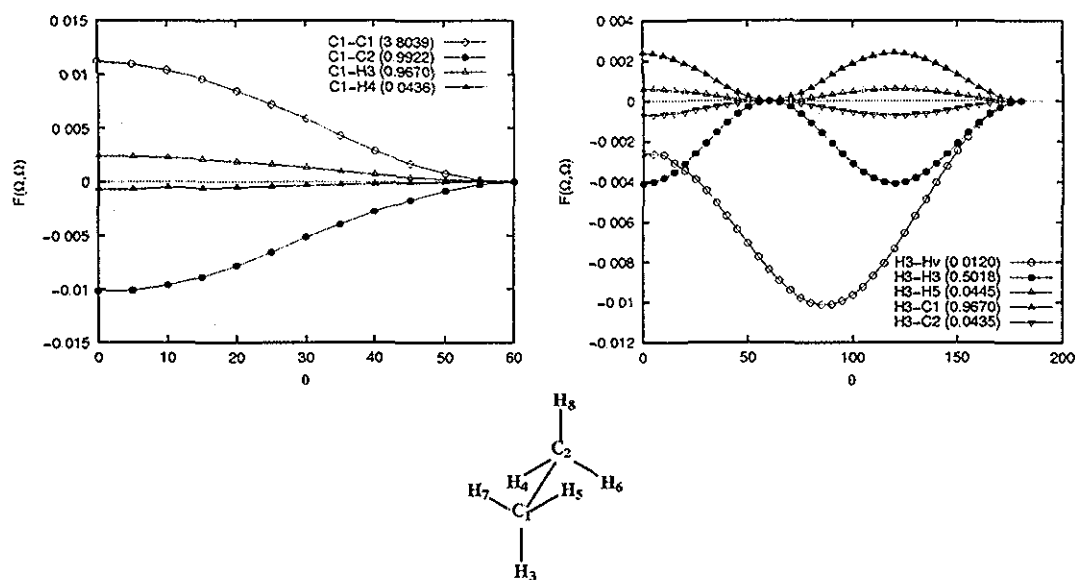


Figura 4.6: Diferencia en la deslocalización de Fermi entre los átomos del etano

Tabla 4.6: Deslocalización de los enlaces en el etano

		0	60	$\Delta$
C - C	HF	0.98203	0.99221	-0.01018
	B3LYP	0.99885	1.01019	-0.01133
C - H	HF	0.96942	0.96702	0.00240
	B3LYP	0.96816	0.96554	0.00262

$$\Delta = F_{cero} - F_{60}$$

De lo anterior se puede concluir que al disminuir el número de pares de electrones en el enlace C - C en el conformero eclipsado, se presenta un debilitamiento del enlace. Lo contrario ocurre en el conformero alternado. La deslocalización entre los hidrógenos vecinales no representa una contribución importante, contrario a lo que se esperaría por el modelo hiperconjugativo. A pesar de que las ecuaciones que describen la deslocalización de Fermi están construidas en el marco del método Hartree-Fock, se ha encontrado que el funcional híbrido B3LYP produce deslocalizaciones muy similares con los valores calculados con Hartree-Fock.<sup>149</sup>

Otra propiedad que se calculó en el etano es la fuerza de Ehrenfest. Para cada uno de los ángulo diedros determinados, las fuerzas que experimentan los átomos de hidrógeno tienen la misma dirección que el enlace C - H correspondiente, con origen en el átomo de hidrógeno y el sentido hacia el átomo de carbono que lo sostiene. En general la magnitud de estas fuerzas son 10 veces más grandes que la de los carbonos pero son casi constantes durante la rotación, como se observa en la Tabla 4.7.

A pesar de que la magnitud de las fuerzas de los átomos de carbono son menores



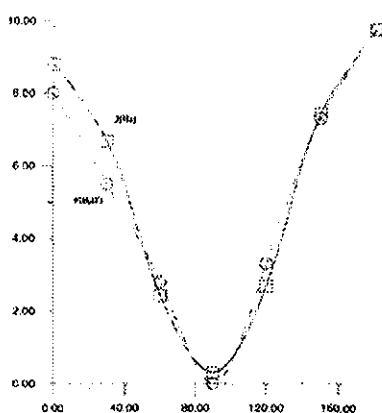


Figura 4.7: Comparación entre la correlación de Fermi y la constante de acoplamiento entre hidrógenos vecinales

Tabla 4.7: Fuerzas de Ehrenfest de los átomos del etano

		0	60	$\Delta$
$\ F\ _C$	HF	0.00273	0.00617	-0.00344
	B3LYP	0.00917	0.01067	-0.00150
	QCISD	0.01576	0.01943	-0.00367
$\ F\ _H$	HF	0.07781	0.07791	-0.00010
	B3LYP	0.03295	0.03298	-0.00003
	QCISD	0.03295	0.03298	-0.00003

(Tabla 4.7), estas magnitudes tienen un cambio importante en la rotación. En ambos conformeros, la fuerza de un carbono se dirige hacia el otro carbono pero con diferente magnitud. (ver Figura 4.8). En esta Figura se observa como las fuerzas del carbono en ambos conformeros atraen a los dos átomos de carbono, con menor fuerza en el eclipsado que en el alternado. Esto origina el cambio en la distancia y en la fuerza del enlace. De la misma Tabla se observa que el cambio total en las magnitudes de las fuerzas de Ehrenfest está dominado por el cambio en las fuerzas sobre los átomos de carbono.



Figura 4.8: Fuerzas de Ehrenfest sobre los átomos de carbono en el etano

Con base en lo anterior se puede establecer un nuevo modelo para explicar el origen de la barrera rotacional del etano, que permite entender el cambio en la e-

nergía de cada conformero y el cambio en sus patrones geométricos. Este modelo se basa en el cambio de propiedades del enlace C – C. La densidad electrónica en el PCE y su Laplaciano muestran que el enlace C – C es más fuerte en el conformero alternado que en el eclipsado. La  $E_{\text{átomo}}$  demuestra que el cambio de energía total entre conformeros (barrera rotacional) se debe al cambio de  $E_{\text{átomo}}$  del átomo de carbono, que se desestabiliza cuando el ángulo diedro es cero grados y se estabiliza en 60 grados. La deslocalización electrónica en el enlace C – C favorece al conformero alternado. Finalmente las fuerzas de Ehrenfest muestran atracción entre los átomos de carbono que es mayor en el conformero alternado. De tal manera que se proveen una explicación para el alargamiento del enlace C – C en el conformero eclipsado y su acortamiento en el conformero alternado, así como una racionalización a la variación de la fuerza del enlace C – C y al cambio de la energía molecular.

## 4.2 Dependencia de la base de la energía atómica, la deslocalización de Fermi y la fuerza de Ehrenfest

Como se mostró en las gráficas de la sección anterior la energía atómica, la deslocalización electrónica y las fuerzas de Ehrenfest mantienen la misma tendencia cuando se utiliza cualquiera de los tres métodos: HF, B3LYP y QCISD, por lo que se puede decir que estas propiedades no dependen del método. Con el fin de conocer la influencia de la base en la energía atómica, la deslocalización electrónica y las fuerzas de Ehrenfest se realizaron cálculos con el método Hartree-Fock, utilizando 15 bases diferentes, 9 bases de Pople, una base de funcionales de la densidad y 5 bases de Dunning todas con diferentes características, donde se incluyen funciones difusas y de polarización. En las gráficas 4.9-4.13 se muestra el cambio de las propiedades tomando como referencia el valor de cada una en el conformero alternado (0-60). La barrera rotacional del etano presenta la misma tendencia en todas las bases aunque es sobre estimada por las bases doble zeta de Dunning. Tal vez se podría esperar un comportamiento variacional conforme crece la base, pero hay que recordar que la gráfica presenta diferencias de energía y los métodos son variacionales con respecto a la energía molecular y no a la diferencia (Figura 4.9). Aunque se puede observar que las bases más grandes (6-311++G(3df,3dp) y d-aug-cc-pVTZ) muestran valores cercanos.

La energía atómica del carbono muestra la misma tendencia en todas las bases, aunque es subestimada con las bases TZVP y cc-pVDZ. Las bases más completas dan un valor entre 1.87 y 2.19 kcal/mol (Figura 4.10). El caso donde la base muestra mayor influencia es en la energía atómica del hidrógeno, donde la mayoría de las bases producen una diferencia de energía negativa, excepto las bases TZVP y la cc-pVDZ donde la tendencia se invierte y en la base 6-311+G(d,p) donde no hay diferencia. Las bases más completas presentan valores entre -0.11 y -0.23 kcal/mol.

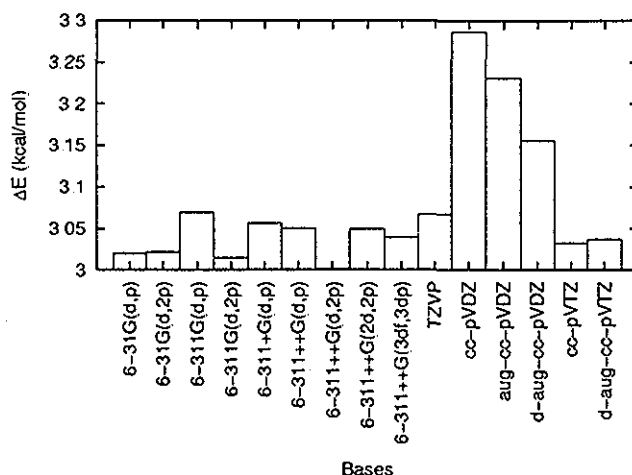


Figura 4.9: Dependencia de la base de la barrera rotacional

La característica en común de las bases en las que se invierte la tendencia es que describen pobremente al hidrógeno, ya que los exponentes de los orbitales p son menores a 1.2 como es el caso de la cc-pVDZ o la 6-311+G(d,p). A pesar de la dependencia de la base que presenta la energía atómica del hidrógeno, este cambio no es determinante en la barrera rotacional del etano, ya que el mayor peso lo tiene la energía atómica del carbono (Figura 4.10).

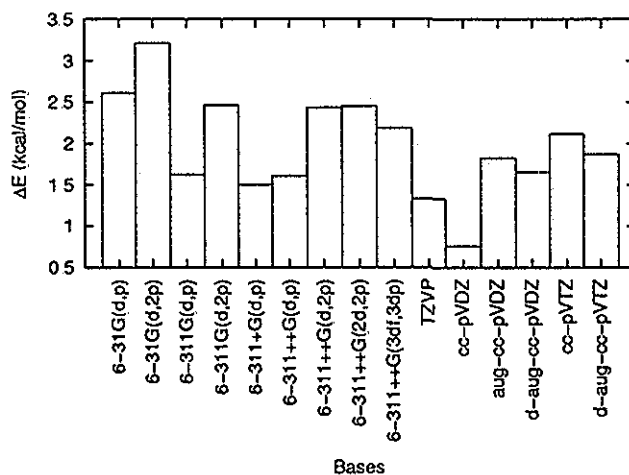


Figura 4.10: Dependencia de la base de la energía atómica del carbono

En el caso de la deslocalización en enlace C – C, se encuentra que la tendencia es constante respecto al cambio de la base, mostrando que la deslocalización es mayor a 60 grados y menor a cero (Figura 4.12).

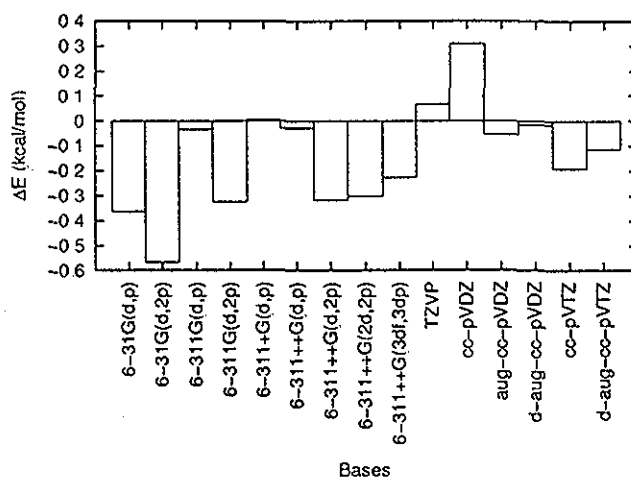


Figura 4.11: Dependencia de la base de la energía atómica del hidrógeno

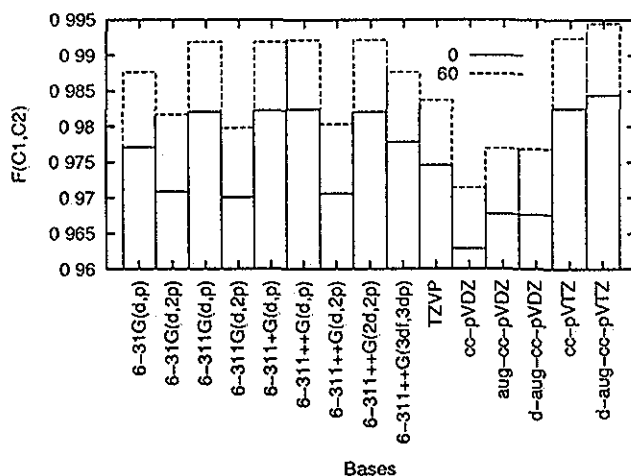


Figura 4.12: Dependencia de la base de la deslocalización de Fermi  $F(C,C)$

Cuando se analizan las fuerzas de Ehrenfest, se encuentra que en general la fuerza del carbono en 60 grados es mayor que a cero grados (Figura 4.13). En el caso de la base cc-pVTZ se encuentra que a cero grados se presenta repulsión entre los carbonos, la tendencia es la inversa al resto de las bases. Mientras que con la base cc-pVDZ en las dos conformaciones se presenta repulsión en ambos valores de ángulo. También se observa que en las bases de Dunning la diferencia en la fuerza de Ehrenfest es muy pequeña. El análisis anterior nos permite conocer la dependencia que tienen, respecto a la base usada, las propiedades en las que se basa el modelo antes propuesto para explicar la barrera rotacional del etano y establecer el alcance de las conclusiones basadas en dichas propiedades. La propiedad con

menor dependencia de la base es la deslocalización de Fermi. De esta manera se puede proponer que la barrera rotacional del etano se debe al cambio en la deslocalización de Fermi en el enlace C – C y este cambio se ve reflejado en la energía atómica y la fuerza de Ehrenfest del átomo de carbono. Esto explica el cambio en la energía total y en la geometría molecular.

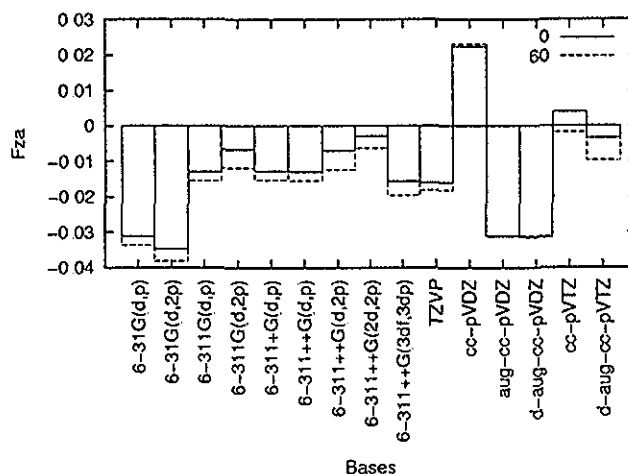


Figura 4.13: Dependencia de la base de la fuerza de Ehrenfest sobre el átomo de carbono

### 4.3 Barreras rotacionales en etanos 1,2-disustituídos

Al igual que el etano, los derivados 1,2-disustituídos no giran libremente alrededor del enlace C – C que une los átomos de carbono centrales. Como se observa en la Figura 4.14 el butano presenta dos máximos que corresponden a conformeros eclipsados y dos mínimos que corresponden a los conformeros *gauche* y al *anti*, también se observan dos barreras rotacionales, la primera en el conformero eclipsado  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3$  y la otra en el conformero eclipsado  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{H}$ . Esto se presenta de igual manera en el 1,2-dicloroetano y en el 1,2-difluoroetano (Figura 4.14).

En la Tabla 4.8 se muestra la energía molecular de cada conformero y el tamaño de las barreras rotacionales del butano. En esta Tabla se encuentra que el conformero más estable es el conformero *anti*, por 1.19 (HF) y 0.95 (B3LYP) kcal/mol respecto al *gauche*. Experimentalmente se encuentra que la diferencia entre los conformeros estables es de 0.89 kcal/mol, por lo que el cálculo HF resulta muy por arriba del valor experimental, mientras que el nivel B3LYP resulta más próximo. Wiberg publicó un estudio donde encontró el método que reproduce de mejor manera esta diferencia: MP3/6-31G\* (0.75 kcal/mol), en este trabajo también se analizan los diferentes datos experimentales.<sup>150</sup> La barrera en el conformero eclipsado  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{CH}_3$  es de 6.73 (HF) y 5.98 (B3LYP) kcal/mol, ambos valores están por arriba del experimental que es de aproximadamente 4.6 kcal/mol, aunque este valor es una extrapolación de

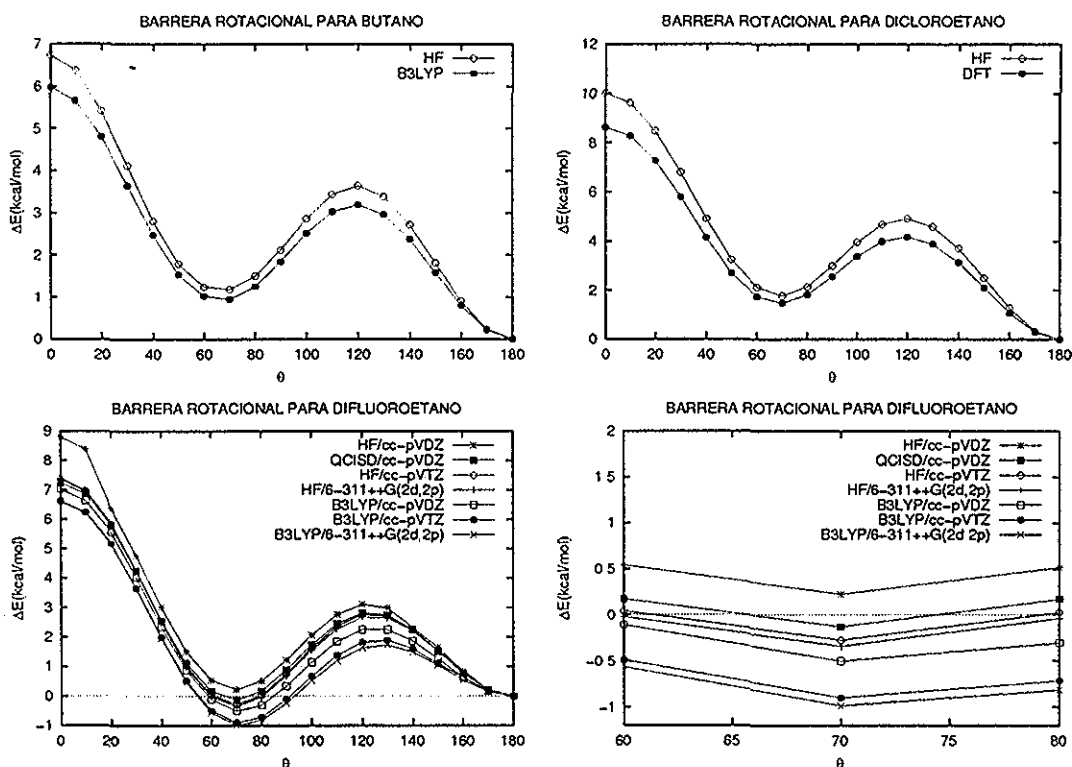


Figura 4.14: Barreras rotacionales para etanos 1,2-disustituidos

datos espectroscópicos y en varios trabajos se han expresado reservas sobre la calidad de este valor.<sup>35</sup> La barrera que corresponde al conformero eclipsado  $\text{CH}_3 \rightarrow \text{H}$  es de 3.65 (HF) y 3.19 (B3LYP) kcal/mol.<sup>150</sup>

Tabla 4.8: Barrera rotacional del butano

		Angulo 0	70	120	180
HF	Energía	-157.33866	-157.34750	-157.34358	-157.34939
	$\Delta E$	6.73	1.19	3.65	0.00
B3LYP	Energía	-158.50512	-158.51313	-158.50955	-158.51464
	$\Delta E$	5.98	0.95	3.19	0.00

En la Tabla 4.9 se presentan los valores correspondientes al 1,2-dicloroetano. Al igual que en el caso del butano, en el dicloroetano el conformero *anti* es más estable que el *gauche* por 1.76 (HF) y 1.46 (B3LYP) kcal/mol. El valor experimental para esta diferencia es de 1.1 kcal/mol, indicando que los datos calculados están por arriba del experimental. Wiberg publicó un estudio con diferentes métodos y bases con el fin de reproducir la diferencia experimental pero el mejor valor que se obtuvo fue de 1.5 kcal/mol al nivel MP3/6-31+G\*.<sup>44</sup> En cuanto a las barreras rotacionales, en este trabajo se encuentra que la que corresponde al conformero eclipsado  $\text{Cl} \rightarrow \text{Cl}$

es de 10.01 (HF) y 8.6 (B3LYP) kcal/mol. La barrera que corresponde al conformero eclipsado Cl → H es de 4.9 (HF) y 4.2 (B3LYP).

Tabla 4.9: Barrera rotacional del 1,2-dicloroetano

Angulo		0	70	120	180
HF	Energía	-997.09942	-997.11259	-997.10756	-997.11540
	$\Delta E$	10.026	1.766	4.923	0.000
B3LYP	Energía	-999.09774	-999.10916	-999.10484	-999.11150
	$\Delta E$	8.633	1.467	4.180	0.000

Con lo que respecta al 1,2-difluoroetano, los datos se presentan en la Tabla 4.10. A diferencia de los dos casos anteriores, en esta molécula el conformero *gauche* es más estable que el conformero *anti* por 0.34 (HF) y 0.98 (B3LYP) kcal/mol. Este resultado reproduce el llamado efecto *gauche*. El valor experimental para esta diferencia se encuentra en el rango de 0.5 a 0.83 kcal/mol. Los valores aquí obtenidos se encuentran cercanos al intervalo experimental. Wiberg encuentra que a nivel MP3/6-31++G\*\* el valor de la diferencia *gauche-anti* es de 0.62 kcal/mol. En la Figura 4.14 se muestra la barrera rotacional del 1,2-difluoroetano con diferentes métodos y bases. Esta Figura muestra como el tamaño de la base es determinante para la reproducción del efecto *gauche*. El hecho de que a nivel HF se pueda reproducir el efecto *gauche* con una base grande significa que la correlación electrónica no es determinante para que se observe el efecto *gauche*, pero si es importante para acercarse al valor experimental. Esta Figura también muestra que los valores calculados con el método B3LYP produce valores más negativos, aproximándose al valor experimental.

Tabla 4.10: Barrera rotacional del 1,2-difluoroetano

Angulo		0	70	120	180
HF	Energía	-277.01089	-277.02321	-277.01841	-277.02267
	$\Delta E$	7.3888	-0.3405	2.6702	0.0000
B3LYP	Energía	-278.38380	-278.39588	-278.39171	-278.39431
	$\Delta E$	6.5936	-0.9851	1.6302	0.0000

Al igual que en el etano, en el caso de los etanos 1,2-disustituídos se presenta un cambio en la distancia de enlace C – C durante el proceso de rotación (Figura 4.15). En los conformeros eclipsados esta distancia es más larga que en los conformeros *gauche* y *anti*. En el caso del butano la distancia más corta corresponde al conformero *anti* mientras que la más larga se presenta en el conformero eclipsado CH<sub>3</sub> → CH<sub>3</sub> (ver Tabla 4.11). El ángulo calculado para el conformero *gauche* es de 70.5 grados mientras que el experimental es de 72.5 grados. En el caso del 1,2-dicloroetano se encuentra la distancia más larga también en el conformero eclipsado Cl → Cl pero se observa que la distancia C – C es ligeramente menor en el

confórmero *gauche* que en el *anti* (ver Tabla 4.11), el ángulo experimental para el confórmero *gauche* es de 72.4 grados mientras el calculado es de 71.3 grados. La distancia C – C más grande del 1,2-difluoroetano se presenta en el confórmero eclipsado F → F y la más corta en el confórmero *gauche* (ver Tabla 4.11). El valor experimental de la distancia C – C es de 1.535 Å por lo que los valores calculados para este enlace en los confórmeros estables están por debajo de este valor. De lo anterior se puede establecer una relación entre el acortamiento del enlace y los confórmeros estables.

El modelo que explique el origen de las barreras rotacionales debe tomar en cuenta tanto el cambio en la energía como en la geometría, de la misma manera que el caso del etano.

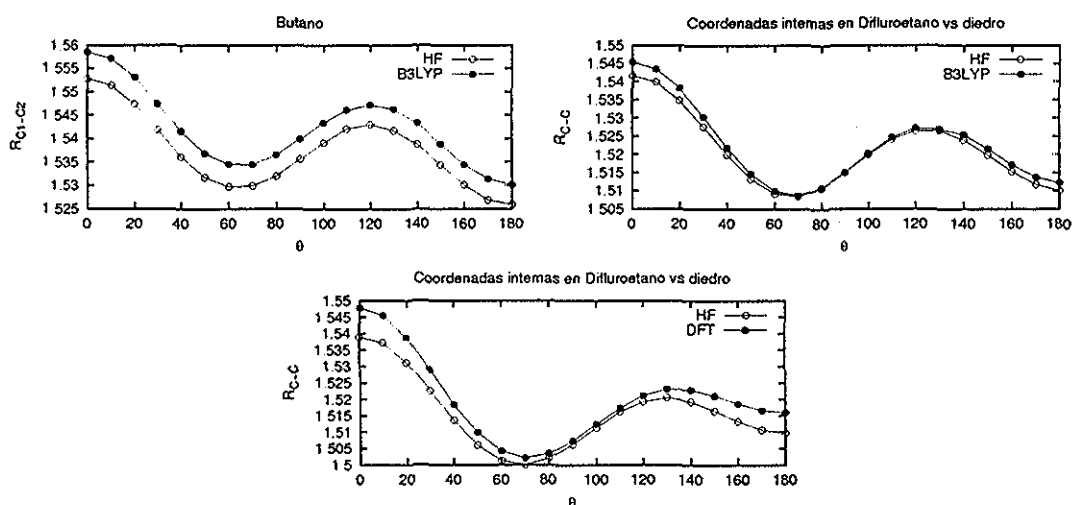


Figura 4.15: Cambios en la distancia de enlace C – C de los etanos 1,2-disustituidos

Con el fin de probar la generalización de la explicación de Bader para el origen de las barreras rotacionales (el origen se debe a una disminución de la contribución atractiva en confórmero eclipsado) se calcularon las contribuciones a la energía potencial molecular para los tres derivados del etano. Si se compara el comportamiento de las contribuciones a la energía potencial del etano (Figura 4.3) con las contribuciones a la energía potencial de sus derivados (Figura 4.16) se encuentran las siguientes tendencias:

- En lo que se refiere a las contribuciones atractivas (núcleo-electrón), en el caso del etano esta contribución aumenta al eclipsarse la molécula. En los etanos 1,2-disustituidos el comportamiento es el inverso, las contribuciones atractivas disminuyen conforme se eclipsa el derivado.
- Las contribuciones repulsivas (núcleo-núcleo y electrón-electrón) en el etano disminuyen al evolucionar al confórmero eclipsado mientras que en sus derivados aumentan.



Tabla 4.11: Cambio geométrico de los etanos 1,2-disustituídos

butano		0	70	120	180
HF	$R_{C-C}$	1.5528	1.5299	1.5430	1.5259
	$\Delta R_{C-C}$	0.0268	0.0039	0.0170	0.0000
B3LYP	$R_{C-C}$	1.5585	1.5344	1.5472	1.5301
	$\Delta R_{C-C}$	0.0284	0.0043	0.0171	0.0000
1,2-dicloroetano		0	70	120	180
HF	$R_{C-C}$	1.5416	1.5084	1.5264	1.5100
	$\Delta R_{C-C}$	0.0316	-0.0016	0.0164	0.0000
B3LYP	$R_{C-C}$	1.5454	1.5087	1.5272	1.5122
	$\Delta R_{C-C}$	0.0332	-0.0035	0.0150	0.0000
1,2-difluoroetano		0	70	120	180
HF	$R_{C-C}$	1.5389	1.5000	1.5192	1.5097
	$\Delta R_{C-C}$	0.0292	-0.0097	0.0095	0.0000
B3LYP	$R_{C-C}$	1.5478	1.5021	1.5211	1.5159
	$\Delta R_{C-C}$	0.0319	-0.0138	0.0052	0.0000

- A pesar de que las contribuciones repulsivas no dominan la rotación, es interesante observar que en el primer conformero eclipsado, éstas son máximas como se esperaría en el modelo de tensión estérica (átomos como esferas rígidas que se repelen), pero este modelo ignora la presencia de las contribuciones atractivas.
- En el caso del etano, la energía molecular esta dominada por la contribución atractiva y tiene el mismo comportamiento, pero en el caso de los derivados 1,2-disustituídos no se encuentra que la energía molecular siga el comportamiento de alguna de las contribuciones, sino que es el producto del balance de todas ellas.

El hecho de sustituir un hidrógeno del etano por otro grupo como el metilo, o por átomos como el cloro o el fluro, produce que el comportamiento observado respecto al del etano se invierta. De esta manera se encuentra que la generalización propuesta por Bader no es posible, que el etano debe ser utilizado con cuidado cuando se usa como modelo en las barreras rotacionales ya que las propiedades pueden cambiar drásticamente al introducir nuevos sustituyentes.

Como el enlace C – C es muy importante para la explicación del origen de las barreras rotacionales es estos sistemas, es conveniente analizar la densidad electrónica en el PCE de este enlace. En la Tabla 4.12 y la Figura 4.17 se observa que la densidad en el PCE tiene un comportamiento inverso al de la energía molecular. Se encuentra que la densidad del PCE en el enlace C – C es mínima en los conformeros eclipsados y máxima en los alternados (*gauche* y *anti*). En el caso del butano y del 1,2-dicloroetano la densidad es mayor en el conformero *anti*, mientras que en el 1,2-difluoroetano la mayor densidad se produce en el conformero *gauche*. El laplaciano de la densidad en el mismo punto crítico tiene un comportamiento inverso al de la densidad como se muestra en la Tabla 4.13. Con lo anterior se puede concluir que

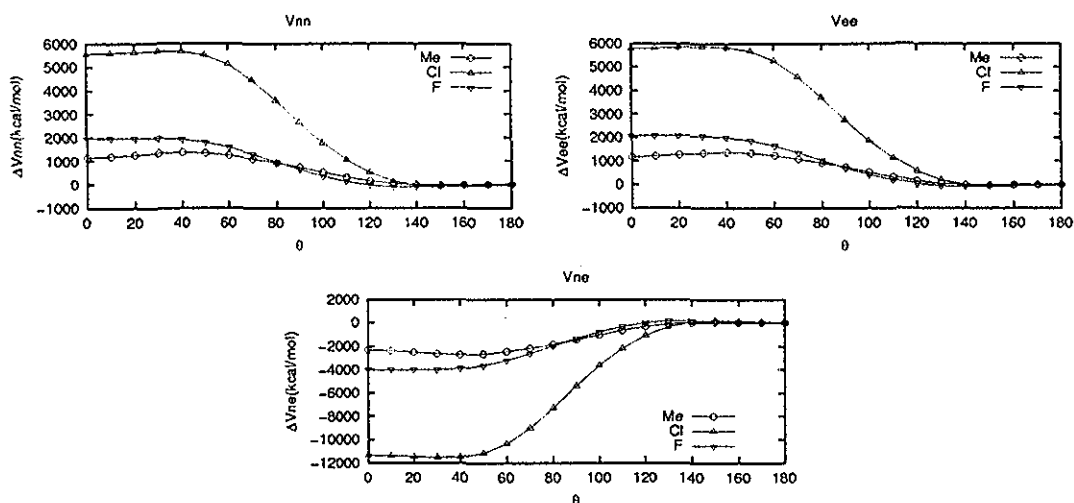


Figura 4.16: Componentes a la energía potencial molecular de los etanos 1,2-disustituidos

el enlace C – C es determinante en el origen de la barrera rotacional y este enlace es más fuerte en los conformeros alternados, donde  $\nabla^2 \rho$  es negativo, de acuerdo con una mayor concentración de carga local de carga en el enlace. La densidad del PCE de los enlaces C – X y C – H permanecen constantes durante la rotación.

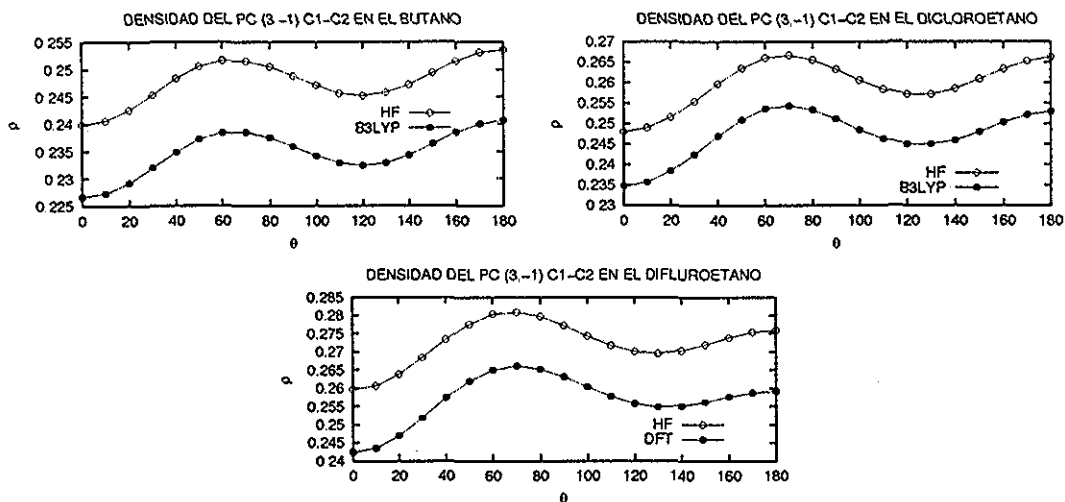


Figura 4.17: Densidad del PCE en el enlace C – C de los etanos 1,2-disustituidos

El cálculo de la energía atómica en los átomos de los derivados del etano corrobora la hipótesis de que el átomo de carbono central origina las barreras rotacionales ya que este átomo muestra el cambio energético más significativo. En el butano la energía de este átomo es máxima a cero grados, en el conformero eclipsado metilo-

Tabla 4.12: Densidad del PCE en el enlace C – C

		Angulo	0	70	120	180
Butano	HF	$\rho$	0.2399	0.2515	0.2452	0.2536
		$\Delta\rho$	-0.014	-0.002	-0.008	0.000
	B3LYP	$\rho$	0.2267	0.2385	0.2324	0.2407
		$\Delta\rho$	-0.014	-0.002	-0.008	0.000
1,2-dicloroetano	HF	$\rho$	0.2480	0.2667	0.2572	0.2663
		$\Delta\rho$	-0.0183	0.0004	-0.0091	0.0000
	B3LYP	$\rho$	0.2348	0.2544	0.2450	0.2530
		$\Delta\rho$	-0.0182	0.0014	-0.0080	0.0000
1,2-difluoroetano	HF	$\rho$	0.2606	0.2809	0.2700	0.2759
		$\Delta\rho$	-0.0153	0.0050	-0.0059	0.0000
	B3LYP	$\rho$	0.2424	0.2661	0.2557	0.2591
		$\Delta\rho$	-0.0167	0.0070	-0.0034	0.0000

Tabla 4.13: Laplaciano de la densidad del PCE en el enlace C – C

		Angulo	0	70	120	180
Butano	HF	$\nabla^2\rho$	-0.5573	-0.6181	-0.584	-0.6289
		$\Delta\nabla^2\rho$	0.0716	0.0108	0.0444	0.0000
	B3LYP	$\nabla^2\rho$	-0.4407	-0.4970	-0.4680	-0.5076
		$\Delta\nabla^2\rho$	0.0669	0.0106	0.0396	0.0000
1,2-dicloroetano	HF	$\nabla^2\rho$	-0.6022	-0.7066	-0.6534	-0.7057
		$\Delta\nabla^2\rho$	0.1035	-0.0009	0.0523	0.0000
	B3LYP	$\nabla^2\rho$	-0.4803	-0.5818	-0.5330	-0.5756
		$\Delta\nabla^2\rho$	0.0953	-0.0062	0.0426	0.0000
1,2-difluoroetano	HF	$\nabla^2\rho$	-0.6764	-0.7995	-0.7336	-0.7718
		$\Delta\nabla^2\rho$	0.0954	-0.0277	0.0382	0.0000
	B3LYP	$\nabla^2\rho$	-0.5252	-0.6509	-0.5937	-0.6153
		$\Delta\nabla^2\rho$	0.0901	-0.0356	0.0216	0.0000

metilo disminuye hasta llegar al conformero *gauche*, después aumenta hasta llegar a la barrera en 120 grados, disminuyendo finalmente hasta el conformero *anti*. Tanto en el butano como en el 1,2-dicloroetano el mínimo de energía atómica del átomo de carbono se presenta en el conformero *anti* (180 grados) pero el 1,2-difluoroetano presenta el mínimo en 85 grados. Experimentalmente, el conformero *gauche*, para el 1,2-difluoroetano es el mínimo en energía (efecto *gauche*) y se presenta alrededor de 72°, los cálculos realizados en este trabajo muestran que el ángulo de torsión para el conformero *gauche* es de 71°. En el caso del 1,2-difluoroetano la energía atómica del carbono no explica el ángulo en el que se presenta el conformero *gauche*. El ángulo de 71 grados para el conformero *gauche* es producto del balance de la energía de todos los átomos de los conformeros alrededor del mínimo en cuestión, donde se observa un papel importante del hidrógeno 7 (Figura 4.18). Como en el caso del etano, el sustituyente (X) no es el causante de la barrera rotacional ya que, como se observa en la Figura 4.18, resulta estabilizado durante el proceso de rotación.

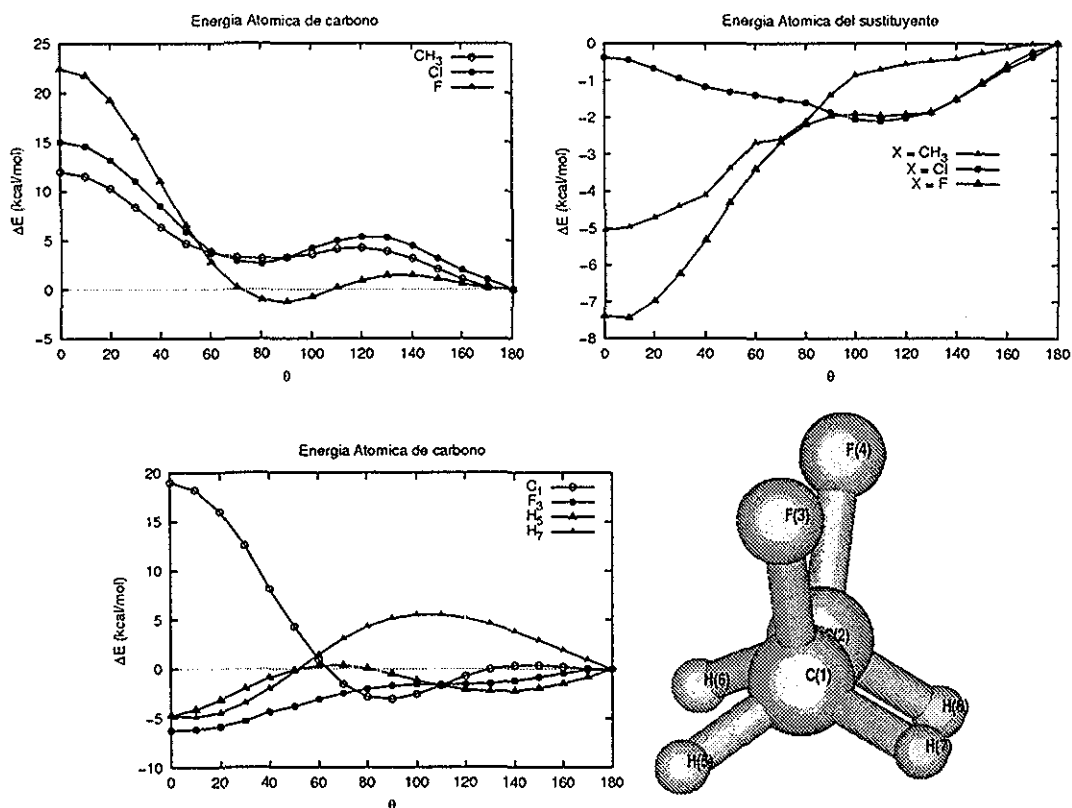


Figura 4.18: Energía atómica del carbono y del sustituyente de los etanos 1,2-disustituidos

La deslocalización electrónica de Fermi entre los átomos de carbonos centrales (C – C) de todos los sistemas es menor en los conformeros eclipsados y mayor en los conformeros *gauche* y *anti*. En el caso del butano y el dicloroetano, la deslocalización en el conformero *gauche* es ligeramente mayor que en el *anti* pero en el difluoroetano esta diferencia es considerablemente mayor. La deslocalización en C – X es mayor en el conformero eclipsado que en el resto de los conformeros. Cuando X = CH<sub>3</sub>, F la deslocalización es mínima en el conformero *gauche* mientras que cuando X = Cl el mínimo se presenta en 180 grados. De esta manera se puede asociar la estabilidad de un conformero a la deslocalización entre los carbonos centrales. El cambio en deslocalización puede ser el origen de las barreras rotacionales, por su paralelismo con los cambios en las energías atómicas y en las propiedades de la densidad antes discutidas.

En el butano y el 1,2-dicloroetano las fuerzas de Ehrenfest de los carbonos centrales, en los conformeros eclipsados, se dirigen opuestos al enlace C – C, mientras que en los conformeros estables se dirigen hacia el enlace C – C. (Figuras 4.20 y 4.21) En el caso del difluoroetano las fuerzas en el carbono siempre se dirigen hacia el átomo de flúor así como la fuerza del flúor apunta siempre hacia el carbono. Este hecho puede causar la diferencia observada en el efecto *gauche* (Figura 4.22).

Tabla 4.14: Energía del átomo de carbono central

		Angulo	0	80(90)	120	180
X = CH <sub>3</sub>	HF	$E_{\text{átomo}}$	-37.68222	-37.69633	-37.69454	-37.70134
		$\Delta E_{\text{átomo}}$	11.99548	3.14132	4.26519	0.00000
	B3LYP	$E_{\text{átomo}}$	-38.01173	-38.02545	-38.02332	-38.02970
		$\Delta E_{\text{átomo}}$	11.27322	2.66692	4.00540	0.00000
X = Cl	HF	$E_{\text{átomo}}$	-37.6101920	-37.6299310	-37.6255540	-37.6341010
		$\Delta E_{\text{átomo}}$	15.0031366	2.6167167	5.3633280	0.0000000
	B3LYP	$E_{\text{átomo}}$	-37.8456820	-37.8635230	-37.8593350	-37.8668440
		$\Delta E_{\text{átomo}}$	13.2793666	2.0839607	4.7119726	0.0000000
X = F	HF	$E_{\text{átomo}}$	-37.3420220	-37.3797930	-37.3763090	-37.3777640
		$\Delta E_{\text{átomo}}$	22.4284624	-1.2732178	0.9130270	0.0000000
	B3LYP	$E_{\text{átomo}}$	-37.6676420	-37.7027760	-37.6990700	-37.6979150
		$\Delta E_{\text{átomo}}$	18.9966102	-3.0503261	-0.7247740	0.0000000

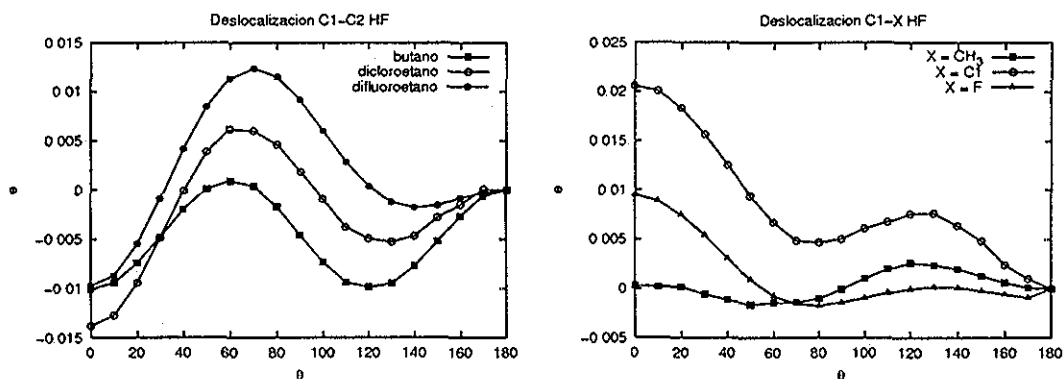


Figura 4.19: Deslocalización de Fermi en los enlaces C – C y C – X

## 4.4 Conclusiones

Es posible explicar el comportamiento conformacional del etano y sus derivados del etano a partir de la energía atómica del carbono central, la deslocalización electrónica de Fermi en el enlace carbono-carbono y las fuerzas de Ehrenfest en los mismos átomos. En los conformeros eclipsados, la energía atómica de los carbonos es mayor que en los alternados, lo que explica el cambio en la energía molecular, originando la barrera rotacional. La deslocalización electrónica de Fermi y las fuerzas de Ehrenfest de los carbonos estabilizan al enlace C – C en los conformeros *gauche* o *anti*, lo que disminuye la distancia de enlace, aumenta la densidad en el PCE y estabiliza al conformero *anti* en el caso del butano y del dicloroetano; y el *gauche* en el difluoroetano. La estabilidad del conformero *gauche* se debe entonces a la deslocalización de Fermi y las fuerzas de Ehrenfest. El ángulo en donde se presenta este conformero es producto del balance de la energía atómica de los átomos de la molécula.

Tabla 4.15: Deslocalización de Fermi en el enlace C – C

		Angulo	0	70	120	180
X = CH <sub>3</sub>	HF	$F(C, C)$	0.9565	0.9670	0.9567	0.9666
		$\Delta F(C, C)$	-0.0100	0.0004	-0.0099	0.0000
	B3LYP	$F(C, C)$	0.9633	0.9762	0.9642	0.9762
		$\Delta F(C, C)$	-0.0129	0.0000	-0.0120	0.0000
X = Cl	HF	$F(C, C)$	0.9572	0.9770	0.9661	0.9710
		$\Delta F(C, C)$	-0.0138	0.0060	-0.0049	0.0000
	B3LYP	$F(C, C)$	0.9645	0.9923	0.9780	0.9834
		$\Delta F(C, C)$	-0.0189	0.0089	-0.0054	0.0000
X = F	HF	$F(C, C)$	0.9037	0.9258	0.9138	0.9134
		$\Delta F(C, C)$	-0.0221	0.0000	-0.0120	-0.0124
	B3LYP	$F(C, C)$	0.9169	0.9508	0.9359	0.9317
		$\Delta F(C, C)$	-0.0339	0.0000	-0.0149	-0.0191

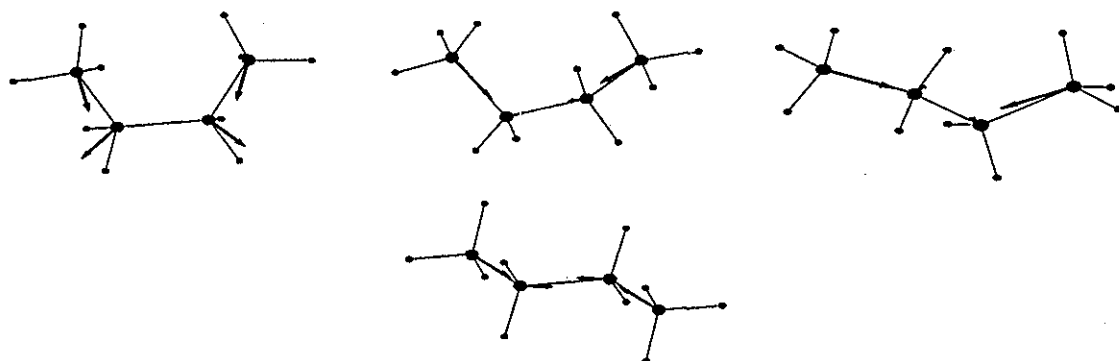


Figura 4.20: Fuerzas de Ehrenfest que experimenta el átomo de carbono del butano

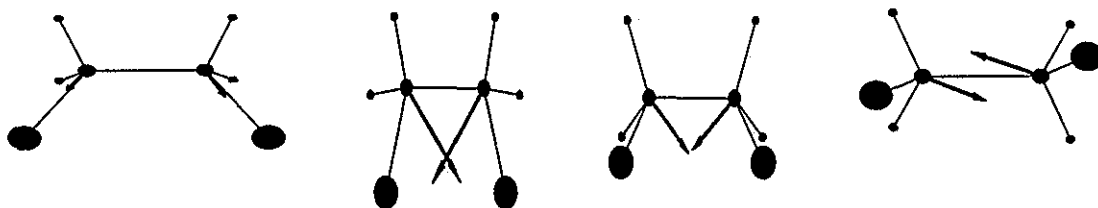


Figura 4.21: Fuerzas de Ehrenfest que experimenta el átomo de carbono del 1,2-dicloroetano

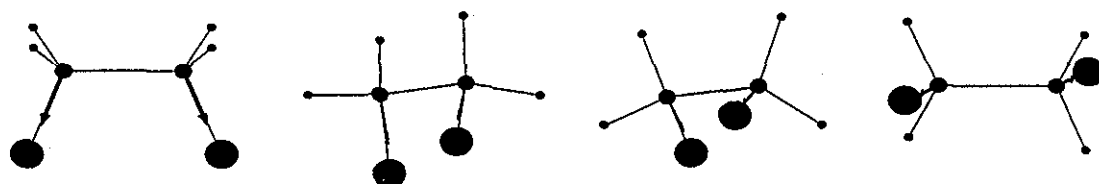


Figura 4.22: Fuerzas de Ehrenfest que experimenta el átomo de carbono del 1,2-difluoroetano

## Capítulo 5

# Estudio del efecto anomérico

El efecto anomérico, como se describió en el capítulo de antecedentes, ha sido ampliamente estudiado tanto experimental como computacionalmente. En este capítulo se analizan los casos del efecto anomérico generalizado utilizando como modelos al dimetoximetano y al ditiometilmetano y del efecto anomérico en el 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-ditiano, para conocer si las propiedades atómicas permiten obtener un patrón que explique el fenómeno. Como en el caso del capítulo anterior la metodología para abordar el estudio del efecto anomérico consiste en el análisis, en cada conformero estable, de los siguientes aspectos:

- Energía molecular.
- Características geométricas más relevantes.
- Densidad electrónica en los puntos críticos de enlace.
- Energía atómica.
- Deslocalización electrónica de Fermi.

En este capítulo se utilizará algunas veces la explicación de Altona<sup>63</sup> y Cieplak<sup>64,65</sup> para el efecto anomérico (ver sección 1.1.3 en la página 1.1.3), con el fin de hacer la comparación de este modelo con los resultados obtenidos en este trabajo, aunque al final se proponga un modelo propio.

### 5.1 2,4-pentanoanos

Los conformeros estudiados se encuentran en la Figura 5.1 al igual que la numeración de los átomos que constituyen las moléculas. La energía molecular y la diferencia de energía usando como referencia la energía del conformero más estable se encuentran en la Tabla 5.1. El conformero (*g,g*) es el más estable del dimetoximetano, el conformero (*g,a*) tiene una mayor energía en 2.15 kcal/mol (HF) y 2.42 kcal/mol (B3LYP) mientras el conformero (*a,a*) es el menos estable por 4.82 kcal/mol (HF)



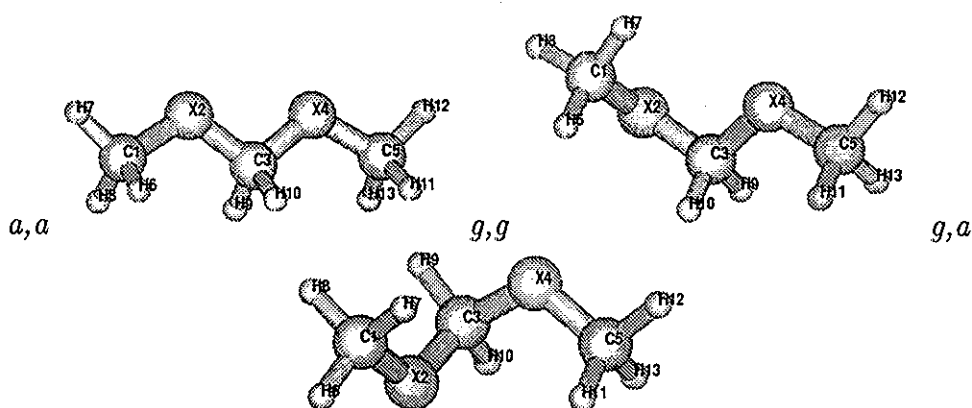


Figura 5.1: Conformeros del dimetoximetano (X=O) y ditiometilmetano (X=S)

y 5.4 kcal/mol (B3LYP). Experimentalmente se ha encontrado, por difracción de electrones en fase gaseosa, que el conformero estable es el (*g,g*).<sup>66</sup> En la misma Tabla, también se observa que la introducción de correlación electrónica aumenta las diferencias de energías entre los conformeros. Las energías aquí obtenidas están en concordancia con las calculadas con anterioridad por Wiberg, utilizando varios métodos y bases.<sup>67</sup> Para éste investigador el origen de la estabilización del conformero (*g,g*) se debe a dos interacciones anómericas ( $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ ) que se presentan en este conformero. Cuando el átomo de oxígeno es sustituido por azufre (ditiometilmetano) se encuentra la misma relación de estabilidad entre los conformeros que en el caso de anterior. El conformero (*g,g*) es el más estable, el conformero (*g,a*) es mayor en energía por 1.21 kcal/mol (HF) y 1.88 kcal/mol (B3LYP). El conformero (*a,a*) es el menos estable por 3.18 kcal/mol (HF) y 4.09 kcal/mol (B3LYP). Como en el caso del dimetoximetano, al introducir correlación electrónica las diferencias de energías aumentan. Cuando se cambia el átomo de oxígeno por uno de azufre se observa que los cambios de energía en el mismo conformero son menores, tal y como ha sido descrito por Schleyer *et al.*<sup>68</sup>

En lo que respecta a la geometría de los conformeros, se observan características importantes en la distancia de enlace (Tabla 5.2). En el caso del dimetoximetano la distancia entre los metilos y los oxígenos es mayor que entre los oxígenos y el metileno central. Lo contrario se observa cuando el heteroátomo es azufre. Experimentalmente,<sup>66</sup> para el dimetoximetano, la distancia metilo-oxígeno es de 1.432 Å, la distancia oxígeno-metileno es de 1.382 Å, estos valores son mayores a los calculados tanto a nivel HF como a B3LYP para el conformero (*g,g*), pero con la misma tendencia. Con respecto al ángulo dihedro C – O – C – O, experimentalmente se encuentra un valor de 63.3 grados, mientras que los cálculos producen uno de 68.5 grados para ambos métodos. En el caso del dimetoximetano se observa que las distancias en el conformero (*a,a*) son menores que las del conformero (*g,g*). El ditiometilmetano presenta el comportamiento inverso. Conforme se pasa del con-

Tabla 5.1: Energía molecular de los conformeros de  $\text{CH}_2(\text{XCH}_3)_2$ 

			<i>a,a</i>	<i>g,a</i>	<i>g,g</i>
X = O	HF	Energía	-268.03886	-268.04313	-268.04655
		$\Delta E$	4.82	2.15	0
	B3LYP	Energía	-269.64423	-269.64899	-269.65285
		$\Delta E$	5.41	2.42	0
X = S	HF	Energía	-913.36592	-913.36904	-913.37098
		$\Delta E$	3.18	1.21	0
	B3LYP	Energía	-915.61245	-915.61597	-915.61897
		$\Delta E$	4.09	1.88	0

Energía en Hartrees y  $\Delta E$  en kcal/mol

fórmero (*a,a*) al (*g,a*) y finalmente al (*g,g*) se encuentran los siguientes cambios.

- La sección de la molécula que toma la conformación *gauche* presenta un mayor distancia entre el metilo y el heteroátomo y una menor entre el heteroátomo y el carbono central; mientras que en la sección que permanece *anti* la distancia entre el heteroátomo y el carbono central crece y la distancia entre el metilo y el heteroátomo permanece constante.
- En el conformero (*g,g*) las distancias entre el heteroátomo y el carbono central resultan un promedio de las mismas distancias en el conformero (*g,a*).
- La distancia entre los átomos de hidrógeno unidos al carbono central (H9,H10 de la Figura 5.1), disminuye al pasar del conformero (*a,a*) al (*g,g*). En el conformero (*g,a*) se observa uno de los hidrógenos (H10) a mayor distancia que el otro (H9)(ver Figura 5.1). Esto se puede explicar por las dos interacciones  $n_O \rightarrow \sigma_{C-H}^*$  que sufre el hidrógeno 10, mientras que el hidrógeno 9 sólo presenta una. La distancia C – H del conformero (*g,g*) es el promedio de las distancias C – H en el conformero (*g,a*).

La densidad electrónica de los puntos críticos de enlace se presentan en la Tabla 5.3. Los hechos más relevantes se encuentran en los puntos críticos de los enlaces del heteroátomo con el carbono central. En el conformero (*a,a*) la densidad es mayor que en el conformero (*g,g*). En el conformero (*g,a*), el enlace C – X de la sección que adopta la conformación *gauche* presenta una mayor densidad que el mismo enlace de la sección que permanece *anti*. El valor de la densidad en el conformero (*g,g*) resulta ser un promedio de los enlaces C – X en el conformero (*g,a*). Con lo que respecta a los enlaces C – H del carbono central, éstos presentan mayor densidad en el conformero (*g,g*) que en el (*a,a*). En el conformero (*g,a*) se presenta mayor densidad electrónica en el enlace entre el carbono central y el hidrógeno 9 que con el hidrógeno 10. Las dos interacciones anoméricas que presenta H10 producen una mayor distancia de enlace y una reducción en la densidad electrónica del mismo. Este comportamiento se observa también utilizando B3LYP, pero los valores de

Tabla 5.2: Distancias de enlace de los conformeros de  $\text{CH}_2(\text{XCH}_3)_2$ 

X = O		C1-O2	O2-C3	C3-O4	O4-C5	C3-H9	C3-H10
HF	<i>a,a</i>	1.3922	1.3736	1.3735	1.3922	1.0921	1.0921
	<i>g,a</i>	1.3994	1.3655	1.3873	1.3920	1.0834	1.0911
	<i>g,g</i>	1.3985	1.3794	1.3794	1.3986	1.0827	1.0827
B3LYP	<i>a,a</i>	1.4148	1.3956	1.3956	1.4148	1.1047	1.1047
	<i>g,a</i>	1.4242	1.3833	1.4154	1.4147	1.0943	1.1031
	<i>g,g</i>	1.4230	1.4033	1.4032	1.4230	1.0935	1.0934
X = S		C1-S2	S2-C3	C3-S4	S4-C5	C3-H9	C3-H10
HF	<i>a,a</i>	1.8111	1.8146	1.8146	1.8111	1.0787	1.0787
	<i>g,a</i>	1.8114	1.8051	1.8179	1.8118	1.0786	1.0791
	<i>g,g</i>	1.8096	1.8123	1.8123	1.8096	1.0789	1.0789
B3LYP	<i>a,a</i>	1.8257	1.8299	1.8300	1.8257	1.0882	1.0881
	<i>g,a</i>	1.8248	1.8153	1.8375	1.8268	1.0879	1.0890
	<i>g,g</i>	1.8226	1.8285	1.8278	1.8225	1.0881	1.0880

Distancias en Å

densidad son menores, producto de la presencia de correlación electrónica. Cuando se reemplaza el átomo de oxígeno por uno de azufre no cambia las tendencias antes mencionadas.

Tabla 5.3: Densidad en los PCE de los pentanoanos

Dimetoximetano		C1-O2	O2-C3	C3-O4	O4-C5	C3-H9	C3-H10
HF	<i>a,a</i>	0.2690	0.2921	0.2921	0.2690	0.3026	0.3026
	<i>g,a</i>	0.2639	0.2959	0.2809	0.2694	0.3098	0.3029
	<i>g,g</i>	0.2656	0.2848	0.2848	0.2655	0.3099	0.3099
B3LYP	<i>a,a</i>	0.2600	0.2819	0.2819	0.2600	0.2865	0.2865
	<i>g,a</i>	0.2547	0.2877	0.2688	0.2606	0.2945	0.2872
	<i>g,g</i>	0.2564	0.2746	0.2746	0.2564	0.2947	0.2947
Ditiometilmetano		C1-S2	S2-C3	C3-S4	S4-C5	C3-H9	C3-H10
HF	<i>a,a</i>	0.1809	0.1811	0.1811	0.1809	0.3013	0.3013
	<i>g,a</i>	0.1811	0.1834	0.1809	0.1807	0.3011	0.3002
	<i>g,g</i>	0.1816	0.1818	0.1818	0.1816	0.3003	0.3003
B3LYP	<i>a,a</i>	0.1686	0.1685	0.1684	0.1686	0.2887	0.2886
	<i>g,a</i>	0.1692	0.1724	0.1667	0.1681	0.2886	0.2872
	<i>g,g</i>	0.1697	0.1686	0.1688	0.1697	0.2879	0.2879

La teoría de átomos en moléculas permite el cálculo de las energías atómicas, las cuales pueden indicar al átomo o a los átomos responsables de la desestabilización de cada molécula. En la Tabla 5.4 se presentan las energías atómicas del dimetoximetano y en la Tabla 5.5 se muestran las energías atómicas del ditiometilmetano.

Los conformeros del dimetoximetano dan prueba de que los efectos de estabilización de los átomos de oxígeno y desestabilización de los átomos de carbono,

Tabla 5.4: Energía atómica de los átomos del dimetoximetano

atomo	HF			B3LYP		
	<i>a,a</i>	<i>g,a</i>	<i>g,g</i>	<i>a,a</i>	<i>g,a</i>	<i>g,g</i>
C1	-37.326730 8.52	-37.343158 -1.79	-37.340314 0.00	-37.720302 9.75	-37.737481 -1.03	-37.735838 0.00
O2	-75.615533 -8.85	-75.611800 -6.51	-75.601423 0.00	-75.849263 -10.97	-75.849983 -11.42	-75.831782 0.00
C3	-36.913235 20.11	-36.928992 10.23	-36.945289 0.00	-37.430186 17.37	-37.442398 9.71	-37.457864 0.00
O4	-75.615583 -8.89	-75.605816 -2.77	-75.601410 0.00	-75.849316 -10.70	-75.833184 -0.58	-75.832265 0.00
C5	-37.326731 8.53	-37.326039 8.96	-37.340320 0.00	-37.720288 9.67	-37.720574 9.49	-37.735703 0.00
H6	-0.654261 -5.06	-0.655245 -5.68	-0.646192 0.00	-0.633933 -3.10	-0.634027 -3.16	-0.628986 0.00
H7	-0.642295 4.17	-0.645519 2.15	-0.648940 0.00	-0.626142 2.63	-0.627627 -1.70	-0.630334 0.00
H8	-0.654251 -0.12	-0.645896 5.12	-0.654059 0.00	-0.633930 -0.18	-0.628612 3.16	-0.633646 0.00
H9	-0.669870 -6.41	-0.659876 -0.14	-0.659651 0.00	-0.643404 -4.19	-0.636860 -0.08	-0.636730 0.00
H10	-0.669870 -6.40	-0.669026 -5.87	-0.659664 0.00	-0.643410 -4.22	-0.642695 -3.77	-0.636692 0.00
H11	-0.654261 -3.34	-0.654666 -3.59	-0.648943 0.00	-0.633930 -2.27	-0.634485 -2.61	-0.630319 0.00
H12	-0.642295 2.45	-0.643227 1.87	-0.646201 0.00	-0.626141 1.75	-0.626948 1.25	-0.628936 0.00
H13	-0.654252 -0.13	-0.653670 0.23	-0.654042 0.00	-0.633931 -0.15	-0.634060 -0.23	-0.633688 0.00

Energía en Hartrees y diferencia de energía en kcal/mol

principalmente el anomérico, no son producto sólo de la conectividad, sino de la conformación. El carbono anomérico pierde estabilidad, al incrementar su energía en 20.11 kcal/mol, pero los átomos de oxígeno se estabilizan por 8.8 kcal/mol. Los carbonos de los grupos metilo pierden estabilidad también ( $\Delta E = 8.5$  kcal/mol). Por lo tanto se puede concluir que el efecto anomérico ocasiona una notable estabilización de los heteroátomos del segmento a costa de la desestabilización del átomo central del segmento, en este caso del átomo de carbono y de los átomos de hidrógeno unidos a él.

Respecto a los átomos de hidrógeno del metileno anomérico en el conformero *g,g* cada uno es antiperiplanar a un enlace O – CH<sub>3</sub> y a un par electrónico no compartido. Desde el punto de vista energético este par de átomos no está diferenciado.

En el conformero *a,a*, cada uno de los átomos de hidrógeno del metileno en cuestión es antiperiplanar a dos pares electrónicos no compartidos (susceptible de estabilizarse a través de dos interacciones  $n_O \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ ), por lo que el cálculo predice, apropiadamente además de una energía similar para ambos átomos de hidrógeno,

Tabla 5.5: Energía atómica de los átomos del ditiometilmetano

atomo	HF			B3LYP		
	<i>a,a</i>	<i>g,a</i>	<i>g,g</i>	<i>a,a</i>	<i>g,a</i>	<i>g,g</i>
C1	-37.705860 3.66	-37.709864 1.15	-37.711699 0.00	-37.902094 3.93	-37.906692 1.05	-37.908358 0.00
S2	-397.566657 9.71	-397.566621 9.73	-397.582132 0.00	-398.463878 7.83	-398.462532 8.67	-398.476354 0.00
C3	-37.746998 -3.68	-37.747001 -3.68	-37.741138 0.00	-37.920548 -2.55	-37.921517 -3.16	-37.916481 0.00
S4	-397.566661 9.75	-397.579153 1.91	-397.582192 0.00	-398.463633 8.22	-398.476291 0.27	-398.476729 0.00
C5	-37.705816 3.70	-37.706550 3.24	-37.711710 0.00	-37.902047 3.77	-37.900981 4.44	-37.908057 0.00
H6	-0.636347 -4.68	-0.636794 -4.96	-0.628889 0.00	-0.622295 -4.18	-0.622100 -4.06	-0.615634 0.00
H7	-0.627124 0.06	-0.628387 -0.73	-0.627218 0.00	-0.614365 -0.65	-0.614604 -0.80	-0.613324 0.00
H8	-0.635761 0.44	-0.628528 4.97	-0.636456 0.00	-0.620948 0.65	-0.615261 4.22	-0.621987 0.00
H9	-0.637557 -5.82	-0.630240 -1.23	-0.628277 0.00	-0.622436 -4.41	-0.616870 -0.92	-0.615411 0.00
H10	-0.637551 -5.83	-0.634926 -4.18	-0.628265 0.00	-0.622457 -4.50	-0.620179 -3.07	-0.615293 0.00
H11	-0.635751 -5.35	-0.636997 -6.13	-0.627226 0.00	-0.620936 -4.69	-0.622177 -5.47	-0.613463 0.00
H12	-0.627129 1.10	-0.627442 0.91	-0.628886 0.00	-0.614356 0.77	-0.614463 0.70	-0.615582 0.00
H13	-0.636356 0.06	-0.636274 0.11	-0.636456 0.00	-0.622302 -0.24	-0.622023 -0.06	-0.621924 0.00

Energía en Hartrees y diferencia de energía en kcal/mol

una mayor estabilidad  $\Delta E = 6.41$  kcal respecto a los hidrógenos anoméricos del confórmero *g,g*. En el confórmero *a,g*, uno de los átomos de hidrógeno del metileno anomérico es susceptible de estabilizarse a través de dos interacciones  $n_O \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ , mientras que el otro solo puede estabilizarse a través de una interacción de este tipo. Estos átomos de hidrógeno si son diferenciados por el cálculo, siendo aquel que cuenta con dos interacciones  $n_O \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ , más estable respecto al que solo tiene una ( $\Delta E = 5.73$  kcal/mol).

Los átomos de hidrógeno de los tres confórmeros pueden clasificarse en tres tipos:

- aquellos que son antiperiplanares a pares electrónicos que no toman parte en interacciones estereoelectrónicas de tipo  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$  y por lo tanto son antiperiplanares a buenos donadores y se estabilizan.
- aquellos que mantienen una relación de antiperiplanaridad con enlaces C – O con baja capacidad donadora y por lo tanto pierden estabilidad.

En el conformero *g,a*, los átomos de hidrógeno con los números 6,7 y 8 pertenecen al grupo metoxi donador ( $n_O$ ), mientras que los hidrógenos 11,12 y 13 pertenecen al grupo metoxi aceptor  $\sigma_{C-H}^*$ . Los átomos de hidrógeno H6 y H11 son antiperiplanares a pares electrónicos no compartidos que no participan en interacciones estereoelectrónicas y se ven estabilizados, al igual que H13. El hidrógeno H7 es antiperiplanar al par electrónico no compartido que participa en la interacción  $n_O \rightarrow \sigma_{C-H}^*$ , por lo que no se ve estabilizado en igual magnitud que sus análogos anteriores. Finalmente, los hidrógenos H8 y H12 al ser antiperiplanares a enlaces C – O se encuentran desestabilizados.

En el conformero *g,g*, los átomos de hidrógeno H8 y H13 se estabilizan fuertemente debido a que son antiperiplanares a un par de electrones que no están involucrados en interacciones estereoelectrónicas. Los átomos de hidrógeno H6 y H12 pierden estabilidad debido a que se ubican en forma antiperiplanar a enlaces C – O, y finalmente los átomos de hidrógeno H7 y H11 se estabilizan poco debido a que son antiperiplanares a enlaces que participan en la interacción  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ . En el tercer conformero, los átomos de hidrógeno 8, 13, 6 y 11 se encuentran localizados en forma antiperiplanar a pares electrónicos no compartidos por lo que se estabilizan respecto a los hidrógenos H7 y H12, que al mantenerse en forma antiperiplanar a enlaces C – O se encuentran por arriba en energía.

En el caso del ditiometilmetano el efecto de la sustitución es estabilizante para el carbono anomérico y no como en el caso del análogo dimetoximetano que es desestabilizante. Al parecer, la pérdida de la estabilidad conseguida por el átomo de azufre ocasiona la estabilización de los átomos vecinos. En el conformero *a,a*, no existe la posibilidad de que se produzcan interacciones estereoelectrónicas. En este sistema, los átomos de azufre pierden estabilidad respecto al conformero *g,g* ( $\Delta E = 9.71$  kcal/mol), pero el carbono anomérico se estabiliza. Los átomos de carbono de los grupos metilo también sufren estabilización. En el conformero *g,a* un segmento mantiene la interacción estereoelectrónica  $n_S \rightarrow \sigma_{C-S}^*$  pero el otro no. La energía de los átomos relacionados da evidencia de esto. El átomo de azufre donador se estabiliza respecto al conformero *a,a*, pero es menos estable que el mismo átomo en el conformero *g,g*. Sorprendentemente, el átomo de azufre que solo es aceptor en el segmento, es isoenergético respecto al conformero *a,a*, al igual que el carbono anomérico, pero el átomo de azufre que es donador se estabiliza por 7.84 kcal/mol, aproximándose energéticamente al carbono que es donador. El comportamiento de los átomos de hidrógeno de esta molécula es idéntico al de los átomos de hidrógeno del dimetoximetano, tomando sólo en consideración la menor capacidad donadora del átomo de azufre, y al hecho de la estabilidad inversa de los átomos de carbono de los metilos.

En el caso del dimetoximetano la estabilidad ganada por los átomos de oxígeno está ligada a la desestabilización del carbono anomérico, y ambos factores se incrementan en ausencia de la interacción estereoelectrónica  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ . En el caso del sistema azufrado, el comportamiento es contrario. El carbono anomérico se estabiliza en la medida en que se desestabiliza el heteroátomo involucrado en el segmento. Es

claro que el mecanismo de estabilización no puede ser el mismo, aunque tienen en común su dependencia con la estereoquímica. Eso puede deberse a que el átomo de carbono y el de azufre tienen una electronegatividad similar, mientras que en el enlace oxígeno-carbono la electronegatividad es muy diferente.

En la Tabla 5.6 se presentan las deslocalizaciones de Fermi más relevantes entre los átomos del dimetoximetano y del ditiometilmetano. La diferencia en la deslocalización se aprecia de mejor manera en el conformero (*g,a*) donde en el segmento que adopta la conformación *gauche*, aumenta la deslocalización en el enlace X – CH<sub>2</sub> mientras que en el otro segmento disminuye la deslocalización. En el mismo enlace, la deslocalización en el conformero (*g,g*) resulta el promedio de la deslocalización que se presenta en el conformero (*g,a*). Hay que recordar que cuando se analiza la deslocalización de Fermi a un enlace, se refiere al número de pares de electrones que comparten los átomos involucrados en el enlace, por lo que en la conformación *gauche* es mayor el número de pares compartidos entre el carbono central y el heteroátomo que en la conformación *anti*. Esto concuerda con la distancia de enlace y la densidad en el PCE. Cuando el heteroátomo es azufre se presenta una menor deslocalización que cuando el heteroátomo es oxígeno. Resulta interesante un hecho, la deslocalización entre el heteroátomo 2 y el 4 aumenta del conformero (*a,a*) al (*g,g*) cuando se utiliza B3LYP.

Tabla 5.6: Deslocalización de Fermi entre los átomos de los pentanoanos

Dimetoximetano		C1-O2	O2-C3	C3-O4	O4-C5	O2-O4
HF	<i>a,a</i>	0.8040	0.7275	0.7275	0.8040	0.1584
	<i>g,a</i>	0.7945	0.7382	0.7195	0.8058	0.1562
	<i>g,g</i>	0.7986	0.7296	0.7299	0.7986	0.1571
B3LYP	<i>a,a</i>	0.9051	0.8570	0.8571	0.9051	0.1448
	<i>g,a</i>	0.8939	0.8722	0.8456	0.9087	0.1457
	<i>g,g</i>	0.9002	0.8618	0.8618	0.9002	0.1499
Ditiometilmetano		C1-S2	S2-C3	C3-S4	S4-C5	S2-S4
HF	<i>a,a</i>	1.0917	1.0871	1.0871	1.0916	0.0988
	<i>g,a</i>	1.0901	1.1007	1.0774	1.0916	0.1037
	<i>g,g</i>	1.0921	1.0881	1.0881	1.0921	0.1084
B3LYP	<i>a,a</i>	1.1046	1.0927	1.0927	1.1048	0.1268
	<i>g,a</i>	1.1046	1.1134	1.0769	1.1042	0.1241
	<i>g,g</i>	1.1070	1.0919	1.0925	1.1070	0.1363

unidad: pares de electrones

La deslocalización entre el carbono anomérico y los hidrógenos (9 y 10) unidos a él (Tabla 5.7), se observa que en los conformeros *a,a* y *g,g* ambos enlaces son iguales, pero existe mayor deslocalización en el conformero *g,g* que en el *a,a*. En el conformero *g,a* el enlace C3 – H9 presenta mayor número de pares de electrones que el enlace C3 – H10.

También se puede estudiar la deslocalización de Fermi a dos enlaces, lo que per-

mite analizar las interacciones entre los heteroátomos y los hidrógeno 9 y 10. En confórmero *a,a* de dimetoximetano se observa que estas delocalizaciones X – H son iguales. El confórmero *g,a* es muy interesantes, ya que todas las deslocalizaciones de Fermi son diferentes y así se puede distiguir las diferentes interacciones anómericas de cada hidrógeno. El H10 muestra mayor deslocalización con los heteroátomos que el H9. El H9 presenta mayor deslocalización con el X4 que con el X2, mientras que el H10 tiene una delocalización casi igual con ambos heteroátomos. En el confórmero *g,g* se el H9 comparte mayor número de pares de electrones con O2 mientras que H10 lo hace con O4. Los hechos anteriores concuerdan con lo que propone el modelo de Cieplak. En el confórmero *a,a* se presentan dos interacciones  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$  por cada hidrógeno unido al carbono anomérico. En el *g,a* se espera que el H10 tenga dos interacciones  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$ , una con cada heteroátomos mientras que el H9 solo la tiene con X4. Por último en el confórmero *g,g* cada hidrógeno tiene una interacción  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$  con un oxígeno, el H9 con O2 y H10 con O4.

La diferencia entre las  $n_O \rightarrow \sigma_{C-O}^*$  y la deslocalización de Fermi, es que este último presenta un definición rigurosa y parte de un hecho fundamental de la química cuántica, que es el principio de Pauli, mientras que el primero da interpretación física a funciones matemáticas como son los orbitales.

Tabla 5.7: Deslocalización de Fermi de los hidrógenos 9 y 10

Dimetoximetano		C-H9	C-H10	X2-H9	X2-H10	X4-H9	X4-H10
HF	<i>a,a</i>	0.8641	0.8642	0.0803	0.0803	0.0803	0.0803
	<i>g,a</i>	0.8737	0.8648	0.0736	0.0816	0.0777	0.0820
	<i>g,g</i>	0.8740	0.8740	0.0790	0.0747	0.0747	0.0789
B3LYP	<i>a,a</i>	0.8703	0.87025	0.0767	0.0767	0.0767	0.0767
	<i>g,a</i>	0.8811	0.8700	0.0671	0.0781	0.0742	0.0786
	<i>g,g</i>	0.8807	0.8807	0.0757	0.0681	0.0682	0.0756
Ditiometilmetano							
HF	<i>a,a</i>	0.9466	0.9470	0.0547	0.0580	0.0571	0.0547
	<i>g,a</i>	0.9490	0.9446	0.0489	0.0559	0.0581	0.0568
	<i>g,g</i>	0.9472	0.9474	0.0571	0.0498	0.0498	0.0571
B3LYP	<i>a,a</i>	0.9336	0.9336	0.0576	0.0623	0.0622	0.0573
	<i>g,a</i>	0.9370	0.9303	0.0523	0.0603	0.0622	0.0606
	<i>g,g</i>	0.9346	0.9348	0.0613	0.0529	0.0531	0.0611

unidad: pares de electrones

Dado que el modelo para explicar el efecto anomérico involucra a los pares de electrones libres, es fundamental estudiar los puntos críticos (3,-3) del  $\nabla^2\rho$  que indican concentraciones de carga de no enlace, que como se mencionó en el capítulo de antecedentes (ver sección 1.2.1 en la página 22) se puede relacionar con los pares libres de electrones de los heteroátomos. En la Figura 5.2 se muestran los puntos críticos (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  de los oxígenos del dimetoximetano. Se puede observar que estos puntos se encuentran donde se es/-pe/-ra/-ría los pares libres de electrones de estos heteroátomos. En las Tablas 5.8 y 5.9 se muestran los valores del laplaciano en los PC (3,-3) del  $\nabla^2\rho$  de la densidad (índice de la concentración de carga:



CC) de los diferentes conformeros del dimetoximetano y del ditiometilmetano. En general se observa que en los conformeros (*a,a*) y (*g,g*) las CC tienen las mismas características. Si se comparan las CC de los conformeros (*a,a*) y (*g,g*) se encuentra que la concentración de carga es menor en el conformero (*g,g*) que en el (*a,a*), lo que habla de una mayor deslocalización de las CC en el (*g,g*) que en el (*a,a*). En el caso del conformero (*g,a*) se encuentra que todos las CC tienen características diferentes. En la sección que toma la conformación *gauche* la concentración de carga es menor en la CC2 (Figura 5.2) que se encuentra antiperiplanar al átomo de oxígeno de la otra sección, por tanto está más deslocalizado. El valor para el  $\nabla^2\rho$  es muy parecido al que se observa en el conformero (*g,g*). Si se comparan los heteroátomos se encuentra que las concentraciones de carga son ma/-yo/-res en el oxígeno que en el azufre, además que las concentraciones se encuentran más cercanas al núcleo del oxígeno que al núcleo de azufre, debido a la estructura de capas de los átomos. Estas características pueden explicar la diferencia en la capacidad donadora ente el oxígeno y el azufre que se mencionó en el capítulo de antecedentes (ver sección 1.1.3 en la página 15).

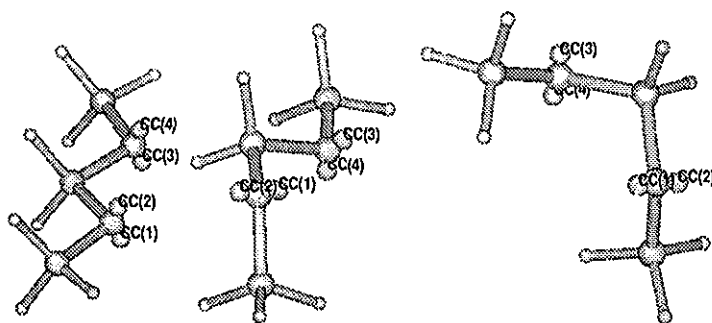


Figura 5.2: Puntos críticos (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  del dimetoximetano

Tabla 5.8: Características de los PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  del oxígeno del dimetoximetano

	CC	HF		B3LYP	
		$\nabla^2\rho$	distancia	$\nabla^2\rho$	distancia
<i>a,a</i>	1	-5.69695	0.64559	-5.42195	0.64512
	2	-5.69691	0.64559	-5.42185	0.64512
<i>g,a</i>	1	-5.60521	0.64627	-5.29447	0.64623
	2	-5.55547	0.64729	-5.24370	0.64727
	3	-5.65915	0.64601	-5.39285	0.64545
	4	-5.62159	0.64666	-5.34701	0.64625
<i>g,g</i>	1	-5.53608	0.64726	-5.23482	0.64720
	2	-5.52808	0.64749	-5.21622	0.64752

Del análisis de los datos aquí presentados se puede observar que tanto en el conformero (*a,a*) como en el (*g,g*) existe un equilibrio de efectos entre los dos segmentos

Tabla 5.9: Características de los PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  del azufre del ditiometilmetano

	CC	HF		B3LYP	
		$\nabla^2\rho$	distancia	$\nabla^2\rho$	distancia
<i>a,a</i>	1	-0.65973	1.28978	-0.59654	1.29295
	2	-0.65867	1.29020	-0.59526	1.29269
<i>g,a</i>	1	-0.65247	1.29051	-0.59120	1.29316
	2	-0.64831	1.29144	-0.58488	1.29428
	3	-0.65803	1.29083	-0.59681	1.29342
	4	-0.65648	1.29008	-0.59432	1.29282
<i>g,g</i>	1	-0.65243	1.29122	-0.59011	1.29392
	2	-0.64530	1.29176	-0.57885	1.29494

X - CH<sub>3</sub> que existen en la molécula. Se observa una correspondencia en la distancia de enlace entre el heteroátomo y el carbono central, en la densidad electrónica del punto crítico del mismo enlace, en las energías atómicas de cada segmento X - CH<sub>3</sub> y en la deslocalización electrónica. En algunos casos parece que la diferencia en las propiedades del conformero (*a,a*) y (*g,g*) es pequeña. Este equilibrio se rompe en el conformero (*g,a*), donde en el segmento X - CH<sub>3</sub> que adopta la conformación *gauche* la distancia entre el heteroátomo y el carbono central disminuye, aumenta la densidad en el punto crítico de enlace y aumenta la deslocalización electrónica. Mientras que en el segmento que permaneció en la conformación *anti*, la distancia aumenta, la deslocalización y la densidad disminuyen, lo que es consecuencia de que un segmento se comporta como donador y el otro como aceptor y de que existe un cambio en la simetría molecular. Es en el conformero (*g,a*) donde se hacen evidente las consecuencias del cambio en la conformación, ya que se observa un fortalecimiento del enlace entre el heteroátomo y el carbono central cuando se adopta la conformación *gauche*. Los valores que se presentan en el conformero (*g,g*) son promedio de los del conformero (*g,a*) de tal manera que la presencia de la segunda conformación *gauche* contraresta a la primera. Si se analiza la energía atómica se observa que, en el caso del dimetoximetano, el cambio conformacional desestabiliza (tomando al conformero *g,g* como referencia) al átomo central mientras que en el caso del ditiometilmetano el que se estabiliza es el átomo de azufre. La deslocalización entre los dos heteroátomos de la molécula aumenta conforme aumenta el número de conformaciones *gauche* en las moléculas. Si se analiza el  $\nabla^2\rho$  se encuentra que las concentraciones de carga se relacionan con los pares libres de electrones, las características de estas concentraciones pueden describir la deslocalización de los pares libres. De esta manera se observa que en la conformación (*g,g*) la concentración de carga es menor por tanto la deslocalización del par libre es mayor. Esto último junto con la deslocalización de Fermi confirma el modelo de la deslocalización electrónica como origen del efecto anomérico generalizado.

## 5.2 1,3-diheterociclohexanos

Con el fin de estudiar el efecto anomérico en sistemas cíclicos se calcularon las propiedades de los conformeros axial y ecuatorial del clorociclohexano, 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-ditiano (Figura 5.3). Para facilitar el análisis y la comparación entre los sistemas se utilizará la numeración del clorociclohexano para el 2-cloro-1,3-dioxano y para el 2-cloro-1,3-ditiano. Las gráficas que sirven para comparar las propiedades aquí estudiadas utilizan como referencia al conformero ecuatorial de cada equilibrio conformacional.

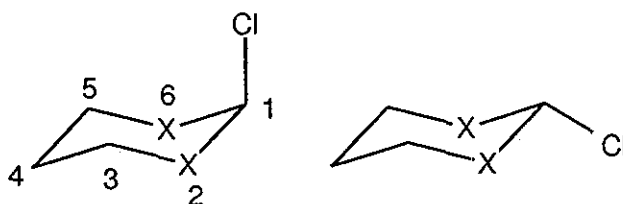


Figura 5.3: Conformeros estudiados del clorociclohexano ( $X = \text{CH}_2$ ), del 2-cloro-1,3-dioxano ( $X = \text{O}$ ) y del 2-cloro-1,3-ditiano ( $X = \text{S}$ )

Se eligieron estos sistemas porque el átomo de cloro provoca diferentes preferencias conformacionales según el tipo de anillo en el que se encuentre, además de que, por su simetría esférica es un sustituyente con pocas variables geométricas que calcular. El 2-cloro-1,3-ditiano muestra efecto anomérico y en solución se disocia para formar un ión carbenio.<sup>151,152</sup> El 2-cloro-1,3-dioxano también se disocia y existe como un par iónico. En la Tabla 5.10 se presentan las diferencias de energías de los conformeros axial y ecuatorial de los tres compuestos, utilizando los métodos HF y B3LYP. En esta Tabla se observa que la diferencia de energía en el clorociclohexano se encuentra entre 0.8 y 0.95 kcal/mol favoreciendo al conformero ecuatorial, experimentalmente se encuentra un valor de 0.65 kcal/mol,<sup>153</sup> por lo que los valores aquí calculados se ubican por arriba del valor experimental. Wiberg encuentra que el nivel de teoría que mejor reproduce el valor experimental de la preferencia conformacional del clorociclohexano es el B3P86/6-311G\*.<sup>61</sup> La diferencia de energía en el 2-cloro-1,3-dioxano favorece al conformero axial por 4.9 (HF) y 6.3 (B3LYP) kcal/mol. Lo mismo se observa en el 2-cloro-1,3-ditiano, donde la preferencia por el conformero axial es de 2.1 (HF) y 2.7 (B3LYP) kcal/mol. El hecho de que el conformero ecuatorial sea el preferido por el clorociclohexano se ha explicado por el efecto estérico provocado por las interacciones 1,3-*syn*diaxiales. La preferencia conformacional del cloro en los heterocíclcos se ha explicado por interacciones tipo  $n_X \rightarrow \sigma_{\text{C-Cl}}^*$ .<sup>154</sup> En la Tabla 5.10 se observa que cuando el heteroátomo es oxígeno existe una diferencia de energía mayor que cuando es azufre.

Los datos geométricos se presentan en las Tablas 5.11 y 5.12. La diferencia en la longitud de los enlaces, tomando como referencia al conformero ecuatorial, se presenta en la Figura 5.5. De estas gráficas se observa que para el clorociclohexano las

Tabla 5.10: Energía total y energía relativa de los sistemas estudiados

	HF		B3LYP	
	Axial	Ecuat.	Axial	Ecuat.
Clorociclohexano	-693.2106	-693.2121	-695.5876	-695.5888
	0.9471	0.0000	0.7956	0.0000
Clorodioxano	-764.8694	-764.8616	-767.4101	-767.4000
	-4.9167	0.0000	-6.3346	0.0000
Cloroditiano	-1410.1727	-1410.1694	-1413.3566	-1413.3523
	-2.0853	0.0000	-2.7191	0.0000

Energía en Hartrees y diferencia en kcal/mol. Base 6-311++G(2d,2p)

distancias C1 – C2, C1 – Cl y C2 – H<sub>ax</sub> son mayores en el conformero axial mientras que las distancias C2 – C3, C1 – H y C3 – H<sub>3ax</sub> son mayores en el conformero ecuatorial, el resto de las distancias no presentan un cambio significativo. En el conformero axial se observa una apertura del ángulo C1 – C2 – C3, mientras el resto de los ángulos no presentan cambios de importancia. Los datos aquí calculados concuerdan con los reportados por Wiberg.<sup>61</sup> Una interacción 1,3-diaxial entre un sustituyente axial y los hidrógenos H<sub>3ax</sub> y H<sub>5ax</sub> provocaría una apertura del ángulo C – C – H, pero esto no sucede ya que este ángulo tanto en el conformero axial como en el ecuatorial es de 109.4 grados, muy cercano al encontrado en el ciclohexano (calculado en el mismo nivel de teoría) cuyo valor es de 109.2 grados. Por lo que no se encuentra evidencia geométrica para las repulsiones 1,3-diaxial, que es la explicación usual a la preferencia conformacional. Tanto en el 2-cloro-1,3-dioxano como en el 2-cloro-1,3-ditiano hay tres distancias con cambio significativo, si se comparan sus dos conformeros respectivamente, las distancias de enlaces C1 – X2 y C1 – H son menores en el conformero axial mientras que el C1 – Cl es mayor en este conformero. Lo anterior concuerda con el modelo propuesto para el efecto anomérico que repercute en el elongamiento del enlace C – X, en el acortamiento del enlace C – Y (Figura 5.4). Los tres compuestos presentan el enlace C1 – C2 o C1 – X2 más corto en el conformero más estable y el enlace C1 – Cl más largo en el conformero axial.

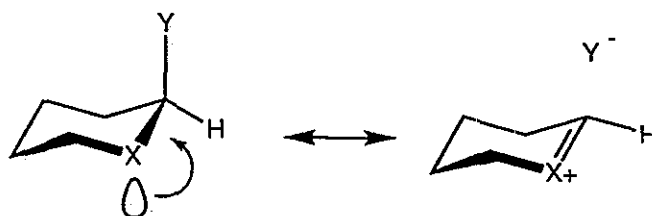


Figura 5.4: Modelo hiperconjugativo para el efecto anomérico

La densidad electrónica en los puntos críticos de enlace se presentan en las Tablas 5.13 y 5.14 y la diferencia en la densidad tomando como referencia al conformero

Tabla 5.11: Datos geométricos del clorociclohexano

	axial(HF)	ecuat.(HF)	axial(B3LYP)	ecuat.(B3LYP)
C1-C2	1.5221	1.5194	1.5251	1.5221
C2-C3	1.5275	1.5307	1.5323	1.5373
C3-C4	1.5281	1.5275	1.5330	1.5323
C1-Cl	1.8320	1.8202	1.8529	1.8398
C1-H	1.0761	1.0787	1.0861	1.0887
C2-H2ax	1.0876	1.0842	1.0961	1.0926
C2-H2eq	1.0813	1.0817	1.0896	1.0899
C3-H3ax	1.0836	1.0866	1.0921	1.0944
C3-H3eq	1.0837	1.0833	1.0914	1.0913
C4-H4ax	1.0873	1.0865	1.0953	1.0944
C4-H4eq	1.0836	1.0836	1.0915	1.0919
C2-C1-C6	112.4	112.4	112.6	112.4
C1-C2-C3	113.1	110.3	113.0	110.3
C2-C3-C4	111.5	111.6	111.5	111.7
C3-C4-C5	111.4	111.2	111.5	111.3
H2ax-C2-C1-ax	167.3	172.5	167.6	172.4

Base 6-311++G(2d,2p)

Tabla 5.12: Datos geométricos del 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-dioxano

	HF				B3LYP			
	X=O axial	X=O ecuat.	X=S axial	X=S ecuat.	X=O axial	X=O ecuat.	X=S axial	X=S ecuat.
C1-X2	1.3463	1.3655	1.8007	1.8110	1.3631	1.3901	1.8092	1.8348
X2-C3	1.4141	1.4111	1.8170	1.8207	1.4410	1.4379	1.8332	1.8414
C3-C4	1.5169	1.5183	1.5225	1.5224	1.5217	1.5235	1.5255	1.5304
C1-Cl	1.8673	1.7756	1.8165	1.7834	1.9213	1.7913	1.8586	1.8003
C1-H	1.0695	1.0831	1.0739	1.0745	1.0809	1.0962	1.0841	1.0920
C3-Hax	1.0823	1.0872	1.0805	1.0823	1.0917	1.0969	1.0898	1.0965
C3-Heq	1.0774	1.0775	1.0805	1.0805	1.0862	1.0866	1.0888	1.0936
C4-Hax	1.0829	1.0824	1.0818	1.0814	1.0907	1.0902	1.0904	1.0946
C4-Heq	1.0829	1.0834	1.0860	1.0862	1.0912	1.0918	1.0945	1.0988
X-C1-X	115.3	112.8	115.0	114.7	116.3	113.2	115.9	115.2
X2-C1-Cl	109.7	107.9	112.0	108.1	109.3	107.7	111.8	108.2
X2-C3-H3ax	109.2	109.4	108.6	109.0	108.5	109.2	108.1	109.0
C1-X2-C3	116.5	112.5	101.2	99.0	115.1	111.1	100.6	97.7
C3-C4-C5	108.6	108.6	113.5	113.5	108.9	108.8	113.5	113.7

ecuatorial se observa en la Figura 5.6. En el clorociclohexano se observa que en el conformero axial existe mayor densidad electrónica en los enlaces C2 – C3, C1 – H y C3 – H3ax mientras que los enlaces C1 – C2, C1 – Cl y C2 – H2ax muestran mayor densidad en el conformero ecuatorial. En el caso del 2-cloro-1,3-dioxano se observa que los enlaces C1 – X2, C1 – H y C3 – Hax presentan mayor densidad en el conformero axial, en el conformero ecuatorial la densidad es mayor en los enlaces X2 – C3 y C1 – Cl y los demás enlaces no presentan un cambio significativo.

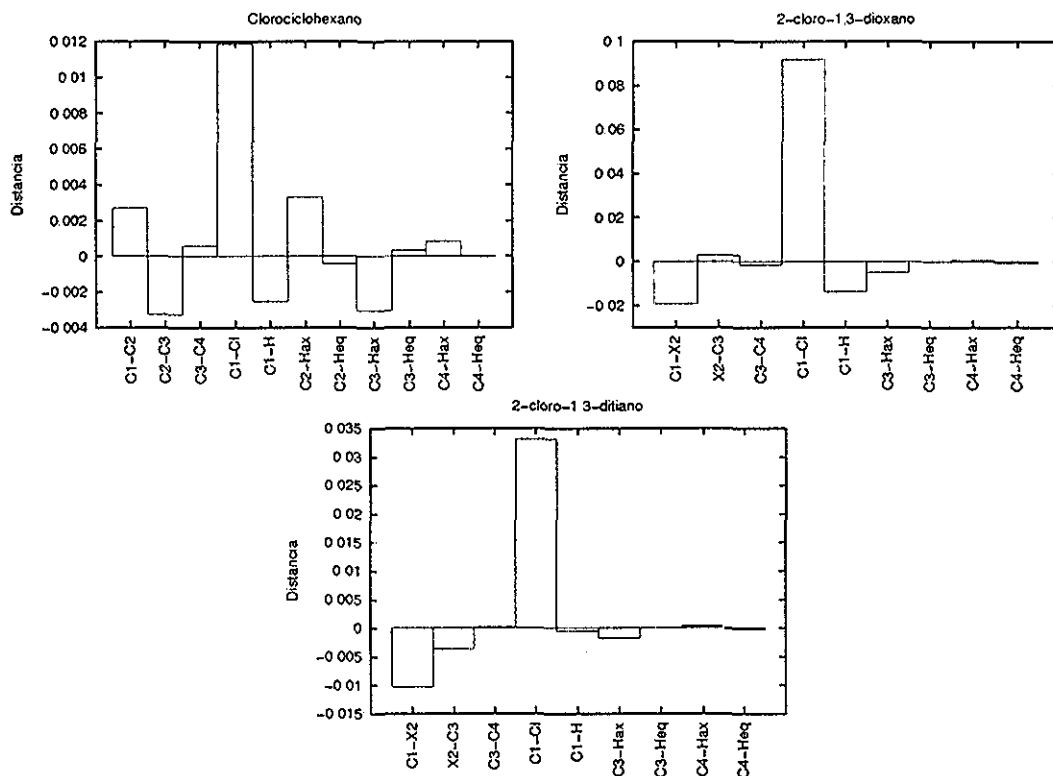


Figura 5.5: Diferencia en las longitudes de enlace de los clorociclohexanoanos

La densidad electrónica en el 2-cloro-1,3-ditiano es mayor en los enlaces C1 – X2, X2 – C3 y C3 – H3ax en el conformero axial mientras que el único enlace que presenta mayor densidad el conformero ecuatorial es el enlace C1 – Cl. La densidad electrónica en los puntos críticos de enlace muestra que en los conformeros más estables el enlace C1 – C2 o el C1 – X2 es más fuerte que en el otro conformero. El enlace C1 – Cl es más fuerte en el conformero ecuatorial en todos los casos. Es notable que en los conformeros axiales de cada compuesto no presenten PCE entre el cloro y los hidrógenos H3, 5ax, como se esperarían si hubiera una interacción entre estos grupos, por lo que no existe una superficie interatómica compartida por el cloro y los hidrógenos axiales y por tanto no hay interacción directa posible, ya sea atractiva o repulsiva.<sup>72</sup> La preferencia conformacional se puede explicar entonces por el cambio en la fuerza del enlace C1 – C2 o del C1 – X2.

En las Tablas 5.15 y 5.16 se muestran las energías de los átomos del clorociclohexano, 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-ditiano. En la Figura 5.7 se presentan las diferencias de energías entre los conformeros axiales y los ecuatoriales (axial menos ecuatorial). En el conformero ecuatorial del clorociclohexano se estabilizan los átomos C1, C2, C4, C6, H1, H2eq, H3ax, H5ax y H6eq. Mientras que en el conformero axial se estabilizan C3, C5, Cl, H2ax, H3eq, H4ax, H5eq y H6ax. La introducción del átomo de cloro ocasiona la desestabilización del átomo de car-

Tabla 5.13: Densidad en los PCE de los enlaces del clorociclohexano

	axial(HF)	ecuat.(HF)	axial(B3LYP)	ecuat.(B3LYP)
C1-C2	0.2587	0.2603	0.2458	0.2475
C2-C3	0.2523	0.2502	0.2391	0.2359
C3-C4	0.2523	0.2527	0.2390	0.2395
C1-Cl	0.1639	0.1683	0.1531	0.1573
C1-H	0.3089	0.3062	0.2950	0.2926
C2-H <sub>2ax</sub>	0.2897	0.2936	0.2788	0.2828
C2-H <sub>2eq</sub>	0.2963	0.2959	0.2853	0.2851
C3-H <sub>3ax</sub>	0.2943	0.2907	0.2835	0.2808
C3-H <sub>3eq</sub>	0.2928	0.2933	0.2826	0.2830
C4-H <sub>4ax</sub>	0.2899	0.2908	0.2798	0.2808
C4-H <sub>4eq</sub>	0.2931	0.2930	0.2828	0.2827

Tabla 5.14: Densidad en los PCE de los enlaces del 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-dioxano

	HF				B3LYP			
	X=O		X=S		X=O		X=S	
	axial	ecuat.	axial	ecuat.	axial	ecuat.	axial	ecuat.
C1-X2	0.3165	0.3063	0.1866	0.1851	0.3051	0.2920	0.1756	0.1716
X2-C3	0.2509	0.2566	0.1809	0.1796	0.2428	0.2475	0.1679	0.1659
C3-C4	0.2629	0.2623	0.2550	0.2551	0.2485	0.2478	0.2425	0.2425
C1-Cl	0.1585	0.1949	0.1731	0.1852	0.1378	0.1812	0.1530	0.1729
C1-H	0.3289	0.3160	0.3120	0.3125	0.3102	0.2972	0.2972	0.2967
C3-H <sub>ax</sub>	0.3045	0.2989	0.2993	0.2968	0.2915	0.2861	0.2871	0.2850
C3-H <sub>eq</sub>	0.3075	0.3073	0.2975	0.2976	0.2948	0.2944	0.2863	0.2862
C4-H <sub>ax</sub>	0.2948	0.2954	0.2969	0.2972	0.2846	0.2850	0.2856	0.2859
C4-H <sub>eq</sub>	0.2925	0.2919	0.2917	0.2914	0.2810	0.2811	0.2804	0.2799

bono que lo soporta (C1) siendo más afectado el conformero axial que el ecuatorial, con una diferencia energética de 4.13 kcal/mol. Los carbonos C2 y C4 ganan estabilidad en el conformero ecuatorial ( $\Delta E = 1.91, 1.06$  kcal/mol), mientras que los carbonos C3,5 son más estables en el axial por 1.2 kcal/mol. El efecto del sustituyente disminuye al aumentar la distancia. Por su parte el átomo de cloro es considerablemente más estable en el conformero axial que en el ecuatorial por 5.6 kcal/mol. De manera contraria a lo que experimenta el átomo de cloro, el átomo de hidrógeno de la posición C1 es más estable en el conformero ecuatorial que en el axial con  $\Delta E = 0.61$  kcal/mol. Los átomos de hidrógeno de las posiciones 2ax, 3ec, 4ax y 4ec son más estables en el conformero axial por 2.45, 1.85, 2.15 y 0.13 kcal/mol respectivamente, mientras que el de la posición 2ec es más estable en el conformero ecuatorial por 0.98 kcal/mol.

En el caso del dioxano los átomos C1, H1, H3ax y H5ax se estabilizan en el conformero ecuatorial, mientras que los átomos O2, C3, C5 y O6 lo hacen en el axial. El resto de los átomos no presentan un cambio importante.

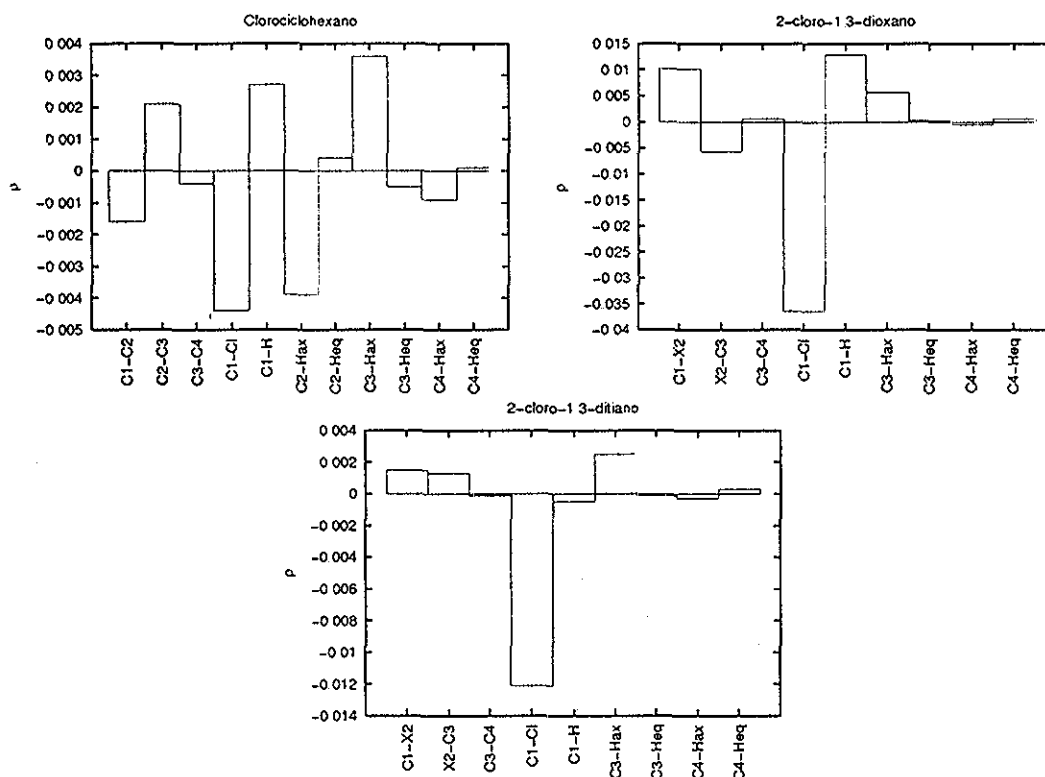


Figura 5.6: Diferencia en la densidad de los PCE de los clorociclohexanoanos

La introducción del átomo de cloro en la posición anomérica del dioxano ocasiona una pérdida de estabilidad del C1. Por su parte la diferencia energética entre los átomos de cloro es de 19.62 kcal/mol. El átomo de hidrógeno de la posición anomérica es más estable cuando adopta la conformación axial que la ecuatorial ( $\Delta E = 12.91$  kcal/mol). De esta forma los tres átomos electronegativos que sustituyen en la posición anomérica aportan mayor estabilidad al conformero axial que al ecuatorial, a pesar de ocasionan una fuerte desestabilización en el carbono anomérico.

El ditiano presenta los átomos S2, C4, S6, H1, H3ax y H5ax más estables en el conformero ecuatorial. En el conformero axial los átomos estables son C1, C3, C5, Cl, H3eq, H4ax y H5eq. Las diferencias energéticas del resto de los átomos no son significativas.

La introducción del átomo de cloro en la posición anomérica ocasiona severos cambios respecto a los sucedidos en el análogo con oxígeno. Por ejemplo, los átomos de azufre son más estables en el conformero ecuatorial, pero el carbono anomérico es más estable en el axial. El átomo de cloro es más estable en el conformero axial de que en el ecuatorial ( $\Delta E = 11.74$  kcal/mol).

Hay átomos que tienen el mismo comportamiento en las tres moléculas. El cloro es más estable en el conformero axial mientras que los hidrógenos H3ax y H5ax lo son en el ecuatorial. El modelo que explica la preferencia conformacional en los ciclo-



hexanos monosustituídos acude a la repulsión entre el sustituyente y los hidrógenos 3,5-diaxiales para entender la desestabilización del conformero axial. En este modelo se esperaría que tanto el cloro como los hidrógenos 3,5-diaxiales sean más estables en el conformero ecuatorial que en el axial. El hecho de que el cloro prefiera el conformero axial y la ausencia de una superficie interatómica contradice las repulsiones 1,3-diaxiales.

Tabla 5.15: Energía atómica del clorociclohexano

	axial(HF)	ecuat.(HF)	axial(B3LYP)	ecuat.(B3LYP)
C1	-37.65739	-37.66397	-37.89893	-37.90497
C2	-37.72784	-37.73089	-37.97146	-37.97433
C3	-37.71722	-37.71530	-37.95935	-37.95637
C4	-37.71394	-37.71563	-37.95621	-37.95810
C5	-37.71722	-37.71528	-37.95935	-37.95640
C6	-37.72787	-37.73090	-37.97145	-37.97432
Cl	-459.72273	-459.71381	-460.85110	-460.84468
H1	-0.64946	-0.65044	-0.63357	-0.63387
H2ax	-0.65813	-0.65422	-0.63778	-0.63570
H2eq	-0.65100	-0.65256	-0.63377	-0.63481
H3ax	-0.65630	-0.66291	-0.63770	-0.64260
H3eq	-0.66009	-0.65714	-0.64091	-0.63844
H4ax	-0.66589	-0.66246	-0.64496	-0.64236
H4eq	-0.65966	-0.65946	-0.64069	-0.64013
H5ax	-0.65627	-0.66295	-0.63764	-0.64263
H5eq	-0.66009	-0.65712	-0.64092	-0.63843
H6ax	-0.65812	-0.65423	-0.63775	-0.63572
H6eq	-0.65102	-0.65255	-0.63378	-0.63480
Suma	-693.21022	-693.21180	-695.58730	-695.58865
Diferencia		0.98833		0.84714

Energía en hartrees y diferencia en kcal/mol

En las Tablas 5.15 y 5.16 se presenta también la suma de las energías atómicas. Si se compara esta suma con la energía molecular presentada en la Tabla 5.10 se encuentra una diferencia de 0.2 kcal/mol en el clorociclohexano, 0.01 a 0.6 kcal/mol en el 2-cloro-1,3-dioxano y de 0.1 kcal/mol para el 2-cloro-1,3-ditiano, lo cual es producto del método numérico que se utiliza para calcular la energía atómica. Y no representan un cambio en las tendencias ya que, como se muestra en las mismas Tablas, las diferencias entre el conformero axial y ecuatorial productos de las sumas de energía atómica presentan las mismas preferencias que las moleculares. Como se mencionó en los antecedentes (ver sección 1.2.1 en la página 19, una de las características de las propiedades atómicas es la aditividad, de tal manera que se pueden construir grupos funcionales dentro de la molécula para conocer si éstos se estabilizan o se desestabilizan en el equilibrio conformacional. Para este análisis se toma por un lado al anillo y por otro al átomo de cloro (Tabla 5.17). En todos los casos el átomo cloro es más estable en el conformero axial. En el clorociclohexano,

Tabla 5.16: Energía atómica del 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-dioxano

	HF				B3LYP			
	X=O		X=S		X=O		X=S	
	axial	ecuat.	axial	ecuat.	axial	ecuat.	axial	ecuat.
C1	-36.7180	-36.7777	-37.6714	-37.6684	-37.2236	-37.2968	-37.8553	-37.8516
X2	-75.6408	-75.6181	-397.5772	-397.5780	-75.7821	-75.7439	-398.5561	-398.5588
C3	-37.3993	-37.3856	-37.7401	-37.7370	-37.7264	-37.7185	-37.9286	-37.9243
C4	-37.7683	-37.7695	-37.7093	-37.7115	-37.9912	-37.9929	-37.9105	-37.9127
C5	-37.3993	-37.3856	-37.7402	-37.7371	-37.7264	-37.7185	-37.9286	-37.9243
X6	-75.6408	-75.6181	-397.5772	-397.5780	-75.7821	-75.7439	-398.5562	-398.5588
Cl	-459.7862	-459.7550	-459.6917	-459.6730	-460.7920	-460.7714	-460.2644	-460.2484
H1	-0.6280	-0.6485	-0.6134	-0.6245	-0.6131	-0.6268	-0.6041	-0.6122
H3ax	-0.6488	-0.6594	-0.6386	-0.6457	-0.6276	-0.6368	-0.6226	-0.6285
H3eq	-0.6476	-0.6457	-0.6376	-0.6364	-0.6295	-0.6284	-0.6228	-0.6220
H4ax	-0.6489	-0.6457	-0.6470	-0.6448	-0.6310	-0.6285	-0.6293	-0.6274
H4eq	-0.6461	-0.6476	-0.6526	-0.6526	-0.6272	-0.6285	-0.6327	-0.6324
H5ax	-0.6476	-0.6594	-0.6386	-0.6457	-0.6276	-0.6368	-0.6226	-0.6285
H5eq	-0.6488	-0.6457	-0.6376	-0.6364	-0.6295	-0.6284	-0.6228	-0.6220
Suma	-764.8683	-764.8616	-1410.1726	-1410.1692	-767.4094	-767.4001	-1413.3566	-1413.3520
Diferencia		-4.22		-2.11		-5.86		-2.88

Energía en hartrees y diferencia en kcal/mol

el anillo completo en el conformero axial contribuye con -233.487488 Hartrees y el ecuatorial con -233.497986 Hartrees ( $\Delta E = 6.5$  kcal/mol), lo que permite establecer que la preferencia conformacional observada en la Tabla 5.15 proviene del balance entre la estabilización lograda por el átomo de cloro que prefiere asumir la posición axial y el anillo de ciclohexano, que es más estable cuando sufre la sustitución ecuatorial. En este caso, la contribución del anillo domina y la preferencia observada es la ecuatorial. La contribución de los átomos de carbono e hidrógeno del anillo del 2-cloro-1,3-dioxano en el conformero axial es de -153.80055 Hartrees a la estabilidad total, mientras que la del conformero ecuatorial es de -153.87051 ( $\Delta E = 43.90$  kcal/mol). Cuando se incorporan los átomos de oxígeno se produce la estabilización del conformero ecuatorial, pero la diferencia disminuye sustancialmente: axial: -305.08210; ecuatorial: -305.10665;  $\Delta E = 15.41$  kcal/mol. El átomo de cloro, más estabilizante en el conformero axial que en el ecuatorial ( $\Delta E = 19.62$  kcal/mol), e invierte la preferencia conformacional. En el 2-cloro-1,3-dioxano la diferencia energética de la contribución de todos los átomos exceptuando al cloro (contribución del anillo) es de 9.63 kcal/mol a favor del conformero ecuatorial, pero la estabilidad ganada por el átomo de cloro revierte la tendencia conformacional.

El átomo de cloro tiene la tendencia natural a ocupar la posición axial debido a que se estabiliza, independientemente del tipo de anillo, ocasionando desestabilización en el carbono anomérico. Este hecho obliga a redefinir el término efecto anomérico (sección 1.1.3, página 13), ya que al menos para el caso del cloro, la tendencia de este átomo en el ciclohexano también es por la posición axial. El efecto anomérico se presenta cuando la estabilidad del sustituyente domina a la estabilidad del anillo,

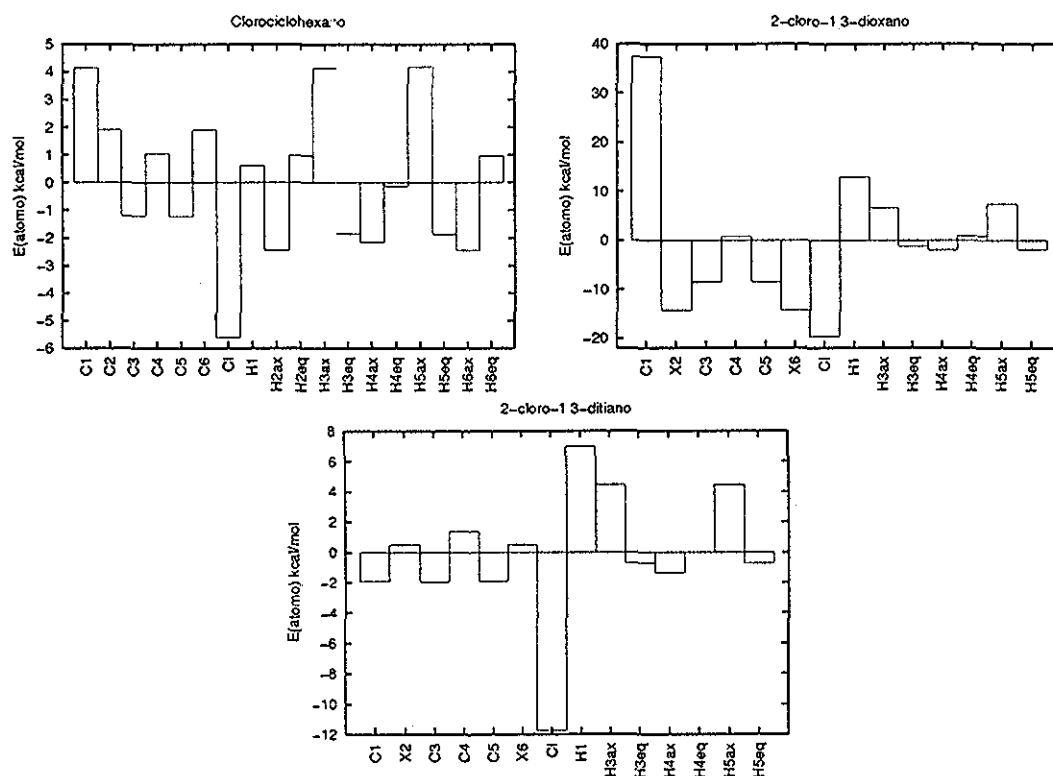


Figura 5.7: Diferencia en la energía atómica de los clorociclohexanoanos

debido a que el heteroátomo que forma parte del ciclo provoca una desestabilización global del anillo.

Tabla 5.17: Diferencia de energía de los grupos funcionales (anillo y cloro) en ciclohexanoanos

		HF	B3LYP
Clorociclohexano	Anillo	6.59	4.88
	Cloro	-5.60	-4.03
	Balance	0.99	0.85
2-cloro-1,3-dioxano	Anillo	15.40	7.11
	Cloro	-19.62	-12.97
	Balance	-4.22	-5.86
2-cloro-1,3-ditiano	Anillo	9.64	7.21
	Cloro	-11.75	-10.09
	Balance	-2.11	-2.88

La deslocalización de Fermi se presenta en las Tablas 5.18 y 5.19 y la diferencia se muestra en la Figura 5.8. En el clorociclohexano los enlaces C2 – C3, C1 – H, C2 – H2ax, y C3 – H3eq presentan mayor deslocalización en el conformero axial mientras que los enlaces C1 – Cl y C3 – H3ax tienen más deslocalización en el ecua-

torial. Los demás enlaces tienen cambios menores en la deslocalización. Con respecto al 2-cloro-1,3-dioxano se encuentra que el enlace más deslocalizado en el conformero axial es C1 – X2, en el conformero ecuatorial son X2 – C3 y C1 – Cl y el resto no tienen cambios significativos. En el caso del 2-cloro-1,3-ditiano se observa que los enlaces C1 – X2 y C1 – H se deslocalizan más en el conformero axial y en el ecuatorial lo hace los enlaces C1 – Cl y el C3 – H3ax. La diferencia en la deslocalización en el clorociclohexano es diez veces menor que en los otros dos casos. En los tres casos el enlace C1 – Cl tiene mayor deslocalización en el conformero ecuatorial. La deslocalización en el enlace C1 – C2 es casi constante en el clorociclohexano pero en los otros dos casos (C1 – X2) es mayor en el conformero axial. La deslocalización en este enlace es muy importante ya que es en este enlace donde se observa el cambio geométrico y de densidad en el PCE más significativo. Se puede establecer que el conformero estable en cada equilibrio conformacional es aquel en el que los enlaces del carbono anomérico dentro del anillo son más fuertes (son más cortos, presentan mayor densidad electrónica en el PCE y comparten un mayor número de pares de electrones con los átomos a los que está unido). Otra deslocalización importante es aquella entre H2ax – Cl del clorociclohexano y X2 – Cl de los otros dos casos. En el primero la deslocalización es mayor en el conformero ecuatorial mientras que en los segundos es mayor en el axial, lo que concuerda con los conformeros más estables en cada equilibrio conformacional.

Tabla 5.18: Deslocalización de Fermi del clorociclohexano

	axial(HF)	ecuat.(HF)	axial(B3LYP)	ecuat.(B3LYP)
C1-C2	0.9590	0.9585	0.9687	0.9681
C2-C3	0.9650	0.9623	0.9736	0.9676
C3-C4	0.9668	0.9674	0.9757	0.9765
C1-Cl	0.9453	0.9597	0.9812	0.9957
C1-H	0.9329	0.9275	0.9229	0.9166
C2-H2ax	0.9404	0.9388	0.9307	0.9304
C2-H2eq	0.9461	0.9464	0.9383	0.9393
C3-H3ax	0.9421	0.9472	0.9334	0.9407
C3-H3eq	0.9535	0.9526	0.9478	0.9460
C4-H4ax	0.9468	0.9463	0.9407	0.9398
C4-H4eq	0.9534	0.9534	0.9475	0.9473
H2ax-Cl	0.0178	0.0187	0.0233	0.0204

En la Tabla 5.20 se presentan las características de los PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  del 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-ditiano y en la Figura 5.9 se trazan estos puntos del 2-cloro-1,3-dioxano. En la Figura se observa que los PC en el laplaciano (concentraciones de carga no enlazadas CC) concuerdan con los pares libres de electrones de los heteroátomos. Hay que recordar que el laplaciano es una medida de la concentración local de densidad de carga. Cuando se analizan las características de estos puntos del 2-cloro-1,3-dioxano se encuentra que en el conformero axial, la concentración de carga axial (CCax)  $|\nabla^2\rho|$  es menor y por tanto se considera que

Tabla 5.19: Deslocalización de Fermi del 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-dioxano

	HF				B3LYP			
	X=O		X=S		X=O		X=S	
	axial	ecuat.	axial	ecuat.	axial	ecuat.	axial	ecuat.
C1-X2	0.7385	0.7252	1.0849	1.0689	0.8916	0.8690	1.1029	1.0705
X2-C3	0.7602	0.7732	1.0613	1.0613	0.8499	0.8676	1.0681	1.0650
C3-C4	0.9449	0.9429	0.9748	0.9749	0.9615	0.9591	0.9843	0.9844
C1-Cl	0.7966	0.9248	1.0070	1.0630	0.8222	0.9837	0.9978	1.0841
C1-H	0.8546	0.8517	0.9249	0.9201	0.8589	0.8515	0.9110	0.9036
C3-Hax	0.9102	0.9135	0.9425	0.9478	0.9052	0.9120	0.9304	0.9366
C3-Heq	0.9225	0.9208	0.9514	0.9507	0.9224	0.9206	0.9413	0.9405
C4-Hax	0.9472	0.9463	0.9411	0.9401	0.9397	0.9383	0.9333	0.9318
C4-Heq	0.9540	0.9546	0.9437	0.9437	0.9438	0.9446	0.9335	0.9330
X2-Cl	0.1564	0.1461	0.1314	0.1209	0.1667	0.1457	0.1575	0.1367
X-X	0.1634	0.1612	0.1083	0.1103	0.1534	0.1499	0.1321	0.1405

está más deslocalizado que la ecuatorial (CCec). En el conformero ecuatorial las dos CC son muy parecidas. En el caso del 2-cloro-1,3-ditiano también el conformero axial presenta menor concentración de carga y por tanto una mayor deslocalización en la CCax, mientras que en el ecuatorial es más deslocalizado es la CCec. Se puede relacionar al conformero estable en un equilibrio conformacional donde se presenta efecto anomérico, con la disminución del laplaciano en los PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$ , lo que concuerda con la deslocalización en los heteroátomos y el átomo de cloro (el número de pares de electrones que comparten estos átomos).

Tabla 5.20: Características de los PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  del 2-cloro-1,3-dioxano y 2-cloro-1,3-dioxano

		axial(HF)	ecuat.(HF)	axial(B3LYP)	ecuat.(B3LYP)
X=O	CCax	-5.40628	-5.03322	-5.657149	-5.354482
	CCec	-5.62586	-5.29904	-5.670337	-5.359475
	Diferencia	0.2196	0.2658	0.0132	0.0050
X=S	CCax	-0.654	-0.661	-0.584	-0.595
	CCec	-0.658	-0.657	-0.589	-0.589
	Diferencia	0.0037	-0.0034	0.00477	-0.00540

### 5.3 Conclusiones

De este estudio se puede concluir que el conformero estable en cada equilibrio conformacional es aquel en el que los enlaces del carbono anomérico son más fuertes (son más cortos, presentan mayor densidad electrónica en el PCE y se comparte mayor número de pares de electrones con los átomos a los que está unido). Es en el conformero (*g,a*) de los pentanoanos donde se hacen evidentes las consecuencias del

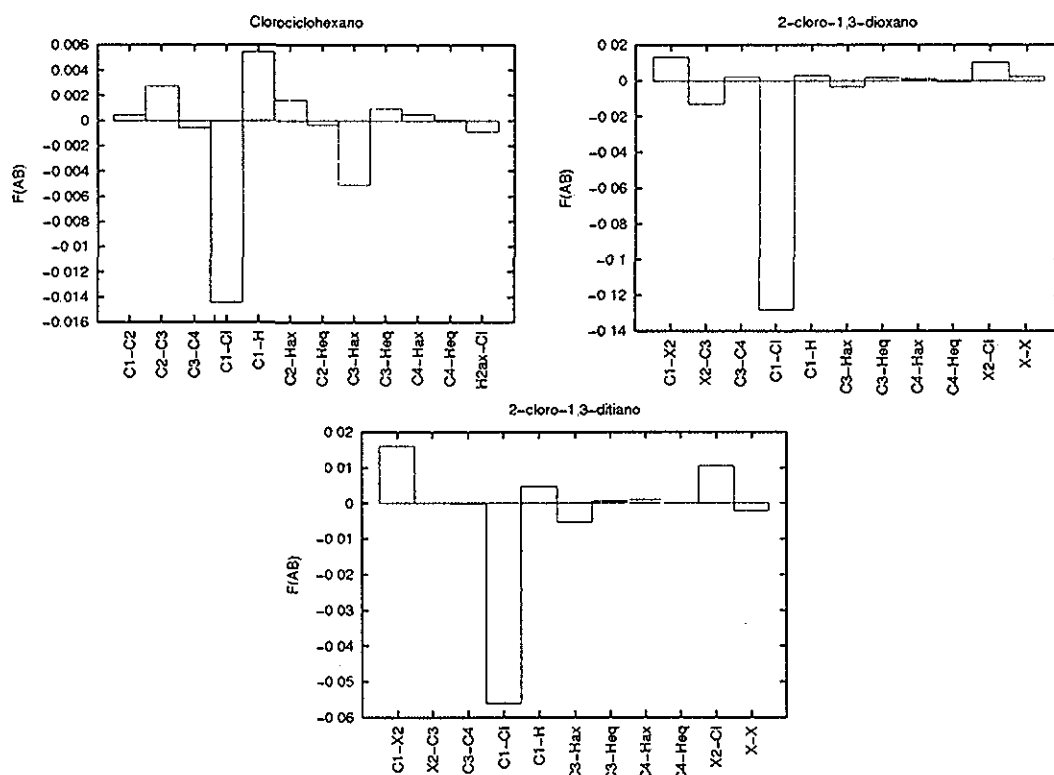


Figura 5.8: Diferencia en la deslocalización de Fermi de los átomos de los clorociclohexanoanos

cambio en la conformación, ya que se observa un fortalecimiento del enlace entre el heteroátomo y el carbono central cuando se adopta la conformación *gauche*. Lo mismo se observa en los conformeros estables del clorociclohexano, el 2-cloro-dioxano y el 2-cloro-ditiano.

Al analizar la energía atómica se observa que, en el caso del dimetoximetano, el cambio conformacional desestabiliza al átomo central mientras que en el caso del ditiometilmetano el que se estabiliza es el átomo de azufre. En los ciclohexanoanos los sustituyentes en C1 tienen la tendencia a estabilizarse más cuando ocupan la posición axial y no la ecuatorial, y no es necesaria la presencia de átomos electronegativos en la red anular para conseguir este efecto, por lo que se debe revisar la definición del efecto anomérico, pues la preferencia por la posición axial la muestra el átomo de cloro (sustituyente electronegativo) independientemente de si el anillo es heterocíclico o carbocíclico. La estabilización del sustituyente se produce a costa de la estabilidad del anillo, que, si presenta un mecanismo de estabilización interna, no perderá estabilidad (efecto anomérico) y entonces se observará el conformero axial, mientras que cuando no existe este mecanismo, la desestabilización del anillo dominará a la estabilización del sustituyente y se observará la preferencia por la posición ecuatorial.

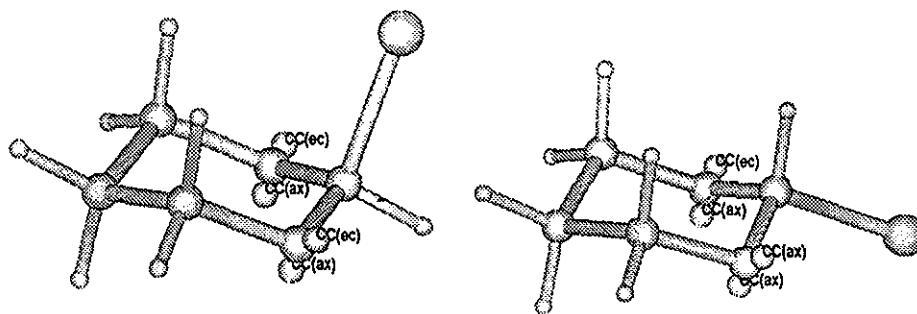


Figura 5.9: PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$  del 2-cloro-1,3-dioxano

Se puede relacionar al conformero estable en un equilibrio conformacional donde se presenta efecto anomérico, con la disminución del laplaciano en los PC (3,-3) en el  $\nabla^2\rho$ , lo que concuerda con la deslocalización en los heteroátomos y el átomo de cloro (el número de pares de electrones que comparten estos átomos).

No hay evidencias que fundamenten las interacciones 1,3-*syn*diaxiales como origen de las preferencias conformacionales de ciclohexanos sustituidos. El efecto anomérico en cadenas abiertas se debe a la fuerza del enlace del carbono anomérico y a la estabilidad de este carbono y de los heteroátomos. La preferencia conformacional en ciclohexanoanos sustituidos se entiende por la fuerza de los enlaces del carbono anomérico y al balance energético entre el anillo y el sustituyente. No hay necesidad de dar interpretación física a los orbitales para explicar el origen de estos fenómenos conformacionales.

## Capítulo 6

### Conclusiones Generales

A continuación se enlistan las conclusiones generales de este trabajo:

- Se evaluó el efecto anomérico incorporando el concepto de contribución de la deslocalización electrónica al efecto anomérico mediante la comparación de cada molécula con su correspondiente molécula hipotética de Lewis donde la deslocalización electrónica ha sido suprimida. De esta manera se propuso una referencia diferente al ciclohexano para evaluar al efecto anomérico. Esta evaluación se hizo empleando los métodos de orbitales naturales de enlace.
- Con este análisis es posible diferenciar los efectos anoméricos de origen estereoelectrónico de aquéllos que no tienen este origen.
- Se puede explicar el origen de la barrera rotacional del etano, el cambio en la energía de cada conformero y el cambio en sus patrones geométricos, a partir del cambio en las propiedades del enlace C – C. La densidad electrónica en el PCE y su laplaciano muestran que el enlace C – C es más fuerte en el conformero alternado que en el eclipsado. El análisis de la energía atómica demuestra que el cambio de energía total entre conformeros (barrera rotacional) se debe al cambio de la energía del átomo de carbono, que se desestabiliza cuando el ángulo diedro es cero grados y se estabiliza en 60 grados. La deslocalización electrónica en el enlace C – C favorece al conformero alternado. Finalmente, las fuerzas de Ehrenfest muestran una atracción entre los átomos de carbono que es mayor en el conformero alternado. De tal manera que se provee una explicación para el alargamiento del enlace C – C en el conformero eclipsado y su acortamiento en el conformero alternado, así como una racionalización a la variación de la fuerza del enlace C – C y al cambio de la energía molecular.
- Se puede así explicar el comportamiento conformacional de los derivados del etano a partir de la energía atómica del carbono central, la deslocalización electrónica de Fermi en el enlace carbono-carbono y las fuerzas de Ehrenfest en los mismos átomos. En los conformeros eclipsados la energía atómica de los



carbonos es mayor que en los estables, lo que explica el cambio en la energía molecular, originando la barrera rotacional. La deslocalización electrónica de Fermi y las fuerzas de Ehrenfest de los carbonos estabilizan al enlace C – C en los conformeros gauche o anti, lo que disminuye la distancia de enlace, aumenta la densidad en el PCE y estabiliza al conformero anti en el caso del butano y el dicloroetano y el gauche en el difluoroetano. La estabilidad del conformero gauche se debe entonces a la deslocalización de Fermi y las fuerzas de Ehrenfest. El ángulo donde se presenta este conformero es producto del balance de la energía atómica de los átomos de la molécula.

- En los ciclohexanoanos, los átomos electronegativos tienen la tendencia a estabilizarse más cuando ocupan la posición axial y no la ecuatorial, y no es necesaria la presencia de átomos electronegativos en la red anular para conseguir este efecto, por lo que se debe revisar la definición del efecto anomérico, pues la preferencia por la posición axial la muestra el átomo de cloro (sustituyente electronegativo) independientemente si el anillo es heterocíclico o carbocíclico. La estabilización del sustituyente se produce a costa de la estabilidad del anillo, que, si presenta un mecanismo de estabilización interna, no perderá estabilidad (efecto anomérico) y entonces se observará el conformero axial, mientras que cuando no existe este mecanismo, la desestabilización del anillo dominará a la estabilización del sustituyente y se observará la preferencia por la posición ecuatorial. Se puede relacionar al conformero estable en un equilibrio conformacional donde se presenta efecto anomérico, con la disminución del laplaciano en los PC (3,-3) en el heteroátomo, lo que concuerda con la deslocalización electrónica entre éstos y el átomo de cloro (el número de pares de electrones que comparten estos átomos).
- Los conformeros estables en cada equilibrio conformacional son aquellos en los que el enlace del carbono anomérico son más fuertes (son más cortos, presentan mayor densidad electrónica en el PCE y se comparte mayor número de pares de electrones con los átomos a los que está unido).
- El efecto anomérico en cadenas abiertas se debe a la fuerza de los enlaces del carbono anomérico y a la estabilidad de este carbono y de los heteroátomos. La preferencia conformacional en ciclohexanoanos sustituidos se entiende por la fuerza de los enlaces del carbono anomérico y al balance energético entre el anillo y el sustituyente.
- No hay evidencias que fundamenten las interacciones 1,3-*syndiaxiales* como origen de las preferencias conformacionales de ciclohexanos sustituidos ya que no encontraron interacciones entre el sustituyente y los hidrógenos 1,3-*diaxiales*.
- No se puede demostrar la existencia del modelo hiperconjugativo en el origen de las barreras rotacionales pero si en el efecto anomérico, donde utilizando

la deslocalización de Fermi y los PC (3,-3) del Laplaciano de la densidad electrónica se obtiene el mismo resultado que el propuesto por este modelo.

- El efecto estérico, interpretado como interacciones repulsivas entre átomos, no puede ser invocado en ninguno de los fenómenos conformacionales analizados en este trabajo (barreras conformacionales, efecto *gauche*, y preferencia conformacional de ciclohexanoanos) ya que no se encontró evidencias de este tipo de interacciones y en cambio se encontró que estos fenómenos se pueden explicar analizando las propiedades de los enlaces y la energía de los átomos.

## Referencias

1. Cuevas, G.; Tenorio, J.; Cortés, F. *Rev. Soc. Qui. Méx* **2000**, *44*, 42-48.
2. Cortés, F.; Tenorio, J.; Collera, O.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2918-2924.
3. Jones, M. *Organic Chemistry*; W. W. Norton and company N.Y.: 2000.
4. Carey, F. A. *Organic Chemistry*; McGraw Hill N.Y.: 2000.
5. McMurry, J. *Organic Chemistry*; Brooks Cole, Thomson Learning N.Y.: 1999.
6. Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organic Chemistry, structure and function*; W. H. Freeman and company N.Y.: 1998.
7. March, J. *Advanced Organic Chemistry*; John Wiley and Sons N.Y.: 1992.
8. London, G. M. *Organic Chemistry*; Benjamin Cummings: 1988.
9. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; Kluner Academic Plenum: 2000.
10. Dauben, W. G.; Pitzer, K. S. In *Esteric Effects in Organic Chemistry*; Newman, M., Ed.; Wiley: , 1956.
11. Weinhold, F. *Nature* **2001**, *411*, 539.
12. *NIH publication* **2000**, *01*, 2778.
13. Kemp, J. D.; Pitzer, K. S. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 749.
14. Kemp, J. D.; Pitzer, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 276.
15. Pitzer, K. S. *Discuss. Faraday Soc.* **1951**, *10*, 66.
16. Smith, L. G. *J. Chem. Phys.* **1949**, *17*, 139.
17. Weiss, S.; Leroi, G. E. *J. Chem. Phys.* **1968**, *48*, 962.
18. Hirota, E.; Saito, S.; Endo, Y. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 1183.
19. Pitzer, R. M. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 207.
20. Pitzer, M. R.; Lipscomb, W. N. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 1995.
21. Pitzer, M. R. *J. Chem. Phys.* **1967**, *47*, 965.
22. Goodman, L.; Pophristic, V.; Weinhold, F. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *12*, 983.

23. Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*; Longman Scientific: 1987.
24. Murcko, M. A.; Castejon, H.; Wiberg, K. B. *J. Chem. Phys.* **1996**, *100*, 16162-16168.
25. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8029.
26. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A.; Laidig, K. E.; McDougall, P. J. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 6956.
27. Reed, A. E.; Weinhold, F. *Israel J. Chem.* **1991**, *31*, 277.
28. Bader, R. F. W.; Cheeseman, J. R.; Laidig, K. E.; Wiberg, K. B.; Breneman, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6530.
29. Bader, R. F. W. *Atoms in Molecules – A Quantum Theory*; Oxford University Press: 1990.
30. Tokiwa, H.; Ichikawa, H. *Inter. J. Quant. Chem.* **1994**, *50*, 109.
31. Pophristic, V.; Goodman, L. *Nature* **2001**, *411*, 565.
32. Goodman, L.; Gu, H.; Pophristic, V. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 4268.
33. Pophristic, V.; Goodman, L.; Wu, C. T. *J. Chem. Phys. A.* **2001**, *105*, 7454.
34. Lowe, J. P. *Prog. Phys. Org. Chem.* **1968**, *6*, 1.
35. Compton, D. A. C.; Montero, S.; Murphy, W. F. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 3587.
36. Stidham, H. D.; During, J. R. *Spectrochim. Acta* **1986**, *42A*, 105.
37. Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. *Conformational Analysis*; Wiley: New York: 1967.
38. Mizushima, S. *Structure of molecules and internal rotation*; Academic: 1954.
39. Tanabe, K. *Spectrochim. Acta* **1972**, *28A*, 407.
40. Allen, D.; Fewster, S. Torsional vibration and molecular isomerism. In *Internal rotation in molecules*; Orville-Thomas, W. J., Ed.; Wiley: New York, 1974.
41. Kveset, *Acta Chem. Scand.* **1975**, *A29*, 307.
42. Felder, P.; Gunthard, H. H. *Spectrochim. Acta* **1980**, *36A*, 223.
43. Dosen-Micovic, L.; Jeremic, D.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1723.

44. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 3616.
45. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of organic compounds*; Wiley: 1994.
46. Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 102.
47. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The anomeric effect*; CRC Press: 1994.
48. Abraham, R. J.; Kemp, R. H. *J. Chem. Soc. B* **1971**, 1240.
49. Fernholt, L.; Kveseth, K. *Acta Chem. Scand.* **1980**, *A34*, 163.
50. Huber-Walchli, P.; Gunthard, H. H. *Spectrochim. Acta* **1981**, *37A*, 285.
51. Dixon, D. A.; Smart, B. E. *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 2729.
52. Kirby, A. J. *Stereoelectronic effects*; Oxford Science Publication: 1996.
53. Alabugin, I. V.; Zeidan, T. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *105*.
54. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A.; Laidig, K. E.; MacDougall, P. J. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 6956.
55. Wiberg, K. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 229-234.
56. Thomassen, H.; Samdal, S.; Hedberg, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2810.
57. Juaristi, E. *Introduction to stereochemistry and conformational analysis*; Wiley, New York: 1991.
58. Bushweller, C. H. . In *Conformational behavior of six-membered rings*; Juaristi, E., Ed.; VCH: , 1995.
59. Wiberg, K. B.; Hammer, J. D.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; DeLeon, E. L.; Jarret, R. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2085-2095.
60. Wiberg, K. B.; Castejon, H.; Bailey, W. F.; Ochterski, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1181-1187.
61. Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6387-6393.
62. Edward, J. T. *Chem. Ind.* **1955**, 1102.
63. Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem* **1969**, *4*, 39.
64. Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540.
65. Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem* **1989**, *111*, 8447.

66. Astrup, E. E. *Acta Chem. Scand.* **1973**, *27*, 3271.
67. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4821.
68. Salzner, U.; Schleyer, P. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10231.
69. Werstiuk, N. H.; Laidig, K. E.; Ma, J. In *The anomeric effect and associated stereoelectronic effects*; Thatcher, G. R. J., Ed.; ACS Symposium series, 539: New York, 1993.
70. Hoffmann, R. *Lo mismo y no lo mismo*; Fondo de cultura económica, México: 1990.
71. Bader, R. F. W.; Popelier, P. L. A.; Keith, T. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 620-631.
72. Bader, R. F. W. *J. Phys Chem. A* **1998**, *102*, 7314-7323.
73. Bader, R. F. W.; Bayles, D. *J. Phys Chem. A* **2000**, *104*, 5579-5589.
74. Vila, A.; Carballo, E.; Mosquera, R. A. *Can. J. Chem.* **2000**, *78*, 1535-1543.
75. Bader, R. F. W. *Int. J. Quan. Chem.* **1995**, *56*, 409-419.
76. Hernandez-Trujillo, J.; Bader, R. F. W. *J. Phys Chem. A* **2000**, *104*, 1779-1794.
77. Bader, R. F. W. *Phys. Rev. B* **2000**, *61*, 7795-7802.
78. Bochicchio, R.; Ponec, R.; Lain, L.; Torre, A. *J. Phys Chem. A* **2000**, *104*, 9130-9135.
79. Bader, R. W.; Jonson, S.; Tang, T. H.; Popelier, P. L. A. *J. Phys Chem.* **1996**, *100*, 15398-15415.
80. Bader, R. F. W. *J. Phys Chem. A* **1999**, *103*, 304-314.
81. Bader, R. F. W.; Streitwieser, A.; Neuhau, s. A.; Laiding, K. E.; Speers, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4959-4965.
82. Biegrel-Koing, F. W.; Bader, F. R. W.; Tang, T. H. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 317.
83. Reed, E. A.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 899.
84. Löwdin, P. O. *Phys. Rev.* **1955**, *97*, 1474-1489.
85. Reed, A. E.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735-746.
86. Löwdin, P. O. *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 365-375.

87. Löwdin, P. O. *Adv. Quantum Chem.* **1970**, *5*, 185-199.
88. Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 573-585.
89. Petillo, P. A.; Lerner, L. In *The anomeric effect and associated stereoelectronic effects*; Thatcher, G. R. J., Ed.; ..
90. Guo, D.; Goodman, L. *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 12540-12545.
91. Reed, A. E.; Weinhold, F.; Curtiss, L. A.; Pochatko, D. J. *J. Chem. Phys.* **1986**, *84*, 2428-2430.
92. Glendening, E. D.; Weinhold, F. *J. Comput. Chem.* **1998**, *19*, 593.
93. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
94. Lee, C.; Wang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
95. Frisch, M. J. *et al. Gaussian 94*; Gaussian, Inc.: Pittsburgh PA, 1995.
96. Schaftenaar, G. *CAOS/CAMM Center Nijmegen 1991*, Toernooiveld, Nijmegen, The Netherlands.
97. Anderson, C. B.; Sepp, D. T. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1707.
98. Juaristi, E. *Acc. Chem. Res* **1989**, *22*, 357.
99. Anderson, C. B.; Sepp, D. T. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3272.
100. Eliel, E. L.; Giza, C. A. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3754.
101. Franck, R. W. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3251.
102. Juaristi, E.; López-Nuñez, N. A.; Glass, R. S.; Petsom, A.; Hutchins, R. O.; Stercho, J. P. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1357.
103. Booth, H.; Grindley, T. B.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1087.
104. Booth, H.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 467.
105. Booth, H.; Khedhair, K. A.; Readshaw, S. A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4699.
106. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4821.
107. Vijayalakshmi, K. S.; Rao, V. S. R. *Carbohydr. Res.* **1972**, *22*, 413.
108. Abe, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6477.
109. Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 8127.

110. Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 850.
111. Tvaroska, T.; Bleha, T. In *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry*; Tipson, R. S.; Holton, D., Eds.; Academic Press: San Diego, 1989.
112. Tvaroska, I.; Carver, J. P. *J. Chem. Res. (S)* **1991**, 6.
113. Woods, R. J.; Szarek, W. A.; Smith, V. H., J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 334.
114. Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* **1990**, *68*, 1051.
115. Schleyer, P. R.; Jemmis, E. D.; Spitznagel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 6393.
116. Gordon, M. S.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2797.
117. Freeman, F.; Phornvoranunt, A.; Hehre, W. J. *J. Phys. Org. Chem.* **1998**, *11*, 831.
118. Reed, E. A.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. J. *J. Chem. Phys.* **1985**, *83*, 735.
119. Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7211.
120. Brunck, T. K.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *101*, 1700.
121. Weinhold, F. A. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*, Vol. 3; Schleyer, P. R., Ed.; John Wiley and Sons, Ltd.: New York, 1998.
122. Salzner, U.; Schleyer, P. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2138.
123. Suarez, D.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9850.
124. Senyurt, N.; Aiyente, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1463.
125. Carballeira, L.; Perez-Juste, I. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6144.
126. Carballeira, L.; Perez-Juste, I. *J. Comput. Chem.* **2000**, *21*, 462.
127. Crnugelj, M.; Dukhan, D.; Barasant, J. L.; Imbasch, J.-L.; Plave, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **2000**, 255.
128. Salzner, U. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 986.
129. Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *J. Chem. Phys. A* **1999**, *103*, 932-937.



130. Carballeira, L.; Perez-Juste, I. *J. Chem. Phys. A* **2000**, *104*, 9362.
131. Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3910.
132. Juaristi, E.; Valle, L.; Valenzuela, B. A.; Aguilar, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2000.
133. Juaristi, E.; Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1313.
134. Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5796.
135. Wiberg, K. B.; Marquez, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2197.
136. Perrin, C. L. . In *The anomeric effect and associated stereoelectronic effects*; Thatcher, G. R. J., Ed.; ACS Symposium series, 539: New York, 1993.
137. Perrin, C. L.; Armstrong, K. B.; Fabian, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 715.
138. Mikolajczyk, M.; Graczyk, P. P. Wieczorek, M. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1672.
139. Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 692.
140. Mikolajczyk, M.; Graczyk, P. P.; Wieczorek, M. W.; Blaszczyk, J. *J. Heteroatom Chem.* **1992**, *3*, 625.
141. Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 359.
142. Taylor, R.; Kennard, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063.
143. Perrin, C. L.; Armstrong, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6825.
144. Krol, M. C.; Huige, C. J. M.; Altona, C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 765.
145. DeFrees, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 4085.
146. Allen, L. C.; Egolf, D. A.; Knight, E. T.; C., L. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5602.
147. Knight, E. T.; Allen, L. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4401.
148. Sovers, O. J.; Kern, C. W.; Pitzer, R. M.; Karplus, M. *J. Chem. Phys.* **1968**, *49*, 2592.
149. Kar, T.; Angyan, J. G.; Sannigrahi, A. B. *J. Phys Chem. A* **2000**, *104*, 9953-9963.
150. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8029.

151. Sugawara, T.; Iwamura, H.; Oki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 1496.
152. Oki, M.; Sugawara, T.; Iwamura, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, *47*, 2457.
153. Shen, Q.; Peloquin, J. N. *Acta Chem. Scand.* **1988**, *42*, 367.
154. Paulsen, H.; Luger, P.; Heiker, F. R. . In *Anomeric Effect: Origin and Consequences*; Szarek, W. A.; Horton, D., Eds.; ACS Symposium Series 87: Washington D.C., 1979.

## Electronic Delocalization Contribution to the Anomeric Effect Evaluated by Computational Methods

Fernando Cortés,<sup>†</sup> Julieta Tenorio,<sup>‡</sup> Ofelia Collera,<sup>†</sup> and Gabriel Cuevas\*<sup>†</sup>

*Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México, D.F., México, and Escuela de Ciencias Químicas, Universidad La Salle, Benjamin Franklin 47, Hipódromo Condesa, 06140 México, D.F., México*

gecgb@servidor.unam.mx

Received April 13, 2000

This study proposes the determination of the electronic delocalization contribution to the Anomeric Effect (EDCAE,  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$ , eq 3) as a computational alternative in the evaluation of the excess of the axial preference shown by an electronegative substituent located at  $\alpha$  position to the annular heteroatom of a heterocyclic compound (anomeric position) in both the presence and the absence of electronic delocalization retaining the same molecular geometry. The determination of the EDCAE is computationally accessible through the application of the natural bond orbital analysis (NBO). This type of analysis allows the comparison of hypothetical molecules lacking electronic delocalization (Lewis molecules, in which the electrons are strictly located in bonds and lone pairs) with the fully delocalized molecules retaining the same geometry and the evaluation of the anomeric effect in terms of eq 3. The role of the Lewis molecules is the same as the cyclohexane used experimentally to evaluate the anomeric effect. The advantage of doing this is that Lewis molecules are stereoelectronically inert. Applying this methodology to cyclic and acyclic molecules at B3LYP/6-31G(d,p) and HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) levels of theory, we found that the anomeric effect shown by Cl in 1,3-dioxane; F, Cl, SMe, PH<sub>3</sub>, and CO<sub>2</sub>Me groups in 1,3-dithiane is of stereoelectronic nature while the preference of F, OMe, and NH<sub>2</sub> in 1,3-dioxane and the P(O)Me<sub>2</sub> group in 1,3-dithiane is not. Furthermore, this methodology shows that anomeric effects without stereoelectronic origin can modify the molecular geometry in agreement with the geometric pattern required by the double-bond no-bond model, as recently proposed by Perrin.

### Introduction

The anomeric effect<sup>1</sup> (AE) is the excess in the preference for an axial position that electronegative substituents show when they are located at the anomeric position ( $\alpha$  position with respect to the annular heteroatom); instead of the equatorial conformation, generally favored in steric terms due to the repulsion that the axial substituents suffer with 4,6-syn-diaxial group. (Scheme 1).

The first attempts to quantify the magnitude of AE were made by Eliel et al.<sup>2</sup> and Anderson and Sepp<sup>3</sup> who determined this quantity according to eq 1.

$$\Delta\Delta G^\circ = \text{AE} = \Delta G^\circ_{\text{heterocycle}} - \Delta G^\circ_{\text{cyclohexane}} = \Delta G^\circ_{\text{heterocycle}} + A \text{ value} \quad (1)$$

in which  $\Delta G^\circ_{\text{heterocycle}}$  corresponds to the conformational free energy of the substituent in the heterocyclic system

under study.  $-\Delta G^\circ_{\text{cyclohexane}}$ , also known as A value, corresponds to the conformational preference of the same substituent in cyclohexane, which is considered an index of steric interactions.<sup>1,4</sup>

In this approximation, the steric interactions of the substituent in the anomeric position are supposed to remain constant by going from cyclohexane to the heterocyclic system. It is also assumed that cyclohexane is stereoelectronically inert, and the electrostatic interactions that can occur (favored by the introduction of electronegative atoms in the heterocyclic system) are irrelevant.

This way of evaluating the AE has caused several controversies. For example, by applying eq 1, it has been mistakenly determined that 2-carbomethoxy-tetrahydropyran shows a reverse anomeric effect (RAE; excess in preference for equatorial position).<sup>5</sup> This problem is originated when an endocyclic methylene group of a substituted cyclohexane is replaced by an heteroatom, that causes significant changes in geometry (change in bond lengths, bond and dihedral angles). Therefore, changes in the steric environment experienced by the substituents have to be taken into account.<sup>6</sup>

To assess the changes in molecular geometry, Franck<sup>7</sup> linearly correlated the free conformational energy of a

<sup>†</sup> Instituto de Química. UNAM. Contribution No. 1728.

<sup>‡</sup> Escuela de Ciencias Químicas ULSA.

(1) (a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer-Verlag: Berlin, 1983; pp 100–102. (b) Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon Press: New York, 1983. (c) *Anomeric Effect: Origin and Consequences*, ACS Symposium Series No. 87; Szarek, W. A., Horton, D., Eds.; American Chemical Society: Washington, D.C., 1979. (d) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* 1992, 48, 5019. Juaristi, E.; Cuevas, G. *The Anomeric Effect*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1994. (e) Graczyk, P. P.; Mikolajczyk, M. *The Anomeric Effect: Origin and Consequences*. *Topics Stereochem.* 1994, 21, 169.

(2) Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*; Wiley: New York, 1967; p 377.

(3) Anderson, C. B.; Sepp, D. T. *Tetrahedron* 1968, 24, 1707.

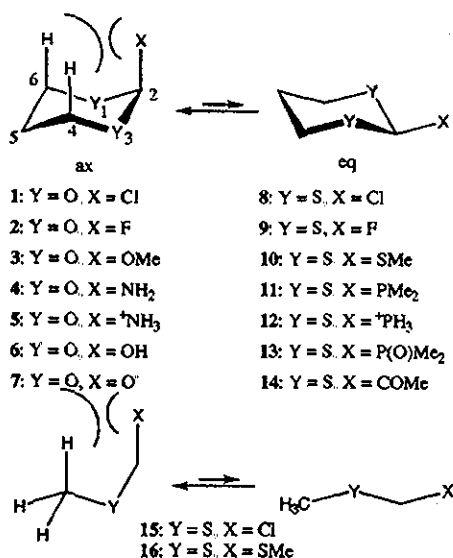
(4) Juaristi, E. *Acc. Chem. Res.* 1989, 22, 357.

(5) Anderson, C. B.; Sepp, D. T. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3272.

(6) Eliel, E. L.; Giza, C. A. *J. Org. Chem.* 1968, 33, 3754.

(7) Franck, R. W. *Tetrahedron* 1963, 39, 3251.

Scheme 1



series of "electronically inert" substituents in cyclohexane (methyl, ethyl, isopropyl, and *tert*-butyl groups) with the  $\Delta G^\circ$  of the same substituents in tetrahydropyran. This led to the discovery of the fact that the steric appearance of the methyl group increases 1.53 times when it is transferred from cyclohexane to tetrahydropyran. This approach demonstrated that methylamine and dimethylamine groups show normal AE.<sup>7</sup> The A value of the *tert*-butyl group is 4.9 kcal/mol, but when it is a substituent at C2 in 1,3-dithiane, the equatorial conformational preference is only 2.72 kcal/mol.

The introduction of the scaling factor  $\alpha = 0.6$  or (2.72/4.9) to the experimental values allows the assessment of the value of the AE found in 2-diphenylphosphinoyl-1,3-dithiane, which changes from 3.74 kcal/mol to 2.64 kcal/mol when eq 2 is applied.<sup>8</sup>

$$\Delta\Delta G^\circ = EA = \Delta G^\circ_{\text{heterocycle}} - \alpha\Delta G^\circ_{\text{cyclohexane}} \quad (2)$$

$$\Delta\Delta G^\circ = AE = 1.0 - [0.6(-2.74)] = 2.64$$

Equation 2 also allows the estimation of the AE in terms of enthalpy as 3.39 kcal/mol. This eliminates entropic contributions in the evaluation of conformational preferences.<sup>9</sup> However, since the relative changes in the  $\Delta G^\circ$  value of stereoelectronically inert groups going from cyclohexane to other heterocyclic systems are not linear<sup>7</sup> ( $\alpha$  value depends on both heterocycle and the substituent), the method presented in eq 2 cannot be generalized. Particularly, it cannot be easily applied to the experimental evaluation of the AE in acyclic systems in which this effect is manifested as the preference for the *gauche* conformation with respect to the *anti*. In this case, the scaling factor would be difficult to obtain experimentally due to the small conformational barriers. For example, the  $\alpha$  factor for the methyl group in the *n*-butane/ethyl methyl ether system is 1.7. From this value, the  $\alpha$  factor of the OMe group in the MeO-CH<sub>2</sub> segment is deter-

mined as 1.23, the value originated in the interpolation procedure suggested by Franck.<sup>10</sup> This may cause some interpretation problems, but from the experimental point of view this is the best alternative to date.

As demonstrated by Eliel and Giza,<sup>6</sup> the incorporation of heteroatoms causes electronic, stereoelectronic, and electrostatic changes. Therefore, if only stereoelectronic contributions are considered, they do not account for the difference shown in eqs 1 and 2.<sup>2</sup>

From the computational point of view,<sup>1</sup> the AE has been defined as the positive difference between the energy of the axial (or *gauche*) conformer and the equatorial (or *antiperiplanar*). This way of measuring the AE, though quite simple, does not keep the original aim of the definition in terms of an excess for the axial or *gauche* preference. On the other hand, A values have been calculated by the introduction of atom-atom steric potentials<sup>11,12</sup> determined through molecular mechanics<sup>13,14</sup> as well as semiempirical and *ab initio* methods.<sup>15</sup>

The analysis that uses natural bond orbitals (NBO) allows a unique approach to the evaluation of the AE from the computational standpoint. The NBO analysis has been widely used to study not only wave functions but also electronic densities obtained through *ab initio* calculations<sup>7</sup> employing the Hartree-Fock and Kohn-Sham approximations.<sup>16</sup> This analysis allows the separation of the molecular energy into two fundamental contributions: the total energy (where delocalization is present), and the energy of the Lewis molecule ( $E_{L,low}$ ) which corresponds to the hypothetical molecule of Lewis, where the hyperconjugation is absent. Therefore, the electrons are strictly located in bonds and in lone pairs.

The NBO program orthogonalizes the atomic orbitals basis set and transforms the canonical delocalized Hartree-Fock molecular orbitals into the so-called natural bond orbitals (NBOs). This is possible because the Fock matrix is diagonal in the basis of the canonical MOs, and the elements outside the diagonal correspond to interactions between occupied orbitals or lone pairs and empty orbitals (stereoelectronic interactions).<sup>17</sup> The energy of the hypothetical Lewis molecule with strictly localized bonds is obtained by removing all off-diagonal elements from the Fock matrix and computing one SCF cycle. This information is useful in order to determine the delocal-

(10) See ref 1e, pp 172-174. Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1989, 111, 4821.

(11) Vijayalakshmi, K. S.; Rao, V. S. R. *Carbohydr. Res.* 1972, 22, 413.

(12) Abe, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1976, 98, 6477.

(13) Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1977, 99, 8127.

(14) Woods, R. J.; Andrews, C. W.; Bowen, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1992, 114, 850.

(15) Semiempirical calculations: Tvaroska, T.; Bleha, T. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*; Tipson, R. S., Holton, D., Eds.; Academic Press: San Diego, 1989; pp 75-81 and references therein. Tvaroska, J.; Carver, J. P. *J. Chem. Res. (S)* 1991, 6. Woods, R. J.; Szarek, W. A.; Smith, V. H., Jr. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1991, 334. *Ab initio* calculations: Wolfe, S.; Pinto, B. M.; Varma, V.; Leung, R. Y. N. *Can. J. Chem.* 1990, 68, 1051. Schleyer, P. v. R.; Jemmis, E. D.; Spitznagel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 6393. Gordon, M. S.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 2797. Freeman, F.; Phornvoranunt, A.; Hehre, W. J. *J. Phys. Org. Chem.* 1998, 11, 831.

(16) Reed, E. A.; Weinstock, R. B.; Weinhold, F. J. *J. Chem. Phys.* 1985, 83, 735. Reed, E. A.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.* 1988, 88, 899. Foster, J. P.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1980, 102, 7211. Brunck, T. K.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 101, 1700. Reed, A. E.; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.* 1985, 83, 1736.

(17) Weinhold, F. A. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer, P. v. R., Ed.; John Wiley and Sons, Ltd. Publishers: New York, 1998; vol. 3, pp 1792-1811.

(8) Juaristi, E.; Valle, L.; Mora-Uzeta, C.; Valenzuela, B. A.; Joseph-Nathan, P.; Fredrich, M. F. *J. Org. Chem.* 1982, 47, 5038.

(9) Booth, H.; Grindley, T. B.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1982, 1047. Booth, H.; Khedhair, K. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1985, 467. Booth, H.; Khedhair, K. A.; Readshaw, S. A. *Tetrahedron* 1987, 43, 4699.

ization energy:  $E_{\text{deloc}} = E_{\text{total}} - E_{\text{Low}}$  The properties of Fock's matrix in natural orbitals terms has been previously discussed and reviewed.<sup>18</sup>

These concepts were applied by Salzner and Schleyer<sup>19</sup> to study several oxane derivatives such as hydroxy-, methoxy-, fluoro-, etc., confirming the hyperconjugative origin of the AE of these segments. The same authors<sup>20</sup> investigated the origin of the generalized AE in  $\text{CH}_2(\text{XH}_2)$  compounds (X = O, S, Se, Te) finding smaller anomeric effects going down the group.

The NBO analysis has been successfully used to study delocalization energies in several systems such as 1,3-oxolane,<sup>21</sup> 1,3-dithianes,<sup>22</sup> 1-oxo-aza-cyclohexanes,<sup>23</sup> aminoketals,<sup>24</sup> thionucleosides,<sup>25</sup> and 1,3-diazanes.<sup>26,27</sup> Very recently, two papers regarding the study of the AE through NBO analysis were published.<sup>28</sup> Carballeira and Pérez-Juste<sup>28a</sup> described the interpretation of the AE in  $\text{CH}_2(\text{XH}_2)_2$  (X = N, P, As) compounds, concluding, in agreement with Schleyer, that the AE decreases considerably for the higher row substituents. The second paper by Alabugin<sup>28b</sup> described the stereoelectronic interactions in cyclohexane with the use of the Natural Resonance Theory (NRT). These theoretical results should be taken with care because the NRT analysis does not meet the requirements of a formal theoretical approach. It cannot be justified even by using "chemically reasonable" numerical results. Thus, NRT analysis was not used in our study.<sup>29</sup>

The NBO analysis allows us to estimate the AE according to Eliel's proposal (eq 1). It is possible to estimate the energy of the molecule with the same geometry but in the absence of electronic delocalization. Moreover, only the steric and electrostatic interactions through the  $E_{\text{Low}}$  are taken into account. The delocalization contribution to the AE (EDCAE,  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$ ) can be calculated for an equilibrium between two components according to:

$$\text{EDCAE} = \Delta\Delta E_{\text{deloc}} = (E_{\text{total}} - E_{\text{Low}})_{\text{eq. or anti}} - (E_{\text{total}} - E_{\text{Low}})_{\text{ax. or gauche}} \quad (3)$$

This equation satisfies the initial purpose of considering the AE as an electronic delocalization index, avoiding problems of geometric origin. However, the electrostatic interactions would be enhanced due to the fact that this procedure increases punctual charges that could be taken into account since calculations are performed on isolated molecules at 0 K. This paper shows the results obtained

from the evaluation of the EDCAE in the heterocyclic systems shown in Scheme 1.

## Computational Methods

Full geometry optimization (no symmetry constraints) of all structures was carried out by using Density Functional Theory (DFT). Energy and geometry of methylthiomethyl-substituted derivatives were calculated by using the semilocal (generalized gradient corrected) exchange-correlation energy functional, which included the exchange functional of Becke<sup>30</sup> and the correlation energy functional of Perdew<sup>31</sup> (BP), incorporating the semilocal corrections self-consistently.<sup>32</sup> The orbital basis set was double- $\zeta$  plus polarization (DZVP2), and the auxiliary basis set used to fit the charge density and the exchange-correlation potential was A1.<sup>33</sup> A FINE grid was selected for the numerical integration. The calculations were performed with the Dgauss 1.1 package.<sup>33</sup> Cyclic compounds were determined at B3LYP/6-31G(d,p) level and at HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p). The calculations at B3LYP/6-31G(d,p) level were carried out with the Gaussian 92 (G92) program.<sup>34</sup> NBO analysis<sup>35</sup> was carried out with version 4.0 included in G92. The keyword NOSTAR was used in the NBO input to determine the energy of the hypothetical Lewis molecule.<sup>36</sup>

## Results and Discussion

There are two manifestations of the AE originated by the participation of the unshared electron pairs of the annular heteroatoms: energy and molecular geometry. Table 1 shows the main geometric parameters generated by the full geometry optimization of the studied systems at the B3LYP/6-31G(d,p) level.

The first rationalization of the AE was given by Edward,<sup>37</sup> who stated that the equatorial conformations of sugars might be destabilized by repulsion between the lone pairs of the endo- and exo-cyclic oxygens and/or by an unfavorable dipole orientation. However, its apparent incapability to explain the experimental geometric patterns motivated the proposition of the double bond-no bond model which is supported by the delocalization of the lone pair of the heteroatom Y into the  $\sigma^*_{\text{C-Y}}$  bond.<sup>38,39</sup> (Figure 1). The participation of these interactions in the axial conformer was observed in the C-X bond elongation, in the C-Y bond shortening, and in the increment of the Y-C-C angle.<sup>30,38</sup> Perrin et al.<sup>41,42</sup> have recently

(30) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* 1988, 88, 1053. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* 1988, 38, 3098.

(31) Perdew, J. P. *Phys. Rev. Lett.* 1985, 55, 1666.

(32) Vosko, S. H.; Wilk, L.; Nusair, M. *Can. J. Phys.* 1980, 58, 1200

(33) Cf.: Andzelm, J.; Wimmer, E. *J. Chem. Phys.* 1992, 96, 1280.

Andzelm, J. In *Density Functional Methods in Chemistry*; Labanowski, J., Ed.; Springer: New York, 1991; p 155.

(34) Frisch, 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.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. *Gaussian 92/DFT*, Revision G.2; Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 1993.

(35) Glendening, E. D.; Badenhoop, J. K.; Reed, A. E.; Carpenter, J. E.; Weinhold, F. *NBO 4.0*; Theoretical Chemistry Institute: University of Wisconsin, Madison, WI, 1994.

(36) Weinhold, F. A. Keyword NOSTAR. In *Encyclopedia of Computational Chemistry*; Schleyer, P. v. R., Ed.; John Wiley and Sons, Ltd Publishers: New York, 1998; Vol 3, p 1805.

(37) Edward, J. T. *Chem. Ind.* 1955, 1102.

(38) Brockway, L. O. *J. Phys. Chem.* 1937, 41, 185.

(39) Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* 1969, 4, 39. de Wolf, N.; Romers, C.; Altona, C. *Acta Crystallogr.* 1967, 22, 715.

(40) 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.

(41) Perrin, C. L. In *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, ACS Symposium Series 539; Thatcher, G. R. R., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1993; p 70.

(18) Petillo, P. A.; Lerner, L. E. In *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, ACS Symposium Series 539; Thatcher, G. R. R., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 1998; p 156.

(19) Salzner, U.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 2138.

(20) Salzner, U.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 10231.

(21) Suarez, D.; Sordo, T. L.; Sordo, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9850.

(22) Senyurt, N.; Aviyente, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* 1992, 1463.

(23) Carballeira, L.; Perez-Juste, I. *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6144.

(24) Carballeira, L.; Perez-Juste, I. *J. Comput. Chem.* 2000, 21, 462.

(25) Crnugelj, M.; Dukhan, D.; Barasant, J. L.; Imbasch, J.-L.; Plave, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 2000, 255.

(26) Salzner, U. *J. Org. Chem.* 1995, 60, 936.

(27) Cuevas, G.; Juaristi, E.; Vela, A. *J. Chem. Phys. A* 1999, 103, 932-937.

(28) (a) Carballeira, L.; Perez-Juste, I. *J. Chem. Phys. A* 2000, 104, 9362. (b) Alabugin, I. V. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3910.

(29) See referee's caveat in: Glendening, E. D.; Weinhold, F. *J. Comput. Chem.* 1998, 19, 593.

Table 1. Optimized Geometric Data of Molecules 1–12 at B3LYP/6-31G(d,p) Level of Theory. Bond Lengths Are in Angstroms and Bond and Dihedral Angles in Degrees

compd	Y-C2	Y-C4,6	C4,6-C5	C2-X	X-H4,6	Y-C-Y	C-Y-C	Y-C-X	Y-C-Y-C	C-Y-C-C	Y-C-C-C	X-C-Y-C
1-ax	1.366	1.441	1.527	1.923	2.857	116.4	115.0	109.3	50.5	51.6	52.4	73.8
1-eq	1.393	1.437	1.528	1.792		113.2	110.9	107.4	61.5	56.7	52.6	180.0
2-ax	1.381	1.439	1.528	1.396	2.548	114.8	113.3	108.8	55.8	54.1	52.7	66.4
2-eq	1.391	1.432	1.529	1.349		112.9	111.6	106.8	60.8	56.5	52.4	177.8
3-ax	1.389	1.436	1.528	1.407	2.628	113.5	113.1	111.7	55.9	54.7	53.2	66.5
	1.407	1.436	1.528		2.563			108.0	56.2	55.2	53.1	68.2
3-eq	1.395	1.428	1.579	1.373		112.2	111.7	105.7	60.9	57.1	52.7	177.7
	1.414	1.428	1.5300				111.7	109.2	60.3	56.6	52.5	177.2
4-ax	1.407	1.435	1.528	1.454	2.623	113.8	113.4	109.5	54.8	54.5	53.8	68.0
4-eq	1.409	1.427	1.531	1.431		112.8	111.2	106.9	60.7	56.5	52.7	178.0
5-ax	1.332	1.463	1.520	1.785	3.149	122.2	118.7	105.5	27.9	41.0	53.6	92.1
5-eq	1.373	1.462	1.526	1.523		115.9	111.7	103.4	58.6	54.2	52.5	171.1
6-ax	1.388	1.437	1.528	1.410	2.631	113.9	113.2	110.9	55.1	53.9	53.2	67.2
	1.409	1.436	1.528		2.559		113.5	108.1	55.9	55.4	53.6	67.9
6-eq	1.411	1.429	1.529	1.369		111.0	112.6	108.8	59.7	57.1	52.5	179.5
7-ax	1.536	1.404	1.540	1.269	1.455	101.9	108.8	115.4	69.6	64.1	53.3	56.3
7-eq	1.542	1.396	1.536	1.240		103.6	113.0	113.2	59.8	61.2	54.7	117.2
8-ax	1.819	1.837	1.531	1.857	3.123	115.8	100.2	111.9	56.3	56.7	65.4	73.5
8-eq	1.835	1.841	1.530	1.800		115.2	97.7	108.2	60.7	58.5	66.1	177.9
9-ax	1.824	1.840	1.531	1.390	2.786	115.9	98.8	109.5	58.6	57.6	66.2	65.8
9-eq	1.837	1.841	1.531	1.371		115.1	97.6	106.9	61.2	58.7	66.2	179.8
10-ax	1.835	1.837	1.531	1.850	3.167	114.0	100.3	108.7	57.0	58.6	66.6	70.4
	1.839	1.839	1.531		3.115		100.7	116.0	56.2	56.4	65.6	74.9
10-eq	1.839	1.840	1.530	1.831		114.6	99.3	109.7	59.1	59.0	66.4	179.9
	1.842	1.841	1.530				99.0	107.3	57.8	57.2	65.8	179.9
11-ax	1.841	1.839	1.531	1.900	3.174	113.5	100.1	112.5	56.6	58.0	66.1	72.7
11-eq	1.840	1.838	1.531	1.898		113.3	98.9	109.1	60.4	58.9	65.1	177.9
12-ax	1.829	1.846	1.527	1.856	3.480	119.9	107.6	109.8	43.6	51.6	68.7	85.4
12-eq	1.846	1.846	1.528	1.825		116.7	99.0	105.5	55.6	56.5	67.4	172.4
13-ax	1.840	1.844	1.531	1.869	3.146	114.1	100.5	112.3	56.4	57.8	66.8	72.9
13-eq	1.839	1.838	1.532	1.873		113.7	97.9	100.9	62.1	59.0	65.2	173.0
14-ax	1.848	1.842	1.531	1.534	2.480	115.1	101.3	107.7	54.9	55.1	65.3	73.2
	1.830	1.840	1.532		2.542		99.7	114.7	56.2	58.7	67.9	70.9
14-eq	1.851	1.838	1.531	1.537		114.7	97.8	109.3	60.3	59.3	66.4	176.2
	1.830		1.531				98.5	109.6	60.2	57.8	65.4	176.5



Figure 1. Double bond-no bond hybrid

described that the shortening of the C–Y bond might be explained in terms of electrostatic interactions. Thus, the modification in the geometry is not a necessary condition to achieve the model suggested by Altona et al.<sup>39</sup>

Table 1 shows that this pattern is observed by all the equilibria studied except for entries 11 and 13. In the former, there are negligible differences between both conformers, while the equilibrium of the latter is the only system in which the double bond-no bond model pattern completely breaks, in agreement with what was experimentally found.<sup>1d,e,4,8,48</sup>

The energy of these systems at the B3LYP/6-31G(d,p) level is included in Table 2. The axial conformer is expected to be more stable than the equatorial one as a manifestation of the AE. It is accepted that the preference of the substituents for the equatorial position in cyclohexane is due to steric effects although it is not stereo-electronically inert. At B3LYP/6-31G(d,p) level, the total energy of cyclohexane is  $-235.89717$  Hartrees, while the corresponding Lewis molecule is  $-235.59751$  Hartrees, which produces a difference of  $188.03$  kcal/mol of delo-

Table 2. Total Energies and Lewis Energies (in Hartrees), and Electronic Delocalization Contribution to the AE ( $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$  in kcal/mol) of Molecules 1–14 at B3LYP/6-31G(d,p)

compd	total energy	Lewis energy	$\Delta E_{\text{total}}$	$\Delta E_{\text{Lewis}}$	$\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$
1-ax	-767.28160	-766.78631			
1-eq	-767.27078	-766.80653	6.79	-12.69	19.45
2-ax	-406.92591	-406.41664			
2-eq	-406.91954	-406.41399	4.00	1.66	2.34
3-ax	-422.21187	-421.66152			
3-eq	-422.20821	-421.65327	2.30	5.17	-2.87
4-ax	-363.03748	-362.57080			
4-eq	-363.03469	-362.56122	1.75	6.01	-4.26
5-ax	-363.40416	-362.86516			
5-eq	-363.40626	-362.94910	-1.32	-52.67	51.35
6-ax	-382.90597	-382.41531			
6-eq	-382.90753	-382.41203	-0.98	2.06	-3.04
7-ax	-382.31016	-381.62079			
7-eq	-382.30642	-381.57231	2.34	30.42	-28.08
8-ax	-1413.22146	-1412.86154			
8-eq	-1413.21641	-1412.86773	3.17	-3.88	7.05
9-ax	-1052.85817	-1052.46327			
9-eq	-1052.85202	-1052.46647	3.86	-3.26	7.12
10-ax	-1391.13176	-1390.73707			
10-eq	-1391.12819	-1390.74276	2.24	-3.57	5.81
11-ax	-1374.22036	-1373.79374			
11-eq	-1374.21775	-1373.79759	1.64	-2.42	4.06
12-ax	-1295.91271	-1295.52437			
12-eq	-1295.90799	-1295.54096	2.96	-10.41	13.37
13-ax	-1449.47686	-1448.70865			
13-eq	-1449.46757	-1448.55352	5.83	94.21	-88.38
14-ax	-1106.27561	-1105.72568			
14-eq	-1106.27037	-1105.72379	3.29	-1.95	5.24

calization energy, equal to 0.13% of the total energy. At HF/6-31G(d,p) level, since the energies are:  $-234.22537$  and  $-233.89234$  Hartrees respectively, the delocalization energy is  $208.98$  kcal/mol, equal to 0.14%. These energy

(42) Perrin, C. L.; Armstrong, K. B.; Fabian, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 715. Perrin, C. L.; Fabian, M. A.; Brunckova, J.; Ohta, B. K. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6911.

(43) Juaristi, E.; Valle, L.; Valenzuela, B. A.; Aguilar, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 2000. Juaristi, E.; Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* 1993, 115, 1313.

values are small and imply a molecule with small electronic delocalization energy. In contrast, benzene, calculated at B3LYP/6-31G(d,p) has a total energy of -232 25821 Hartrees while the Lewis energy is -231.63154, with 393.24 kcal/mol of difference, that is 0.27% of the total. The difference  $\Delta E_{del} = E_{total} - E_{Lewis}$  measures the loss of stabilization (variational energy raising of  $E_{Lewis}$  relative to  $E_{total}$ ) associated with the deletion of all hyperconjugative interactions such as  $n \rightarrow \sigma^*$ ,  $\sigma \rightarrow \sigma^*$ , etc.<sup>36</sup> The participation of stereoelectronic interactions in cyclohexane is demonstrated experimentally by  $^1J_{C-H}$  coupling constants since this molecule shows a normal Perlin effect.<sup>44</sup>

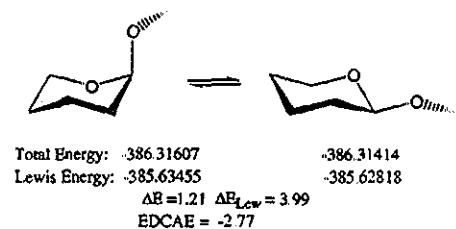
From these results, it is possible to think that if electronic delocalization is removed from the substituted heterocyclic systems under study, the steric effect would be dominant in axial or gauche conformer and an equatorial or anti preference would predominate. The Lewis energy difference is a measure of molecular stability in the absence of stereoelectronic interactions. The steric and electrostatic interactions between other terms would account for the observed conformational preference. Writing the chemical equilibria with the axial conformer on the left-hand, a positive sign in the total energy means conformational preference for the axial conformer. The same is true for the Lewis energy. According to eq 3, if a positive total energy difference and a negative Lewis energy difference are determined, a positive  $\Delta\Delta E_{deloc}$  is obtained, originated by the dominant participation of stereoelectronic effects. In other words, the axial conformer is favored when electronic delocalization is dominant and equatorial is preferred when the steric effect predominates.

When the substituent prefers the axial position in the absence of electronic delocalization and interactions such as  $n_Y \rightarrow \sigma^*_{C-X}$  (Figure 1) are only an additional stabilizing contribution to the axial preference if any, the Lewis energy is positive and a negative value of the  $\Delta\Delta E_{deloc}$  is determined. This result implies an AE of a non-stereoelectronic nature; therefore, an electrostatic contribution would be relevant. In the same sense, when the equatorial preference is of a stereoelectronic origin, a negative value for  $\Delta E_{total}$  and  $\Delta E_{Lewis}$  would be determined.

For the cases studied here (Table 2), an AE of stereoelectronic origin is determined when 1,3-dioxane is substituted by Cl and for 1,3-dithiane when it is substituted by Cl, F, SMe, PMe<sub>2</sub>, PH<sub>3</sub>, and COMe. For example, for equilibrium 1, 1-ax is favored in the presence of electronic delocalization and 1-eq in the absence of stereoelectronic interactions, as would be expected for an AE of stereoelectronic origin. 1,3-Dioxanes substituted at the anomeric position with F, OMe, NH<sub>2</sub>, and O<sup>(-)</sup> and 2-dimethylphosphinoyl-1,3-dithiane have a negative difference when eq 3 is applied. This corresponds to an AE in which the stereoelectronic factors are not responsible for the conformational behavior.

Especially remarkable is the negative  $\Delta\Delta E_{deloc}$  for 2-methoxy-1,3-dioxane (3) which is paradigmatic for AEs that are generally thought to be due to delocalization. Axial 1,3-dioxane is 2.30 kcal/mol more stable than the equatorial conformer at B3LYP/6-31G(d,p), 2.74 kcal/mol at HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p), 2.27 at BLYP/cc-PVDZ, and 2.17 at BLYP/6-31G(d,p) levels of theory, in

Scheme 2. Total and Lewis Energies (in Hartrees) of 2-Methoxyoxane



good agreement with the 2.9 kcal/mol previously described.<sup>19</sup> In the absence of electronic delocalization (Lewis molecule), the equatorial conformer is again higher in energy than the axial. In this case, by 5.17 and 5.38 kcal/mol at the levels B3LYP/6-31G(d,p) and HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p), respectively. Salzner and Schleyer found 4.8 kcal/mol for this difference.<sup>19</sup>

To obtain information about this conformational behavior, we studied the conformers of 2-methoxyoxane shown in Scheme 2. Booth et al.<sup>45</sup> found the following thermodynamic parameters:  $K = 0.26$ ,  $\Delta H^\circ \approx 0.0$ , and  $\Delta S^\circ = -2.7$  cal/K mol for the equilibrium. They indicated that the observed axial preference in 2-methoxyoxane is due to favorable entropy but not enthalpic contribution.

In agreement with experimental results, the axial conformer is favored in terms of total energy by 1.21 kcal/mol, and in the absence of electronic delocalization again the axial one is preferred by 3.99 kcal/mol at B3LYP/6-31G(d,p) level. Our results suggest an AE of non-stereoelectronic origin.

For comparison purposes, a recent calorimetric study of the AE for 2-methoxyoxane<sup>46</sup> allowed an energy difference to be established between the axial and equatorial forms of 4,6-dimethyl-2-methoxyoxane equal to  $1.21 \pm 0.07$  kcal/mol in the gas phase, with the axial form being more stable (our value is 1.21 kcal/mol). These numbers are also in good agreement with the results of ab initio calculations for 2-methoxyoxane reported by Schleyer<sup>19</sup> and Wiberg.<sup>10</sup>

The O<sup>-</sup> in the 1,3-dioxane shows a preference for the axial position (7, Table 2). The difference in the total energy between the axial and equatorial conformer of this compound based on higher levels of theory [B3LYP/6-311+G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) and [B3LYP/6-311++G(2df,2dp)//B3LYP/6-31G(d,p)]] is 2.03 and 1.65 kcal/mol, respectively, in favor of axial conformer. The  $\Delta\Delta E_{deloc}$  shown in 7 implies a non-stereoelectronic origin, because an  $n_O \rightarrow \sigma^*_{C-O}$  interaction is not possible even if the geometric pattern corresponds to a double bond-no bond model. This is due to the bad acceptor properties of O<sup>-</sup>. Perrin et al.<sup>41,42</sup> have demonstrated that electrostatic effects can modify the molecular geometry in the same way as the stereoelectronic interactions do. Indeed the Edwards model justifies this conformational preference.

It is also possible that an electrostatic attraction between hydrogens at 4,6-syn-diaxial positions and the O<sup>-</sup> substituent at C2 can be the origin of this preference. Due to the nature of electrostatic interactions, the distance between the atoms involved is relevant. Table 1 includes the X-H<sub>4,6<sub>ax</sub></sub> distance values, which vary from 2.54 to 2.62 Å in 1,3-dioxanes 1-7 (Scheme 1) and 1.146

(44) Juaristi, E.; Cuevas, G.; Vela, A. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 5796.

(45) Booth, H.; Grindley, T. B.; Khedhair, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1982, 1047.

(46) Wiberg, K. B.; Marquez, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1994, 116, 2197.

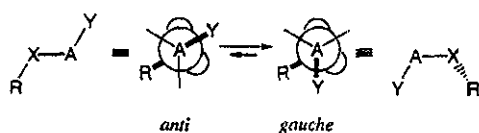


Figure 2. Generalized AE.

Å in dithiane **13**. Nevertheless, in this case, the interaction is not with the atom which is directly bonded to C2, but with the oxygen atom of the phosphoryl group located at a distance of 2.489 Å from H4,6<sub>ax</sub>. Considering the H-O distances and the sum of the van der Waals radii, one would expect a stabilizing interaction between the two atoms involved.<sup>47</sup> Recently, Cuevas<sup>48</sup> studied the electron density of **13-ax** in the frame of Atoms in Molecules Theory, finding two C-H...O-P bond trajectories and the associated critical points. These interactions were characterized as having a small value of  $\rho$  and a small and positive value of  $\nabla^2\rho$ , as well as a strong dependence with respect to the annular substituent. This type of interaction can contribute as a stabilizing factor to the AE shown in these systems.

The case of equilibria **14** stands out. The oxygen atom of the carbonyl group could show a similar behavior with respect to **13**. Regarding **14-ax**, the oxygen atom of the carbonyl group does not point toward the center of the ring, but rather toward one of the axial hydrogen atoms.<sup>49</sup> From the electrostatic point of view, this arrangement is less efficient, and also, the charge over the oxygen atom of the phosphinoyl group is larger than that of the carbonyl group. Experimentally,<sup>50</sup> it has been determined that hydrogen bonds involving the phosphoryl group are stronger with respect to ketones.

Concerning **5-ax**, one hydrogen atom of the <sup>+</sup>NH<sub>3</sub> group is located at 2.714 Å from the 4,6-syn-diaxial hydrogens increasing steric repulsion. The equatorial conformer is favored by a small stereoelectronic contribution but with a large contribution of non-stereoelectronic origin. This fact could be closely related to the RAE that is experienced by these molecules and agrees with a recent explanation postulated by Perrin et al.<sup>51</sup>

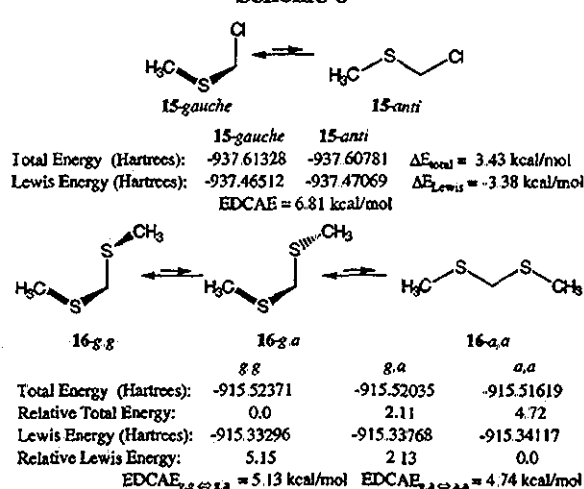
In 2-hydroxy-1,3-dioxane (**6**, Scheme 1), the equatorial conformer is stabilized when stereoelectronic interactions are considered. On the other hand, the axial one is stable when these interactions are removed. A RAE would be implied through an  $n_{\text{Oaxo}} \rightarrow \sigma^*_{\text{C-Oendo}}$  stereoelectronic interaction. It is important to note that the relative magnitude of the  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$  for the systems in which the origin is stereoelectronic increases according to the substituent's electronegativity, as is concluded from equilibria **8**, **10**, **11**, **12**.

The energies obtained for the molecules involved in equilibria **2**, **3**, **4**, **9**, and **13** at the HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31G(d,p) level of theory are shown in Table 3. These results confirm the non-stereoelectronic origin of the preference for the axial conformer of these compounds which was previously discussed in the frame of Density Functional Theory.

Table 3. Total Energies and Lewis Energies (Hartrees), and Electronic Delocalization Contribution to the AE ( $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$  in kcal/mol) of Molecules **2-5**, **7**, **9**, **13** at HF/6-31G(d,p)//B3LYP/6-31 g(d,p) Level

compd	total energy	Lewis energy	$\Delta E_{\text{total}}$	$\Delta E_{\text{Lewis}}$	$\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$
2-ax	-404.71614	-404.19761			
2-eq	-404.70971	-404.19455	4.03	1.92	2.11
3-ax	-419.74253	-419.17273			
3-eq	-419.73817	-419.16416	2.74	5.38	-2.64
4-ax	-360.88508	-360.39851			
4-eq	-360.88133	-360.38802	2.35	6.58	-4.23
5-ax	-361.24688	-360.69977			
5-eq	-361.25670	-360.77737	-6.19	-48.69	42.5
7-ax	-380.10440	-379.43301			
7-eq	-380.09743	-378.85023	4.37	365.68	-361.31
9-ax	-1052.85817	-1052.46327			
9-eq	-1052.85202	-1052.46847	3.86	-3.26	7.12
13-ax	-1445.43529	-1444.68939			
13-eq	-1445.42618	-1444.67922	5.72	6.38	-0.66

Scheme 3



Like any population analysis performed in the Hilbert space partitioning,<sup>52</sup> the NBO analysis employed here is sensitive to the level of theory. Nevertheless, for all cases studied, energy trends are the same. A comparison of the results in Tables 2 and 3 reveals a substantial difference in the Lewis energy between equilibria **5**, **7**, and **13**. This relationship can be expected because of the overestimation of electrostatic interactions due to electronic localization that increases punctual charges.

The AE is not restricted to heterocycles. An acyclic molecular fragment can also experience the so-called "generalized AE".<sup>14</sup> This term was introduced to describe the synclinal (gauche) conformational preference over the antiperiplanar (anti) arrangement in R-X-A-Y fragments, where A is an element of intermediate electronegativity (C, P, S), Y is an electronegative element, X is an atom with lone pairs, and R is an H or alkyl group<sup>1,53,54</sup> (Figure 2).

Scheme 3 includes the determination of the  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$  for methylthiomethyl derivatives **15** and **16** (Scheme 1) evaluated at the B3LYP/6-31G(d,p)//BP/DZVP2 level. The

(47) Mikolajczyk, M.; Graczyk, P. P.; Wiczorek, M. W. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1672.

(48) Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 692.

(49) (a) Mikolajczyk, M.; Graczyk, P. P.; Wiczorek, M. W.; Blaszczyk, J. *Heteroatom Chem.* **1992**, *3*, 625. (b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 369.

(50) Taylor, R.; Kennard, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5063.

(51) Perrin, C. L.; Armstrong, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6825.

(52) Bachrach, S. M. Population analysis and electron densities from Quantum Mechanics. In *Reviews in Computational Chemistry*; Lipkowitz, K. B., Boyd, D. B., Eds.; VCH Publishers: New York, 1994; p 171.

(53) Lemieux, R. U. In *Molecular Rearrangement*; de Mayo, P., Ed.; Interscience Publishers: New York, 1964; p 709.

(54) Krol, M. C.; Huige, C. J. M.; Altona, C. *J. Comput. Chem.* **1990**, *11*, 765.



Table 4. Experimental  $\Delta H^\circ$  versus Theoretical  $\Delta E$  values for 1,3-Dithiane Derivatives

group at C2	$\Delta H^\circ_{\text{experim}}$	ref	group at C2	$\Delta E$ calcd <sup>a</sup>	$\Delta E$ calcd <sup>b</sup>
P <sup>+</sup> Me <sub>2</sub> Cl <sup>-</sup>	0.0	43	P <sup>+</sup> Me <sub>3</sub>	-0.9	-0.6
P(O)Ph <sub>2</sub>	2.21	43	P(O)Me <sub>2</sub>	6.53	5.91
Cl	>3.5	54	Cl	4.59	3.23
SPh	1.51 <sup>a</sup> , -2.68 <sup>b</sup>	48 <sup>b</sup>	SMe	2.87	2.49

<sup>1</sup> At (BP+NLSCF)/DZVP2 level <sup>2</sup> At Becke3LYP/6-31G(d,p)//(BP + NLSCF)/DZVP2 level <sup>a</sup> In acetone-*d*<sub>6</sub> <sup>b</sup> In toluene-*d*<sub>8</sub>.

total energy pattern obtained with the pure functional is similar to that calculated with the hybrid functional. As expected, in the presence of stereoelectronic interactions, 15-*gauche* is more stable than 15-*anti* due to a  $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-Cl}$  stereoelectronic interaction. However, this trend is reversed when stereoelectronic interactions are deleted in the Lewis molecule because steric interactions are dominant. Evidently, due to the spherical nature of chloride atom, in both conformers an interaction of type  $n_{Cl} \rightarrow \sigma^*_{C-S}$ , analogous to RAE in cyclic systems is possible. However, it appears that, in this case, this interaction is of the same magnitude in both conformers.

This is not true for the equilibria between the three conformers of dithiomethylmethane (16, Scheme 3) because of the different geometry of the substituent. In conformer *gauche,gauche* (g,g Scheme 3) two  $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-S}$  stereoelectronic interactions are possible, but this arrangement brings about steric crowding, a factor that impacts the total energy and the energy of the Lewis molecule. In conformer *anti,gauche* (a,g), only one  $n_S \rightarrow \sigma^*_{C-S}$  is possible, but the steric crowding is diminished with respect to g,g, and finally, the *anti,anti* (a,a) conformer, where no stereoelectronic stabilizing interactions are possible and the steric interactions are avoided. The EDCAE between g,g and a,a conformer is 9.87 kcal/mol, which is larger than the  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$  between g,g and g,a conformers and g,a and a,a that would correspond to the combined magnitude of both effects.

Unfortunately, not many experimental enthalpic conformational preferences are known for comparison with the calculated energies for the compounds discussed here, but there are some values for closely related compounds. These values are summarized in Table 4.

Of course, theoretical calculations are not expected to quantitatively reproduce experimental results because the energetic properties are calculated for an isolated molecule in gas phase and at 0 K. In this case, it is important to notice that all phenyl groups in the original compounds were changed by methyl groups in the calculated molecules (for computational reasons). Nevertheless, the values are very close and reproduce the

energetic trends expected when the AE takes place. This speaks for the accuracy of density functional methods for the kind of molecules studied here.<sup>66,67</sup>

## Conclusions

The electronic delocalization contribution to the AE (EDCAE,  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$ ) obtained through the determination of the energy of the hypothetical Lewis molecules, calculated with NBO program,<sup>19</sup> allows the determination of the electronic delocalization contribution to the conformational equilibria of several 1,3-dioxanes and 1,3-dithianes. With this analysis, it is possible to differentiate the nature of the AE, whether of stereoelectronic or electrostatic origin. In all cases, the theoretical results agree with the experimental ones in terms of predicting the more stable conformer.

Thus, the determination of  $\Delta\Delta E_{\text{deloc}}$  (which includes only stereoelectronic interactions) differs from that obtained experimentally by the comparison with cyclohexane derivatives. This is because in cyclohexane derivatives, the geometry is modified, the stereoelectronic interactions decrease, and electrostatic interactions are substantially diminished. Applying eq 3 to the theoretical evaluation of conformational preferences, the aim of AE definition as an excess in the preference for the axial conformation is preserved. Finally, the use of EDCAE facilitates the study of cyclic and acyclic molecules. Thus, it proves to be a good index of stereoelectronic participation.

**Acknowledgment.** The authors deeply express their gratitude to the Dirección General de Servicios de Cómputo Académico (UNAM) for supercomputer CPU time, to CONACyT, grant 32420-E, Dirección General de Asuntos del Personal Académico (DGAPA), grant IN7200, to Dr. Rebeca López-García for the careful revision of this manuscript, and to referees for useful comments. F.C. and J.T. are grateful to CONACyT for financial support.

**Supporting Information Available:** The Cartesian coordinates with the computed total energies (Hartrees) for axial and equatorial conformers of compounds 1–14 and *anti,gauche* conformers of compounds 15 and 16.

JO000560G

(56) Arai, K.; Iwamura, H.; Oki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1975, 48, 3319. Oki, M.; Sugawara, T.; Iwamura, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1974, 47, 2457. Oki, M.; Endo, T.; Sugawara, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1975, 48, 2496.

(56) Delley, B. *J. Chem. Phys.* 1991, 94, 7245.

(57) Gill, P. M. W.; Johnson, B. G.; Pople, J. A.; Frisch, M. J. *Int. J. Quantum Chem. Symp.* 1992, 26, 319.